

EFFETTO DELLA SUPPLEMENTAZIONE CON VITAMINA D₃ SUL RISCHIO DI INSORGENZA DI DIABETE TIPO 2: stiamo sovrastimando i suoi possibili benefici extra-scheletrici?

Giovanni Targher

Sezione di Diabetologia ed Endocrinologia, Dipartimento di Medicina,
Università di Verona

La carenza di vitamina D è stata associata alla presenza di molteplici patologie croniche non scheletriche (tra cui la malattia cardiovascolare, ipertensione, epatopatia steatosica non alcolica, alcune neoplasie e diabete), suggerendo la possibilità che tale vitamina possa svolgere numerosi effetti pleiotropici a livello extra-scheletrico, grazie alla distribuzione ubiquitaria del suo recettore¹⁻³.

Tra queste patologie croniche non scheletriche che sono potenzialmente associate a ridotti livelli circolanti di vitamina D, il diabete mellito tipo 2 (T2DM) ha rappresentato uno dei più importanti focus della ricerca scientifica nell'ultimo decennio⁴.

Diversi studi epidemiologici hanno documentato che i pazienti con T2DM hanno livelli circolanti di vitamina D ridotti rispetto alla popolazione non diabetica (paragonabile per età, sesso e grado di obesità) e che bassi livelli di vitamina D si associano a una maggior prevalenza di complicanze croniche micro- e macro-vascolari del diabete^{4,6}. In modelli sperimentali è stato inoltre dimostrato che ridotti livelli di vitamina D si associano ad aumentata resistenza insulinica e alterata secrezione insulinica da parte della beta cellula oltre che a elevati livelli di diversi fattori pro-coagulanti e markers infiammatori, e che la maggior parte di tali alterazioni migliorano dopo somministrazione di vitamina D₃^{2,4,7}.

Sulla base di tali evidenze, vari studi prospettici di tipo osservazionale hanno successivamente documentato l'esistenza di una significativa associazione fra ridotti

livelli circolanti di vitamina D e aumentato rischio di sviluppare T2DM (specie nei soggetti con ridotta tolleranza glucidica)⁸, confermando così la plausibilità biologica di un coinvolgimento della vitamina D nello sviluppo del T2DM. Tuttavia, i risultati finora disponibili sono esclusivamente basati su dati che non permettono di definire un possibile ruolo causale della vitamina D nello sviluppo del diabete. In particolare, non è ancora chiaro se la supplementazione con vitamina D₃ sia in grado di ridurre il rischio di sviluppare il diabete.

A questa domanda ha cercato di dare una risposta il recente trial clinico randomizzato (RCT) che è stato pubblicato da Pittas e colleghi sul numero di agosto del *New England Journal of Medicine*⁹. In questo ampio RCT, denominato "D2d trial", gli Autori hanno arruolato un campione di oltre 2.400 soggetti adulti (45% femmine, 67% caucasici, età media 60 anni, BMI medio 32 kg/m²) a elevato rischio di sviluppare diabete (cioè soggetti caratterizzati da avere almeno due delle seguenti alterazioni: glicemia a digiuno compresa fra 100 e 125 mg/dl, glicemia a 2 ore dopo OGTT compresa fra 140 e 199 mg/dl o emoglobina glicata compresa fra 5,7 e 6,4%) ma che non sono stati selezionati sulla base del loro stato vitaminico D al baseline; infatti, i loro valori medi circolanti di 25-idrossi-vitamina D erano di 28 ± 10 ng/ml; solo il 21,7% del campione aveva valori di 25-idrossi-vitamina D < 20 ng/ml al baseline. Tali soggetti

Corrispondenza
GIOVANNI TARGHER
giovanni.targher@univr.it

VITAMIN D - UpDates
2019;2(4):108-111
<https://doi.org/10.30455/2611-2876-2019-07>

© Copyright by Pacini Editore srl



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza "Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0)", che consente agli utenti di distribuire, rielaborare, adattare, utilizzare i contenuti pubblicati per scopi non commerciali; consente inoltre di realizzare prodotti derivati comunque e sempre solo a fini non commerciali, citando propriamente fonte e crediti di copyright e indicando con chiarezza eventuali modifiche apportate ai testi originali.

sono stati successivamente assegnati, in maniera randomizzata e in doppio cieco, a un gruppo di trattamento attivo con vitamina D₃ ad alte dosi (colecalfiferolo 4.000 UI al giorno; n = 1.211) oppure a un trattamento con placebo (n = 1.212) e sono stati seguiti per un follow-up (mediana) di 2,5 anni. L'outcome primario dello studio era la comparsa di nuovi casi di T2DM. Durante il trial, i livelli circolanti di vitamina D sono più che raddoppiati in quelli trattati con colecalfiferolo (passando da valori medi al baseline di 27,7 ng/ml a 54,3 ng/ml al termine dello studio) mentre si sono mantenuti pressoché invariati nel gruppo trattato con placebo (passando da valori medi al baseline di 28,2 ng/ml a 28,8 ng/ml al termine dello studio). Gli Autori dello studio hanno osservato che il rischio di sviluppare T2DM durante il follow-up era sostanzialmente sovrapponibile nel gruppo in trattamento con colecalfife-

rolo rispetto al gruppo trattato con placebo (9,4 e 10,7 eventi ogni 100 persone-anno; hazard ratio 0,88, 95% IC 0,75-1,04; p = 0,12) (Fig. 1). L'aderenza complessiva al trattamento dei partecipanti è stata molto elevata (~86%), mentre l'incidenza degli eventi avversi (incluso ipercalcemia, riduzione e-GFR e nefrolitiasi) è stata bassa e assolutamente comparabile fra i pazienti trattati con alte dosi giornaliere di colecalfiferolo e quelli trattati con placebo. L'analisi statistica condotta su sottogruppi pre-specificati di soggetti non ha evidenziato la presenza di alcuna significativa eterogeneità fra i due gruppi di trattamento (Fig. 2). In particolare, i risultati dello studio erano invariati quando la popolazione veniva suddivisa per sesso, razza, latitudine geografica, presenza di obesità e anche livelli circolanti di 25-idrossi-vitamina D al baseline (< 20 ng/ml vs ≥ 20 ng/ml) ⁹. Tuttavia, in una post-hoc analisi

dei dati dei pochi partecipanti (n = 103, 4,3% del totale) che avevano livelli circolanti di 25-idrossi-vitamina D < 12 ng/ml (< 30 nmol/l) al baseline, il rischio di sviluppare T2DM era significativamente inferiore in quelli trattati con colecalfiferolo rispetto quelli trattati con placebo (hazard ratio 0,38, 95% IC 0,18-0,80). Al contrario, nei partecipanti (n = 2.319, 95,7% del totale) che avevano livelli di 25-idrossi-vitamina D ≥ 12 ng/ml al baseline, il rischio di sviluppare T2DM era paragonabile nei due gruppi di trattamento (hazard ratio 0,92, 95% IC 0,78-1,08) ⁹.

I risultati di questo ampio RCT dimostrano che la supplementazione di vitamina D₃ a elevate dosi (4.000 UI/die di colecalfiferolo per os) a soggetti con prediabete (cioè a elevato rischio di sviluppare diabete), che non sono stati selezionati per carenza di vitamina D al baseline, risulta ben tollerata (senza nessun rischio di tossicità da eccessivo introito di colecalfiferolo) ma non si associa ad alcuna significativa riduzione di insorgenza di T2DM durante il follow-up di 2,5 anni ⁹.

Questi risultati confermano, in larga parte, quanto era già stato osservato in un precedente RCT con una dimensione campionaria più ridotta, che è stato pubblicato nel 2016 ⁹. In tale studio norvegese, denominato "Tromso Vitamin D and T2DM trial", sono stati randomizzati 511 soggetti affetti da prediabete (61% maschi, età media 62 anni, BMI medio 30 kg/m² e valori medi di 25-idrossi-vitamina D di 24 ± 8 ng/ml) a un trattamento con placebo o con colecalfiferolo 20.000 UI alla settimana (pari a circa 2.900 UI/die) per una durata di 5 anni ⁹. Analogamente a quanto osservato nel "D2d trial", anche gli Autori di questo studio non hanno documentato alcun beneficio significativo della supplementazione con vitamina D₃ sull'insorgenza di T2DM nel corso del follow-up dello studio (hazard ratio 0,90; 95% IC 0,69-1,18) ⁹.

Sulla base dei risultati di questi due RCT, si evince quindi che la supplementazione ad alte dosi di vitamina D₃ (con dosi giornaliere variabili da 2.900 a 4.000 UI di colecalfiferolo) a individui adulti a elevato rischio di diabete, che non sono stati selezionati sulla base dei loro livelli circolanti di 25-idrossi-vitamina D, non sembra esercitare un importante effetto protettivo sul rischio di sviluppare T2DM, avendo evidenziato entrambi i trial clinici che tale supplementazione si associava solo a

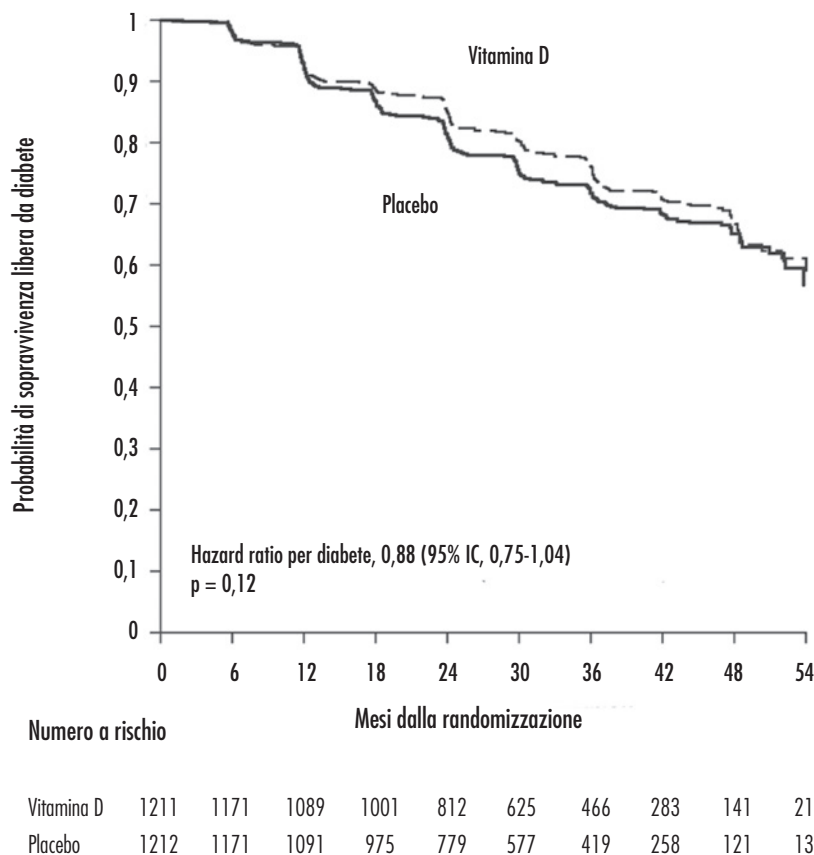
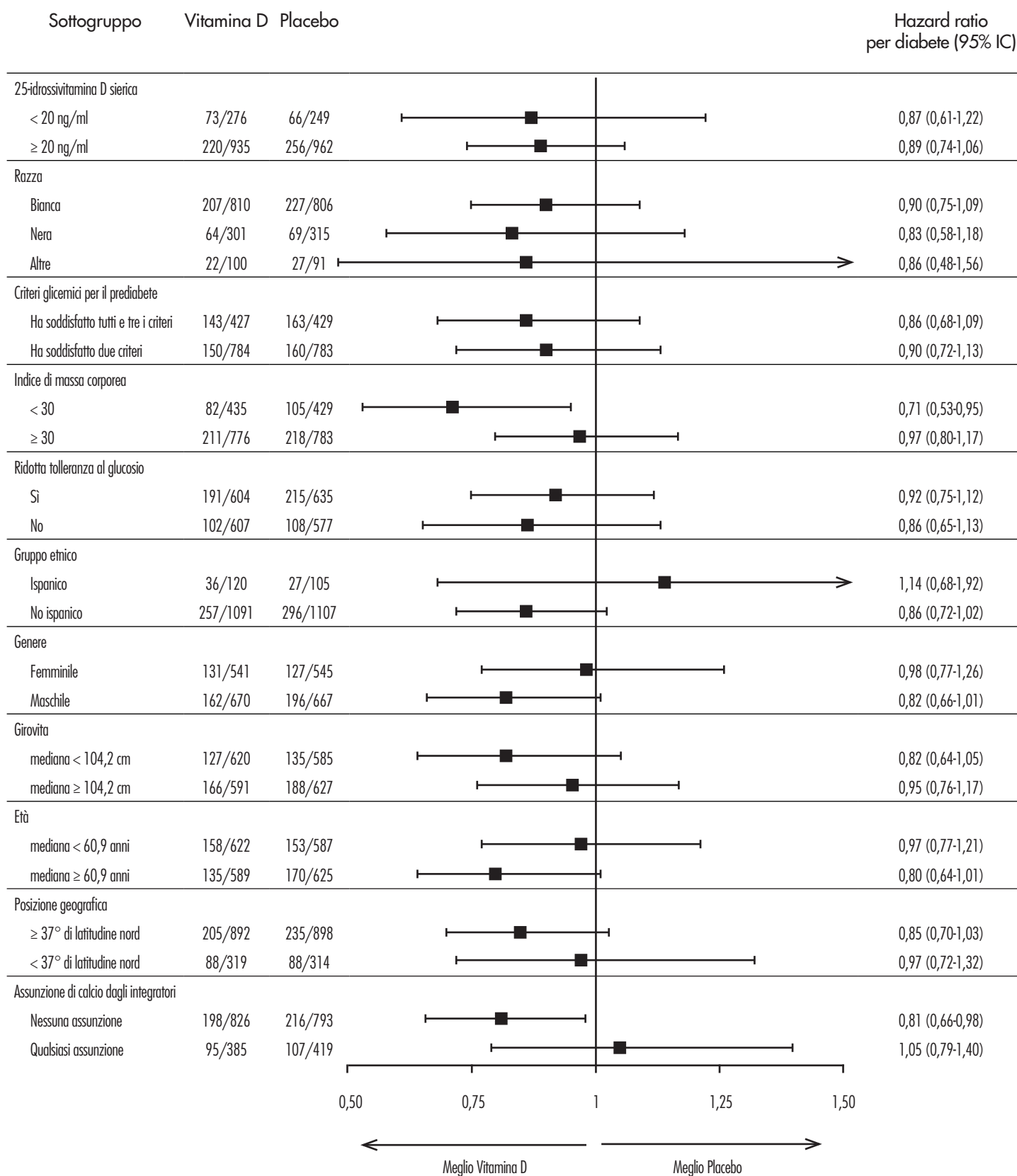


FIGURA 1.

Curve di Kaplan-Meier sull'effetto del trattamento con colecalfiferolo ad alte dosi (4.000 UI/die) vs placebo sul rischio di sviluppare diabete tipo 2 in 2.423 soggetti adulti con prediabete. Dati pubblicati e tratti dal "D2d trial" ⁹.

**FIGURA 2.**

Effetto del trattamento con coledalciferolo ad alte dosi (4.000 UI/die) vs placebo sul rischio di sviluppare diabete tipo 2 in vari sottogruppi pre-specificati di soggetti con prediabete. Dati pubblicati e tratti dal "D2d trial" ⁹.

una riduzione media del 10-12% del rischio relativo di sviluppare T2DM in un periodo di follow-up compreso fra 2 e 5 anni^{9,10}.

Questo dato, ovviamente, non esclude che futuri trial clinici randomizzati con una dimensione campionaria maggiore non possano essere in grado di rilevare una significatività statistica del trattamento con colecalciferolo sul rischio a lungo termine di sviluppare T2DM (dato che nessuno dei due trial clinici aveva una dimensione campionaria sufficiente per rilevare una riduzione significativa del rischio di diabete del 10-12%). Un altro aspetto ancora più rilevante da sottolineare è che la maggioranza dei soggetti inclusi nei due RCT aveva livelli ottimali di vitamina D circolante^{9,10}. Infatti, nel "D2d trial" 42,2% dei partecipanti avevano valori di 25-idrossi-vitamina D \geq 30 ng/ml, 36,1% avevano valori compresi fra 20-29 ng/ml e solo il 21,7% dei partecipanti avevano valori di 25-idrossi-vitamina D < 20 ng/ml⁹. È possibile, quindi, ipotizzare che l'elevata percentuale di soggetti con valori adeguati di vitamina D, che sono stati inclusi in questi due RCT, possa aver ridotto la capacità di documentare un beneficio della supplementazione con colecalciferolo sul rischio di insorgenza di T2DM tra i due gruppi di trattamento.

Peraltro, come riportato in precedenza, è utile anche rimarcare che proprio una post-hoc analisi dei dati del "D2d trial", che è stata condotta nei partecipanti (n = 103, 4,3% del totale) che avevano livelli circolanti di 25-idrossi-vitamina D estremamente bassi al baseline (< 12 ng/ml), ha suggerito che il rischio di sviluppare T2DM era ridotto di oltre il 60% nei soggetti trattati con colecalciferolo rispetto a quelli trattati con placebo (hazard ratio 0,38, 95% IC 0,18-0,80)⁹. Ciò sottolinea in maniera sempre più evidente la necessità che nella futura pianificazione di RCT che valuteranno i possibili benefici della supplementazione orale con vitamina D₃ sul rischio di insorgenza di T2DM (e molto probabilmente anche di altri importanti outcome scheletrici ed extra-scheletrici – come peraltro già evidenziato in re-

centi trial e meta-analisi)¹¹⁻¹³ venga tenuto in considerazione anche lo stato vitaminico D dei partecipanti arruolati in tali RCT, dato che è ragionevole ritenere che il beneficio della supplementazione con vitamina D₃ ad alte dosi sul rischio a lungo-termine di sviluppare T2DM possa essere maggiore nei pazienti con carenza di vitamina D rispetto a quelli che hanno valori di vitamina D circolante nella norma¹⁴.

Conflitto di interessi

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

Bibliografia

- Holick MF. *Vitamin D deficiency*. N Engl J Med 2007;357:266-281. <https://doi.org/10.1056/NEJMra070553>.
- Targher G, Pichiri I, Lippi G. *Vitamin D, thrombosis, and hemostasis: more than skin deep*. Semin Thromb Hemost 2012;38:114-24. <https://doi.org/10.1055/s0031-1300957>.
- Targher G, Scorletti E, Mantovani A, et al. *Nonalcoholic fatty liver disease and reduced serum vitamin D₃ levels*. Metab Syndr Relat Disord 2013;11:217-28. <https://doi.org/10.1089/met.2013.0044>.
- Lips P, Eekhoff M, van Schoor N, et al. *Vitamin D and type 2 diabetes*. J Steroid Biochem Mol Biol 2017;173:280-5. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.11.021>.
- Cigolini M, Iagulli MP, Miconi V, et al. *Serum 25-hydroxyvitamin D₃ concentrations and prevalence of cardiovascular disease among type 2 diabetic patients*. Diabetes Care 2006;29:722-4. <https://doi.org/10.2337/diacare.29.03.06.dc05-2148>.
- Zoppini G, Galletti A, Targher G, et al. *Lower levels of 25-hydroxyvitamin D₃ are associated with a higher prevalence of microvascular complications in patients with type 2 diabetes*. BMJ Open Diabetes Res Care 2015;3: e000058. <https://doi.org/10.1136/bmjdc-2014-000058>.

- Marquina C, Mousa A, Scragg R, et al. *Vitamin D and cardiometabolic disorders: a review of current evidence, genetic determinants and pathomechanisms*. Obes Rev 2019;20:262-77. <https://doi.org/10.1111/obr.12793>
- He S, Yu S, Zhou Z, et al. *Effect of vitamin D supplementation on fasting plasma glucose, insulin resistance and prevention of type 2 diabetes mellitus in non-diabetics: a systematic review and meta-analysis*. Biomed Rep 2018;8:475-84. <https://doi.org/10.3892/br.2018.1074>.
- Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan P, et al; D2d Research Group. *Vitamin D supplementation and prevention of type 2 diabetes*. N Engl J Med 2019;381:520-30. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1900906>.
- Jorde R, Sollid ST, Svartberg J, et al. *Vitamin D 20,000 IU per week for five years does not prevent progression from prediabetes to diabetes*. J Clin Endocrinol Metab 2016;101:1647-55. <https://doi.org/10.1210/nc.2015-4013>.
- Kahwati LC, Weber RP, Pan H, et al. *Vitamin D, calcium, or combined supplementation for the primary prevention of fractures in community-dwelling adults: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force*. JAMA 2018;319:1600-12. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.21640>.
- Burt LA, Billington EO, Rose MS, et al. *Effect of high-dose vitamin D supplementation on volumetric bone density and bone strength*. JAMA 2019;322:736-45. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.11889>.
- Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al; VITAL Research Group. *Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease*. N Engl J Med 2019;380:33-44. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809944>.
- Lippi G, Targher G. *Are we overrating the extra-skeletal benefits of oral vitamin D supplementation?* Ann Transl Med 2019;7:499. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.08.93>.