

L.M. CASSINELLI¹,
D. SOMMARUGA²,
A.S. TIRELLI³, P. ROSSI⁴,
L. VIGNA¹

La vitamina D come fattore di rischio modificabile in relazione a sovrappeso e obesità

PROGRESS IN NUTRITION
VOL. 14, N. 2, 115-126, 2012

TITLE

Vitamin D as changeable risk factor in relation with overweight and obesity

KEY WORDS

Vitamin D, 25OHD, body mass index, type 2 diabetes, HOMA index, TG/HDL

PAROLE CHIAVE

Vitamina D, 25OHD, indice di massa corporea, diabete tipo 2, indice HOMA, TG/HDL

¹Medicina del Lavoro,
Centro Obesità e Lavoro,
Dipartimento Area delle Medicina
Preventiva, UO Medicina del Lavoro 1,
Fondazione IRCCS Ca' Granda
Ospedale Maggiore Policlinico, Milano
²Direzione Sanitaria di Presidio,
Fondazione IRCCS Ca' Granda,
Ospedale Maggiore Policlinico, Milano
³UO Laboratorio di Analisi Cliniche e
Microbiologiche, Pad. Devoto,
Fondazione IRCCS Ca' Granda
Ospedale Maggiore Policlinico, Milano
⁴Dipartimento di Fisiologia Generale,
Università degli Studi di Pavia

Indirizzo per la corrispondenza:
Dr.ssa Luisella Vigna
E-mail: luisella.vigna@policlinico.mi.it

Summary

New researches suggest the importance of vitamin D in relation to different diseases; moreover concentration of vitamin D is considered to be a possible nutritional factor that can influence onset of type 2 diabetes. The aim of this work is to investigate the correlation between diabetic risk factors and levels of vitamin D in overweight and obese patients. This study includes 104 patients with an age between 16 and 75 and with a Body Mass Index (BMI) > 25 selected by a program of nutritional education in Medicina del Lavoro in Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico Milano. For these studies, dietary information, anthropometric measurements, impedance evaluation and blood tests were recorded. The data were analyzed using linear regression for correlating different parameters and statistical analysis was performed using GraphPad and t-test. Concerning vitamin D levels is estimated that only 13.5% of patients had optimal values, between the remaining 86.5% of patients that have sub-optimal values, 14.4% had levels of deficiency (less than 10 ng/ml). First of all we tested a statistical correlation between BMI, % of fat mass and circulating levels of vitamin D, demonstrating that there is a significant negative correlation between these factors. To support the hypothesis of an association between vitamin D and type 2 diabetes, we studied specific risk factors for diabetes, in particular we examined the relationship of homeostasis model assessment index (HOMA) and concentration of triglycerides and HDL cholesterol (TG/HDL), dividing patients in 4 groups according to BMI. Using linear regression there was a statistically significant correlation of vitamin D with HOMA and with ratio TG/HDL. In fact, within the group of patients in the study, as BMI values increase there is a progressive decrease in vitamin D plasma levels and a concomitant increase in HOMA index values or in ratio TG/HDL. Finally, to estimate the daily intake of vitamin D we used questionnaires created by "Osservatorio Grana Padano". The intake of vitamin D (4.5 g/day) is much lower than the recommended dose, so not enough to ensure adequate vitamin D requirements. The present study suggests a significant effect of vitamin D on several players involved in the pathogenesis of diabetes making vitamin D a potential target to interfere with this important and growing health problem. For these reasons an useful approach to reduce the risk of developing such disease could be a change in lifestyle such as a correct vitamin D intake in addition to weight control.

Riassunto

Nuove ricerche sostengono l'importanza della vitamina D riguardo alle sue funzioni "scheletriche" ma anche in relazione a diverse patologie; la concentrazione di vitamina D è considerata come possibile fattore nutrizionale che influenza il rischio di diabete di tipo 2. Lo scopo del lavoro è quello di indagare la relazione tra fattori di rischio prediabetici e i livelli di vitamina D in pazienti sovrappeso e obesi. Questo studio raggruppa 104 pazienti tra 16 e 75 anni con Body Mass Index (BMI)>25 selezionati da un programma di rieducazione alimentare presso la Medicina del Lavoro in Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico Milano. Sono stati eseguiti: anamnesi alimentare, misurazioni antropometriche, valutazione con impedenziometro e analisi del sangue. È stato somministrato un questionario alimentare allegato al programma Osservatorio Grana Padano per indagini sugli errori nutrizionali. I dati sono stati analizzati statisticamente correlando i parametri tramite regressione lineare e valutando la significatività utilizzando GraphPad ed t-test. Osservando la vitamina D dei pazienti si stima che l'86.5% ha valori sub-ottimali, di questi il 14.4% ha livelli di carenza, inferiori a 10 ng/mL, il restante 13.5% ha valori ottimali. Come prima analisi abbiamo verificato una correlazione statistica tra BMI, % massa grassa e livelli circolanti di vitamina D. I dati mostrano una significativa correlazione inversa tra vitamina D, indici di BMI e % massa grassa. Per sviluppare l'ipotesi di un'associazione tra vitamina D e diabete 2 abbiamo studiato i fattori di rischio diretti per il diabete. Abbiamo quindi verificato la relazione tra indice Homeostasis model assessment (HOMA) e il rapporto tra concentrazione di trigliceridi e colesterolo HDL (TG/HDL) all'interno di 4 gruppi suddivisi per BMI. Sia l'HOMA che TG/HDL sono significativamente correlati alla diminuzione di vitamina D. Infine, sono stati somministrati questionari alimentari per stimare l'apporto giornaliero di vitamina D; l'introito ricavato, di 4.5 µg/die risulta molto inferiore alle dosi consigliate dai LARN, quindi non sufficiente a garantire un fabbisogno adeguato di vitamina D. Un approccio utile a ridurre il rischio di patologie come il diabete potrebbe essere la modificazione dello stile di vita come corretto stato vitaminico D oltre al controllo del peso corporeo. Dai nostri risultati, infatti, i livelli di 25OHD sono inversamente correlati ai principali fattori di rischio per il diabete 2. Vi è la necessità di studi clinici che dimostrino un cambiamento positivo in importanti biomarcatori di malattie in risposta a cambiamenti intenzionali di assunzione di vitamina D e che forniscano indicazioni sui valori di vitamina D per uno stato di salute adeguato.

Introduzione

La vitamina D

La vitamina D è una vitamina liposolubile che agisce come un ormone steroideo.

La maggior parte del fabbisogno di vitamina D è garantito dalla formazione endogena a livello cutaneo prodotta tramite irradiazione solare, in quanto il contenuto di vitamina D nei comuni alimenti è scarso; quantità apprezzabili di vitamina D sono contenute nell'olio di fegato di merluzzo, nei pesci grassi (come i salmoni e le aringhe), nel latte ed i suoi derivati, nelle uova, nel fegato e nelle verdure verdi (Tab. 1).

La vitamina D ottenuta dall'esposizione solare o attraverso la dieta è presente in una forma biologicamente non attiva e deve subire due reazioni di idrossilazione per essere trasformata nella forma biologicamente attiva, il calcitriolo (Fig. 1).

La misurazione del livello di vitamina D dell'individuo viene effettuata con la quantificazione nel siero del metabolita attivo 25-idrossivitamina D (25-OH-D).

La concentrazione sierica della 25-OH-D riflette sia la vitamina D prodotta a livello cutaneo sia quella ottenuta dalla dieta questa ha inoltre un'emivita circolante sufficientemente lunga per poter essere dosata, a differenza della sua forma attiva (1).

Tabella 1 - Contenuto di vitamina D in alcuni elementi (Fonte: Mistra M. et al. Pediatrics 2008; 122: 398-417)

| Alimento | Contenuto di vitamina D in UI |
|---|-------------------------------|
| Latte | 3-40/L |
| Burro | 35/100 g |
| Yogurt | 89/100 g |
| Formaggi | 12-44/100 g |
| Funghi freschi | 100/100 g |
| Funghi secchi | 1660/100 g |
| Tuorlo d'uovo | 20-25/tuorlo |
| Gamberetti | 152/100 g |
| Fegato di manzo | 15-50/100 g |
| Tonno, Sardine, Salmone, sgombro in scatola | 224-332/100 g |
| Salmone rosa con lisca in scatola | 624/100 g |
| Salmone, Sgombro cotto | 345-360/100 g |
| Sgombro dell'atlantico (crudo) | 360/100 g |
| Aringa dell'atlantico (cruda) | 1628/100 g |
| Aringa affumicata | 120/100 g |
| Aringa sottoaceto | 680/100 g |
| Merluzzo | 44/100 g |
| Olio di fegato di merluzzo | 175/1 g - 1360/cucchiaino |

La vitamina D è fortemente lipofila, per cui sia la quota di origine alimentare sia quella derivante dalla sintesi cutanea rimangono solo brevemente in circolo.

Per questa ragione i livelli sierici di vitamina D sono molto ridotti (1-2 ng/ml) e non riflettono il livello dei depositi; la vitamina circolante viene accumulata soprattutto nel tessuto adiposo e nel fegato, dove la capacità di deposito è elevatissima. È generalmente accettata l'idea che la deficienza di vitamina D sia associata a bassi livelli plasmatici di 25-OH-D, considerato il biomarker dello stato vitaminico, pur

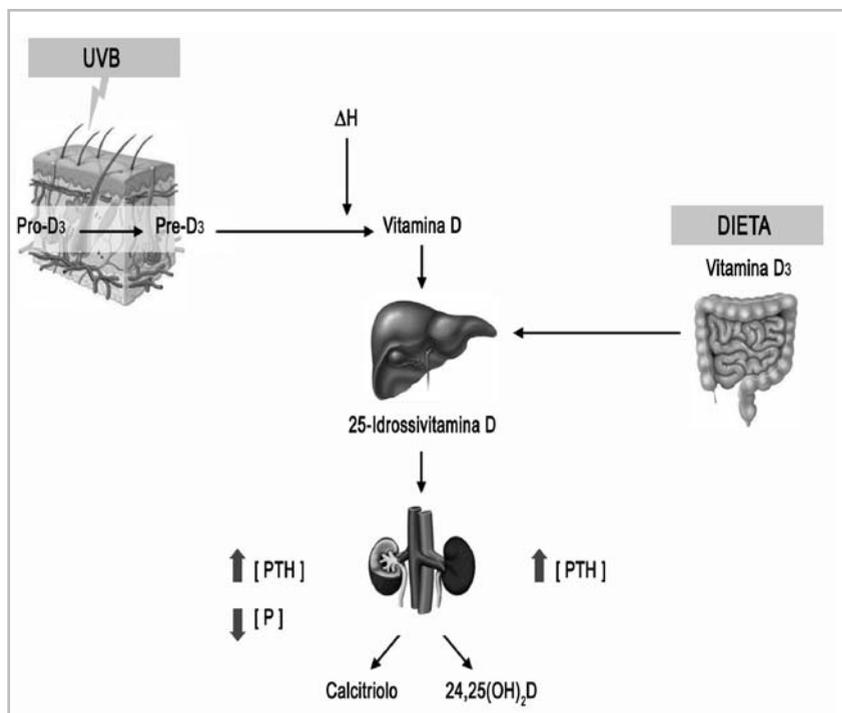
essendoci ancora una certa variabilità di pensiero riguardo ai valori di concentrazione di 25-OH-D ottimali per un buono stato di vitamina D (2).

Recentemente sono stati suggeriti i seguenti intervalli per la classificazione di vitamina D (3):

- carenza: <20 ng/ml (<50 nmol/L);
- insufficienza: 20-30 ng/ml (50-75 nmol/L);
- sufficienza: >30 ng/ml (>75 nmol/L).

Dal momento che la sintesi di vitamina D avviene a livello cutaneo sotto l'azione dei raggi UV, lo stato vitaminico D dipende dalla latitu-

Figura 1 - Attivazione biologica della vitamina D (British Journal of Nutrition 2003; 89: 552-572)



dine e le persone che vivono in paesi nei quali vi sono un numero maggiore di ore di sole hanno un rischio inferiore di ipovitaminosi. Malgrado ciò molteplici studi hanno dimostrato che la maggiore incidenza di ipovitaminosi D si verifica nei paesi Mediterranei quali Italia, Grecia e Spagna. È stato, quindi, riportato che la popolazione italiana è tra quelle con i livelli sierici più bassi di Vitamina D in Europa. La vitamina D è conosciuta come il regolatore dell'omeostasi del calcio: favorisce il riassorbimento di calcio a livello renale, l'assorbimento di fosforo e calcio a livello

intestinale ed i processi di mineralizzazione dell'osso.

In presenza di un'adeguata concentrazione plasmatica di vitamina D, l'intestino assorbe circa il 30% del calcio introdotto con la dieta; durante la crescita, l'allattamento e la gravidanza l'efficienza del sistema aumenta e la quota assorbita può arrivare all'80%. In caso di insufficienza vitaminica D, l'intestino riesce ad assorbire solamente il 10-15% del calcio alimentare, inducendo il rachitismo nell'infanzia e l'osteomalacia nell'adulto. La principale azione della vitamina D consiste nell'aumentare l'efficienza

del trasporto attivo di calcio attraverso la mucosa intestinale agendo principalmente a livello del duodeno dove in più alta concentrazione sono presenti i recettori di vitamina D (VDR).

Un numero crescente di dati sembra, però, ipotizzare che un adeguato stato vitaminico D non è solo importante per la prevenzione del rachitismo, dell'osteomalacia e dell'osteoporosi più in generale ma, se pur con diversi livelli di evidenza, interviene positivamente sull'incidenza di malattie come diabete (4, 5), vari tipi di tumore, malattie cardiovascolari (5-7) e autoimmuni (5). Negli ultimi anni, la scoperta che molti tessuti e cellule del sistema immunitario presentano il recettore per la vitamina D ha aperto nuovi orizzonti sulle molteplici funzioni di questa vitamina.

Il fabbisogno di vitamina D varia a seconda dell'età del soggetto e di alcune condizioni morbose. Nel corso degli ultimi anni si è assistito ad un progressivo incremento dei livelli raccomandati di vitamina D, in particolare in età senile.

Scopo del lavoro

Recentemente la carenza di vitamina D è stata associata alla patologia diabetica (8-10).

La carenza di Vitamina D, di solito, è causata da una dieta povera di vitamina D e da una ridotta pro-

duzione cutanea. Quest'ultima condizione è associata a ridotta esposizione alla luce solare.

L'obesità inoltre è un fattore notoriamente legato ad una carenza di vitamina D, probabilmente a causa di un aumentato sequestro di questa vitamina da parte del tessuto adiposo.

Un recente studio ha dimostrato, infatti, che gli individui obesi hanno un basso livello circolante di 25-OH-D e che vi è una correlazione inversa con il peso e il grasso corporeo (2). Questo suggerisce un aumentato metabolismo della vitamina D da parte del tessuto adiposo con una conseguente riduzione della sua biodisponibilità (11).

Obesità e ipovitaminosi D riflettono stili di vita facilmente identificabili e soprattutto modificabili. Date le recenti ipotesi di una relazione tra questi due fattori e il diabete di tipo 2, la loro variazione potrebbe essere una valida prevenzione per questa patologia.

Lo scopo del lavoro è quello di indagare la relazione tra fattori di rischio prediabetici e i livelli di vitamina D in pazienti sovrappeso e obesi.

Materiali e metodi

Pazienti

Questo studio raggruppa 104 pazienti con un'età compresa tra 16

e 75 anni di ambo i sessi con Body Mass Index (BMI) da 22 a 50 selezionati all'interno di un programma di rieducazione alimentare per un miglioramento del quadro clinico generale (programma di day-hospital obesità - Medicina del Lavoro - Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano).

I pazienti sono stati poi selezionati in riferimento al BMI, considerando solo i dati di pazienti in sovrappeso o obesi (BMI > 25).

Le persone in studio sono state sottoposte ad anamnesi alimentare e misurazioni antropometriche; in seguito è stata eseguita su ognuno una valutazione con impedenziometro (InBody Wunder) da cui è stata calcolata la percentuale di massa grassa e un esame obiettivo.

Dalle analisi del sangue sono stati valutati i livelli di 25-idrossivitamina D (ng/ml), le concentrazioni sieriche dei Trigliceridi (mg/dl), delle HDL-colesterolo (mg/dl) e i livelli a digiuno di insulina (μ U/ml) e glicemia (mg/dl). I livelli di 25-idrossivitamina D totali sono stati determinati con metodo immunoenzimatico in chemiluminescenza con strumentazione completamente automatica (Liaison, DiaSorin) e gli altri parametri con metodi di routine (Modular, Roche). È stato calcolato l'indice Homeostasis Model Assessment (HOMA-IR) secondo la formula pubblicata da Matthews (8, 12).

L'HOMA è un modello matematico attraverso il quale i valori di sensibilità insulinica possono essere calcolati se si conoscono le concentrazioni simultanee di glucosio e di insulina a digiuno:

$$\text{HOMA-IR} = \frac{[\text{Insulina} (\mu\text{U/mL}) \times \text{Glicemia} (\text{mmol/L})]}{22,5}$$

Un secondo valore usato come fattore di rischio per il diabete 2 è il rapporto tra il tasso di concentrazione plasmatica di trigliceridi (TG) e il colesterolo HDL (HDL-c) (14, 15). Recentemente Guerrero-Romero ha proposto che il rapporto di concentrazione TG/HDL-c, oltre al suo legame con l'aumentato rischio di malattia cardiovascolare, fornirebbe un approccio semplice e utile per identificare i pazienti insulinoresistenti (16).

Analisi statistiche

I dati ottenuti sono stati analizzati con programmi statistici; è stata ricercata la correlazione dei diversi parametri presi in considerazione tramite regressione lineare e valutata la significatività della correlazione utilizzando GraphPad ed in particolare il t-test come test statistico.

Questionari alimentari

Il questionario alimentare somministrato ai pazienti è stato progettato per verificare il numero di

porzioni settimanali o mensili dei diversi nutrienti presenti in elenco. I dati sono stati inseriti in un programma di calcolo creato da Osservatorio Grana Padano (O.G.P.) per un'indagine sugli errori nutrizionali in collaborazione con "Società Italiana di Medicina Generale" e "FIMP – Federazione Italiana Medici Pediatri". In seguito all'inserimento delle risposte fornite dai pazienti, nel programma O.G.P., si ottengono tre schede riassuntive.

Riassunto intervista

Scheda che mostra tutti i dati risultanti dell'intervista eseguita al soggetto riportandone i dati anagrafici, i dati antropometrici, quali l'altezza, il peso e i BMI, nonché l'elenco degli alimenti consumati con indicazione delle relative porzioni dichiarate e periodi di assunzione.

Quadro nutrizionale

Scheda che fornisce un riassunto dei nutrienti, della loro assunzione media raccomandata, del loro attuale introito e calcola la presenza di un difetto o di un eccesso significativo nella loro singola assunzione.

Consigli alimentari

Rappresenta l'elenco dei difetti o eccessi dei nutrienti, completi dei relativi consigli alimentari del medico o dietista. Viene evidenziata

in rosso la presenza di un difetto significativo relativo ad un nutriente e in azzurro la presenza di un eccesso.

Comitato etico

Per il presente studio retrospettivo osservazionale è stato ottenuto il consenso informato al trattamento dei dati ai fini di cura e ricerca al momento dell'ingresso all'Unità Operativa di Medicina del Lavoro e lo studio in oggetto è stato comunicato al Comitato Etico della Fondazione che ne ha preso atto.

Risultati

Osservando i valori di 25-OH-D ottenuti dall'esame del sangue dei 104 pazienti in studio si stima che l'86.5% (90 pazienti) ha valori sub-ottimali di vitamina D, di questi il 62.5% (65 pazienti) ha addirittura livelli considerati di carenza cioè inferiori a 20 ng/mL, il restante 13.5% (14 pazienti) ha valori considerati ottimali.

Analizzando più nel dettaglio quest'ultimo gruppo si può notare che 3 pazienti sono solo in leggero sovrappeso e per questa ragione hanno valori ottimali di vitamina D, in accordo con i recenti dati che ipotizzano un legame inverso tra 25-OH-D e BMI.

Inoltre, in seguito ad anamnesi dei soggetti è risultato che 3 pazienti, due dei quali in cura da 6 anni con

vitamina D e Ca²⁺, risultano avere problemi dermatologici, di osteoporosi o osteoarticolari, con possibile terapia che influenza i livelli di vitamina D; questi pazienti sono stati quindi esclusi dallo studio successivo.

Conseguentemente la percentuale dei soggetti con valori ottimali di 25-OH-D scende al 10.9% (11 pazienti).

Correlazione tra i livelli di 25-OH-D e i fattori di rischio per la salute

Analizzando i 101 pazienti selezionati è stata verificata una correlazione statisticamente significativa confrontando i valori di BMI, % massa grassa e i livelli circolanti di vitamina D. I dati mostrano una correlazione inversa tra vitamina D, indici di BMI e le % di grasso corporeo, con una significatività elevata (P = 0.0001 per BMI e P = 0.0004 per %massa grassa) (Fig. 2A e 2B).

È stata quindi verificata la relazione tra i fattori di rischio per il diabete di tipo 2 all'interno del gruppo di pazienti in esame; la figura 3 mostra un'elevata correlazione lineare tra indice HOMA e rapporto TG/HDL-c (p < 0,0001).

Successivamente è stata studiata la relazione tra i due fattori di rischio pre-diabetici e i livelli di 25-OH-D. Differentemente dai valori di massa grassa e BMI, esiste una moderata correlazione inversa tra

Figura 2 - (A) Relazione tra i valori di 25-OH-D e BMI del gruppo di pazienti in esame. **(B)** Relazione tra i valori di 25-OH-D e le percentuali di massa grassa del gruppo di pazienti in esame

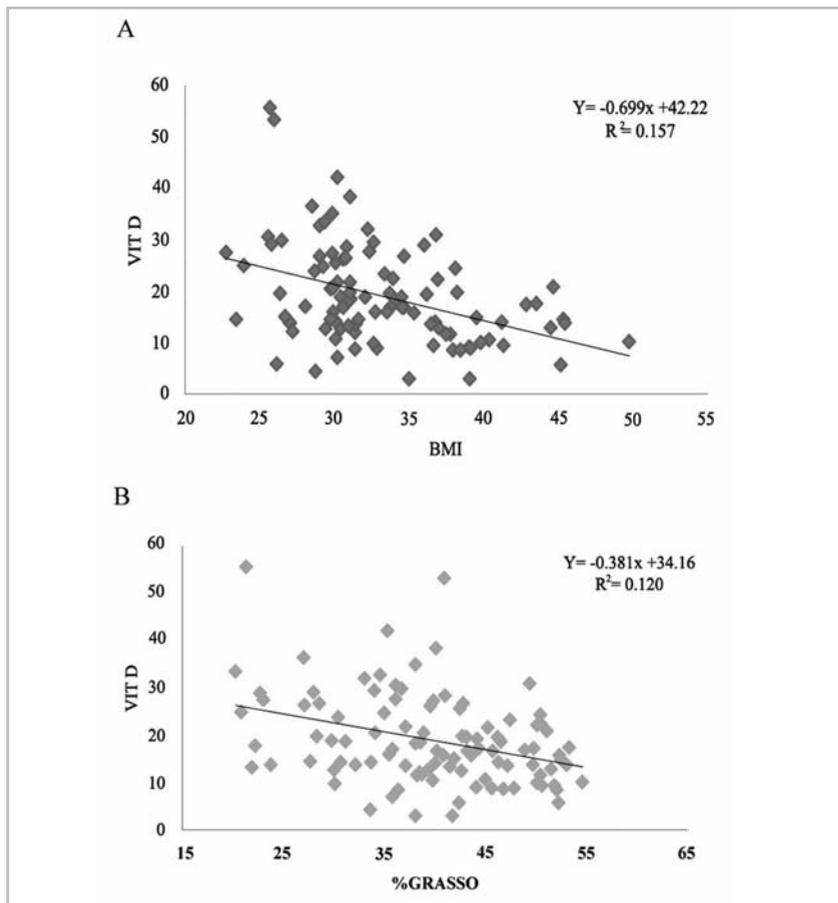
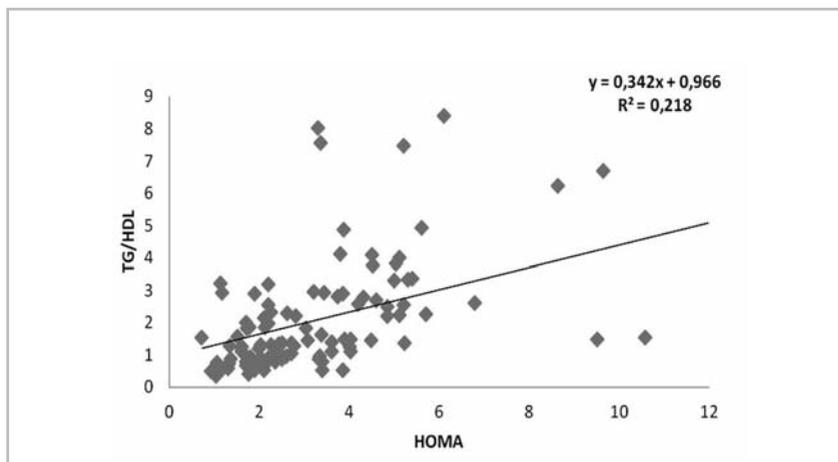


Figura 3 - Relazione tra fattori di rischio per il diabete di tipo 2: indice HOMA e rapporto TG/HDL



l'indice HOMA e i valori di vitamina D ($P = 0.0283$) e tra il rapporto TG/HDL-c e i valori di vitamina D ($P = 0.0117$) dei pazienti in esame (Fig. 4A e 4B).

Analisi a tre variabili

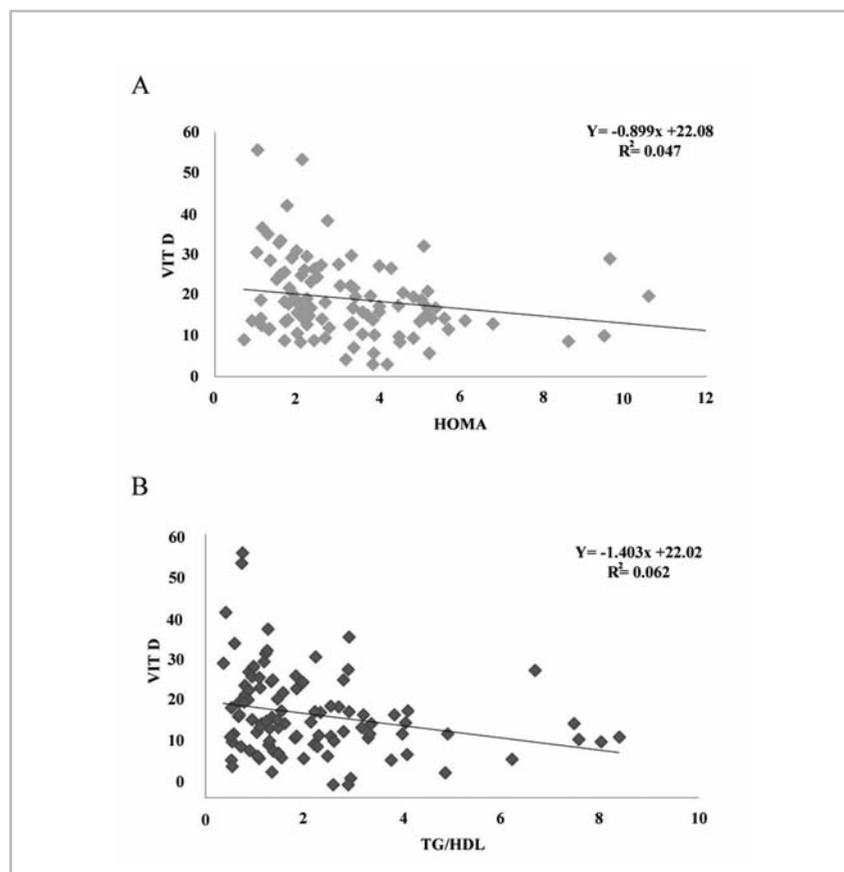
Nella seconda parte di questo studio, per confermare questi primi dati, è stata verificata la relazione tra fattori di rischio per il diabete di tipo 2 e i valori di 25-OH-D all'interno di gruppi suddivisi per BMI (sovrappeso, obesità di I, II e III grado). Suddividendo i pazienti in studio si sono ottenuti 4 gruppi:

- *gruppo 1* (BMI 25-30) 25 pazienti di età media 48 anni;
- *gruppo 2* (BMI 30-35) 40 pazienti di età media 45 anni;
- *gruppo 3* (BMI 35-40) 21 pazienti di età media 52 anni;
- *gruppo 4* (BMI >40) 11 pazienti di età media 47 anni.

Dalla suddivisione dei pazienti in quattro gruppi è stata studiata la relazione, tramite regressione lineare, dei valori medi di ogni gruppo, confrontando gli indici HOMA e i livelli di 25-OH-D.

Si evidenzia una correlazione statisticamente significativa della vitamina D con il principale fattore di rischio per il diabete di tipo 2 (indice HOMA) (Fig. 5A). Infatti all'interno del gruppo di pazienti in studio, per valori crescenti di BMI si evidenzia una progressiva

Figura 4 - (A) Relazione tra i valori di 25-OH-D e indice HOMA del gruppo di pazienti in esame (B) Relazione tra i valori di 25-OH-D e il rapporto TG/HDL-c del gruppo di pazienti in esame



diminuzione dei livelli plasmatici di vitamina D e un concomitante aumento dei valori di indice HOMA (Fig. 5B).

Da quanto è emerso in precedenza, per rafforzare l'ipotesi di correlazione della vitamina D con il diabete 2, è stato considerato un altro fattore di rischio per questa patologia, per cui è stata calcolata la media del rapporto TG/HDL-

c. I dati mostrano una correlazione statistica tra il parametro TG/HDL-c e i valori di 25-OH-D (Fig. 6A).

In questo caso l'aumento del rapporto TG/HDL-c è meno marcato rispetto all'aumento dell'indice HOMA ma risulta comunque evidente la correlazione inversa con i livelli di vitamina D (Fig. 6B).

Con questa analisi si è potuto cor-

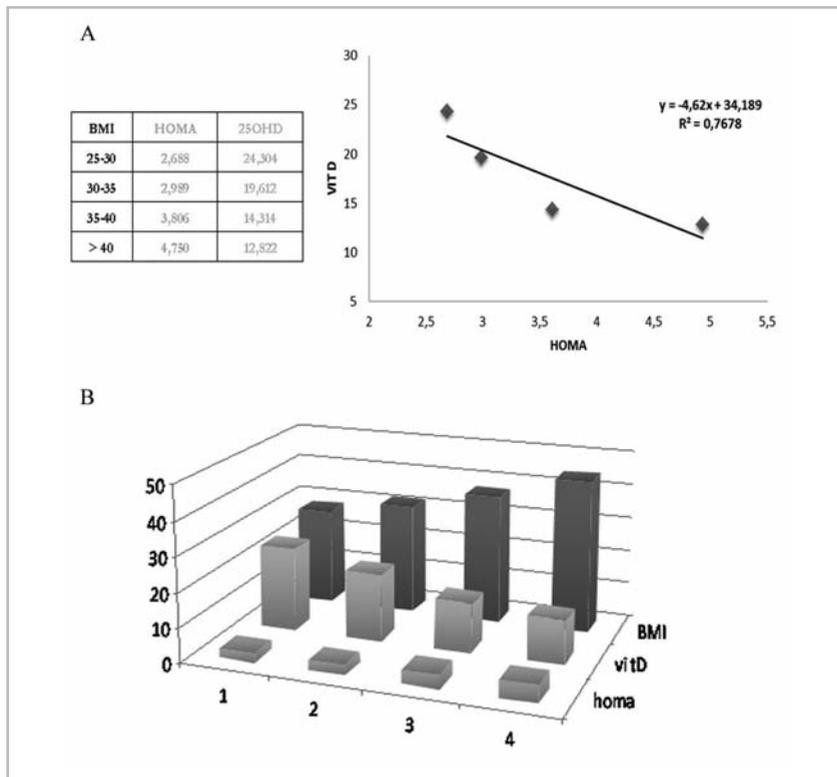
relare tre parametri contemporaneamente; normalizzando i pazienti per indice di massa corporea, sia l'indice HOMA che il rapporto TG/HDL-c sono significativamente correlati alla diminuzione di Vitamina D.

Assunzione di vitamina D con la dieta

Come completamento di questo ristretto studio, sono stati somministrati questionari alimentari per stimare nei 104 pazienti esaminati i livelli di nutrienti assunti con la dieta; in particolare, per verificare l'apporto giornaliero di vitamina D. Il programma di calcolo è stato progettato dall'*Osservatorio Grana Padano (O.G.P.)*, all'interno di un'iniziativa di educazione nutrizionale promossa da Grana Padano in collaborazione con "Società Italiana di Medicina Generale" e "FIMP - Federazione Italiana Medici Pediatri". Abbiamo avuto riscontro solo di 75 pazienti sui 104 totali, ma ciò ha comunque permesso di avere un'indicazione generale sull'intake di vitamina D. Nei questionari si richiedono il numero di porzioni settimanali dei diversi alimenti inseriti in elenco, da cui sono stati poi ricavati i livelli giornalieri di macronutrienti assunti.

Confrontando i valori di 25-OH-D e le quantità di vitamina D ingerite giornalmente, espresse in

Figura 5 - Correlazione tra indici HOMA e valori di 25-OH-D dei pazienti suddivisi nei 4 gruppi per BMI. (A) Analisi tramite regressione lineare dei valori di indici HOMA e livelli di 25-OH-D all'interno delle 4 classi (B) Visualizzazione grafica dell'andamento dei tre parametri considerati



con la dieta non raggiungono i livelli raccomandati, risulta chiaro come queste quantità non correlino con i livelli di 25-OH-D o comunque non siano sufficienti a garantire un fabbisogno adeguato di vitamina D; questi dati in piccolo, riflettono la condizione generale della popolazione italiana e probabilmente mondiale, in merito ad una diffusa carenza vitaminica D.

Discussione

Il diabete è un problema di salute globale, con una prevalenza di più di 285 milioni di casi in tutto il mondo e un'incidenza che continua ad aumentare (5).

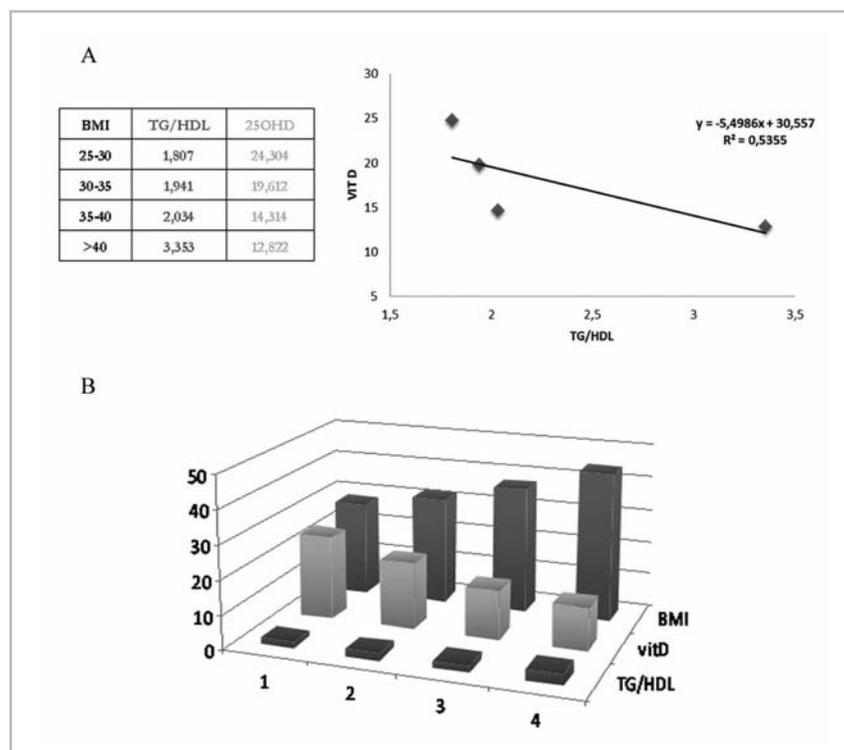
La maggioranza dei pazienti diabetici (90-95%) soffrono di diabete di tipo 2, mentre il diabete di tipo 1 rappresenta il 5-10%. Esistono anche forme rare quali le forme genetiche del diabete, diabete secondario dovuto a malattie del pancreas o interventi chirurgici e il diabete gestazionale.

Dal momento che la resistenza all'insulina è un fattore di rischio per il diabete, a sua volta importante fattore di rischio per malattie cardiovascolari, la comprensione del ruolo di variazioni nutrizionali o di altri fattori di rischio modificabili è importante per combattere la crescente ondata di queste patologie in tutto il mondo. L'obesità è chiaramente il fattore predomi-

μg/die, la correlazione risulta non significativa (P = 0.7419) (Fig. 7A). L'introito giornaliero di vitamina D ricavato dai questionari risulta in media molto inferiore rispetto alle dosi consigliate; infatti la media di vitamina D assunta dai pazienti in studio è 4.5 μg/die, mentre dovrebbe essere 10 μg/die per gli adulti e 15 μg/die negli anziani sopra i 70 anni (Fig. 7B). Nel gruppo di pazienti che ha completato il questionario solo 3

assumono quantità appena sufficienti di vitamina D (10.8 μg/die). La discrepanza, tra i livelli di vitamina D assunti giornalmente e i livelli ottimali proposta dai LARN, viene ulteriormente accentuata dai recenti sviluppi di ricerca in questo campo che stanno portando ad un progressivo aumento dei livelli raccomandati di vitamina D. Dal momento che le quantità di vitamina D assunte giornalmente

Figura 6 - Correlazione tra il rapporto TG/HDL-c e valori di 25-OH-D dei pazienti suddivisi nei 4 gruppi per BMI. (A) Analisi tramite regressione lineare dei valori TG/HDL-c e livelli di 25-OH-D all'interno delle 4 classi (B) Visualizzazione grafica dell'andamento dei tre parametri considerati



nante nella patogenesi del diabete, mentre altre potenziali cause sono riconducibili alla mancanza di esercizio fisico, all'elevato consumo di alcol, al fumo, e ad errate abitudini alimentari.

Recentemente la concentrazione di vitamina D è stata ipotizzata come possibile fattore nutrizionale che influenza il rischio di diabete di tipo 2 (5, 9).

Nel campione di popolazione in studio si stima che più dell'80% delle persone abbia livelli sub-otti-

mali di vitamina D (carenza il 62.5% e insufficienza il 24%); da queste analisi, infatti, si evidenzia una correlazione inversa tra valori del metabolita sierico della vitamina D (25-OH-D) e il grado di adiposità e BMI della popolazione. Dati recenti dimostrano che nella popolazione in generale, e non solo in soggetti in sovrappeso o obesi, vi è carenza di vitamina D, probabilmente dovuta al fatto che pochi alimenti contengono quantità apprezzabili di vitamina

D e che l'esposizione solare non è sufficiente a sopperire al fabbisogno giornaliero (17).

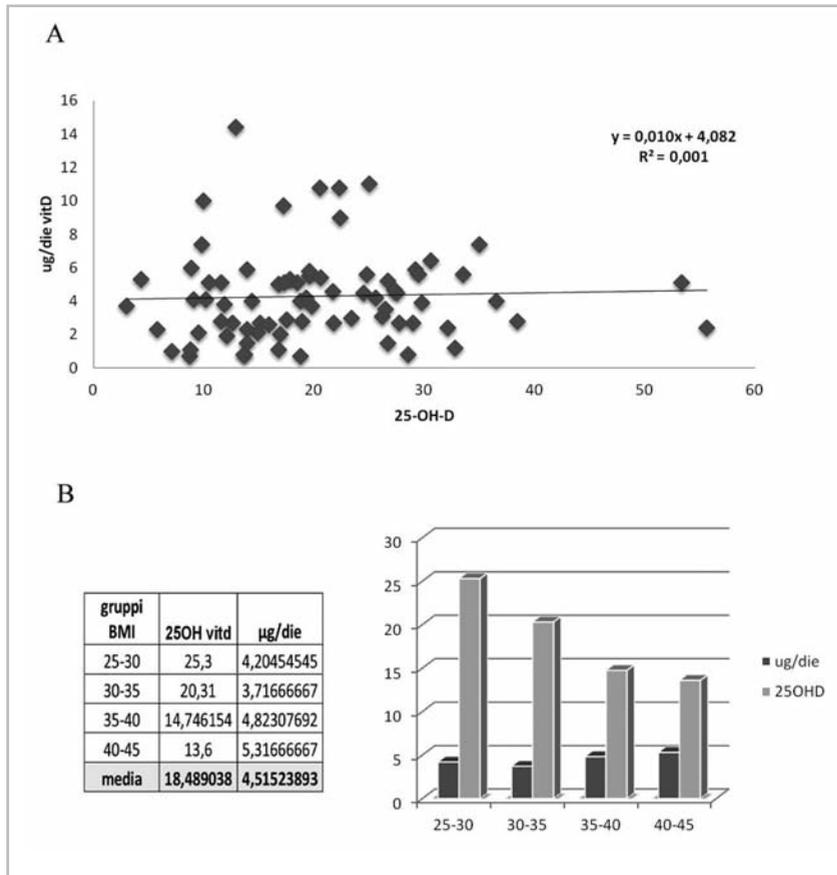
I valori ottenuti dalla somministrazione dei questionari alimentari O.G.P concordano con questi dati, il valore medio di vitamina D assunto con la dieta è di circa 4.5 µg/die, molto inferiore alle dosi giornaliere raccomandate che suggeriscono 10 µg/die per gli adulti da incrementare a 15 µg/die per soggetti anziani.

Recenti metanalisi concordano nell'indicare che un buono stato vitaminico D, si associa ad una riduzione dell'incidenza di diabete di tipo 2 e di sindrome metabolica (4, 10) Dai risultati ottenuti, infatti, i livelli di 25-OH-D sono inversamente correlati con i principali fattori di rischio per il diabete di tipo 2 (indice HOMA e rapporto TG/HDL-c) all'interno di gruppi di popolazione selezionati per BMI.

Un approccio utile a ridurre il rischio di patologie come il diabete, malattie cardiovascolari e autoimmuni potrebbe essere la semplice modificazione dello stile di vita che determina un corretto stato vitaminico D in aggiunta ad una correzione del peso corporeo.

La carenza di vitamina D ha come prima causa l'insorgenza del rachitismo nell'infanzia, di fatto vi è una notevole attenzione riguardo ai neonati e ai lattanti, infatti dal momento che il latte materno non

Figura 7 - (A) Relazione tra livelli di 25-OH-D risultati dagli esami del sangue e valori di vitamina D assunti giornalmente **(B)** Media dei valori di 25-OH-D risultati dagli esami del sangue e di vitamina D assunti giornalmente in relazione ai diversi gruppi di BMI



contiene quantità adeguate di vitamina D, è ormai prassi comune consigliare l'integrazione di vitamina D durante i primi anni di vita. Nei bambini più grandi e tanto più negli adulti, si è sempre pensato che l'esposizione alla luce del sole permettesse la sintesi della maggior parte del fabbisogno di vitamina D, per cui non è mai esi-

stita la necessità di una supplementazione. Unica attenzione, riguarda le donne in menopausa o con problemi di osteoporosi dove la supplementazione di vitamina D viene prescritta per ridurre questa patologia.

Ci sono, però, da fare due considerazioni: ultimamente la società medico-scientifica ha intrapreso

campagne d'informazione alla popolazione, intese a ridurre l'esposizione alla luce ultravioletta per ridurre il rischio di cancro alla pelle. Bisogna ricordare che i dermatologi e gli oncologi ci consigliano la necessità di esporsi al sole con cautela e con l'utilizzo di creme protettive, che fortemente riducono la produzione di vitamina D a livello della cute.

In secondo luogo la vitamina D è stata solo di recente studiata più approfonditamente, nuove ricerche sostengono l'importanza di questa vitamina non solo riguardo alle sue funzioni "scheletriche" di regolatore dell'omeostasi del calcio, ma anche in relazione a tutta una nuova serie di patologie (4-7). Per questo motivo sarebbe necessario rivedere le dosi giornaliere consigliate di vitamina D, e soprattutto sensibilizzare di più la popolazione adulta riguardo ad un corretto stato vitaminico D.

L'obesità è il principale fattore di rischio per molte patologie comuni e in grande diffusione come le malattie cardiovascolari, il diabete e malattie metaboliche. La vitamina D è un parametro molto importante da valutare nell'adulto ed in particolare nell'obeso. La nostra alimentazione non può essere sufficiente da sola a garantire un adeguato apporto di questa vitamina, è quindi il momento di considerare oltre ad una correzione dell'alimentazione, favorendo ad esempio cibi

ricchi in vitamina D (quali i pesci grassi, latte, uova e fegato), ma soprattutto una modificazione dello stile di vita. Infatti la causa principale dell'obesità è una vita sedentaria, che a sua volta comporta una sporadica esposizione alla luce solare, che determina in parte la produzione di vitamina D, ecco perché è importantissimo apprezzare l'aria aperta e l'attività fisica.

Se questi cambiamenti non fossero sufficienti bisogna considerare, così come per il lattante anche per la popolazione adulta la supplementazione di vitamina D. In questo senso vi è la necessità di studi clinici ben disegnati che dimostrino un cambiamento positivo in importanti biomarcatori di malattie in risposta ai cambiamenti intenzionali di assunzione di vitamina D e soprattutto che forniscano delle indicazioni più chiare riguardo alle dosi di vitamina D da supplementare per uno stato di salute adeguato.

Bibliografia

- Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del-Valle HB. Dietary Supplement Fact Sheet: Vitamin D. in Office of dietary supplements- National Institute of Health, Ed. National Academy of Sciences 2011.
- Bischof MG, Heinze G, Vierhapper H. Vitamin D status and its relation to age and body mass index. *Horm Res* 2006; 66: 211-5.
- Adami S, Romagnoli E, Carnevale V, et al. Linee guida su prevenzione e trattamento dell'ipovitaminosi D con colecalciferolo. *Reumatismo* 2011; 63: 129-47.
- Maxwell CS, Wood R J. Update on vitamin D and type 2 diabetes. *Nutr Rev* 2011; 69: 291-5.
- Wolden-Kirk H, Overbergh L, Christesen HT, Brusgaard K, Mathieu C. Vitamin D and diabetes: its importance for beta cell and immune function. *Mol Cell Endocrinol* 2011; 347: 106-20.
- Gonzalez C. Vitamin D supplementation: An Update. *U.S. Pharmacist*. 2010; 35: 58-76.
- Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr* 2003; 89: 552-72.
- Borghi MF, Zambelli F, Fontanesi CA, Donadio G, Zavaroni D, Strozzi C. L'importanza dell'indice HOMA nella valutazione dell'insulino-resistenza. *Lygand Assay* 2007; 12: 45-7.
- Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 820-5.
- Mattila C, Knekt P, Mannisto S, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and subsequent risk of type 2 diabetes. *Diabetes* 2007; 30: 2569-70.
- Blum M, Dolnikowski G, Seyoum E, et al. Vitamin D(3) in fat tissue. *Endocrine* 2008; 33: 90-4.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-9.
- Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004; 27: 1487-95.
- Abbasi F, Reaven GM. Comparison of two methods using plasma triglyceride concentration as a surrogate estimate of insulin action in nondiabetic subjects: triglycerides x glucose versus triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol. *Metabolism* 2011; 60: 1673-6.
- McLaughlin T, Reaven G, Abbasi F, et al. Is there a simple way to identify insulin-resistant individuals at increased risk of cardiovascular disease?. *Am J Cardiol* 2005; 96: 399-404.
- Guerrero-Romero F, Simental-Mendoza LE, Gonzalez-Ortiz M, et al. The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. Comparison with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 3347-51.
- Holick MF. Vitamin D deficiency in 2010: health benefits of vitamin D and sunlight: a D-bate. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7:73-5.