

EFFETTO DELLA VITAMINA D SUL CONTROLLO GLICEMICO IN PAZIENTI DIABETICI: META-ANALISI

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

È noto che la **vitamina D** ha **effetti diretti sul metabolismo glucidico**, regolando la secrezione d'insulina, e protettivi sulle complicanze croniche del diabete, attraverso la sua azione anti-infiammatoria e immunomodulante (1). A livello cellulare, la sua forma attiva, 1,25-(OH)₂-vitamina D, regola l'espressione del gene del recettore insulinico, facilita il trasporto di glucosio nelle cellule muscolari e sopprime l'espressione del gene della renina, bloccando l'attivazione del sistema renina-angiotensina indotta dall'iperglicemia.

Numerosi studi osservazionali hanno descritto un'associazione inversa fra valori sierici di vitamina D e diabete mellito tipo 2 (DMT2). Tuttavia gli studi d'intervento, finora pubblicati, sono stati inconcludenti e non è ancora ben chiaro se la supplementazione di vitamina D sortisca effetti favorevoli sul controllo glicemico e sull'insulino-resistenza in pazienti con DMT2.

Recentemente è stata pubblicata una **revisione sistematica della letteratura con meta-analisi** di studi clinici controllati randomizzati (RCT) (2). L'obiettivo dello studio era valutare in pazienti con DMT2 gli effetti della supplementazione di vitamina D su emoglobina glicata (HbA1c), glicemia a digiuno (FPG) e insulino-resistenza (HOMA-IR). Sono stati selezionati studi che rispondevano ai seguenti **criteri di inclusione**:

- pazienti con DMT2 ed età > 18 anni;
- supplementazione con vitamina D, con o senza calcio, giornaliera o settimanale;
- durata del trattamento > 2 mesi;
- valori sierici di 25(OH)-vitamina D (25OHD) e di almeno uno dei tre parametri studiati (HbA1c, FPG, HOMA-IR) al basale e alla fine dello studio.

Sono risultati **eleggibili 24 RCT**, pubblicati tra il 2009 e il 2016, da differenti paesi, tutti *vs placebo* ad eccezione di uno che comparava la supplementazione di vitamina D più 200 mg/die di calcio *vs* il gruppo di controllo che assumeva solo 200 mg/die di calcio e uno che confrontava alte *vs* basse dosi di vitamina D (1200 *vs* 400 UI/die). Sono stati analizzati un totale di **1528 pazienti** ambo sessi con DMT2, di età fra 40 e 67 anni. Cinque studi hanno incluso soggetti in sovrappeso e obesi (BMI > 25 kg/m²). Undici studi hanno arruolato solo soggetti con deficit di vitamina D al basale (valori sierici di 25OHD < 20 ng/mL). La dose di vitamina D somministrata variava da 400 a 8500 UI/die, con una media giornaliera di 4200 UI. In cinque studi è stata utilizzata anche la supplementazione con calcio. Tutti gli studi analizzati avevano una durata compresa fra 2 e 12 mesi.

Con una sola eccezione, tutti gli studi hanno documentato un incremento dei valori sierici di 25OHD rispetto al *placebo*, con un aumento medio di 17 ± 2.4 ng/mL.

I risultati dei dati aggregati hanno mostrato nel gruppo con supplementazione di vitamina D rispetto al *placebo* una **riduzione significativa di HbA1c** (-0.3%, IC95% da -0.45 a -0.15, p < 0.001), **di FPG** (-4.9 mg/dL, IC95% da -8.1 a -1.6, p = 0.003) **e di HOMA-IR** (-0.66, IC95% da -1.06 a -0.26, p = 0.001).

La tabella mostra i risultati nei sottogruppi, che possono essere così sintetizzati:

- rispetto alla riduzione osservata con la sola vitamina D, il trattamento combinato con vitamina D più calcio ha ottenuto una diminuzione di HbA1c e di FPG significativamente maggiore;
- i pazienti con BMI < 25 kg/m² hanno ottenuto una riduzione di HbA1c e di FPG significativamente maggiore rispetto a quanto osservato nei pazienti in sovrappeso e obesi, con riduzione significativa di HOMA-IR solo nei non obesi.

Nel sottogruppo di pazienti con valori sierici di 25OHD insufficienti (< 20 ng/mL) al basale, la supplementazione con vitamina D non ha provocato nessuna diminuzione significativa di HbA1c, FPG e HOMA IR.

Analisi sottogruppi		
	Vitamina D + Calcio	Sola vitamina D
HbA1c	-0.5% (IC95% da -0.89 a -0.09, p = 0.01)	-0.25% (IC95% da -0.41 a -0.09, p = 0.003)
FPG	-9.5 mg/dL (IC95% da -18.9 a -0.2, p = 0.04)	-6.7 mg/dL (IC95% da -11.0 a -2.2, p = 0.0039)
	Normopeso	Sovrappeso e obesi
HbA1c	-0.34% (IC95% da -0.51 a -0.18, p < 0.001)	HbA1c -0.16% (IC95% da -0.45 a +0.13, p = 0.2)
FPG	-8.1 mg/dL (IC95% da -13.3 a -2.7, p = 0.003)	-5.0 mg/dL (IC95% da -8.6 a -1.3, p = 0.009)
HOMA-IR	-0.74 (IC95% da -1.25 a -0.22, p = 0.005)	-0.28 (IC95% da -0.60 a +0.04, p = 0.09)



Elena Tortato (e.tortato@asl11.marche.it)
UOC Malattie Metaboliche, ASUR Marche, AV 4, Fermo

In conclusione, questa meta-analisi, costituita da studi clinici centrati su pazienti con DMT2, ha dimostrato che **l'integrazione con alte dosi di vitamina D (4200 UI/die) per periodi lunghi** (*follow-up* medio: 7 mesi), che raggiunge valori sierici di 25OHD fisiologicamente favorevoli (40-52 ng/mL), **migliora il controllo glicemico e l'insulino-resistenza nei pazienti con DMT2**. Simili risultati non si sono ottenuti analizzando solo i pazienti obesi o in coloro con deficit di vitamina D al basale, che probabilmente richiedono dosi maggiori di vitamina D. I dati ottenuti in questo lavoro, seppur promettenti, non concordano con i risultati pubblicati di studi d'intervento e meta-analisi (3-5). Gli autori attribuiscono questa divergenza alle differenti caratteristiche degli studi analizzati: nelle meta-analisi precedenti erano stati inclusi studi di più breve durata, con dosi medie di vitamina D più basse e con differenti frequenze di somministrazione, da quotidiana a mensile.

Gli autori tuttavia riconoscono delle oggettive **limitazioni** anche nel loro studio, da attribuire all'eterogeneità degli studi analizzati, quali differenti dosaggi di vitamina D, differente *follow-up*, condizioni di comorbidità, studi con scarsa numerosità (16-30 partecipanti nel gruppo d'intervento). Inoltre, la maggior parte degli studi inclusi non descriveva l'apporto dietetico e l'esposizione solare.

In conclusione, questa meta-analisi fornisce risultati promettenti per la vitamina D come adiuvante per la prevenzione e terapia del DMT2. Tuttavia, sono necessari ulteriori RCT, anche in associazione con farmaci ipoglicemizzanti, per dare una risposta inequivocabile sui reali benefici della supplementazione di vitamina D sul controllo glicemico in pazienti con DMT2.

Bibliografia

1. Mitri J, et al. Vitamin D and type 2 diabetes: a systematic review. *Eur J Clin Nutr* [2011, 65: 1005-15](#).
2. Mirhosseini N, et al. The effect of improved serum 25-hydroxyvitamin D status on glycemic control in diabetic patients: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* [2017, 102: 3097-110](#).
3. Seida JC, et al. 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](#).
4. Haroon NN, et al. Effect of vitamin D supplementation on glycemic control in patients with type 2 diabetes: a systematic review of interventional studies. *J Diabetes Metab Disord* [2015, 14: 3](#).
5. Krul-Poel YH, Westra S, ten Boekel E, et al. Effect of vitamin D supplementation on glycemic control in patients with type 2 diabetes (SUNNY trial): a randomized placebo-controlled trial. *Diabetes Care* [2015, 38: 1420-6](#).