

DIABETUL ȘI VITAMINA D – ACTUALITĂȚI DIN LITERATURA DE SPECIALITATE

Diabetes and vitamin D – news from the specialized literature

Dr. Florian BALTĂ, Dr. Livia MELCIOIU, Dr. Ioana Teodora TOFOLEAN

Vitamina D, așa-numita „vitamină a Soarelui”, a devenit în ultimii ani o temă de interes major în lumea medicală, datorită numeroaselor rezultate din literatura de specialitate care o asociază cu o paletă largă de condiții și patologii. Deși cercetarea efectuată pe acest subiect se bazează în special pe studii epidemiologice de tip observațional, care generează ipoteze fără a le proba causalitatea, McCollum și colaboratorii săi demonstrează încă din secolul XX rolul determinant al vitaminei D în homeostazia calciului și a osului (1-5). Funcțiile non-clasice ale vitaminei D, ce ilustrează importanța sa extinsă în fiziologia organismului uman, sunt studiate și devin evidente abia în ultimele decenii. Vitamină liposolubilă din familia secosteroidelor, aceasta este sintetizată de celulele sistemului imunitar, jucând un rol important în apărarea organismului împotriva infecțiilor pe de o parte (6,7), și având activitate anti-proliferativă, anti-canceroasă în diferite modele celulare pe de altă parte (8-10). Niveluri scăzute ale vitaminei D se asociază cu o incidență crescută a bolilor inflamatorii și autoimune (11), a afecțiunilor cardiovasculare (12,13), a diabetului zaharat (14) și cu un risc crescut de obezitate (15) și de mortalitate în general (16).

Vitamina D se găsește în natură sub mai multe forme, dintre care două majore: ergocalciferol (vitamina D₂) cu origine vegetală (în special în ciuperci și drojdii) și colecalciferol (vitamina D₃) ce provine din produse animale, precum peștele gras, carnea de bovine sau gălbenușul de ou (17). Diferența structurală dintre cele două forme se remarcă la analiza chimică atentă a catenei laterale. Sursele alimentare sunt de cele mai multe ori insuficiente cantitativ pentru asigurarea unui nivel seric optim (18),

motiv pentru care un procent semnificativ de vitamina D₃ este sintetizat din 7-dehidrocolesterol la nivelul pielii, non-enzimatic, sub acțiunea UVB cu lungimea de undă cuprinsă între 270 și 300 nm. Atât vitamina D₂ cât și vitamina D₃ din surse endo- sau exogene sunt forme biologice inactive, fiind necesară metabolizarea enzimatică a acestora. Datorită structurii liposolubile, circulația serică este asigurată prin legarea de o α 1-globulină specifică – proteina transportoare a vitaminei D. Prima hidroxilare se produce la nivel hepatic, sub acțiunea 25-hidroxilazei, obținându-se un metabolit intermediar cu activitate biologică limitată, 25-OH vitamina D (calcidiolul). Ulterior, acesta este transportat la nivel renal, unde sub acțiunea α 1-hidroxilazei rezultă α 1,25-(OH)₂ vitamina D (calcitriolul), etapă determinantă de viteză a metabolismului vitaminei D, în concordanță cu nivelul seric al parathormonului, calciului și fosfaților (2). Inactivarea formelor intermediare, respectiv active ale vitaminei D se realizează prin 24-hidroxilare, prin mecanisme de feed-back negativ (19).

Vitamina D și diabetul zaharat

Studii recente susțin ipoteza implicării deficitului de vitamină D în etiopatogenia diabetului zaharat de tip 1 și 2, plecând de la observația existenței receptorilor pentru vitamina D și a 1- α hidroxilazei în celulele β -pancreatice, secretante de insulină (20). Deficitul de vitamină D duce la scăderea secreției de insulină, iar administrarea acesteia îmbunătățește toleranța la glucoză și rezistența la insulină (21-23). Se remarcă un mecanism indirect prin care vitamina D stimulează secreția de insulină, mediat de normalizarea concentrației de calciu extracelular și a

fluxurilor acestui ion prin membranele celulare (24). Alte căi de semnalizare ale vitaminei D includ stimularea expresiei receptorilor pentru insulină, îmbunătățesc transportul glucozei dependent de insulină și au un efect direct asupra citokinelor, ameliorând sindromul inflamator sistemic (24).

Vitamina D și diabetul zaharat tip 2

Există numeroase studii care încearcă să determine relația dintre vitamina D și diabetul zaharat. O metaanaliză publicată de Pittas și colab. (24) arată că deficitul de vitamina D și de calciu pot crește riscul de diabet zaharat tip 2, iar administrarea de suplimente sau creșterea aportului alimentar al acestora pot îmbunătăți metabolismul glicemic. S-au găsit niveluri scăzute de vitamina D la pacienții cu alterarea toleranței la glucoză și la cei nou diagnosticați cu diabet zaharat tip 2 sugerând că aceasta poate fi asociată cu riscul mai mare de diabet zaharat la anumite populații (25). Un studiu observațional efectuat pe o durată de 20 ani (26) a găsit un risc mai mare de apariție a diabetului zaharat tip 2 la femeile cu nivel scăzut de vitamina D, iar administrarea de vitamina D > 800 UI/zi și calciu 1.000 mg/zi au scăzut riscul de apariție a acestuia cu 33%. Un alt studiu (27) a arătat că normalizarea nivelului de vitamina D a scăzut cu 55% riscul de apariție a diabetului zaharat de tip 2.

Din păcate, la fel ca și în alte afecțiuni, corelația dintre vitamina D și diabetul zaharat are dovezi limitate, pentru că majoritatea studiilor observaționale nu iau în considerare și alți factori asociați, în timp ce studiile intervenționale sunt de scurtă durată și efectuate pe un număr relativ redus de pacienți (28).

Vitamina D pare totuși să aibă un rol important în etiopatogenia diabetului zaharat tip 2 prin influențarea rezistenței la insulină și a funcției celulelor β pancreatice (29) și a fost indicată evaluarea nivelului vitaminei D la pacienții cu nivel crescut al hemoglobinei glicozilate (30).

Un studiu recent randomizat, dublu orb, efectuat de Lemieux și colab. (31) a arătat că administrarea timp de 6 luni a vitaminei D3 5.000 UI/zi la pacienții cu risc crescut de dezvoltare a diabetului și la cei cu diabet zaharat tip 2 nou diagnosticați a crescut în mod semnificativ sensibilitatea periferică la insulină și funcția celulelor β pancreatice, sugerând că vitamina D poate încetini deteriorarea metabolică.

Vitamina D și diabetul zaharat tip 1

Studiile observaționale sugerează că vitamina D este, de asemenea, corelată cu riscul de apariție a diabetului zaharat tip 1.

Există studii (32,33) care corelează diabetul zaharat tip 1 cu localizarea geografică în funcție distanța față de ecuator, observându-se că în zonele calde prevalența diabetului de tip 1 este aproape nulă. S-a sugerat că expunerea la radiațiile UVB și implicit producerea de vitamina D scade riscul de apariție a diabetului tip 1.

Studiul EURODIAB (34) a arătat că suplimentarea vitaminei D în copilărie scade riscul de apariție a diabetului zaharat tip 1, corelația păstrându-se și când s-au luat în considerare alți factori (greutatea la naștere, durata alăptării, vârsta mamei și localizarea centrului de studiu). Hypponen și colab. (35) consideră că administrarea de 2.000 UI/zi de vitamina D scade riscul de apariție a diabetului și sugerează că suplimentarea aportului de vitamina D în primul an de viață poate fi crucială în prevenția apariției diabetului zaharat tip 1.

O metaanaliză efectuată de Zipitis și colab. (36) arată că administrarea vitaminei D la copii scade riscul de apariție a diabetului zaharat tip 1 cu 29%, această scădere fiind corelată și cu administrarea de doze mai mari și pe durate mai mari. Totuși, sunt necesare studii suplimentare pentru a stabili doza, durata și perioada optimă de administrare a suplimentelor de vitamină D.

S-a demonstrat că nivelul vitaminei D la gravide și la femeile care alăptează se corelează cu nivelul vitaminei D la copii (37,38). Gregory și colab. (39) au arătat că un nivel adecvat de vitamina D la mame scade riscul de apariție a diabetului zaharat de tip 1 la copii și a sugerat determinarea și eventual corectarea nivelului de vitamină D al femeilor gravide și mamelor care alăptează.

Momentan nu se știe însă dacă susceptibilitatea genetică pentru diabet zaharat tip 1 determină un risc mai mare de apariție a deficitului de vitamina D sau dacă deficitul de vitamina D crește riscul de diabet zaharat de tip 1 (40).

Studiul observațional efectuat de Aljabri și colab. (41) a sugerat că administrarea a 4.000 UI/zi vitamina D3 și 1.200 mg/zi calciu la pacienții cu diabet zaharat tip 1 determină o îmbunătățire a controlului glicemiei.

În concluzie, deși mecanismele prin care vitamina D duce la ameliorarea statusului glicemic nu sunt pe deplin înțelese, studiile efectuate atât pe subiecți umani cât și pe animale susțin suplimentarea corectă cu vitamina D, în vederea scăderii incidenței diabetului de tip 1 și posibil de tip 2 și în scopul îmbunătățirii controlului metabolic al acestor pacienți (42).

BIBLIOGRAFIE

1. McCollum EV, Simmonds N, Becker JE, Shipley, PG. Studies on experimental rickets. *Nutr. Rev.* 1975; 33, 48–50.
2. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007; 357:266–281.
3. Chapuy MC, Schott AM, Garnero P, Hans D, Delmas PD, Meunier J. Healthy elderly French women living at home have secondary hyperparathyroidism and high bone turnover in winter. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81:1129–1133.
4. Bakhtiyarova S, Lesnyak O, Kyznesova N, Blankenstein MA, Lips P. Vitamin D status among patients with hip fracture and elderly control subjects in Yekaterinburg, Russia. *Osteoporos Int.* 2006; 17:441–446.
5. Larsen ER, Mosekilde L, Foldspang A. Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: a pragmatic population-based 3-year intervention study. *J Bone Miner Res.* 2004; 19:370–378.
6. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA Jr. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med.* 2009; 169:384–390.
7. McNally JD, Leis K, Matheson LA, Karuananyake C, Sankaran K, Rosenberg AM. Vitamin D deficiency in young children with severe acute lower respiratory infection. *Pediatr Pulmonol.* 2009; 44:981–988.
8. Mondul AM, Weinstein SJ, Layne TM, Albanes D. Vitamin D and Cancer Risk and Mortality: State of the Science, Gaps, and Challenges. *Epidemiol. Rev.* 2017; 39:28–48.
9. Grant WG, Garland CF. The association of solar ultraviolet B (UVB) with reducing risk of cancer: multifactorial ecologic analysis of geographic variation in age-adjusted cancer mortality rates. *Anticancer Res.* 2006; 26:2687–2700.
10. Giovannucci E, Liu Y, Rimm EB, Hollis BW, Fuchs CS, Stampfer MJ, Willett WC. Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *J Natl Cancer Inst.* 2006; 98:451–459.
11. Guillot X, Semerano L, Saidenberg-Kermanac'h N, Falgarone G, Boissier MC. Vitamin D and inflammation. *Joint Bone Spine.* 2010; 77:552–557.
12. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, Renner W, Seelhorst U, Wellnitz B, Kinkeldei J, Boehm BO, Weirauch G, Maerz W. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med.* 2008; 168:1340–1349.
13. Ginde AA, Scragg R, Schwartz RS, Camargo CA Jr. Prospective study of serum 25-hydroxyvitamin D level, cardiovascular disease mortality, and all cause mortality in older U.S. adults. *J Am Geriatr Soc.* 2009; 57:1595–1603.
14. Hypponen E, Laara E, Jarvelin M-R, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet.* 2001; 358:1500–1503.
15. Vanlint, S. Vitamin D and Obesity. *Nutrients.* 2013; 5:949–956.
16. Pilz S, Grubler M, Gaksch M, Schwetz V, Trummer C, Hartaigh BÓ, Verheyen N, Tomaschitz A, März W. Vitamin D and Mortality. *Anticancer Res.* 2016; 36:1379–1387.
17. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80:1678S–1688S.
18. Yetley EA. Vitamin D and health in the 21st century: an update assessing the vitamin D status of the US population. *Am J Clin Nutr.* 2008; 88:558S–564S.
19. Luo W, Karpf AR, Deeb KK., Muindi JR., Morrison CD, Johnson CS, Trump DL. Epigenetic Regulation of Vitamin D 24-Hydroxylase/CYP24A1 in Human Prostate Cancer. *Cancer Res.* 2010; 70:5953–5962.
20. Bland R, Markovic D, Hills CE, Hughes SV. Expression of 25-hydroxyvitamin D3-1 alpha-hydroxylase in pancreatic islets. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004; 121:89–90.
21. Parekh D, Sarathi V, Shivane VK, Bandgar TR, Menon PS, Shah NS. Pilot study to evaluate the effect of short-term improvement in vitamin D status on glucose tolerance in patients with type 2 diabetes. *Endocr Pract.* 2010; 16:600–608.
22. Von Hurst PR, Sonehouse W, Coad J. Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in South Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient: a randomized, placebo-controlled trial. *Br J Nutr.* 2010; 103:549–555.
23. Bourlon PM, Billaudel B, Faure-Dussert A. Influence of vitamin D3 deficiency and 1,25 dihydroxyvitamin D3 on de novo insulin biosynthesis in the islets of the rat endocrine pancreas. *J Endocrinol.* 1999; 160:87–95.
24. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endo Metab.* 2007; 92:2017–2029.
25. Scragg R, Holdaway I, Singh V, Metcalf P, Baker J, Dryson E. Serum 25-hydroxyvitamin D3 levels decreased in IGT and diabetes. *Diabetes Res Clin Prac.* 1995; 27:181–188.
26. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T, Van Dam RM, Willett WC, Manson JE, Hu FB. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care.* 2006; 29:650–656.
27. Parker J, Hashmi O, Dutton D, Mavrodaris A, Stranges S, Kandala NB, Clarke A, Franco OH. Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis. *Maturitas.* 2010; 65:225–236.
28. Schwallenberg G. Vitamin D and diabetes: improvement of glycemic control with vitamin D3 repletion. *Can Fam Phys.* 2008; 54:864–866.
29. Kayaniyl S, Vieth R, Retnakaran R, Knight JA, Qi Y, Gerstein HC, Perkins BA, Harris SB, Zinman B, Hanley AJ. Association of vitamin D with insulin resistance and β -cell dysfunction in subjects at risk for type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2010; 33:1379–1381.
30. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention: National Health and Nutrition Examination Survey data: survey operations manuals, brochures, and consent documents: 2003–2006 (article online). Available from <http://www.cdc.gov/nchs/nhanes.htm>.
31. Lemieux P, Weisnagel SJ, Caron AZ, Julien AS, Morisset AS, Carreau AM, Poirier J, Tchernof A, Robitaille J, Bergeron J, Marette A, Vohl MC, Gagnon C. Effects of 6-month vitamin D supplementation on insulin sensitivity and secretion: a randomised, placebo-controlled trial. *European Journal of Endocrinology.* 2019; 181:287–299.
32. Adams JS, Clemens TL, Parrish JA, Holick MF. Vitamin-D synthesis and metabolism after ultraviolet irradiation of normal and vitamin-D-deficient subjects. *N Engl J Med.* 1982; 306:722–725.
33. Mohr SB, Garland CF, Gorham ED, Garland FC. The association between ultraviolet B irradiance, vitamin D status, and incidence rates of type 1 diabetes in 51 regions worldwide. *Diabetologia.* 2008; 51:1391–1398.
34. EURODIAB Substudy 2 Study Group. Vitamin D supplement in early childhood and risk for Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia.* 1992; 42:51–54.
35. Hypponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet.* 2001; 358:1500–1503.
36. Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child.* 2008; 93:512–517.
37. Wagner CL, Greer FR, American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding, American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficient in infants, children and adolescents. *Pediatrics.* 2008; 122:1142–1152.
38. Sørensen I et al. Maternal Serum Levels of 25-Hydroxy-Vitamin D During Pregnancy and Risk of Type 1 Diabetes in the Offspring. *Diabetes.* 2012; 61:175-178.
39. Gregory JM, Lilley JS, Misfeldt AA, Buscariollo DL, Russell WE, Moore DJ. Incorporating type 1 diabetes prevention into clinical practice. *Clinical Diabetes.* 2010; 28:61–70.
40. Martin T, Campbell K. Vitamin D and Diabetes. *Diabetes Spectrum.* 2011; 24(2):113-118.
41. Aljabri KS, Bokhari SA, Khan MJ. Glycemic changes after vitamin D supplementation in patients with type 1 diabetes mellitus and vitamin D deficiency. *Ann Saudi Med.* 2010; 30(6):454–458.
42. Danescu LG, Levy S, Levy J. Vitamin D and diabetes mellitus. *Endocr.* 2009; 35:11–17.