

Livelli circolanti di vitamina D₃ e rischio di epatopatia steatosica non alcolica: c'è un legame?

VITAMIN D

UpDates

2022;5(4):142-144

<https://doi.org/10.30455/2611-2876-2022-8>

Giovanni Targher

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

La carenza di vitamina D₃ è stata associata alla coesistenza di molteplici patologie croniche non scheletriche (tra cui obesità, diabete tipo 2, malattia cardiovascolare, alcune neoplasie ed epatopatia steatosica non alcolica), suggerendo la possibilità che tale vitamina possa svolgere molteplici e benefici effetti pleiotropici a livello extra-scheletrico, grazie alla distribuzione ubiquitaria del suo specifico recettore¹⁻⁵.

Tra queste patologie croniche extra-scheletriche, che sono associate a ridotti livelli circolanti di vitamina D₃, l'epatopatia steatosica non alcolica (nota con l'acronimo inglese di NAFLD, *non-alcoholic fatty liver disease*) ha rappresentato un importante focus della ricerca scientifica, specialmente negli ultimi 6-7 anni⁶.

La NAFLD comprende un ampio spettro di patologie epatiche che sono caratterizzate dall'accumulo di trigliceridi nel fegato in soggetti con anamnesi negativa per un eccessivo consumo alcolico. Lo spettro di tali patologie include la steatosi semplice, la steatoepatite non alcolica (NASH), che può progredire a cirrosi e talora a epatocarcinoma⁷. La NAFLD rappresenta attualmente l'epatopatia cronica di più comune riscontro nei paesi occidentali e si stima che sia presente in circa il 25-30% della popolazione generale adulta^{8,9}. La sua prevalenza globale è in progressivo aumento in molte parti del mondo, analogamente a quanto si osserva per la prevalenza di obesità e diabete tipo 2, che sono due patologie metaboliche con le quali la NAFLD è strettamente associata e di cui ne rappresentano i più importanti fattori di rischio^{9,10}.

La storia naturale e la progressione della NAFLD verso i suoi stadi istologici più avanzati è spiegata da diversi fattori di rischio (genetici, epigenetici, ambientali e clinici), che rendono conto dell'ampio spettro di fenotipi patologici che ne derivano e per i quali possono essere necessari diversi approcci

terapeutici individuali⁷. Questo aspetto differenzia la NAFLD da altre epatopatie croniche, dove l'agente eziologico è ben definito (come per esempio l'epatopatia da abuso alcolico e le epatiti virali), o per le quali esiste un trattamento farmacologico specifico (come nel caso delle epatiti virali e autoimmuni). La sempre più crescente importanza della NAFLD dal punto di vista clinico e socio-sanitario deriva anche dal fatto che tale patologia non si associa solo a un aumentato rischio di progressione verso la NASH e la cirrosi, ma si associa anche frequentemente a un aumentato rischio di sviluppare importanti complicanze extra-epatiche, tra cui la malattia cardiovascolare (che rappresenta la principale causa di morte di questa popolazione di pazienti), la malattia renale cronica, il diabete tipo 2 e lo sviluppo di alcuni tipi di neoplasie (specialmente a livello del colon-retto, pancreas e mammella)^{7,11}. Per tali motivi, è particolarmente importante dal punto di vista clinico conoscere la storia naturale della NAFLD e identificare tutti i principali fattori di rischio che possano modificarne la sua progressione verso le complicanze epatiche ed extra-epatiche.

Come accennato in precedenza, negli ultimi 6-7 anni, molti studi epidemiologici hanno documentato che i pazienti con NAFLD hanno livelli circolanti di 25-idrossi-vitamina D₃ significativamente ridotti rispetto alla popolazione di controllo senza steatosi epatica e che bassi livelli di vitamina D₃ si associano anche a una maggiore severità istologica della NAFLD, indipendentemente dalla coesistenza di obesità, diabete e altre alterazioni tipiche della sindrome metabolica^{6,12}. Benché i meccanismi eziopatogenetici che possono spiegare tale associazione non sono ancora del tutto chiari, è stato ipotizzato che la vitamina D₃ possa espletare importanti effetti epatoprotettivi. Tra questi, è stato riportato, sia in studi sperimentali che in studi *in vitro*, che la vitamina D₃

Corrispondenza

Giovanni Targher

giovanni.targher@univr.it

Conflitto di interessi

L'Autore dichiara nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Targher G. Livelli circolanti di vitamina D₃ e rischio di epatopatia steatosica non alcolica: c'è un legame? *Vitamin D – Updates* 2022;5(4):142-144. <https://doi.org/10.30455/2611-2876-2022-8>

© 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>

è in grado di modulare positivamente il signaling insulinico (migliorando la resistenza insulinica a livello muscolare ed epatico), di ridurre la produzione di molteplici fattori pro-trombotici, procoagulanti e pro-ossidanti, di espletare un effetto immunomodulatorio oltre che di ridurre la proliferazione dei fibroblasti e la produzione di collagene^{6,12}.

Fino a oggi, non sono tuttavia disponibili in letteratura né ampi studi prospettici di coorte né ampi trial clinici randomizzati, che abbiano valutato la possibile associazione fra livelli circolanti di vitamina D₃ e il rischio di sviluppare NAFLD, o che abbiano esaminato se una supplementazione protratta di vitamina D₃ sia in grado di ridurre il rischio di sviluppo e/o progressione della NAFLD/NASH (documentata mediante biopsia epatica, che rappresenta il "gold standard" per la diagnosi e la stadiazione di tale patologia epatica). Tali dati sono clinicamente importanti per poter confermare la plausibilità biologica e il possibile ruolo causale della vitamina D₃ nello sviluppo e nella progressione del NAFLD.

A uno di questi specifici aspetti ha cercato di dare una risposta il recente studio osservazionale che è stato condotto da Kim e colleghi su una ampia coorte di soggetti coreani¹³. In questo interessante studio denominato "Kangbuk Samsung Health Study", gli autori si sono posti due obiettivi principali e cioè quello di: (1) valutare se i livelli circolanti di 25-idrossi-vitamina D₃ al baseline erano in grado di predire il rischio di sviluppare nuove forme incidenti di NAFLD e/o la probabilità di risoluzione di forme note di NAFLD al follow-up; (2) esaminare l'associazione delle variazioni temporali dei livelli di 25-idrossi-vitamina D₃, misurati al baseline e follow-up, con la probabilità di sviluppo e/o risoluzione della NAFLD¹³.

Per il primo obiettivo dello studio (valutazione dell'associazione tra livelli basali di vitamina D₃ e incidenza di NAFLD), gli autori hanno arruolato durante una campagna di screening una coorte di oltre 139.000 soggetti adulti (~44% maschi, età media 36,8 anni, BMI medio 22 kg/m²), che non avevano abuso alcolico e che erano privi di NAFLD e di altre epatopatie note al baseline¹³. Tali soggetti non sono stati selezionati sulla base del loro stato vitaminico al baseline; ~77% del campione aveva valori di 25-idrossi-vitamina D₃ < 20 ng/mL al baseline. In tutti i partecipanti, sono stati misurati i livelli circolanti di 25-idrossi-vitamina D₃ ed è stata eseguita una ecografia epatica sia al baseline che al follow-up. In questa prima parte dello studio, come riportato in Tabella I, gli autori hanno chiaramente documentato che esisteva una associazione inversa fra livelli circolanti di 25-idrossi-vitamina D₃ e rischio di sviluppare NAFLD (all'ecografia epatica), durante il periodo di follow-up dello studio (mediana di circa 4 anni). Tale rischio era indipendente da molteplici fattori di rischio noti e altri possibili confondenti¹³. Per esaminare l'associazione tra livelli circolanti di 25-idrossi-vitamina D₃ al baseline e la probabilità di risoluzione di forme note di NAFLD durante il follow-up, è stato arruolato invece un campione di circa 48.700 soggetti affetti da NAFLD al baseline. In questo caso, come riassunto in Tabella II, gli autori hanno documentato una associazione positiva e di tipo dose-effetto fra i livelli circolanti di 25-idrossi-vitamina D₃ al baseline e la probabilità di osservare la risoluzione della NAFLD al follow-up¹³.

Per il secondo obiettivo dello studio (esaminare l'associazione delle variazioni temporali dei livelli di vitamina D₃ con la probabilità di sviluppo e/o risoluzione della

NAFLD), questi stessi autori hanno documentato che un incremento nei livelli circolanti di 25-idrossi-vitamina D₃, passando cioè da valori insufficienti al baseline (< 20 ng/mL) a uno stato vitaminico adeguato (≥ 20 ng/mL) al follow-up (mediana di 1,8 anni), si associava a un rischio significativamente ridotto di sviluppare NAFLD [Hazard Ratio (HR) aggiustato 0,87, 95% IC (intervallo di confidenza) 0,82-0,91] nei soggetti che non avevano NAFLD al baseline; al contrario, valori persistentemente adeguati di 25-idrossi-vitamina D₃ sia al baseline che al follow-up (≥ 20 ng/mL), si associavano a una maggiore probabilità di risoluzione della NAFLD (HR aggiustato 1,10, 95% IC 1,02-1,20) nei soggetti che avevano NAFLD al baseline¹³.

I risultati di questo ampio studio prospettico di coorte suggeriscono pertanto che il mantenimento di sufficienti livelli di 25-idrossi-vitamina D₃ possono rappresentare un efficace approccio per la prevenzione primaria e secondaria della NAFLD¹³. Tuttavia, il disegno osservazionale di questo studio non permette di trarre alcuna inferenza causale riguardo all'associazione osservata fra livelli di 25-idrossi-vitamina D₃ e rischio di NAFLD, ma è comunque in linea anche con le recenti osservazioni di uno studio di randomizzazione mendeliana, condotto su 3 popolazioni europee, che ha riportato una significativa e inversa associazione fra livelli geneticamente predetti di 25-idrossi-vitamina D₃ e rischio di NAFLD¹⁴. Altre importanti limitazioni di questo studio pubblicato da Kim e colleghi¹³ sono che la diagnosi di NAFLD è stata formulata mediante ecografia epatica, che può non essere sufficientemente accurata per evidenziare la presenza di steatosi epatica di grado lieve e che la popolazione in studio era costituita esclusi-

TABELLA I.

Rischio di sviluppare NAFLD (all'ecografia epatica) al follow-up in base ai livelli circolanti di 25-idrossi-vitamina D₃ in soggetti senza NAFLD al baseline (n = 139.599) (da Kim et al., 2022,¹³, mod.).

Baseline 25(OH)D, ng/mL	Persone-anni	Casi incidenti NAFLD (n)	HR (95% IC) aggiustati per sesso ed età	HR (95% IC) aggiustati per molteplici fattori confondenti
< 10	114.688	4.310	1,00 (reference)	1,00 (reference)
10-19	343.137	16.487	0,95 (95% IC 0,92-0,99)	0,89 (95% IC 0,86-0,92)
20-29	102.627	5.740	0,91 (95% IC 0,88-0,95)	0,81 (95% IC 0,78-0,85)
≥ 30	20.569	994	0,76 (95% IC 0,71-0,82)	0,72 (95% IC 0,67-0,77)
P-value per trend			< 0,001	< 0,001

TABELLA II.

Risoluzione della NAFLD (all'ecografia epatica) al follow-up in base ai livelli circolanti di 25-idrossi-vitamina D₃ in soggetti con NAFLD al baseline (n = 48.702) (da Kim et al., 2022, mod.)¹³.

Baseline 25(OH)D, ng/mL	Persone-anni	Casi con risoluzione di NAFLD (n)	HR (95% IC) aggiustati per sesso ed età	HR (95% IC) aggiustati per molteplici fattori confondenti
< 10	25.318	1.819	1,00 (referenza)	1,00 (referenza)
10-19	118.651	8.202	1,12 (95% IC 1,06-1,18)	1,09 (95% IC 1,03-1,15)
20-29	41.262	2.929	1,17 (95% IC 1,10-1,24)	1,13 (95% IC 1,06-1,21)
≥ 30	6.140	499	1,23 (95% IC 1,12-1,36)	1,21 (95% IC 1,09-1,35)
P-value per trend			< 0,001	< 0,001

vamente da soggetti coreani (limitando così la estendibilità di tali osservazioni a popolazioni di diversa etnia).

Ciò detto, i risultati di questo ampio studio longitudinale¹³ sottolineano in maniera sempre più evidente la necessità di condurre nel prossimo futuro degli ampi trial clinici randomizzati con una adeguata durata di trattamento per valutare i possibili benefici della supplementazione con vitamina D₃ sul rischio di insorgenza e progressione della NAFLD/NASH (e dove tali outcome epatici siano esaminati mediante biopsia). È inoltre necessario che in tali trial clinici venga tenuto in considerazione anche lo stato vitaminico D dei partecipanti arruolati, dato che è ragionevole ritenere che l'eventuale beneficio della supplementazione con vitamina D₃ ad alte dosi sulla NAFLD/NASH possa essere maggiore nei pazienti con carenza di vitamina D rispetto a quelli che hanno valori di vitamina D₃ circolante nella norma¹⁵.

Bibliografia

- Autier P, Boniol M, Pizot C, et al. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:76-89. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70165-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70165-7)
- Targher G, Pichiri I, Lippi G. Vitamin D, thrombosis, and hemostasis: more than skin deep. *Semin Thromb Hemost* 2012;38:114-124. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1300957>
- Lips P, Eekhoff M, van Schoor N, et al. Vitamin D and type 2 diabetes. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017;173:280-285. <https://doi.org/10.1016/j.jsmb.2016.11.021>
- Zittermann A, Trummer C, Theiler-Schwetz V, et al. Vitamin D and cardiovascular disease: an updated narrative review. *Int J Mol Sci* 2021;22:2896. <https://doi.org/10.3390/ijms22062896>
- 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;20:262-277. <https://doi.org/10.1111/obr.12793>
- Targher G, Scorletti E, Mantovani A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and reduced serum vitamin D₃ levels. *Metab Syndr Relat Disord* 2013;11:217-228. <https://doi.org/10.1089/met.2013.0044>
- Mantovani A, Scorletti E, Mosca A, et al. Complications, morbidity and mortality of nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism* 2020;111S:154170. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154170>
- Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016;64:73-84. <https://doi.org/10.1002/hep.28431>
- Le MH, Yeo YH, Li X, et al. 2019 Global NAFLD prevalence: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;S1542-3565(21)01280-5. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.12.002>
- Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT, et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030. *J Hepatol* 2018;69:896-904. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.05.036>
- Targher G, Tilg H, Byrne CD. Non-alcoholic fatty liver disease: a multisystem disease requiring a multidisciplinary and holistic approach. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021;6:578-588. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(21\)00020-0](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00020-0)
- Zhang Z, Thorne JL, Moore JB. Vitamin D and nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2019;22:449-458. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000605>
- Kim Y, Chang Y, Ryu S, et al. Resolution of, and risk of incident non-alcoholic fatty liver disease with changes in serum 25-hydroxy vitamin D status. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107:e3437-e3447. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac255>
- Yuan S, Larsson SC. Inverse association between serum 25-hydroxyvitamin D and nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022;S1542-3565(22)00075-1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.01.021>
- 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>