

Ipovitaminosi D e rischio cardiovascolare

Stato dell'arte e prospettive future

Le conoscenze disponibili suggeriscono la necessità di valutare la presenza o meno di una situazione carenziale, in particolare nei soggetti a maggior rischio di carenza quali gli anziani, soprattutto se costretti a casa o ricoverati

a cura di: **Pasquale De Luca**¹

con la collaborazione di: **Vito Sollazzo**², **Matteo Conte**¹, **Antonio De Luca**²

La carenza di vitamina D è associata a diverse malattie croniche, tra queste anche le malattie cardiovascolari. La mortalità cardiovascolare è inversamente correlata al livello serico di vitamina, ma l'esatto meccanismo con cui la vitamina D proteggerebbe dalla morte cardiovascolare rimane ancora oscuro. Forse è da ricercare in alcune azioni della vitamina come la soppressione del sistema renina-angiotensina, l'inibizione della trombosi, la protezione dalla calcificazione arteriosa, la riduzione della proliferazione dei linfociti e della produzione di citochine infiammatorie.

Introduzione

La carenza di vitamina D deve essere considerata un fattore di rischio cardiovascolare modificabile. La vitamina D, da sempre correlata alla salute dello scheletro, svolge un ruolo rilevante anche nel mantenimento della salute cardiovascolare. La carenza di vitamina D è associata infat-

ti a un aumento del rischio di ipertensione arteriosa, aterosclerosi, infarto miocardico e ictus. La vitamina D non è un semplice integratore, ma un ormone attivo su più fronti fisiopatologici, inclusi il sistema renina-angiotensina-aldosterone (Raas), il metabolismo lipidico, lo stato infiammatorio e la funzione endoteliale. La vitamina D è un modulatore sistemico e come tale deve essere valutata, dosata e utilizzata secondo logiche terapeutiche e non possiamo limitarci a somministrare dosaggi fissi a tutti: è necessario identificare i livelli basali, definire un target terapeutico e valutare l'effetto clinico, soprattutto in soggetti ad alto rischio, come i pazienti con insufficienza cardiaca. Così come la terapia marziale ha dato esiti positivi nei pazienti con scompenso, anche la supplementazione mirata di vitamina D potrebbe rivelarsi una leva terapeutica importante, con benefici concreti.

Occorre quindi una base scientifica condivisa per guidare la supplementazione di vitamina D in campo cardiovascolare, prospettando una strategia personalizzata, che considera la carenza basale, l'età, le comorbidità e integrando i concetti di medicina di precisione e fisiopatologia endocrina.

Discussione

L'analisi complessiva dei diversi tipi di studi più recenti che hanno valutato l'impatto della carenza di vitamina D e della sua eventuale supplementazione sui principali outcome cardiovascolari conferma una forte discrepanza tra i risultati degli studi osservazionali e quelli dei trial d'intervento. Laddove i primi, corroborati anche dai risultati dei più recenti studi di randomizzazione mendeliana, evidenziano con chiarezza e coerenza interna l'impatto negativo di una condizione di insufficienza e ancor di più di carenza di vitamina D, i secondi al contrario, sia pure con qualche eccezione, non supportano il potenziale beneficio derivante dalla supplementazione vitaminica e, quindi, non farebbero propendere per un ruolo causale della carenza vitaminica nel determinismo delle alterazioni metaboliche e cardiovascolari. L'impossibilità di dimostrare l'atteso effetto protettivo della correzione della carenza vitaminica rischia di generare e, di fatto, ha in certa misura generato una paralisi decisionale riguardo l'eventuale supplementazione vitaminica. Per fornire un contributo al superamento di questa impasse, poten-

¹ S.C. Medicina Interna
Ospedale "T. Masselli-Mascia"
S. Severo ASL FG

² S.C. Cardiologia Clinica e Interventistica
Ospedale "T. Masselli-Mascia"
S. Severo ASL FG

zialmente dannosa o anche molto dannosa per la salute dei pazienti, si offrono all'attenzione tre ordini di considerazioni.

La prima di queste riguarda la qualità e validità scientifica dei trial controllati e randomizzati ai fini della dimostrazione del rapporto "causale" tra carenza vitaminica e rischio cardiovascolare. A questo riguardo occorre prendere atto che già grossi trial come il VIDA (Vitamin D Assessment Study), il VITAL (VITamin D and Omega-3 Trial) e il D2D (The Vitamin D and Type 2 Diabetes) avevano fornito evidenza che la supplementazione di vitamina D, a scopo preventivo e non sostenuta dalla documentata presenza di insufficienza o carenza, non arrecava benefici convincenti: d'altra parte questi stessi studi, proprio in virtù del loro disegno sperimentale, non hanno potuto dimostrare se una supplementazione condotta in modo adeguato, in pazienti certamente carenti e con un monitoraggio nel tempo dei livelli di 25(OH)D conseguiti attraverso la supplementazione stessa, eserciti o meno un'azione protettiva. Né questo tipo di dimostrazione è stata prodotta dagli studi di intervento più recenti, in quanto a loro volta affetti dallo stesso tipo di limitazioni con l'aggiunta in molti casi di follow-up eccessivamente brevi e di numerosità insufficienti: fanno eccezione, peraltro, le meta-analisi di Ruiz-Garcia et al. e di Zhang et al. che hanno mostrato un possibile beneficio attraverso la selezione di trial di maggiore durata e con un numero più alto di partecipanti.

Il secondo ordine di considerazione riguarda la modalità di valutazione dell'esistenza o meno di una relazione causale tra un determinato fattore di rischio (nel nostro caso la carenza di vitamina D) e uno o più outcome predefiniti. A questo proposito è stato da alcuni autorevolmente suggerito, analogamente a quanto realizzato in relazione ad altre appli-

cazioni importanti della medicina preventiva, che l'analisi dei risultati dei trial controllati e randomizzati non debba essere il solo strumento di valutazione, ma che questa sia affiancata dall'analisi complessiva di tutti gli elementi di conoscenza disponibili. In particolare, si è fatto riferimento ai criteri di Hill, che chiamano in causa, in aggiunta ai risultati dei trial, il valore degli studi di osservazione tenendo in debito conto la forza delle associazioni eventualmente osservate, la loro consistenza, la relazione dose-risposta, la plausibilità biologica e la coerenza con i dati derivanti da studi di laboratorio e su modelli animali. Nel caso della carenza di vitamina D, l'analisi critica di tutti questi fattori depone a favore di una relazione causale con gli outcome cardiovascolari esaminati e di questo non è ragionevole non tener conto, soprattutto alla luce della raggiunta consapevolezza della grande difficoltà economica e pratica di progettare in futuro altri trial d'intervento che superino i limiti metodologici di quelli già disponibili. La terza e conclusiva considerazione riguarda la condotta pratica da seguire da parte del medico alla luce di quanto discusso sopra e delle conoscenze attuali. Laddove è evidente che la supplementazione di vitamina D non è da prendere in considerazione a prescindere dalla valutazione del suo stato nutrizionale, essendosi rivelata inefficace per gli outcome considerati in soggetti già vitamina D-repleti, le conoscenze attualmente disponibili suggeriscono la necessità di valutare l'esistenza o meno di una situazione carenziale di vitamina D, quanto meno in quella parte della popolazione che è a maggior rischio di carenza (soggetti anziani, specialmente se costretti a casa o ricoverati presso case di riposo e comunque tutti coloro che trascorrono poco tempo all'aria aperta), anche in relazione a condi-

zioni morbose croniche, cardiovascolari, oncologiche o di altro tipo.

Conclusioni

Sebbene negli ultimi anni, un numero crescente di studi si è concentrato in particolare sulla relazione tra vitamina D e malattie cardiovascolari, il legame è ancora poco chiaro.

Le ricerche finora condotte attraverso analisi genetiche, hanno dimostrato che le persone con carenza di vitamina D hanno maggiori probabilità di soffrire di malattie cardiovascolari rispetto a quelle con livelli sufficienti di vitamina D. Inoltre, nei soggetti con le concentrazioni più basse il rischio di malattie cardiache era più del doppio di quello osservato nei soggetti con concentrazioni sufficienti.

Alla luce di questi risultati - suggeriscono i ricercatori - una correzione dei livelli di vitamina D in soggetti carenti, attraverso l'alimentazione o integratori specifici, potrebbe ridurre l'incidenza a livello globale delle malattie cardiovascolari e l'onere di queste sulla sanità pubblica.

Comprendere la connessione tra bassi livelli di vitamina D e malattie cardiovascolari - spiegano i ricercatori - è particolarmente importante, data la prevalenza globale di questa malattia che uccide circa 17.9 milioni di persone all'anno. Gli studi hanno dimostrato in definitiva un'associazione tra carenza di vitamina D ed eventi cardiovascolari, suggerendo che la correzione dei livelli di questa vitamina potrebbe rappresentare una strategia economica ed efficace per ridurre la mortalità per infarti e ictus a livello globale.



Attraverso il presente **QR-Code** è possibile visualizzare con tablet/smartphone la bibliografia