

## SUPPLEMENTAZIONE CON VITAMINA D PER LA PREVENZIONE DEL DIABETE DI TIPO 2

Secondo i dati ISTAT (1), in Italia circa il 5.3% della popolazione totale (16.5% tra le persone > 65 anni) dichiara di essere affetta da diabete di tipo 2 (DM2). Tale patologia è una delle principali causa di morbilità e mortalità in Europa e la sua incidenza è destinata ad aumentare nei prossimi anni. Per questo motivo, sono necessari approcci semplici, poco costosi e sostenibili, applicabili a livello di salute pubblica, per ridurre il rischio di sviluppare DM2 nei soggetti già affetti da pre-diabete (IFG - alterata glicemia a digiuno, IGT - ridotta tolleranza glucidica).

Negli ultimi anni si è ipotizzato un ruolo dell'ipovitaminosi D come fattore di rischio per lo sviluppo di DM2 e la supplementazione con vitamina D come potenziale intervento terapeutico nelle persone affette da pre-diabete. È di recente pubblicazione (2) una revisione della letteratura che ha riassunto gli studi osservazionali e gli studi clinici inerenti a questo tema, focalizzandosi sulle possibili criticità degli studi stessi. L'ipotesi che i livelli circolanti di vitamina D possano influire sullo sviluppo di malattia è biologicamente plausibile, dato che bassi livelli di vitamina D correlano sia con una ridotta funzione della cellula pancreatico sia con la resistenza insulinica (3).

### Studi osservazionali

Recentemente sono stati condotti in diverse popolazioni numerosi studi osservazionali longitudinali, che hanno evidenziato la presenza di un'associazione inversa tra i livelli circolanti di 25-idrossi-colecalciferolo (25OHD) e il rischio incidente di DM2. I risultati di questi studi possono essere riassunti in queste tre metanalisi:

- riduzione del 38% del rischio di sviluppare DM2 nei pazienti con i livelli di 25OHD più elevati rispetto alla categoria di pazienti con i livelli più bassi (4);
- il rischio di sviluppare DM2 è aumentato del 50% nei pazienti con livelli di 25OHD al quartile più basso rispetto a quelli nel quartile più elevato (5);
- pazienti con livelli di 25OHD < 10 ng/mL presentano un rischio aumentato del 22% di sviluppare DM2 (6).

Il limite degli studi osservazionali è che **non sono sufficienti per stabilire un rapporto di causalità**. Molti fattori che influenzano i livelli di vitamina D sono infatti già noti per essere fattori indipendenti per il rischio di DM2, come ad esempio il peso corporeo. Nel caso di pazienti obesi, la correlazione riscontrata tra deficit di vitamina D e DM2 potrebbe essere dovuta più all'obesità stessa che al deficit di vitamina D.

### Studi clinici sperimentali

Per eliminare questi fattori confondenti, sono quindi stati condotti diversi studi di intervento, per validare l'ipotesi che la supplementazione con vitamina D possa ridurre il rischio di sviluppare DM2 in soggetti a rischio (IFG o IGT). In particolare, i seguenti tre studi randomizzati in doppio cieco vs *placebo* sono stati specificatamente disegnati per valutare il ruolo della supplementazione di vitamina D **in pazienti affetti da pre-diabete**.

Studio	Popolazione e intervento	Risultati	Hazard ratio (IC95%)
Tromso (7)	511 adulti con IGT o IFG. Colecalciferolo 20 000 UI/settimana.	Dopo 2.5 anni di <i>follow-up</i> , 215 eventi: • 103 nei trattati con colecalciferolo; • 112 in <i>placebo</i> .	0.9 (0.69-1.18)
D2d (8)	2423 adulti con IFG, IGT o HbA1c 5.7-6.4%. Colecalciferolo 4000 IU/die.	Dopo 2.5 anni di <i>follow-up</i> , 616 eventi: • 293 nei trattati con colecalciferolo; • 323 in <i>placebo</i> .	0.88 (0.75-1.04)
DPDV (9)	1256 adulti con IGT. Eldecalcitolo 0.75 µg/die.	Dopo 2.8 anni di <i>follow-up</i> , 121 eventi: • 57 nei trattati con eldecalcitolo; • 64 in <i>placebo</i> .	0.87 (0.68-1.09)



L'*outcome* primario non è stato raggiunto in nessuno dei tre studi, in quanto **il rischio di sviluppare diabete non era significativamente ridotto nel gruppo trattato con vitamina D** rispetto al *placebo*. Nonostante ciò, ci sono diverse **considerazioni da fare**:

- tutti gli studi evidenziano con simili valori di HR un effetto favorevole del trattamento con vitamina D rispetto al *placebo*;
- molti soggetti avevano livelli di 25OHD normali al basale e pertanto potrebbero non aver ottenuto un gran beneficio dalla supplementazione. Infatti, analizzando lo studio D2d si nota, invece, come il sottogruppo di pazienti trattati partendo da valori di 25OHD < 12 ng/mL avesse una notevole riduzione del rischio di sviluppare DM2 (62%, *range* 20-82%);
- tutti e tre gli studi erano sotto-dimensionati per poter valutare effetti modesti, come quelli aspettati dalla supplementazione con vitamina D. Di conseguenza, questi risultati dovrebbero essere considerati non conclusivi piuttosto che negativi;
- una recente metanalisi (10) ha analizzato i risultati provenienti da diversi studi su vitamina D e rischio incidente di DM2, rilevando una riduzione del 12% data dalla supplementazione nei pazienti con pre-diabete, non selezionati in base al deficit di vitamina D, unitamente a un aumento del 48% della probabilità di tornare euglicemici.

### Conclusioni

I risultati degli studi sono congruenti con gli studi osservazionali nell'evidenziare come la **vitamina D** abbia un **ruolo, seppur limitato, nel modulare il rischio di sviluppare DM2**. Tenendo conto che la supplementazione di vitamina D rappresenta un intervento terapeutico sicuro e di basso costo e considerata la numerosità della popolazione di soggetti a rischio di sviluppare la malattia diabetica, l'applicazione di una supplementazione con vitamina D potrebbe avere implicazioni positive nell'ambito della sanità pubblica.

### Bibliografia

1. ISTAT. Il diabete in Italia. [2017](#).
2. Pittas AG, Jorde R, Kawahara T, Dawson-Hughes B. Vitamin D supplementation for prevention of type 2 diabetes mellitus: to D or not to D? *J Clin Endocrinol Metab* [2020, 105: 3721–33](#).
3. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev* [2008, 29: 726–76](#).
4. Song Y, Wang L, Pittas AG, et al. Blood 25-hydroxy vitamin D levels and incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care* [2013, 36: 1422-8](#).
5. Afzal S, Bojesen SE, Nordestgaard BG. Low 25-hydroxyvitamin D and risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study and metaanalysis. *Clin Chem* [2013, 59: 381-91](#).
6. Ye Z, Sharp SJ, Burgess S, et al. Association between circulating 25-hydroxyvitamin D and incident type 2 diabetes: a mendelian randomisation study. *Lancet Diabetes Endocrinol* [2015, 3: 35-42](#).
7. 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](#).
8. 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](#).
9. Kawahara T, Suzuki G, Inazu T, et al. Rationale and design of Diabetes Prevention with active Vitamin D (DPVD): a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *BMJ Open* [2016, 6: e011183](#).
10. Zhang Y, Tan H, Tang J, et al. Effects of vitamin D supplementation on prevention of type 2 diabetes in patients with prediabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* [2020, 43: 1650-8](#).