

# Livelli circolanti di vitamina D e rischio di insorgenza di diabete mellito tipo 2: c'è un legame?

VITAMIN D

UpDates

2024;7(3):44-46

<https://doi.org/10.30455/2611-2876-2024-6>

**Giovanni Targher**

Malattie Metaboliche, IRCCS Ospedale Sacro Cuore – Don Calabria, Negrar di Valpolicella (VR); Dipartimento di Medicina, Università di Verona

Il diabete mellito colpisce oltre 500 milioni di persone nel mondo e la sua prevalenza, specialmente del diabete tipo 2, è in costante aumento negli ultimi decenni (con un incremento globale stimato di circa il 50% nel 2045). A livello globale, i decessi dovuti al diabete e alle sue complicanze croniche nel 2019 sono stati stimati attorno a 6 milioni.<sup>1</sup> L'alterata glicemia a digiuno e la ridotta tolleranza glucidica descrivono delle condizioni di prediabete. Queste due condizioni, singolarmente e in combinazione fra loro, sono anch'esse assai frequenti a livello mondiale (colpendo circa il 7-10% della popolazione globale) e rappresentano non solo fattori di rischio per lo sviluppo del diabete mellito tipo 2, ma anche dei fattori di rischio associati allo sviluppo di complicanze vascolari e renali a lungo termine<sup>1</sup>. In assenza di strategie terapeutiche efficaci (che sono principalmente basate sulle modifiche dello stile di vita), circa il 5-10% della popolazione con prediabete ogni anno progredisce a diabete tipo 2 conclamato.

La carenza/insufficienza di vitamina D è stata associata alla coesistenza di molteplici patologie croniche extra-scheletriche [tra cui obesità, malattia cardiovascolare, alcune forme di neoplasia, diabete ed epatopatia steatosica non alcolica (NAFLD)], suggerendo la possibilità che la vitamina D possa svolgere molteplici e benefici effetti pleiotropici a livello extra-scheletrico, grazie alla distribuzione ubiquitaria del suo specifico recettore<sup>2-4</sup>. La vitamina D, infatti, ha recettori intranucleari che sono espressi su molte cellule e tessuti, incluse le beta cellule pancreatiche, e sembra svolgere, pertanto, un ruolo nell'omeostasi glucidica<sup>2,5,6</sup>. Studi osservazionali hanno dimostrato l'esistenza di una associazione tra bassi livelli sierici di vitamina D e la presenza di diabete tipo 2. Sebbene alcuni studi di intervento abbiano suggerito che la supplementazione con vitamina D possa esercitare

un potenziale effetto benefico sul controllo glicemico e sul grado di resistenza insulinica, lavori su ampia scala e alcune metanalisi di trial clinici randomizzati hanno riportato dei dati contrastanti<sup>7</sup>. Per esempio, nel trial clinico randomizzato D2d, che arruolava circa 2.400 soggetti adulti con prediabete senza tener conto del loro stato vitaminico basale, la supplementazione orale con vitamina D<sub>3</sub> per 24 mesi non riduceva il rischio di sviluppare diabete rispetto al placebo<sup>8</sup>. Al contrario, una recente meta-analisi di 4.190 partecipanti, che includeva dati individuali di tre ampi trial clinici randomizzati (incluso anche il trial D2d), ha dimostrato come la supplementazione con vitamina D in soggetti con prediabete (in particolare, nei soggetti che mantenevano valori circolanti di 25(OH)D  $\geq$  125 nmol/L [ $\geq$  50 ng/mL] durante il trial rispetto a quelli con valori di 25(OH)D compresi tra 50 e 74 nmol/L) è risultata efficace nel ridurre il rischio di circa il 15% di sviluppare diabete tipo 2 nel corso di ~3 anni di trattamento<sup>9</sup>. Tuttavia, tale osservazione non è necessariamente traslabile anche alla popolazione generale adulta con normale glicemia a digiuno. In particolare, esistono attualmente in letteratura pochi studi epidemiologici condotti nella popolazione generale adulta, che abbiano valutato il rischio di insorgenza di diabete mellito tipo 2 all'interno dell'intero spettro di tolleranza glucidica (cioè in presenza di normoglicemia e forme di prediabete, che includono alterata glicemia a digiuno e ridotta tolleranza ai carboidrati). Inoltre, non è ancora del tutto chiaro se varianti genetiche del recettore della vitamina D (VDR), che è espresso in molteplici tessuti, siano in grado di modulare l'associazione tra stato vitaminico D e rischio a lungo termine di sviluppare diabete.

Un recente studio prospettico di coorte, che è stato pubblicato ad aprile 2024 sul *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* da Fu et al.<sup>10</sup>, ha cercato di rispondere a

## Corrispondenza

**Giovanni Targher**

[giovanni.targher@univr.it](mailto:giovanni.targher@univr.it)

## Conflitto di interessi

L'Autore dichiara nessun conflitto di interessi.

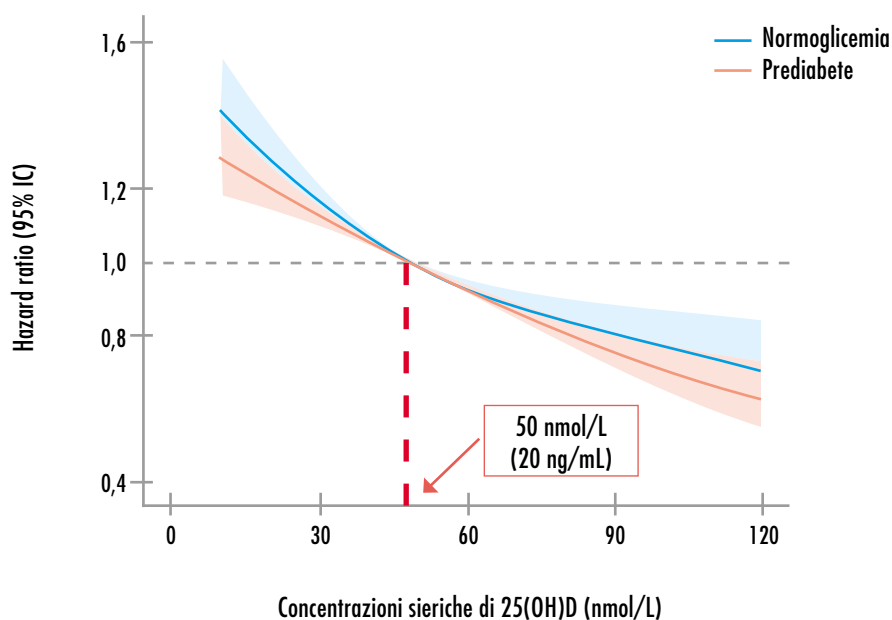
**How to cite this article:** Targher G. Livelli circolanti di vitamina D e rischio di insorgenza di diabete mellito tipo 2: c'è un legame?. *Vitamin D – Updates* 2024;7(3):44-46. <https://doi.org/10.30455/2611-2876-2024-6>

© 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>



**FIGURA 1.**

Relazione tipo dose-risposta tra livelli circolanti di 25(OH)D e rischio di sviluppare diabete mellito tipo 2 durante il follow-up (mediana di circa 14 anni) in soggetti con normale tolleranza glucidica e soggetti con prediabete al baseline. In entrambi i gruppi di soggetti, il rischio di diabete si riduceva progressivamente nei soggetti che avevano valori di 25(OH)D  $\geq 50$  nmol/L ( $\geq 20$  ng/mL) al baseline. Sull'asse y, i dati sono espressi come hazard ratio e intervallo di confidenza al 95% (95% IC, rappresentato come aree ombreggiate in blu e rosso) dopo aggiustamento statistico per le possibili variabili confondenti (tratta da Fu et al., 2024, mod.)<sup>10</sup>.

questi quesiti. Per fare questo, gli autori hanno utilizzato i dati di un ampio studio di coorte osservazionale, lo *UK Biobank database*, che ha reclutato oltre 500.000 soggetti britannici adulti di età compresa fra 40 e 69 anni nel periodo compreso fra 2006 e 2010. Dallo studio sono stati esclusi i soggetti che erano affetti da diabete al baseline (in base alla loro storia clinica e/o i livelli di HbA<sub>1c</sub>) e quelli che non avevano dati riguardanti il dosaggio sierico della 25(OH)D e la misurazione di quattro specifici polimorfismi genetici del VDR (rs7975232 *Apal*; rs1544410 *BsmI*; rs2228570 *FokI*; rs731236 *TaqI*). Le informazioni riguardo alla diagnosi di diabete durante il periodo di follow-up sono state ottenute dall'analisi delle cartelle cliniche dei ricoveri ospedalieri e dai registri delle schede di morte.

Nello studio di Fu et al.<sup>10</sup> sono stati pertanto complessivamente inclusi 379.699 individui adulti senza diabete al baseline (età media 56 anni, 54% donne); 86% di questi soggetti aveva una normale tolleranza glucidica (definita come HbA<sub>1c</sub> < 5,7%), mentre il re-

stante 14% (n = 53.886) aveva prediabete al baseline (definito come HbA<sub>1c</sub> compresa tra 5,7% e 6,5%). I partecipanti con normale tolleranza glucidica al baseline avevano una mediana di 25(OH)D di 48 nmol/L (IQR: 33,5-63,4 nmol/L), mentre quelli con prediabete avevano una mediana di 25(OH)D di 45 nmol/L (IQR: 30,9-60,3 nmol/L). Complessivamente, nell'intera coorte dello studio il 53,4% dei soggetti aveva valori circolanti di 25(OH)D < 50 nmol/L. Durante il follow-up dello studio (mediana di 14 anni), 6.315 (1,9%) soggetti normoglicemici e 9.085 (16,9%) soggetti con prediabete hanno sviluppato diabete mellito tipo 2.

Quando i partecipanti dello studio venivano suddivisi in base ai loro valori circolanti di 25(OH)D al baseline in accordo ai cutoff proposti dalla *Endocrine Society* [25(OH)D < 25, 25-49,9, 50-74,9 e  $\geq 75$  nmol/L], gli autori hanno osservato una significativa associazione tra livelli circolanti più elevati di 25(OH)D e rischio ridotto di sviluppare diabete tipo 2. In particolare, confrontati con i soggetti che avevano livelli di 25(OH)D < 25 nmol/L, i soggetti con normoglicemia

e valori di 25(OH)D  $\geq 75$  nmol/L al baseline avevano un rischio significativamente ridotto di sviluppare diabete tipo 2 (hazard ratio: 0,62, 95% IC: 0,56-0,70); analogamente, confrontati con i soggetti che avevano livelli di 25(OH)D < 25 nmol/L, i soggetti con prediabete e con valori di 25(OH)D  $\geq 75$  nmol/L al baseline avevano un rischio significativamente ridotto di sviluppare diabete (hazard ratio: 0,64, 95% IC: 0,58-0,70). Questi dati rimanevano significativi anche dopo aggiustamento statistico per sesso, età, razza, obesità, attività fisica, stato socioeconomico, uso di farmaci per dislipidemia ed ipertensione, uso di supplementi di vitamina D e molteplici altri possibili fattori confondenti. I risultati rimanevano significativi anche quando venivano esclusi dall'analisi statistica i casi di diabete che insorgevano nei primi 2 anni di follow-up dello studio. Gli autori hanno osservato che vi era una relazione inversa e lineare fra livelli di 25(OH)D e rischio di insorgenza di diabete nei soggetti con prediabete mentre tale relazione era significativa ma non lineare (ma polinomiale inversa) nei soggetti con normali valori di HbA<sub>1c</sub> al baseline. Per ogni incremento di 10 nmol/L nei valori circolanti di 25(OH)D al baseline, vi era un decremento del rischio di insorgenza di diabete pari al 7%. Inoltre, sia nei soggetti con normale tolleranza glucidica che in quelli con prediabete al baseline, il rischio di sviluppare diabete nel corso del follow-up si riduceva progressivamente nei soggetti che avevano valori di 25(OH)D  $\geq 50$  nmol/L (Fig. 1). Gli autori hanno inoltre riportato la presenza di una significativa interazione statistica fra livelli di 25(OH)D e presenza di polimorfismi genetici del VDR nei soggetti con prediabete (ma non in quelli con normoglicemia al baseline); in tali soggetti l'effetto protettivo di elevati livelli di 25(OH)D sul rischio di sviluppare diabete era maggiore nei soggetti portatori dell'allele T (rs1544410) del gene *BsmI* (portatori di alleli TT: hazard ratio: 0,53, 95% IC: 0,38-0,73; alleli CT: hazard ratio: 0,65, 95% IC: 0,55-0,77; alleli CC: hazard ratio: 0,75, 95% IC: 0,61-0,91). Infine, in un'analisi statistica di mediazione, gli autori hanno inoltre dimostrato che i lipidi plasmatici, in particolare i livelli di trigliceridi plasmatici, mediano una parte rilevante dell'associazione esistente fra livelli di 25(OH)D e rischio di diabete incidente, sia nei soggetti con normale tolleranza glucidica (26%) che in quelli con prediabete (34%) al baseline. In particolare, se un individuo aveva sia bassi

livelli di 25(OH)D che elevati livelli circolanti di trigliceridi il suo rischio di sviluppare diabete durante il follow-up era molto più elevato rispetto ai soggetti che avevano solo una alterazione isolata <sup>10</sup>.

I principali punti di forza di questo studio di coorte sono il suo disegno prospettico, l'ampia numerosità del campione esaminato (circa 380.000 soggetti), la lunghezza del follow-up (mediana di circa 14 anni), l'aggiustamento statistico per comuni fattori di rischio e molteplici fattori confondenti. Tra i principali limiti dello studio vanno senz'altro menzionati il disegno osservazionale dello studio (infatti, è bene ricordare che questo non è uno studio di supplementazione/intervento farmacologico con vitamina D e, quindi, la presenza di una associazione significativa fra 25(OH)D e rischio di diabete non vuole dire automaticamente che esista una causalità!), la mancanza di misurazioni seriate dei livelli circolanti di 25(OH)D, l'inclusione di soggetti britannici di età compresa fra 40 e 69 anni e prevalentemente di razza caucasica, la mancanza di misurazione della glicemia a digiuno al baseline (essendo disponibili esclusivamente valori di HbA<sub>1c</sub>) e il fatto che la diagnosi di diabete incidente durante il periodo di follow-up fosse basata sull'analisi delle cartelle cliniche dei ricoveri ospedalieri e dei registri delle schede di morte <sup>10</sup>.

Pertanto, i risultati di questo studio di popolazione britannica (con soggetti di età compresa fra 40 e 69 anni) documentano come elevati livelli circolanti di 25(OH)D al baseline siano significativamente associati a un rischio ridotto di sviluppare diabete tipo 2 nel corso di un follow-up mediano di circa 14 anni, sia nei soggetti con normale tolleranza glucidica che in quelli con prediabete

al baseline. In questa coorte di soggetti, il livello sierico di vitamina D dove si iniziavano ad osservare dei possibili effetti protettivi sul rischio di sviluppare diabete tipo 2 era  $\geq 50$  nmol/L ( $\geq 20$  ng/mL). Nei soggetti con prediabete, l'associazione fra elevati livelli di 25(OH)D e ridotto rischio di diabete era inoltre modificata dalla presenza di varianti genetiche del VDR (rs1544410) del gene *Bsm1*. Dai dati di questo studio, è possibile infine ipotizzare che il miglioramento del profilo lipidico (in particolare la riduzione dei livelli dei trigliceridi plasmatici) possa contribuire a spiegare almeno una parte dell'effetto protettivo dei livelli di 25(OH)D sul rischio di insorgenza del diabete mellito tipo 2 <sup>10</sup>.

In conclusione, i risultati di questo ampio studio prospettico di coorte (che ha utilizzato l'*UK Biobank database*) forniscono un ulteriore e significativo supporto alla possibilità che adeguati livelli circolanti di vitamina D possano espletare dei benefici effetti sul rischio di sviluppare diabete mellito tipo 2 nella popolazione generale adulta.

### Bibliografia

- <sup>1</sup> Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* 2022;183:109119. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>
- <sup>2</sup> 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>

- <sup>3</sup> 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>
- <sup>4</sup> Targher G, Scorletti E, Mantovani A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and reduced serum vitamin D<sub>3</sub> levels. *Metab Syndr Relat Disord* 2013;11:217-228. <https://doi.org/10.1089/met.2013.0044>
- <sup>5</sup> Mitri J, Pittas AG. Vitamin D and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2014;43:205-232. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2013.09.010>
- <sup>6</sup> Grammatiki M, Rapti E, Karras S, et al. Vitamin D and diabetes mellitus: causal or casual association? *Rev Endocr Metab Disord* 2017;18:227-241. <https://doi.org/10.1007/s11154-016-9403-y>
- <sup>7</sup> Maddaloni E, Cavallari I, Napoli N, et al. Vitamin D and diabetes mellitus. *Front Horm Res* 2018;50:161-176. <https://doi.org/10.1159/000486083>
- <sup>8</sup> Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan P, et al. Vitamin D supplementation and prevention of type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;381:520-530. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1900906>
- <sup>9</sup> Pittas AG, Kawahara T, Jorde R, et al. Vitamin D and risk for type 2 diabetes in people with prediabetes: a systematic review and meta-analysis of individual participant data from 3 randomized clinical trials. *Ann Intern Med* 2023;176:355-363. <https://doi.org/10.7326/M22-3018>
- <sup>10</sup> Fu Y, Lu M, Zhang K, et al. Vitamin D status, vitamin D receptor polymorphisms, and risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2024 Apr 4:dgae221. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgae221>