

VITAMINA D E DISORDINI CARDIOMETABOLICI: STATO DELL'ARTE

VITAMIN D
UpDates

Pasquale Strazzullo

Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II

INTRODUZIONE

L'omeostasi calcio-fosforica è essenziale per la fisiologia cellulare e per l'integrità dello scheletro, come noto da tempo¹. Di recente numerosi studi epidemiologici, clinici e sperimentali hanno fornito una impressionante serie di informazioni su nuove e diverse funzioni biologiche della vitamina D e del suo recettore in aggiunta alle proprietà tradizionalmente riconosciute. Queste azioni comprendono la capacità di influenzare il differenziamento e la crescita cellulare, di modulare la risposta immunitaria e di controllare l'attività di altri sistemi ormonali². Di conseguenza, la carenza di vitamina D è stata proposta come agente favorente lo sviluppo di fattori di rischio cardiometabolico a elevata prevalenza, come il diabete e l'ipertensione arteriosa, e degli eventi cardiovascolari a questi riconducibili^{3,4}.

IL SISTEMA BIOLOGICO DELLA VITAMINA D

La vitamina D (colecalfiferolo) nell'uomo viene sintetizzata per l'80% circa, in media, nella cute a partire dal 7-deidrocolesterolo e per il restante 20% dalla dieta. Essa viene poi attivata attraverso una duplice reazione di idrossilazione in posizione 1 e 25, dando così origine al calcitriolo (1-25, diidrossicalciferolo). Studi recenti hanno rivelato, in contrasto con l'antica nozione di un ruolo esclusivo del rene in questo processo di attivazione, che la maggior parte dei tessuti e delle cellule umane esprimono l'enzima 1- α idrossilasi; così pure, il recettore della vitamina D (VDR), che agisce come un fattore di trascrizione, è presente in almeno 36 tipi di cellule umane nelle quali regola direttamente o indirettamente l'espressione di circa il 3% dell'intero genoma. Lo scenario che si profila è dunque il coinvolgimento del sistema vitamina D-VDR in un ampio spettro di attività biologiche².

STATO DELLA VITAMINA D

La valutazione dello stato della vitamina D si basa sui livelli di 25(OH) vit. D circolante³. La carenza di vitamina D è definita in genere come una concentrazione di 25(OH) vit. D < 20 ng/ml (o 50 nmol/l). Tuttavia, poiché la concentrazione di PTH circolante è al suo nadir quando i livelli di 25(OH) vit. D sono > 30 ng/ml, si ritiene che livelli di 25(OH) vit. D tra 21 e 29 ng/ml indichino una condizione di insufficienza, mentre livelli \geq 30 ng/ml (74 nmol/l) sono considerati soddisfacenti. In base a questi criteri, il 15% circa della popolazione mondiale presenta carenza o insufficienza di vitamina D, inclusi bambini e adolescenti, specie se in sovrappeso o obesi, e più della metà dei soggetti anziani hanno livelli subottimali di 25(OH) vit. D³.

VITAMINA D E ALTERAZIONI CARDIOMETABOLICHE: CONNESSIONI FISIOPATOLOGICHE

In base all'ampia evidenza sperimentale per la quale la maggior parte dei tessuti e delle cellule umane, inclusi cardiomiociti e cellule muscolari lisce ed endoteliali, esprimono il VDR e l'enzima 1- α idrossilasi, è stato ipotizzato che il sistema biologico della vitamina D abbia un ruolo nella patogenesi di una serie di alterazioni cardiometaboliche². La carenza/insufficienza di vitamina D conduce a una condizione di iperparatiroidismo secondario, laddove elevati livelli di PTH sono stati associati in molti studi a un aumentato rischio cardiovascolare. Il sistema biologico vitamina D/VDR agisce anche come regolatore endocrino e paracrino negativo del sistema renina-angiotensina-aldosterone, che svolge un ruolo centrale nella regolazione della pressione arteriosa, del volume dei fluidi e del metabolismo elettrolitico. Il sistema vitamina D/VDR regola poi l'espres-

Corrispondenza
PASQUALE STRAZZULLO
strazzul@unina.it

VITAMIN D - UpDates
2019;2(2):52-57

<https://doi.org/10.30455/2611-2876-2019-04>

© Copyright by Pacini Editore srl



OPEN ACCESS

sione dei geni dell'insulina e del recettore dell'insulina e, attraverso la modulazione dell'espressione della calbindina, controlla il flusso di calcio intracellulare nelle cellule insulari, che a sua volta influenza il rilascio di insulina.

Il calcitriolo sintetizzato nelle cellule endoteliali eserciterebbe un'azione di contrasto rispetto ai prodotti finali della glicazione avanzata e a vari metaboliti pro-aterosclerotici. Inoltre, esso regola l'espressione di fattori che inducono la differenziazione degli osteoblasti nella parete vasale, un'azione che può influenzare lo sviluppo di calcificazioni vascolari. Il calcitriolo inibisce anche la formazione di cellule schiumose e la captazione di colesterolo da parte dei macrofagi in pazienti diabetici. Infine, esso è un modulatore della risposta immunitaria e della biosintesi delle citochine ^{2,5}.

VITAMINA D E DISORDINI CARDIOMETABOLICI: I RISULTATI DEGLI STUDI OSSERVAZIONALI (TAB. I)

Molti studi hanno fornito elementi a sostegno dell'idea che lo stato della vitamina D possa avere un impatto sul rischio e possibilmente sul decorso di diversi disordini metabolici e cardiovascolari ⁵.

Dall'analisi di 28 studi e 99.745 partecipanti, Parker et al. hanno riscontrato che più alti livelli di 25(OH) vit. D erano associati a una prevalenza significativamente più bassa di malattie cardiovascolari, diabete e sindrome metabolica, con un *odds ratio* (OR) di 0,57 e un intervallo di confidenza al 95% (IC 95%) 0,48-0,68 ⁶. La meta-analisi di Burgaz et al., su 18 studi (n = 78.028 partecipanti), ha dimostrato che i livelli di 25(OH) vit. D erano associati inversamente alla prevalenza di ipertensione ⁷. Inoltre, la più recente meta-analisi di Kunutsor et al. ha dimostrato ancora un'associazione inversa tra 25(OH) vit. D e rischio di ipertensione incidente in una popolazione apparentemente sana (n = 283.537), con una riduzione del rischio pari al 12% per ogni incremento di 10 ng/ml nella concentrazione plasmatica della vitamina ⁸. Ancora, la meta-analisi di studi prospettici di Song et al. (21 studi con 76.220 partecipanti e 4.996 casi incidenti di diabete tipo 2) ha mostrato un'associazione inversa tra 25(OH) vit. D e rischio di diabete tipo 2 in diverse popolazioni ⁹, con una riduzione del rischio pari al 4% per ogni incremento di 4 ng/ml nella 25(OH) vit. D. Tra i 1.739 parteci-

panti al *Framingham Offspring Study* senza precedenti patologie cardiovascolari (età media 59 anni, follow-up 5,4 anni), Wang et al. hanno dimostrato che un livello di 25(OH) vit. D < 15 ng/ml comportava un *hazard ratio* (HR) multivariato di 1,62 (IC 95% 1,11-2,36) per eventi cardiovascolari incidenti, tra cui infarto miocardico, angina pectoris, ictus, attacco ischemico transitorio, claudicatio intermittens e insufficienza cardiaca, rispetto a un livello \geq 15 ng/ml, associazione tuttavia osservata soltanto nei partecipanti affetti da ipertensione ¹⁰.

Anche nella recente meta-analisi di 19 studi prospettici con 65.994 partecipanti e 6.123 eventi, condotta da Wang et al., è stata dimostrata una relazione lineare inversa tra 25(OH) vit. D nell'intervallo da 20 a 60 nmol/l e rischio di eventi cardiovascolari. In particolare, confrontando il 25° con il 75° percentile di 25(OH) vit. D, il rischio relativo multivariato era pari a 1,38 (1,21-1,57) per eventi coronarici e 1,64 (1,27-2,10) per l'ictus cerebrale ¹¹. Un piccolo studio recente condotto da Messenger et al. su 813 soggetti di sesso maschile (lo studio MrOS, età media 74 anni, follow-up medio = 4,4 anni) non ha confermato questi risultati, ma in realtà questo studio presentava un basso numero di soggetti con ipovitaminosi D e anche un piccolo numero di casi incidenti di malattia cardiovascolare ¹².

Diversi studi hanno indicato che lo stato della vitamina D potrebbe anche avere un impatto sull'aspettativa di vita nella popolazione generale. Liu et al., attraverso un'analisi di 13.131 partecipanti al NHANES III (età \geq 35 anni, follow-up mediano di 8 anni), hanno riportato che i soggetti con livelli sierici di 25(OH) vit. D < 20 ng/ml presentavano un rischio 2,06 volte più alto (1,01-4,25) di morte per insufficienza cardiaca rispetto a quelli con livelli \geq 30 ng/ml. Inoltre, i rapporti di rischio per morte prematura (< 75 anni di età) per tutte le cause erano 1,40 (1,17-1,68) per i soggetti con livelli di 25(OH) vit. D < 20 ng/ml e 1,11 (0,93-1,33) per quelli con valori tra 20 e 29 ng/ml rispetto a coloro che avevano livelli sierici \geq 30 ng/ml (*p for trend* < 0,001) ¹³. La meta-analisi di Wang et al. riportata in precedenza ha anche confermato un aumento del rischio di morte per malattia cardiovascolare pari a 1,42 (1,19-1,71) in soggetti nella categoria più bassa rispetto a quella più alta di 25 (OH) vit. D ¹¹. La meta-analisi di studi prospet-

tici condotta da Zittermann et al., che ha incluso 14 coorti e 62.548 partecipanti (5.562 decessi), ha confermato un minor rischio di morte per il più alto rispetto ai più bassi percentili di 25(OH) vit. D (0,71, 0,50-0,91), con una concentrazione ottimale di 25(OH) vit. D compresa tra 75 e 87,5 nmol/l ¹⁴. Il rischio di morte in relazione ai livelli sierici di vitamina D è stato anche analizzato in particolari sottoinsiemi di individui. Così nello studio Whitehall in soggetti molto anziani (n = 5.409, età media 77 anni, follow-up 13 anni), è stata osservata una relazione inversa tra 25(OH) vit. D e rischio relativo di morte vascolare e non. Questi dati sono stati confermati da una meta-analisi degli stessi autori su 12 coorti e 42.565 soggetti ¹⁵. In un piccolo studio su 289 pazienti diabetici tipo 2 con un follow-up medio di 15 anni e 196 decessi (68%), la severa carenza di vitamina D, con 25(OH)D < 13,9 nmol/l è stata associata a un aumento dei tassi di mortalità cardiovascolare (HR 1,95, 1,11-3,44) e per tutte le cause (HR 1,96, 1,29-2,98) ¹⁶. Risultati simili sono stati riportati da Dobnig et al. in pazienti sottoposti ad angiografia coronarica ¹⁷.

VITAMINA D E DISORDINI CARDIOMETABOLICI: L'EVIDENZA DEGLI STUDI DI INTERVENTO (TAB. II)

Mentre gli studi osservazionali hanno quasi uniformemente indicato associazioni inverse tra i livelli circolanti di 25(OH) vit. D e rischio di alterazioni metaboliche o cardiovascolari, soltanto molto recentemente si è resa disponibile l'evidenza proveniente da studi di intervento controllati e randomizzati e relative meta-analisi.

La meta-analisi di Li et al. ha fornito elementi circa gli effetti della supplementazione con vitamina D in pazienti con diabete tipo 2 sui più rilevanti parametri di controllo glico-metabolico ¹⁸. L'analisi di 20 trial controllati e randomizzati di durata 2-6 mesi su 2.703 pazienti ha mostrato una significativa riduzione dell'indice HOMA di insulino-resistenza in gruppi di pazienti portatori di ipovitaminosi D, senza tuttavia miglioramenti significativi in altre variabili, quali peso corporeo, glicemia a digiuno o emoglobina glicata. Va tenuto presente che la qualità dell'evidenza fornita dagli studi in oggetto è stata considerata mediamente bassa.

Un'altra meta-analisi, a cura di Swart et al., ha esaminato trial controllati e rando-

TABELLA I.
Vitamina D e disordini cardiometabolici: risultati dei principali studi osservazionali.

Autore (ref.)	Tipo di studio	Caratteristiche	Risultati principali
Parker ⁶	Meta-analisi	28 studi (n = 99.745 partecipanti)	Associazione inversa tra 25(OH) vit. D e prevalenza di malattie cardiovascolari, diabete e sindrome metabolica
Burgaz ⁷	Meta-analisi	18 studi (n = 78.028 partecipanti)	Associazione inversa tra 25(OH) vit. D e prevalenza di ipertensione arteriosa
Kunutsor ⁸	Meta-analisi	8 studi prospettici (n = 283.537, 55816 casi incidenti)	Riduzione del rischio di ipertensione incidente pari al 12% per ogni incremento di 10 ng/ml 25(OH) vit. D
Song ⁹	Meta-analisi	21 studi prospettici (n = 76.220 partecipanti, 4.996 casi incidenti)	Riduzione del rischio di diabete pari al 4% per ogni incremento di 4 ng/ml 25(OH) vit. D
Wang ¹⁰	Studio prospettico	<i>Framingham Offspring Study</i> (n = 1.739 partecipanti clinicamente sani, età media 59 anni, follow-up medio 5,4 anni)	Per un livello di 25(OH) vit. D < 15 ng/ml HR multivariato di 1,62 (IC 95% 1,11-2,36) per eventi cardiovascolari incidenti vs 25(OH) vit. D ≥ 15 ng/ml (solo negli ipertesi)
Wang ¹¹	Meta-analisi	19 studi prospettici (n = 65.994 partecipanti, 6.123 eventi)	Per la categoria inferiore di 25(OH) vit. D in confronto alla superiore, RR pari a 1,52 (1,30-1,77) per malattie cardiovascolari totali, 1,42 (1,19-1,71) per morte da causa cardiovascolare, 1,38 (1,21-1,57) per malattia coronarica e 1,64 (1,27-2,10) per ictus
Messenger ¹²	Studio prospettico	Studio MrOS (n = 813 maschi, età media 74 anni, follow-up medio 4,4 anni)	Nessuna associazione tra 25(OH) vit. D e incidenza di malattie cardiovascolari
Liu ¹³	Studio prospettico	NHANES III (n = 13.131, età ≥ 35 anni, follow-up medio 8 anni)	Per un livello di 25(OH) vit. D < 20 ng/ml RR di morte per insufficienza cardiaca pari a 2,06 (1,01-4,25) rispetto a 25(OH) vit. D ≥ 30 ng/ml Risk ratio per morte prematura per tutte le cause pari a 1,40 (1,17-1,68) per 25(OH) vit. D < 20 ng/ml e 1,11 (0,93-1,33) per valori tra 20 e 29 ng/ml vs 25(OH) vit. D ≥ 30 ng/ml (<i>p for trend</i> < 0,001)
Zittermann ¹⁴	Meta-analisi	14 studi prospettici (n = 62.548 e 5.562 decessi)	Ridotto rischio di morte (0,71, 0,50-0,91) per la categoria più alta rispetto a quella più bassa di 25(OH) vit. D, con una concentrazione ottimale di 25(OH) vit. D compresa tra 75 e 87,5 nmol/l
Tomson ¹⁵	Studio prospettico	Whitehall (n = 5.409, età media 77 anni, follow-up medio 13 anni)	Relazione inversa tra 25(OH) vit. D e rischio relativo di morte vascolare e non
Tomson ¹⁵	Meta-analisi	12 studi prospettici (n = 42.565)	Per i soggetti nel quartile più alto di 25(OH) vit. D riduzione della mortalità per cause vascolari pari al 21% (13-28%) e della mortalità totale pari al 28% (24-32%) rispetto ai soggetti nel quartile più basso
Joergensen ¹⁶	Studio prospettico	289 pazienti diabetici tipo 2 (follow-up medio 15 anni, 196 decessi)	Per un livello di 25(OH)D < 10° percentile (13,9 nmol/l) HR per morte cardiovascolare pari a 1,95 (1,11-3,44) e per tutte le cause pari a 1,96 (1,29-2,98) rispetto ai soggetti con 25(OH)D > 13,9 nmol/l
Dobnig ¹⁷	Studio prospettico	3.258 pazienti, età media 62 anni, prenotati per coronarografia, follow-up medio 7,7 anni, 737 decessi	Per i soggetti nel quartile inferiore di 25(OH) vit. D, HR per mortalità totale pari a 2,08 (1,60-2,70) e per mortalità cardiovascolare pari a 2,22 (1,57-3,13) rispetto ai soggetti nel quartile superiore

mizzati di supplementazione di vitamina D in campioni eterogenei di popolazione (n = 2.994) di durata da 16 settimane a 1 anno, utilizzando dati individuali e fissan-

do i livelli di pressione arteriosa e di emoglobina glicata come outcome principali. La meta-analisi non ha riscontrato effetti significativi della supplementazione di vita-

mina D su nessuno dei due outcome, mentre ha indicato una significativa riduzione dei livelli di LDL-colesterolo ¹⁹.

Un'altra meta-analisi che includeva studi

TABELLA II.

Vitamina D e disordini cardiometabolici: risultati dei principali studi di intervento.

Autore (ref.)	Tipo di studio	Caratteristiche	Risultati principali
Li ¹⁸	Meta-analisi	20 trial controllati e randomizzati di supplementazione con vit. D (n = 2.703 pazienti con diabete tipo 2, durata 2-6 mesi)	Supplementazione con vit. D seguita da riduzione dell'indice HOMA di insulino-resistenza, particolarmente in pazienti con ipovitaminosi D, senza tuttavia miglioramenti nel peso corporeo, glicemia a digiuno ed emoglobina glicata
Swart ¹⁹	Meta-analisi	12 trial controllati e randomizzati di supplementazione con vit. D (n = 2.994, durata da 16 settimane a un anno)	Supplementazione inefficace sui due outcome principali (pressione arteriosa ed emoglobina glicata) Riduzione nell'LDL-colesterolo
Golzarand ²⁰	Meta-analisi	Studi osservazionali e trial clinici controllati della relazione tra vit. D e percentuale di grasso corporeo	Relazione inversa tra livelli di 25(OH) vit. D e percentuale di grasso corporeo, ma nessun effetto su quest'ultimo della supplementazione di vit. D
Angellotti ²¹	RCT	Trial controllato e randomizzato di supplementazione con vit. D per 48 settimane (n = 127 pazienti con diabete tipo 2, età media 60 anni, non selezionati per ipovitaminosi D e in buon controllo glicometabolico con metformina)	Nessun effetto su emoglobina glicata e velocità di secrezione dell'insulina
Cefalo ²²	RCT	Trial controllato e randomizzato in 18 volontari sovrappeso, con deficit di vit. D e non diabetici, sottoposti a dieta ipocalorica per 3 mesi più di supplementazione con vit. D per 3 mesi	Incremento della sensibilità all'insulina, misurata mediante clamp euglicemico iperinsulinemico, nel gruppo in trattamento attivo ma non nel gruppo di controllo, a parità di calo ponderale
Bislev ²³	RCT	Trial controllato e randomizzato di supplementazione con vit. D (n = 81 donne in età post-menopausale con ipovitaminosi D e iperparatiroidismo secondario, durata 12 settimane)	Riduzione dei livelli di paratormone ma non dell'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone, né della pressione arteriosa, dell'emoglobina glicata, dei lipidi plasmatici e della rigidità di parete
Sluyter ²⁴	RCT	Studio VIDA Trial controllato e randomizzato di supplementazione con vit. D (n = 517 soggetti adulti, durata 1,1 anni)	Nessun significativo effetto sui parametri pressori nell'intero campione ma, in un sottogruppo di partecipanti con carenza severa di vitamina D, modificazioni favorevoli della rigidità di parete e della pressione arteriosa centrale
Manson ²⁵	RCT	Studio VITAL (<i>Vitamin D and Omega 3 Trial</i>) Trial controllato e randomizzato di supplementazione con vit. D e/o di acidi grassi omega 3 (n = 25.871 soggetti, età > 50 anni, durata oltre 5 anni)	Nessun effetto significativo sull'incidenza di eventi cardiovascolari totali o eventi specifici, neppure tra i partecipanti con 25(OH) vit. D < 20 ng/mL

osservazionali e studi di intervento circa la relazione esistente tra livelli di 25(OH) vit. D e percentuale di massa grassa ha confermato una relazione inversa tra quest'ultima e i livelli circolanti di vitamina D, ma non ha evidenziato alcun effetto significativo della supplementazione di vitamina D sulla percentuale di massa grassa²⁰.

Un trial controllato e randomizzato di supplementazione di vitamina D per 48 settimane

in 127 pazienti con diabete di tipo 2 (età media 60 anni) non selezionati per ipovitaminosi D e in buon controllo glicometabolico con metformina non ha evidenziato effetti significativi sui livelli di emoglobina glicata, né sulla velocità di secrezione dell'insulina, a dispetto del notevole incremento conseguito nei livelli circolanti di 25(OH) vit. D²¹.

In un trial clinico su 18 volontari sovrappeso, con deficit di vitamina D e non dia-

betici, sottoposti a dieta ipocalorica per tre mesi più 25(OH)-idrossicolecalciferolo 25.000 UI a settimana o placebo per tre mesi, l'incremento marcato dei livelli ematici di vitamina D si è associato a un significativo incremento della sensibilità all'insulina, misurata mediante clamp euglicemico iperinsulinemico, nel gruppo in trattamento attivo a parità di calo ponderale con il gruppo di controllo²². In un trial clinico controllato

su 81 donne in età post-menopausale affette da ipovitaminosi D e iperparatiroidismo secondario, la correzione della carenza di vitamina D nell'arco di 12 settimane ha comportato una riduzione dei livelli di paratormone ma non dell'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone, né della pressione arteriosa, dell'emoglobina glicata, dei valori lipidemici plasmatici e della rigidità di parete²³. Nell'ambito dello studio VIDA, su 517 soggetti adulti che ricevevano all'ingresso 200.000 UI di vitamina D3 seguite da 100.000 UI al mese per 1,1 anni in contrapposizione a placebo, non si è osservato alcun significativo effetto sui parametri pressori nell'intero campione, ma in un sottogruppo di partecipanti con carenza severa di vitamina D è stata riscontrata una modificazione favorevole statisticamente significativa dei parametri relativi alla rigidità di parete e alla pressione arteriosa centrale²⁴. Sono stati recentemente pubblicati i risultati del VITAL (*Vitamin D and Omega 3 Trial*), che ha valutato gli effetti della somministrazione quotidiana di vitamina D3 (2.000 UI) e/o di acidi grassi omega 3 (1 g) a 25.871 soggetti di sesso maschile e femminile di età superiore rispettivamente a 50 e 55 anni per oltre 5 anni, avendo come endpoint principali l'incidenza di cancro e di eventi cardiovascolari maggiori. Lo studio non ha permesso di rilevare alcun effetto significativo per nessuno degli endpoint principali o secondari (questi ultimi rappresentati da specifiche forme di neoplasia e di eventi cardiovascolari), neppure nel sottogruppo di partecipanti con valori di base di 25(OH) vitamina D < 20 ng/ml²⁵.

CONCLUSIONI

La maggior parte degli studi osservazionali sia trasversali che prospettici suggeriscono l'esistenza di un'associazione inversa tra stato della vitamina D (espresso dai livelli plasmatici di 25OH-idrossicolecalciferolo), fattori di rischio cardiometabolici, morbilità e mortalità cardiovascolare, sia in campioni di popolazione generale, sia in gruppi di pazienti ad alto rischio (cioè pazienti anziani e pazienti con diabete, ipertensione e/o malattia renale cronica). I risultati di numerosi studi sperimentali conferiscono a loro volta plausibilità biologica a tali associazioni statistico-epidemiologiche e all'ipotesi di effetti metabolici e cardiovascolari rilevanti della vitamina D. A questa ipotesi hanno tentato di dare conferma

più recentemente diversi studi di intervento randomizzati e controllati, alcuni dei quali condotti su campioni più o meno numerosi di popolazione generale, altri su campioni meno numerosi di pazienti affetti da specifiche condizioni morbose. Mentre alcuni di questi studi hanno confermato la possibilità di un effetto favorevole della supplementazione con vitamina D in soggetti carenti, relativamente ad alcuni fattori di rischio (in particolare la pressione arteriosa elevata e la resistenza all'insulina), complessivamente e nei trial di maggiori dimensioni non è stata confermata l'ipotesi di un effetto su morbilità e mortalità cardiovascolare, pur non potendosi escludere del tutto la possibilità residua di un effetto favorevole in specifici sottogruppi di pazienti oppure per interventi terapeutici di maggior durata o da condursi in forme diverse da quelle fin qui utilizzate. Allo stato attuale, pertanto, si ravvisa l'opportunità di ulteriori ricerche sperimentali e di studi di intervento controllati e ben mirati su specifici obiettivi.

Bibliografia

- Civitelli R, Ziembaras K. *Calcium and phosphate homeostasis: concerted interplay of new regulators*. J Endocrinol Invest 2011;34(Suppl 7):3-7.
- Lockau L, Atkinson SA. *Vitamin D's role in health and disease: how does the present inform our understanding of the past?* Int J Paleopathol 2018;23:6-14.
- Holick MF. *The vitamin D deficiency pandemic: approaches for diagnosis, treatment and prevention*. Rev Endocr Metab Disord 2017;18:153-65.
- Zittermann A. *Vitamin D status, supplementation and cardiovascular disease*. Anticancer Res 2018;38:1179-86.
- Rendina D, De Filippo G, Muscariello R, et al. *Vitamin D and cardiometabolic disorders*. High Blood Press Cardiovasc Prev 2014;21:251-6.
- Parker J, Hashmi O, Dutton D, et al. *Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis*. Maturitas 2010;65:225-36.
- Burgaz A, Orsini N, Larsson SC, et al. *Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension: a meta-analysis*. J Hypertens 2011;29:636-45.
- Kunutsor SK, Apekey TA, Steur M. *Vitamin D and risk of future hypertension: meta-analysis of 283,537 participants*. Eur J Epidemiol 2013;28:205-21.

- Song Y, Wang L, Pittas AG, et al. *Blood 25-hydroxy vitamin D levels and incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies*. Diabetes Care 2013;36:1422-8.
- Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. *Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease*. Circulation 2008;117:503-11.
- Wang L, Song Y, Manson JE, et al. *Circulating 25-hydroxy-vitamin D and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies*. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2012;5:819-29.
- Messenger W, Nielson CM, Li H, et al. *Serum and dietary vitamin D and cardiovascular disease risk in elderly men: a prospective cohort study*. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2012;22:856-63.
- Liu L, Chen M, Hankins SR, et al.; Drexel Cardiovascular Health Collaborative Education, Research, and Evaluation Group. *Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and mortality from heart failure and cardiovascular disease, and premature mortality from all-cause in United States adults*. Am J Cardiol 2012;110:834-9.
- Zittermann A, Iodice S, Pilz S, et al. *Vitamin D deficiency and mortality risk in the general population: a meta-analysis of prospective cohort studies*. Am J Clin Nutr 2012;95:91-100.
- Tomson J, Emberson J, Hill M, et al. *Vitamin D and risk of death from vascular and non-vascular causes in the Whitehall study and meta-analyses of 12,000 deaths*. Eur Heart J 2013;34:1365-74.
- Joergensen C, Gall MA, Schmedes A, et al. *Vitamin D levels and mortality in type 2 diabetes*. Diabetes Care 2010;33:2238-43.
- 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.
- Li X, Liu Y, Zheng Y, et al. *The effect of vitamin D supplementation on glycemic control in type 2 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis*. Nutrients 2018;10:375. doi: 10.3390/nu10030375.
- Swart KM, Lips P, Brouwer IA, et al. *Effects of vitamin D supplementation on markers for cardiovascular disease and type 2 diabetes: an individual participant data meta-analysis of randomized controlled trials*. Am J Clin Nutr 2018;107:1043-53.
- Golzarand M, Hollis BW, Mirmiran P, et

- al. *Vitamin D supplementation and body fat mass: a systematic review and meta-analysis*. *Eur J Clin Nutr* 2018;72:1345-57.
- ²¹ Angellotti E, D'Alessio D, Dawson-Hughes B, et al. *Vitamin D supplementation in patients with type 2 diabetes: the vitamin D for established type 2 diabetes (DDM2) study*. *J Endocrine Soc* 2018;2:310-21.
- ²² Cefalo CMA, Conte C, Sorice GP, et al. *Effect of Vitamin D Supplementation on obesity-induced insulin resistance: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial*. *Obesity* 2018;26:651-7.
- ²³ Bislev LS, Langagergaard Rødbro L, Bech JN, et al. *The effect of vitamin D3 supplementation on markers of cardiovascular health in hyperparathyroid, vitamin D insufficient women: a randomized placebo-controlled trial*. *Endocrine* 2018;62:182-94.
- ²⁴ Sluyter JD, Camargo, Jr CA, et al. *Effect of monthly, high-dose, long-term vitamin D supplementation on central blood pressure parameters: a randomized controlled trial substudy*. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e006802. doi: 10.1161/JAHA.117.006802.
- ²⁵ Manson JE, Cook NR, Lee I-Min, et al. for the VITAL Research Group. *Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease*. *N Engl J Med* 2019;380:33-44.