

ESISTE UN *LINK* TRA LIVELLI DI VITAMINA D E RISCHIO DI DIABETE MELLITO TIPO 2?

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

Studi osservazionali hanno trovato una relazione inversa tra livelli di 25-idrossi-vitamina D [25(OH)D] e sviluppo di diabete mellito di tipo 2 (DMT2). È incerto se questa associazione sia causale, perché questi studi sono potenzialmente soggetti a fattori esterni confondenti (esposizione solare, obesità, epatopatie con un danno parenchimale importante, ecc).

Per valutare la causalità di questa associazione, è stato realizzato questo studio (1) che ha utilizzato un'analisi di randomizzazione mendeliana usando polimorfismi a singolo nucleotide (SNPs: *single nucleotide polymorphisms*), cioè variazioni di un singolo nucleotide, per esaminare la relazione tra quattro varianti genetiche associate con le concentrazioni di 25(OH)D, il profilo glicemico e il DMT2. I quattro polimorfismi interessavano quattro geni correlati con sintesi e catabolismo della vitamina D:

1. *DHCR7*, che codifica la *7-dehydrocholesterol reductase*, coinvolta nella sintesi cutanea;
2. *CYP2R1*, coinvolto nella 25-idrossilazione epatica;
3. *DBP*, che codifica la *vitamin D-binding protein*;
4. *CYP24A1*, coinvolto nel catabolismo.

L'utilizzo in questo studio della **randomizzazione mendeliana** aveva l'obiettivo di eliminare i fattori confondenti degli studi osservazionali. Il concetto di "randomizzazione mendeliana" si basa sul principio di Mendel dell'assortimento indipendente dei caratteri, secondo il quale i geni parentali sono trasferiti in maniera casuale alla progenie al momento della formazione dei gameti. Questo fenomeno biologico genera un contesto simile allo studio randomizzato controllato, perché gli individui di una popolazione ereditano solo casualmente un certo allele di un dato genotipo, così come i partecipanti di uno studio clinico ricevono casualmente il trattamento che è testato nello studio.

Per valutare il nesso causale, i pazienti con questi polimorfismi (28.144 casi/76.344 controlli) sono stati confrontati con quelli di una meta-analisi di studi osservazionali (8.492 casi/89.698 controlli) che aveva esaminato l'associazione tra concentrazione di 25(OH)D, profilo glicemico e DMT2. Le conclusioni dello studio hanno evidenziato:

1. i quattro SNPs erano associati con le concentrazioni di 25(OH)D ($p < 10^{-6}$);
2. non vi era alcuna relazione significativa tra le ridotte concentrazioni di 25(OH)D, geneticamente predette, e il rischio di DMT2, perché l'*Odds Ratio* (OR) era, per ogni riduzione di 1 SD di concentrazione di 25(OH)D, di 1.01 (IC95% 0.75–1.36; $p = 0.94$);
3. il rischio relativo corrispondente, potenzialmente alterato da fattori confondenti, derivato dalla metanalisi di studi osservazionali era 1.21 (1.16–1.27; $p = 7.3 \times 10^{-19}$);
4. la stima derivata dalla randomizzazione mendeliana relativa al profilo glicemico (glicemia a digiuno, glicemia post-prandiale, insulinemia a digiuno e HbA1c) non era significativa ($p > 0.25$).

In conclusione, **questi risultati suggeriscono:**

- l'assenza di una relazione causale tra concentrazioni di vitamina D e DMT2;
- che l'impiego di supplementi di vitamina D per aumentare le concentrazioni di 25(OH)D non è utile per ridurre il rischio di DMT2;
- l'importanza di ulteriori studi per identificare i fattori causali che possono favorire un incremento delle concentrazioni di 25(OH)D e ridurre il rischio di DMT2.

Comunque, questi risultati vanno valutati con cautela per alcuni **limiti dello studio:**

- i quattro SNPs spiegano solo il 3.6% delle variazioni delle concentrazioni di 25(OH)D;
- l'uso delle concentrazioni totali di 25(OH)D non distingue tra 25(OH)D3 endogeno e vitamina D esogena;
- la popolazione studiata era quella caucasica europea e le conclusioni non sono necessariamente applicabili a tutti i gruppi etnici.

In conclusione, il risultato di questo studio riduce la prospettiva di un utilizzo dell'integrazione con vitamina D per la prevenzione del DMT2, in analogia ai recenti risultati negativi di una revisione/meta-analisi di RCT su questo stesso argomento (2).



Cristiano Maria Francucci¹ (cmfrancucci@libero.it) & **Letizia Ceccoli**²

¹Gruppo Villa Maria Care & Research - San Pier Damiano Hospital - Faenza (Ravenna)
Istituto Nazionale di Ricovero e Cura per Anziani (INRCA- IRCCS), Dipartimento di Post Acuzie Continuità Assistenziale - UOC di Medicina di Riabilitazione

²UOC Medicina Interna, Ospedale di Stato San Marino

A cura di:
Renato Cozzi

Bibliografia

1. 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](#).
2. Seida JC, Mitri J, Colmers IN, et al. Clinical review: Effect of vitamin D3 supplementation on improving glucose homeostasis and preventing diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* [2014, 99: 3551-60](#).