

Il ruolo della vitamina D nella riabilitazione post ictus: tra luci e ombre

VITAMIN D

UpDates

2024;7(4):80-83

<https://doi.org/10.30455/2611-2876-2024-8>

Leonardo Triggiani

Unità di Trattamento Neurovascolare,
Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Umberto I, Roma

Nonostante i progressi della medicina del XX secolo, la carenza di vitamina D è ancora una pandemia ¹: circa 1 miliardo di persone in tutto il mondo soffrono di carenza di vitamina D. Classicamente, la carenza di vitamina D è associata al rachitismo nei bambini mentre, negli adulti, la carenza di vitamina D si manifesta come osteomalacia, una condizione dolorosa di mineralizzazione scheletrica difettosa, o come osteoporosi che causa fragilità scheletrica e fratture ^{1,2}. La vitamina D svolge anche un ruolo importante nella regolazione della proliferazione e della differenziazione in una varietà di cellule e tessuti non associati al metabolismo del calcio ¹⁻⁴. I recettori per la vitamina D (VDR) sono stati trovati in una varietà di tessuti e cellule corporee, tra cui cervello, cuore, seno, prostata, gonadi, colon, pancreas, monociti e linfociti T e B attivati ³⁻⁶. La vitamina D è importante per il mantenimento della forza muscolare attraverso la sua azione sui VDR nel tessuto muscolare ⁷.

I pazienti sottoposti a riabilitazione, sia in regime di ricovero che ambulatoriale, sono una popolazione ad alto rischio incline a sviluppare un deficit di vitamina D e a manifestare le conseguenze di tale condizione ^{8,9}. I risultati funzionali di questi pazienti dipenderanno dalla diagnosi corretta e dal trattamento appropriato del deficit vitaminico.

Al fine di valutare l'efficacia dell'integrazione di vitamina D nei pazienti sottoposti a programmi riabilitativi, abbiamo preso in considerazione gli studi riguardanti la riabilitazione dopo ictus cerebrale. È stata studiata l'efficacia della riabilitazione dopo l'integrazione di vitamina D nei pazienti con ictus, sono stati verificati i risultati delle ricerche, l'efficacia dell'integrazione, il tipo, la forma e la quantità di vitamina D somministrata. Sono stati confrontati i criteri per l'inclusione negli studi, la durata e le scale utilizzate (Fig. 1).

L'EFFETTO DELL'INTEGRAZIONE DI VITAMINA D SULLA RIABILITAZIONE POST-ICTUS

La carenza di vitamina D può essere associata a un rischio aumentato di insorgenza, gravità e prognosi futura dell'ictus. Influisce anche sul declino cognitivo e sulle prestazioni fisiche, che si osservano nei pazienti con ictus che hanno esiti peggiori nella riabilitazione neurologica ¹⁰.

A causa delle numerose limitazioni dei test della vitamina D nel siero e del metodo e della quantità della sua somministrazione, vi è poca certezza sulla possibilità di migliorare gli esiti della riabilitazione nei sopravvissuti all'ictus in ogni caso ¹¹. Molti studi hanno presentato risultati ottimisti e hanno dimostrato che l'integrazione di vitamina D dopo l'ictus ha migliorato i livelli di qualità della vita e ha facilitato il ritorno alla vita normale dei pazienti.

Studi su piccoli campioni hanno mostrato risultati migliori per i pazienti che hanno assunto un'integrazione con vitamina D dopo l'ictus ^{12,13}.

Due piccoli studi in aperto condotti da Gupta et al. in India hanno dimostrato che l'iniezione intramuscolare di colecalciferolo ad alto dosaggio (600.000 UI) migliorava i punteggi su varie scale di ictus e aumentava la sopravvivenza dei pazienti post-ictus. Uno studio randomizzato, controllato, in aperto ha incluso 73 pazienti con ictus ischemico acuto. Ogni paziente è stato sottoposto a test per i livelli sierici di 25(OH)D prima di entrare nello studio. Un totale di 53 pazienti con 25(OH)D basale < 75 nmol/L sono stati assegnati in modo casuale ai due studi. Il primo gruppo ha ricevuto un'iniezione intramuscolare di 600.000 UI di colecalciferolo una sola volta e colecalciferolo orale a una dose di 60.000 UI una volta al mese con

Corrispondenza

Leonardo Triggiani

ltriggiani@gmail.com

Conflitto di interessi

L'Autore dichiara nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Triggiani L. Il ruolo della vitamina D nella riabilitazione post ictus: tra luci e ombre. *Vitamin D – Updates* 2024;7(4):80-83. <https://doi.org/10.30455/2611-2876-2024-8>

© 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>

Benefici di livelli adeguati di vitamina D



Sempre più studi suggeriscono che mantenere un livello normale di vitamina D migliora la funzione cardio- e cerebrovascolare. Inoltre, la vitamina D influenza la progressione, lo sviluppo e la prognosi dell'ictus.

ICTUS EMORRAGICO

- Non ci sono prove scientifiche che bassi livelli di vitamina D influenzino il rischio di ictus emorragico.
- I pazienti con ictus emorragico spesso soffrono di carenza di vitamina D e l'integrazione di vitamina D riduce gli effetti dannosi della malattia.

ICTUS ISCHEMICO

- Studi scientifici suggeriscono che bassi livelli di vitamina D possono essere associati con un aumentato rischio di ictus ischemico. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ può indurre l'espressione dell'IGF-1, che contribuisce al controllo e alla protezione delle cellule nervose.
- L'IGF-1 ha dimostrato di avere proprietà anticoagulanti mediante l'attivazione del plasminogeno.

FIGURA 1.

Ruolo della vitamina D nell'ictus ischemico ed emorragico.

un grammo di calcio elementare al giorno insieme alla consueta cura post-ictus. Il secondo gruppo di controllo ha ricevuto solo le normali cure ospedaliere. I livelli sierici di vitamina D e iPTH sono stati testati a 3 e 6 mesi dallo studio, e il follow-up stesso è durato 6 mesi. Nello studio è stata utilizzata la scala di Rankin modificata (mRS) e sono stati ottenuti punteggi elevati dopo 6 mesi. Questo risultato conferma l'effetto benefico dell'integrazione di vitamina D nei pazienti post-ictus¹⁰.

Uno studio randomizzato, controllato e non in cieco di Narasimhan e Balasubramanian ha confrontato i risultati nei pazienti con ictus ischemico che assumevano integrazione di vitamina D con quelli senza integrazione. Lo studio ha utilizzato la *Scandinavian Stroke Scale* (SSS), una scala affidabile e ampiamente utilizzata nei pazienti con malattia cerebrovascolare ischemica. Il primo gruppo di pazienti ha ricevuto una dose di 60.000 UI di colecalciferolo somministrata tramite iniezione intramuscolare; il secondo gruppo non ha ricevuto vitamina D. I pazienti di entrambi i gruppi sono stati esaminati all'inizio dello studio e dopo tre mesi. I risultati indicavano un significativo miglioramento nei risultati tra i pazienti post-ictus che hanno assunto integratori di vitamina D¹³. L'integrazione di vitamina D nei pazienti post-

ictus ha avuto un effetto positivo sui risultati della riabilitazione.

Un piccolo studio giapponese di Momosaki et al. su 100 pazienti non ha mostrato alcun miglioramento nei pazienti con ictus trattati con vitamina D. Dopo la randomizzazione, ciascuno dei 100 soggetti ha assunto una forma orale di vitamina D₃ a una dose di 2000 UI/giorno o un placebo. Ogni paziente ha ricevuto 450 capsule, ciascuna contenente 400 UI di vitamina D₃, il che significa che i pazienti hanno assunto le capsule cinque volte al giorno. La vitamina D₃ è stata sempre assunta alla stessa ora, dopo pranzo. Lo studio con riabilitazione e integrazione di vitamina D è durato 8 settimane. Durante il ricovero del paziente e 8 settimane dopo la dimissione, il personale riabilitativo ha valutato l'indice di Barthel di ogni paziente, lo stadio di Brunnstrom (braccio, mano e gamba sul lato interessato), la forza di prensione della mano (bilateralmente) e la circonferenza del polpaccio (bilateralmente). Un totale di 97 pazienti ha completato lo studio giapponese. Si è riscontrato un miglioramento nei punteggi dell'indice di Barthel all'ottava settimana di riabilitazione come endpoint primario; sono stati osservati outcome secondari nella prestazione dell'indice di Barthel, nella forza di compressione della mano e nella circon-

ferenza del polpaccio. Non sono state riscontrate differenze negli altri endpoint secondari tra i gruppi. Nessuna di queste differenze era statisticamente significativa, il che indica che l'integrazione giornaliera con 2000 UI di vitamina D₃ nei pazienti dopo un ictus acuto era inefficace e non forniva i benefici previsti. Un potenziale errore era dovuto al fatto che i livelli sierici di 25-idrossivitamina D non erano considerati come criterio di inclusione dei pazienti per lo studio; i ricercatori hanno giustificato la scelta con l'ipotesi che quasi tutti i pazienti anziani sottoposti a riabilitazione hanno una carenza di vitamina D e, quindi, lo studio sulla carenza in sé non è stato incluso nei pazienti che hanno partecipato allo studio^{14,15}. Altri limiti evidenziati dagli autori includono la piccola numerosità del gruppo di studio, la breve durata dell'integrazione e dell'intero studio, rendendo impossibile determinare con precisione il ruolo a lungo termine e sporadico dell'integrazione di vitamina D nei pazienti con ictus. Un'altra limitazione estremamente importante è stata il confronto di un solo campione di vitamina D con un campione di placebo¹¹.

Lo studio del 2021 di Torrisi et al. ha evidenziato miglioramenti nei pazienti con ictus sottoposti a neuroriabilitazione intensiva e integrazione di vitamina D, nonché

dopo la neuroriabilitazione stessa. È stato condotto uno studio randomizzato, in doppio cieco, parallelo, monocentrico, della durata di 12 settimane, su 40 pazienti dopo ictus ischemico ed emorragico. I partecipanti sono stati assegnati in modo casuale, in una proporzione 1:1, tra due gruppi paralleli: il gruppo sperimentale in cui sono state somministrate per via orale 2000 UI/giorno di colecalciferolo e il gruppo di controllo in cui i pazienti non hanno ricevuto alcuna integrazione di vitamina D. Tutti i pazienti arruolati nello studio hanno eseguito una neuroriabilitazione intensiva consistente in training cognitivo e motorio. Tutti i pazienti hanno completato il ciclo riabilitativo. Tutti i partecipanti allo studio sono stati sottoposti a screening in due fasi, all'inizio e alla fine della riabilitazione. I pazienti sono stati valutati utilizzando la scala GSE, la scala di valutazione della depressione *Montgomery Aasberg* (MADRS) e la *Functional Independence Measure* (FIM). Sono stati monitorati i livelli sierici di vitamina D e calcio. Sono stati osservati miglioramenti significativi nei pazienti del gruppo sperimentale e del gruppo di controllo sia nelle prestazioni psicologiche che funzionali. I pazienti che assumevano integratori di vitamina D hanno mostrato una maggiore variabilità rispetto ai pazienti che non li assumevano. I risultati hanno indicato che la neuroriabilitazione intensiva aveva un effetto benefico sul recupero funzionale dopo un ictus; inoltre, è stato dimostrato un netto miglioramento nel gruppo sperimentale, suggerendo che anche l'integrazione di vitamina D può svolgere un ruolo positivo¹⁶. Tuttavia, l'integrazione di vitamina D nei pazienti con ictus non ha migliorato i risultati in maniera statisticamente significativa.

Secondo Utkan Karasu e Kaymak Karataş, l'integrazione di vitamina D può aumentare l'efficacia della riabilitazione nei pazienti post-ictus. Ciò è particolarmente importante nei pazienti che si trovano nei primi tre mesi dopo un ictus e che saranno sottoposti a riabilitazione neurologica per la prima volta. Lo studio retrospettivo ha incluso 76 pazienti con ictus. I pazienti nello studio hanno avuto un ictus (ischemico/emorragico) per la prima volta nella loro vita. Sono stati utilizzati il *Brunnstrom Recovery Stage* (BRS) per l'arto inferiore e la scala *Functional Assessment of Movement* (FAC) per misurare i risultati in termini di funzione motoria. I livelli sierici di 25(OH)D misu-

rati in ng/mg sono stati esaminati durante la prima settimana dello studio. I pazienti sono stati divisi in due gruppi: quelli sottoposti a integrazione di vitamina D durante la riabilitazione e quelli che non hanno ricevuto tale integrazione. Per 4-12 settimane, i pazienti hanno assunto vitamina D orale (50.000 UI) durante la riabilitazione e la dose totale di vitamina D variava da 200.000 a 600.000 UI. I livelli di vitamina D prima della riabilitazione e i punteggi BRS e FAC, nonché i cambiamenti nei punteggi prima e dopo il processo di riabilitazione, nei pazienti con ictus sono stati registrati e confrontati sia nel gruppo di controllo che in quello di studio. Dopo il periodo di riabilitazione è stato riscontrato un cambiamento positivo e statisticamente significativo nei punteggi FAC e BRS nel gruppo che ha ricevuto vitamina D. Inoltre, è stato confrontato l'effetto dell'integrazione di vitamina D sui punteggi FAC e BRS nei pazienti che hanno iniziato il trattamento riabilitativo entro i primi 3 mesi dopo l'ictus. È stato riscontrato che il cambiamento nei punteggi FAC e BRS era statisticamente significativo nei pazienti trattati con vitamina D. Questi risultati hanno dimostrato l'effetto benefico dell'assunzione di vitamina D nei pazienti durante il percorso di riabilitazione dopo l'ictus. L'integrazione di vitamina D durante la riabilitazione post-ictus può avere un effetto positivo sulla mobilità degli arti inferiori e sulla funzione motoria secondo Utkan Karasu e Kaymak Karataş¹⁷. In questo studio, l'integrazione di vitamina D nei pazienti con ictus ha avuto un effetto positivo e i pazienti hanno avuto risultati migliori nella riabilitazione.

Sari et al.¹² hanno studiato gli effetti dell'integrazione di vitamina D sui risultati della riabilitazione e sull'equilibrio nei pazienti con emiplegia dovuta a ictus ischemico. Sono stati inclusi nello studio settantadue pazienti con ictus ischemico con bassi livelli ematici di vitamina D ricoverati in ospedale per la riabilitazione dell'emiplegia. È stata fatta una suddivisione in due gruppi: il gruppo A ha ricevuto vitamina D tramite iniezione intramuscolare (300.000 UI di vitamina D); il gruppo B ha ricevuto soluzione salina tramite iniezione intramuscolare. I pazienti sono stati esaminati all'inizio del processo di studio e al terzo mese. Per esaminare gli effetti sono stati utilizzati la scala di Brunnstrom, l'indice di Barthel modificato, la scala di equilibrio di Berg e la scala

di deambulazione funzionale (FAS). Entro la fine del terzo mese, è stata riscontrata una differenza significativa tra i due gruppi nell'indice di Barthel modificato e nella scala di equilibrio di Berg. Non è stata osservata alcuna modifica statisticamente significativa nei punteggi della scala di Brunnstrom o della scala di deambulazione funzionale (FAS). Nei pazienti dopo ictus ischemico, l'integrazione di vitamina D (300.000 UI) non ha influenzato in modo significativo il recupero motorio e la mobilità. Lo studio ha dimostrato che l'integrazione di vitamina D ha accelerato il recupero e aumentato i livelli di attività nei pazienti. Il risultato conferma la validità dell'ipotesi che sarebbe appropriato estendere gli studi di follow-up con più pazienti dopo ictus¹². L'integrazione di vitamina D nei pazienti post-ictus non ha chiaramente migliorato i risultati.

Un recente studio è stato condotto in Polonia su 94 pazienti sottoposti a trattamento riabilitativo dopo un ictus ischemico. I soggetti inclusi nello studio (n = 80) sono stati sottoposti a un periodo di riabilitazione di 6 settimane utilizzando la facilitazione neuromuscolare propriocettiva (PNF, 60 minuti al giorno), la terapia dello specchio (MT, 30 minuti al giorno) e la terapia occupazionale (OT, 45 minuti al giorno). L'indice di Barthel (BI) e la scala di Rankin modificata (mRS) sono stati utilizzati per le valutazioni funzionali. Sono stati condotti esami di laboratorio per i livelli sierici di vitamina D e dell'*Insulin-like Growth Factor-1* (IGF-1). C'è stato un aumento significativo nei punteggi BI (differenza mediana = 2,0 punti [pz]; P < 0,001) e nei livelli di IGF (differenza mediana = 124,6 ng/ml; P < 0,001) dopo la riabilitazione. C'è stata una diminuzione significativa nei punteggi mRS (differenza mediana = 7,0 pz; P < 0,001), ma non c'è stata alcuna differenza significativa nei livelli di vitamina D (P = 0,40). È stato dimostrato l'effetto dell'età (B = -0,01, P = 0,04) e del livello di vitamina D nel siero (B = -0,02, P = 0,01) sul punteggio BI. È stato osservato l'effetto dei risultati dell'indice di massa corporea (BMI) (B = -0,07, P = 0,02) sul punteggio mRS. Livelli di vitamina D nel siero più bassi ed età più avanzata possono essere associati a peggiori risultati funzionali nei pazienti con primo ictus ischemico¹⁸.

CONCLUSIONI

C'è una mancanza di coerenza nei risultati ottenuti tra gli studi che hanno indagato la correlazione tra integrazione con vitamina D nei pazienti con ictus e miglioramento dei risultati della riabilitazione. Le ricerche presentano molte limitazioni. A volte, i livelli sierici di 25-idrossivitamina D non sono stati misurati nei pazienti inclusi nello studio, il che significa che gli autori hanno selezionato pazienti con livelli di vitamina D alti o normali piuttosto che con carenza. Un'altra grande limitazione è la dimensione del campione, che è spesso troppo piccola. Un numero maggiore di partecipanti potrebbe aver determinato risultati differenti, inoltre, gli autori hanno preso in considerazione modelli differenti, diversi regimi di somministrazione, quantità di vitamina D o persino tempi di trattamento più lunghi per i pazienti. Spesso il breve periodo di studio non ha permesso di esaminare gli effetti a lungo termine dell'integrazione.

Poiché l'ictus è la principale causa di disabilità e gli anziani hanno spesso gravi carenze di vitamina D, gli studi che valutano l'efficacia dell'integrazione di vitamina D dovrebbero essere estesi. I risultati presentati sopra includono molte informazioni rilevanti per la pianificazione della riabilitazione nei pazienti con ictus ischemico nel periodo di recupero e compensazione, ma sono necessarie ulteriori ricerche per l'implementazione di queste conoscenze nella pratica clinica.

Ci sono sempre più prove che la vitamina D ha un impatto positivo sulla prevenzione delle malattie cardiovascolari e contribuisce a migliori risultati riabilitativi nei pazienti con ictus. Numerosi studi che testano l'efficacia dell'integrazione di vitamina D nei pazienti post-ictus si scontrano con le molte limitazioni nella metodologia che inficiano i risultati. A causa del basso numero di studi e di altre limitazioni, non è univoco che l'integrazione di vitamina D nei pazienti con ictus abbia sempre un effetto positivo sul miglioramento della riabilitazione. Considerando che l'ictus è la prima causa di disabilità e che gli anziani hanno elevate carenze di vitamina D, è necessario espandere gli studi che testano l'efficacia dell'integrazione di vitamina D. È auspicabile che gli studi futuri

sull'integrazione di vitamina D in soggetti sottoposti a trattamento riabilitativo siano controllati e randomizzati, condotti con un ampio campione di oltre 1000 pazienti e con almeno 5 anni di follow-up.

Bibliografia

- Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006;81:353-373. <https://doi.org/10.4065/81.3.353>
- Holick MF. The role of vitamin D for bone health and fracture prevention. *Curr Osteoporos Rep* 2006;4:96-102. <https://doi.org/10.1007/s11914-996-0028-z>
- Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004;80(Suppl 6):S1678-S1688. <https://doi.org/10.1093/ajcn/80.6.1678S>
- Holick MF, Garabedian M. Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. In: *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 6th ed. Philadelphia, PA: Lippincott 2006, pp. 106-113.
- Stumpf WE, Sar M, Reid FA, et al. Target cells for 1,25-dihydroxyvitamin D3 in intestinal tract, stomach, kidney, skin, pituitary, and parathyroid. *Science* 1979;206:1188-1190. <https://doi.org/10.1126/science.505004>
- Deluca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004;80(Suppl 6):1689S-1696S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/80.6.1689S>
- Venning G. Recent developments in vitamin D deficiency and muscle weakness among elderly people. *BMJ* 2005;330:524-526. <https://doi.org/10.1136/bmj.330.7490.524>
- Shinchuk LM, Morse L, Huancahuari N, et al. Vitamin D deficiency and osteoporosis in rehabilitation inpatients. *Arch Phys Med Rehabil* 2006;87:904-908. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2006.03.009>
- Heath KM, Elovic EP. Vitamin D deficiency: implications in the rehabilitation setting. *Am J Phys Med Rehabil* 2006;85:916-923. <https://doi.org/10.1097/01.phm.0000242622.23195.61>
- Gupta A, Prabhakar S, Modi M, et al. Effect of Vitamin D and calcium supplementation on ischaemic stroke outcome: A randomised controlled open-label trial. *Int J Clin Pract* 2016;70:764-770. <https://doi.org/10.1111/ijcp.12866>
- Momosaki R, Abo M, Urashima M. Vitamin D Supplementation and Post Stroke Rehabilitation: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients* 2019;11:1295. <https://doi.org/10.3390/nu11061295>
- Sari A, Durmus B, Karaman CA, et al. A randomized, double-blind study to assess if vitamin D treatment affects the outcomes of rehabilitation and balance in hemiplegic patients. *J Phys Ther Sci* 2018;30:874-878. <https://doi.org/10.1589/jpts.30.874>
- Narasimhan S, Balasubramanian P. Role of Vitamin D in the Outcome of Ischemic Stroke – A Randomized Controlled Trial. *J Clin Diagn Res* 2017;11:CC06-CC10. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/24299.9346>
- Schilling, S. Epidemic vitamin D deficiency among patients in an elderly care rehabilitation facility. *Dtsch Arztebl Int* 2012;109:33-38. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2012.0033>
- Neo JJ, Kong KH. Prevalence of Vitamin D Deficiency in Elderly Patients Admitted to an Inpatient Rehabilitation Unit in Tropical Singapore. *Rehabil Res Pract* 2016;2016:9689760. <https://doi.org/10.1155/2016/9689760>
- Torrisi M, Bonanno L, Formica C, et al. The role of rehabilitation and vitamin D supplementation on motor and psychological outcomes in poststroke patients. *Medicine* 2021;100:e27747. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000027747>
- Utkan Karasu A, Kaymak Karataş G. Effect of vitamin D supplementation on lower extremity motor function and ambulation in stroke patients. *Turk J Med Sci* 2021;51:1413-1419. <https://doi.org/10.3906/sag-2010-287>
- Borowicz W, Ptaszkowski K, Ptaszkowska L, et al. Association Between Serum Vitamin D Levels and Physical Outcomes of Patients Who Underwent Rehabilitation Following Ischemic Stroke. *Med Sci Monit* 2023;29:e940115. <https://doi.org/10.12659/MSM.940115>