

Vitamin D 20,000 IU per week for five years does not prevent progression from prediabetes to diabetes

Jorde R, Sollid ST, Svartberg J, Schirmer H, Joakimsen RM, Njølstad I, Fuskevåg OM, Figenschau Y, Hutchinson MYS

J Clin Endocrinol Metab. 2016 doi: 10.1210/jc.2015-4013

RIASSUNTO

Context: Vitamin D deficiency is associated with insulin resistance and risk of future diabetes.

Objective: To test if supplementation with vitamin D to subjects with prediabetes will prevent progression to type 2 diabetes (T2DM).

Design: Randomized controlled trial performed 2008 – 2015.

Setting: Clinical Research Unit at a teaching hospital.

Patients: 511 subjects (mean age 62 years, 314 males) with prediabetes diagnosed with oral glucose tolerance test (OGTT) as part of the Tromsø Study 2007 – 2008 were included. 256 were randomized to vitamin D and 255 to placebo. 29 subjects in the vitamin D and 24 in the placebo group withdrew because of adverse events.

Interventions: Vitamin D (cholecalciferol) 20,000 IU per week versus placebo for five years. Annual OGTTs performed.

Main outcome measure: Progression to T2DM. Secondary outcomes change in glucose levels, insulin resistance, serum lipids and blood pressure.

Results: Mean baseline serum 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) level was 60 nmol/L (24 ng/ml). 103 in the vitamin D and 112 in the placebo group developed T2DM (HR 0.90; 95 % CI 0.69–1.18, Cox regression, P=0.45, intention to treat analysis). No consistent significant effects on the other outcomes were seen. Subgroup analyses in subjects with low baseline 25(OH)D yielded similar results. No serious side effects related to the intervention were recorded.

Conclusions: In subjects without vitamin D deficiency vitamin D supplementation is unlikely to prevent progression from prediabetes to diabetes. Very large studies with inclusion of vitamin D deficient subjects will probably be needed to show such a putative effect.

COMMENTO

In questo studio randomizzato e controllato con placebo, in 511 pazienti con prediabete (età media 62 anni, 314 maschi) ed insufficienza di vitamina D (vit. D, livelli sierici basali medi di 25OH vit. D: 60 nmol/L o 24 ng/ml), è stato valutato l'effetto della somministrazione di vit. D (20000 UI/settimana, os, per 5 anni) sulla progressione a diabete mellito tipo 2 (DM2) mediante l'esecuzione annuale dell'OGTT e su altri parametri glicometabolici, lipidici e pressori. Nel gruppo in toto, tra i bracci vit. D e placebo, non sono state osservate differenze significative nell'incidenza di casi di DM2 (103 vs 112, rispettivamente, P=0.45) e nelle variazioni degli altri parametri

cardiometabolici similmente a quanto osservato in un'analisi *post-hoc* in un sottogruppo di pazienti con deficit di vit. D (25OH vit. D <20 ng/ml).

Lo studio degli effetti extrascheletrici non classici della vit. D, incluso quello sul metabolismo glicidico, rappresenta un campo di intensa ricerca clinica. Sebbene numerosi dati in studi osservazionali trasversali e prospettici documentino una relazione tra ipovitaminosi D e compromissione del metabolismo glicidico, gli studi di intervento randomizzati e controllati e le metanalisi di tali studi non hanno dimostrato un effetto favorevole della supplementazione di vit. D sugli *outcomes* glicometabolici. La discrepanza fra gli studi osservazionali e gli studi di intervento è stata attribuita ai numerosi limiti di questi ultimi in termini di ridotto numero di pazienti inclusi, di basse dosi e forme diverse di vit. D impiegate, breve durata del trattamento, status non deficitario di vit. D dei pazienti arruolati come nello studio presente. Altra possibile spiegazione è che il deficit di vit. D non sia la causa dell'alterazione del metabolismo glicidico ma al contrario sia l'effetto di una peggiore condizione di salute. Sono in corso, ad oggi, numerosi trials (1,2) che dovrebbero chiarire il ruolo del deficit di vit. D nella patogenesi del DM2 e degli altri disordini cardiometabolici.

1) Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan PR, Rosen CJ, Ware JH, Knowler WC, Staten MA; D2d Research Group. Rationale and design of the Vitamin D and Type 2 Diabetes (D2d) study: a diabetes prevention trial. *Diabetes Care*. 2014 Dec;37(12):3227-34.

2) Manson JE, Bassuk SS, Lee IM, Cook NR, Albert MA, Gordon D, Zaharris E, Macfadyen JG, Danielson E, Lin J, Zhang SM, Buring JE. The VITamin D and OmegA-3 TriaL (VITAL): rationale and design of a large randomized controlled trial of vitamin D and marine omega-3 fatty acid supplements for the primary prevention of cancer and cardiovascular disease. *Contemp Clin Trials*. 2012 Jan;33(1):159-71.

Massimo Procopio
SCDU Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo
Azienda Ospedaliera Universitaria Città della Salute e della Scienza
Dipartimento di Scienze Mediche
Università di Torino
e-mail: massimo.procopio@unito.it