

## CORRISPONDENZA

### STENOSI VALVOLARE AORTICA DEGENERATIVA: PERCHÉ NON TRASCURARE LA VITAMINA D?

La stenosi degenerativa della valvola aortica (CAVS) rappresenta un crescente problema di salute: infatti, un certo grado di ispessimento o calcificazione dei lembi valvolari è stato documentato nel 25% dei soggetti al di sopra dei 65 anni, ed il numero di pazienti trattati per CAVS è in crescita esponenziale<sup>1</sup>. Nonostante possa essere considerata un reperto benigno, indicatore dell'invecchiamento del sistema cardiovascolare, essa comporta conseguenze prognostiche, aumentando di circa il 50% il rischio di infarto miocardico e morte cardiovascolare<sup>2</sup>.

Sebbene i meccanismi fisiopatologici coinvolti nella patogenesi della CAVS siano ancora parzialmente indefiniti, numerosi studi hanno dimostrato come questa condivida in gran parte gli stessi processi infiammatori e fattori di rischio coinvolti nell'aterosclerosi, traducendosi poi in una calcificazione tissutale più grave<sup>1</sup>. Pertanto, le consolidate strategie ateropreventive potrebbero rappresentare, in realtà, anche un approccio farmacologico mirato per la CAVS come recentemente ben riassunto nella rassegna di Di Fusco et al.<sup>3</sup>.

Tra i target terapeutici meno considerati nelle malattie cardiovascolari aterosclerotiche, ma dal maggiore impatto clinico ed epidemiologico, vi è l'ipovitaminosi D. La vitamina D rappresenta un ormone il cui ruolo potrebbe essere trasversale rispetto a diversi meccanismi fisiopatologici della CAVS. La vitamina D rappresenta principalmente un regolatore dell'omeostasi del calcio e dell'osso, ma esercita anche un ruolo antiossidante, antitrombotico, antinfiammatorio ed, infine, può modulare il sistema renina-angiotensina e interagire con il metabolismo glicidico e lipidico, ovvero quei processi direttamente coinvolti nella CAVS, che sono riassunti in una recente revisione<sup>3</sup>. Precedenti studi hanno in effetti suggerito come la disregolazione dell'omeostasi del calcio e del metabolismo osseo potrebbe svolgere un ruolo importante nella patogenesi della stenosi aortica. Infatti, cellule simili agli osteoblasti, con aumentata espressione di proteine ossee specifiche (osteopontina, osteonectina) sono state identificate nella CAVS<sup>4</sup>. Tali dati sono stati derivati soprattutto nei pazienti con insufficienza renale o in dialisi, una popolazione ove la prevalenza di CAVS risulta maggiore rispetto all'atteso in soggetti di pari età e comorbidità. In precedenti studi, la progressione di CAVS era associata ad iperparatiroidismo secondario o ad uno squilibrio tra formazione ossea e riassorbimento osseo, ed inoltre è stata chiaramente mostrata un'associazione tra malattia renale terminale, iperparatiroidismo e una maggiore prevalenza di calcificazione della valvola aortica. Tuttavia, risultati simili sono stati documentati anche in pazienti con funzione renale normale. Il nostro gruppo di studio<sup>5</sup> ha precedentemente dimostrato in 137 pazienti con CAVS, come livelli inferiori di vitamina D non correlassero con la severità della CAVS ma fossero associati ad un maggiore rimodellamento ed ipertrofia della parete cardiaca, processi correlati con l'attivazione del sistema renina-aldosterone ed associati ad una prognosi peggiore.

Inoltre, in una successiva analisi, questa popolazione è stata paragonata, mediante "propensity score matching",

con un rapporto 1:2; con una popolazione di controllo sottoposta ad angiografia coronarica presso lo stesso centro. I pazienti inclusi presentavano un'età media di 72.6 anni, circa il 47% era di sesso maschile, il 42% era affetto da diabete mellito, il 77% da ipertensione, il 33% da insufficienza renale e il 51% era dislipidico. Una stenosi coronarica >50% era presente nel 68.8% dei pazienti con CAVS e nel 70.9% dei controlli ( $p=0.72$ ). È emerso come i livelli assoluti di vitamina D fossero più bassi nei pazienti con CAVS rispetto al gruppo di controllo ( $14.6 \pm 8.8$  vs  $16.6 \pm 11.1$  ng/ml,  $p=0.07$ ). All'analisi multivariata, abbiamo osservato una significativa associazione inversa tra CAVS e valori di vitamina D (odds ratio corretto 0.96, intervallo di confidenza 95% 0.94-0.99,  $p=0.01$ ).

Ad oggi, tuttavia, se il ruolo dell'ipovitaminosi D nel danno cardiovascolare appare consolidato, gli studi sulla sua supplementazione nella prevenzione cardiovascolare hanno fornito risultati contrastanti. Inadeguato dosaggio, scarsa numerosità della popolazione trattata e breve durata del trattamento hanno rappresentato importanti determinanti del fallimento di questi studi<sup>4</sup>. In effetti, appare logico pensare che la supplementazione con vitamina D non possa in pochi anni compensare il danno cardiovascolare che si è sviluppato per diverse decadi. Infatti, risultati più promettenti con il trattamento con vitamina D sono stati ottenuti nella prevenzione dei fattori di rischio cardiovascolare nella popolazione pediatrica.

Pertanto, una maggiore consapevolezza circa l'importanza cardiovascolare della vitamina D e un trattamento precoce della sua carenza, potrebbero consentire di prevenire lo sviluppo e ridurre la prevalenza di patologie cardiovascolari degenerative, come la CAVS, che stanno raggiungendo oggi dimensioni pandemiche, sebbene studi futuri siano necessari per confermare il potenziale ruolo terapeutico della vitamina D nella valvulopatia aortica.

Monica Verdoia<sup>1\*</sup>, Giuseppe De Luca<sup>2,3</sup>,  
Andrea Rognoni<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Cardiologia, Nuovo Ospedale degli Infermi, ASL Biella

<sup>2</sup>Divisione di Cardiologia, AOU "Policlinico G. Martino", Messina

<sup>3</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi, Messina

\*e-mail: monica.verdoia@aslbi.piemonte.it

## BIBLIOGRAFIA

1. Freeman RV, Otto CM. Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation* 2005;111:3316-26.
2. Prasad Y, Bhalodkar NC. Aortic sclerosis – a marker of coronary atherosclerosis. *Clin Cardiol* 2004;27:671-3.
3. Di Fusco SA, Borrelli N, Poli S, et al. Stenosi valvolare aortica degenerativa: alla ricerca di una prevenzione farmacologica. *G Ital Cardiol* 2023;24:293-304.
4. Verdoia M, Gioscia R, Nardin M, Rognoni A, De Luca G. Low levels of vitamin D and coronary artery disease: is it time for therapy? *Kardiol Pol* 2022;80:409-16.
5. Verdoia M, Solli M, Ubertini E, et al. Low vitamin D levels affect left ventricular wall thickness in severe aortic stenosis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2020;21:905-11.