

# VITAMINA D E ICTUS ISCHEMICO: una promessa per la prevenzione e il miglioramento dell'outcome

**Leonardo Triggiani**

Neurologo, Unità di Trattamento Neurovascolare - Stroke Unit,  
Ospedale "Fabrizio Spaziani", Frosinone

L'ictus ischemico causa un danno irreversibile dell'encefalo e costituisce una delle cause principali di disabilità e mortalità. In anni recenti la ricerca scientifica ha progressivamente documentato il ruolo della vitamina D (VitD) in un ampio range di funzioni dell'organismo, al di là del suo classico ruolo nella regolazione dell'omeostasi del calcio e del fosforo. In particolare, è stato dimostrato che l'ipovitaminosi D si associa a numerose patologie croniche comprese quelle cardiovascolari, muscolo-scheletriche, infettive, autoimmunitarie e oncologiche.

Bassi livelli di VitD sono di comune riscontro nei pazienti con patologie cardiovascolari quali l'ictus ischemico, l'infarto miocardico e l'ipertensione, e inoltre sono associati con un aumentato rischio per futuri eventi cardio- e cerebrovascolari. Studi epidemiologici hanno dimostrato che l'ipovitaminosi D è un fattore di rischio per l'ictus. I pazienti che hanno subito un ictus presentano un'elevata incidenza di ipovitaminosi D che potrebbe essere attribuita sia alla ridotta mobilità e diminuita esposizione alla luce solare, sia a un inadeguato apporto dietetico. I livelli ridotti di VitD possono aumentare il rischio di un futuro evento cerebrovascolare e contribuire al deficit funzionale conseguente all'ictus. Occorre inoltre notare che esiste una variazione stagionale nell'incidenza dell'ictus ischemico con le percentuali più basse durante la stagione estiva quando l'esposizione alla luce solare consente un'aumentata sintesi dei metaboliti attivi della VitD. Le implicazioni cliniche di queste evidenze potrebbero essere molto importanti poiché elevati livelli di VitD possono essere utili per il controllo di fattori di rischio cerebrovascolari, quali l'ipertensione arteriosa, il diabete mellito e la sindrome metabolica, oppure eserci-

tare effetti antitrombogeni e neuro protettivi, quali la stimolazione di fattori neurotrofici, la diminuzione dello stress ossidativo, la risposta autoimmunitaria nel sistema nervoso e la regolazione dell'apoptosi, riducendo pertanto il rischio di un futuro ictus (Fig. 1).

I dati attualmente disponibili indicano che la supplementazione di VitD potrebbe costituire un approccio promettente per la prevenzione e il trattamento dell'ictus. Sono tuttavia necessari trial clinici che mostrino una reale associazione tra carenza di VitD e ictus e, inoltre, documentino se la somministrazione di VitD possa ridurre l'incidenza e la morbilità e mortalità associate.

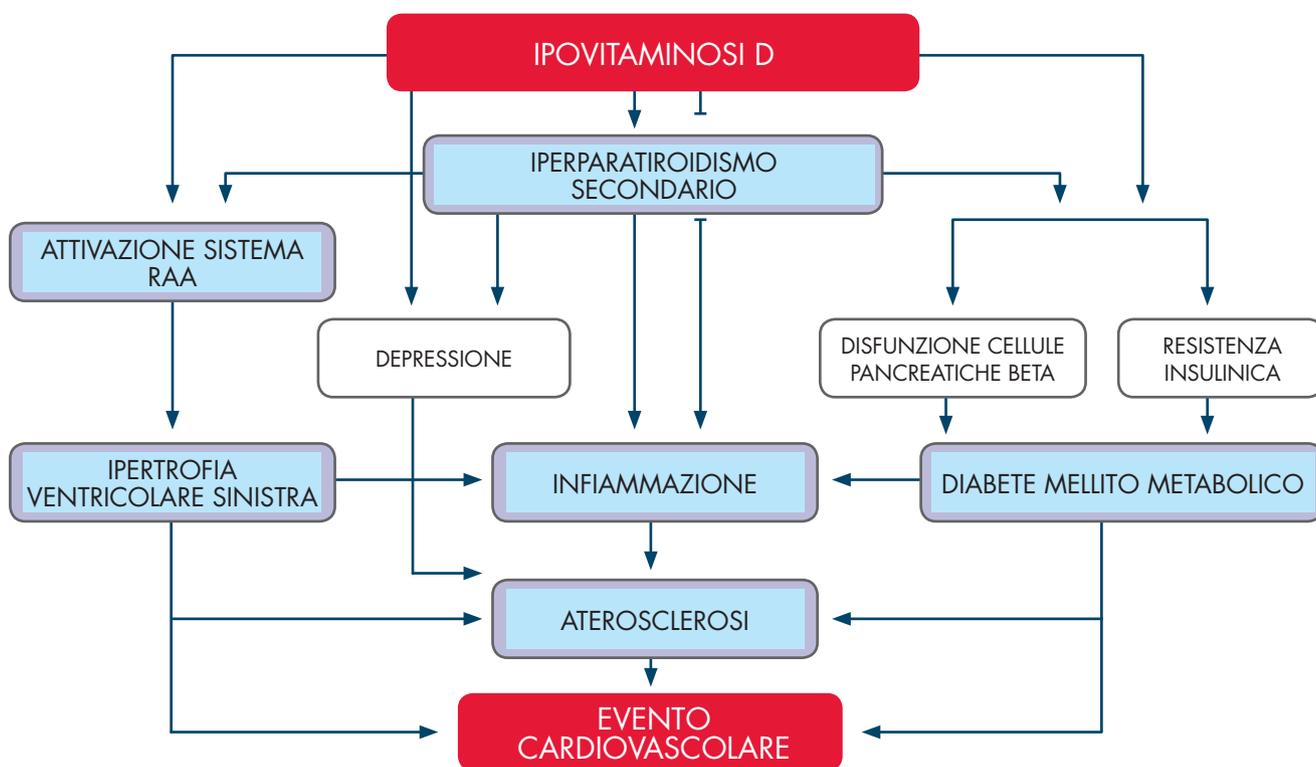
Lo scopo di questa review è di analizzare i dati attualmente disponibili circa la correlazione tra ipovitaminosi D ed eventi cerebrovascolari, i possibili meccanismi etiopatogenetici e il potenziale utilizzo della VitD nella prevenzione e terapia dell'ictus.

## CORRELAZIONE TRA IPOVITAMINOSI D ED EVENTI CEREbroVASCOLARI

Lo studio *Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health* (LURIC) <sup>1</sup>, che ha incluso oltre 3000 pazienti sottoposti ad angiografia con un follow-up medio di 8 anni, ha mostrato che bassi livelli di VitD erano un fattore predittivo indipendente per ictus fatale. In particolare, dopo aggiustamento per possibili fattori di confondimento, gli odds ratio restavano significativi per la 25(OH)VitD a 0,67 (0,46-0,97; p = 0,032) e per la 1,25(OH)VitD a 0,72 (0,52-0,99; p = 0,047). Gli autori suggeriscono che la VitD potrebbe avere un effetto protettivo contro l'ictus poiché i dati indicano un'associazione negativa con l'ipertensione, il diabete e l'aterosclerosi.

Dati da uno studio di popolazione hanno di-

**Corrispondenza**  
**LEONARDO TRIGGIANI**  
ltriggiani@gmail.com



**FIGURA 1.**  
Ruolo della vitamina D nella patogenesi degli eventi cardiovascolari.

mostrato che gli anziani con ipovitaminosi D presentavano un rischio aumentato di futuro ictus anche dopo aggiustamento per età, sesso, fumo e capacità funzionale<sup>2</sup>. Il rischio è risultato significativamente inferiore nel medio e nel più elevato terzile di assunzione di VitD rispetto ai soggetti nel più basso terzile (risk ratio 0,47,  $p = 0,011$  e risk ratio 0,46,  $p = 0,024$  rispettivamente). I livelli di VitD nel siero apparivano inoltre predittivi di ictus (risk ratio 0,41,  $p = 0,0053$  nel terzile più alto). Secondo gli autori questi risultati indicano che esiste una reale associazione causale tra bassa assunzione di VitD e futuro ictus e pertanto la supplementazione è indicata come un approccio promettente per la prevenzione.

Lo studio REGARDS (*Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke*)<sup>3</sup>, condotto su oltre 16000 pazienti bianchi e neri, ha mostrato che quanti vivevano in aree con minore esposizione alla luce solare presentavano un rischio di ictus aumentato di circa il 56%. Inoltre, altri ricercatori che hanno studiato circa 21400 partecipanti allo studio REGARDS ogni 6 mesi per 5 anni, hanno dimostrato che le persone con un livello più elevato di VitD nella loro dieta presentavano

una riduzione dell'11% del rischio di ictus e del 24% del rischio di declino cognitivo. Tale riduzione si conservava anche dopo aggiustamento per i fattori di rischio cardiovascolari. Occorre comunque sottolineare che l'associazione tra VitD e ridotto rischio di ictus e declino cognitivo potrebbe essere correlata anche a fattori di confondimento non misurabili come il fatto che quanti presentavano livelli più elevati di VitD assumevano potenzialmente diete più salutari.

Un altro studio, basato sui dati desunti da un database medico di 41504 soggetti<sup>4</sup>, ha documentato che la prevalenza di ipovitaminosi D ( $< 30$  ng/ml) era del 63,6%. L'ipovitaminosi D risultava significativamente ( $p < 0,0001$ ) associata con un aumento nella prevalenza di ipertensione, iperlipidemia, diabete e arteriopatia periferica. I livelli di 25(OH)VitD risultavano inoltre altamente associati con la patologia coronarica, l'infarto miocardico, l'insufficienza cardiaca e l'ictus ( $p > 0,0001$ ). Di particolare rilievo risultavano gli aumenti nella prevalenza di insufficienza cardiaca (90% relativo e 9% assoluto), infarto miocardico (81% relativo e 2,6% assoluto) e ictus (51% relativo e 2% assoluto) in quanti presentavano livelli molto bassi di

VitD rispetto ai normali ( $p$  trend  $< 0,0001$  per tutte le categorie). Inoltre, concentrazioni sieriche molto basse di VitD determinavano un rischio relativo composito superiore al doppio per morte, patologia coronarica, infarto del miocardio, insufficienza cardiaca o incidenti cerebrovascolari (Hazard Ratio 2,13, 95% IC 1,75-2,58,  $p < 0,0001$ ).

Una review sistematica e meta-analisi ha dimostrato che non vi era alcuna riduzione significativa di mortalità e rischio cardiovascolare associato con i livelli di VitD (25(OH)VitD  $> 20$  ng/ml)<sup>5</sup>. In particolare non si evidenziava un'associazione significativa sugli outcome di mortalità, infarto miocardico e ictus, e neppure sugli outcome surrogati di ipertensione, frazione lipidica o glicemia. Tuttavia gli autori hanno riconosciuto che la qualità dell'evidenza disponibile, nel migliore dei casi, era bassa o moderata.

In contrasto, un'altra meta-analisi ha documentato l'esistenza di un'associazione complessiva tra livelli basali di 25(OH)VitD nelle categorie più basse ( $< 20$  o  $15$  ng/ml) rispetto a quelle più elevate ( $> 30$  o  $20$  o  $15$  ng/ml) e patologie cardiovascolari (Hazard Ratio complessivo 1,54, 95% IC 1,22-1,95)<sup>6</sup>.

L'evidenza desunta dall'esame della letteratura indica che sono necessari ulteriori trial clinici per accertare l'associazione tra ipovitaminosi D e ictus cerebrale.

## POSSIBILI MECCANISMI ETIOPATOGENETICI

Dati di laboratorio indicano una potenziale associazione causale dell'ipovitaminosi D quale fattore di rischio per l'ictus attraverso un meccanismo di infiammazione sistemica e vascolare che determina, direttamente o indirettamente, l'aterogenesi (Tab. I).

È stato dimostrato che l'attivazione del recettore nucleare della VitD (VDR) può elicitare effetti antitrombotici in vivo, suggerendo che il sistema VDR può svolgere un ruolo fisiologico nel mantenimento

dell'omeostasi antitrombotica. In uno studio sperimentale l'aggregazione piastrinica indotta da ADP risultava significativamente aumentata nei topi VDR-knockout (VDRKO) normocalcemici. Inoltre, l'espressione genica di antitrombina nel fegato e quella della trombomodulina nell'aorta, fegato e rene era down-regolata, mentre l'espressione dell'mRNA per il fattore tissutale nel fegato e nel rene era up-regolata nei topi VDRKO, indipendentemente dai livelli plasmatici di calcio. Quindi il sistema VitD/VDR aumenta l'espressione di fattori antitrombotici e inibisce l'espressione di un fattore trombogenico come il fattore tissutale <sup>7</sup>.

Un altro studio, nel quale ratti femmine erano stati nutriti con una dieta a basso contenuto di VitD (VDD) per 8 settimane, ha mostrato che, rispetto al gruppo di controllo, gli animali mostravano volumi corticali e infartuali significativamente maggiori e anche un più severo deficit comportamentale post-ictus <sup>8</sup>. Questi risultati sono stati attribuiti parzialmente a livelli inferiori di *Insulin Growth Factor-1* (IGF-1) nel tessuto cerebrale dei ratti VDD, che normalmente svolge un ruolo neuroprotettivo bioregolatore negli stati ischemici, e inoltre al coinvolgimento di una risposta infiammatoria con up-regulation di interleuchina 6 (IL-6) indotta dall'ischemia dopo una dieta VDD. Una delle azioni ipotizzate della VitD nel sistema nervoso centrale è mediata attraverso l'influenza della forma attiva della VitD come modificatore della produzione e rilascio di fattori neurotrofici quali il *Nerve Growth Factor* (NGF), essenziale per la differenziazione neuronale, e un aumento dei livelli del fattore neurotrofico derivato dalle cellule della linea gliale (GDNF) <sup>9</sup>.

In questo contesto, in un modello sperimentale di infarto corticale sui ratti, è stata riportata una significativa riduzione dell'area infartuale (ottenuta attraverso il legamento dell'arteria cerebrale media) negli animali che avevano ricevuto un'iniezione intraperitoneale di 1 µg/kg/die di 1,25(OH)<sub>2</sub>D per 8 giorni consecutivi, dimostrando una significativa riduzione del volume e dimensioni dell'infarto. Di conseguenza, il pretrattamento con VitD aumentava significativamente i livelli di GDNF corticali, implicando l'ipotesi che la VitD riduce l'ischemia attraverso la via del GDNF <sup>10</sup>.

L'omeostasi del calcio è essenziale per la fisiologia neuronale poiché un eccesso di calcio nei neuroni può contribuire alla neurotossicità. La VitD è stata considerata anche un modulatore dell'apertura dei canali del

calcio di tipo L mediante effetti non genomici attraverso diverse kinasi e attività enzimatiche nella corteccia cerebrale. <sup>11</sup> Precedenti ricerche hanno dimostrato che il recettore del glutammato di tipo N-metil-D-aspartato (NMDAR) può promuovere la sopravvivenza neuronale <sup>12</sup>. In un precedente modello di danno ischemico su cervello di ratto, il trattamento intraperitoneale con calcitriolo per 6 giorni consecutivi (alla dose di 2 µg/kg) determinava un'area e un volume infartuale significativamente minore rispetto ai controlli (p < 0,01). Questo effetto era correlato con un significativo aumento della subunità NMDA, delle attività NR3A e p-CREB (*NR3A-MEK/ERK-CREB pathway*) <sup>13</sup>.

L'integrità della barriera emato-encefalica è di vitale importanza per ridurre il danno neuronale dopo ictus ischemico. In un modello ipossico in vitro con l'utilizzo di cellule Bend.3, il trattamento con 1,25(OH)<sub>2</sub>D consentiva di preservare la funzione della barriera emato-encefalica (BEE) attraverso l'attivazione dei recettori della VitD (VDR) mediante il NF-κB, dimostrando un effetto protettivo, mediato dai VDR, della VitD contro la disregolazione della BEE indotta dall'ischemia <sup>14</sup>.

## UTILIZZO DELLA VITAMINA D NELLA PREVENZIONE E TERAPIA DELL'ICTUS

Al momento attuale sono disponibili pochi trial specificamente disegnati per studiare l'effetto della somministrazione della VitD per la prevenzione dell'ictus.

Uno studio che ha testato la possibilità che la supplementazione con VitD potesse migliorare alcuni marker vascolari (ipertensione, colesterolo, peptide natriuretico B, turbe del ritmo cardiaco) nei pazienti con pregresso ictus ischemico, non ha mostrato un effetto statisticamente significativo <sup>15</sup>. Tuttavia, la funzione endoteliale, misurata come dilatazione dell'arteria brachiale mediata dal flusso (FMD), risultava significativamente migliore dopo 8 settimane di supplementazione con VitD rispetto al gruppo placebo. Questa indicazione risulta molto importante in quanto la disfunzione endoteliale costituisce la via finale comune per la patologia aterosclerotica ed è un fattore di rischio indipendente per futuri eventi cerebrovascolari. Nello studio *Women's Health Initiative* 36282 donne in età postmenopausa sono state suddivise in un due gruppi: il primo assumeva 1000 mg di calcio più 400 UI di VitD al giorno, mentre l'alto assumeva placebo <sup>16</sup>. Durante un follow-up durato 7 anni

### TABELLA I.

Associazione del deficit di vitamina D con fattori di rischio cerebrovascolari.

#### INDIRETTI

- Ipertensione
- Diabete mellito
- Sindrome metabolica
- Aterosclerosi

#### DIRETTI

##### Limitazione di effetti antitrombotici

- Aumento dell'aggregazione piastrinica
- Up-regulation del gene del fattore tissutale
- Down-regulation del gene dell'antitrombina
- Down-regulation del gene della trombomodulina

##### Limitazione di effetti neuroprotettivi

- Biosintesi di fattori neurotrofici:
  - Nerve Growth Factor (NGF)
  - Fattore neurotrofico derivato dalle cellule della linea gliale (GDNF)
- Biosintesi di neurotrasmettitori
- Vie di detossificazione cerebrale:
  - Espressione della sintasi inducibile dell'ossido nitrico (iNOS)
  - Livelli intracellulari di glutazione
  - Livelli di Gamma-GT
- Modulazione della morte neuronale:
  - Regolazione dei canali del calcio di tipo L (L-VSCC) nei neuroni ippocampali

si sono verificati 739 ictus e l'Hazard Ratio (HR) del gruppo in trattamento rispetto al placebo è risultato 0,95 (0,82-1,10). Riguardo l'analisi degli eventi cerebrovascolari fatali (n = 114) l'HR era 0,89 (0,62-1,29) nel gruppo in trattamento rispetto al placebo. La principale limitazione dello studio era costituita dalla dose quotidiana estremamente bassa di 400 UI di VitD.

Recentemente sono stati pubblicati i risultati del trial ViDA condotto su 5108 individui ai quali è stata somministrata una dose iniziale di VitD3 di 200000 UI seguita un mese dopo da una dose mensile di 100000 UI o di placebo per una mediana di 3,3 anni (range 2,5-4,2 anni)<sup>17</sup>. L'outcome primario (patologie cardiovascolari) è stato riscontrato in 303 partecipanti (11,8%) del gruppo che assumeva la VitD e in 293 (11,5%) del gruppo placebo con un *adjusted hazard ratio* di 1,02 (IC 95%: 0,87-1,20). Gli stessi risultati sono stati osservati nei partecipanti che presentavano ipovitaminosi D al baseline e per gli outcome secondari. Gli autori concludono che la supplementazione mensile di dosi elevate di VitD non previene le patologie cardiovascolari ma sono necessari ulteriori studi per accertare gli effetti di una somministrazione quotidiana o settimanale di VitD sul rischio cardiovascolare.

Allo scopo di accertare l'utilità della supplementazione di VitD nella prevenzione degli eventi cerebrovascolari, sono stati lanciati in tempi recenti alcuni trial clinici su vasta scala<sup>18</sup>. Lo studio statunitense *Vitamin D and Omega-3 Trial* (VITAL), attualmente in corso, ha arruolato 25871 pazienti di entrambi i sessi (uomini > 50 anni e donne > 55 anni) allo scopo di investigare se l'assunzione quotidiana di 2000 UI di VitD3 o di acidi grassi omega-3 per 5 anni, possa ridurre il rischio di sviluppare cancro, patologie cardiache o ictus in pazienti con anamnesi negativa per tali patologie. I primi risultati sono attesi nel corso di quest'anno. Lo studio finlandese *Finnish Vitamin D Trial* (FIND), sempre della durata di 5 anni, è condotto su 2500 partecipanti (uomini > 59 anni e donne > 64 anni) suddivisi in tre gruppi: 1) 1600 UI di VitD3/die; 2) 3200 UI/die; 3) placebo. Gli outcome principali dello studio sono costituiti dalla prevenzione di cancro, patologie cardiovascolari e diabete. I risultati dovrebbero essere disponibili nel 2020.

## CONCLUSIONI

Gli studi osservazionali indicano che la VitD potrebbe svolgere un ruolo protettivo verso l'ictus, tuttavia sono disponibili attualmente solo pochi studi interventzionali e tutti presentano limitazioni metodologiche. Al fine di identificare i potenziali benefici della supplementazione di VitD su incidenza e outcome dell'ictus sono necessari ulteriori studi e informazioni utili si potranno desumere quando saranno disponibili i dati dei trial attualmente in corso. I dati disponibili sembrano indicare che la VitD potrebbe costituire un approccio preventivo e terapeutico sicuro ed economico per i pazienti che presentano ipovitaminosi D (< 30 ng/ml) associata ad altri fattori di rischio cerebrovascolare o abbiano avuto un ictus ischemico<sup>19</sup>.

## Bibliografia

- 1 Pilz S, Dobnig H, Fischer JE, et al. *Low vitamin D levels predict stroke in patients referred to coronary angiography*. *Stroke* 2008;39:2611-3.
- 2 Marniemi J, Alanen E, Impivaara O, et al. *Dietary and serum vitamins and minerals as predictors of myocardial infarction and stroke in elderly subjects*. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005;15:188-97.
- 3 Kent ST. *The use of ground and satellite data to determine the relationship between long and short-term sunlight exposure with stroke incidence in the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study*. International Stroke Conference 2012 (abstract 2591).
- 4 Anderson JL, May HT, Horne BD, et al. *Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population*. *Am J Cardiol* 2010;106:963-8.
- 5 Elamin MB, Abu Elnour NO, Elamin KB, et al. *Vitamin D and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis*. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1931-42.
- 6 Grandi NC, Breitling LP, Brenner H. *Vitamin D and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies*. *Prev Med* 2010;51:228-33.
- 7 Aihara K, Azuma H, Akaike M, et al. *Disruption of nuclear vitamin D receptor gene causes enhanced thrombogenicity in mice*. *J Biol Chem* 2004;279:35798-802.
- 8 Balden R, Selvamani A, Sohrabji F. *Vita-*

*min D deficiency exacerbates experimental stroke injury and dysregulates ischemia-induced inflammation in adult rats*. *Endocrinology* 2012;153:2420-35.

- 9 Wrzosek M, tukaszkiwicz J, Wrzosek M, et al. *Vitamin D and the central nervous system*. *Pharmacol Rep* 2013;65:271-8.
- 10 Wang Y, Chiang YH, Su TP, et al. *Vitamin D(3) attenuates cortical infarction induced by middle cerebral arterial ligation in rats*. *Neuropharmacology* 2000;39:873-80.
- 11 Brewer LD, Thibault V, Chen KC, et al. *D Vitamin, Hormone confers neuroprotection in parallel with downregulation of L-type calcium channel expression in hippocampal neurons*. *J Neurosci* 2001;21:98-108.
- 12 Balázs R, Hack N, Jørgensen OS. *Stimulation of the N-methyl-D-aspartate receptor has a trophic effect on differentiating cerebellar granule cells*. *Neurosci Lett* 1988;87:80-6.
- 13 Fu J, Xue R, Gu J, et al. *Neuroprotective effect of calcitriol on ischemic/reperfusion injury through the NR3A/CREB pathways in the rat hippocampus*. *Mol Med Rep* 2013;8:1708-14.
- 14 Won S, Sayeed I, Peterson BL, et al. *Vitamin D prevents hypoxia/reoxygenation-induced blood brain barrier disruption via vitamin D receptor-mediated NF-κB signaling pathways*. *PLoS One* 2015;10:e0122821.
- 15 Witham MD, Dove FJ, Sugden JA, et al. *The effect of vitamin D replacement on markers of vascular health in stroke patients - A randomised controlled trial*. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010;22:864-70.
- 16 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.
- 17 Scragg R, Stewart AW, Waayer D, et al. *Effect of monthly high-dose vitamin D Supplementation on cardiovascular disease in the vitamin D assessment study. A randomized clinical trial*. *JAMA Cardiol* 2017;2:608-16.
- 18 Kupferschmidt K. *Uncertain verdict as vitamin D goes on trial*. *Science* 2012;337:1476-8.
- 19 SPREAD – Stroke Prevention and Educational Awareness Diffusion. *Ictus cerebrale: Linee guida italiane di prevenzione e trattamento*. VIII edizione. Stesura del 21 luglio 2016.