

Carenza di vitamina D e malattie cardiovascolari

Luca Mascitelli¹, Mark R. Goldstein², Francesca Pezzetta³

Riassunto. Il crescente diffuso spostamento degli esseri umani da un ambiente naturale all'aria aperta verso uno stile di vita al chiuso e sedentario, insieme con le raccomandazioni di evitare un'esposizione diretta al sole per il rischio di cancro cutaneo, ha indotto una globale carenza di vitamina D.

Tradizionalmente, la vitamina D è stata associata prioritariamente alla salute ossea. Tuttavia, è divenuto evidente che uno stato adeguato di vitamina D è importante per la funzione ottimale di molti organi e tessuti corporei, compreso il sistema cardiovascolare. L'insufficienza di vitamina D sembra predisporre a ipertensione, diabete e sindrome metabolica, ipertrofia ventricolare sinistra, scompenso cardiaco, infiammazione vascolare cronica. Attraverso i trial randomizzati in corso si potrà meglio investigare la relazione tra livelli basali di vitamina D, dosi necessarie di supplementazioni di vitamina D ed eventi cardiovascolari; tuttavia, un'evidenza sempre crescente suggerisce che correggere una insufficienza di vitamina D, provvedimento semplice, ben tollerato e molto economico, agisce favorevolmente sulla morbilità e mortalità delle malattie cardiovascolari, oltre a prevenire le più comuni malattie cronic-degenerative.

Parole chiave. Malattie cardiovascolari, vitamina D.

Summary. *The relationship between the vitamin D insufficiency and the development of cardiovascular disease.*

The increasing worldwide displacement from the natural outdoor environment of human beings to an indoor sedentary lifestyle, along with the recommendation to avoid any direct sun exposure because of the risk of skin cancer, has resulted in a global pandemic of vitamin D insufficiency. Traditionally, vitamin D has been associated primarily with bone health. However, it has become evident that adequate vitamin D status is important for optimal function of many organs and tissues throughout the body, including the cardiovascular system. Vitamin D insufficiency seems to predispose to hypertension, diabetes and the metabolic syndrome, left ventricular hypertrophy, heart failure, and chronic vascular inflammation. The relationship between baseline vitamin D status, dose of vitamin D supplements, and cardiovascular events remains to be investigated by ongoing randomized trials; however increasing evidence suggests that the provision of a simple, well-tolerated, and inexpensive correction of vitamin D insufficiency favourably affects the morbidity and mortality of cardiovascular disease along with the prevention of the most common chronic degenerative diseases.

Key words. Cardiovascular disease, vitamin D.

Dio disse: "Sia la luce!". E la luce fu.
Dio vide che la luce era cosa buona
e separò la luce dalle tenebre.

(Genesi 1:3-4)

Introduzione

Da una prospettiva teleologica, gli esseri umani sono stati disegnati attraverso una selezione naturale per vivere in un ambiente tropicale con esposizione regolare alla luce del sole di tutta la superficie corporea per la maggior parte della giornata. In contrasto, i moderni esseri umani coprono di norma tutto il corpo con l'eccezione di circa il 5% della superficie cutanea, ed è raro per noi trascorrere molto tempo alla luce del sole con ampia porzione corporea scoperta. La nostra evoluzione ci ha quindi disegnati per vivere in presenza di molta più vitamina D di quanta ne otteniamo oggi.

Infatti, la vitamina D può essere a tutti gli effetti considerata la "vitamina del sole".

La struttura della vitamina D venne identificata da Windaus circa 80 anni fa, ma la prima evidenza di possibili alterazioni indotte dalla deficienza di un fattore associato all'esposizione del sole è avvenuta durante la rivoluzione industriale in Nord Europa nella seconda metà del diciottesimo secolo. Nelle città coperte da una coltre di inquinanti cagionata dalla combustione del carbone, i bambini iniziarono a sviluppare dall'età di 2 anni gravi ritardi di crescita e deformità dello scheletro.

¹Servizio Sanitario, Comando Brigata Alpina "Julia", Udine; ²Fountain Medical Court, Bonita Springs, Florida, USA;

³Servizio di Cardiologia, Ospedale di Tolmezzo.
Pervenuto il 30 novembre 2009.

Nel 1822, a Varsavia, Sniadecki riconobbe l'associazione tra perdita di irradiazione di luce solare e rachitismo, ma solo nel 1919 Huldschinsky riportò una cura efficace del rachitismo dopo 3 mesi di esposizione alle radiazioni ultraviolette di una lampada a mercurio¹. La connessione tra l'esposizione alla luce solare o alla radiazione artificiale ultravioletta e la cura del rachitismo condusse all'idea di irradiare vari cibi. Si iniziò così ad irradiare il latte fortificato con provitamina D. La fortificazione di cibo negli anni 30 condusse alla virtuale eradicazione del rachitismo. Da allora, si è pensato che i più grandi problemi conseguenti a deficit di vitamina D fossero risolti. Tuttavia, il rachitismo può essere considerato solo la punta dell'iceberg dello stato deficitario di vitamina D. Anche ai nostri giorni si riscontra non raramente un deficit di vitamina D sia nei bambini che negli adulti. Nella vita uterina e nella fanciullezza, una carezza di vitamina D può causare ritardo di crescita e deformità scheletriche, mentre negli adulti può precipitare o esacerbare osteopenia ed osteoporosi, causare osteomalacia e debolezza muscolare, nonché aumentare il rischio di fratture e cadute.

La scoperta che la maggior parte dei tessuti e delle cellule corporee possiede recettori della vitamina D (VDR) e che molte cellule contengono la macchina enzimatica per convertire la principale forma circolante di vitamina D, 25-idrossivitamina D [25(OH)D], nella forma attiva, 1,25-diidrossivitamina D [1,25(OH)₂D], ha aperto nuovi scenari sulla comprensione della funzione di questa vitamina, oltre che dei suoi effetti principali sull'apparato muscolo-scheletrico. Sta diventando sempre più evidente il ruolo determinante della vitamina D sulla prevenzione di malattie croniche, quali tumori, malattie autoimmunitarie, infezioni e patologie cardiovascolari².

Fisiologia della vitamina D

In natura esistono varie forme di vitamina D, ma quelle di maggiore importanza sono due: la vitamina D₂ (ergocalciferolo) e la vitamina D₃ (colecalciferolo); esse sono liposolubili e considerate equivalenti ed intercambiabili³. La vitamina D₂ si trova nelle piante ed è il prodotto dell'irradiazione ultravioletta B (UVB) (lunghezza d'onda tra 290 e 315 nm) dell'ergosterolo. L'esposizione all'irradiazione solare UVB converte anche il 7-deidrocolesterolo (provitamina D) nella pelle a provitamina D₃ ed immediatamente dopo in vitamina D₃.

Un'eccessiva esposizione solare non può in ogni modo causare intossicazione di vitamina D, perché ogni eccesso, rispetto al fabbisogno corporeo, di vitamina D₃ è convertito dalla stessa irradiazione UVB in isomeri biologicamente inerti.

Gli uomini possono quindi ottenere vitamina D dall'esposizione diretta alla luce del sole, dalla dieta e da supplementi dietetici.

La vitamina D così ottenuta è metabolizzata nel fegato a 25(OH)D, i cui valori ematici sono usati per determinare lo stato individuale di vitamina D; 25(OH)D è metabolizzata nei reni dall'enzima 1-idrossilasi nella sua forma attiva 1,25(OH)₂D. Sebbene quest'ultima rappresenti la forma attiva di vitamina D, i suoi livelli sierici non correlano

con lo stato globale della vitamina D e normalmente non sono clinicamente utili. La produzione renale di 1,25(OH)₂D è strettamente regolata dai livelli ematici di paratormone, calcio e fosforo. L'efficienza dell'assorbimento renale di calcio ed intestinale di calcio e fosforo è aumentata dalla presenza di 1,25(OH)₂D; quest'ultima induce anche l'espressione dell'enzima 24-idrossilasi che catabolizza sia 25(OH)D che 1,25(OH)₂D in acido calcitroico, forma idrosolubile e biologicamente inattiva, escretata nella bile.

La vitamina D, nella forma di 1,25(OH)₂D, può essere considerata un ormone perché è prodotta prevalentemente in un organo (il rene) per poi circolare in tutto il corpo, dove interagisce virtualmente con ogni organo. La 1,25(OH)₂D circolante attraversa la membrana cellulare ed il citoplasma e raggiunge il nucleo dove si lega al VDR. Questo specifico recettore, legato a 1,25(OH)₂D, si lega a sua volta al recettore-acidoxo retinoico e serve come fattore di trascrizione nucleare, regolando la funzione dei geni ed inducendo la sintesi proteica². La 1,25(OH)₂D direttamente od indirettamente regola centinaia di geni, compresi quelli coinvolti nella produzione di renina e di insulina, nel rilascio di citochine linfocitarie, nella produzione dell'antibiotico naturale catelicidina da parte dei macrofagi, nella crescita e proliferazione di cellule muscolari lisce vascolari e di cardiomiociti².

Definizione di stato deficitario di vitamina D

Sebbene non vi sia consenso sui livelli sierici ottimali di 25(OH)D, uno stato deficitario di vitamina D è definito dalla maggior parte degli esperti come valori di 25(OH)D inferiori a 20 ng/ml, ovvero circa 50 nmol/l [1 ng/ml di 25(OH)D corrisponde a 2.496 nmol/l di 25(OH)D].

I valori di 25(OH)D sono inversamente associati con i livelli di paratormone fintanto che i primi raggiungono valori di 70-100 nmol/l, punto in cui il livello di ormone paratiroideo inizia a livellarsi al suo nadir⁴. Inoltre, si è visto che il trasporto di calcio intestinale aumentava del 45-65% in donne i cui livelli di 25(OH)D erano aumentati da valori medi di 50 a 80 nmol/l⁵. Visti questi dati [fermo restando che valori di 25(OH)D inferiori a 50 nmol/l, che possono essere associati a grave alterazione del metabolismo osseo, rappresentano una deficienza di vitamina D quale vero e proprio stato carenziale], livelli di 25(OH)D da 50 a 75 nmol/l possono essere considerati indicativi di un'insufficienza relativa di vitamina D. Conseguentemente, solo un livello superiore a 75 nmol/l può essere considerato suggestivo di sufficiente stato di vitamina D. Sulla scorta di tali definizioni, è stato stimato che più di un miliardo di persone nel mondo abbiano uno stato di deficienza o insufficienza di vitamina D⁶.

I fattori di rischio per deficienza/insufficienza di vitamina D includono: inadeguata esposizione al sole e/o uso di creme solari (una crema solare con protezione 15 blocca circa il 99% della produzione cutanea di vitamina D); pelle scura ed età avanzata (minor efficienza produttiva cutanea); ridotta attività fisica all'aria aperta (condizione subita, ad esempio, dai ricoverati in lungodegenze); aumentata distanza dall'equatore; stagione invernale; inquinamento; fumo di sigaretta (alterato metabolismo); obesità

(ridotta biodisponibilità di vitamina, sequestrata nel grasso); sindromi da malassorbimento; patologie renali ed epatopatie croniche; assunzione di farmaci che accelerano il metabolismo di $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, come anticonvulsivanti, corticosteroidi, farmaci antirigetto ed antivirali.

D'altro canto, bisogna considerare che qualsiasi agente in grado di elicitare un effetto biologico può diventare dannoso se la sua assunzione è sufficientemente elevata. Infatti, sebbene abbia una lunga storia di applicazione clinica sicura sia negli umani che negli animali da esperimento, la vitamina D può diventare tossica quando assunta a dosi molto elevate. Alte concentrazioni di vitamina D sono tossiche nei ratti e sono state usate come veleno: 40000 U.I. possono uccidere un ratto⁷ (dose equivalente dal punto di vista ponderale a 7-10 milioni di U.I. per un uomo di 70 kg). I meccanismi tossici correlati con un'elevata assunzione di vitamina D sono legati all'indotta ipercalcemia.

Il rischio potenziale legato alla supplementazione di vitamina D dovrebbe essere valutato in base ai valori di $25(\text{OH})\text{D}$ raggiunti, il cui limite fisiologico appare essere circa 220 nmol/l, perché rappresenta approssimativamente l'apice dei valori medi riscontrati in uomini ben esposti alla luce solare, come contadini o bagnini al termine della stagione estiva⁸. La prospettiva teleologica dell'evoluzione dell'essere umano accennata precedentemente implica che i valori massimi di $25(\text{OH})\text{D}$ raggiungibili dall'esposizione alla luce solare sono non soltanto sicuri, ma ottimali, perché è ampiamente accettato che il "concetto paleolitico di nutrizione" considera le condizioni della nostra evoluzione come un punto di riferimento per gli standard nutritivi moderni⁹.

I livelli di vitamina D derivata dall'effetto della luce solare rappresentano il fabbisogno dell'organismo; infatti, visti i meccanismi di auto-limitazione nella sua produzione, non sono stati mai riportati episodi di tossicità da vitamina D in seguito ed esposizione alla luce del sole.

È stato suggerito che la più bassa concentrazione di $25(\text{OH})\text{D}$ in grado di causare ipercalcemia sia superiore a 500 nmol/l¹⁰. Tuttavia, come margine di sicurezza, si considera stato di intossicazione di vitamina D quando i valori di $25(\text{OH})\text{D}$ superano i 150 ng/ml (374 nmol/l). Quale rassicurazione, si deve considerare che l'assunzione di 1000 U.I./die di vitamina D eleva i valori di $25(\text{OH})\text{D}$ di 15-25 nmol/l e che dosi di 10000 U.I./die assunte per 5 mesi non hanno causato alcuna tossicità¹¹. Tuttavia, in pazienti con malattie granulomatosi croniche (come la sarcoidosi o la tubercolosi) o con malattie linfoproliferative può svilupparsi una forma di tossicità per assunzioni di quantità relativamente basse di vitamina D a causa della concomitante produzione extrarenale di $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, produzione verosimilmente indotta dai macrofagi, che può provocare più facilmente ipercalcemia ed ipercalcemia². In ogni caso, anche in questi pazienti è opportuno evitare uno stato deficitario di vitamina D con iperparatiroidismo secondario, mantenendo i valori di $25(\text{OH})\text{D}$ tra 50 e 75 nmol/l.

Vitamina D e patologia cardiovascolare

La patologia cardiovascolare e l'osteoporosi sono malattie comuni negli anziani ed è stato postulato che esse possano essere correlate^{12,13}.

È noto che un deficit di vitamina D è comune negli anziani ed è associato al rischio di osteoporosi. D'altro canto, è facile constatare che livelli sierici di $25(\text{OH})\text{D}$ variano durante l'anno, con la latitudine e l'altitudine, verosimilmente quale risultato della diversa esposizione alla luce solare¹⁴. È interessante rilevare come il rischio di sviluppare malattie cardiovascolari sia più elevato in aree a maggior latitudine geografica e durante i mesi invernali in associazione a valori più bassi di $25(\text{OH})\text{D}$ ¹⁴.

Vitamina D e fattori di rischio cardiovascolare

Diversi meccanismi possono giustificare l'associazione tra deficit di vitamina D e malattie cardiovascolari. Ad esempio, è noto che una deficienza/insufficienza di vitamina D è associata con obesità, intolleranza glucidica, sindrome metabolica, fumo, ipertensione e dislipidemia¹⁵.

In un'indagine rappresentativa della popolazione statunitense (NHANES III), le prevalenze di ipertensione [odds ratio (OR) 1,30], diabete (OR 1,98), obesità (OR 2,29) ed ipertrigliceridemia (OR 1,47) sono risultate tutte significativamente più elevate nei quartili più bassi rispetto a quelli più alti di $25(\text{OH})\text{D}$ sierica¹⁶.

DIABETE

In molti studi è stata dimostrata un'associazione diretta tra insulinoresistenza e bassi valori sierici di $25(\text{OH})\text{D}$ ^{17,18}, ed un'associazione inversa con l'assunzione di vitamina D¹⁹. Una recente meta-analisi di studi osservazionali²⁰ ha rilevato un'evidente associazione inversa tra valori sierici di $25(\text{OH})\text{D}$ e prevalenza di diabete mellito di tipo 2. Alcuni trial clinici confermano questa evidenza²¹. Tuttavia, sebbene promettenti, i risultati degli studi riguardanti la supplementazione di vitamina D per la prevenzione del diabete sono limitati dalla ridotta durata dei trial, dal basso numero di individui studiati, da diverse formulazioni di supplementi di vitamina D, a volte associata all'assunzione di calcio, e dalla presenza di analisi *post-hoc*²².

IPERTENSIONE

Analisi dei dati provenienti dal NHANES-III mostrano che bassi livelli di $25(\text{OH})\text{D}$ sono associati con valori più alti di pressione arteriosa²³. Studi su animali hanno fornito evidenza che la vitamina D esercita un'azione regolatoria negativa sul sistema renina-angiotensina-aldosterone^{24,25}.

Queste osservazioni hanno condotto all'esecuzione di due trial randomizzati per studiare gli effetti della supplementazione con vitamina D sulla pressione sanguigna^{26,27}. Entrambi gli studi hanno raggiunto una significativa riduzione della pressione sistolica sebbene le formulazioni e le dosi assunte differivano grandemente (800 U.I. di vitamina D₃ nel primo studio²⁶, ed un'unica somministrazione di 100000 U.I. di vitamina D₂ nel secondo²⁷). Inoltre, entrambi i trial sono stati condotti per sole 8 settimane, per cui non è chiaro quale sarebbe potuto essere l'effetto antiipertensivo della vitamina D nel lungo periodo.

SINDROME METABOLICA

Poiché i singoli componenti di intolleranza glucidica, ipertrigliceridemia, obesità ed ipertensione sono associati con bassi livelli di 25(OH)D, non desta meraviglia che in molti studi la deficienza di vitamina D è anche associata alla sindrome metabolica. Nello stesso NHANES III, la possibilità di avere una sindrome metabolica, dopo aggiustamenti statistici multipli, diminuiva progressivamente all'aumentare dei quintili di 25(OH)D sierica²⁸.

Nelle donne arruolate dallo studio Women's Health Initiative (WHI), l'assunzione con la dieta di vitamina D è risultata inversamente associata con la prevalenza di sindrome metabolica²⁹. Nello stesso studio WHI, la supplementazione con calcio e vitamina D è risultata avere un piccolo, ma significativo, effetto sulla prevenzione di aumento ponderale³⁰, confermando come l'obesità possa essere associata con alterazioni del sistema endocrino correlato alla vitamina D³¹.

IPERPARATIROIDISMO

La deficienza cronica di vitamina D causa iperparatiroidismo secondario che a sua volta può mediare molti degli effetti negativi cardiovascolari riconducibili al deficit di vitamina D. Come già accennato, la soglia che induce aumento di paratormone è un livello di 25(OH)D < 75 nmol/l. Ulteriori decrementi di concentrazioni sieriche di 25(OH)D inducono un proporzionale aumento di paratormone per il mantenimento di adeguati livelli di calcio ematico e corporeo.

Il deficit di vitamina D può ridurre l'assorbimento di calcio intestinale in misura superiore al 50%³². La conseguente diminuzione della calcemia induce rilascio di paratormone che corregge rapidamente i livelli di calcemia attraverso la mobilizzazione di calcio dall'osso, l'aumentato riassorbimento di calcio dai tubuli renali, e inducendo un'aumentata sintesi renale di 1,25(OH)₂D.

Gli effetti cardiovascolari dell'iperparatiroidismo primario sono stati evidenziati in uno studio che ha riportato una diminuzione del 40% del rischio di infarto miocardico, di *ictus* e mortalità globale in pazienti che avevano subito una paratiroidectomia rispetto all'osservazione³³. In uno studio osservazionale di anziani, si è visto inoltre che elevati livelli di paratormone sono associati ad un raddoppio della mortalità durante il follow-up rispetto a soggetti con valori normali di ormone paratiroideo³⁴.

L'elevazione dei livelli di paratormone è associata con aumento di pressione arteriosa e contrattilità miocardica che può portare ad ipertrofia, apoptosi e fibrosi a livello di ventricolo sinistro e di cellule muscolari lisce della tunica media della parete vascolare³⁵. Un deficit di vitamina D e/o un aumento di paratormone predispongono anche alla calcificazione di valvole cardiache, *annulus* mitralico e miocardico, soprattutto in pazienti con insufficienza renale cronica moderata-severa³⁶. In particolare, il marcato aumento di rischio cardiovascolare nell'insufficienza renale cronica può essere parzialmente mediato da livelli inadeguati di vitamina D. Pertanto non sorprende constatare come la deficienza di vitamina D risulti associata ad aumento di mortalità in pazienti con insufficienza renale cronica³⁷ e come la supplementazione di vitamina D possa migliorarne gli esiti.

Recenti studi osservazionali di pazienti con insufficienza renale cronica ed iperparatiroidismo hanno evidenziato che la somministrazione orale di 1,25(OH)₂D₃ (calcitriolo), ovvero la forma attivata di vitamina D, era significativamente associata ad una migliorata sopravvivenza³⁸.

Uno studio controllato con placebo di 30 pazienti con insufficienza renale cronica, in attesa di trattamento dialitico e con iperparatiroidismo secondario, ha mostrato che il trattamento con 1,25(OH)₂D₃ migliorava la funzione diastolica ventricolare sinistra³⁹. Infine, analoghi della vitamina D usati in pazienti in trattamento dialitico hanno migliorato la sopravvivenza⁴⁰.

Vitamina D, infiammazione, colesterolo e terapia con statine

La 1,25(OH)₂D è un potente immunomodulatore² ed esercita un ruolo fondamentale nella risposta alle infezioni, nell'inibizione della cancerogenesi e nel controllo delle malattie autoimmunitarie.

La vitamina D può infatti modulare positivamente l'attività infiammatoria di malattie come la sclerosi multipla e la spondilite anchilosante, nelle quali è stata dimostrata una diminuzione dei livelli dei marker di infiammazione (citochine, proteina C reattiva, VES) con i più alti livelli sierici di 25(OH)D o dopo supplementazione⁴¹⁻⁴³. Inoltre, in due piccoli trial clinici si è evidenziato che la supplementazione con vitamina D ha indotto una diminuzione dei valori di proteina C reattiva^{44, 45}. In particolare, in uno studio effettuato in pazienti con scompenso cardiaco, la supplementazione con vitamina D ha migliorato il profilo delle citochine infiammatorie⁴⁶.

È quindi evidente come l'azione immunoregolatoria della vitamina D possa essere coinvolta anche nella prevenzione dello sviluppo della malattia aterosclerotica. Infatti, l'aterosclerosi può essere considerata una malattia infiammatoria cronica dell'intima arteriosa in risposta a vari insulti, soprattutto meccanici⁴⁷.

Nonostante sia diffuso (tanto da diventare pressoché assiomatico) il concetto che identifica l'aterogenesi con l'ipercolesterolemia, sussiste tuttora una controversia riguardo all'eziologia e alla patogenesi dell'aterosclerosi soprattutto riguardo al ruolo di colesterolo e lipidi^{48, 49}. È noto che si possa soffrire di un evento coronarico nonostante bassi livelli di colesterolo, livelli che rientrano ampiamente nei valori auspicati dalla linee-guida correnti. Infatti, in uno studio osservazionale, metà dei pazienti ospedalizzati per infarto acuto del miocardio avevano valori di colesterolo LDL all'ammissione inferiori a 100 mg/dl, e valori di LDL <70 mg/dl erano presenti nel 17,6% dei soggetti⁵⁰. In questo studio è da notare che alcuni dei pazienti con infarto acuto del miocardio avevano valori di LDL all'ammissione di 20 mg/dl⁵⁰! D'altronde, le recenti tecniche non invasive di imaging per la valutazione delle placche aterosclerotiche coronariche hanno dimostrato l'assenza di correlazione tra valori di colesterolo LDL e prevalenza e progressione di placche calcifiche e non calcifiche in un numero elevato di uomini e donne di varia età e diversa etnia⁵¹. È quindi evidente che l'ipercolesterolemia non rappresenta una *causa sine qua non* per lo sviluppo di aterosclerosi, e può essere eventualmente considerata solo un fattore accelerante lo sviluppo di eventi senza un'influenza marcata sulla mortalità.

Infatti, da un altro studio che ha valutato il peso prognostico dei valori di colesterolemia, risulta che fra i pazienti ospedalizzati per infarto miocardico erano proprio quelli con valori di LDL < 105 mg/dl ad avere una mortalità doppia rispetto ai soggetti con valori superiori a questa soglia⁵².

D'altro canto, la più forte riduzione di rischio di mortalità totale (70%) nell'ambito dei trial randomizzati nella prevenzione cardiovascolare secondaria si è avuta con l'effettuazione di dieta mediterranea nel Lyon Heart Study, nel quale questo straordinario risultato è stato ottenuto senza significative variazioni di colesterolemia⁵³.

È quindi plausibile che molti dei benefici delle statine nella prevenzione degli eventi cardiovascolari (in effetti sarebbe più corretto parlare di ritardo di comparsa degli eventi), peraltro molto enfatizzati⁴⁹, derivino da azioni indipendenti dal loro effetto ipocolesterolemizzante⁵⁴. In quest'ambito, è stato ipotizzato che l'effetto delle statine possa essere mediato da un'aumentata azione della vitamina D verosimilmente indotta da una stimolazione dei VDR⁵⁵ o da una ridotta inattivazione della vitamina D stessa; infatti, la terapia con statine può aumentare i livelli sierici di 25(OH)D^{56,57}, nonostante essa inibisca la sintesi del colesterolo, che rappresenta un precursore della vitamina D. Tutto ciò può giustificare l'assenza di un effetto negativo (o addirittura un effetto benefico, almeno nel breve periodo) dell'assunzione di statine sulle fratture ossee⁵⁸, nonostante l'ipercolesterolemia rappresenti un fattore protettivo nei confronti delle fratture in donne in menopausa a rischio di osteoporosi⁵⁹. Tuttavia, l'azione stimolante sulla vitamina D da parte delle statine non riesce sempre a compensare gli effetti negativi che esse possono indurre attraverso la deplezione di colesterolo a livello della membrana cellulare⁶⁰.

Come le statine hanno un maggiore, se non esclusivo, effetto nei pazienti con elevato stato infiammatorio⁶¹, così è ipotizzabile che l'azione delle statine sia più evidente in condizioni di insufficienza di vitamina D, condizioni che invece richiederebbero prioritariamente un'appropriata supplementazione vitaminica. Quest'ipotesi andrebbe verificata in studi randomizzati che, comunque, difficilmente vedranno la luce, visto il bassissimo costo della vitamina D (composto non brevettabile) ed il conseguente scarso interesse delle aziende farmaceutiche nell'esecuzione di un simile confronto. La possibilità che la vita stessa possa essere considerata una situazione di stato carenziale di statine⁶² suona quasi blasfema, se si considera che gli effetti di questi farmaci di sintesi possono essere mediati dall'azione della vitamina D, la vitamina del sole, quest'ultimo rappresentando il dono più grande fornito da madre natura.

Vitamina D e patologia cardiovascolare subclinica

L'evidenza di un'associazione tra bassi livelli di vitamina D e malattia aterosclerotica subclinica è molto forte.

Uno studio su 390 pazienti con diabete mellito di tipo 2 e su 390 controlli senza diabete ha mostrato che i soggetti con bassi livelli di 25(OH)D (inferiori a 37,5 nmol/l) avevano globalmente un significativo aumento dello spessore intima-media carotidea rispetto a coloro con sufficienti concentrazioni di vitamina D⁶³. Un ulteriore interessante rilievo, in questo studio, è che i pazienti diabetici avevano più frequentemente bassi valori di 25(OH)D rispetto ai non diabetici. Inoltre, in uno studio di 173 individui a rischio medio-alto di cardiopatia ischemica si è riscontrato che livelli di 1,25(OH)₂D erano inversamente correlati con la calcificazione coronarica valutata con tomografia computerizzata ad emissione di fascio di elettroni⁶⁴. Medesimi risultati sono stati trovati in uno studio di 283 soggetti ad alto rischio⁶⁵. La deficienza di vitamina D può quindi rappresentare il fattore che spiega l'associazione tra osteoporosi e calcificazione vascolare⁶⁶.

Vitamina D ed eventi cardiovascolari

Vista l'associazione tra stato deficitario di vitamina D e fattori di rischio, è intuibile che in soggetti con eventi vascolari sia riscontrabile una più alta prevalenza di deficienza di vitamina D.

In uno studio prospettico di 1739 soggetti partecipanti al Framingham Offspring Study⁶⁷, gli individui con bassi livelli di 25(OH)D (inferiori a 37,5 nmol/l) avevano il 62% di maggiore incidenza di malattie cardiovascolari, quali infarto del miocardio, insufficienza coronarica e scompenso cardiaco rispetto a coloro con livelli di 25(OH)D di almeno 37,5 nmol/l.

Nel WHI, la supplementazione con 1000 mg di calcio insieme a 400 U.I. di vitamina D confrontata con placebo non è riuscita a ridurre l'incidenza di infarto miocardico, ischemia cerebrale, ospedalizzazioni per scompenso cardiaco e mortalità cardiovascolare⁶⁸. Tuttavia, gravi limitazioni dello studio, quali i bassi livelli di vitamina D assunti, la potenziale azione negativa sugli eventi cardiovascolari della concomitante somministrazione di calcio, l'assenza di misurazione dei livelli sierici di 25(OH)D e/o di 1,25(OH)₂D nel braccio randomizzato a vitamina D rendono estremamente difficoltosa l'interpretazione dei risultati.

In uno studio caso-controllo tra i partecipanti maschi dello studio Health Professionals Follow-up⁶⁹, gli uomini con bassi valori di 25(OH)D ($\leq 37,5$ nmol/l) avevano un rischio relativo di infarto miocardico di 2,09 [95% intervallo di confidenza (IC) 1,24-3,54] rispetto a coloro con valori di 25(OH)D considerati sufficienti (≥ 75 nmol/l), dopo aggiustamenti per diversi fattori, anche correlati con lo stile di vita.

Sono stati recentemente pubblicati i dati sull'associazione tra vitamina D e mortalità totale e cardiovascolare provenienti da uno studio prospettico di coorte relativo a 3258 soggetti consecutivi in attesa di eseguire un esame coronarografico⁷⁰.

Durante un follow-up medio di 7,7 anni, 737 pazienti (22,6%) sono morti; tra essi si sono registrate 463 morti cardiovascolari. Il rischio [hazard ratio (HR)] aggiustato per vari parametri, relativo ai pazienti nei due quartili più bassi di 25(OH)D (19,3 e 33,3 nmol/l di media) rispetto ai pazienti nel quartile più alto (71 nmol/l), era più alto sia riguardo alla mortalità totale (HR 2,08; 95% IC 1,60-2,70, e HR 1,53; 95% IC 1,17-2,01, rispettivamente) sia alla mortalità cardiovascolare (HR 2,22; 95% IC 1,57-3,13, e HR 1,82; 95% IC 1,29-2,58, rispettivamente).

In un altro recentissimo studio prospettico di 3408 soggetti di età superiore a 65 anni nell'ambito del NHANES III, durante un follow-up medio di 7,3 anni è stata dimostrata una significativa associazione inversa tra livelli basali di 25(OH)D e rischio di mortalità totale, soprattutto cardiovascolare⁷¹. L'associazione è risultata evidente [rischio di mortalità raddoppiato con livelli di 25(OH)D <25 nmol/l] e lineare con i valori di vitamina D e indipendente da fattori demografici ed altri fattori di rischio cardiovascolare. Di rilievo, in questo studio⁷¹, è che la presenza di iperlipidemia, in particolare una colesterolemia non HDL ≥ 160 mg/dl, era correlata in modo significativamente inverso alla mortalità totale (15% di riduzione di rischio relativo di morte), e non correlata alla mortalità cardiovascolare.

D'altronde, una tendenza verso una più bassa mortalità era stata già osservata nel British Vitamin D Intervention Trial⁷², nel quale un gruppo di soggetti aveva ricevuto una capsula contenente 100000 U.I. di vitamina D₃ ogni 4 mesi per 5 anni (corrispondenti a circa 840 U.I. di vitamina D al giorno). In un'analisi di sottogruppi, le concentrazioni sieriche di 25(OH)D erano più alte di 21 nmol/l nel gruppo che assumeva vitamina D rispetto al gruppo placebo. I rischi relativi di incidenza di patologie cardiovascolari, cancro, e cancro del colon retto sono risultati rispettivamente 0,90 (0,77-1,06), 1,11 (0,86-1,42) e 1,02 (0,60-1,74). Tuttavia, per la mortalità per singole cause, questi rapporti erano rispettivamente 0,84 (0,65-1,20), 0,86 (0,61-1,20) e 0,62 (0,24-1,60). Da questi dati si evince che, sebbene non significativo, il rischio di incidenza di malattie è risultato essere vicino a 1, mentre il rischio di mortalità è risultato sempre inferiore, suggerendo che l'effetto protettivo della vitamina D a queste dosi è efficace più sul rischio di mortalità cardiovascolare e per cancro che sulla incidenza di malattie. A conferma di ciò, una meta-analisi di trial clinici è giunta alla conclusione che la supplementazione con vitamina D riduce del 7% di media la mortalità in adulti di mezza età e anziani durante un'osservazione media di 5,7 anni⁷³. Negli studi considerati in questa meta-analisi, la dose giornaliera di vitamina D assunta variava da 300 a 2000 U.I., con una media di 528 U.I.; nei pazienti che avevano assunto vitamina D, le concentrazioni sieriche di 25(OH)D erano aumentate di 40 nmol/l, mentre nel gruppo controllo erano diminuite di 6,5 nmol/l. Sebbene gli autori non siano riusciti a valutare le cause specifiche di mortalità, l'ef-

fetto relativamente immediato e di grandezza sufficiente ad influenzare la mortalità totale suggerirebbe un rilevante effetto protettivo sulla mortalità cardiovascolare⁷³.

Vitamina D e scompenso cardiaco

I citati dati sperimentali sull'azione regolatoria della vitamina D sul sistema renina-angiotensina-aldosterone^{24, 25}, associati alla sua azione immunomodulatoria² indicano, come suggerito da diverse evidenze cliniche, che adeguati livelli di vitamina D possono contribuire anche alla prevenzione dello scompenso cardiaco.

Recentemente, in uno studio⁷⁴ di 60 pazienti (43 uomini e 17 donne) con frazione di eiezione ventricolare sinistra $\leq 40\%$, la distanza percorsa camminando in 6 minuti (six-minute walking test), test usato in pazienti scompensati per la valutazione degli esiti funzionali cardiaci, è risultata direttamente correlata con i valori di 25(OH)D. Uno studio caso-controllo⁷⁵ ha mostrato che stili di vita normalmente associati con uno stato adeguato di vitamina D (essere soci di un gruppo sportivo, frequente esposizione estiva al sole, vita in campagna) erano meno presenti nell'anamnesi di soggetti con scompenso cardiaco rispetto ai controlli sani. Valori molto bassi di vitamina D sono riscontrati frequentemente in pazienti con scompenso cardiaco avanzato; tra essi, gli individui con valori più alti di 1,25(OH)₂D hanno mostrato avere un HR di morte o trapianto cardiaco di 0,5 (95% IC 0,33-0,76) rispetto ai soggetti nel terzile più basso, dopo aggiustamenti per diversi fattori potenzialmente confondenti⁷⁶. Questi dati indicano che una insufficienza di vitamina D può ritenersi un fattore causale di scompenso cardiaco, e non solo la conseguenza di alterazioni e malattie associate ad esso. Inoltre, bassi livelli di vitamina D possono rappresentare anche un fattore di rischio per i più severi eventi associati allo scompenso cardiaco, quali mortalità e necessità di trapianto di cuore.

Vitamina D e miopatia

La vitamina D è un fattore molto importante per un'adeguata funzionalità muscolare. La forma attiva di essa, 1,25(OH)₂D, si lega a due differenti VDR nella cellula muscolare^{77,78}. A livello genomico, la forma attivata di vitamina D si lega ad un recettore nucleare inducendo sintesi proteica; a livello non genomico, 1,25(OH)₂D si lega ad un recettore di membrana cellulare ottimizzando il processo di contrazione muscolare.

La presenza di dolori muscolari è frequentemente la prima manifestazione di una insufficienza di vitamina D. Uno studio osservazionale ha riscontrato uno stato gravemente deficitario di vitamina D con conseguente aumento del paratormone nell'88% di donne presentatesi al controllo clinico per la presenza di dolori e debolezza muscolare⁷⁹.

Un altro studio⁸⁰ ha investigato 150 pazienti con dolori muscolo-scheletrici non specifici e ha rilevato che i livelli sierici di 25(OH)D erano insufficienti nel 93% degli individui e severamente deficitari nel 28%. Si è anche evidenziato come una miopatia di grado severo possa essere associata a deficienza di vitamina D [25(OH)D <50 nmol/l] e, nello stesso tempo, registrarsi una regressione di dolori e debolezza muscolari con supplementazione di vitamina D⁸¹. Infine, una meta-analisi di 5 trial randomizzati ha trovato che la supplementazione con vitamina D riduceva il rischio di cadute, molto probabilmente a cagione di migliorate forza e funzione muscolare⁸².

Questi dati confermano che l'apparato muscolo-scheletrico, per un'ottimale funzione, necessita di adeguate concentrazioni di vitamina D; di conseguenza, la vitamina D è necessaria per un'ottimale implementazione dell'attività fisica, pilastro della prevenzione cardiovascolare. È interessante notare che dolori e debolezza muscolari sono il più frequente effetto collaterale riportato da pazienti in terapia con statine, tanto più frequenti quanto maggiore è l'attività fisica effettuata⁸³. Tali dolglianze sono spesso sottovalutate dai curanti, o addirittura negate se non vi è concomitante aumento dei valori ematici di creatinfosfochinasi (CPK), enzima indice di danno muscolare. Purtroppo, lesioni ultrastrutturali della cellula muscolare striata possono essere presenti, con conseguenti sintomi dolorosi, affaticamento ed ostacolo al movimento, in assenza di variazioni di CPK sierica⁸³.

Già questi rilievi dovrebbero indurre una riflessione sulla pertinenza di fondare la prevenzione cardiovascolare sulla terapia con statine, i cui effetti benefici (molti dei quali indotti da un effetto vitamina D-mimetico), si ribadisce ancora, possono essere superati dall'azione dannosa indotta dalla deplezione di colesterolo o tramite effetti pleiotropici negativi^{60,84}.

Pertanto non sorprende che una terapia con statine possa influenzare negativamente le prestazioni muscolari, aumentando il rischio di cadute negli anziani⁸⁵. Inoltre, è verosimile che questi effetti deleteri possano essere esacerbati dalla presenza di un deficit di vitamina D. Infatti, dalla pratica clinica si evidenzia che un'insufficienza di vitamina D [25(OH)D <75 nmol/l] può essere associata con mialgie indotte da terapia con statina, e che la supplementazione con vitamina D può far migliorare i sintomi muscolari, anche senza che venga interrotta l'assunzione della statina^{86,87}. È stato quindi suggerito⁸⁸ che il mantenimento di uno stato sufficiente di vitamina D deve considerarsi ancora più critico in soggetti, soprattutto anziani, trattati con statine. In essi, probabilmente, si dovrebbe cercare di raggiungere e mantenere livelli di 25(OH)D superiori a 100 nmol/l^{71, 88}. È da rammentare, infine, che negli anziani la terapia con statine, soprattutto in prevenzione primaria, è di dubbio beneficio clinico⁸⁹.

Conclusioni

Molti dei problemi di salute che affliggono le società moderne sono il portato di stili di vita contrari al regime evolutivo, stili cui rimangono geneticamente adattati. In quest'ambito, l'esposizione alla luce del sole e la conseguente indotta produzione di vitamina D sono da considerarsi fondamentali per il raggiungimento di un ottimale stato di salute, congruo con i nostri adattamenti evolutivi.

È stato recentemente annunciato l'avvio di uno studio governativo americano, dal costo di 20 milioni di dollari, che valuterà l'efficacia di vitamina D ed acidi grassi omega-3 nella prevenzione primaria di malattie cronicodegenerative in adulti di età superiore a 60 anni⁹⁰. Tuttavia, sebbene questo studio potrà aiutare a chiarire meglio dosi e fabbisogni individuali, non si può continuare a negare, anche prima di attenderne i risultati, che ottimali concentrazioni di vitamina D siano necessarie per il mantenimento di un ottimale stato di salute. La constatazione che donne in post-menopausa, dopo aver aumentato l'assunzione di vitamina D attraverso la supplementazione di 1100 U.I./die di vitamina D₃ sufficiente ad elevare i livelli di 25(OH)D a valori >80 nmol/l, hanno significativamente ridotto il rischio relativo di sviluppare malattie tumorali [con una riduzione relativa di rischio del 35% per ogni aumento di 25 nmol/l di concentrazioni sieriche di 25(OH)D rispetto ai valori basali] dovrebbe, da sola, rappresentare uno stimolo per mantenere livelli sufficienti di vitamina D⁹¹. D'altro canto, al di fuori dell'industria farmaceutica, è praticamente impossibile trovare una quantità così elevata di fondi per studiare gli effetti cronici della supplementazione di vitamina D su popolazioni giovani, meno suscettibili allo sviluppo di malattie nel breve periodo: tale analisi richiederebbe un enorme numero di partecipanti da seguire per molti anni: il tutto per studiare gli effetti di un composto non brevettabile e dal costo irrisorio.

L'attuale evidenza dei benefici globali della vitamina D è attualmente solida come quella relativa agli effetti negativi del fumo di sigaretta. In particolare, i dati degli studi epidemiologici dimostrano che una deficienza di vitamina D è associata con aumentate incidenza e mortalità per patologie cardiovascolari. Nella maggior parte degli studi è stato rilevato che il rischio di sviluppare malattie cardiovascolari è minimizzato con valori ematici di almeno 75 nmol/l. Questi valori sono associati anche al più basso rischio di manifestazione di altre malattie cronicodegenerative. Ad esempio, un recentissimo studio ha evidenziato come insufficienza e deficienza di vitamina D nella popolazione anziana siano associate con demenza da tutte le cause, con malattia di Alzheimer, *ictus* (con o senza sintomi di demenza) e con indicatori di alterazioni cerebrovascolari alla risonanza magnetica⁹².

D'altronde, non si può ignorare che, durante la maggior parte delle storie evolutive dell'uomo, i valori "naturali" di 25(OH)D sono stati di almeno 50 ng/ml (125 nmol/l)⁹³. Ai nostri giorni, livelli inferiori di 3 o 4 volte sono tutt'altro che infrequenti e rappresentano spesso la norma in molti segmenti della popolazione, a causa della ridotta esposizione alla luce del sole, dovuta anche al timore di sviluppare tumori cutanei. L'abitudine di esposizione al sole (che deve essere raggiunta evitando il rischio di scottature ripetute, queste ultime rappresentando il vero rischio di sviluppo di tumori della pelle) influenza grandemente il fabbisogno aggiuntivo di vitamina D.

Le correnti raccomandazioni di assunzione giornaliera di vitamina D sono generalmente tra 200 e 600 U.I.^{94, 95}, ma dai dati su esposti è evidente che queste raccomandazioni sono pericolosamente sottostimate. Infatti, un individuo con esposizione di buona parte del corpo al sole per un tempo sufficiente a non sviluppare eritema solare può produrre fino a 20000 U.I. di vitamina D; normalmente, alle nostre latitudini, può essere sufficiente esporre per 15 minuti alla luce solare estiva volto ed arti per produrre 10000 U.I. Sforzi per evitare una eccessiva esposizione al sole (soprattutto quell'esposizione che causa ripetute scottature, in particolare in bambini di pelle chiara) rimangono raccomandabili, ma non è possibile ignorare la potente proprietà della luce solare nella generazione di vitamina D. Pertanto, potrebbe essere saggio che adulti e bambini esponano quotidianamente nelle giornate calde, per 5-10 minuti, la maggior parte del corpo alla luce del sole prima dell'eventuale uso di creme solari protettive (con tempi maggiori per popolazione di pelle scura). È sempre importante ricordare che il sole non induce tossicità da vitamina D.

Per quanto sopra, alle nostre latitudini, soggetti con esposizione sostanziale e costante al sole possono non necessitare di supplementazioni orali di vitamina D, mentre coloro con minima esposizione al sole possono richiedere 1000-2000 U.I./die, o dosi anche superiori, per raggiungere livelli di 25(OH)D di almeno 75 nmol/l.

Le raccomandazioni attuali^{94,95} indicano che la massima dose sicura e tollerata di vitamina D è 2000 U.I./die; tuttavia, un'analisi dell'intera letteratura sulla vitamina D indica che questo limite dovrebbe essere almeno di 10000 U.I./die¹⁰. Per questo, un'assunzione di 1000-2000 U.I./die è da considerarsi oltremodo sicura e può minimizzare il rischio di patologie cardiovascolari e di altre malattie.

Il constatare che il nostro organismo ha bisogno della luce del sole per il proprio benessere globale riconcilia con la natura.

Bibliografia

1. Poduje S, Sjerobabski-Masneć I, Ozani-Buli S. Vitamin D - The true and the false about vitamin D. *Coll Antropol* 2008; 32 Suppl 2: 159-62.
2. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266-81.
3. Kimball S, Fuleihan Gel-H, Vieth R. Vitamin D: a growing perspective. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2008; 45: 339-414.
4. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 1998; 338: 777-83.
5. Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr* 2003; 22: 142-6.
6. McKenna MJ. Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. *Am J Med* 1992; 93: 69-77.
7. Murphy MJ. Rodenticides. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2002; 32: 469-84, viii.
8. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 842-56.
9. Eaton SB. The ancestral human diet: what was it and should it be a paradigm for contemporary nutrition? *Proc Nutr Soc* 2006; 65: 1-6.
10. Hathcock JN, Shao A, Vieth R, Heaney R. Risk assessment for vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 6-18.
11. Vieth R. Why the optimal requirement for Vitamin D3 is probably much higher than what is officially recommended for adults. *Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 89-90: 575-9.
12. McFarlane SI, Muniyappa R, Shin JJ, Bahtiyar G, Sowers JR. Osteoporosis and cardiovascular disease: brittle bones and boned arteries, is there a link? *Endocrine* 2004; 23: 1-10.
13. Sennerby U, Melhus H, Gedeberg R, et al. Cardiovascular diseases and risk of hip fracture. *JAMA* 2009; 302: 1666-73.
14. Zittermann A, Schleithoff SS, Koerfer R. Putting cardiovascular disease and vitamin D insufficiency into perspective. *Br J Nutr* 2005; 94: 483-92.
15. Hintzpetter B, Mensink GB, Thierfelder W, Müller MJ, Scheidt-Nave C. Vitamin D status and health correlates among German adults. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62: 1079-89.
16. Martins D, Wolf M, Pan D, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1159-65.
17. Hyppönen E, Power C. Vitamin D status and glucose homeostasis in the 1958 British birth cohort: the role of obesity. *Diabetes Care* 2006; 29: 2244-6.
18. Baynes KC, Boucher BJ, Feskens EJ, Kromhout D. Vitamin D, glucose tolerance and insulinaemia in elderly men. *Diabetologia* 1997; 40: 344-7. Erratum in: *Diabetologia* 1997; 40: 870.
19. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T, et al. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2006; 29: 650-6.
20. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2017-29.
21. Pittas AG, Harris SS, Stark PC, Dawson-Hughes B. The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in nondiabetic adults. *Diabetes Care* 2007; 30: 980-6.
22. Michos ED, Melamed ML. Vitamin D and cardiovascular disease risk. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008; 11: 7-12.
23. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Hypertens* 2007; 20: 713-9.

24. Xiang W, Kong J, Chen S, et al. Cardiac hypertrophy in vitamin D receptor knockout mice: role of the systemic and cardiac renin-angiotensin systems. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 288: E125-32.
25. Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002; 110: 229-38.
26. Sugden JA, Davies JI, Witham MD, Morris AD, Struthers AD. Vitamin D improves endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus and low vitamin D levels. *Diabet Med* 2008; 25: 320-5.
27. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short-term vitamin D3 and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1633-7.
28. Ford ES, Ajani UA, McGuire LC, Liu S. Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care* 2005; 28: 1228-30.
29. Liu S, Song Y, Ford ES, Manson JE, Buring JE, Ridker PM. Dietary calcium, vitamin D, and the prevalence of metabolic syndrome in middle-aged and older U.S. women. *Diabetes Care* 2005; 28: 2926-32.
30. Caan B, Neuhauser M, Aragaki A, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of postmenopausal weight gain. *Arch Intern Med* 2007; 167: 893-902.
31. Arunabh S, Pollack S, Yeh J, Aloia JF. Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 157-61.
32. Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, Hensrud DD, Holick MF. Vitamin D deficiency an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1949-56.
33. Vestergaard P, Mosekilde L. Cohort study on effects of parathyroid surgery on multiple outcomes in primary hyperparathyroidism. *BMJ* 2003; 327: 530-4.
34. Björkman MP, Sorva AJ, Tilvis RS. Elevated serum parathyroid hormone predicts impaired survival prognosis in a general aged population. *Eur J Endocrinol* 2008; 158: 749-53.
35. Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92: 39-48.
36. Andersson P, Rydberg E, Willenheimer R. Primary hyperparathyroidism and heart disease - a review. *Eur Heart J* 2004; 25: 1776-87.
37. Wolf M, Shah A, Gutierrez O, et al. Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007; 72: 1004-13.
38. Kovesdy CP, Ahmadzadeh S, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Association of activated vitamin D treatment and mortality in chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 2008; 168: 397-403.
39. Singh NP, Sahni V, Garg D, Nair M. Effect of pharmacological suppression of secondary hyperparathyroidism on cardiovascular hemodynamics in predialysis CKD patients: A preliminary observation. *Hemodial Int* 2007; 11: 417-23.
40. Lee GH, Benner D, Regidor DL, Kalantar-Zadeh K. Impact of kidney bone disease and its management on survival of patients on dialysis. *J Ren Nutr* 2007; 17: 38-44.
41. Lange U, Jung O, Teichmann J, Neeck G. Relationship between disease activity and serum levels of vitamin D metabolites and parathyroid hormone in ankylosing spondylitis. *Osteoporos Int* 2001; 12: 1031-5.
42. Mahon BD, Gordon SA, Cruz J, Cosman F, Cantorna MT. Cytokine profile in patients with multiple sclerosis following vitamin D supplementation. *J Neuroimmunol* 2003; 134: 128-32.
43. Hayes CE. Vitamin D: a natural inhibitor of multiple sclerosis. *Proc Nutr Soc* 2000; 59: 531-5.
44. Timms PM, Mannan N, Hitman GA, et al. Circulating MMP9, vitamin D and variation in the TIMP-1 response with VDR genotype: mechanisms for inflammatory damage in chronic disorders? *QJM* 2002; 95: 787-96.
45. Van den Berghe G, Van Roosbroeck D, Vanhove P, Wouters PJ, De Pourcq L, Bouillon R. Bone turnover in prolonged critical illness: effect of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4623-32.
46. Schleithoff SS, Zittermann A, Tenderich G, Berthold HK, Stehle P, Koerfer R. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 754-9.
47. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1685-95.
48. Stehbens WE. Coronary heart disease, hypercholesterolemia, and atherosclerosis. I. False premises. *Exp Mol Pathol* 2001; 70: 103-19.
49. Mascitelli L, Pezzetta F, Goldstein MR. Why the overstated beneficial effects of statins do not resolve the cholesterol controversy. *QJM* 2009; 102: 435-6.
50. Sachdeva A, Cannon CP, Deedwania PC, et al. Lipid levels in patients hospitalized with coronary artery disease: an analysis of 136,905 hospitalizations in Get With The Guidelines. *Am Heart J* 2009; 157: 111-7.
51. Ware WR. The mainstream hypothesis that LDL cholesterol drives atherosclerosis may have been falsified by non-invasive imaging of coronary artery plaque burden and progression. *Med Hypotheses* 2009; 73: 596-600.
52. Al-Mallah MH, Hatahet H, Cavalcante JL, Khanal S. Low admission LDL-cholesterol is associated with increased 3-year all-cause mortality in patients with non ST segment elevation myocardial infarction. *Cardiol J* 2009; 16: 227-33.
53. de Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, et al. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994; 343: 1454-9. Erratum in: *Lancet* 1995; 345: 738.
54. Mascitelli L, Pezzetta F, Goldstein MR. Are statin effects mediated through, or in spite of, their cholesterol-lowering action? *Angiology* 2009; 60: 262-3.
55. Grimes DS. Are statins analogues of vitamin D? *Lancet* 2006; 368: 83-6.
56. Pérez-Castrillón JL, Vega G, Abad L, et al. Effects of Atorvastatin on vitamin D levels in patients with acute ischemic heart disease. *Am J Cardiol* 2007; 99: 903-5.
57. Yavuz B, Ertugrul DT, Cil H, et al. Increased levels of 25 hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D after rosuvastatin treatment: a novel pleiotropic effect of statins? *Cardiovasc Drugs Ther* 2009; 23: 295-9.
58. Wang PS, Solomon DH, Mogun H, Avorn J. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of hip fractures in elderly patients. *JAMA* 2000; 283: 3211-6.
59. Sivas F, Alemdarolu E, Elverici E, Kulu T, Ozoran K. Serum lipid profile: its relationship with osteoporotic vertebrae fractures and bone mineral density in Turkish postmenopausal women. *Rheumatol Int* 2009; 29: 885-90.
60. Wainwright G, Mascitelli L, Goldstein MR. Cholesterol lowering therapy and cell membranes. Stable

- plaque at the expense of unstable membranes? *Arch Med Sci* 2009; 5: 289-95.
61. Baldassarre D, Porta B, Camera M, et al.; MIAMI Study Group. Markers of inflammation, thrombosis and endothelial activation correlate with carotid IMT regression in stable coronary disease after atorvastatin treatment. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; 19: 481-90.
 62. Dossey L. Is life a statin deficiency state? Observations on integrative medicine, whole-person healing, and our nation's pivotal moment in healthcare. *Explore* 2009; 5: 181-5.
 63. Targher G, Bertolini L, Padovani R, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and carotid artery intima-media thickness among type 2 diabetic patients. *Clin Endocrinol* 2006; 65: 593-7.
 64. Watson KE, Abrolat ML, Malone LL, et al. Active serum vitamin D levels are inversely correlated with coronary calcification. *Circulation* 1997; 96: 1755-60.
 65. Doherty TM, Tang W, Dascalos S, et al. Ethnic origin and serum levels of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 are independent predictors of coronary calcium mass measured by electron-beam computed tomography. *Circulation* 1997; 96: 1477-81.
 66. Zittermann A, Schleithoff SS, Koerfer R. Vitamin D and vascular calcification. *Curr Opin Lipidol* 2007; 18: 41-6.
 67. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 117: 503-11.
 68. Hsia J, Heiss G, Ren H, et al.; Women's Health Initiative Investigators. Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. *Circulation* 2007; 115: 846-54.
 69. Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1174-80.
 70. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1340-9.
 71. Ginde AA, Scragg R, Schwartz RS, Camargo CA Jr. Prospective study of serum 25-hydroxyvitamin D level, cardiovascular disease mortality, and all-cause mortality in older U.S. Adults. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57: 1595-603.
 72. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ* 2003; 326: 469-72.
 73. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1730-7.
 74. Boxer RS, Dauser DA, Walsh SJ, Hager WD, Kenny AM. The association between vitamin D and inflammation with the 6-minute walk and frailty in patients with heart failure. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 454-61.
 75. Zittermann A, Fischer J, Schleithoff SS, Tenderich G, Fuchs U, Koerfer R. Patients with congestive heart failure and healthy controls differ in vitamin D-associated lifestyle factors. *Int J Vitam Nutr Res* 2007; 77: 280-8.
 76. Zittermann A, Schleithoff SS, Götting C, et al. Poor outcome in end-stage heart failure patients with low circulating calcitriol levels. *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 321-7.
 77. Norman AW. Receptors for 1alpha,25(OH)2D3: past, present, and future. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 1360-9.
 78. Dawson-Hughes B. Serum 25-hydroxyvitamin D and functional outcomes in the elderly. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 537S-40S.
 79. Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, et al. Commonly recommended daily intake of vitamin D is not sufficient if sunlight exposure is limited. *J Intern Med* 2000; 247: 260-8.
 80. Plotnikoff GA, Quigley JM. Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, non-specific musculoskeletal pain. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 1463-70.
 81. Prabhala A, Garg R, Dandona P. Severe myopathy associated with vitamin D deficiency in western New York. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1199-203.
 82. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, et al. Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA* 2004; 291: 1999-2006.
 83. Mascitelli L, Pezzetta F. Physical activity in statin-treated patients. *Int J Cardiol* 2009; 134: 136-7.
 84. Goldstein MR, Mascitelli L, Pezzetta F. The double-edged sword of statin immunomodulation. *Int J Cardiol* 2009; 135: 128-30.
 85. Scott D, Blizzard L, Fell J, Jones G. Statin therapy, muscle function and falls risk in community-dwelling older adults. *QJM* 2009; 102: 625-33.
 86. Ahmed W, Khan N, Glueck CJ, et al. Low serum 25 (OH) vitamin D levels (<32 ng/mL) are associated with reversible myositis-myalgia in statin-treated patients. *Transl Res* 2009; 153: 11-6.
 87. Lee P, Greenfield JR, Campbell LV. Vitamin D insufficiency - a novel mechanism of statin-induced myalgia? *Clin Endocrinol* 2009; 71: 154-5.
 88. Goldstein MR, Mascitelli L, Pezzetta F. Statin therapy, muscle function and vitamin D. *QJM* 2009; 102: 890-1.
 89. Goldstein MR, Mascitelli L, Pezzetta F. Statin therapy in the elderly: misconceptions. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 1365.
 90. The vitamin D and Omega-3-Trial (VITAL). <http://www.vitalstudy.org> (Accesso effettuato il 30 novembre 2009).
 91. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 1586-91. Erratum in: *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 794.
 92. Buell JS, Dawson-Hughes B, Scott TM, et al. 25-Hydroxyvitamin D, dementia, and cerebrovascular pathology in elders receiving home services. *Neurology* 2009 Nov 25. [Epub ahead of print]
 93. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 842-56.
 94. Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Dietary reference intakes: calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride. Washington: National Academy Press; 1997.
 95. European Commission. Health & consumer protection directorate-general. Opinion of the scientific committee on food on the tolerable upper intake level of vitamin D. http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out157_en.pdf (Accesso effettuato il 30 novembre 2009).

Indirizzo per la corrispondenza:
 Ten. Col. Med. Luca Mascitelli
 Servizio Sanitario
 Comando Brigata Alpina "Julia"
 Via S. Agostino, 8
 33100 Udine
 E-mail: lumasci@libero.it