



INSUFFICIENZA CARDIACA CRONICA:LE COMPLESSITA'

**Vitamina D nello
Scompenso Cardiaco cronico,
nuova opportunita' terapeutica**

ALFONSO GALATI



VITAMINA D O COLECALCIFEROLO è VITAMINA LIPOSOLUBILE

Regola l'assorbimento intestinale del calcio e fosforo
E' coinvolta in numerosi processi fisiologici che regolano la funzione
immunitaria, la risposta infiammatoria e la funzione muscolare
La dieta e l'esposizione al sole che la attivano **non sempre sono**
sufficienti.

Una volta sintetizzata viene assorbita a livello intestinale e distribuita al
tessuto adiposo, tramite sistema linfatico, e poi inviata al fegato..
Viene trasformata in **25 OH calcifediolo D** nel fegato e poi inviata nel
rene dove viene convertita nel metabolita attivo **1,25 OH₂ D**
calcitriolo.

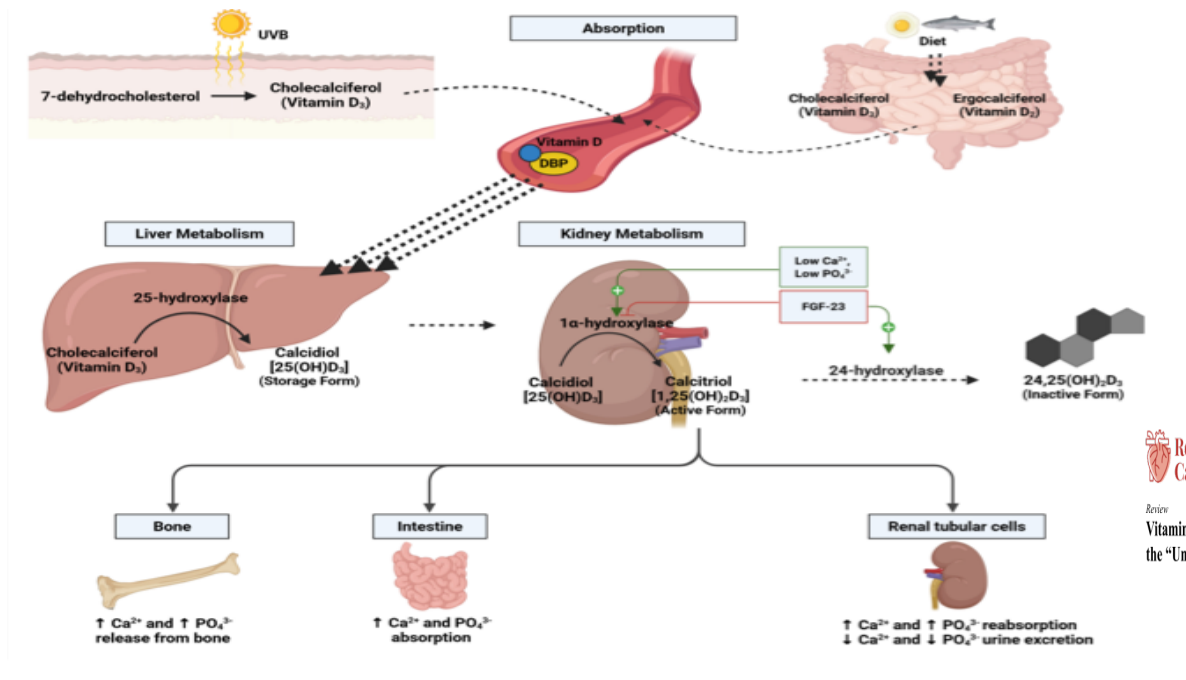


SOLE

FEGATO

RENE

7 dehydrocholesterol >>cholecalciferolo >>> 25 (OH) Calcidiolo >>> Calcitriolo 1,25 OH D



Reviews in
Cardiovascular Medicine

Review

Vitamin D and Cardiovascular Disease: The “Good”, the “Bad”, and the “Unknown”

Rev. Cardiovasc. Med. 2025; 26(10): 4001
<https://doi.org/10.31838/RCM.260001>



CALCITRIOLO 1,25 OH D

IL calcitriolo si lega ai **recettori VDR** (vitamin D receptor) presenti in tutti gli organi ed in particolare nel miocardio (**cardiomiociti**) e vasi sanguigni. (**cellule endoteliali**)

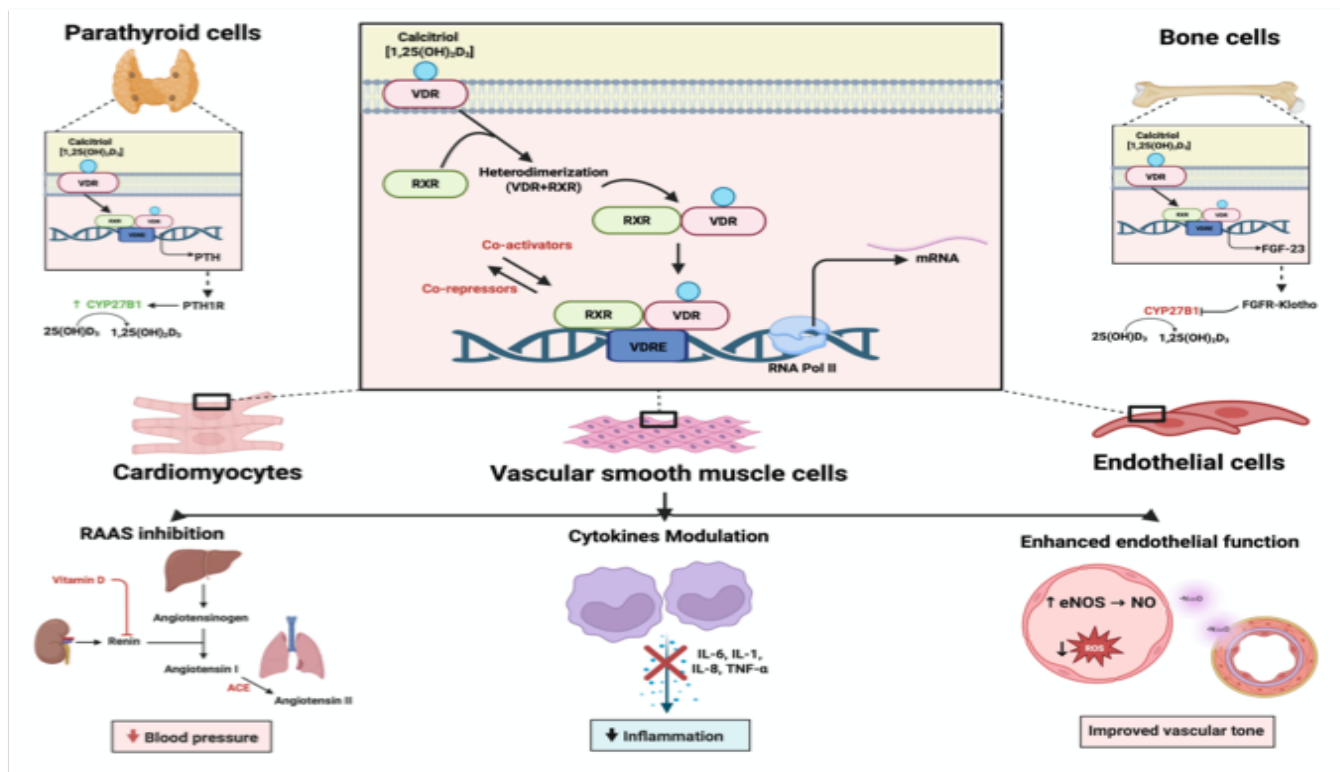
L'attività di VIT D nel cuore comporterebbe **una riduzione dell'ipertrofia, una modulazione della contrattilità** miocardica, una regolazione del flusso del Calcio.

A livello dei vasi sanguigni incrementerebbe la **produzione di ossido nitrico vasodilatatore**, azione **antiinfiammatoria** (riduce la produzione di citochine infiammatorie) e antitrombigena.

Agisce sul sistema renina-angotensina-aldosterone **inibendo la renina** e quindi determinando una regolazione della pressione arteriosa.



VDR RECETTORI X VITAMINA D



Effects of Vitamin D on Cardiac Function in Patients With Chronic HF



The VINDICATE Study

Klaus K. Witte, MD,^a Rowena Byrom, RN,^a John Gierula, BSc,^a Maria F. Paton, BSc,^a Haqeel A. Jamil, PhD,^a
Judith E. Lowry, MSc,^a Richard G. Gillott, MSc,^b Sally A. Barnes, MSc,^b Hemant Chumun, RN,^a
Lorraine C. Kearney, RN,^a John P. Greenwood, PhD,^a Sven Plein, PhD,^a Graham R. Law, PhD,^a Sue Pavitt, PhD,^c
Julian H. Barth, PhD,^d Richard M. Cubbon, PhD,^a Mark T. Kearney, MD^a

FIGURE 1 Consort Diagram Demonstrating Patient Enrollment and Disposition for VINDICATE

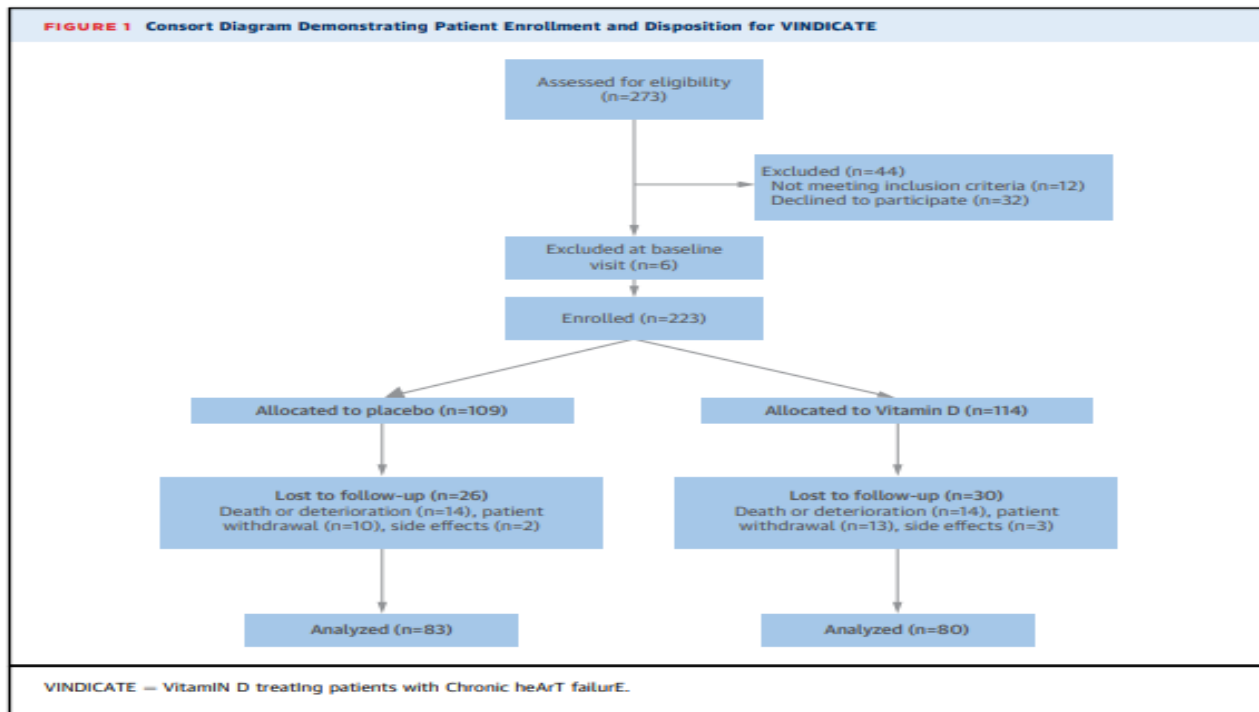


TABLE 1 Patient Demographics (VINDICATE) at Randomization: Intention-to-Treat Population

	Total (n = 163)	Placebo (n = 83)	Vitamin D (n = 80)
Male	129 (79.1)	62 (74.7)	67 (83.8)
Age, yrs	68.7 ± 13.10	69.0 ± 13.78	68.5 ± 12.45
Etiology		74 (89.0)	72 (90.0)
Ischemic heart disease	94 (57.7)	50 (60.2)	44 (55.0)
Nonischemic cardiomyopathy	61 (37.4)	29 (34.9)	32 (40.0)
Valvular heart disease	8 (4.9)	4 (4.8)	4 (5.0)
BMI, kg/m ²	30.0 ± 11.41	30.3 ± 14.36	29.8 ± 7.26
NYHA functional class		20 (24.1)	17 (21.3)
II	145 (89.0)	71 (85.5)	74 (92.5)
III	18 (11.0)	12 (14.5)	6 (7.5)
6-min walk test, m	292.9 (120.35)	283.7 (116.84)	302.2 (123.81)
LVEF %	26.1 ± 10.68	26.5 ± 10.62	25.6 ± 10.80
LVESD, mm	57.8 ± 7.58	58.0 ± 6.49	57.6 ± 8.62
LVESD, mm	50.3 ± 8.50	50.7 ± 7.58	49.8 ± 9.42
LVEDV, mL	163.0 ± 66.60	164.1 ± 60.07	161.8 ± 73.58
25(OH) Vitamin D, nmol/L	37.3 ± 22.56	36.4 ± 20.24	38.2 ± 24.81
Creatinine, μmol/L	96 ± 29.3	94.4 ± 29.42	96.6 ± 29.26

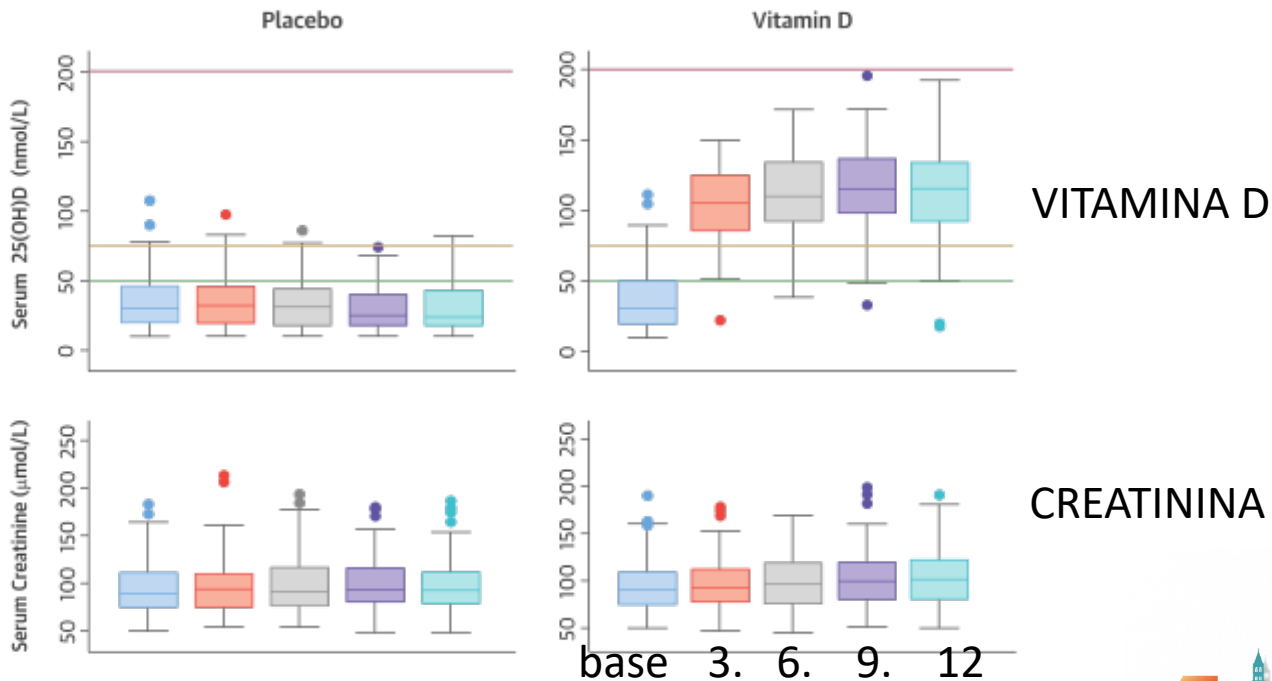
Effects of Vitamin D on Cardiac Function in Patients With Chronic HF

The VINDICATE Study

ACC 2016

Un anno di terapia CON VIT D 4000 U.DIE

FIGURE 2 Median and Interquartile Ranges for Vitamin D, Creatinine, Calcium, and Parathyroid Concentrations at 3 Monthly Time Points in VINDICATE by Treatment Allocation

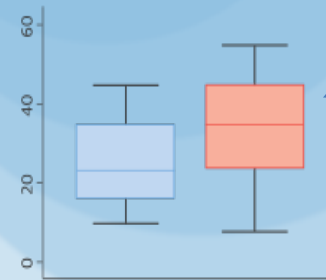
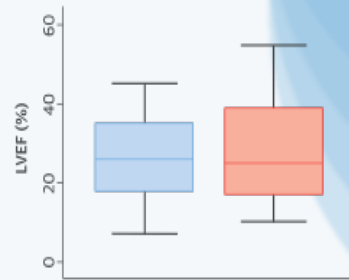


CONTROLLO

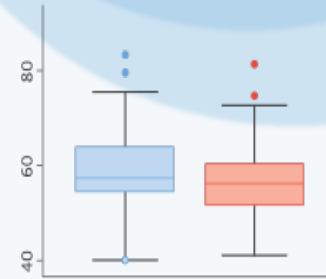
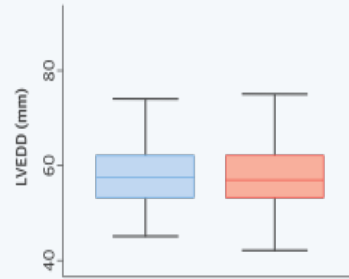
VITAMINA D

AUMENTO

FRAZIONE DI EIEZIONE

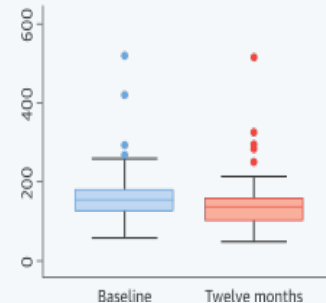
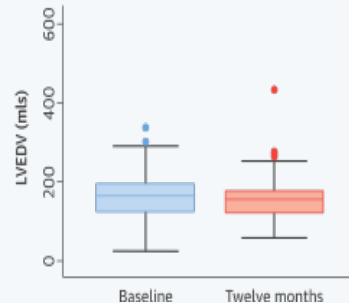


DIMENSIONI M TELEDIASTOLICHE
VENTRICOLO SNX



RIDUZIONE

VOLUMI TELEDIASTOLICI
VENTRICOLO SNX



RIDUZIONE

TABLE 2 Change in Primary and Secondary Outcome Variables in VINDICATE at 12 Months Post-Randomization: Intention-to-Treat Population

Endpoint	Randomized Treatment	Mean Change After 12 Months	ANCOVA Difference in Mean Change	p Value
Primary outcome				
6-min walk distance, m	Placebo	10.10 (-20.77 to 40.96)	-24.11 (-65.81 to 17.60)	0.255
	Vitamin D	-12.56 (-40.80 to 15.68)		
Secondary outcomes				
LVEF, %	Placebo	1.36 (-0.38 to 3.11)	6.07 (3.20 to 8.94)	<0.001
	Vitamin D	7.65 (5.21 to 10.09)		
LVEDD, mm	Placebo	-0.08 (-1.25 to 1.10)	-2.49 (-4.09 to -0.90)	0.002
	Vitamin D	-2.45 (-3.70 to -1.21)		
LVESD, mm	Placebo	-0.99 (-2.31 to 0.33)	-2.09 (-4.11 to -0.06)	0.043
	Vitamin D	-2.72 (-4.52 to -0.92)		
LVEDV, ml	Placebo	-3.83 (-13.36 to 5.70)	-13.11 (-25.63 to -0.60)	0.040
	Vitamin D	-16.47 (-25.71 to -7.22)		
LVESV, ml	Placebo	-8.49 (-17.98 to 1.01)	-12.65 (-24.76 to -0.54)	0.041
	Vitamin D	-18.77 (-25.96 to -9.59)		



RIMODELLAMENTO DEL VENTRICOLO SNX fisiopatologia

1) **DISFUNZIONE DEGLI CARDIOMIOCITI DOVUTA
AD UNA ALTERAZIONE DEL TRASPORTO INTRACELLULARE DEL CALCIO.
NELLO SCOMPENSO CARDIACO C'E'UN SOVRACCARICO
INTRACELLULARE DI CA
CHE COMPROMETTE LA CONTRAZIONE E RILASCIAMENTO.**

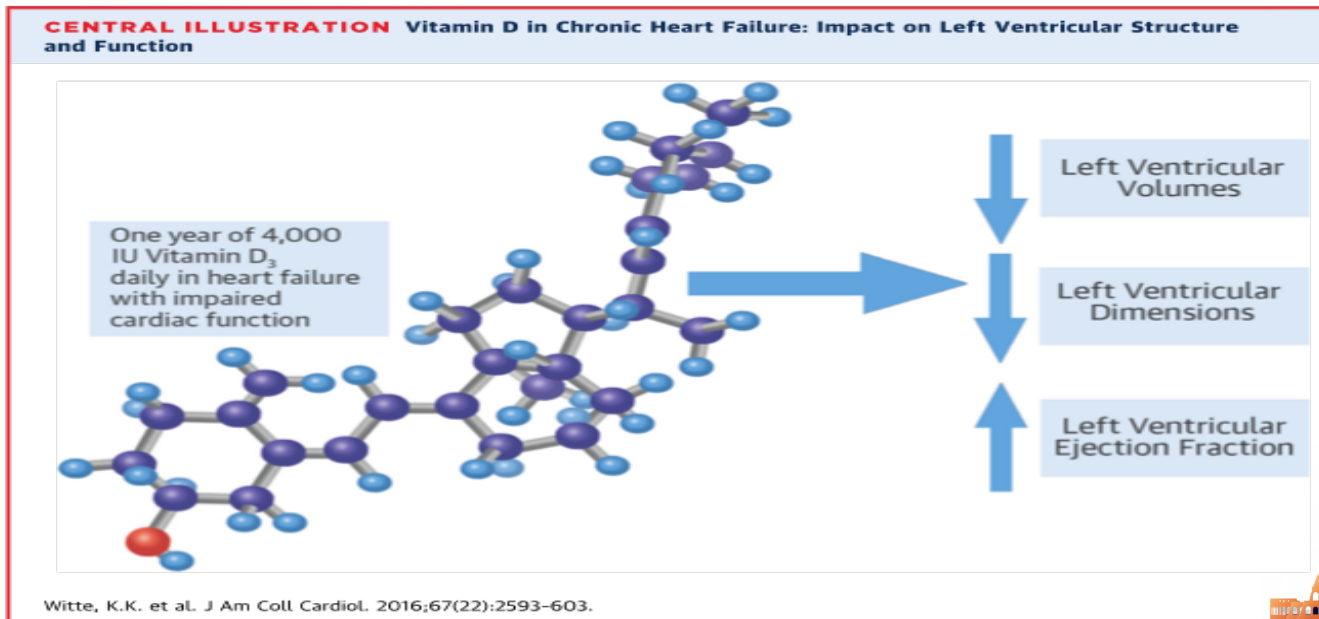
2) **IPERTROFIA ,INFIAMMAZIONE INTERSTIZIALE,FIBROSI DA CARENZA DI
VIT. D**

**La somministrazione di vit d potrebbe correggere
queste alterazioni fisiopatologiche
dei pz.con scompenso cardiaco**



DOPO UN ANNO DI TERAPIA LA SOMMINISTRAZIONE DI VIT D HA DIMOSTRATO UN MIGLIORAMENTO DELLA **DISFUNZIONE VENTRICOLARE SINISTRA**

ASSENZA DI EFFETTI COLLATERALI E **INVARIATA FUNZIONALITA' RENALE.**





Rev. Cardiovasc. Med. **2025**; 26(10): 40001
<https://doi.org/10.31083/RCM40001>

Review

Vitamin D and Cardiovascular Disease: The “Good”, the “Bad”, and the “Unknown”

Domenico Mario Giamundo¹, Matteo Morello^{2,3}, Paola Pastena⁴, Marco Bernardi⁵,

2025

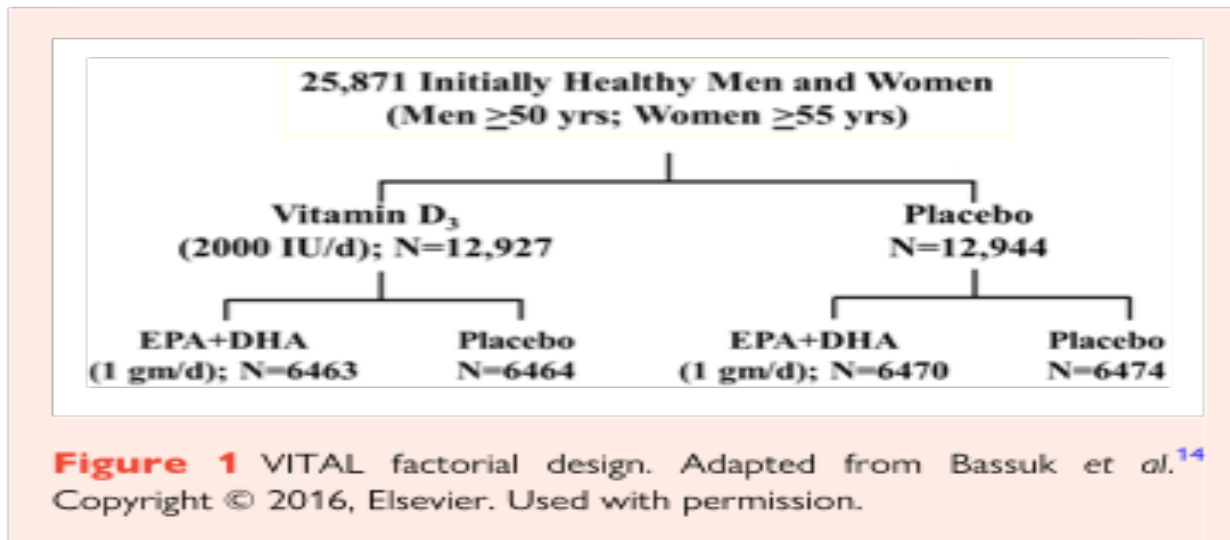
Luci e ombre



Principal Results of the *VIT*amin D and Omega-3 Trial (*VITAL*) and Updated Meta-analyses of Relevant Vitamin D Trials

JoAnn E. Manson, MD, DrPH, Shari S. Bassuk, ScD, Julie E. Buring, ScD for the *VITAL* Research Group

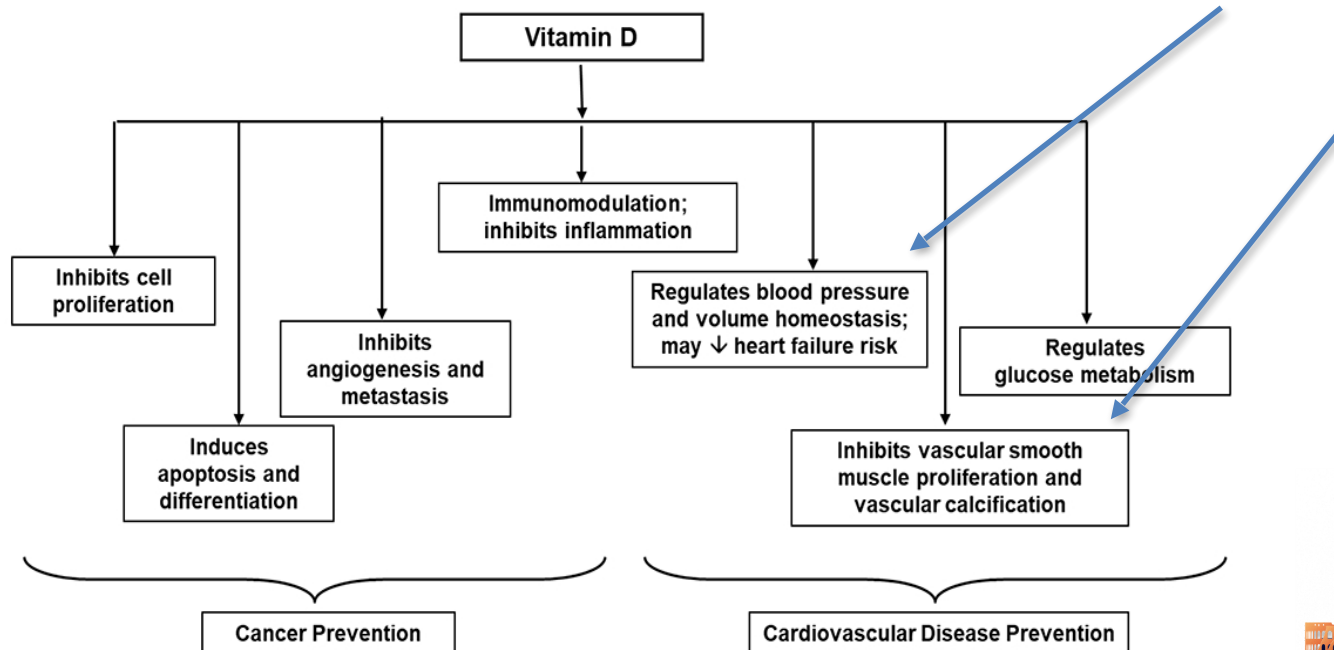
DOPPIO CIECO



Principal Results of the *VIT*amin D and Omega-3 Trial (*VITAL*) and Updated Meta-analyses of Relevant Vitamin D Trials

JoAnn E. Manson, MD, DrPH, Shari S. Bassuk, ScD, Julie E. Buring, ScD for the *VITAL* Research Group

PRESUPPOSTI FISIOPATOLOGICI



Tra i circa 15.500 partecipanti con campioni di sangue basali analizzabili, il livello medio ($\pm$ DS) di 25(OH)D all'inizio dello studio era di **30,9 $\pm$ 10,0 ng/mL** (77 $\pm$ 25 nmol/L) nel gruppo **trattato con vitamina D attiva** e di **30,8 $\pm$ 10,0 ng/mL** (77 $\pm$ 25 nmol/L) nel gruppo **placebo**.

Di questi partecipanti, il **13% presentava livelli di 25(OH)D <20 ng/mL** e il **32% presentava livelli compresi tra 20 e <30 ng/mL**



VITAL STUDY

La vitamina D non ha ridotto l'endpoint co-primario di eventi cardiovascolari maggiori (un composito di infarto miocardico, ictus e mortalità cardiovascolare);



Subgroup	# ppts	Total Invasive Cancer				Major Cardiovascular Events			
		Vit D	Placebo	HR (95% CI)	P, int.	Vit D	Placebo	HR (95% CI)	P, int.
		# ppts with event				# ppts with event			
Race	25,304				0.21				0.37
Non-Hispanic white	18,046	626	632	0.99 (0.89-1.11)		280	301	0.93 (0.79-1.10)	
African American	5,106	98	126	0.77 (0.59-1.01)		69	76	0.91 (0.65-1.26)	
Other	2,152	53	52	1.03 (0.70-1.51)		32	24	1.36 (0.80-2.31)	
Body Mass Index (kg/m²)	25,254				0.002				0.66
<25	7,843	206	278	0.76 (0.63-0.90)		117	115	1.07 (0.83-1.38)	
25-<30	10,122	338	323	1.04 (0.90-1.21)		152	162	0.93 (0.74-1.16)	
≥30	7,289	228	199	1.13 (0.94-1.37)		120	120	0.98 (0.76-1.26)	
Baseline serum 25(OH)D^b	15,787				0.99				0.75
<20 ng/mL	2,001	58	63	0.97 (0.68-1.39)		34	34	1.09 (0.68-1.76)	
≥20 ng/mL	13,786	459	464	0.98 (0.86-1.12)		218	216	1.00 (0.83-1.21)	
Baseline serum 25(OH)D^{b, c}	15,787				0.57				0.42
<cohort median	7,812	251	252	1.02 (0.86-1.21)		128	139	0.94 (0.74-1.20)	
≥cohort median	7,975	266	275	0.95 (0.80-1.12)		124	111	1.09 (0.84-1.41)	
Omega-3 FA randomization status^d	25,871				0.56				0.56
Placebo group	12,938	385	412	0.94 (0.82-1.08)		210	209	1.01 (0.83-1.22)	
Omega-3 FA group	12,933	408	412	0.99 (0.87-1.14)		186	200	0.93 (0.76-1.14)	

^a Analyses were from Cox regression models controlling for age, sex, and omega-3 fatty acid randomization group. Analyses were not adjusted for multiple comparisons.

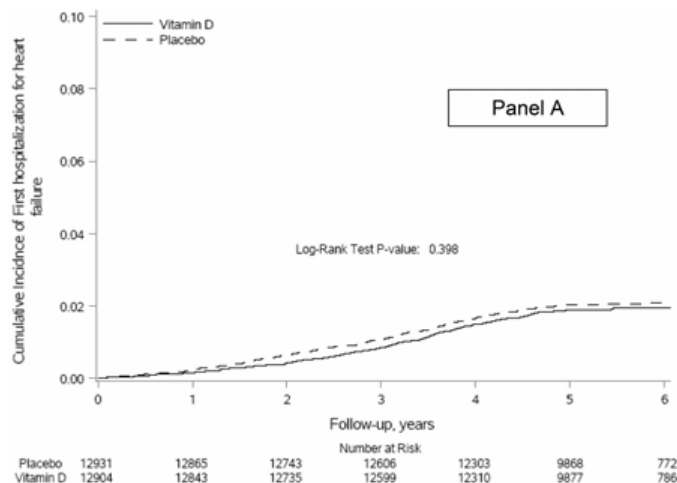


Supplementation with vitamin D and/or omega-3 fatty acids and incidence of heart failure hospitalization: VITAL-Heart Failure

Luc Djoussé, MD, ScD^{1,2}, Nancy R. Cook, PhD^{1,3}, Eunjung Kim, MS¹, Vijaykumar Bodar,

Djoussé et al.

Page 4



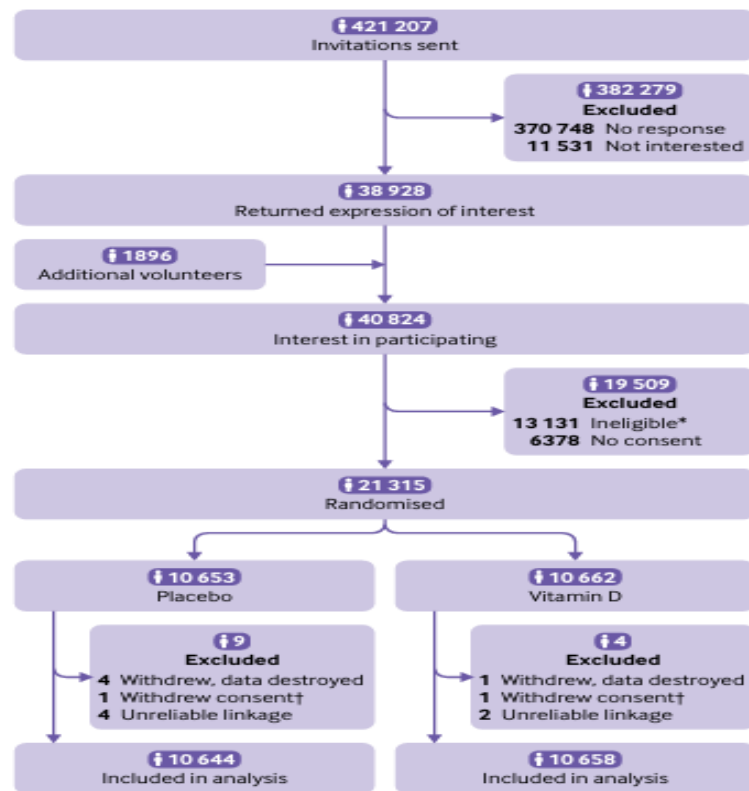
**25000 adulti in prevenzione primaria, vit D 4000 u/die x 5 anni.
Ricoveri x scompenso cardiaco simili tra gruppo D e placebo.
Non superiorita' di Vit D**



Vitamin D supplementation and major cardiovascular events: D-Health randomised controlled trial

Bridie Thompson,¹ Mary Waterhouse,¹ Dallas R English,² Donald S McLeod,¹
Bruce K Armstrong,³ Catherine Baxter,¹ Briony Duarte Romero,¹ Peter R Ebeling,⁴
Gunter Hartel,⁵ Michael G Kimlin,⁶ Sabbir T Rahman,¹ Jolieke C van der Pols,⁷ Alison J Venn,⁸
Penelope M Webb,¹ David C Whiteman,¹ Rachel E Neale¹

D-HEALTH Studio su 20.000 pz.
X 5 anni, vit D 60.000 U.
Una cps volta al mese



Characteristic

Age (years)

60-64

65-69

70-74

≥75

Sex

Men

Women

Body mass index

<25

≥25

Missing

Predicted 25(OH)D concentration (nmol/L)

<50

≥50

Statin use at baseline*

No

Yes

Missing

Cardiovascular drug use at baseline†

No

Yes

Missing

Self-reported history of hypertension

No

Yes

Missing

Self-reported history of hypercholesterolaemia

Vitamin D (n=10 658)

Placebo (n=10 644)

2627 (24.6)

2624 (24.7)

2920 (27.4)

2914 (27.4)

2901 (27.2)

2891 (27.2)

2210 (20.7)

2215 (20.8)

5765 (54.1)

5760 (54.1)

4893 (45.9)

4884 (45.9)

3257 (30.7)

3157 (29.8)

7344 (69.3)

7425 (70.2)

57

62

2562 (24.0)

2637 (24.8)

8096 (76.0)

8007 (75.2)

6880 (64.6)

6956 (65.4)

3769 (35.4)

3681 (34.6)

9

7

5655 (53.2)

5755 (54.2)

4994 (46.9)

4882 (45.9)

9

7

6129 (57.8)

6240 (58.8)

4483 (42.2)

4368 (41.2)

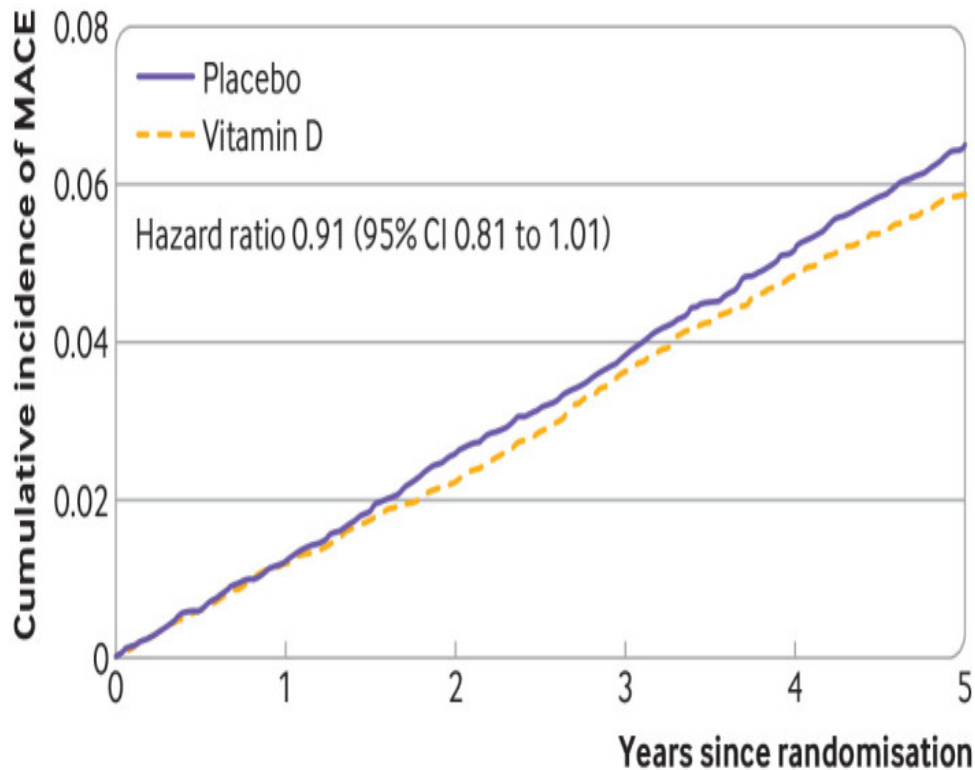
46

36

42% ipertesi

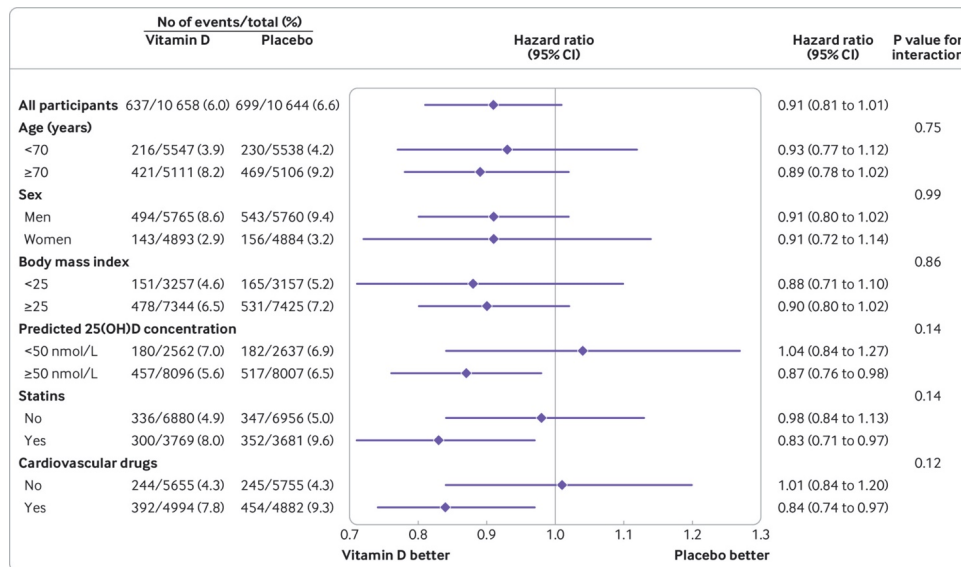
22% cardiopatici

Meno infarti e Bypass nel gruppo vit D



Vitamin D supplementation and major cardiovascular events: D-Health randomised controlled trial

Bridie Thompson,¹ Mary Waterhouse,¹ Dallas R English,² Donald S McLeod,¹
Bruce K Armstrong,³ Catherine Baxter,¹ Briony Duarte Romero,¹ Peter R Ebeling,⁴
Gunter Hartel,⁵ Michael G Kimlin,⁶ Sabbir T Rahman,¹ Jolieke C van der Pols,⁷ Alison J Venn,⁸
Penelope M Webb,¹ David C Whiteman,¹ Rachel E Neale¹



Meno infarti e Bypass nel gruppo vit D



Confronto fra VITAL E D-HEALTH il primo negativo ed il secondo positivo x vit D

Differenze sostanziali :

1. Diverse popolazioni (studio Vital ha escluso pz.cardiopatici)
2. Dosaggio D health 60000 u una volta al mese (80% di aderenza terapeutica)mentre Vital 2000 U. al giorno (meno aderenza alla terapia,(80% assunse solo 2/3 della terapia)
3. La coorte di VIDAL era piu' eterogenea rispetto a D -health



Vitamin D Deficiency and Cardiovascular Mortality: Retrospective Analysis “Siena Osteoporosis” Cohort

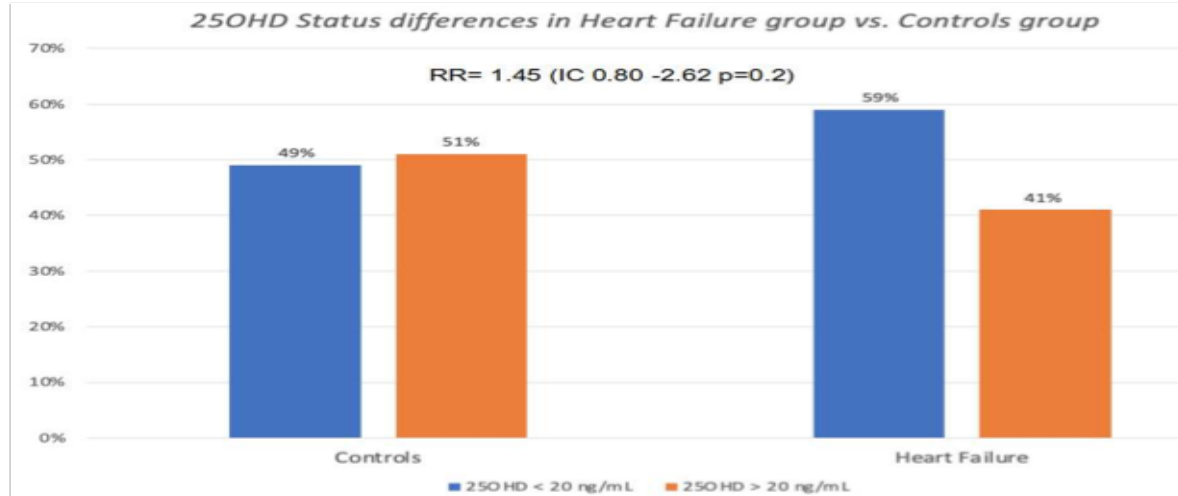
Filippo Pirrotta¹, Guido Cavati¹, Christian Mingiano¹, Daniela Merlotti¹ , Ranuccio Nuti¹, Luigi Gennari¹ and Alberto Palazzuoli^{2,*} 

gruppi	VITAMINA 25OH D	
1	< 10 ng/ml	15,3 %
2	< 20 ng/dl	49,5 %
3	Tra 20 e 30 ng/dl	
4	> 30 ng /ml	

**STUDIO RETROSPETTIVO SU 1149 PZ CON ETA > 50 ANNI,
IN PREVALENZA DONNE, x lo studio sull' osteoporosi:
187 deceduti e 57 ricoverati x H.F**



STUDIO RETROSPETTIVO SU 1149 PZ CON ETA > 50 ANNI,



**Pazienti con vit D < 20ng/ml maggiore
incidenza di H.F., ma non statisticamente
significativa**

Article

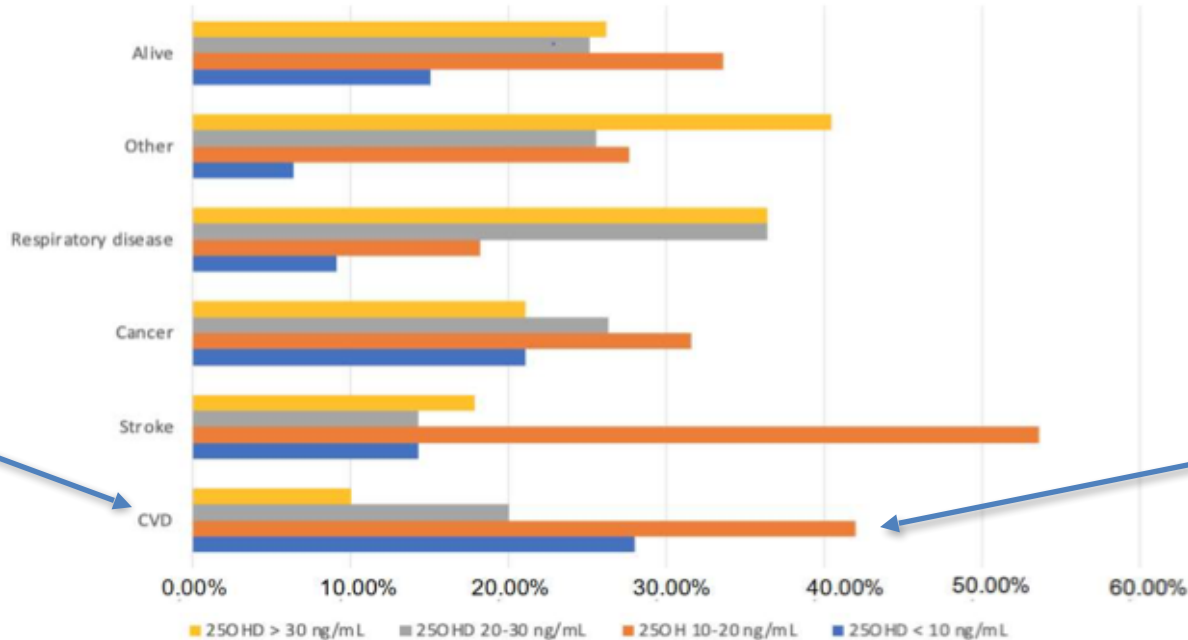
**Vitamin D Deficiency and Cardiovascular Mortality:
Retrospective Analysis "Siena Osteoporosis" Cohort**

Filippo Pirrotta ¹, Guido Cavati ¹, Christian Mingiano ¹, Daniela Merlotti ¹, Ranuccio Nuti ¹, Luigi Gennari ¹
and Alberto Palazzuoli ^{2,*}



Maggior mortalita C.V. nei pz con VIT D < 20 ng/ml

Percentage of mortality stratified for cause vs alive subjects



Vit D <20 ng/ml

Article

Vitamin D Deficiency and Cardiovascular Mortality:
Retrospective Analysis "Siena Osteoporosis" Cohort

Filippo Pirrotta¹, Guido Cavati¹, Christian Mingiano¹, Daniela Merlotti¹, Ranuccio Nuti¹, Luigi Gennari¹



A Personalized Approach to Vitamin D Supplementation in Cardiovascular Health Beyond the Bone: An Expert Consensus by the Italian National Institute for Cardiovascular Research

Anna Vittoria Mattioli , Francesca Coppi , Paolo Severino , Claudia Penna, Pasquale Pagliaro ,

Perche' dati contrastanti negli studi ?

- A) Mancanza del dosaggio della 25(OH)D al basale** per tutti i partecipanti
- b) Durata del follow-up probabilmente insufficiente** per poter valutare l'efficacia su malattie croniche come quelle cardiovascolari
- c) Utilizzo di supplementi di vitamina D** oltre a quelli già assunti nel trial, anche da parte del gruppo di controllo
- D) Dose, metabolita utilizzato e durata** della supplementazione **non uguali per tutti** gli studi
- E) Non tutti i trial** hanno preso in esame gli **stessi outcome primari** e spesso questi **non sono stati selezionati in maniera appropriata**
- F) Non è stata considerata l'eterogeneità tra i soggetti** inclusi, dovuta a fattori come età, genere, presenza di comorbidità (es. diabete, sindrome da fragilità) e/o assunzione di farmaci (es. statine)



Ci sono dati discordanti fra gli studi per valutare efficacia o meno della terapia .

Comunque, se da un punto di vista fisiopatologico ci sono indubbie positive valutazioni sull'efficacia della somministrazione di Vit D nei pz. carenti, saranno necessari studi piu' approfonditi che stabiliscano con maggiore rigore scientifico :

- **I criteri di arruolamento dei pazienti,**
- **le dosi efficaci della vit D,**
- **la modalita di somministrazione,(sembrerebbe piu' efficace la dose quotidiana rispetto alla mensile)**
- **e soprattutto gli obiettivi finali.**

CERTAMENTE ORA ANCHE I CARDIOLOGI CONTROLLERANNO SEMPRE I VALORI DELLA VITAMINA D E SICURAMENTE INTERVERRANNO IN CASO DI DEFICIT.

