

Ο ρόλος της βιταμίνης D στο σακχαρώδη διαβήτη

Α. Παπαζαφειροπούλου, Ι. Παπαγεωργίου, Δ. Σφαντού, Α. Μελιδώνης

Α' Παθολογική Κλινική και Διαβητολογικό Κέντρο, ΓΝ Πειραιά «Γζάνειο»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η βιταμίνη D συμμετέχει σε πολλούς παθογενετικούς μηχανισμούς τόσο για το σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 όσο και τον τύπου 2, όπως είναι η δυσλειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος, η διαταραχή της δράσης της ινσουλίνης και η συστηματική φλεγμονή. Μελέτες παρατήρησης ασθενών-μαρτύρων έδειξαν ότι η χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D στην εγκυμοσύνη ή στην παιδική ηλικία σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο επίπτωσης του διαβήτη τύπου 1. Σε μελέτες παρατήρησης αναφέρεται συσχέτιση μεταξύ ανεπάρκειας της βιταμίνης D και της επίπτωσης του διαβήτη τύπου 2. Σε ενήλικες με διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη η βιταμίνη D ενδέχεται να επιβραδύνει την εξέλιξη σε διαβήτη.



Λέξεις ευρετηρίου: βιταμίνη D, σακχαρώδης διαβήτης



Παραπομπή

Α. Παπαζαφειροπούλου, Ι. Παπαγεωργίου, Δ. Σφαντού, Α. Μελιδώνης. Ο ρόλος της βιταμίνης D στο σακχαρώδη διαβήτη. Επιστημονικά Χρονικά 2016; 21(2): 137-146

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η επίπτωση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2) αυξάνεται με ανησυχητικό ρυθμό σε παγκόσμιο επίπεδο. Η δυσλειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος, η αντίσταση στην ινσουλίνη και η συστηματική φλεγμονή αποτελούν βασικούς παθογενετικούς μηχανισμούς στην εμφάνιση και εξέλιξη του ΣΔ2. Εκτός όμως

από τους τρεις αυτούς βασικούς παθογενετικούς μηχανισμούς, είναι ιδιαίτερα σημαντική η κατανόηση του ρόλου που ενδεχομένως να έχουν και άλλοι τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου, οι οποίοι ενδέχεται να συμβάλλουν στην παθογένεια του ΣΔ2. Πειραματικά αλλά και επιδημιολογικά δεδομένα έδειξαν ότι η παχυσαρκία, η άσκηση, η κατανάλωση

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ

αλκοόλ, το κάπνισμα και ιδιαίτερα οι διατροφικές συνήθειες του ατόμου μπορούν επίσης να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια του ΣΔ2. Όσον αφορά τους διατροφικούς παράγοντες, σχετικά πρόσφατα βρέθηκε η παρουσία ισχυρής συσχέτισης μεταξύ αντίστασης στην ινσουλίνη και ανεπάρκειας της βιταμίνης D. Συγκεκριμένα βρέθηκε ότι η βιταμίνη D ασκεί τόσο *in vitro* όσο και *in vivo* επιδράσεις στα β-κύτταρα του παγκρέατος και στην ευαισθησία στην ινσουλίνη. Συνεπώς σκοπός της παρούσα ανασκόπησης είναι η σύννοψη των υπάρχοντων βιβλιογραφικών δεδομένων σχετικά με τη συσχέτιση της βιταμίνης D και του ΣΔ2.

ΒΙΤΑΜΙΝΗ D ΚΑΙ ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ

Πρόσφατα, αυξήθηκε το ερευνητικό ενδιαφέρον όσον αφορά τις μη κλασικές θέσεις δράσεις της βιταμίνης D, βάσει ευρημάτων τα οποία δείχνουν την ύπαρξη υποδοχέων της βιταμίνης D σε ιστούς εκτός από τα οστά, το έντερο και τους νεφρούς [1]. Επιπλέον, αρκετές μελέτες έχουν δείξει τη συμμετοχή της βιταμίνης D στην παθογένεια των καρδιαγγειακών νοσημάτων [2], του καρκίνου [3] και του μεταβολικού συνδρόμου [4]. Πολλές συγχρονικές μελέτες έδειξαν μία σημαντική, αλλά όχι σταθερή, αύξηση του κινδύνου εμφάνισης ΣΔ2 καθώς και διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης σε καταστάσεις έλλειψης βιταμίνης D [5, 6]. Τα αποτελέσματα μελέτης που αφορούσε μία κοινότητα ηλικιωμένων στην Ολλανδία [7] έδειξαν ότι άτομα με επίπεδα 25(OH) βιταμίνης D χαμηλότερα των 50 nmol/l έχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης

μεταβολικού συνδρόμου σε σύγκριση με τα άτομα που είχαν υψηλότερα επίπεδα 25(OH) βιταμίνης D πλάσματος. Δεδομένα από τη συγχρονική μελέτη NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) III [8] κατέδειξαν μία αντίστροφη σχέση μεταξύ επιπέδων βιταμίνης D και επίπτωσης ΣΔ2, δείχνοντας το ρόλο της βιταμίνης D στην παθογένεια της αντίστασης στην ινσουλίνη. Ωστόσο, μία προοπτική μελέτη [9] στο γενικό πληθυσμό της Δανίας έδειξε ότι χαμηλά επίπεδα της 25(OH) βιταμίνης D δε σχετίζονται σημαντικά με την επίπτωση του διαβήτη μετά από στάθμιση των συγχυτικών παραγόντων.

ΒΙΤΑΜΙΝΗ D ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

Οι υπάρχουσες μελέτες δείχνουν ότι η συσχέτιση μεταξύ χαμηλών επιπέδων 25(OH) βιταμίνης D και μεταβολικού συνδρόμου είναι περισσότερο σαφής σε υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα παρά σε φυσιολογικού βάρους άτομα [10]. Η παραπάνω συσχέτιση επιβεβαιώθηκε από την μελέτη των Blum και συν. [11], οι οποίοι μέτρησαν τις συγκεντρώσεις της 25(OH) βιταμίνης D στον ορό και στον υποδόριο λιπώδη ιστό παχύσαρκων ατόμων, τα οποία είχαν υποβληθεί σε χειρουργείο γαστρικής παράκαμψης, καταδεικνύοντας την ύπαρξη μίας αντίστροφης σχέσης μεταξύ των επιπέδων της 25(OH) βιταμίνης D με το σωματικό βάρος και την παχυσαρκία. Σε μία πρόσφατη μελέτη βρέθηκε η παρουσία ισχυρής σχέσης μεταξύ των επιπέδων της 25(OH) βιταμίνης D και της παρουσίας παχυσαρκίας σε ασθενείς με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών· συγκεκριμένα η έλλειψη της βιταμίνης D δεν παρουσίαζε

άμεση συσχέτιση με την εμφάνιση αντίστασης στην ινσουλίνη, αλλά η παρουσία της παχυσαρκίας θεωρήθηκε ο καλύτερος προβλεπτικός παράγοντας για τα επίπεδα της 25(OH) βιταμίνης D [12]. Είναι γνωστό ότι τα παχύσαρκα άτομα έχουν μικρότερη έκθεση στο ηλιακό φως επειδή ασκούνται και κινούνται λιγότερο σε σύγκριση με τα νορμοβαρή άτομα [13]. Οι Wortsman και συν. [14] στην προσπάθεια να εξηγήσουν το μηχανισμό για την παρουσία χαμηλών επιπέδων 25(OH) βιταμίνης D στην παχυσαρκία, έκαναν την υπόθεση ότι η παχυσαρκία θα μπορούσε είτε να μεταβάλλει την παραγωγή της 25(OH) βιταμίνης D στο δέρμα ή την εντερική απορρόφησή της. Αντίθετα, οι Manco και συν. [15] έδειξαν ότι τα επίπεδα της 25(OH) βιταμίνης D δε σχετίζονται αιτιολογικά με την παχυσαρκία σε άτομα που υποβλήθηκαν σε βariatρική επέμβαση, στα οποία διαπίστωσαν ότι παρόλο που υπήρχε ταχεία βελτίωση όσον αφορά την ευαισθησία στην ινσουλίνη, η αλλαγή αυτή δε σχετιζόταν με τα επίπεδα της 25(OH) βιταμίνης D.

Έχουν προταθεί αρκετοί μηχανισμοί για την ερμηνεία του ρόλου της βιταμίνης D στην παθογένεια της αντίστασης στην ινσουλίνη. Η βιταμίνη D ενδέχεται να επιδρά ευνοϊκά στην ευαισθησία στην ινσουλίνη μέσω επαγωγής της έκφρασης των υποδοχέων ινσουλίνης και ενισχύοντας την ενδοκυττάρια μεταφορά της γλυκόζης [16]. Οι Zhou και συν. [17] σε κυτταροκαλλιέργειες έδειξαν ότι η βιταμίνη D ασκεί προστατευτική δράση όσον αφορά την εμφάνιση αντίστασης στην ινσουλίνη. Φαίνεται λοιπόν ότι η 25(OH) βιταμίνη D συμβάλλει έμμεσα στην περιφερική αντίσταση στην ινσουλίνη σε ιστούς που έχει

στόχο η ινσουλίνη [18-20], και επηρεάζει τη μεταγωγή της σηματοδοτικής αλληλουχίας της ινσουλίνης [21], μειώνοντας την έκφραση του μεταφορέα γλυκόζης-4 [22]. Τέλος, φαίνεται ότι η αδιπνεκτίνη, τα επίπεδα της οποίας σχετίζονται αντιστρόφως ανάλογα με τον δείκτη μάζας σώματος [23], αποτελούν τον συνδετικό κρίκο μεταξύ υποβιταμίνωσης D και αντίστασης στην ινσουλίνη. Πράγματι, σε άτομα με επηρεασμένη ανοχή στη γλυκόζη βρέθηκαν χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D και αδιπνεκτίνης ανεξάρτητα από την παρουσία παχυσαρκίας [24].

ΒΙΤΑΜΙΝΗ D ΚΑΙ ΕΚΚΡΙΣΗ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ

Μελέτες τόσο παρατήρησης όσο και σε ζωικά πειραματικά μοντέλα έχουν δείξει ότι η έλλειψη βιταμίνης D αναστέλλει την παγκρεατική σύνθεση και έκκριση ινσουλίνης [25]. Επιπλέον, η χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D σε ζωικά πειραματικά μοντέλα διόρθωνε την παρατηρούμενη ανεπάρκεια στην έκκριση ινσουλίνης, επιβεβαιώνοντας τον ρόλο της βιταμίνης D στην σύνθεση και έκκριση της ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος [26, 27]. Σε συμφωνία με τα παραπάνω βρίσκονται τα αποτελέσματα μελετών που έδειξαν ότι ο επιπολασμός του διαβήτη διπλασιάστηκε σε ποντίκια όταν αυτά τρέφονταν με δίαιτα ελλειπή σε βιταμίνη D στα πρώτα χρόνια της ζωής [28, 29].

Μελέτες παρατήρησης περιέγραψαν τη σχέση μεταξύ γεωγραφικού πλάτους, πρόσληψης βιταμίνης D και επίπτωσης του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (ΣΔ1) [30, 31]. Μία μελέτη, που πραγματοποιήθηκε υπό τη

χορηγία της Ευρωπαϊκής Ένωσης, έδειξε μείωση κατά 33% του κινδύνου ανάπτυξης ΣΔ1 σε παιδιά που έλαβαν συμπληρώματα βιταμίνης D σε σύγκριση με εκείνα τα οποία δεν έλαβαν συμπληρώματα [32]. Επιπλέον, η κατανάλωση μουρουνέλαιου, μια σημαντική πηγή βιταμίνης D, στον πρώτο χρόνο ζωής, μείωσε τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ1 στην παιδική ηλικία [33]. Μία ακόμη μελέτη βρήκε ότι η πρόσληψη 2.000 IU βιταμίνης D στον πρώτο χρόνο ζωής μείωσε κατά 80% τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ1 [34]. Πιο πρόσφατα, η μελέτη Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY) έδειξε ότι η παρουσία αυτοαντισωμάτων στα νησίδια του παγκρέατος σε παιδιά σχετίζεται αντίστροφα με τη διατροφική πρόσληψη βιταμίνης D από τη μητέρα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης [35]. Στην ίδια μελέτη βρέθηκε ότι το μουρουνέλαιο, που καταναλώνεται συχνά από τις εγκύους, σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ1 στους απογόνους τους [36]. Μία πρόσφατη μετα-ανάλυση από τους Ziritis & Akobeng [37], έδειξε ότι τα συμπληρώματα βιταμίνης D μπορεί να δρουν προστατευτικά κατά της εμφάνισης ΣΔ1 στη βρεφική ηλικία.

ΒΙΤΑΜΙΝΗ D, ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 2 ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η βιταμίνη D είναι σημαντική τόσο για τη σύνθεση όσο και την απελευθέρωση της ινσουλίνης [38, 39]. Σε αρουραιούς, η έλλειψη της βιταμίνης D επάγει βλάβη στην έκκριση της ινσουλίνης καθώς και στην ανοχή στη γλυκόζη, η οποία διορθώνεται μερικώς μετά την αναπλήρωση των επιπέδων της βιταμίνης D [40, 41]. Σε άτομα υψηλού κινδύνου

εμφάνισης ΣΔ2 και με τιμές αναφοράς 25(OH) βιταμίνης D ορού 26,5 nmol/L, η συμπληρωματική χορήγηση (2.000 UI μία φορά ημερησίως) βιταμίνης D, συσχετίστηκε με βελτιωμένη λειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος [42]. Σε μία τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη, διπλά τυφλή μελέτη παρέμβασης σε άτομα με αντίσταση στην ινσουλίνη και έλλειψη βιταμίνης D (25(OH) βιταμίνης D ορού < 50 nmol/L), χορηγήθηκαν συμπληρώματα διατροφής με βιταμίνη D (4.000 UI ημερησίως για 6 μήνες) και παρατηρήθηκε βελτίωση στα επίπεδα ορού της 25(OH) βιταμίνης D και στην ευαισθησία στην ινσουλίνη, σε σύγκριση με τους μάρτυρες, ενώ δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στο λιπιδαιμικό προφίλ, τη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη και την έκκριση ινσουλίνης [43]. Δεδομένα από μία συγχρονική μελέτη έδειξαν ότι άτομα με επίπεδα 25(OH) βιταμίνης D ορού ≥ 80 nmol/L είχαν μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ2 σε σύγκριση με τα άτομα που είχαν επίπεδα 25(OH) βιταμίνης ≤ 37 nmol/L [44].

Η πρώτη ένδειξη της σχέσης της βιταμίνης D με την καρδιαγγειακή νόσο προήλθε από ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου. Διαπιστώθηκε ότι σε αιμοκαθαιρόμενα άτομα, η καρδιαγγειακή θνητότητα ήταν 10 έως 20 φορές υψηλότερη από το γενικό πληθυσμό. Σε ασθενείς που έλαβαν 1α-βιταμίνη D και το ανάλογο της βιταμίνης D, παρακαλοϊτρόλη, παρατηρήθηκε ότι η θνητότητα από καρδιαγγειακή νόσο ήταν σημαντικά μειωμένη [45]. Οι Wang και συν. [46] εξέτασαν συμμετέχοντες της μελέτης Framingham Offspring (n=1.739), οι οποίοι δεν είχαν καρδιαγγειακή νόσο τη στιγμή της ένταξής τους στη μελέτη (η μέση ηλικία ήταν τα 59 έτη, όλα τα άτομα ήταν

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ

λευκής φυλής και το 55% ήταν γυναίκες). Τα μέσα επίπεδα 25(OH) βιταμίνης D τη στιγμή της ένταξης στη μελέτη ήταν 19,7 ng/mL και το 37% των ατόμων είχαν επίπεδα ≤ 15 ng/mL. Σε μία περίοδο παρακολούθησης 5,4 ετών, 120 συμμετέχοντες είχαν υποστεί καρδιαγγειακά συμβάματα. Επίπεδα 25(OH) βιταμίνης D < 15 ng/mL σχετίστηκαν με μεγαλύτερο κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάματα μετά από στάθμιση της ηλικίας και του φύλου (σχετικός κίνδυνος: 2,04, 95% διάστημα εμπιστοσύνης: 1,42-2,94). Με περαιτέρω στάθμιση ως προς τους κλασικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και νεφρικής λειτουργίας, ο κίνδυνος καρδιαγγειακών συμβαμάτων ήταν ακόμα αυξημένος (σχετικός κίνδυνος: 1,62, 95% διάστημα εμπιστοσύνης: 1,11-2,36).

Σε μία πρόσφατη μετα-ανάλυση 18 τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών για τη βιταμίνη D, παρατηρήθηκε ότι η πρόσληψη συνήθων δόσεων συμπληρωμάτων βιταμίνης D (από 300 IU έως 2.000 IU ημερησίως) σχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο

θνητότητας (σχετικός κίνδυνος: 0,93, 95% διάστημα εμπιστοσύνης: 0,87-0,99) [47].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΕΙΣ

Η βιταμίνη D συμμετέχει σε πολλούς παθογενετικούς μηχανισμούς τόσο για το ΣΔ1 όσο και τον ΣΔ2, όπως είναι η δυσλειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος, η διαταραχή της δράσης της ινσουλίνης και η συστηματική φλεγμονή. Μελέτες παρατήρησης ασθενών-μαρτύρων έδειξαν ότι η χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D στην εγκυμοσύνη ή στην παιδική ηλικία σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο επίπτωσης του ΣΔ1. Όμοια, σε μελέτες παρατήρησης αναφέρεται συσχέτιση μεταξύ ανεπάρκειας της βιταμίνης D και της επίπτωσης του ΣΔ2. Ωστόσο, για να προσδιορίσουμε καλύτερα τον ρόλο της βιταμίνης D στην πρόληψη και τη ρύθμιση του διαβήτη απαιτούνται μεγάλες προοπτικές μελέτες παρέμβασης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D (review). *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 26-34.
2. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Wolf M, Vasan RS. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 117: 503-511.
3. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 1586-1591.

4. Martini LA, Wood RJ. Vitamin D status and the metabolic syndrome. *Nutr Rev* 2006; 64: 479–486.
5. Cavalier E, Delanaye P, Souberbielle JC, Radermecker RP. Vitamin D and type 2 diabetes mellitus: where do we stand (review)? *Diabetes Metab* 2011; 37: 265–272.
6. Muscogiuri G, Sorice GP, Ajjan R, Mezza T, Pilz S, Prioletta A, Scragg R, Volpe SL, Witham MD, Giaccari A. Can vitamin D deficiency cause diabetes and cardiovascular diseases? Present evidence and future perspectives (review). *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012; 22: 81–87.
7. Oosterwerff MM, Eekhoff EM, Heymans MW, Lips P, van Schoor NM. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and the metabolic syndrome in older persons: a population based study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 75: 608–613.
8. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2004; 27: 2813–2818.
9. Husemoen LL, Thuesen BH, Fenger M, Jørgensen T, Glømer C, Svensson J, Ovesen L, Witte DR, Linneberg A. Serum 25(OH)D and type 2 diabetes association in a general population: a prospective study. *Diabetes Care* 2012; 35: 1695–1700.
10. Lu L, Yu Z, Pan A, Hu FB, Franco OH, Li H, Li X, Yang X, Chen Y, Lin X. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and metabolic syndrome among middle-aged and elderly Chinese individuals. *Diabetes Care* 2009; 32: 1278–1283.
11. Blum M, Dolnikowski G, Seyoum E, Harris SS, Booth SL, Peterson J, Saltzman E, Dawson-Hughes B. Vitamin D 3 in fat tissue. *Endocrine* 2008; 33: 90–94.
12. Muscogiuri G, Policola C, Prioletta A, Sorice G, Mezza T, Lassandro A, Della Casa S, Pontecorvi A, Giaccari A. Low levels of 25(OH) D and insulin-resistance: 2 unrelated features or a cause-effect in PCOS? *Clin Nutr* 2012; 31: 476–480.
13. Compston JE, Vedi S, Ledger JE, Webb A, Gazet JC, Pilkington TR. Vitamin D status and bone histomorphometry in gross obesity. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 2359–2363.
14. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 690–693.
15. Manco M, Calvani M, Nanni G, Greco AV, Iaconelli A, Gasbarrini G, Castagneto M, Mingrone G. Low 25-hydroxyvitamin D does not affect insulin sensitivity in obesity after bariatric surgery. *Obes Res* 2005; 13: 1692–1700.
16. Maestro B, Campion J, Davila N, Calle C. Stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D 3 of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells. *Endocr J* 2000; 47: 383–391.

17. Zhou QG, Hou FF, Guo ZJ, Liang M, Wang GB, Zhang X. 1,25-Dihydroxyvitamin D improved the free fatty-acid-induced insulin resistance in cultured C2C12 cells. *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 24: 459-464.
18. Draznin B, Sussman KE, Eckel RH, Kao M, Yost T, Sherman NA. Possible role of cytosolic free calcium concentrations in mediating insulin resistance of obesity and hyperinsulinemia. *J Clin Invest* 1988; 82: 1848-1852.
19. Draznin B, Lewis D, Houlder N, Sherman N, Adamo M, Garvey WT, LeRoith D, Sussman K. Mechanism of insulin resistance induced by sustained levels of cytosolic free calcium in rat adipocytes. *Endocrinology* 1989; 125: 2341-2349.
20. Zemel MB. Nutritional and endocrine modulation of intracellular calcium: implications in obesity, insulin resistance and hypertension. *Mol Cell Biochem* 1998; 188: 129-136.
21. Williams PF, Caterson ID, Cooney GJ, Zilkens RR, Turtle JR. High affinity insulin binding and insulin receptor-effector coupling: modulation by Ca²⁺. *Cell Calcium* 1990; 11: 547-556.
22. Reusch JE, Begum N, Sussman KE, Draznin B. Regulation of GLUT-4 phosphorylation by intracellular calcium in adipocytes. *Endocrinology* 1991; 129: 3269-3273.
23. Whitehead JP, Richards AA, Hickman IJ, Macdonald GA, Prins JB. Adiponectin - a key adipokine in the metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8: 264-280.
24. Nimitphong H, Chanprasertyothin S, Jongjaroenprasert W, Ongphiphadhanakul B. The association between vitamin D status and circulating adiponectin independent of adiposity in subjects with abnormal glucose tolerance. *Endocrine* 2009; 36: 205-210.
25. Norman AW, Frankel JB, Heldt AM, Grodsky GM. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. *Science* 1980; 209: 823-825.
26. Kadowaki S, Norman AW. Pancreatic vitamin D-dependent calcium binding protein: biochemical properties and response to vitamin D. *Arch Biochem Biophys* 1984; 233: 228-236.
27. 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.
28. Giulietti A, Gysemans C, Stoffels K, van Etten E, Decallonne B, Overbergh L, Bouillon R, Mathieu C. Vitamin D deficiency in early life accelerates type 1 diabetes in nonobese diabetic mice. *Diabetologia* 2004; 47: 451-462.
29. Zella JB, McCary LC, Deluca HF. Oral administration of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ completely protects NOD mice from insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Biochem Biophys* 2003; 417: 77-80.

30. Kimlin MG, Olds WJ, Moore MR. Location and vitamin D synthesis: is the hypothesis validated by geophysical data? *J Photochem Photobiol B* 2007; 86: 234-239.
31. 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.
32. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. Vitamin D supplement in early childhood and risk for type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999; 42: 51-54.
33. Stene LC, Joner G, Norwegian Childhood Diabetes Study Group. Use of cod liver oil during the first year of life is associated with lower risk of childhood-onset type 1 diabetes: a large, population-based, case control study. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 1128-1134.
34. Hypponen E, Laara E, Reunanen A, Jdrvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth cohort study. *Lancet* 2001; 358: 1500-1503.
35. Fronczak CM, Baron AE, Chase HP, Ross C, Ross C, Brady HL, Hoffman M, Eisenbarth GS, Rewers M, Norris JM. In utero dietary exposures and risk of islet autoimmunity in children. *Diabetes Care* 2003; 26: 3237-3242.
36. Stene LC, Ulriksen J, Magnus P, Joner G. Use of cod liver oil during pregnancy associated with lower risk of type I diabetes in the offspring. *Diabetologia* 2000; 43: 1093-1098.
37. 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.
38. Pittas A, Dawson-Hughes B. Vitamin D and diabetes. *J Sterol Biochem Mol Biol* 2010; 121: 425-429.
39. Takiishi T, Gysemans C, Bouillon R, Mathieu C. Vitamin D and diabetes. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2010; 39: 419-446.
40. Norman AW, Frnkel JB, Heldt AM, Grodsky GM. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. *Science* 1980; 209: 823-825.
41. Cade C, Norman AW. Rapid normalization/stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ of insulin secretion and glucose tolerance in the vitamin D-deficient rat. *Endocrinology* 1987; 120: 1490-1497.
42. Mitri J, Dawson-Hughes B, Hu FB, Pittas AG. Effects of vitamin D and calcium supplementation on pancreatic β cell function, insulin sensitivity, and glycemia in adults at high risk of diabetes: The Calcium and Vitamin D for Diabetes Mellitus (CaDDM) randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2011; 94: 486-494.

43. Von Hurst PR, Stonehouse 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.
44. Brock KE, Huang WY, Fraser DR, Ke L, Tseng M, Mason RS, Stolzenberg-Solomon RZ, Freedman DM, Ahn J, Peters U et al. Diabetes prevalence is associated with serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D in US middle-aged Caucasians men and women: A cross-sectional analysis within the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial. *Br J Nutr* 2011; 106: 339–344.
45. Lumeng CN, DeYoung SM, Bodzin JL, Saltiel AR. Increased inflammatory properties of adipose tissue macrophages recruited during diet-induced obesity. *Diabetes* 2007; 56: 16–23.
46. Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. *Ann Rev Immunol* 2011; 29: 415–445.
47. Zeyda M, Stulnig TM. Obesity, inflammation, and insulin resistance—a mini-review. *Gerontology* 2009; 55: 379–386.

Vitamin D and diabetes mellitus

A. Papazafiropoulou, I. Papageorgiou, D. Sfadou, A. Melidonis

First Department of Internal Medicine and Diabetes Center, General Hospital Tzaneio, Piraeus, Greece

ABSTRACT

Vitamin D is thought to have effects on various mechanisms related to the pathophysiology of both types of diabetes, including pancreatic beta cell dysfunction, impaired insulin action and systemic inflammation. Observational studies have shown that vitamin D supplementation in pregnancy or early childhood is associated with reduced risk of incident type 1 diabetes. An association between vitamin D insufficiency and incident type 2 diabetes has been reported in longitudinal observational studies. Vitamin D may retard the progression to diabetes in adults with glucose intolerance.



Keywords: Vitamin D; diabetes mellitus.



Citation

A. Papazafiropoulou, I. Papageorgiou, D. Sfadou, A. Melidonis. Vitamin D and diabetes mellitus. Scientific Chronicles 2016;21(2): 137-146

Συγγραφέας επικοινωνίας

Αθανασία Παπαζαφειροπούλου, E-mail addresses: pathan@ath.forthnet.gr