

Kan vitamine D diabetes voorkomen bij personen met prediabetes?

Referentie

Pittas AG, Kawahara T, Jorde R, et al. Vitamin D and risk for type 2 diabetes in people with prediabetes. *Ann Intern Med* 2023;176:eL230202. DOI: 10.7326/L23-0202

Duiding

Michel Vanhaeverbeek, LabMeF, Université Libre de Bruxelles.

Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Verlaagt een behandeling met vitamine D in vergelijking met placebo de incidentie van type 2-diabetes bij personen met prediabetes?

Achtergrond

In 3 verschillende duidingen analyseerde Minerva reeds zeer nauwkeurig de verschillende preventiestrategieën voor type 2-diabetes: levensstijlaanpassingen (2016) (1,2), secretagogen (2017) (3,4) of screening en behandeling van prediabetes ('screen and treat') (2018) (5,6). Vitamine D, vooral in de vorm van colecalciferol of vitamine D3, wordt door medici vaak voorgeschreven voor de preventie of de behandeling van aandoeningen die te maken hebben met het fosforcalciummetabolisme (rachitis, osteomalacie, osteoporose) (7). Ook bestaat er een zekere belangstelling voor de extraskeletale effecten van vitamine D. De receptor van de actieve vorm van vitamine D en de noodzakelijke enzymen voor de aanmaak ervan zijn immers sterk aanwezig in tal van organen (8). Tot slot is vitamine D in verband gebracht met insulineresistentie, obesitas, type 2-diabetes en metabool syndroom (9). Toch konden 3 gerandomiseerde studies die het preventieve effect van vitamine D voor diabetes onderzochten geen significante resultaten opleveren (10-12).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review met meta-analyse van individuele gegevens (13).

Geraadpleegde bronnen

- Medline, Embase en ClinicalTrials.gov.

Geselecteerde studies

- dubbelblinde gerandomiseerde studies
- interventie: vitamine D (oraal vitamine D in alle vormen of eldecalcitol - synthetisch analoog van calcitriol)
- comparator: placebo
- duur: minstens 2 jaar
- in totaal 3 studies geselecteerd (van de 4 105 geciteerde).

Bestudeerde populatie

- volwassenen ouder dan 18 jaar met prediabetes (volgens de standaard definitie)
- uitsluiting van zwangere vrouwen, ziekenhuispatiënten of patiënten met nierinsufficiëntie
- in totaal includeerden de studies 4 190 deelnemers, waarvan er 2 097 vitamine D kregen; 44% vrouwen; 51% Kaukasiërs, 33% Aziaten en 15% zwarten; bij de rekrutering was de gemiddelde leeftijd 61 jaar, de gemiddelde BMI 30 kg/m² en het gemiddelde serumgehalte aan vitamine D3 25 ng/ml.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: het moment waarop diabetes zich manifesteert (bepaald volgens de internationale criteria)
- secundaire uitkomstmaat: regressie van de glucose-intolerantie, gemeten aan het einde van de opvolging
- ongewenste effecten waaronder nierstenen, hypercalciëmie en hypercalciurie; men harmoniseerde de meeteenheden van de individuele gegevens
- analyses volgens intention-to-treat
- subgroepanalyses volgens vooraf bepaalde criteria.

Resultaten

- na een mediane opvolging van 3 jaar bedroeg de HR voor de incidentie van type 2-diabetes (*primaire uitkomstmaat*) in de groep met vitamine D versus placebo 0,85 (met een 95% BI van 0,75 tot 0,96) en dit na correctie voor leeftijd, geslacht, BMI, etnische afkomst, HbA1c; het absolute risicoverschil was 3,3% (95% BI van 0,6 tot 3,0%) wat neerkomt op een NNT van 30
- een regressie van glucose-intolerantie (*secundaire uitkomstmaat*), gemeten bij het laatste bezoek, zag men bij 271/1 881 deelnemers in de groep met vitamine D tegenover 209/1 889 in de placebogroep (RR van 1,30 met 95% BI van 1,16 tot 1,41)
- de frequentie van de vooraf bepaalde ongewenste gebeurtenissen was laag en er was geen significant verschil tussen beide groepen.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat vitamine D bij volwassenen met prediabetes de incidentie van diabetes verlaagt.

Financiering van de studie

Het was geen directe financiering voor deze meta-analyse.

Belangenconflicten van de auteurs

Meerdere auteurs (waarvan de eerste auteurs van de studies opgenomen in de meta-analyse) genoten meerdere vormen van financiering: overheidsgeld, industrie, mecenaat of privéfinanciering.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze systematische review met meta-analyse werd vooraf geregistreerd in de database PROSPERO, volgens de richtlijnen van PRISMA-IPD (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses for Individual Participant Data). Voor de bepaling van prediabetes en type 2-diabetes volgde men de internationale aanbevelingen. De systematische review is bovendien van een uitstekende methodologische kwaliteit: twee auteurs selecteerden de studies onafhankelijk van elkaar en includeerden uiteindelijk 3 studies van uitstekende kwaliteit, voor de meta-analyse gebruikte men individuele gegevens. Het risico van bias werd ingeschat door 2 onafhankelijke onderzoekers en bij onenigheid zocht men naar consensus onder impuls van een derde onderzoeker. Het risico van bias, ingeschat met de Cochrane-tool, was laag. De auteurs merken voor de twee studies met coledcalciferol een interactie op tussen de primaire uitkomstmaat en een BMI lager dan de mediaan. Deze interactie werd niet waargenomen voor eldecalcitol. Voor deelnemers die coledcalciferol kregen, was de HR van de primaire uitkomstmaat sterker verlaagd voor patiënten die een hoog serumgehalte bereikten voor 25-OH-vitamine D. Deze argumenten pleiten voor een hoog niveau van bewijs van de waargenomen resultaten.

Bespreking van de resultaten

Ook al verschillen de bestudeerde populaties in etniciteit (een van de cohorten is Japans) en in BMI, zijn de waargenomen HR's verbazingwekkend vergelijkbaar. De classificatie van de deelnemers is perfect en de gebruikte doses van vitamine D zijn gebruikelijk (eldecalcitol is niet beschikbaar in

België). We merken echter wel op dat de werking van vitamine D niet werd vergeleken met interventies die bekend staan als zeer doeltreffend voor de preventie van type 2-diabetes (3-7,14). Deze interventies werden in de 3 geselecteerde studies trouwens niet expliciet geactiveerd. Bovendien is de omvang van het waargenomen effect zeer zwak: de ondergrens van het BI van de absolute risicodaling bedroeg 0,6%, waardoor de NNT zou kunnen oplopen tot 167, wat sterk afwijkt van de gepubliceerde NNT van 30. Bovendien gaat het dan nog om de meest gunstige context waarin een effect van vitamine D kan worden aangetoond. We merken hierbij op dat de resultaten alleen gelden voor patiënten met prediabetes en niet veralgemeend kunnen worden naar de algemene populatie.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Noch NICE, noch de American Diabetes Association, noch de Haute Autorité de Santé hebben aanbevelingen gepubliceerd over vitamine D ter preventie van type 2-diabetes bij patiënten met prediabetes.

Besluit van Minerva

Deze systematische review met meta-analyses van goede kwaliteit toont aan dat de incidentie van type 2-diabetes bij patiënten met prediabetes afneemt door toevoeging van vitamine D. Er bestaat echter nog onzekerheid over de werkelijke omvang van het effect en ook de klinische omstandigheden van de bestudeerde patiënten is nog onvoldoende duidelijk.

Referenties

1. Wens J. Effect na 15 jaar van leefstijlaanpassingen of metformine op de ontwikkeling van type 2-diabetes mellitus? Minerva Duiding 18/05/2016.
2. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:866-75. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00291-0
3. Richard T. Nut van insulinesecretagogen bij personen met verhoogd risico van type 2-diabetes? Minerva Duiding 15/11/2017.
4. Hemmingsen B, Sonne DP, Metzendorf MI, Richter B. Insulin secretagogues for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in persons at increased risk for the development of type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2016, Issue 10. DOI: 10.1002/14651858.CD012151.pub2
5. Vanhaeverbeek M. Is opsporing en behandeling van prediabetes effectief voor de preventie van type 2-diabetes? Minerva Duiding 1/04/2018.
6. Barry E, Roberts S, Oke J, et al. Efficacy and effectiveness of screen and treat policies in prevention of type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of screening tests and interventions. *BMJ* 2017;356:i6538. DOI: 10.1136/bmj.i6538
7. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81. DOI: 10.1056/NEJMra070553
8. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, et al. Skeletal and extraskeletal actions of vitamin D: current evidence and outstanding questions. *Endocr Rev* 2019;40:1109-51. DOI: 10.1210/er.2018-00126
9. Wimalawansa SJ. Associations of vitamin D with insulin resistance, obesity, type 2 diabetes, and metabolic syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2018;175:177-89. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2016.09.017
10. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan P, et al. Vitamin D supplementation and prevention of type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;381:520-30. DOI: 10.1056/NEJMoa1900906
11. Jorde R, Sollid ST, Svartberg J, et al. Vitamin D 20,000 IU per week for five years does not prevent progression from prediabetes to diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:1647-55. DOI: 10.1210/jc.2015-4013
12. Kawahara T, Suzuki G, Mizuno S, et al. Effect of active vitamin D treatment on development of type 2 diabetes: DPVD randomised controlled trial in Japanese population. *BMJ* 2022;377:e066222. DOI: 10.1136/bmj-2021-066222
13. Pittas AG, Kawahara T, Jorde R, et al. Vitamin D and risk for type 2 diabetes in people with prediabetes. *Ann Intern Med* 2023;176:eL230202. DOI: 10.7326/L23-0202
14. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403. DOI: 10.1056/NEJMoa012512