

LA VITAMINA D NELLA PREVENZIONE DELLE PATOLOGIE CEREBROVASCOLARI: I RISULTATI DEI NUOVI TRIAL CLINICI TRA IMPREVISTI E PROBABILITÀ

VITAMIN D

UpDates

2020;3(2):44-47

<https://doi.org/10.30455/2611-2876-2020-3>

Leonardo Triggiani

UOC Neurologia ASL Roma 1, Ospedale Santo Spirito, Roma

INTRODUZIONE

L'ictus ischemico è la principale causa di disabilità a lungo termine e la quarta causa di mortalità a livello mondiale. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha stimato che ogni anno si verificano circa 15 milioni di nuovi casi di ictus, dei quali 5 milioni con esito fatale, mentre in altri 5 milioni di casi si verificherà una disabilità grave e permanente con rilevanti costi sociali. Si ritiene che nei prossimi anni l'invecchiamento della popolazione e la riduzione della mortalità per ictus determineranno un progressivo aumento della prevalenza. I ricercatori hanno cercato di creare sistemi validati di calcolo del rischio al fine di identificare i pazienti ad alto rischio per ridurre la possibilità di insorgenza dell'ictus e di identificare soglie di rischio che consentano di impostare una terapia preventiva efficace^{1,2}.

Accanto allo studio di fattori di rischio noti per le patologie cerebrovascolari – ipertensione, diabete, dislipidemie, fumo, fibrillazione atriale – una particolare attenzione è stata rivolta negli ultimi anni all'identificazione di nuovi potenziali fattori di rischio, tra i quali hanno assunto particolare rilevanza i fattori nutrizionali e dietetici.

La vitamina D, ampiamente utilizzata per la prevenzione e il trattamento delle patologie ossee³, è stata introdotta negli anni recenti anche per la possibile prevenzione delle malattie cerebrovascolari. Da oltre un decennio negli Stati Uniti le vendite di vitamina D sono cresciute esponenzialmente, rendendola uno degli integratori più ampiamente utilizzati^{4,5}. I suoi potenziali benefici sono stati sostenuti da studi ecologici, di laboratorio e osservazionali, ma tali dati sono risultati inconsistenti

e insufficienti per stabilire un nesso di causalità^{3,6,7}. Gli studi sull'utilità della vitamina D nella prevenzione delle malattie cerebrovascolari, condotti con analisi secondarie o post hoc, hanno offerto risultati largamente nulli. Ma tutti presentavano limitazioni dovute alla bassa dose, a un potere inadeguato dello studio, a una breve durata e a un accertamento subottimale degli endpoint³. Non esistevano studi condotti su vasta scala, con dosi significativamente alte di vitamina D, aventi quale endpoint primario la prevenzione delle malattie cerebrovascolari. Pertanto, l'*Institute of Medicine*³ e la *Preventive Services Task Force* degli Stati Uniti⁸ giunsero alla conclusione che i dati disponibili non consentivano un accertamento definitivo dell'efficacia e della valutazione del rapporto rischio/beneficio dell'uso della vitamina D per questo scopo. L'*Institute of Medicine* invitò la comunità scientifica a intraprendere trial clinici con alti dosaggi di vitamina D (almeno doppi rispetto alla dose giornaliera raccomandata di 600-800 UI/die per la salute ossea) in popolazioni differenti, compresi gli afroamericani che tendono ad avere una minore sintesi cutanea di vitamina D con l'esposizione alla luce solare rispetto ai membri di altri gruppi etnici⁹.

I NUOVI TRIAL CLINICI (Tab. I)

Il *Vitamin D and Omega-3 Trial* (VITAL) è stato il primo trial su vasta scala^{10,11}. Condotta negli Stati Uniti, è un trial randomizzato, in doppio cieco, vs placebo, che ha valutato i benefici e i rischi di un'integrazione dietetica di vitamina D₃ (2.000 UI/die) e acidi grassi omega-3 (1 g/die di Omacor® capsule di olio di pesce con 840 mg di acidi grassi omega-3, comprendenti acido eicosapentaenoico [EPA,

Corrispondenza

Leonardo Triggiani

ltriggiani@gmail.com

Conflitto di interessi

L'Autore dichiara di non avere alcun conflitto di interessi.

How to cite this article:

Triggiani L. La Vitamina D nella prevenzione delle patologie cerebrovascolari: i risultati dei nuovi trial clinici tra imprevisi e probabilità. *Vitamin D - UpDates* 2020;3(2):44-47. <https://doi.org/10.30455/2611-2876-2020-3>

© Copyright by Pacini Editore srl



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

460 mg] + acido docosaesaenoico [DHA, 380 mg]) per la prevenzione primaria del cancro e delle patologie cerebrovascolari in 25.871 uomini e donne degli USA, di età ≥ 50 e ≥ 55 rispettivamente. Il disegno dello studio prevedeva un numero simile di uomini e donne e un ampio campione di afroamericani. Lo studio ha avuto una durata di 5,3 anni. I risultati del VITAL hanno dimostrato che la vitamina D non determina una riduzione dell'endpoint co-primario di patologie cerebrovascolari (composto da infarto del miocardio, ictus e mortalità cerebrovascolare; HR = 0,97 [0,86-1,08]). Inoltre, non riduce gli endpoint cardiovascolari secondari prespecificati, comprendenti un composito espanso di eventi cerebrovascolari maggiori più rivascolarizzazione coronarica (HR = 0,96 [0,86-1,08]), o infarto miocardico (HR = 0,96 [0,78-1,19]), ictus (HR = 0,95 [0,76-1,20]) e mortalità cerebrovascolare (HR = 1,11 [0,88-1,40]) considerati individualmente. La vitamina D non ha effetto su tutte le cause di mortalità (HR = 0,99 [0,87-1,12]). Simili risultati sono stati visti in analisi che hanno escluso il primo o i primi due anni di follow-up o hanno eliminato la non compliance. Non sono stati rilevati significativi incrementi, associati al trattamento, del rischio di ipercalcemia, calcolosi renale o sintomi gastrointestinali. La vitamina D non influenza i cambiamenti a un anno dei marker lipidici o infiammatori. L'associazione tra vitamina D e rischio di endpoint cerebrovascolari o mortalità per tutte le cause non differisce significativamente per razza o gruppo etnico, fattori di rischio cardiovascolari, livelli sierici di 25(OH)D, simultanea randomizzazione per acidi grassi omega-3 o altre caratteristiche prespecificate come potenziali effetti modificanti, la vitamina D non riduce significativamente questi endpoint in nessun sottogruppo. Il *Vitamin D Assessment Study* (ViDA) è un trial randomizzato, in doppio cieco, vs placebo, condotto in Nuova Zelanda¹². I 5.110 partecipanti sono stati suddivisi in due gruppi che hanno ricevuto vitamina D₃ (n = 2.558) alla dose iniziale di 200.000 UI seguita, dopo un mese, da una dose mensile di 100.000 UI o placebo (n = 2.552) per una mediana di 3,3 anni (range 2,5-4,2 anni). Non è stata rilevata alcuna differenza significativa nella percentuale di tutti gli eventi combinati cerebrovascolari fra il gruppo della vitamina D (11,8%) e quello del placebo (11,5%) (HR = 1,02 [0,87-1,20]). Anche la sottoanalisi per infarto

miocardico (RR = 0,90 [0,54-1,50]) e ictus (RR = 0,95 [0,55-1,62]) non ha prodotto risultati significativi. Gli stessi risultati sono stati ottenuti nel sottogruppo di partecipanti con deficit di vitamina D (HR = 1,00 [0,74-1,35]) e quando i partecipanti erano suddivisi per precedenti eventi vascolari. Non è stata rilevata alcuna differenza tra i gruppi di vitamina D e placebo al momento del primo evento vascolare o nella frequenza di outcome secondari patologia-specifici. Anche il ViDA, come lo studio VITAL, ha rilevato che la vitamina D non riduce il rischio di mortalità per tutte le cause.

La breve durata dello studio e la somministrazione di vitamina D in bolo (100.000 UI/mese) costituiscono limiti importanti di questo trial.

Lo studio *Women's Health Initiative* (WHI) è un trial randomizzato, in doppio cieco, vs placebo, nel quale sono state arruolate 36.282 donne in postmenopausa, con età compresa tra 51 e 82 anni, provenienti da 40 centri clinici degli Stati Uniti¹³. Le partecipanti sono state suddivise in due gruppi che hanno ricevuto rispettivamente 1.000 mg di calcio carbonato + 400 UI di vitamina D₃/die oppure il placebo. Il periodo medio di follow-up è stato di 7 anni. I risultati di questo studio per patologia coronarica (HR = 1,04 [0,92-1,18]), ictus (HR = 0,95 [0,82-1,10]) e morte per cause vascolari (HR = 0,92 [0,77-1,10]) non sono risultati statisticamente significativi. Il *RECORD Trial* (*Randomized Placebo-Controlled Trial of Vitamin D3 and/or Calcium*) è uno studio pragmatico, randomizzato, fattoriale, vs placebo, dell'integrazione con calcio e/o vitamina D₃ per la prevenzione secondaria di fratture da fragilità ossea¹⁴. La ricerca è stata condotta su 5.292 soggetti con un'età media di 77 anni. La durata media del follow-up è stata di 6,2 anni. I partecipanti presentavano una carenza di vitamina D all'ingresso nel trial e sono stati suddivisi in quattro gruppi: vitamina D₃ (800 UI/die), calcio (1.000 mg/die), entrambi, placebo. Gli outcome principali erano costituiti dalla mortalità per tutte le cause, mortalità per patologie vascolari, mortalità per neoplasie e incidenza di neoplasie. Gli *Hazard Ratio* per infarto miocardico (HR = 0,97 [0,75-1,26]), ictus (HR = 1,06 [0,85-1,32]), e mortalità vascolare HR = 0,91 [0,79-1,05]) non sono risultati significativi. In un'analisi statistica *post hoc* aggiustata per la compliance e, quindi, con un minore numero di partecipan-

ti, i trend per una ridotta mortalità nel gruppo trattato con la vitamina D e un'augmentata mortalità nel gruppo che aveva assunto solo il calcio risultavano accentuati, anche se tutti i risultati non hanno raggiunto la significatività statistica.

Trivedi et al. hanno condotto uno studio per determinare l'effetto dell'integrazione ogni 4 mesi di vitamina D sul tasso di fratture in uomini e donne di età ≥ 65 anni¹⁵. Il trial era randomizzato, in doppio cieco e prevedeva la somministrazione di 100.000 UI/die di vitamina D₃ o di placebo ogni 4 mesi per un periodo di 5 anni. Sono stati inclusi 2.686 soggetti (2037 uomini e 649 donne) di età compresa tra 65 e 85 anni. Gli *Hazard Ratio* per l'incidenza di patologia coronarica (HR = 0,94 [0,77-1,15]), mortalità cardiaca (HR = 0,84 [0,56-1,27]), incidenza di patologia cerebrovascolare (HR = 0,90 [0,77-1,06]), e mortalità vascolare (HR = 0,84 [0,65-1,10]), non hanno raggiunto la significatività statistica.

Il *Finnish Vitamin D Trial* (FIND) per la prevenzione primaria delle neoplasie e delle patologie cerebrovascolari, con una durata di studio di 5 anni, ha previsto l'arruolamento di 2.495 soggetti (uomini con età ≥ 60 anni e donne con età ≥ 65 anni)¹⁶. I partecipanti sono stati suddivisi in tre gruppi che hanno ricevuto rispettivamente 1.600 o 3.200 UI/die di vitamina D o placebo. Era stato previsto inizialmente di arruolare 18.000 partecipanti ma lo studio è stato successivamente ridimensionato per difficoltà di reclutamento e per mancanza di fondi. Gli outcome primari comprendono l'incidenza di neoplasie e patologie vascolari. I risultati del trial, attesi per giugno 2018, non sono ancora stati pubblicati.

Lo studio VITAL resta finora l'unico trial condotto su un ampio campione di popolazione avente come endpoint primari il cancro e le patologie cerebrovascolari. Infatti, gli ulteriori due studi su vasta scala: il *D-Health* australiano¹⁷ e il *Vitamin D and Longevity* (VIDAL) britannico¹⁸, che prevedono rispettivamente l'arruolamento di 25.000 e di 20.000 individui, hanno come loro endpoint la mortalità totale e l'incidenza di neoplasie. Soltanto il *D-Health* prevede l'esame dell'incidenza di patologie cerebrovascolari, i risultati del trial sono attesi per il 2021.

Una recente metanalisi di trial sulla vitamina D¹⁹, che ha incluso anche gli studi VITAL e ViDA, ha dimostrato che la vitamina D non riduce il rischio di eventi avversi cardiovascolari maggiori (10 trial,

TABELLA I. I nuovi trial clinici.

Trial	Campione	Range età	Durata (anni)	Dose vit. D	Outcome
<i>Vitamin D and Omega-3 Trial (VITAL)</i> , USA	25.875	≥ 50 uomini ≥ 55 donne	5	2.000 UI/die	Neoplasie, patologie vascolari
<i>Vitamin D Assessment Study (ViDA)</i> , Nuova Zelanda	5.110	50-84	3.3 (mediana)	100.000 UI/mese	Patologie vascolari
<i>Women's Health Initiative (WHI)</i>	36.282	51-82	7 (media)	400 UI/die	Frattura del femore, altre fratture, cancro del colon-retto, mortalità totale e per cause
<i>Randomized Placebo-Controlled Trial of Vitamin D₃ and/or Calcium (RECORD)</i>	5.292	77 (media)	6.2 (media)	800 UI/die	Mortalità totale, per cause vascolari e per neoplasie, incidenza neoplasie
Trivedi et al.	2.686	65-85	5	100.000 UI ogni 4 mesi	Incidenza fratture, mortalità totale
<i>Finnish Vitamin D Trial (FIND)</i> , Finlandia	2.495	≥ 60 uomini ≥ 65 donne	5	1.600 UI/die o 3.200 UI/die	Neoplasie, patologie vascolari
<i>D-Health</i> , Australia	21.315	60-84	5	60.000 UI/mese	Mortalità totale, neoplasie
<i>Vitamin D and Longevity (VIDAL)</i> , Gran Bretagna	20.000	65-84	5	100.000 UI/mese	Mortalità totale, neoplasie

6.243 eventi, 79.111 partecipanti; RR = 1,00 [0,95-1,06]), di infarto del miocardio (18 trial, 2.550 eventi, 82.576 partecipanti; RR = 1,00 [0,93-1,08]), ictus (15 trial, 2.354 eventi, 82.239 partecipanti; RR = 1,06 [0,98-1,15]), o mortalità cardiovascolare (10 trial, 2.202 eventi, 76.783 partecipanti; RR = 0,98 [0,90-1,07]).

CONCLUSIONI

I risultati di studi sperimentali in vitro e in vivo suggeriscono che l'1,25(OH)₂D inibisce la proliferazione delle cellule muscolari lisce vascolari e la calcificazione vascolare, influisce favorevolmente sull'omeostasi del volume e della pressione sanguigna mediante la regolazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, riduce l'infiammazione e migliora la sensibilità all'insulina²⁰⁻²³. In studi osservazionali prospettici, i livelli di 25(OH)D sono inversamente correlati con i fattori di rischio e con gli eventi cerebrovascolari²⁴⁻²⁶. Tuttavia, i risultati dei trial clinici fin qui disponibili, hanno generalmente fallito nel dimostrare un miglioramento significativo degli endpoint di prevenzione vascolare. Questa contraddizione di risultati, piuttosto che gettare ombre, crea le premesse per un ulteriore approfondimento sul ruolo della vitamina D nella prevenzione delle patologie cerebrovascolari. L'analisi dei dati di outcome dei trial non consente, infatti, di escludere definitivamente il possibile effetto benefico della vitamina D nella prevenzione delle

malattie cerebrovascolari. È possibile identificare un triplice ordine di fattori responsabili dei risultati negativi: popolazione di studio che non presentava un alto rischio cerebrovascolare, con livelli non carenziali di vitamina D, con presenza di cofattori non adeguatamente valutati.

Si pone, pertanto, la necessità di identificare la popolazione a rischio vascolare che potrebbe effettivamente beneficiare di una integrazione con la vitamina D. È possibile ipotizzare che i livelli protettivi di vitamina D per le patologie vascolari siano più bassi rispetto a quelli di altre patologie, per esempio le neoplasie. Molto probabilmente i pazienti inclusi in trial clinici aventi come endpoint principali l'incidenza di neoplasie ed eventi vascolari, presentavano già un livello basale di vitamina D protettivo per questi ultimi. In quest'ottica occorrerebbe focalizzare l'attenzione sul sottogruppo di popolazione ad alto rischio cerebrovascolare che presenta una carenza severa di vitamina D (≤ 10 ng/ml).

Il deficit di vitamina D, piuttosto che come singolo fattore di rischio, dovrebbe essere considerato nell'ottica di un'alterazione nutrizionale complessa che determina una disfunzione, a livello endoteliale, dell'omeostasi della circolazione e della coagulazione ematica e del metabolismo glucidico e lipidico, con il conseguente possibile aumento del rischio per eventi vascolari maggiori.

Bibliografia

- 1 Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, et al. AHA/ACC scientific statement: assessment of cardiovascular risk by use of multiplex-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1348-59. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(99\)00387-3](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(99)00387-3)
- 2 Pocock SJ, McCormack V, Gueyffier F, et al. A score for predicting risk of death from cardiovascular disease in adults with raised blood pressure, based on individual patient data from randomised controlled trials. *BMJ* 2001;323:75-81. <https://doi.org/10.1136/bmj.323.7304.75>
- 3 Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, DC: The National Academies Press 2011.
- 4 Greider K. Has vitamin D been oversold? *AARP Bulletin*. Jul 5, 2012. Available at <http://www.aarp.org/health/drugs-supplements/info-07-2012/how-much-vitamin-d-is-enough.1.html>
- 5 Kupferschmidt K. Uncertain verdict as vitamin D goes on trial. *Science* 2012;337:1476-8. <https://doi.org/10.1126/science.337.6101.1476>
- 6 Manson JE, Bassuk SS, Lee IM, et al. The VITamin D and Omega-3 Trial (VITAL): Rationale and design of a large randomized controlled trial of vitamin D and

- marine omega-3 fatty acid supplements for the primary prevention of cancer and cardiovascular disease. *Contemp Clin Trials* 2012;33:159-71. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2011.09.009>
- 7 Manson JE, Bassuk SS. Vitamin D research and clinical practice: at a crossroads. *JAMA* 2015;313:1311-2. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.1353>
 - 8 Moyer VA; U.S. Preventive Services Task Force. Vitamin, mineral, and multivitamin supplements for the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2014;160:558-64. <https://doi.org/10.7326/M14-0198>
 - 9 Harris SS. Vitamin D and African Americans. *J Nutr* 2006;136:1126-9. <https://doi.org/10.1093/jn/136.4.1126>
 - 10 Manson JE, Bassuk SS, Buring JE; VITAL Research Group. Principal results of the VITamin D and OmegA-3 Trial (VITAL) and updated meta-analyses of relevant vitamin D trials. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2019;198:105522. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.105522>
 - 11 Manson JE, Bassuk SS, Cook NR, et al.; VITAL Research Group. Vitamin D, marine n-3 fatty acids, and primary prevention of cardiovascular disease current evidence. *Circ Res* 2020;126:112-28. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESA-HA.119.314541>
 - 12 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. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.0175>
 - 13 LaCroix AZ, Kotchen J, Anderson G, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and mortality in postmenopausal women: the Women's Health Initiative calcium-vitamin D randomized controlled trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009;64:559-67. <https://doi.org/10.1093/gerona/64/5/559>
 - 14 Avenell A, MacLennan GS, Jenkinson DJ, et al. Long-term follow-up for mortality and cancer in a randomized placebo-controlled trial of vitamin D(3) and/or calcium (RECORD trial). *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:614-22. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1309>
 - 15 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. <https://doi.org/10.1136/bmj.326.7387.469>
 - 16 Tuomainen TP. Finnish Vitamin D Trial (FIND). *ClinicalTrials.gov* identifier: NCT01463813. Available at: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01463813>.
 - 17 Neale RE, Armstrong BK, Baxter C, et al. The D-Health Trial: a randomized trial of vitamin D for prevention of mortality and cancer. *Contemp Clin Trials* 2016;48:83-90. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2016.04.005>
 - 18 Peto J. Vitamin D and Longevity (VIDAL) trial – randomised feasibility study. National Institute for Health Research. Available at: <http://www.nets.nihr.ac.uk/projects/hta/0811648>
 - 19 Barbarawi M, Kheiri B, Zayed Y, et al. Vitamin D supplementation and cardiovascular disease risks in more than 83000 individuals in 21 randomized clinical trials: a meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2019. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.1870>
 - 20 Manson JE, Bassuk SS, Lee IM, et al. The VITamin D and OmegA-3 Trial (VITAL): rationale and design of a large randomized controlled trial of vitamin D and marine omega-3 fatty acid supplements for the primary prevention of cancer and cardiovascular disease. *Contemp Clin Trials* 2012;33:159-71. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2011.09.009>
 - 21 Bassuk SS, Manson JE. Does vitamin D protect against cardiovascular disease? *J Cardiovasc Transl Res* 2009;2:245-50. <https://doi.org/10.1007/s12265-009-9111-z>
 - 22 Pilz S, Tomaschitz A, Marz W, et al. Vitamin D, cardiovascular disease and mortality. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;75:575-84. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04147.x>
 - 23 Calton EK, Keane KN, Newsholme P, et al. The impact of vitamin D levels on inflammatory status: a systematic review of immune cell studies. *PloS One* 2015;10:e0141770. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141770>
 - 24 Zhang R, Li B, Gao X, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and the risk of cardiovascular disease: dose-response meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr* 2017;105:810-9. <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.140392>
 - 25 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. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.112.967604>
 - 26 Grubler MR, Marz W, Pilz S, et al. Vitamin-D concentrations, cardiovascular risk and events - a review of epidemiological evidence. *Rev Endocr Metab Disord* 2017;18:259-72. <https://doi.org/10.1007/s11154-017-9417-0>