

Βιταμίνη D Σακχαρώδης Διαβήτης

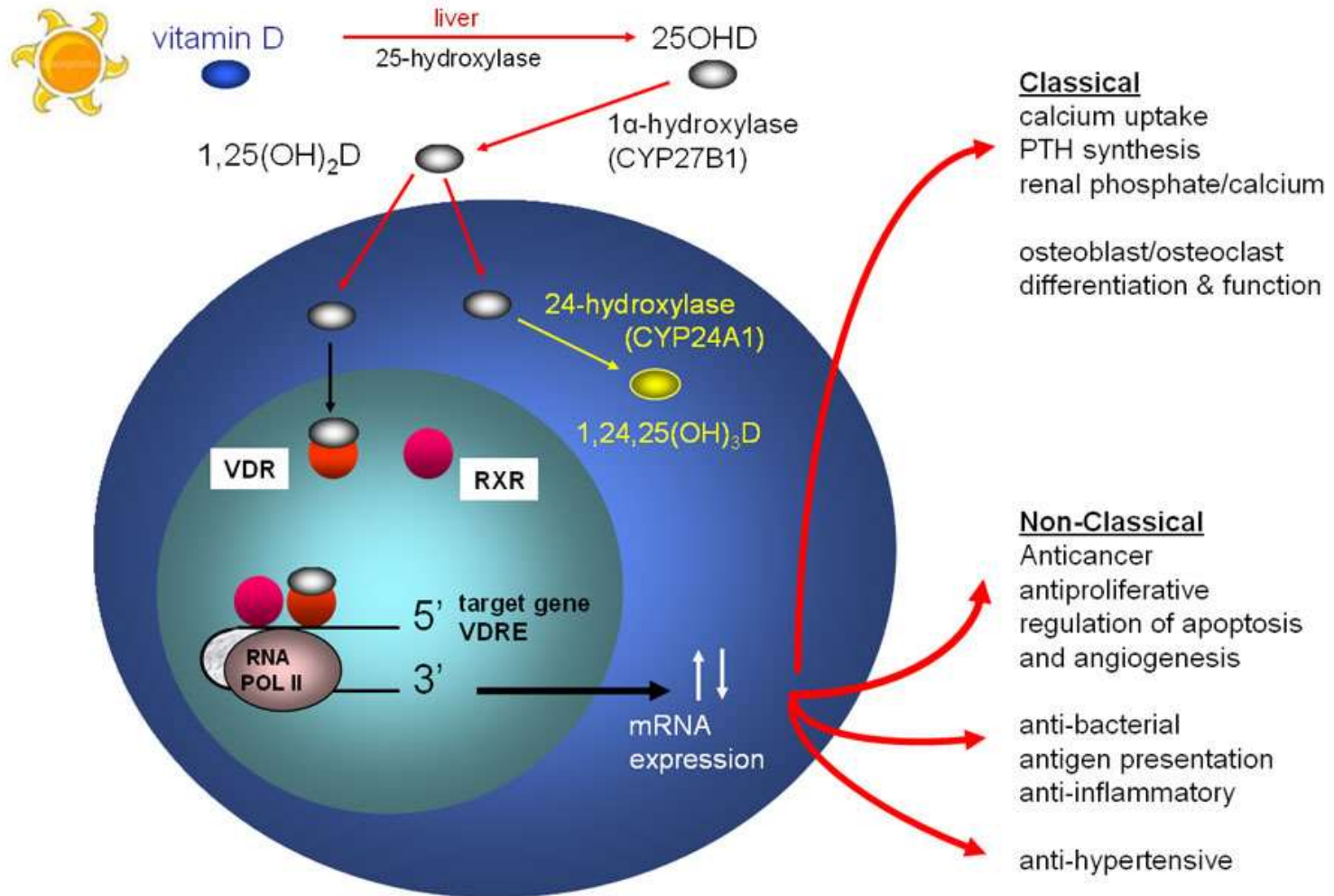
ΠΑΥΛΟΣ Γ. ΔΡΟΓΓΙΤΗΣ, MSc

Διαιτολόγος - Προϊστάμενος Τμήματος Διατροφής

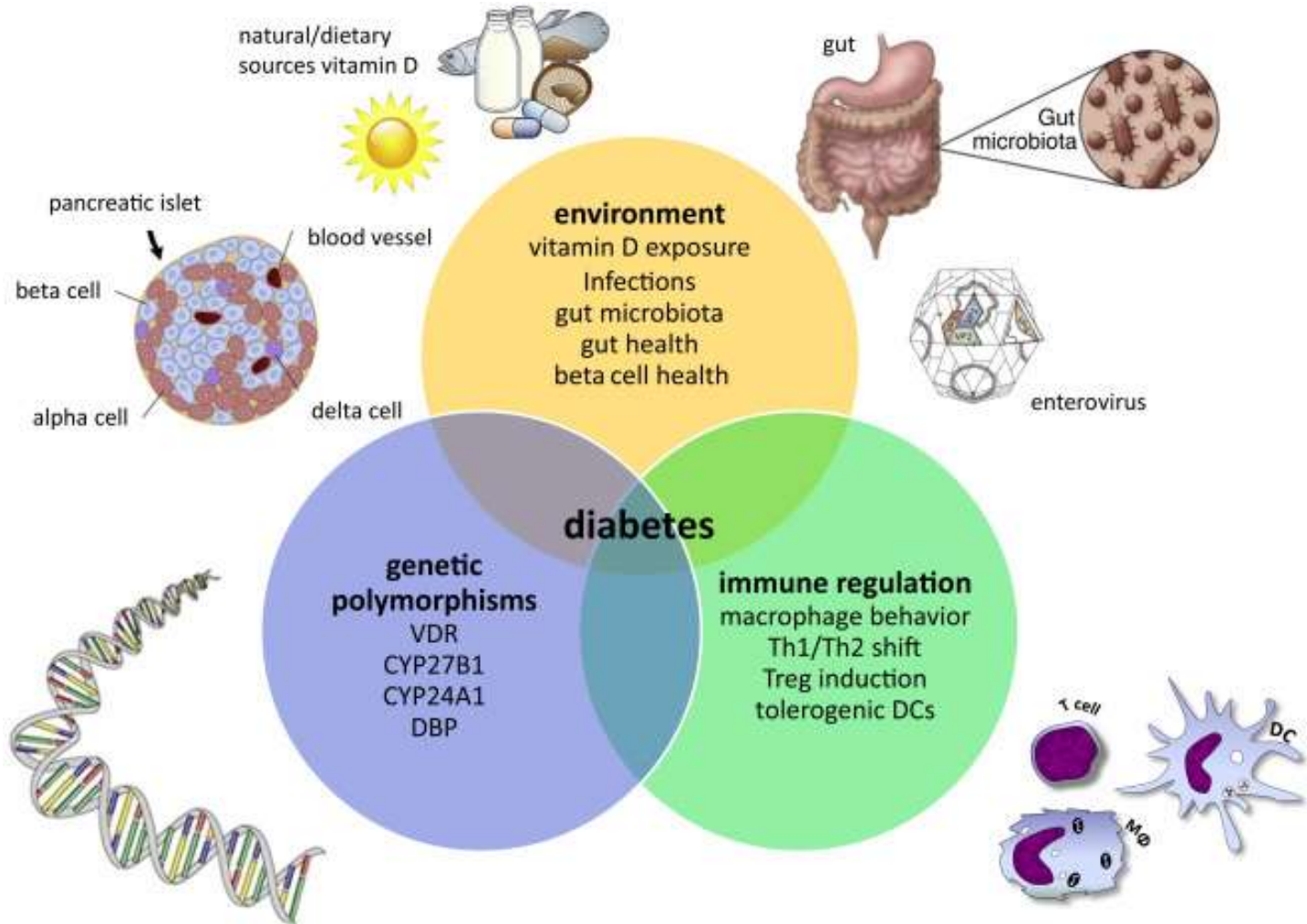
Ψυχιατρικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης (ΓΝΘ Παπανικολάου-ΨΝΘ)

Υποψήφιος Διδάκτωρ Ιατρικής ΑΠΘ, Δ' Παιδιατρική Κλινική ΑΠΘ

Μεταβολισμός βιτ. D



Διαβήτης...μια πολυσύνθετη νόσος



Η αρχική υπόθεση...

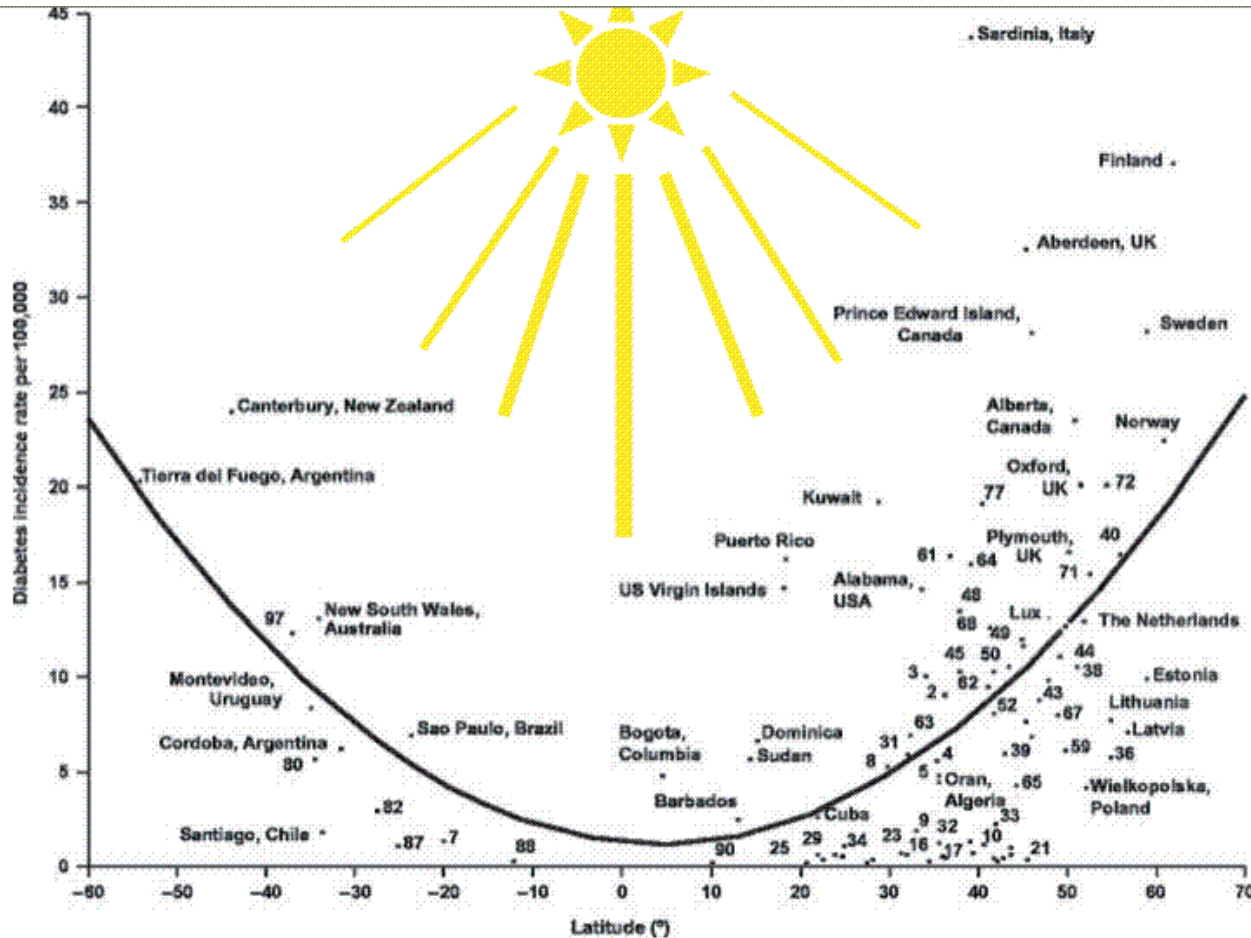


Figure 2. Figure adapted with kind permission from Springer Science+Business Media: Diabetologia “The association between ultraviolet B irradiance, vitamin D status and incidence rates of type 1 diabetes in 51 regions worldwide” 51, 2008, p.1393. Mohr et al.

Βιτ. D & Παθολόγηση ΣΔ2

▶ Ινσουλινοαντίσταση:

1. Παρουσία VDR στο μυϊκό & λιπώδη ιστό (Pludowski P. et al., 2013; Norman AW, 2006).
2. Απευθείας διέγερση του γονιδίου του υποδοχέα της ινσουλίνης (Maestro B et al, 2000).
3. Εξωκυττάρια και ενοδοκυττάρια ρύθμισης επιπέδων Ασβεστίου, πιθανή αυξημένη αποφωσφορυλίωση του GLUT-4, ελάττωση ινσουλινοεξαρτώμενης μεταφοράς γλυκόζης (Draznin B, 1993; Reusch JH et al., 1991).
4. Αύξηση της γονιδιακής έκφρασης του PPAR-δ, αύξηση οξειδωσης λιπαρών οξέων (Dunlop TW, et al. 2005).

▶ Δυσλειτουργία β-κυττάρων:

1. Παρουσία VDR στις παγκρεατικές νησίδες και δυνατότητα παραγωγής Κλασιτριόλης (Johnson JA et al, 1994).
2. Παρουσία μεταβολιτών βιτ. D στον προαγωγέα του γονιδίου του υποδοχέα της ινσουλίνης (Maestro B et al., 2003).
3. Σε πειραματόχωα η Καλσιτριόλη προάγει τη βιοσυνθετική ικανότητα των β-κυττάρων & επιταγχύνει τη μετατροπή της προινσουλίνης σε ινσουλίνη (Bourlon BM et al., 1999, Zeitz U et al., 2003).
4. Μέσω της ρύθμισης των επιπέδων Ασβεστίου στα β-κύτταρα του παγκρέατος, η βιτ. D επηρεάζει τη φυσιολογική έκκριση ινσουλίνης (Pittas AG et al., 2007, Bland R et al., 2004).

▶ Φλεγμονή:

1. Απενεργοποίηση των φλεγμονόδων κυτοκινών - λιποκυτοκινών που σχετίζονται με την ινσουλινοαντίσταση (Pittas AG et al., 2004).
2. Προάγει την έκφραση της καλβιδίνης (προστασία έναντι της απόπτωσης) (Christakos S et al., 2004).

Βιτ. D & Πρόληψη ΣΔ2

- ▶ **Επιδημιολογικές μελέτες:** έχουν συνδέσει τη συχνότητα εμφάνισης ΣΔ με το γεωγραφικό πλάτος και έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία (Norman AW et al., 1980).
- ▶ **Μελέτες παρατήρησης:** αναφέρουν αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ επιπέδων 25(OH)D στον ορό & ινσουλινοαντίστασης ή επιπολασμού ΣΔ2, ανεξάρτητα από τη φυλή (Chiu KC et al., 2004; Hyronnen E et al., 2008; Lu L et al. 2009).
- ▶ **Μελέτες παρέμβασης** με συμπληρωματική χορήγηση βιτ. D δεν δείχνουν τέτοιου είδους συσχέτιση (Avenell A et al., 2009; de Boer IH et al., 2008).
- ▶ **Σε άτομα με προ-διαβήτη**, πρόσφατη **μετανάλυση** 10 **RCTs**, δεν έδειξε στατιστικά σημαντική επίπτωση συμπληρωματικής χορήγησης βιτ. D στους δείκτες ινσουλινοαντίστασης (π.χ HOMA IR) (Poolspup N et al., 2016).
- ▶ **Η συμπληρωματική χορήγηση βιτ. D φαίνεται να έχει θετική επίπτωση σε άτομα με ταυτόχρονη ανεπάρκεια βιτ. D & προ-διαβήτη** (Poolspup N et al., 2016).

Βιτ. D & Γλυκαιμικός έλεγχος ΣΔ2

- ▶ **Μελέτες παρατήρησης:** δείχνουν αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ HbA1c & επιπέδων βιτ. D σε άτομα με ΣΔ2 (Olt S, 2015; Kostoglou I et al., 2013), βελτίωση των επιπέδων γλυκόζης νηστείας πλάσματος, ινσουλίνης & HOMA-IR μετά από θεραπεία με βιτ. D (Talaie A et al, 2013).
- ▶ **Μελέτες παρέμβασης:** δεν επιβεβαιώνουν τα παραπάνω ευρήματα. (George PS et al.,2012).
- ▶ **Μελέτη «SUNNY»:** **DBRCT** μελέτη με 275 άτομα ΣΔ2, έδειξε ότι η συμπληρωματική χορήγηση για 6 μήνες βιτ. D είχε θετικές επιπτώσεις στο γλυκαιμικό έλεγχο μόνο σε ασθενείς με σοβαρή ανεπάρκεια βιτ. D (Krul Poel YH et al., 2015).
- ▶ Από πρόσφατη **μετανάλυση 23 RCTs**, δεν προέκυψε βελτίωση εν γένη του γλυκαιμικού ελέγχου με χορήγηση βιτ. D, παρά μόνο σε όσους είχαν πολύ κακό γλυκαιμικό έλεγχο (Krul Poel YH et al., 2016).
- ▶ Ανάλογες **μελέτες σε ασθενείς ΣΔ2 με συνοδά νοσήματα** (π.χ τελικού σταδίου νεφροπάθεια), είναι ελάχιστες και δεν οδηγούν προς το παρόν σε ασφαλή συμπεράσματα (Ibrahim MA et al., 2015; Perez-Diaz I et al., 2015).

Table 2. Effect of vitamin D supplementation on glucose homeostasis in pre-diabetes or overt type 2 diabetes

Study	Main inclusion criteria	Randomized arms	n	Length of the study, months	Main findings
Forouhi et al. [85]	Nondiabetic hyperglycemia or positive diabetes risk score	Ergocalciferol 100,000 IU/month, Cholecalciferol 100,000 IU/month vs. placebo	340	4	No effect on HbA1c
Barchetta et al. [84]	T2D with NAFLD	Cholecalciferol 2,000 IU/day vs. placebo	65	6	No difference in fasting glycemia, HbA1c, HOMA-IR, HOMA-β
Wagner et al. [98]	Pre-diabetes or diet-treated T2D	Cholecalciferol 30,000 IU/week vs. placebo	44	2	No difference in beta-cell function, insulin sensitivity and glucose tolerance
Sadiya et al. [94]	Vitamin D deficient, obese, T2D	Cholecalciferol 6,000/3,000 IU/day vs. placebo	87	6	No difference in fasting glycemia, HbA1c and C-peptide
Tuomainen et al. [97]	Pre-diabetes	Cholecalciferol 40 μg/day, 80 μg/day vs. placebo	68	5	No difference in glucose homeostasis indicators
Gagnon et al. [88]	25(OH)D ≤55 nmol/L at risk of T2D	Calcium carbonate 1,200 mg and Cholecalciferol 2,000–600 IU to target vs. placebo	95	6	No difference on beta-cell function, insulin sensitivity and secretion. A post-hoc analysis restricted to patients with pre-diabetes showed a significant beneficial effect on insulin sensitivity
Ryu et al. [93]	T2D and hypovitaminosis D	Cholecalciferol 1,000 IU/day + calcium 200 mg/day vs. calcium 200 mg/day	158	6	No difference in insulin resistance
Kampmann et al. [90]	T2D and hypovitaminosis D	Cholecalciferol 280/140 μg/day vs. placebo	16	3	No difference in insulin resistance or HbA1c
Sollid et al. [96]	IFG or IGT	Cholecalciferol 20,000 IU/week vs. placebo	511	12	No difference on glycemic indices 5-year data are expected
Oosterwerff et al. [92]	Overweight, vitamin D deficient subjects with pre-diabetes	Cholecalciferol 1,200 IU/day vs. placebo	130	4	No difference on beta-cell function and insulin sensitivity
Jehle et al. [89]	>10 years of T2D	Cholecalciferol 300,000 IU vs. placebo	55	6	Significant improvement in HbA1c and HOMA-IR
Salehpour et al. [95]	Healthy, overweight/obese women	Cholecalciferol 25 μg/day vs. placebo	77	–	No effect on glycemic indices
Belenchia et al. [85]	Obese adolescents	Cholecalciferol 4,000 IU/day vs. placebo	35	6	Significant effect on fasting insulin, HOMA-IR and leptin-to-adiponectin ratio
Davidson et al. [86]	Pre-diabetes and hypovitaminosis D	Cholecalciferol to target serum 25OHD level of 65–90 ng/mL vs. placebo	109	12	No effect on insulin secretion, insulin sensitivity or the development of diabetes
Mitri et al. [91]	At risk for T2D	Cholecalciferol 2,000 IU/day vs. calcium carbonate 800 mg/day	92	4	Significant effect on beta-cell function

T2D, type 2 diabetes; NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease; HbA1c, glycated haemoglobin; BMI, body mass index; HOMA-IR, homeostatic model assessment, insulin resistance; IFG, impaired fasting glucose; IGT, impaired glucose tolerance.

Vitamin D supplementation and glycemic control in type 2 diabetes patients: A systematic review and meta-analysis

Chunhua Wu, Shanhui Qiu, Xiangyun Zhu, Ling Li*

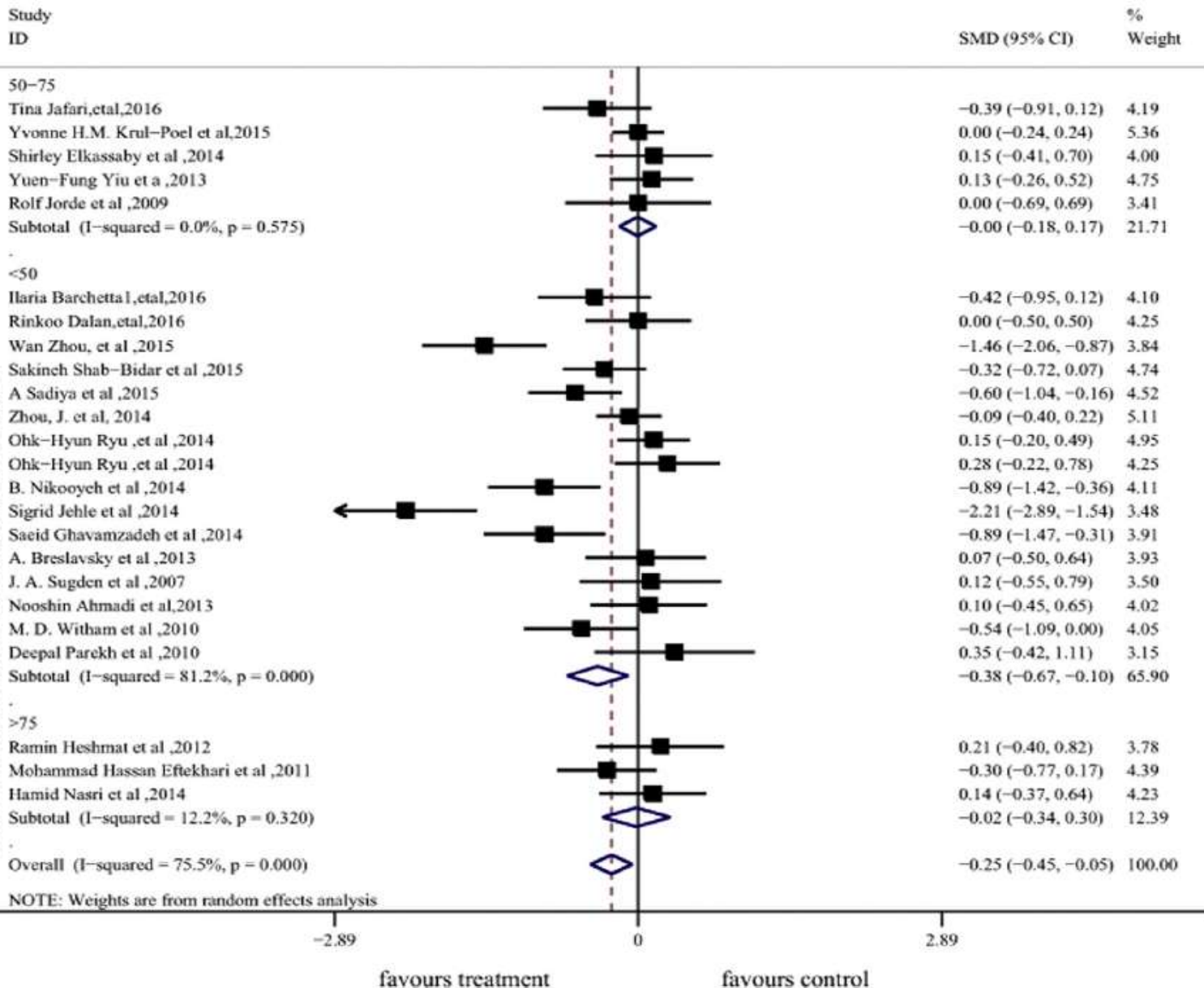


Fig. 2 – Forest plots of meta-analysis of the effect of vitamin D supplementation on HbA1c. Data are pooled SMDs with 95% CIs. HbA1c: hemoglobinA1c; SMD: standardized mean difference, CIs: confidence interval.

Vitamin D supplementation and glycemic control in type 2 diabetes patients: A systematic review and meta-analysis

Chunhua Wu, Shanhu Qiu, Xiangyun Zhu, Ling Li*

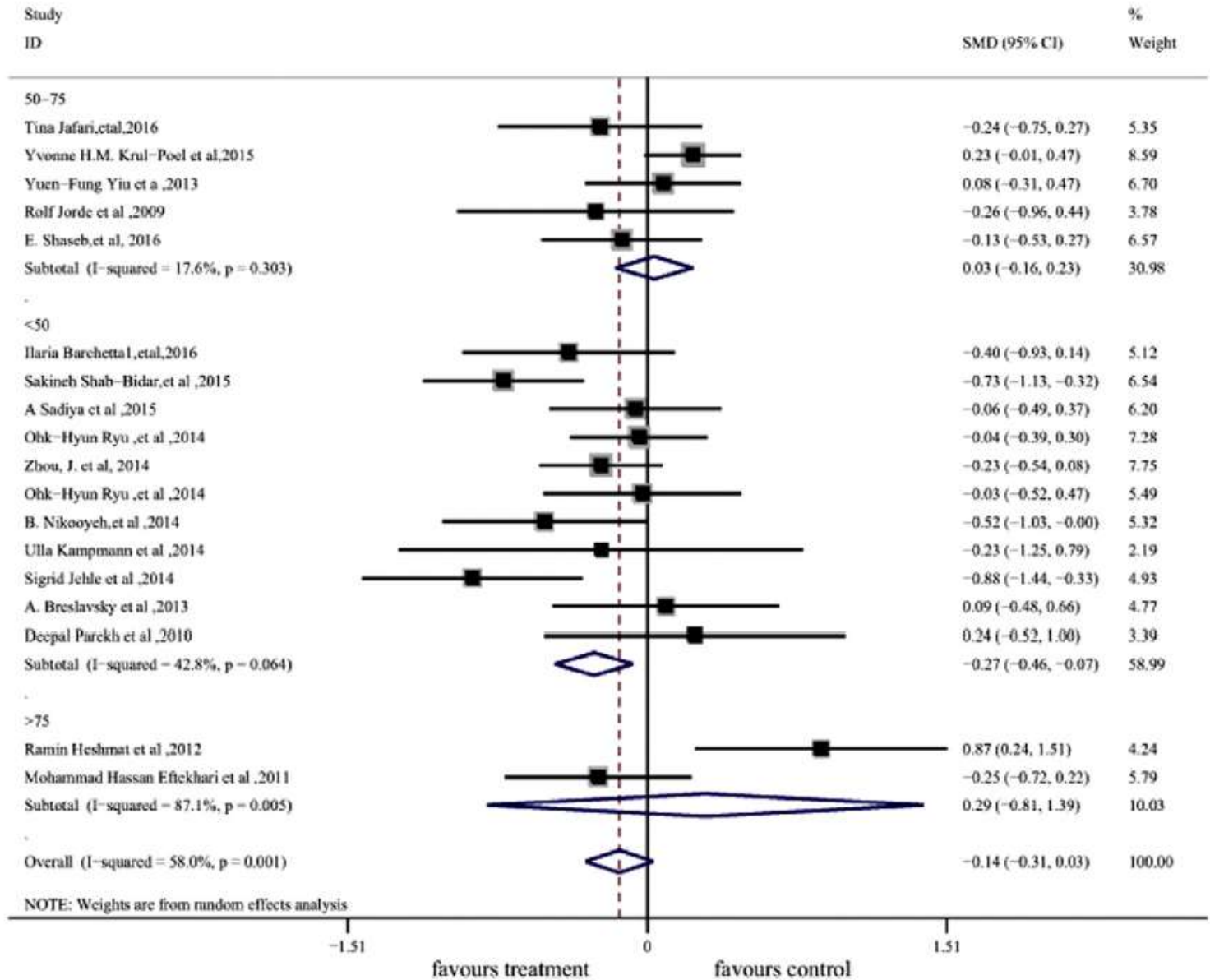


Fig. 3 - Forest plots of meta-analysis of the effect of vitamin D supplementation on FBG. Data are pooled SMDs with 95% CIs. FBG: fasting blood glucose SMD: standardized mean difference, CIs: confidence interval.

Βιτ. D & Παθολογία ΣΔ1

Βιτ. D & Γενετική προδιάθεση:

1. **Πολυμορφισμοί του γονιδίου του VDR (π.χ BsmI, ApaI, FokI, TaqI)** (Garcia D et al., 2007): αντικρουόμενες μελέτες, φαίνεται να υπάρχει αλληλεπίδραση μεταξύ των πολυμορφισμών αυτών, περιβαντολλογικών παραγόντων & φυλής (Tizaoui K et al., 2014).
1. **Πολυμορφισμοί του γονιδίου της VDBP:** χαμηλά επίπεδα VDBP έχουν περιγραφεί σε ασθενείς ΣΔ1, αλλά ο ρόλος τους στην παθολογία του ΣΔ1 δεν έχει διευκρινηστεί ακόμη (Blanton D et al. 2011).
1. **Πολυμορφισμοί των CYP2R1, CYP27B1, DHCR7:** Οι περισσότερες αλλά όχι όλες οι μελέτες επιβεβαιώνουν συσχέτιση με την παθολογία ΣΔ1 (Hussein AG et al., 2012).

Βιτ. D & Παθολογία ΣΔ1 ...

- ▶ **Βιτ. D & Ανοσορυθμιστικός ρόλος:** Τα αποτελέσματα στα πειραματόζωα δεν επαληθεύονται σε ανθρώπινες μελέτες (Takiishi T et al., 2013).

Table 3 Actions of 1,25 (OH)₂D₃ on the immune system

APCs (monocytes, macrophages, dendritic cells)	<ul style="list-style-type: none">Inhibits the expression of class II MHC moleculesInhibits the expression of costimulating molecules (CD40, CD80 and CD86) and other maturation inducing proteins (CD1a and CD83)Increases chemotaxis and phagocytosis of monocytes and cytotoxicity against tumor cells and bacteriaInhibits the maturation of dendritic cellsInhibits antigen presenting capabilityInduces tolerogenic dendritic cells capable of inducing Treg cellsInhibits the release of IL-12 p70Inhibits pro-inflammatory cytokines (IL-1 and TNF) by monocytes and macrophages
T-lymphocytes	<ul style="list-style-type: none">Inhibits T cell proliferation and differentiation, inhibits pro-inflammatory cytokine secretion while enhances anti-inflammatory cytokinesInhibits IL-12, INF-g, IL-2, IL-6 and TNF-βIncreases the production of IL-4, IL-5, IL-10 and TGF-βInhibits activation of antigenspecific T lymphocytesInhibits the expression of FasL by activated T lymphocytes
Bcells	<ul style="list-style-type: none">Inhibits proliferationInhibits plasma differentiationInduces apoptosisInhibits immunoglobulin productionInduces VDR expression
NK cells	<ul style="list-style-type: none">Inhibits IFN-γ

APC, antigen presenting cell; MHC, major histocompatibility complex; IL, interleukin; TNF, tumor necrosis factor; FasL, Fas ligand; IFN-γ, gamma interferon; NK, natural killer

Βιτ. D & Πρόληψη ΣΔ1

- ▶ Μεγαλύτερος κίνδυνος εμφάνισης ΣΔ1 σε παιδιά μητέρων με χαμηλά επίπεδα 25(OH)D στο τελευταίο τρίμηνο της εγκυμοσύνης (Sorensen IM et al., 2012; 2016), αλλά όχι και στο 1^ο τρίμηνο (Miettinen MA et al., 2012).
- ▶ Προοπτική μελέτη των Hyrrönen E et al (2001), κατέδειξε ότι ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης ΣΔ1 στην ηλικία των 30 ετών σε άτομα που κατά την παιδική τους ηλικία λάμβαναν συμπληρωματική θεραπεία βιτ. D ήταν μόλις 0.12 (CI 0.03-0.51) συγκριτικά με όσους δεν λάβαναν συμπλήρωμα.
- ▶ Δεν υπάρχουν αρκετές ανάλογες μελέτες RCTs, σχετικά με την επίδραση της συμπληρωματικής χορήγηση βιτ. D σε εγκυμονούσες και σε παιδιά κατά τα πρώτα στάδια της ζωής τους, όσον αφορά το μελλοντικό κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ1 (Grammatiki M et al., 2017).

Βιτ. D & Γλυκαιμικός έλεγχος ΣΔ1

- ▶ Οι μελέτες παρατήρησης συμφωνούν ότι **διαβητικά άτομα με καλό γυκαιμικό έλεγχο παρουσιάζουν και μεγαλύτερα επίπεδα 25(OH)D3** (Al Sawah S et al., 2016; Lamichhane AP et al., 2015).
- ▶ Στη μελέτη των Aljabri KS et al., (2010), όπου εξετάστηκαν 80 παιδιά και ενήλικες με ΣΔ1, η αναπλήρωση της βιτ. D για 12 εβδομάδες σε ανεπαρκή άτομα οδήγησε στη βελτίωση της HbA1c, ειδικά όταν τα επίπεδα 25(OH)D3 ήταν μεγαλύτερα από 51 nmol/l.
- ▶ **Περισσότερες μελέτες παρέμβασης χρειάζονται** για να μπορεί να προταθεί η συμπληρωματική χορήγηση βιτ. D σε μη καλά ρυθμισένους ασθενείς με ΣΔ1 ή/και με ανεπάρκεια βιτ. D (Grammatiki M et al., 2017).

Table 1. Randomized clinical trial evaluating vitamin D treatment in autoimmune diabetes

Study	Main inclusion criteria	Randomized arms	n	Length of the study, months	Main findings
Shih et al. [50]	T1D for at least 1 year	Cholecalciferol 25,000 IU/week vs. placebo	25	6 + 6*	No improvements in HbA1c, insulin dose and inflammatory markers
Treiber et al. [51]	New-onset T1D	Cholecalciferol 70 UI/kg/day vs. placebo	30	12	Cholecalciferol associated with increased Treg cells suppressive capacity
Joergensen et al. [47]	T1D with diabetic nephropathy	Paricalcitol vs. placebo	48	3 + 3*	No changes in N-terminal probrain natriuretic peptide Slight amelioration in albuminuria
Ataie-Jafari et al. [43]	T1D duration <8 weeks Age 8–15	Alphacalcidol 0.25 µg bid vs. placebo	61	6	Alphacalcidol associated with higher fasting C-peptide and lower insulin dose
Haller et al. [46]	T1D with SCP >0.2 nmol/L	Cholecalciferol 2,000 UI/die +UCB +DHA vs. placebo	15	12	No C-peptide preservation
Gabbay et al. [45]	New-onset T1D FCP >0.2nmol/L	Cholecalciferol 2,000 UI/day vs. placebo	38	18	Cholecalciferol associated with increase in Treg cells and MCP1 levels Subjects on cholecalciferol less likely to progress towards undetectable C-peptide status
Bizzarri et al. [44]	New-onset T1D FCP: >0.25nmol/L	Calcitriol 0.25 µg/day vs. placebo	34	24	No beneficial effects of calcitriol on C-peptide, HbA1c, insulin dose
Walter et al. [52]	New-onset T1D	Calcitriol 0.25 µg/day vs. placebo	40	9 (+9 follow-up)	No beneficial effects of calcitriol on C-Peptide, HbA1c and insulin dose
Li et al. [48]	LADA	Alphacalcidol 0.50 µg/day vs. insulin alone	35	12	Alphacalcidol associated with preservation of FCP and SCP
Pitocco et al. [49]	New-onset T1D	Calcitriol 0.25 µg on alternate day vs. nicotinamide 25 mg/kg	70	12	No differences between groups in FCP, SCP, HbA1c. Calcitriol group experienced a reduction in insulin dose at 3 and 6 months

* Shih et al. [50] and Joergensen et al. [47] had a cross-over study design. T1D, type 1 diabetes; LADA, latent autoimmune diabetes of the adulthood; HbA1c, glycated hemoglobin; FCP, fasting C-peptide; SCP, stimulated C-peptide; UCB, autologous umbilical cord blood transfusion, docosahexaenoic acid.

Βιτ. D & Μικροαγγειακές επιπλοκές ΣΔ

▶ Νεφρική νόσος:

1. Αυξημένος κίνδυνος διαβητικής νεφροπάθειας με ασθενείς με ανεπάρκεια βιτ. D.
2. Η θεραπεία με βιτ. D ελαττώνει την αλβουμινουρία σε διαβητικά άτομα (έως και 18%).
3. Περαιτέρω παρεμβατικές μελέτες απαιτούνται όσον αφορά το όφελος της συμπληρωματικής χορήγησης βιτ. D στην πρόληψη της έππτωσης της νεφρικής λειτουργίας σε διαβητικούς ασθενείς.

▶ Διαβητική Νευροπάθεια:

1. Η συμπληρωματική χορήγηση φαίνεται να βελτιώνει τα νευροπαθητικά συμπτώματα.
2. Χρειάζεται ωστόσο στενή παρακολούθηση της συμπληρωματικής χορήγησης, ειδικά σε ασθενείς με ΣΔ1 λόγω ανεπαρκών στοιχείων.


▶ Διαβητική Αμφιβληστροειδοπάθεια

1. Αυξημένος κίνδυνος διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας με ασθενείς ΣΔ1 με ανεπάρκεια βιτ. D.
2. Οι πολυμορφισμοί του γονιδίου του VDR μπορεί να σχετίζονται με τον κίνδυμο αμφιβληστροειδοπάθειας σε ασθενείς ΣΔ1.
3. Λίγα ανάλογα δεδομένα για ασθενείς με ΣΔ2.
4. Πιθανόν λογική η συμπληρωματική χορήγηση βιτ. D σε ασθενείς ΣΔ1 με ανεπάρκεια.

Βιτ. D & Μακροαγγειακές επιπλοκές ΣΔ

- ▶ Τα επίπεδα 25(OH)D, αποτελούν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα μακροαγγειακών επιπλοκών σε ασθενείς με ΣΔ2 (Grammatiki M et al., 2017).
- ▶ **Μελέτη «FIELD»:** 9524 ασθενείς με ΣΔ2, στα 5 χρόνια παρακολούθησης τα επίπεδα 25(OH)D παρέμειναν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας μακροαγγειακών επεισοδίων. Τιμές 25(OH)D <36 nmol/l σχετίστηκαν με 21% μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης CVD συγκρητικά με τιμές >63 nmol/l (Herrmann M et al., 2015).
- ▶ Ωστόσο **δεν έχει επιβεβαιωθεί συχέτιση** των επιπέδων 25(OH)D με τον επιπολασμό καρδιαγγειακών νοσημάτων **σε ασθενείς ΣΔ1**, όπως φαίνεται και από τη προοπτική **μελέτη «EURODIAB»** στα πρώτα 7-9 χρόνια παρακολούθησης (Engelen L et al., 2015).
- ▶ Η συμπληρωματική χορήγηση βιτ. D όσον αφορά την ελαχιστοποίηση κινδύνου εμφάνισης CVD σε διαβητικούς ασθενείς, χρήζει περαιτέρω μελέτης (Grammatiki M et al., 2017; 2018).

Μεγάλες RCTs μελέτες σε εξέλιξη...

- ▶ The vitamin D and type 2 diabetes (**D2d**) study (ClinicalTrials.gov Identifier NCT01942694).
 - ▶ The VITamin D and OmegA-3 TriaL (**VITAL**) (ClinicalTrials.gov Identifier NCT01633177).
 - ▶ The vitamin D for established type 2 diabetes (**DDM2**) (ClinicalTrials.gov Identifier NCT01736865).
- 

Εν κατακλείδι...

- ▶ Τα ενθαρρυντικά στοιχεία από τις μελέτες σε ζώα, επιδημιολογικές και παρατήρησης σε διαβητικούς ασθενείς, δεν φαίνονται να επιβεβαιώνονται από πρόσφατες RCTs μελέτες, παρά την ανομοιογένεια των τελευταίων.
- ▶ Προς το παρόν ο τακτικός έλεγχος των επιπέδων βιτ. D σε διαβητικά άτομα δε τεκμηριώνεται πλήρως, αλλά ασθενείς ΣΔ1 & ΣΔ2 με ανεπάρκεια βιτ. D καλό είναι να τίθενται σε συμπληρωματική θεραπεία με βάση τις συστάσεις για το γενικό πληθυσμό.
- ▶ Αξίζει μελλοντικά να διερευνηθεί η αλληλεπίδραση μεταξύ βιτ. D & άλλων οστικών ορμονών όπως Σκληροσίνης, Οστεοποντίνης, Οστεοπροτεγερίνης & Φρακταλίνης, που φαίνεται να εμπλέκονται στην ινσουλινοαντίσταση (Gioustina A et al., 2018).



Μήπως τα επίπεδα βιτ. D είναι απλά ένας δείκτης υγείας στην περίπτωση του ΣΔ & όχι ένας αιτιολογικός παράγοντας;;



ΣΑΣ ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ!!

