- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.83 Tue, 08 Sep 2026, 23:40:11

RASSEGNA

Carenza di vitamina D, disfunzione ventricolare sinistra e scompenso cardiaco

Giovanni Cioffi[1], Davide Gatti[2], Silvano Adami[2]

[1]Divisione di Cardiologia, Casa di Cura Villa Bianca, Trento, [2]Unità di Reumatologia, Ospedale di Valeggio (VR)

Key words:
Heart failure;
Left ventricular function;
Vitamin D.

Epidemiologic data indicate that about one million people worldwide suffer from and should be treated for vitamin D deficiency. The clinical impact of vitamin D deficiency is very high if we consider the pivotal role that this condition plays in determining osteoporosis, fractures, cancers, diabetes, vascular inflammation, which can severely reduce functional capacity, quality of life and may often lead to disability. Vitamin D deficiency is a widely underdiagnosed pathological condition. Although many cardiovascular diseases such as arterial hypertension, myocardial ischemia, diabetic cardiomyopathy and heart failure, may arise from a low vitamin D status, cardiologists do not routinely search for this disease in clinical practice. Vitamin D, indeed, stimulates the synthesis of various contractile proteins and activates crucial intracellular mechanisms that manage calcium metabolism and energy production. These functions can be altered once vitamin D deficiency develops.

This review focuses on the relationship between vitamin D deficiency, asymptomatic changes in left ventricular geometry and function, and heart failure syndrome through a recall of the myocardial metabolic processes regulated by vitamin D. The analysis of the available data from the literature leads to raise some questions that, at present, have no answer. Future prospective studies are needed to assess the effect of treatment of vitamin D deficiency on cardiac function.

(G Ital Cardiol 2010; 11 (9): 645-653)

© 2010 AIM Publishing Srl

Ricevuto il 7 ottobre 2009; nuova stesura il 30 novembre 2009; accettato il 2 dicembre 2009.

Per la corrispondenza:

Dr. Giovanni Cioffi

Divisione di Cardiologia
Casa di Cura Villa Bianca
Via Piave, 78
38100 Trento
E-mail: gcioffi@villabiancatrento.it

Introduzione

In origine, a causa di patologie quali il rachitismo e l'osteomalacia che in maniera clinicamente eclatante esprimevano alterazioni dell'apparato scheletrico, gli studi scientifici sulla vitamina D esaminarono gli effetti di questa molecola sul tessuto osseo. Si scoprì uno dei ruoli fondamentali della vitamina D, infatti, che è quello di assicurare livelli extracellulari di calcio e fosfato sufficienti a garantire una mineralizzazione ossea ottimale. In anni più recenti è stato scoperto che nell'uomo questa molecola agiva non solo sull'osso, ma su molti altri tessuti (Tabella 1) espletando numerose funzioni fondamentali[1,2].

In questa rassegna verrà affrontato il tema del deficit di vitamina D con particolare riguardo alle relazioni esistenti tra tale condizione clinica, le alterazioni dell'ultrastruttura e della funzione miocardica, e verranno analizzati i possibili meccanismi che legano la carenza di vitamina D alla sindrome dello scompenso cardiaco.

Cenni di fisiologia

La vitamina D è un seco-steroide che ha due forme più note: la D_2 e la D_3. La prima, conosciuta come ergocaleiferolo, nasce come ergosterolo (sterolo vegetale) e viene sintetizzata attraverso i raggi ultravioletti. La D_3, o colecalciferolo, clinicamente più importante è presente in alcuni alimenti (Tabella 2) ma soprattutto viene sintetizzata dalla pelle (80% del fabbisogno) per irradiazione del 7-deidrocolesterolo[3] con raggi ultravioletti di specifica lunghezza d'onda (tra 290 e 315 nm)[4]. Tale condizione si realizza sulla terra, con sensibili differenze a seconda delle varie latitudini, solo in alcune ore del giorno ed in alcuni mesi dell'anno, rendendo molto ampie le variazioni annuali del metabolismo della vitamina D nell'uomo[1,4]. La reazione di fotolisi genera la previtamina D_3 che si trasforma lentamente (circa 48h alla temperatura corporea di 37°) attraverso un processo non enzimatico in vitamina D_3 vera e propria. Le mucose del duodeno e delle prime anse digiunali assorbono la vitamina D di origine esogena favorite dai sali biliari e lipidi presenti nel lume intestinale, che poi è trasferita nel sistema linfatico trasportata dai chilomicroni. Nel sangue la vitamina D assorbita e quella sintetizzata aderisce ad una specifica α_1-globulina pronta per essere metabolizzata oppure immagazzinata nel tessuto adiposo. La vitamina D non è in grado di funzionare senza essere idrossilata. La 25-idrossilazione della vitamina D_3 avviene nel fegato dove si verifica la sintesi del 25-idrossicolecalciferolo [25(OH)D_3]. La tappa finale del metabolismo endogeno della vitamina D è la seconda idrossilazione in posizione 1 che avviene nei mitocondri delle cellule della corteccia renale dove si forma l'1,25-diidrossieolecalciferolo [1,25$(OH)_2D_3$], la

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.83 Tue, 08 Sep 2026, 23:40:11

Chiave di Lettura

Ragionevoli certezze. I dati epidemiologici indicano che oltre un miliardo di persone nel mondo hanno una carenza di vitamina D per la quale vi è un'indicazione clinica ad un trattamento. Questa patologia è largamente sottodiagnosticata, in particolare in ambito cardiologico. Diverse patologie cardiache, tra le quali l'ipertensione arteriosa, l'ischemia miocardica, la cardiomiopatia diabetica e lo scompenso cardiaco, possono avere come fattore eziologico o rilevante comorbilità l'ipovitaminosi D. Il trattamento della carenza di vitamina D riduce il numero e la gravità di molte patologie ortopediche, reumatiche, immunitarie, tumorali, del diabete.

Questioni aperte. Fino ad oggi non sono mai stati condotti studi clinici di intervento che abbiano verificato gli effetti della somministrazione di vitamina D sulla funzione ventricolare sinistra nei pazienti con la sindrome dello scompenso cardiaco. Le evidenze di efficacia di tale approccio terapeutico sono limitate a casi aneddotici riportati in letteratura. Non sono nemmeno mai stati studiati gli effetti della vitamina D sulla funzione ventricolare sinistra in soggetti con disfunzione asintomatica o nei soggetti ad alto rischio per eventi cardiovascolari che ancora non hanno sviluppato disfunzione cardiaca.

Le ipotesi. La terapia di supplementazione con vitamina D somministrata per via orale in soggetti con carenza di vitamina D e disfunzione ventricolare sinistra e/o scompenso cardiaco riduce nel tempo il grado di disfunzione e produce un miglioramento della capacità funzionale, riduce le ospedalizzazioni e la mortalità. Nei pazienti ad alto rischio per eventi cardiovascolari, che hanno una normale funzione cardiaca, previene lo sviluppo della disfunzione ventricolare.

Tabella 1. Organi e tipi cellulari che esprimono sulla loro superficie i recettori leganti la vitamina D.

Miociti e cardiomiociti - ipofisi
Cellule retiniche - prostata
Beta-cellule pancreatiche - gonadi
Cellule dell'endotelio vascolare - mammella
Cellule dello stomaco, intestino e colon - neuroni
Cheratinociti e melanociti - osteoblasti
Cellule del sistema immunitario (linfociti, monociti) - rene

Tabella 2. Contenuto di vitamina D negli alimenti.

Alimento	UI Vitamina D/100 g
Salmone fresco, aringa	600-1000
Cernia di fondo, pesce spada, alici, acciughe	440
Carpa, luccio, tinca, trota	420
Uova, tonno in scatola	200-230
Funghi porcini, sgombro	120
Formaggio Emmenthal	100
Fegato, carne di suino	70
Triglia, carne di vitello magra	50
Burro	40
Latte umano	0.4-9.7
Latte vaccino	0.5-4
Altri	Tracce

forma biologicamente più attiva della vitamina D che ha un'emivita plasmatica di 3-6h, ove è presente alle concentrazioni di 20-60 mg/ml (Figura 1). Le tre funzioni tradizional-

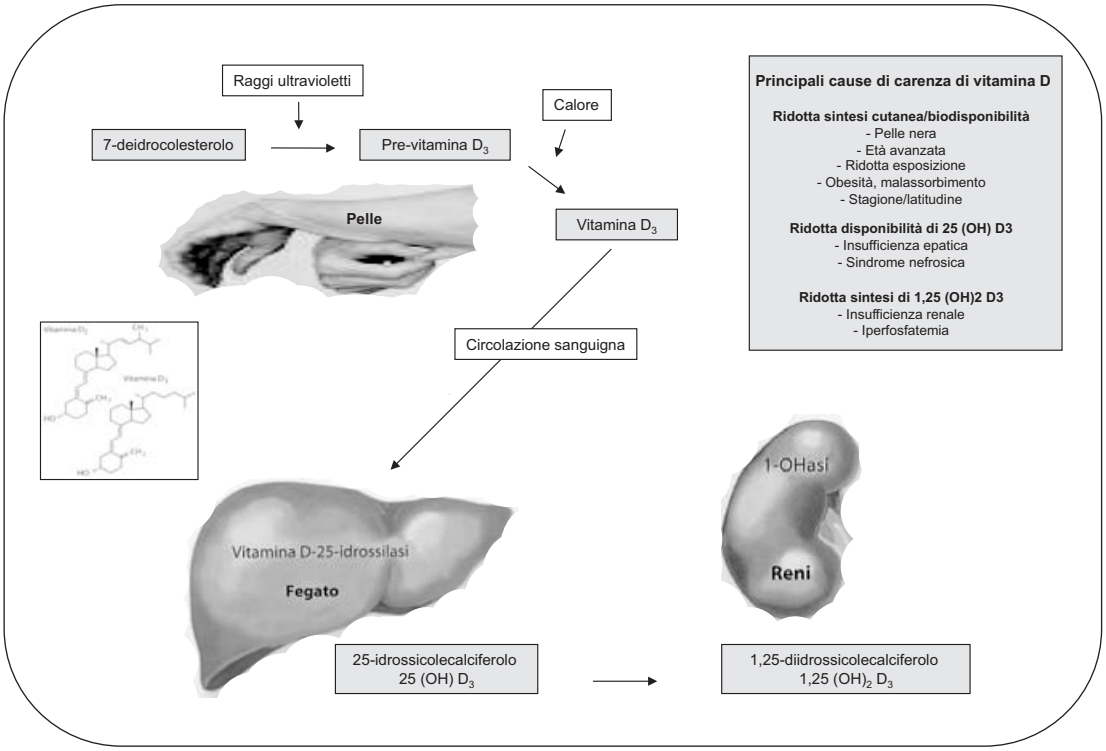

Figura 1. *Relazione tra fattori di rischio per eventi cardiovascolari, carenza di vitamina D e scompenso cardiaco. La carenza di vitamina D produce alterazioni del metabolismo glucidico (diabete mellito), miocardico (ipertrofia) e vascolare (ipertensione arteriosa) che predispongono allo sviluppo di scompenso cardiaco.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.83 Tue, 08 Sep 2026, 23:40:11

mente descritte come principali dell'1,25$(OH)_2D_3$ sono lo stimolo a livello intestinale dell'assorbimento di calcio e fosfato, lo stimolo a livello osseo del riassorbimento osteoclastico (e quindi la mobilizzazione di calcio) e lo stimolo a livello del tubulo renale del riassorbimento del calcio[5]. Tale molecola in realtà ha numerosissime altre funzioni, tra le quali alcune vitali a livello del muscolo scheletrico e cardiaco[1,2].

Vitamina D e tessuto muscolare

La vitamina D ha due principali azioni sulle cellule muscolari: 1) stimolare la produzione di proteine contrattili, 2) attivare alcune funzioni intracellulari a livello del reticolo sarcoplasmatico e dei mitocondri concernenti rispettivamente il metabolismo del calcio e la produzione di energia cellulare. Queste funzioni fisiologiche sono state valutate studiando in particolare la frequenza di *turnover* delle proteine muscolari sia *in vitro* che *in vivo*: le numerose ricerche hanno concordemente dimostrato che la degradazione delle proteine miofibrillari è aumentata quando è presente una carenza di vitamina D[6-11]. Sono stati identificati diversi meccanismi patologici attraverso i quali si sviluppa la disfunzione della contrazione muscolare. La carenza di vitamina D, infatti, è associata sia ad una riduzione del contenuto muscolare di actina-miosina (ma anche dell'actina extramuscolare), che ad una riduzione della generazione della forza muscolare, ad alterazioni del trasporto del calcio intracellulare da parte del reticolo sarcoplasmatico, ad una riduzione delle concentrazioni del calcio mitocondriale e, probabilmente, ad un'alterata capacità di gestire le riserve di ATP da parte dei mitocondri[6-11].

A livello dei cardiomiociti è stato dimostrato in particolare che la vitamina D ha uno specifico effetto modulatorio dell'attività immunitaria[12], regola il metabolismo intracellulare del ferro[13], ha un effetto regolatorio sui fisiologici processi cellulari durante stress ossidativo e/o ischemia[14], controlla la sintesi del tessuto collagene[15,16], del sistema renina-angiotensina[17-20] e delle metalloproteasi[21] controregolando i principali meccanismi fisiopatologici attraverso i quali si sviluppa l'ipertrofia miocardica. Inoltre, osservazione forse ancora più rilevante dal punto di vista clinico, la vitamina D esercita un'azione diretta sulla funzione miocardica sistolica e diastolica controllando sia lo sviluppo della pressione miocardica attraverso una riduzione della frequenza di contrazione che garantisce un migliore accorciamento delle miofibrille, sia riducendo la frequenza di rilasciamento attraverso l'inibizione dei processi di sequestro di calcio nel reticolo sarcoplasmatico e/o la regolazione dell'espressione della proteina legante il calcio vitamina D-dipendente[22-28]. Tutte queste funzioni a livello cardiaco vengono attivate dall'interazione tra la vitamina D e due recettori, un primo localizzato nel nucleo cellulare in grado di stimolare direttamente la trascrizione di geni e la sintesi proteica (meccanismo genomico), un secondo che appartiene alla famiglia dei recettori per gli steroidi, situato a livello dei tubuli T dei cardiomiociti, che esercita le sue azioni attraverso le vie metaboliche intracellulari innescate dalla proteinchinasi C, l'inositolo trifosfato e l'acido arachidonico (meccanismo non genomico)[25,26,28,29]. È stato inoltre documentato che è proprio il deficit di vitamina D di per sé e non una risposta patologica all'ipocalcemia (condizione che inevitabilmente accompagna la depleziione di vitamina D) ad alterare le funzioni delle cellule miocardiche sopra descritte, poiché evidenze sperimentali hanno chiaramente dimostrato che la normalizzazione della calcemia non produce miglioramenti della funzione delle cellule miocardiche in presenza di un persistente stato di ipovitaminosi D[28].

Carenza di vitamina D: dati epidemiologici e fattori associati

Appare dunque indiscutibile da questi studi citati che la funzione cardiaca è strettamente dipendente dai livelli di vitamina D disponibili nell'organismo. Ne deriva che una carenza di vitamina D può essere responsabile di disfunzione miocardica e, conseguentemente, di eventi cardiovascolari avversi. Tale sillogismo, ove confermato, porta a previsioni preoccupanti se si consultano i risultati delle indagini epidemiologiche internazionali che hanno tutte documentato prevalenze di ipovitaminosi D molto elevate (nell'ordine di un terzo/metà dei soggetti) nelle popolazioni analizzate[1,2,30-35] e definito unanimemente tale condizione come "un rilevante problema di salute pubblica". Anche in Italia la situazione non è differente[35-40]. Recentemente una grave carenza di vitamina D è stata riscontrata in più dell'80% dei soggetti ultrasettantenni studiati nei mesi invernali[40].

Il deficit di vitamina D, che viene in genere definito in base ai livelli ematici di 25$(OH)D_3$ di grado lieve (tra 21-29 ng/ml), moderato (tra 10-20 ng/ml) e grave (<10 ng/ml) (Tabella 3), è particolarmente frequente nella popolazione geriatrica a causa della ridotta capacità (che si accentua con l'invecchiamento) da parte della cute di sintetizzare la vitamina D_3. Va qui ancora sottolineato che l'irradiazione solare garantisce l'80% del fabbisogno di vitamina D, mentre il restante 20% viene assicurato dall'alimentazione. Il deficit di vitamina D può diventare, quindi, particolarmente grave durante la stagione invernale e/o nei soggetti anziani con disabilità (ad es. con deambulazione limitata, difficoltà ad uscire dalle proprie abitazioni)[40,41]. Studi multicentrici europei hanno sorprendentemente documentato che la prevalenza di questa malattia è nettamente maggiore nelle popolazioni che vivono nei territori più meridionali del vecchio continente, le quali, malgrado le migliori condizioni climatiche, praticano una dieta più povera di vitamina D (in Italia i cibi non vengono addizionati con vitamina D, contrariamente a quanto avviene in molti paesi nordeuropei) e, paradossalmente, hanno una più limitata esposizione ai raggi solari rispetto alle popolazioni nordiche[34,35].

Tabella 3. Classificazione dello stato di vitamina D.

Livelli sierici di 25-idrossivitamina D (ng/ml)	Definizione clinica
<10	Carenza grave
10-20	Carenza moderata
21-29	Carenza lieve
>29	Stato normo-vitaminico
>150	Stato tossico

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.83 Tue, 08 Sep 2026, 23:40:11

Oltre all'età avanzata ed alle inabilità che riducono le possibilità di esposizione alla luce solare, un terzo fattore predisponente l'ipovitaminosi D è il sovrappeso[42-46]. In numerosi studi l'aumento dell'indice di massa corporea correlava in maniera inversa con i livelli di vitamina D, risultando un predittore indipendente della carenza di vitamina D. Tre le ipotesi fisiopatologiche a sostegno di tale evidenza: 1) la lenta saturazione della vitamina D non immediatamente disponibile dai grandi depositi adiposi dei pazienti obesi; 2) il maggiore spessore del tessuto cutaneo e sottocutaneo presente in questi soggetti che sfavorisce i processi di sintesi della vitamina D a questo livello; 3) l'iperparatiroidismo secondario associato all'aumento del riassorbimento degli ioni calcio da parte dei tubuli renali e l'aumento delle concentrazioni ematiche dell'$1,25(OH)_2D_3$.

Infine, vi sono chiare evidenze provenienti da grandi trial che esiste uno stretto legame tra la carenza di vitamina D, l'ipertensione, la sindrome plurimetabolica, il diabete mellito e lo sviluppo di calcificazioni a livello delle arterie coronarie ed ischemia miocardica[43,47-60], condizioni cliniche che, insieme all'età avanzata, l'obesità e l'inabilità, costituiscono proprio i noti elementi predisponenti lo sviluppo dello scompenso cardiaco[61-65] (Figura 2).

Carenza di vitamina D, aterosclerosi e cardiopatia ischemica

La carenza di vitamina D può essere coinvolta nello sviluppo dell'aterosclerosi e della malattia dell'albero coronarico nell'essere umano. Apparentemente, i fenomeni patologici dell'aterosclerosi e dell'osteoporosi sembrano due entità disgiunte dal punto di vista fisiopatologico. Tuttavia, il dato clinico che nelle donne il processo dell'aterosclerosi subisce un'accelerazione notevole in concomitanza con lo sviluppo dell'osteoporosi dopo la menopausa suggerisce che le due malattie possono avere radici comuni e sono in realtà dal punto di vista eziologico molto più vicine di quanto ritenuto in passato[66]. La stessa carenza di vitamina D che favorisce l'osteoporosi, infatti, è una delle cause principali del mancato controllo metabolico sulla produzione/inibizione di citochine attive sul sistema dell'infiammazione (aumentati livelli di proteina C-reattiva ed interleuchina-6, ridotti livelli di interleuchina-10) attraverso il quale l'aterosclerosi prende il suo corpo[67,68].

Le calcificazioni sono la comune espressione fenotipica dell'aterosclerosi e quelle a livello coronarico sono associate ad eventi ischemici acuti e peggiore prognosi *quoad vitam*[69]. Importanti studi clinici hanno concordemente documentato una stretta correlazione inversa tra livelli ematici di vitamina D e calcificazioni aterosclerotiche dei vasi coronarici[55,70], confermando l'ipotesi che i processi che generano e sviluppano queste ultime sono regolati da vie metaboliche comuni a quelle dell'osteogenesi scheletrica.

L'ischemia miocardica, infine, può essere favorita dalla carenza di vitamina D attraverso l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone con conseguente aumento della pressione arteriosa e/o produzione di ipertrofia/fibrosi miocardica. Questi ultimi meccanismi citati, che potremmo definire grossolanamente "non aterosclerotici", portano ad una condizione di ischemia tessutale miocardica di tipo "microvascolare"[15-21] che rappresenta anche, in larga parte, il presupposto fisiopatologico dell'evoluzione verso lo scompenso cardiaco.

Carenza di vitamina D e sviluppo di scompenso cardiaco

Gli effetti renoprotettivi, la soppressione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, l'influenza diretta sulle cellule endoteliali e sul metabolismo del calcio possono essere considerate vere proprietà antipertensive della vitamina D attraverso le quali vengono preservate la geometria e la funzione ventricolare sinistra e rallentata la progressione verso lo scompenso cardiaco[17-19,54,56-60]. È stato dimostrato, inoltre, che l'attività antipertensiva della vitamina D si esercita attraverso l'inibizione diretta della sintesi della renina[17,19,71]. La riduzione dei valori pressori arteriosi indotta

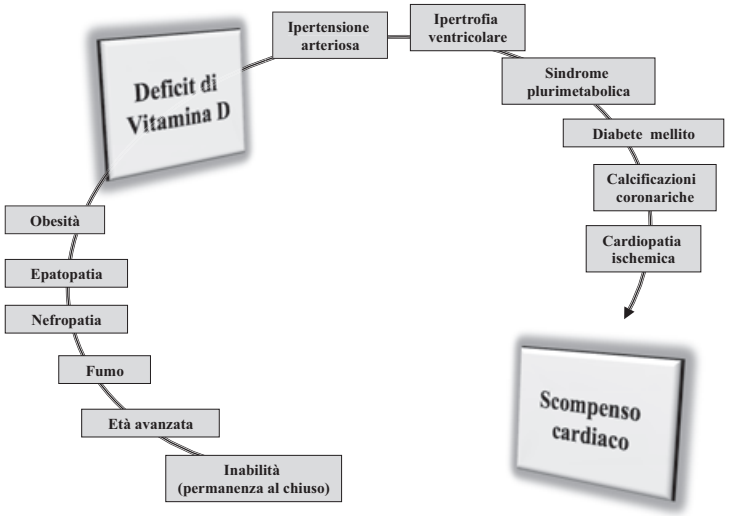

Figura 2. *Schema dei meccanismi di sintesi della vitamina D ed elenco dei principali fattori attraverso i quali la sintesi viene ostacolata.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.83 Tue, 08 Sep 2026, 23:40:11

dalla vitamina D non è una mera ragionevole ipotesi che scaturisce dalle considerazioni sopra riportate, ma un'evidenza emersa da numerosi studi clinici condotti sull'uomo[72,73]. Tra questi citiamo le esperienze di Krause et al.[72] e di Sudgen et al.[73] che hanno dimostrato la stretta associazione (attraverso una relazione inversa) tra l'aumento dei livelli sierici di vitamina D indotti rispettivamente dall'aumentata esposizione solare controllata e dalla somministrazione orale di vitamina D_2 (100 000 UI in singola dose) e la riduzione significativa dei valori pressori arteriosi sistolici e diastolici.

Allo stesso modo, il controllo esercitato dalla vitamina D sul rilascio di insulina da parte delle cellule pancreatiche e sulla sensibilità alla stessa da parte delle cellule della muscolatura scheletrica sono meccanismi che proteggono dallo sviluppo della microangiopatia e cardiomiopatia diabetica che molto frequentemente evolve verso il quadro clinico dello scompenso cardiaco congestizio[49-53,61,62,64].

Altri meccanismi che possono contribuire allo sviluppo dello scompenso cardiaco dimostrati essere presenti in condizioni di ipovitaminosi D sono la già citata attivazione del sistema delle citochine (elevati livelli ematici di proteina C-reattiva ed interleuchina-6 e bassi livelli di interleuchina-10), indicatore di stato infiammatorio in atto del sistema cardiovascolare[67,68] e le infezioni respiratorie stagionali (l'influenza epidemica in particolare), fortemente associate ad uno stato di immunodeficienza che può essere causato sia dall'inibizione di vitamina D – modulata dell'espressione in eccesso delle citochine plasmatiche che dal mancato stimolo di vitamina D – mediato alla sintesi di potenti peptidi antimicrobici di cui sono dotati i neutrofili, i monociti e le cellule epiteliali che si trovano nelle vie respiratorie a protezione del parenchima polmonare[74-76].

Nonostante queste robuste evidenze che mettono in luce la stretta associazione tra deficit di vitamina D e fattori predisponenti lo scompenso cardiaco, allo stato attuale non è noto se la carenza di vitamina D sia un determinante diretto ed indipendente dello sviluppo di scompenso cardiaco. Numerosi studi clinici prospettici hanno documentato (e definitivamente stabilito) che la carenza di vitamina D aumenta significativamente il rischio di infarto miocardico e di morte secondaria ad un evento avverso cardiovascolare[1,77-81]. Nessuno di questi studi, tuttavia, ha preso in considerazione lo scompenso cardiaco come "isolato endpoint". In un'unica importante esperienza lo sviluppo di scompenso cardiaco è stato considerato nell'analisi statistica come evento clinico avverso ma combinato all'infarto miocardico, all'ischemia miocardica ed all'ictus. Dall'analisi di questo studio osservazionale prospettico in cui sono stati reclutati i 1793 soggetti sani del Framingham Offspring Study, è emerso che i pazienti con bassi livelli sierici basali di vitamina D avevano una probabilità di sviluppare un evento avverso cardiovascolare (durante un periodo di osservazione di 5.4 anni) maggiore del 53-80% rispetto ai soggetti con livelli normali di vitamina D, con un aumento del rischio che veniva amplificato dalla presenza di ipertensione arteriosa[77]. Dati importanti, comunque, possono essere derivati dall'esperienza retrospettiva di Pilz et al.[78], che hanno analizzato 3299 soggetti selezionati per avere un'indicazione clinica ad effettuare un esame coronarografico. In questi pazienti è stata riscontrata una forte associazione tra bassi livelli di vitamina D, bassa classe funzionale NYHA e disfunzione ventricolare sinistra. Dal punto di vista della prognosi, i pazienti con livelli di $25(OH)D_3$ <10 ng/ml avevano un rischio di morte per scompenso cardiaco 2.84 volte superiore di quello dei soggetti con livelli ≥30 ng/ml.

Deficit di vitamina D e scompenso cardiaco cronico

È noto da molti anni che tra i pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico la prevalenza di deficit di vitamina D è molto elevata, raggiungendo valori superiori al 90% in alcune casistiche[82-90]. Per cause ambientali e comportamentali ben definite in letteratura (ridotta esposizione ai raggi solari, minor consumo di alcool, vacanze estive e/o invernali più corte, domicilio prevalente nelle grandi città, vita sedentaria) i soggetti con scompenso cardiaco cronico sono particolarmente predisposti a sviluppare un deficit di vitamina D ed hanno valori sierici di $25(OH)D_3$ inferiori di circa un terzo rispetto ai controlli[82]. Anche gli elevati valori ematici di creatinina e fattore di necrosi tumorale-α, che sono condizioni frequenti nei soggetti con scompenso cardiaco cronico indicative rispettivamente della presenza di una insufficienza renale e di uno stato infiammatorio cronicamente attivo, possono certamente contribuire a causare una carenza di vitamina D e perpetuare la sindrome cardiaca[83,88,91-93].

I pazienti con scompenso cardiaco cronico, infine, oltre ad essere esposti agli effetti negativi diretti del deficit di vitamina D, sono anche sottoposti al danno diretto dell'eccesso di paratormone, le cui concentrazioni plasmatiche aumentano (iperparatiroidismo secondario) in modo inversamente proporzionale ai valori di vitamina D disponibili. Il sistema si attiva al raggiungimento del valore soglia di $25(OH)D_3$ di 30 ng/ml, e produce un aumento dei valori pressori arteriosi, della contrattilità miocardica con ipertrofia e fibrosi ed infine un aumento della mortalità e morbilità[94,95].

Fino ad oggi non sono mai stati condotti studi clinici di intervento che abbiano verificato gli effetti della somministrazione di vitamina D sulla funzione ventricolare sinistra nei pazienti con scompenso cardiaco. Le evidenze di efficacia di tale approccio terapeutico sono limitate a casi aneddotici riportati in letteratura nei quali è stata documentata la risoluzione della patologia cardiaca (cardiomiopatia dilatativa associata ad una grave carenza di vitamina D ed ipocalcemia) sia in soggetti adulti che in bambini affetti da rachitismo[96-99].

Considerazioni generali ed implicazioni cliniche

I dati epidemiologici indicano che oltre un miliardo di persone nel mondo hanno una carenza di vitamina D per la quale vi è un'indicazione clinica ad un trattamento. Questa patologia è largamente sottodiagnosticata, in particolare in ambito cardiologico. Diverse patologie cardiache, tra le quali l'ipertensione arteriosa, l'ischemia miocardica, la cardiomiopatia diabetica, lo scompenso cardiaco possono avere come fattore eziologico o rilevante comorbilità l'ipovitaminosi D. L'impatto clinico della carenza di vitami-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.83 Tue, 08 Sep 2026, 23:40:11

na D è molto più elevato se si considerano le correlazioni con numerose patologie ortopediche, reumatiche, autoimmuni, neurologiche e tumorali[100] che possono produrre gravi quadri di disabilità. Tra questi, ricordiamo in particolare quelli secondari a cadute con sviluppo di fratture di femore e/o altre gravi lesioni favorite dalla miopatia/sarcopenia e dai disturbi dell'equilibrio prodotti dalla carenza di vitamina D[101-108].

La concentrazione sierica di 25(OH)D_3 è ritenuta il miglior parametro diagnostico di ipovitaminosi D ed il miglior indicatore della replezione di vitamina D dopo supplementazione. Livelli <10 ng/ml per un tempo prolungato costituiscono una provata condizione di elevato rischio per eventi cardiovascolari avversi incluso lo scompenso cardiaco, mentre livelli >30 ng/ml sono ritenuti clinicamente soddisfacenti e non meritevoli di correzione[1,2,31-35]. Poiché il dosaggio di 25(OH)D_3 è costoso e non sempre disponibile, il costo della vitamina D è basso, considerata anche la diffusa impossibilità di assumere la quantità necessaria di vitamina D attraverso gli alimenti o l'esposizione alla luce solare, molti autori hanno proposto programmi di supplementazione con vitamina D di massa somministrata per via orale con dosi e tempi definiti[1-4,109,110]. La maggior parte degli esperti ritiene che sia necessario un apporto quotidiano di circa 1000 UI di vitamina D e che valori comunque >800 UI di vitamina D_3 siano sufficienti per prevenire danni carenziali.

Opportunità terapeutiche

In commercio esistono diverse formulazioni di vitamina D che possono essere somministrate in varie modalità. I prodotti contenenti calcio e vitamina D, pur contenendo una razionale associazione, sono poco pratici per la scarsa tollerabilità del calcio e molto spesso abbandonati dai pazienti[111]. Esistono due diverse forme di vitamina D disponibili: l'ergocalciferolo (D_2), di origine vegetale, ed il colecalciferolo (D_3), di origine animale. L'efficacia della somministrazione di un bolo di vitamina D_3 nell'aumentare i livelli sierici di 25(OH)D_3 è circa 3 volte superiore a quella della vitamina D_2[112,113]. La via di somministrazione da preferire è quella *per os* che, rispetto a quella intramuscolare, determina un maggiore, più prevedibile e più rapido aumento dei livelli sierici di 25(OH)D_3[113,114]. La somministrazione di vitamina D è del tutto sicura in quanto solo la quantità necessaria all'organismo verrà idrossilata in funzione dei livelli sierici di paratormone, calcio e fosforo e quindi trasformata nell'ormone attivo (calcitriolo). L'uso dei metaboliti già idrossilati in posizione 1 (calcitriolo, 1-idrossicolecalciferolo) sfugge a tutti i meccanismi fisiologici di controllo dell'attivazione della vitamina D e della calcemia e quindi può esporre al rischio di un sovradosaggio e di intossicazione. Oltre a ciò vanno considerati sia il costo decisamente superiore che la brevissima emivita del calcitriolo che richiede la più scomoda, almeno duplice, somministrazione giornaliera. Il ricorso alla forma 1-alfaidrossilata è razionale solo in presenza di una grave compromissione della fisiologica attività 1-alfaidrossilasica renale, descritta solo in condizioni di insufficienza renale medio-grave[115]. A questo proposito va poi ricordato come gran parte degli effetti extrascheletrici della vitamina D si realizzano mediante un'idrossilazione intracellulare che è possibile solo a fronte di elevati livelli circolanti di 25(OH)D_3[2]. Per questo motivo, anche nelle condizioni cliniche nelle quali è giustificato ricorrere ai metaboliti attivi della vitamina D è comunque opportuno garantire un adeguato apporto di colecalciferolo (D_3)[2].

Conclusioni

Mancano attualmente evidenze scientifiche sull'efficacia di un trattamento farmacologico con vitamina D sulle popolazioni di pazienti con scompenso cardiaco. Esiste, tuttavia, un forte razionale nel considerare tale approccio terapeutico in particolare nei soggetti più anziani, con comorbilità ed in uno stadio più avanzato di malattia. Gli effetti della vitamina D sul metabolismo del muscolo cardiaco sono molteplici e fondamentali, una carenza di vitamina D può essere di per sé causa di disfunzione miocardica e dovrebbe essere ricercata nella pratica clinica. Dal punto di vista speculativo, sarebbe molto interessante, infine, studiare gli effetti della supplementazione con vitamina D in soggetti con disfunzione cardiaca nella fase asintomatica della malattia o addirittura in pazienti ad alto rischio per lo sviluppo di disfunzione cardiaca (obesi, diabetici, ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra) per documentare sul piano clinico la relazione tra carenza di vitamina D e danno funzionale miocardico in tutte queste popolazioni e comprendere meglio i tempi e le modalità di sviluppo di tale danno. Per avere le risposte a queste domande, sarà necessario progettare studi prospettici dedicati che ci auguriamo possano essere pianificati nel prossimo futuro.

Riassunto

Oltre un miliardo di persone nel mondo hanno una carenza di vitamina D. L'impatto clinico della carenza di vitamina D è molto elevato se si considera il ruolo che questa condizione ha nel determinare alcune patologie ortopediche, reumatiche, autoimmuni, neurologiche e tumorali che possono produrre gravi quadri di disabilità. La carenza di vitamina D è largamente sottodiagnosticata, in particolare in ambito cardiologico. Diverse patologie cardiache (ipertensione arteriosa, ischemia miocardica, cardiomiopatia diabetica, scompenso cardiaco) possono avere come fattore eziologico l'ipovitaminosi D. La vitamina D stimola la produzione di proteine contrattili ed attiva importanti meccanismi intracellulari che gestiscono il metabolismo del calcio e la produzione di energia. Queste funzioni possono essere alterate in presenza di carenza di vitamina D.

Lo scopo di questo articolo è quello di descrivere le relazioni esistenti tra la carenza di vitamina D, le variazioni clinicamente silenti della geometria e funzione ventricolare sinistra e la sindrome dello scompenso cardiaco attraverso una rivisitazione dei processi metabolici in cui la vitamina D è coinvolta nell'organismo umano. L'analisi dei dati disponibili in letteratura porta a formulare alcune domande le cui risposte, oggi non disponibili, potranno essere fornite da studi scientifici progettati allo scopo di valutare gli effetti di un trattamento della carenza di vitamina D sulla funzione cardiaca.

Parole chiave: Funzione ventricolare sinistra; Scompenso cardiaco; Vitamina D.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.83 Tue, 08 Sep 2026, 23:40:11

Bibliografia

1. **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**.
   La vitamina D non agisce solo sul sistema scheletrico ma ha importanti azioni sulle cellule muscolari stimolando la produzione di proteine contrattili ed attivando alcune funzioni intracellulari concernenti il metabolismo del calcio e la produzione di energia cellulare. Per queste ragioni il deficit di vitamina D è da considerare una condizione di rischio cardiovascolare correggibile.
2. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med 2007; 357: 266-81.
3. Holick MF. Vitamin D: the underappreciated D-lightful hormone that is important for skeletal and cellular death. Curr Opin Endocrinol Diabetes 2002; 9: 87-98.
4. Holick MF. Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. In: Favus MJ, ed. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 4th edition. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 1999: 92-8.
5. DeLuca HF. The cardinal role of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in mineral homeostasis. In: Frame B, Potts JT Jr, eds. Clinical disorders of bone and mineral metabolism. Amsterdam: Excerpta Medica, 1983: 78-92.
6. Ritz E, Boland R, Kreusser W. Effects of vitamin D and parathyroid hormone on muscle: potential role in uremic myopathy. Am J Clin Nutr 1980; 33: 1522-9.
7. Floyd M, Ayyat DR, Barwick DD, Hudgson P, Weightman D. Myopathy in chronic renal failure. Q J Med 1974; 43: 509-24.
8. Schott GD, Wills MR. Muscle weakness in osteomalacia. Lancet 1976; 1: 626-9.
9. Coburn JW. Renal osteodystrophy. Kidney Int 1980; 17: 677-93.
10. Stroder J. The content of actomyosin in the skeletal muscle of rats with experimentally induced rickets. Helv Paediatr Acta 1966; 21: 323-6.
11. Birge SJ, Haddad JG. 25-Hydroxycholecalciferol stimulation of muscle metabolism. J Clin Invest 1975; 56: 1100-7.
12. Sottili M, Cosmi L, Borgogni E, et al. Immunomodulatory effects of BXL-01-0029, a less hypercalcemic vitamin D analogue, in human cardiomyocytes and T cells. Exp Cell Res 2009; 315: 264-73.
13. Wood JC, Claster S, Carson S, et al. Vitamin D deficiency, cardiac iron and cardiac function in thalassaemia major. Br J Haematol 2008; 141: 891-4.
14. Xiang G, Seki T, Schuster MD, et al. Catalytic degradation of vitamin D up-regulated protein 1 mRNA enhances cardiomyocyte survival and prevents left ventricular remodeling after myocardial ischemia. J Biol Chem 2005; 280: 39394-402.
15. Weishaar RE, Kim SN, Saunders DE, Simpson RU. Involvement of vitamin D3 with cardiovascular function. III. Effects on physical and morphological properties. Am J Physiol 1990; 258 (1 Pt 1): E134-E142.
16. Simpson RU, Hershey SH, Nibbelink KA. Characterization of heart size and blood pressure in the vitamin D receptor knockout mouse. J Steroid Biochem Mol Biol 2007; 103: 521-4.
17. 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-E132.
18. Nibbelink KA, Tishkoff DX, Hershey SD, Rahman A, Simpson RU. 1,25(OH)2-vitamin D3 actions on cell proliferation, size, gene expression, and receptor localization, in the HL-1 cardiac myocyte. J Steroid Biochem Mol Biol 2007; 103: 533-7.
19. Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. J Clin Invest 2002; 110: 229-38.
20. Wu J, Garami M, Cao L, Li Q, Gardner DG. 1,25(OH)2D3 suppresses expression and secretion of atrial natriuretic peptide from cardiac myocytes. Am J Physiol 1995; 268 (6 Pt 1): E1108-E1113.
21. Rahman A, Hershey S, Ahmed S, Nibbelink K, Simpson RU. Heart extracellular matrix gene expression profile in the vitamin D receptor knockout mice. J Steroid Biochem Mol Biol 2007; 103: 416-9.
22. Fabiato A, Fabiato F. Calcium release from the sarcoplasmic reticulum. Circ Res 1977; 40: 119-29.
23. Katz AM. Role of the contractile proteins and sarcoplasmic reticulum in the response of the heart to catecholamines: an historical review. Adv Cyclic Nucleotide Res 1979; 11: 303-43.
24. Ebashi S, Endo M. Calcium ion and muscle contraction. Prog Biophys Mol Biol 1968; 18: 123-83.
25. Tishkoff DX, Nibbelink KA, Holmberg KH, Dandu L, Simpson RU. Functional vitamin D receptor (VDR) in the t-tubules of cardiac myocytes: VDR knockout cardiomyocyte contractility. Endocrinology 2008; 149: 558-64.
26. Brette F, Orchard C. T-tubule function in mammalian cardiac myocytes. Circ Res 2003; 92: 1182-92.
27. **Green JJ, Robinson DA, Wilson GE, Simpson RU, Westfall MV. Calcitriol modulation of cardiac contractile performance via protein kinase C. J Mol Cell Cardiol 2006; 41: 350-9.**
   La vitamina D esercita un'azione diretta sulla funzione miocardica sistolica e diastolica controllando sia lo sviluppo della pressione miocardica attraverso una riduzione della frequenza di contrazione che garantisce un migliore accorciamento delle miofibrille, sia riducendo la frequenza di rilasciamento attraverso l'inibizione dei processi di sequestro di calcio nel reticolo sarcoplasmatico e/o la regolazione dell'espressione della proteina legante il calcio vitamina D-dipendente.
28. Weishaar RE, Simpson RU. Vitamin D3 and cardiovascular function in rats. J Clin Invest 1987; 79: 1706-12.
29. Norman AW, Nemere I, Zhou LX, et al. 1,25(OH)2-vitamin D3, a steroid hormone that produces biologic effects via both genomic and nongenomic pathways. J Steroid Biochem Mol Biol 1992; 41: 231-40.
30. Looker AC, Dawson-Huges B, Calvo MS, Gunter EW, Sahyoun NR. Serum 25-hydroxyvitamin D status of adolescents and adults in two seasonal subpopulations from NHANES III. Bone 2002; 30: 771-7.
31. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. Mayo Clin Proc 2006; 81: 353-73.
32. Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. Lancet 1998; 351: 805-6.
33. Lips P, Hosking D, Lippuner K, et al. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. J Intern Med 2006; 260: 245-54.
34. Lips P, Duong T, Oleksik A, et al. A global study of vitamin D status and parathyroid function in postmenopausal women with osteoporosis: baseline data from the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation clinical trial. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 1212-21.
35. van der Wielen RP, Lowik MR, van den Berg H, et al. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. Lancet 1995; 346: 207-10.
36. Rossini M, Perbellini S, Lazzarin M, Adami S, Bertoldo F, Lo Cascio V. Incidenza di ipovitaminosi D nel Nord Italia. Ital J Miner Electrolyte Metab 1990; 4: 13-7.
37. Carnevale V, Modoni S, Pileri M, et al. Longitudinal evaluation of vitamin D status in healthy subjects from southern Italy: seasonal and gender differences. Osteoporos Int 2001; 12: 1026-30.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.83 Tue, 08 Sep 2026, 23:40:11

38. Bettica P, Bevilacqua M, Vago T, Norbiato G. High prevalence of hypovitaminosis D among free-living postmenopausal women referred to an osteoporosis outpatient clinic in northern Italy for initial screening. Osteoporos Int 1999; 9: 226-9.
39. Romagnoli E, Caravella P, Scarnecchia L, Martinez P, Minisola S. Hypovitaminosis D in an Italian population of healthy subjects and hospitalized patients. Br J Nutr 1999; 81: 133-7.
40. **Isaia G, Giorgino R, Rini GB, Bevilacqua M, Maugeri D, Adami S. Prevalence of hypovitaminosis D in elderly women in Italy: clinical consequences and risk factors. Osteoporos Int 2003; 14: 577-82.**
Trattasi di una delle più importanti esperienze scientifiche italiane su questo argomento che ha documentato l'elevata prevalenza di ipovitaminosi D nel nostro paese nell'anziano.
41. Semba RD, Garrett E, Johnson BA, Guralnik JM, Fried LP. Vitamin D deficiency among older women with and without disability. Am J Clin Nutr 2000; 72: 1529-34.
42. Jacques PF, Felson DT, Tucker KL, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D and its determinants in an elderly population sample. Am J Clin Nutr 1997; 66: 929-36.
43. 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.
44. Need AG, Morris HA, Horowitz M, Nordin C. Effects of skin thickness, age, body fat, and sunlight on serum 25-hydroxyvitamin D. Am J Clin Nutr 1993; 58: 882-5.
45. Dawson-Hughes B, Harris SS, Dallal GE. Plasma calcidiol, season, and serum parathyroid hormone concentrations in healthy elderly men and women. Am J Clin Nutr 1997; 65: 67-71.
46. Bell NH, Epstein S, Greene A, Shary J, Oexmann MJ, Shaw S. Evidence for alteration of the vitamin D-endocrine system in obese subjects. J Clin Invest 1985; 76: 370-3.
47. 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.
48. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Diabetes Care 2004; 27: 2813-8.
49. Riachy R, Vandewalle B, Moerman E, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 protects human pancreatic islets against cytokine-induced apoptosis via down-regulation of the Fas receptor. Apoptosis 2006; 11: 151-9.
50. Riachy R, Vandewalle B, Kerr Conte J, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 protects RINm5F and human islet cells against cytokine-induced apoptosis: implication of the antiapoptotic protein A20. Endocrinology 2002; 143: 4809-19.
51. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. Am J Clin Nutr 2004; 79: 820-5.
52. 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.
53. 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. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 2017-29.
54. Pilz S, Tomaschitz A, Ritz E, Pieber TR; Medscape. Vitamin D status and arterial hypertension: a systematic review. Nat Rev Cardiol 2009; 6: 621-30.
55. de Boer IH, Kestenbaum B, Shoben AB, Michos ED, Sarnak MJ, Siscovick DS. 25-Hydroxyvitamin D levels inversely associate with risk for developing coronary artery calcification. J Am Soc Nephrol 2009; 20: 1805-12.
56. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. JAMA 1996; 275: 1557-62.
57. Wilhelmsen L, Rosengren A, Eriksson H, Lappas G. Heart failure in the general population of men - morbidity, risk factors and prognosis. J Intern Med 2001; 249: 253-61.
58. Baker DW. Prevention of heart failure. J Card Fail 2002; 8: 333-46.
59. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: the Framingham Heart Study. JAMA 2002; 287: 1003-10.
60. Vakili BA, Okin PM, Devereux RB. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. Am Heart J 2001; 141: 334-41.
61. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Am Coll Cardiol 2009; 53: e1-e90.
62. Taegtmeyer H, McNulty P, Young ME. Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes: Part I: general concepts. Circulation 2002; 105: 1727-33.
63. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, et al. Obesity and the risk of heart failure. N Engl J Med 2002; 347: 305-13.
64. He J, Ogden LG, Bazzano LA, Vupputuri S, Loria C, Whelton PK. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. Arch Intern Med 2001; 161: 996-1002.
65. Krumholz HM, Chen YT, Wang Y, Vaccarino V, Radford MJ, Horwitz RI. Predictors of readmission among elderly survivors of admission with heart failure. Am Heart J 2000; 139 (1 Pt 1): 72-7.
66. Moon J, Bandy B, Davison AJ. Hypothesis: Etiology of atherosclerosis and osteoporosis: are imbalances in the calciferol endocrine system implicated? J Am Coll Nutr 1992; 11: 567-83.
67. Zittermann A, Dembinski J, Stehle P. Low vitamin D status is associated with low cord blood level of the immunosuppressive cytokine interleukin-10. Pediatr Allergy Immunol 2004; 15: 242-6.
68. 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.
69. Margolis JR, Chen JT, Kong Y, Peter RH, Behar VS, Kisslo JA. The diagnostic and prognostic significance of coronary artery calcification: a report of 800 cases. Radiology 1980; 137: 609-16.
70. Watson KE, Abrolat ML, Malone LL, et al. Active serum vitamin D levels are inversely correlated with coronary calcification. Circulation 1997; 96: 1755-60.
71. Ly YC. Vitamin D regulation of the renin-angiotensin system. J Cell Biochem 2003; 88: 327-31.
72. Krause R, Buhring M, Hopfenmuller W, Holick MF, Sharma AM. Ultraviolet B and blood pressure. Lancet 1998; 352: 709-10.
73. Sudgen JA, Davies JI, Witham MD, Morris AD, Struther AD. Vitamin D improves endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus and low vitamin D levels. Diabet Med 2008; 25: 320-5.
74. Cannell JJ, Vieth R, Umharu JC, et al. Epidemic influenza and vitamin D. Epidemiol Infect 2006; 134: 1129-40.
75. Reichert TA, Simonsen L, Sharma A, Pardo SA, Fedson DS, Miller MA. Influenza and the winter increase in mortality in the United States, 1959-1999. Am J Epidemiol 2004; 160: 492-502.
76. Angelo SJ, Marshall PS, Chrissoheris MP, Chaves AM. Clinical characteristics associated with poor outcome in patients acutely infected with Influenza A. Conn Med 2004; 68: 199-205.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.83 Tue, 08 Sep 2026, 23:40:11

77. **Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. Circulation 2008; 117: 503-11.**
Uno degli studi più prestigiosi e recenti sull'argomento che ha definitivamente posto all'attenzione del mondo cardiologico internazionale la relazione tra ipovitaminosi D ed aumentato rischio cardiovascolare.
78. Pilz S, Marz W, Wellnitz B, et al. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 3927-35.
79. Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. Prog Biophys Mol Biol 2006; 92: 39-48.
80. 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.
81. 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.
82. 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.
83. Zittermann A, Schleithoff SS, Koerfer R. Vitamin D insufficiency in congestive heart failure: why and what to do about it? Heart Fail Rev 2006; 11: 25-33.
84. Saadi HF, Kazzam E, Ghurbana BA, Nicholls MG. Hypothesis: Correction of low vitamin D status among Arab women will prevent heart failure and improve cardiac function in established heart failure. Eur J Heart Fail 2006; 8: 694-6.
85. 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.
86. Kim DH, Sabour S, Sagar UN, Adams S, Whellan DJ. Prevalence of hypovitaminosis D in cardiovascular diseases (from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2004). Am J Cardiol 2008; 102: 1540-4.
87. Shane E, Mancini D, Aaronson K, et al. Bone mass, vitamin D deficiency, and hyperparathyroidism in congestive heart failure. Am J Med 1997; 103: 197-207.
88. Schleithoff SS, Zittermann A, Tenderich G, Berthold HK, Stehle P, Koerfer R. Vitamin D supplementation improves cytokine profile in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Am J Clin Nutr 2006; 83: 754-9.
89. Nishio K, Mukae S, Aoki S, et al. Congestive heart failure is associated with the rate of bone loss. J Intern Med 2003; 253: 439-46.
90. Alsafwah S, Laguardia SP, Nelson MD, et al. Hypovitaminosis D in African Americans residing in Memphis, Tennessee with and without heart failure. Am J Med Sci 2008; 335: 292-7.
91. Silverberg D, Wexler D, Blum M, Schwartz D, Iaina A. The association between congestive heart failure and chronic renal disease. Curr Opin Nephrol Hypertens 2004; 13: 163-70.
92. Haug CJ, Aukrust P, Haug E, Morkrid L, Muller F, Froland SS. Severe deficiency of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in human immunodeficiency virus infection: association with immunological hyperactivity and only minor changes in calcium homeostasis. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 3832-8.
93. Mann DL, Young JB. Basic mechanisms in congestive heart failure. Recognizing the role of proinflammatory cytokines. Chest 1994; 105: 897-904.
94. Rostand SG, Drueke TB. Parathyroid hormone, vitamin D, and cardiovascular disease in chronic renal failure. Kidney Int 1999; 56: 383-92.
95. Sambrook PN, Chen JS, March LM, et al. Serum parathyroid hormone is associated with increased mortality independent of 25-hydroxyvitamin D status, bone mass, and renal function in the frail and very old: a cohort study. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 5477-81.
96. Kazmi AS, Wall BM. Reversible congestive heart failure related to profound hypocalcemia secondary to hypoparathyroidism. Am J Med Sci 2007; 333: 226-9.
97. Carlton-Conway D, Tulloh R, Wood L, Kanabar D. Vitamin D deficiency and cardiac failure in infancy. J R Soc Med 2004; 97: 238-9.
98. Uysal S, Kalayci AG, Baysal K. Cardiac functions in children with vitamin D deficiency rickets. Pediatr Cardiol 1999; 20: 283-6.
99. Abdullah M, Bigras JL, McCrindle B. Dilated cardiomyopathy as the first sign of nutritional vitamin D deficiency rickets in infancy. Can J Cardiol 1999; 15: 699-701.
100. Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. Am J Clin Nutr 2004; 79: 362-71.
101. Binderman I, Harel S, Earon Y, et al. Acute stimulation of creatine kinase activity by vitamin D metabolites in the developing cerebellum. Biochim Biophys Acta 1988; 972: 9-16.
102. Bischoff HA, Stahelin HB, Urscheler N, et al. Muscle strength in the elderly: its relation to vitamin D metabolites. Arch Phys Med Rehabil 1999; 80: 54-8.
103. Bischoff HA, Stahelin HB, Dick W, et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. J Bone Miner Res 2003; 18: 343-51.
104. Boland R. Role of vitamin D in skeletal muscle function. Endocr Rev 1986; 7: 434-48.
105. Rimaniol JM, Authier FJ, Chariot P. Muscle weakness in intensive care patients: initial manifestation of vitamin D deficiency. Intensive Care Med 1994; 20: 591-2.
106. Venning G. Recent developments in vitamin D deficiency and muscle weakness among elderly people. BMJ 2005; 330: 524-6.
107. Yoshikawa S, Nakamura T, Tanabe H, Imamura T. Osteomalacic myopathy. Endocrinol Jpn 1979; 26 (Suppl): 65-72.
108. Zamboni M, Zoico E, Tosoni P, et al. Relation between vitamin D, physical performance, and disability in elderly persons. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2002; 57: M7-M11.
109. Bouillon R. Vitamin D: from photosynthesis, metabolism, and action to clinical applications. In: DeGroot LJ, Jameson JL, eds. Endocrinology. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2001: 1009-28.
110. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. Am J Clin Nutr 2006; 84: 18-28.
111. Rossini M, Viapiana O, Gatti D, James G, Girardello S, Adami S. The long term correction of vitamin D deficiency: comparison between different treatments with vitamin D in clinical practice. Minerva Med 2005; 96 (2 Suppl 2): 1-7.
112. Armas LA, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 5387-91.
113. Romagnoli E, Mascia ML, Cipriani C, et al. Short and long-term variations in serum calciotropic hormones after a single very large dose of ergocalciferol (vitamin D2) or cholecalciferol (vitamin D3) in the elderly. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 3015-20.
114. Whyte MP, Haddad JG Jr, Walters DD, Stamp TC. Vitamin D bioavailability: serum 25-hydroxyvitamin D levels in man after oral, subcutaneous, intramuscular, and intravenous vitamin D administration. J Clin Endocrinol Metab 1979; 48: 906-11.
115. Holick MF. Vitamin D for health and in chronic kidney disease. Semin Dial 2005; 18: 266-75.