

# « VITAMINE D ET DIABÈTE »

**Dr H. BAÏZRI**

Service d'Endocrinologie Diabétologie et Maladies Métaboliques  
HMA Marrakech

14<sup>ème</sup> Meeting d'Endocrinologie Diabétologie

Marrakech le 2 Mars 2013



# Pourquoi parler de « Vit D et Diabète »???



# Prévalence du diabète



Diabète dans le monde: 3 nv cas / 10 sec & +6M / an



6,6 % en 2000 → 8,3% en 2011



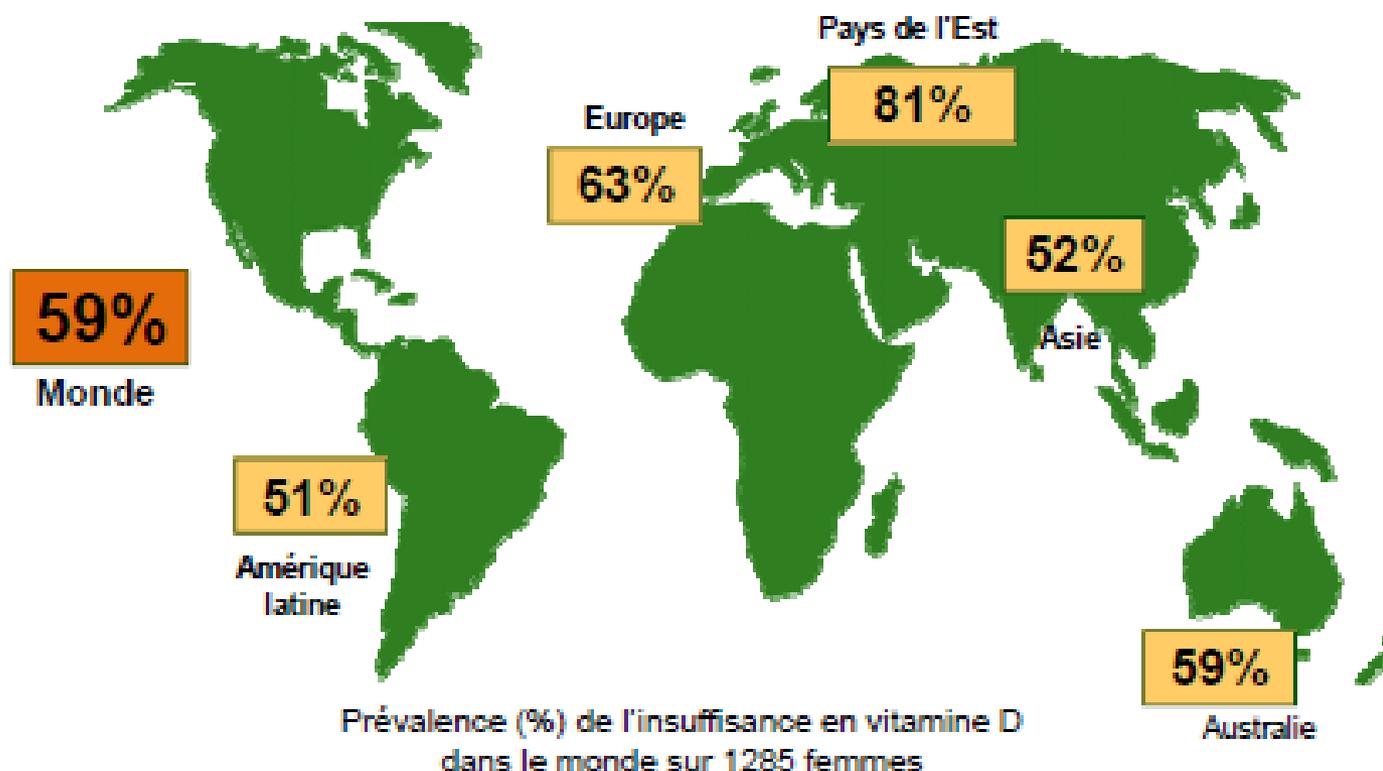
# Prévalence de l'hypovitaminose D

- ▣ Plus d'un milliard d'individus sont en hypovitaminose D.
- ▣ 78% chez femmes de 50 ans SU.VI.MAX
- ▣ 50% à 60% chez les femmes ostéoporotiques
- ▣ 97% chez les malades hospitalisées pour fractures ostéoporotiques



# Prévalence de l'hypovitaminose D

## Large prévalence du manque de vitamine D chez des femmes ménopausées





# Prévalence de l'hypovitaminose D

Tableau I – Prévalence de l'insuffisance en vitamine D dans quelques études françaises et européennes.

Référence	Population	Lieu	Pourcentage d'insuffisances en vitamine D (25OHD < 30 ng/mL)
Etude DHEage Souberbielle JC <i>et al.</i> J Clin Endocrinol Metab 2001; 86:3086-90	280 sujets en bonne santé (140 H, 140 F) 60-79 ans	France région parisienne	88 %
Etude SUVIMAX Chapuy MC <i>et al.</i> Osteoporos Int 1997;7:439-43	1 579 sujets en bonne santé (805 F, 774 H) 35-60 ans	France toutes régions	78 %
Fardellone P <i>et al.</i> Rev Rhum Engl Ed 1995;62:576-81	126 patients institutionnalisés (99 F, 27 H) âge moyen : 84 ans	France (Picardie, région parisienne, Montpellier)	100 %
Lips P <i>et al.</i> J Intern Med 2006;260:245-54.	2 606 femmes ménopausées ostéoporotiques âge moyen : 68 ans	France Suisse Pays-Bas Royaume-Uni Allemagne Espagne	49,7 % 63,3 % 52,0 % 74,5 % 68,0 % 64,7 %

Concentration sérique de 25OHD < 30 ng/mL, soit 75 nmol/L, mesurée avec le dosage RIA DiaSorin ou exprimée en «équivalent RIA DiaSorin».



# Prévalence de l'hypovitaminose D

- ▣ Présente à tous les âges.
- ▣ Peu de différence dans la prévalence de l'insuffisance en vit D entre été et hiver
- ▣ fréquente chez femmes enceintes et leurs enfants à leur naissance



# Au Maroc

- ▣ Etude transversale 415 patientes,
- ▣ insuffisance en Vit D chez 91 % des patientes,
- ▣ avec un taux moyen de  $18,4 \pm 7,9$  ng/ml.
  - *Allali F. Semin Arthritis Rheum 2009*

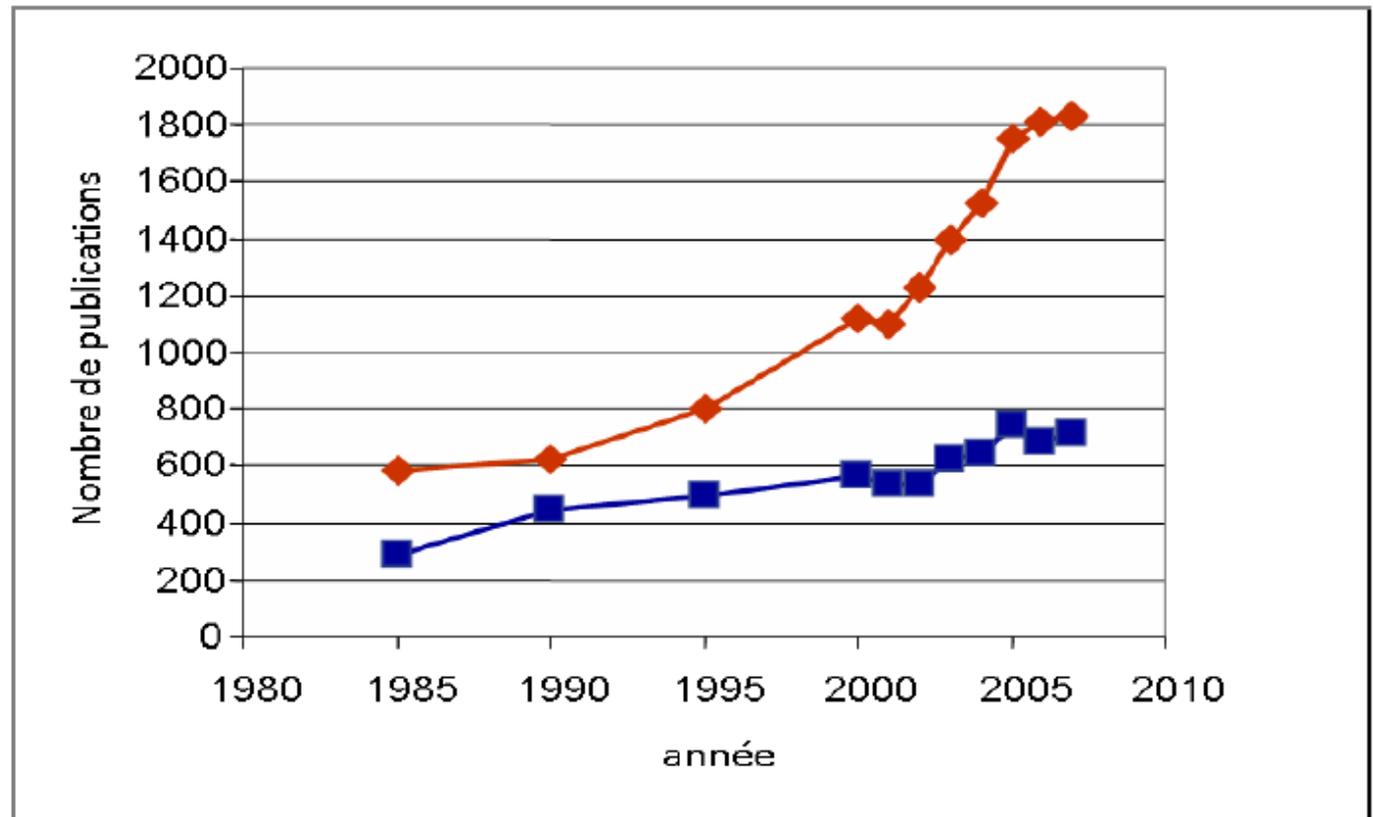


Maroc  
in Mode

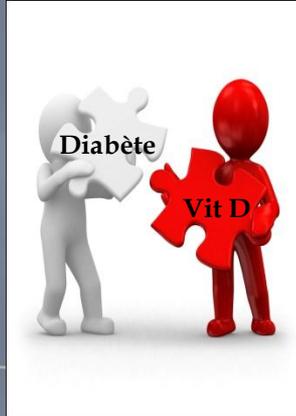
+++++  
VOGUE  
+++++



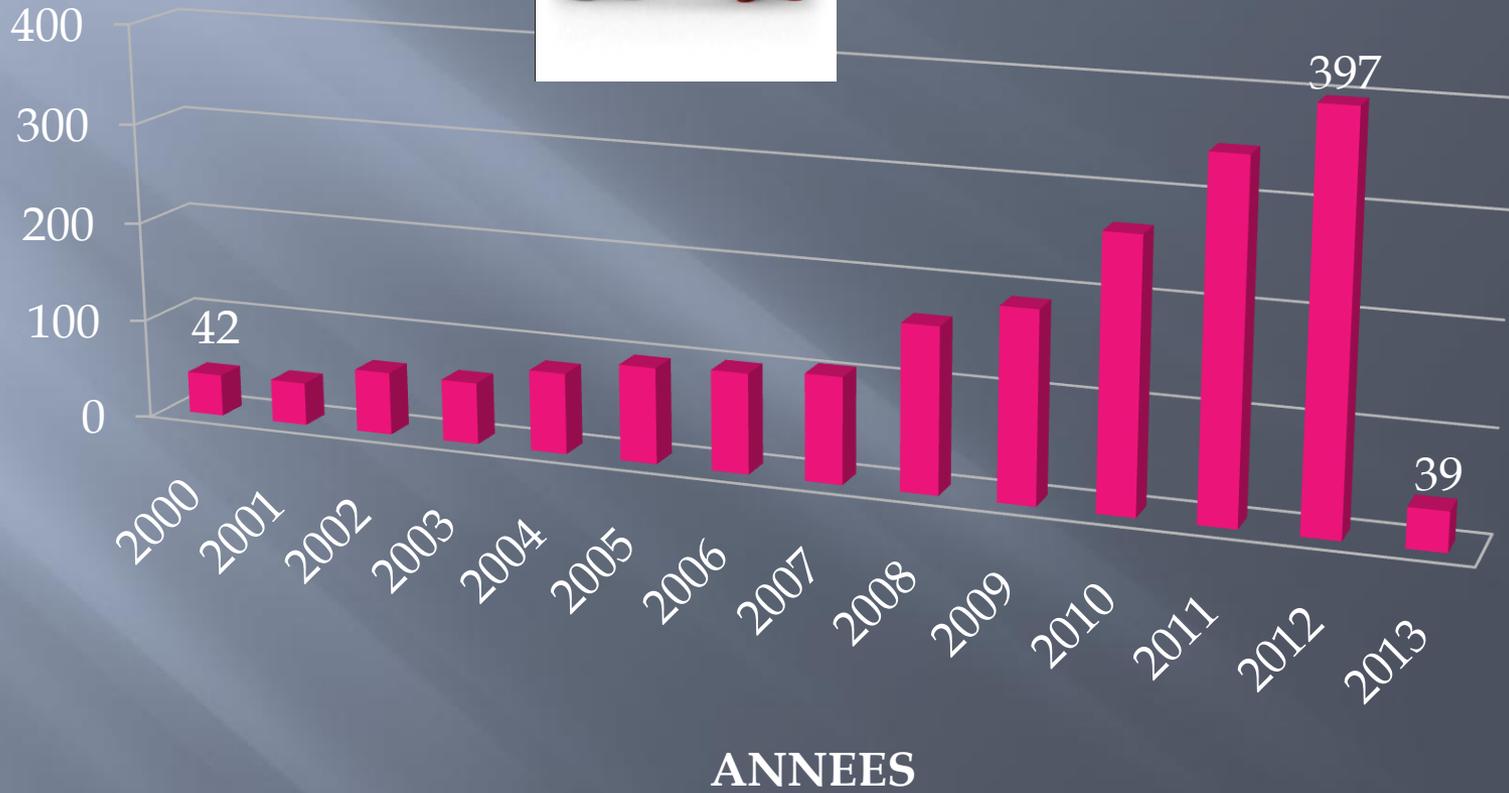
Nombre de publications par an concernant les **effets extra-osseux** de la vitamine D et les **effets osseux** « classiques » de la vitamine D, de 1985 à 2007



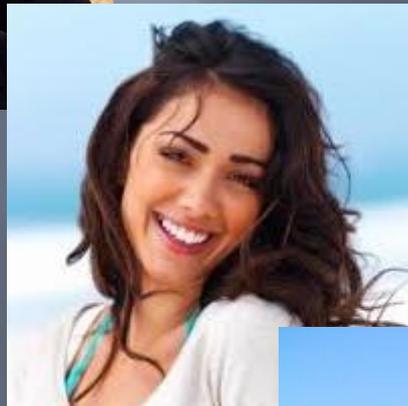
(Cavalier E, CCLM, 2008)



NBRE D'ARTICLES

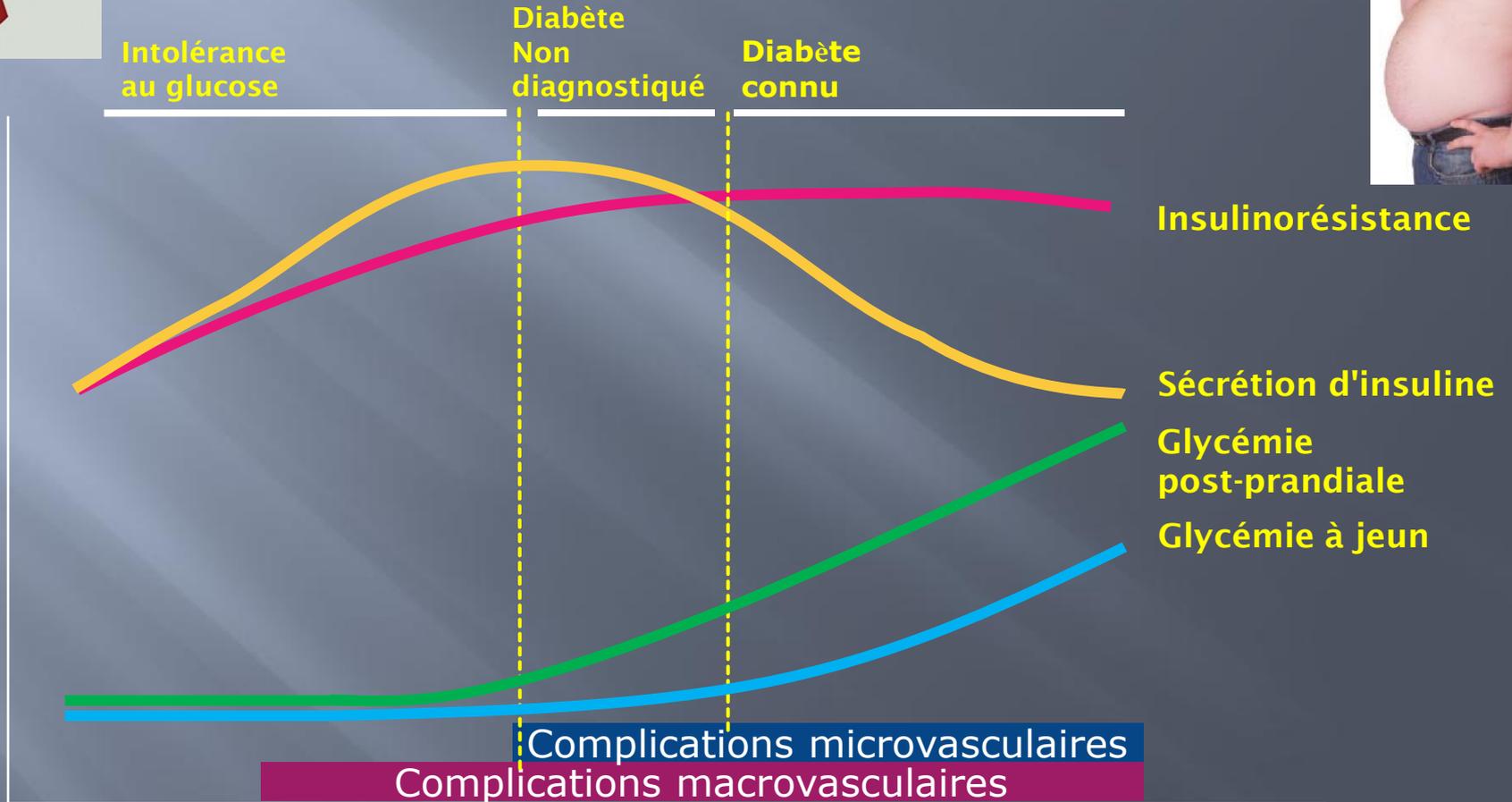


Nombre de publications par an sur PubMed





# Diabète de type 2

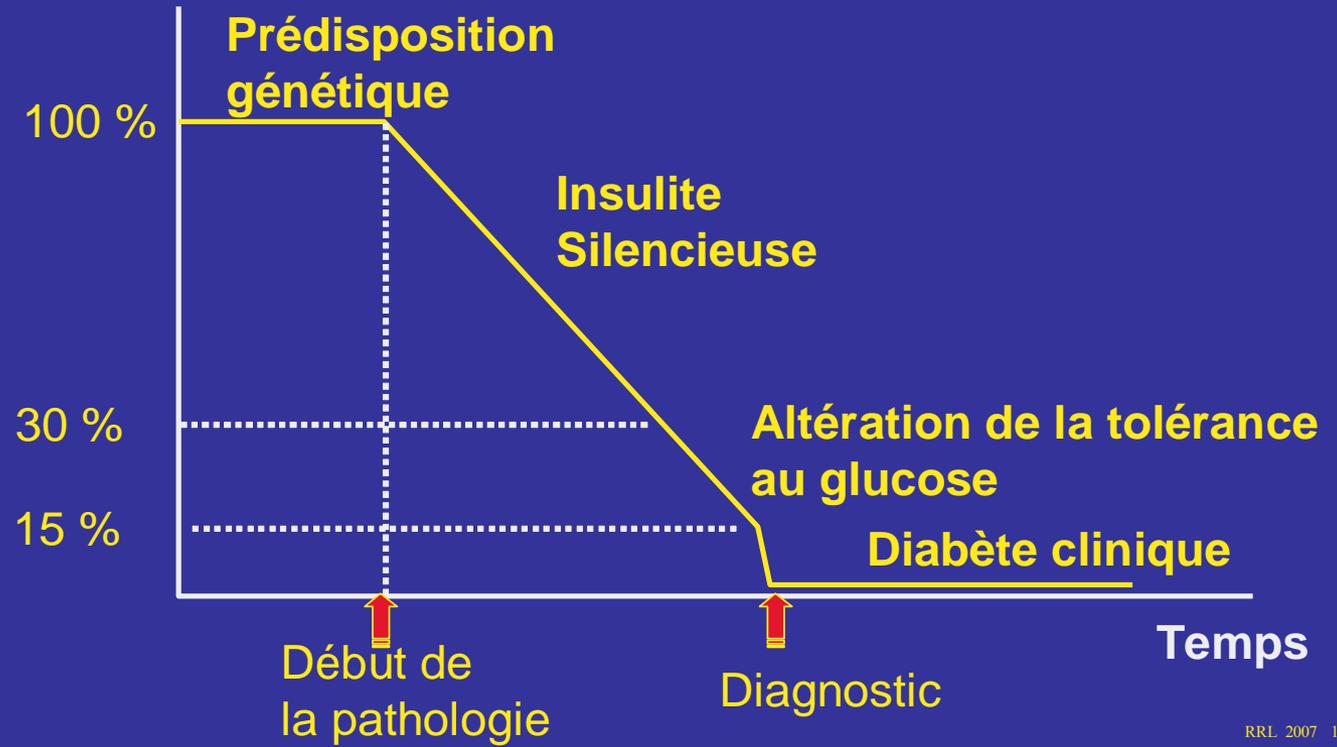




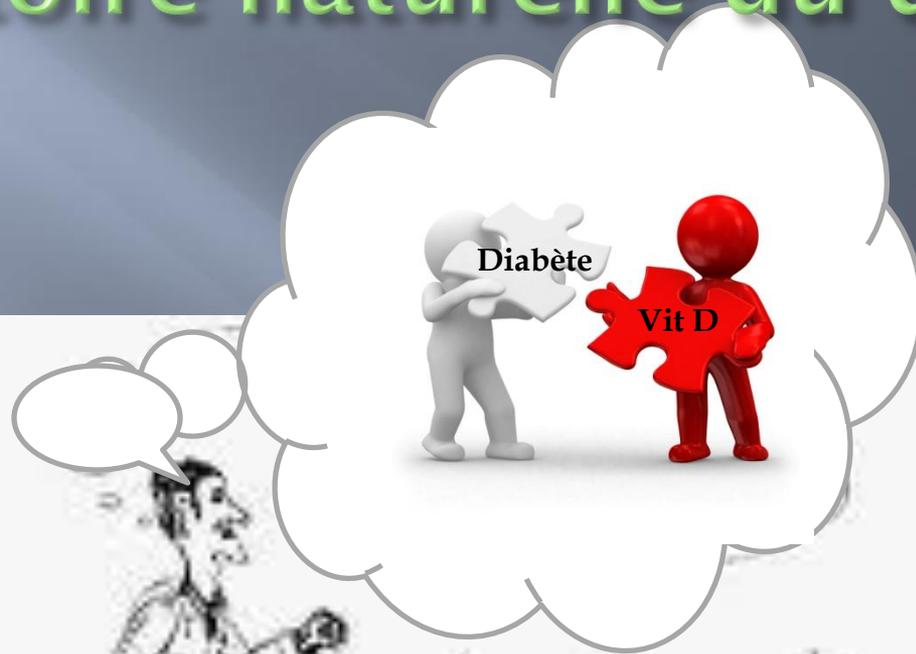
# Diabète de type 1

- ▣ Maladie auto-immune
- ▣ Destruction des cellules  $\beta$  de Langerhans / AC

## Capital cellules $\beta$



# Parcours de la Vit D au cours de l'histoire naturelle du diabète





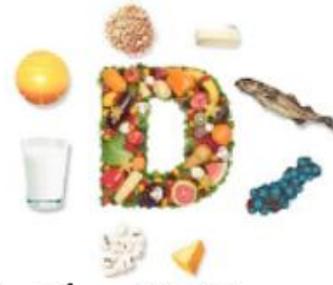
# Historique Vit D



# Métabolisme de la Vit D



**EFFETS de l'EXPOSITION  
au SOLEIL sur la PEAU  
80%**



**APPORTS  
ALIMENTAIRES**

7 déhydrochlestérol → PréVitD3 → VitD3

VitD3 et/ou VitD2  
Cholecalciferol Ergocalciferol

20%



**Forme de stockage  
non régulée  
(1/2 vie: 2 à 3 Snes)**



**Forme régulée  
Métabolite actif  
(1/2 vie ≈ 4H)**

# Facteurs intervenants

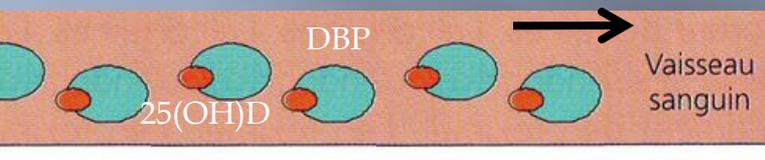
- ▣ Environnementaux : pollution , couverture nuageuse.
- ▣ Individuels : couleur de la peau, diminution avec l'âge des réserves cutanées en 7-déhydrocholestérol.
- ▣ Protections vestimentaires: voile

# Valeurs recommandées de la 25 (OH) Vit D

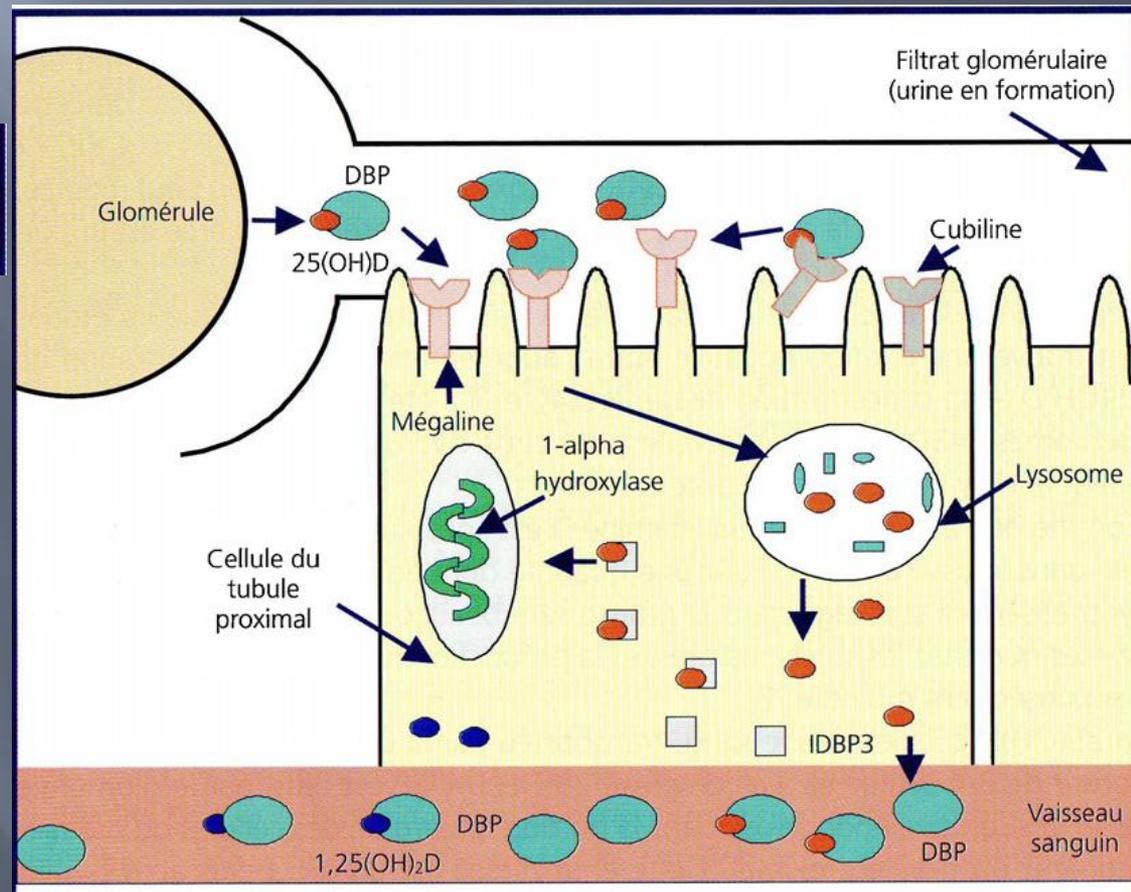
	Taux de 25-(OH)-vitamine D	
	ng/mL	nmol/L
Carence vitaminique D	< 10	< 25
Insuffisance vitaminique D	10 à < 30	25 à < 75
<b>Taux recommandés</b>	<b>30 à 70</b>	<b>75 à 175</b>
Possible intoxication vitaminique D	> 150	> 375

- ▣ 30ng/ml = 75nmol/l représente la valeur seuil de 25(OH)D dans le serum pour limiter le risque de fracture

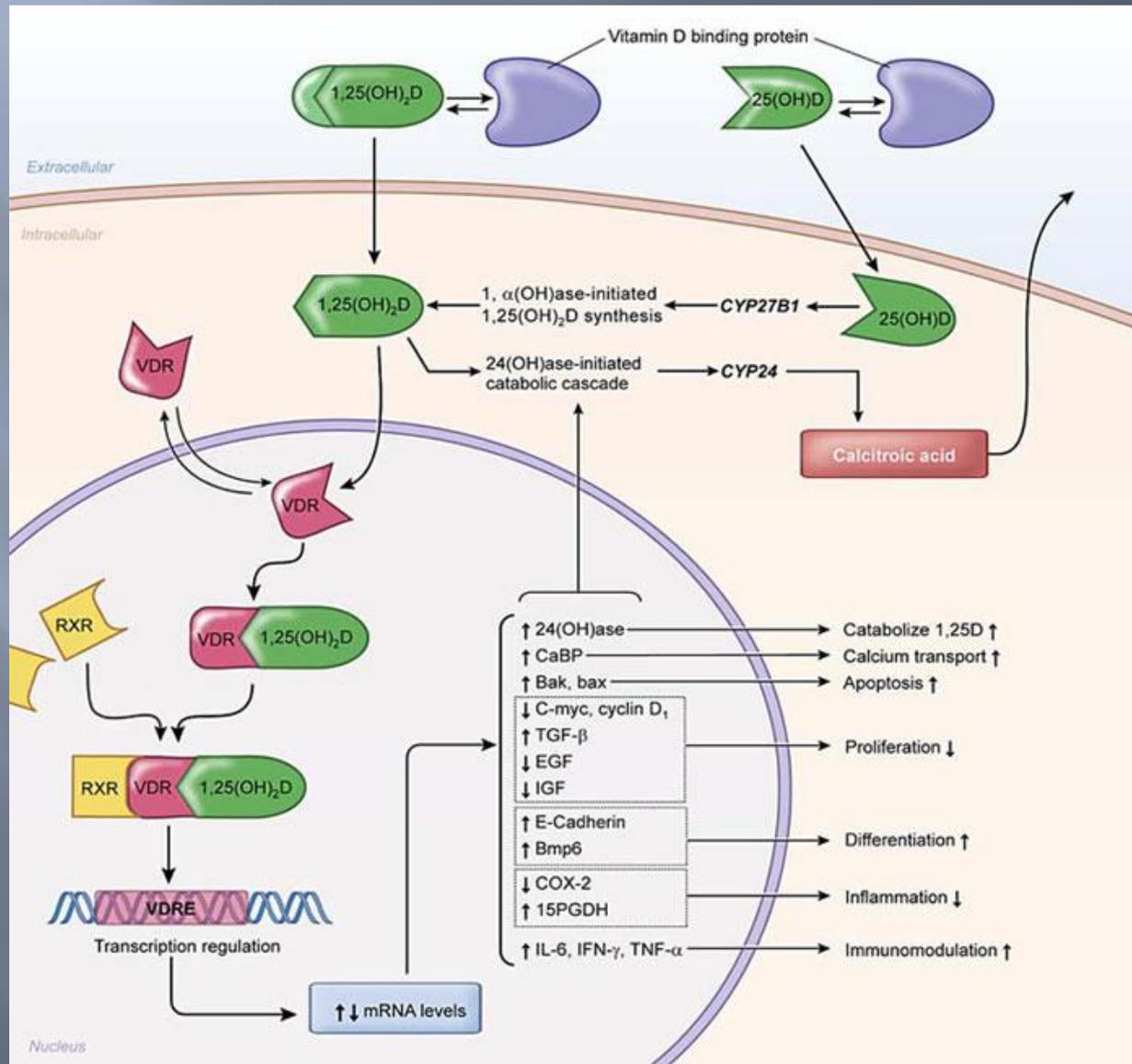
# Métabolisme de la Vit D

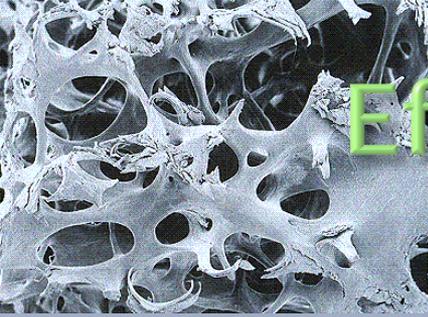


- Rôles de la DBP:
  - ✓ Transport
  - ✓ Augmentation de la  $\frac{1}{2}$  vie
  - ✓ Modulations ô tissus cibles

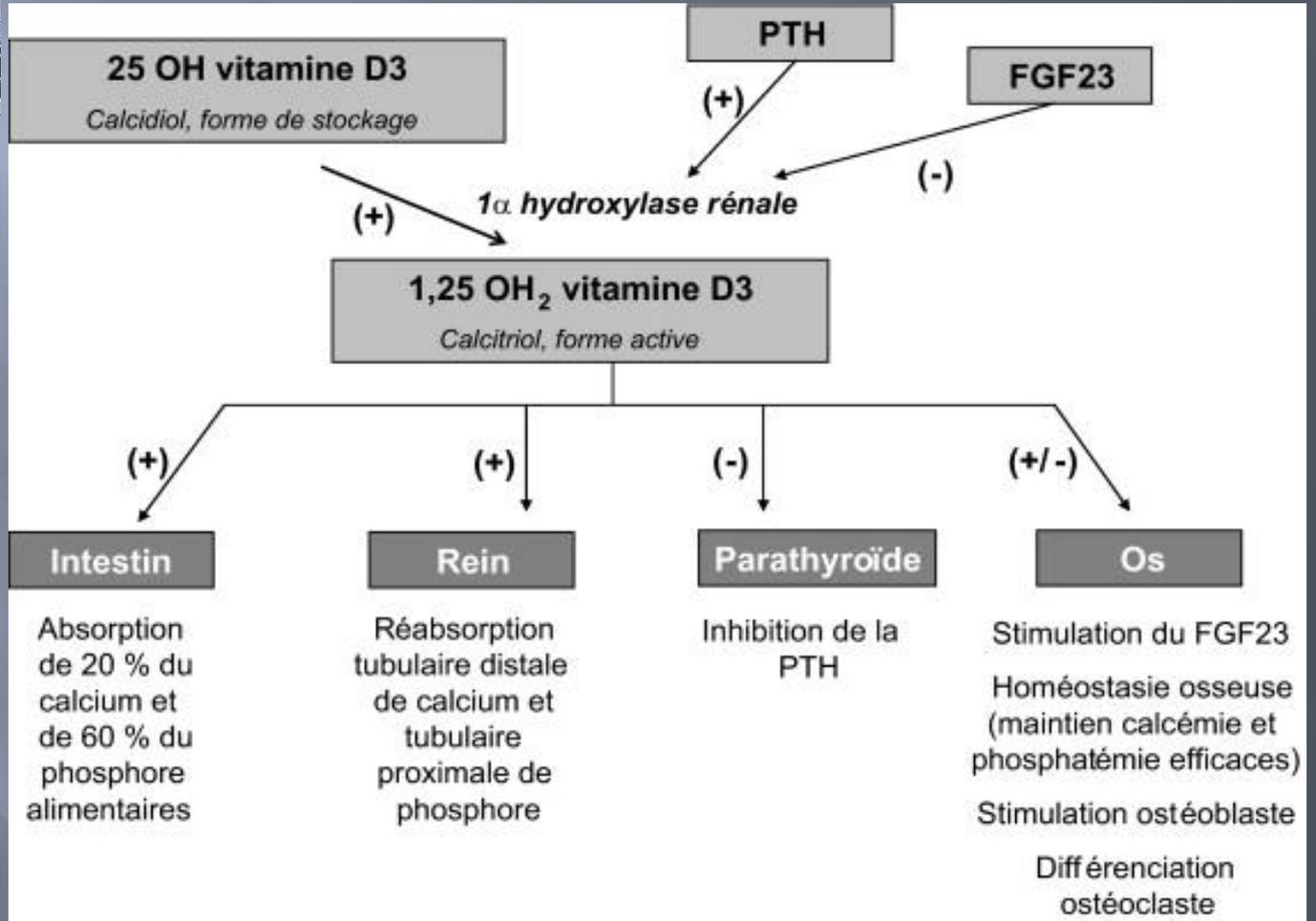


# Métabolisme de la Vit D





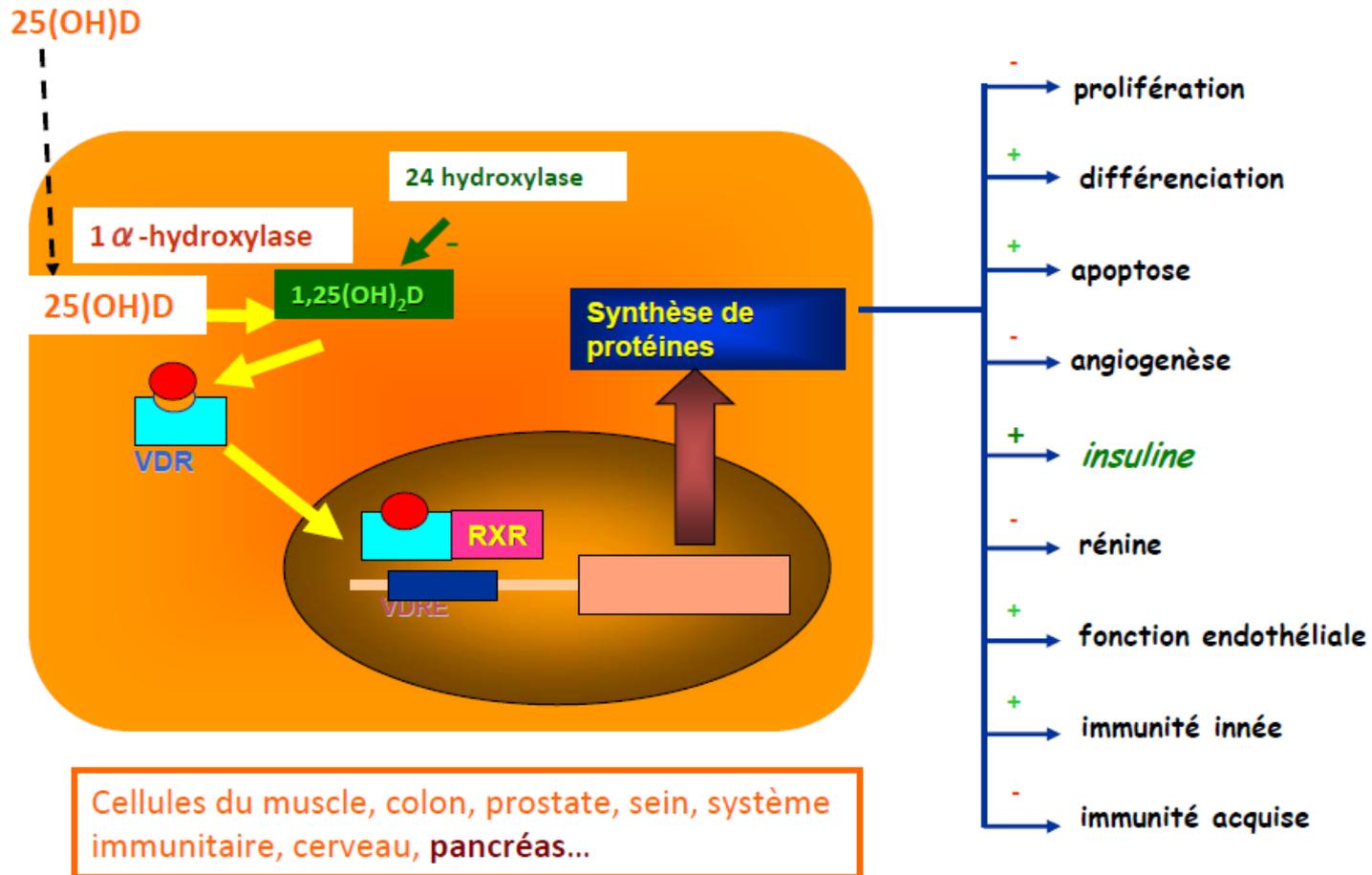
# Effets osseux de la Vit D



*PTH: parathormone, hormone hypercalcémiant et phosphaturiant*  
*FGF23: Fibroblast Growth Factor 23, hormone phosphaturiant*  
(+) : stimulation  
(-) : inhibition  
(+/-) : effet mixte

# Effets non classiques de la Vit D

## ACTIONS AUTOCRINES ET PARACRINES « NON CLASSIQUES » DE LA VITAMINE D



# Effets non classiques de la Vit D

**Tableau 10. Effets de la vitamine D par pathologie : résumé des connaissances**

ERC: essai clinique randomisé; SEP: sclérose en plaques; PR: polyarthrite rhumatoïde; LED: lupus érythémateux disséminé.

	Quelques données	Niveau de preuve
<b>Musculo-squelettique</b>		
<b>Fracture</b>	400-800 UI/j; indépendamment du calcium, le risque relatif est de 0,86 pour les fractures non vertébrales et 0,91 pour les fractures de hanche	Méta-analyse de 20 ERC <sup>22</sup>
<b>Chute</b>	Réduction de 19% des chutes si 700-1000 UI/j, pas de réduction des chutes en dessous de 700 UI/j; population d'âinés	Méta-analyse de 8 études <sup>23</sup>
<b>Force musculaire</b>	150 000 UI une fois par mois durant les deux premiers mois, suivi de 90 000 UI une fois par mois durant les quatre mois suivants; population d'âinés, amélioration significative de la force	ERC <sup>24</sup>
<b>Cancer</b>		
<b>Côlon</b>	Association entre déficit en vitamine D et cancer du côlon est admise, mais manque de données pour établir des recommandations des valeurs cibles. Certains recommandent 1000 UI par jour	Revue systématique et méta-analyses <sup>2</sup>
<b>Prostate</b>	Il n'est pas démontré que la 25(OH)D sérique soit associée à l'incidence du cancer de la prostate	Méta-analyse d'études longitudinales <sup>25</sup>
<b>Sein</b>	Données biologiques suggèrent un rôle, résultats inconstants concernant l'association, peu de données ERC	Méta-analyse et ERC <sup>2</sup>
<b>Pancréas</b>	Risque augmenté de cancer du pancréas si taux sanguin de vitamine D > 40 ng/ml	Etude prospective <sup>26</sup>
<b>Immunité/infectiologie</b>		
<b>SEP, PR, arthrose, LED, asthme, diabète type I,</b>	Association ou données in vitro mais manque de données par rapport à une relation de cause à effet ou ERC trop petits	Méta-analyse et ERC <sup>2</sup>
<b>Grippe</b>	Sous 1200 UI/j de décembre à mars, diminution des cas de grippe (RR entre 0,58 et 0,36) <sup>27</sup>	ERC
<b>Tuberculose</b>	L'augmentation de la vitamine D à > 30 ng/ml chez des patients tuberculeux accélère la négativation des expectorations à la culture uniquement chez les personnes porteuses d'un génotype particulier	ERC <sup>28</sup>

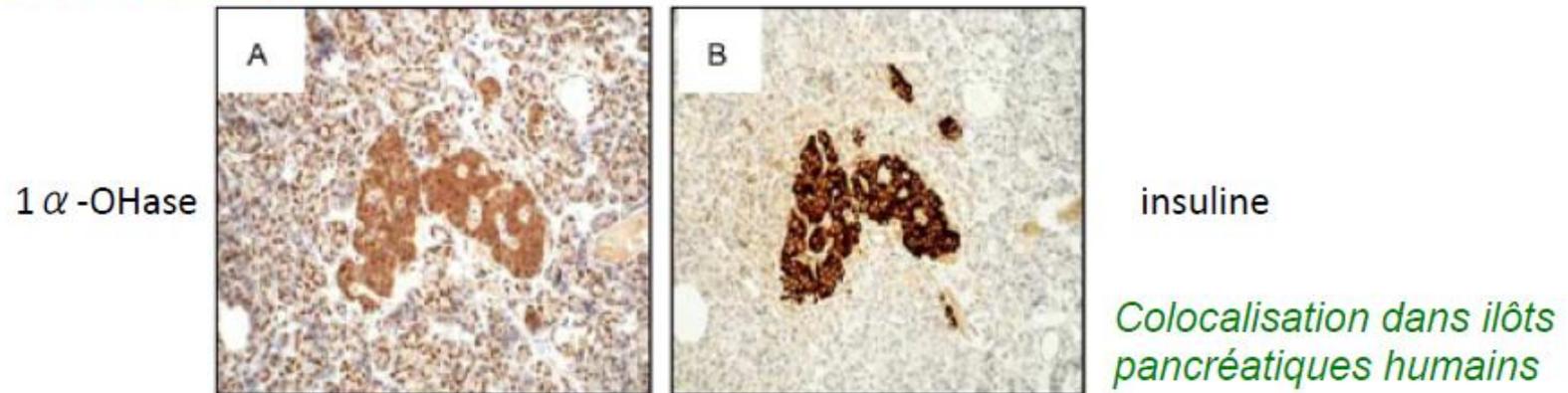
# Effets non classiques de la Vit D

Cardiovasculaire		
Hypertension artérielle	11 études; données faibles pour étayer une réduction de la TA	Méta-analyse <sup>29</sup>
	Association confirmée mais réduction non significative lors de la substitution	Synthèse critique
Risque cardiovasculaire	Le déficit en vitamine D est un facteur de risque cardiovasculaire indépendant	Cross sectionnal analysis <sup>30</sup>
	52 études; pas de réduction de la mortalité cardiovasculaire; qualité des données mauvaise à moyenne	Méta-analyse <sup>31</sup>
Diabète type II	Il n'y a pas de données suffisantes pour associer les niveaux de 25(OH)D avec l'incidence de diabète; il n'y a pas de données convaincantes dans les études sur le dosage concernant les bienfaits pour le contrôle de la glycémie	Synthèse critique <sup>21</sup>
Neuro-psychiatrie		
Dépression, fonctions cognitives	Plusieurs études observationnelles ont montré une association, mais résultats inconstants et la plupart sont des études transversales incluant de possibles biais de sélection. Peu de données ERC de qualité suffisante pour établir des recommandations <sup>2</sup>	
Dentaire		
Périodontie	Réduction du nombre de dents perdues de 60% (IC 95%: 0,2-0,9) si vitamine D 700 UI + Ca++ 500 mg/j durant trois ans	ERC <sup>32</sup>
	Une carence en vitamine D pourrait être associée à la maladie périodontique indépendamment de la densité minérale osseuse	Etude transversale <sup>33</sup>
Dermatologie		
Psoriasis	Calcipotriol topique équivalent aux stéroïdes topiques; 80 patients pendant quatre semaines	ERC <sup>34</sup>
Mortalité		
Mortalité toutes causes confondues	Substitution entre 300-833 UI/j risque relatif 0,93	Méta-analyse de 18 études; 2007 <sup>35</sup>
Mortalité due au cancer	1100 UI/j; 1179 femmes en postménopause à une latitude de 41,4°, supplément de calcium inclus; réduction de > de 60% du risque de cancer	ERC <sup>36</sup>

# Lien entre Vit D et sécrétion d'insuline

- Expression de la **1 $\alpha$ -hydroxylase** dans les cellules  $\beta$  du pancréas humain

*Bland R, J Steroid Biochem Mol Biol , 2004*



(A) Immunohisto-chemical analysis (IHC) of 1  $\alpha$  -OHase.

(B) IHC analysis of insulin in sections of human pancreata (positive staining brown, both X200)

# Lien entre Vit D et sécrétion d'insuline

- Expression du **VDR** dans les cellules  $\beta$  du pancréas humain
  - *Maestro B., J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2003*
- Expression de **VDRE** dans le promoteur du gène humain de l'insuline
  - *Johnson J.A., Am. J. Physiol, 1994*
- Activation de la transcription du gène humain de l'insuline par le calcitriol
  - *Maestro B., Cell Biochem Funct, 2002*

# Lien entre Vit D et sécrétion d'insuline

- ▣ La sécrétion d'insuline est dépendante du Ca
  - *Miller RD, Diabetologia, 1967*
- ▣ Modification du flux de Ca extra/intra cellulaire  
→ altération de la sécrétion d'insuline
- ▣ Apports insuffisants en Ca ou insuffisance en Vit D  
→ modification de la balance extra/intra cellulaire dans les cellules  $\beta$ .
- ▣ Les effets indirects de la Vit D pourraient être dus à son rôle dans la régulation de la calcémie extra cellulaire et du flux calcique à travers les cellules  $\beta$

# Lien entre Vit D et sécrétion d'insuline

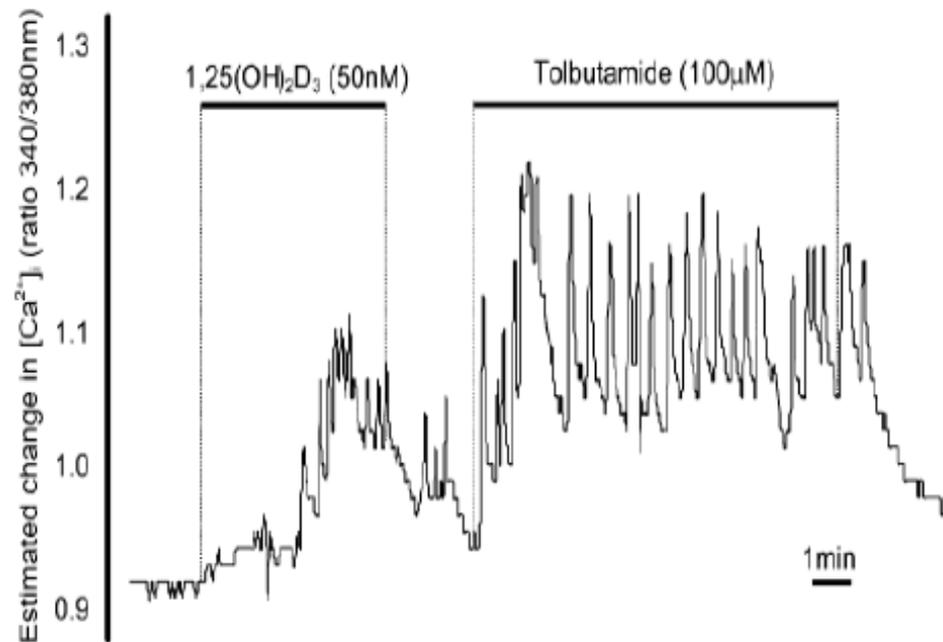


Fig. 3.  $1,25(OH)_2D_3$  elevated  $[Ca^{2+}]_i$  in insulin-secreting cells. The response was slow in onset, but once initiated persisted in the continued presence of the agonist. The sulphonylurea tolbutamide elicited a characteristic rapid increase in  $[Ca^{2+}]_i$  that oscillated above a mean elevated plateau.

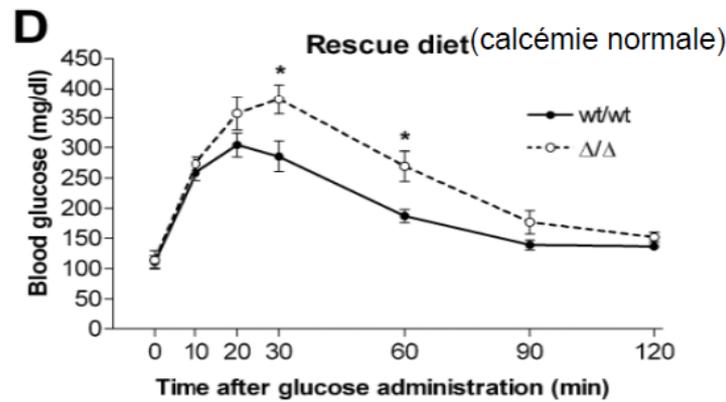
*Bland R, J Steroid Biochem Mol Biol, 2004*

# Lien entre Vit D et sécrétion d'insuline

- ▣ Souris avec un **VDR non fonctionnel**:
  - Altération de la tolérance au glucose
  - Diminution de la capacité max de sécrétion d'insuline
  - Indépendamment des modifications de la calcémie
    - ▣ *Zeit U, FASEB J, 2003*

# Lien entre Vit D et sécrétion d'insuline

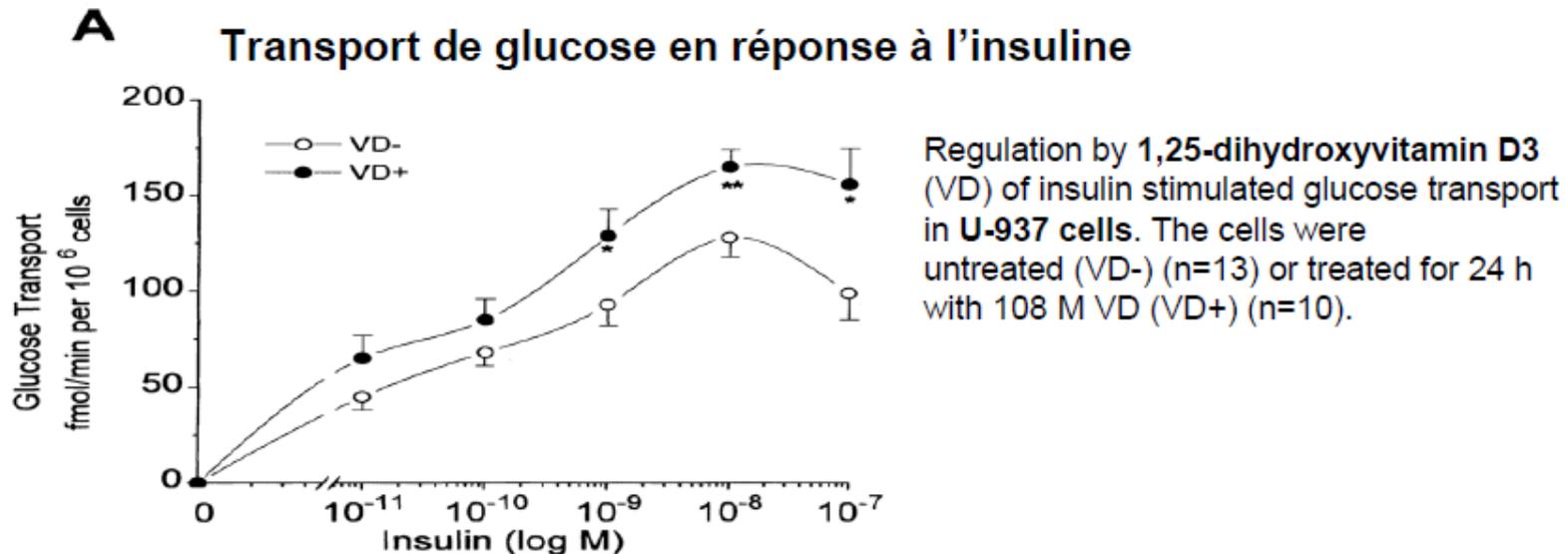
- ▣ Rat **déficient en Vit D** → altération de la sécrétion d'insuline en réponse au glucose par les cellules  $\beta$ 
  - ▣ in vitro (Norman AW, Science, 1980; Bourion PM, J Endocrinol, 1999)
  - ▣ et in vivo (Care C, Endocrinology, 1986)
- ▣ L'apport de **Vit D** **restore la sécrétion d'insuline** chez le rat déficient en Vit D



Subcutaneous glucose tolerance (1.5 mg/kg body wt.) in wild-type and VDR mutant mice on the rescue diet ( $n=6$  each).

# Lien entre Vit D et action périphérique de l'insuline

- ▣ La Vit D stimule l'expression du récepteur à l'insuline et le transport de glucose en réponse à l'insuline in vitro
  - ▣ *Maestro B, Endocr J, 2000*



# Lien entre Vit D et action périphérique de l'insuline

- ▣ La Vit D active directement le **PPAR $\gamma$** 
  - *Dunlop TW, J Mol Biol, 2005*
- ▣ Vit D  $\longrightarrow$  maintien de l'homéostasie calcique  
 $\longrightarrow$  essentielle pour les processus intracellulaires **de réponse à l'insuline** dans le muscle squelettique et le tissu adipeux.
- ▣ Modification [Ca $^{2+}$ ] intracellulaire  
 $\longrightarrow$  altération de **l'action de l'insuline** dans ces tissus
  - *Draznin B, J Biol Chem, 1987*

# Vit D et « Surpoids – Obésité »

- ▣ Plusieurs études constatent l'association entre obésité et carence Vit D.
- ▣ Etude américaine : 154 obèses Vs 148 témoins.
  - Les [c] de 25(OH) D étaient inversement reliées à l'IMC ainsi qu'à la quantité de MG du corps( $p=0,001$ ).
  - Les auteurs attribuent ces corrélations au stockage de la Vit D dans les cellules adipeuses et voient donc plutôt **l'obésité comme une cause de la carence en Vit D** que l'inverse
    - ▣ *Parikh SJ, J Clin Endocrinol Metab 2004*

# Vit D et « Surpoids – Obésité »

- ▣ Etude espagnole à partir d'une cohorte de:
  - 43 F avec obésité morbide,
  - 28 F avec obésité non morbide
  - et 50 F avec IMC <30.
  
- Les F obèses avaient des [c] de 25(OH)D plus basses que celles avec IMC < 30 ( p=0,001).
  
- Par ailleurs, la [c] de 25(OH)D était inversement associée au poids, à l'IMC, au rapport TT / TH, et à la quantité de MG corporelle (p=0,0001).
  
- Cette relation entre MG et 25(OH) D persistait même après ajustement sur le poids, l'IMC et le rapport T/H.
  - ▣ *Vilarrasa N. J Endocrinol Invest 2007*

# Vit D et « Surpoids – Obésité »

- ▣ Autre étude sur 2187 sujets :
  - l'IMC est inversement lié à la 25(OH) D sérique.
  
- ▣ Cette étude montre également que les valeurs de 1,25(OH) D diminuent au fur et à mesure que l'IMC croît.
  
- ▣ Conclusion: la 1,25(OH) D n'est pas un facteur biologique déterminant dans le développement de l'obésité.
  - ▣ *Konradsen S,. Eur J Nutr 2008;*

# Vit D et « Surpoids – Obésité » & perte pondérale

- En 2011, une étude ayant pour objectif d'évaluer l'effet sur 12 mois d'une perte de poids sur les niveaux de la 25(OH)D.
- 439 F ménopausées, en surpoids ou obèses .
- La restriction calorique avait pour objectif d'atteindre une perte de poids de 10%.
- Aucun changement significatif des niveaux sériques de 25(OH)D n'a été trouvé entre gpe d'intervention et gpe contrôle.
- Cependant, les F ayant perdu <5%, entre 5-9,9%, 10-14,9% et >15% de leur poids initial ont vu leur taux de 25(OH)D augmenter de 2,1, 2,7, 3,3 et 7,7 ng/mL respectivement (p=0.002).
- Cette étude indique qu'une **perte de poids importante permet d'augmenter le taux de 25(OH)D circulante.**
  - *Marie Deniel.. American Journal of Clinical Nutrition,2011*

# Vitamine D et insulino-résistance

- ▣ ERC en double aveugle contre placebo
- ▣ 100 H indiens,  $\geq 35$  ans, non diabétiques, avec une obésité centrale donc susceptibles d'avoir une insulino-résistance
- ▣ Vit D3 120 000 IU/15 j (n=35) vs placebo (n=36)
- ▣  $\uparrow$  de la sensibilité à l'insuline après charge orale en glucose dans le groupe traité
- ▣ Pas de  $\Delta$  insulinosécrétion, sensibilité basale à l'insuline, PA, profil lipidique
- ▣ Donc la Vit D3 **améliore la sensibilité post prandiale** à l'insuline chez des hommes susceptibles d'avoir une insulino-résistance
  - *J. Nagpal, Diabet Med., 2009*

# Vitamine D et insulino-résistance

- ▣ ERC en double aveugle contre placebo
- ▣ Femmes Sud-asiatiques, 23-68 ans, vivant en Nouvelle-Zélande
- ▣ Insulino-résistance (*HOMA 1 >1.93 et/ou TAG/Cholestérol HDL ratio  $\geq 3$ ) mais pas de diabète; 25OHD < 20 ng/ml*)
- ▣ Vit D3 4000 IU/j (n=42) vs placebo (n=39) pendant 6 mois
  - *Von Hirt PR, Br J Nutr, 2010*

# Vitamine D et insulino-résistance

- ▣ ↑ de la sensibilité à l'insuline ( $p = 0.003$ ),
- ▣ ↓ de l'insulino-résistance ( $p = 0.02$ )
- ▣ ↓ de l'insulinémie à jeun ( $p = 0.02$ )
- ▣ ↓ maximale de l'IR si  $25\text{OHD} \geq 80 \text{ nmol/l}$
- ▣ *Pas de  $\Delta$  peptide C, CRP et profil lipidique*

■ *Von Hurt PR, Br J Nutr, 2010*

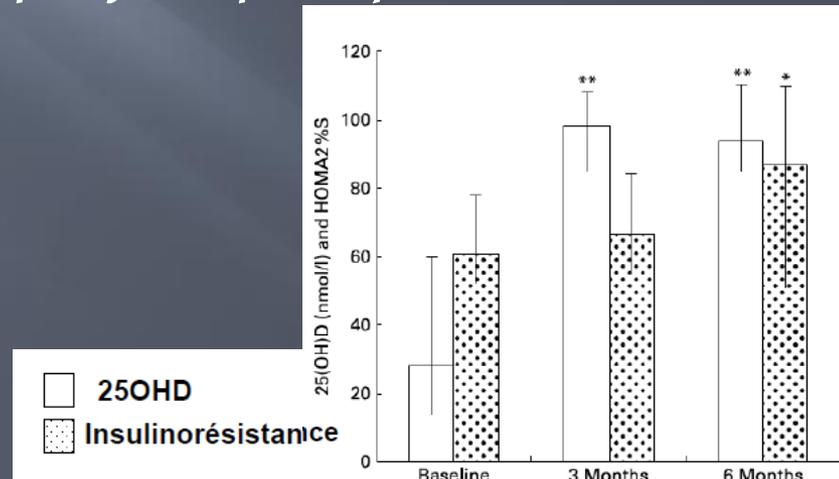
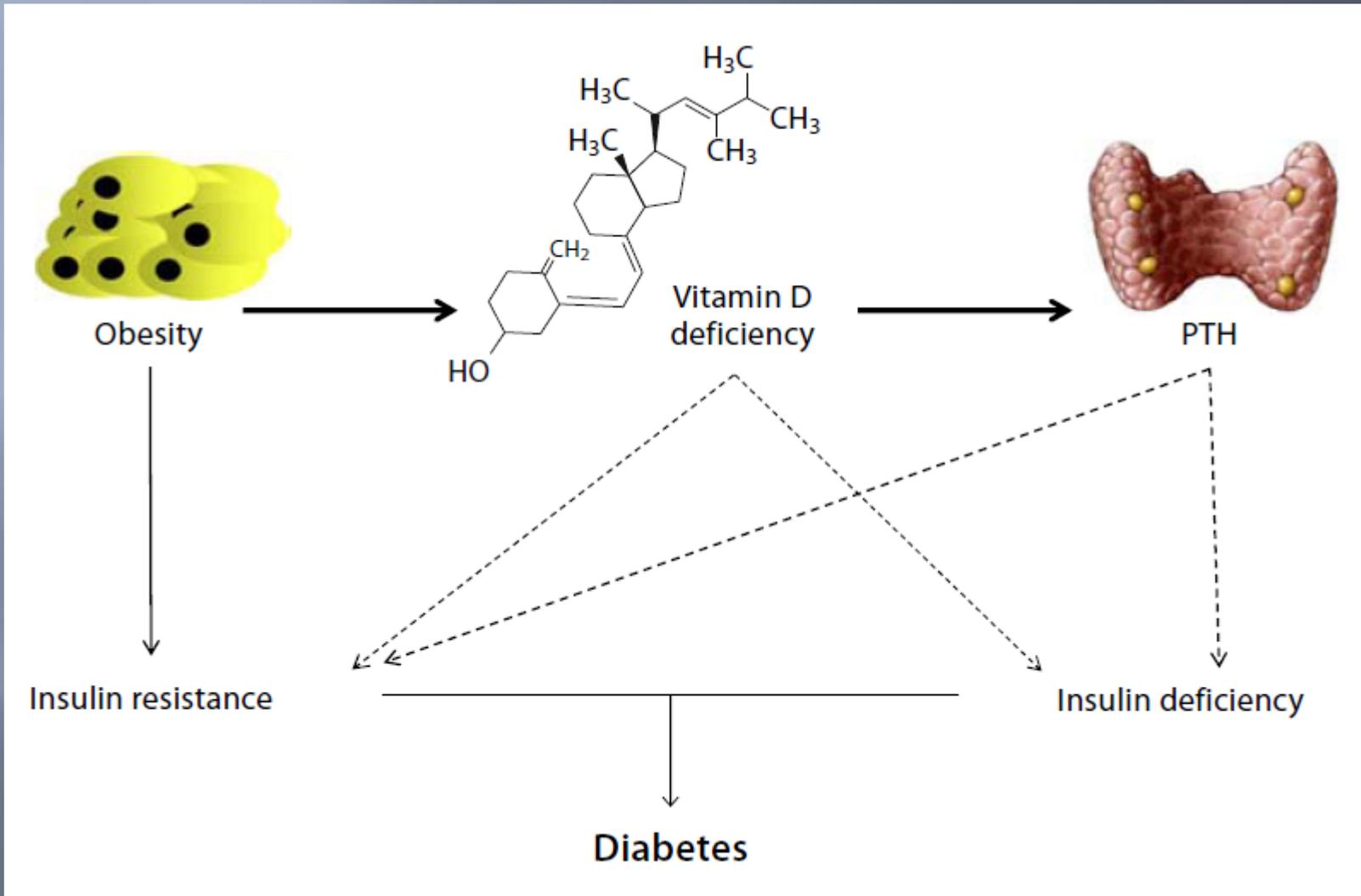


Fig. 1. Changes in serum 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) (□) and HOMA2 %S (▣) over time in subjects ( $n = 16$ ) whose endpoint serum 25(OH)D was  $>80 \text{ nmol/l}$ . Mean value was significantly different from that at baseline: \*\*  $p < 0.01$ , \*  $p < 0.05$ .

# Vitamine D et insulino-résistance

- ▣ Etude de cohorte britannique, n = 7189, 45 ans  
(*1958 British birth cohort*)
- ▣ Exclusion sujets non caucasiens, DI, insulino  
requérants
- ▣ ↑BMI : ↓ 25OHD et ↑ HbA1c
- ▣ Relation inverse entre HbA1c et 25OHD, plus  
marquée quand BMI ↑
  - ▣ *Hypponen, Diabetes Care, 2006*

# Vitamine D et insulino-résistance



# Vitamine D et DT2

- ▣ Etude de cohorte observationnelle

- ▣ 83779 F NHS,

- ▣ suivi = 20 ans,

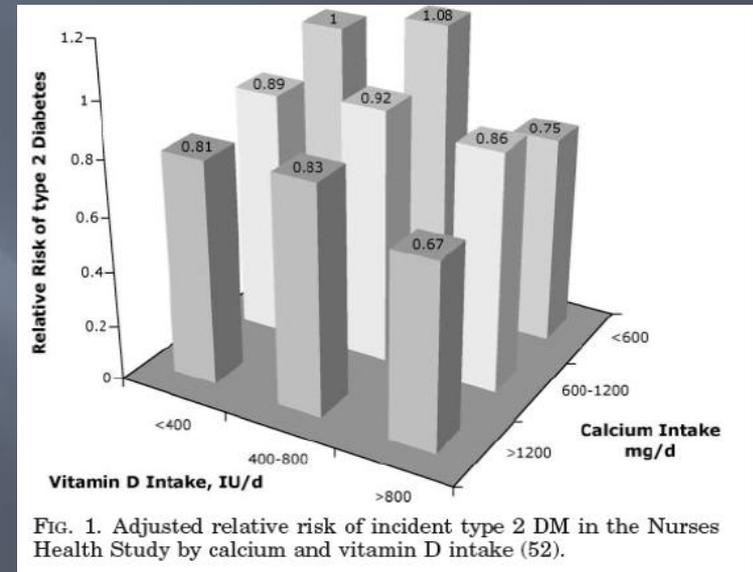
- ▣ 4843 cas incidents de D2

- ▣ ↓ du risque de D2 de 33%

- ▣ si apports Ca >1200 mg/j et vitD > 800 UI/j

- ▣ Vs apports Ca < 600 mg/j et vitD < 400 UI/j

- ▣ *Pittas AG, Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. Diabetes Care, 2006*



# VITAMINE D ET DT2

## ETUDES D'INTERVENTION...

- ▣ 7 ERC :
  - But : tester l'effet de formulations variables de Vit D2 ou D3 sur différents paramètres: GAJ, HbA1C, incidence DT2
  
- ▣ 5 ERC avec Vit D seule : pas d'effet sur le contrôle glyc.
  
- ▣ Etude WHI : 1000 mg Ca/j + 400 UI/j VitD3 vs placebo x 7 ans : pas de réduction de l'incidence du DT2, GAJ ou insulino-résistance.
  - *De Boer IH, Diabetes Care, 2008*
  
- ▣ 500 mg Ca/j + 700 UI/j VitD3 vs placebo x 3 ans : amélioration de la GAJ chez les patients ayant une GAJ augmentée.
  - *Pittas AG, Diabetes Care, 2007*

# Vitamine D et DT2

Annals of  
**Nutrition &  
Metabolism**

## Review Article

Ann Nutr Metab 2012;61:337–348  
DOI: [10.1159/000342771](https://doi.org/10.1159/000342771)

Received: May 16, 2012  
Accepted after revision: August 18, 2012  
Published online: December 3, 2012

## Vitamin D Deficiency: A New Risk Factor for Type 2 Diabetes?

T. Mezza G. Muscogiuri G.P. Sorice A. Prioletta E. Salomone A. Pontecorvi  
A. Giaccari

Endocrinologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia

**Table 1.** Prospective and cross-sectional studies evaluating the association of vitamin D status and the risk of developing type 2 diabetes

Study (year)	Study design	Follow-up years	Characteristics/age	Sample size	Conclusion
Scragg et al. [56] (2004)	Cross-sectional	–	Non-Hispanic whites, Mexican-Americans/ ≥20 years	6,228	Inverse association between vitamin D status and diabetes, probably involving insulin resistance
Knekt et al. [40] (2008), Finnish Mobile Clinic	Nested case-control	22	Nondiabetic adults/ 40–74 years	Cases 230/ controls 452	High vitamin D status provides protection against type 2 diabetes
Forouhi et al. [42] (2008), Ely study	Cohort	10	European adults/ 63.5 years	Cases 37/ noncases 740	Inverse associations between baseline serum 25(OH)D and future glycemia and insulin resistance
Pittas et al. [35] (2010), Nurses' Health Study	Nested case-control	14	Women/56.4 years	Cases 608/ controls 599	Plasma 25-OHD concentration was associated with a lower risk of incident type 2 diabetes in women
Grimnes et al. [38] (2010), Tromsø Study	Cohort	11	Nondiabetic adults/ 59.6 years	Cases 247/ noncases 5,872	Serum 25(OH)D was inversely associated with subsequent type 2 diabetes, but not after adjustment for BMI
Liu et al. [41, 43] (2010–2012), Framingham Offspring Study	Cohort	7	Nondiabetic adults/ 54.2 years	2,571	Higher vitamin D status is associated with decreased risk of type 2 diabetes
Dalgard et al. [36] (2011)	Cross-sectional	–	Faroese residents/ 72.5 years	668	No significant relationship of vitamin D status with fasting glucose, insulin, or HOMA
Gagnon et al. [37] (2011), Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle study	Cohort	5	Nondiabetic Australian adults/55 years	Cases 199/ noncases 5,001	Higher serum 25(OH)D levels, but not higher dietary calcium, were associated with a significantly reduced risk of diabetes
Robinson et al. [34] (2011), Women's Health Initiative	Nested case-control	7.3	Older women/66.3 years	Cases 317/ controls 4,823	No association between vitamin status and risk of developing type 2 diabetes
Kayaniyil et al. [44] (2011)	Cohort	3	Nondiabetic patients/ 50.1 years	Cases 131/ noncases 358	Higher baseline 25(OH)D independently predicted better β-cell function and lower AUC glucose
Pilz et al. [46] (2012), Hoorn study	Prospective	7.5	Nondiabetic older subjects/67.9 years	Cases 45/ noncases 280	No significant association of vitamin D status with the incidence of diabetes, but a significant association with follow-up HbA1c levels

**Table 2.** Interventional studies evaluating the effect of vitamin D supplementation on insulin sensitivity/insulin secretion

Study	Study population	Age, years	Control	Supplement	Duration	Primary endpoints
Borissova et al. [121] (2003)	10 females with type 2 diabetes	17–60	placebo	1,332 IU cholecalciferol	1 month	No significant improvement in insulin resistance
Grant et al. [116] (2005)	5,292 people at high risk of further fractures	>70	placebo	800 IU cholecalciferol ± 1,000 mg calcium	24–62 months	No effect on development of type 2 diabetes
Pittas et al. [114] (2007)	314 Caucasian adults without diabetes	>65	placebo	500 mg calcium citrate and 700 IU cholecalciferol	3 years	Attenuation of increase in glycemia and insulin resistance in subjects with IFG
de Boer et al. [115] (2008)	33,951 healthy postmenopausal women	50–79	placebo	1,000 mg elemental calcium plus 400 IU cholecalciferol	7 years	No reduction in the risk of developing diabetes
Tai et al. [117] (2008)	32 adults with vitamin D insufficiency and without diabetes	55 (mean)	placebo	two oral doses of 100,000 IU cholecalciferol, 2 weeks apart	2 weeks	No effect on blood glucose, insulin concentration, or insulin sensitivity
Naggal et al. [107] (2009)	100 healthy male volunteers, centrally obese	43.8 (mean)	placebo	three doses of 120,000 IU oral cholecalciferol	6 weeks	Improvement in postprandial insulin sensitivity
Jorde et al. [118] (2009)	36 subjects with type 2 diabetes	21–75	placebo	4,000 IU cholecalciferol (weekly)	6 months	No effect on glucose metabolism
von Hurst et al. [108] (2010)	81 South Asian women with insulin resistance	42 (mean)	placebo	4,000 IU cholecalciferol	6 months	Significant improvements in insulin sensitivity
Mitri et al. [39] (2011)	92 adults with glucose intolerance or early diabetes	57 (mean)	placebo	2,000 IU cholecalciferol ± 800 mg calcium carbonate	16 weeks	Improvement in β-cell function
Nazarian et al. [122] (2011)	8 subjects with VDD and prediabetes	18–60	NA	10,000 IU cholecalciferol	4 weeks	Improvement in insulin sensitivity
Harris et al. [124] (2012)	89 overweight African-Americans with prediabetes or early diabetes	56.7 (mean)	placebo	4,000 IU cholecalciferol	12 weeks	No effect on the disposition index or glycemia

# Vitamine D et DT2

- ▣ Carence en Vit D est fortement associée à l'obésité principalement due à l'entreposage de la 25 (OH) Vit D (lipophile) dans le tissu adipeux.
  
- ▣ Études interventionnelles : résultats **contradictaires et non concluants**:
  - populations étudiées différentes,
  - formulations chimiques et doses de la Vit D différentes
  - calendriers de la supplémentation différents.

# Supplémentation en Vit D et DT2

DIABETICMedicine

DOI: 10.1111/j.1464-5491.2012.03672.x

## Review Article

### Effect of vitamin D supplementation on glycaemic control and insulin resistance: a systematic review and meta-analysis

P. S. George, E. R. Pearson and M. D. Witham

Ninewells Hospital and Medical School, University of Dundee, Dundee, UK

Accepted 30 March 2012

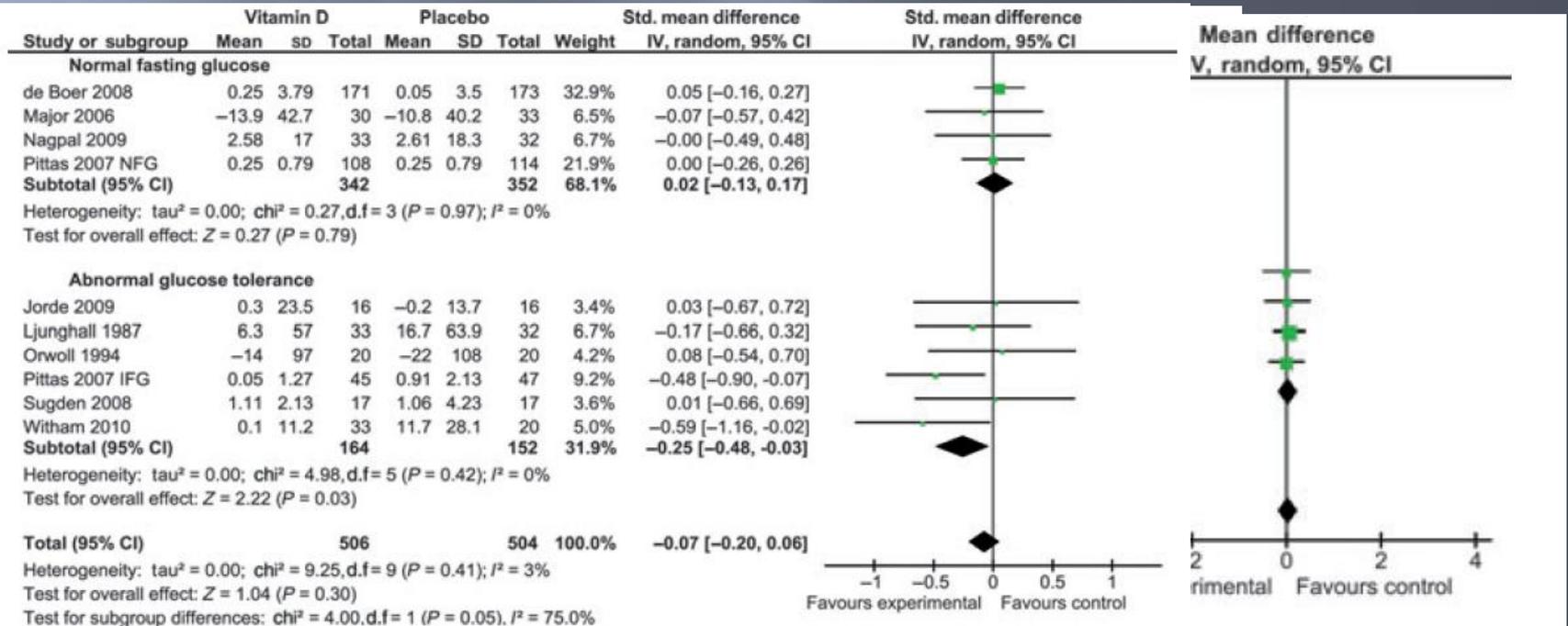


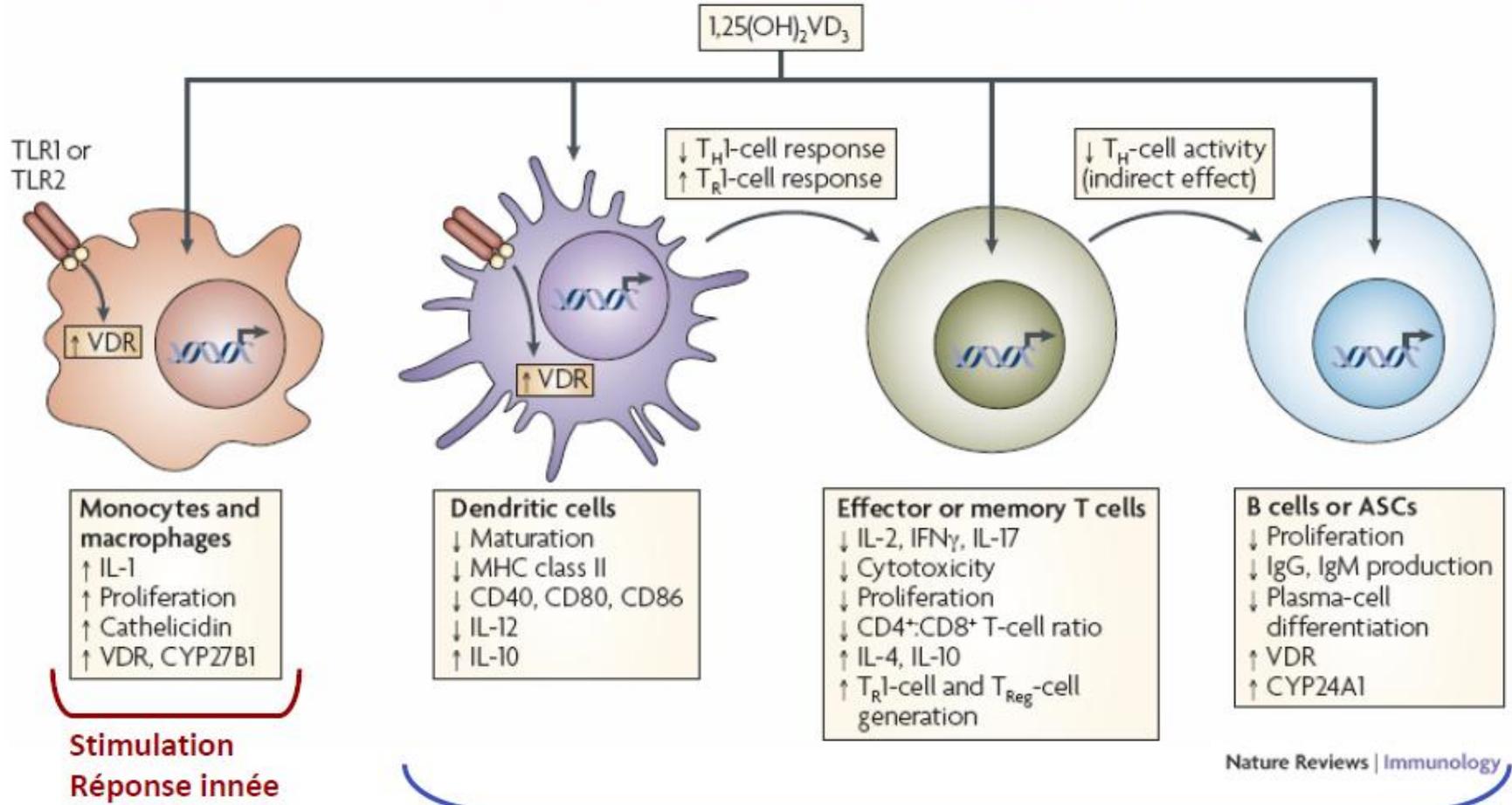
FIGURE 4 Meta-analysis of effects on insulin resistance. IFG, impaired fasting glucose; NGT, normal glucose tolerance.

# Supplémentation en Vit D et DT2

- ▣ Preuves insuffisantes pour recommander la supplémentation en Vit D comme un moyen de prévenir l'apparition soit DT2 ou pour améliorer le contrôle glyc chez les DT2 ou une IHC.
- ▣ Supplémentation en Vit D pourrait jouer un rôle dans la modification d'autres aspects des troubles métaboliques et cardio-vasculaires accompagnant le DT 2:
  - ▣ HTA
  - ▣ et le dysfonctionnement endothélial.
- ▣ Mais de plus grandes études plus axées sur les complications micro et macroVx doivent être réalisées, plutôt que de continuer de se concentrer sur les chiffres glycémiques

# Vitamine D et DT1

(J. Rodrigo Mora, Nature Reviews Immunology, 2008)



Nature Reviews | Immunology

(Liu PT et al Science 2006 ;  
311 : 1770-1773)

**Inhibition  
Réponse adaptative**

# Vitamine D et DT1

- ▣ Mécanisme d'action exacte de la protection des  $\zeta \beta$  par la Vit D encore inexpliqué, mais plusieurs hypothèses sont émises:
  - Le diabète serait dû à une infiltration des  $\zeta \beta$  par des cellules Th1 dépendantes de l'IL12.
  - La présentation d'antigènes anti-ilôts par les cellules dendritiques serait à l'origine de ce phénomène.
    - ▣ *Gregori S. Diabetes ,2002*

# Vitamine D et DT1

- L'injection du cyclophosphamide à des souris NOD  
    ————→ Diabète qui semble être dû à une perturbation des cellules régulatrices et notamment des cytokines.
- Il y a alors une augmentation des taux d'ARNm, des Th1 like et d'autres cytokines.
- L'administration de Vit D —————→ suppression significative de la production de ces ARNm.
- Chez certaines de ces souris traitées préventivement (VitD 5µg/kg/2 jrs): protection nette contre le diabète induit par le cyclophosphamide.
- En effet, seules 17% de ces souris prédisposées au diabète ont développé cette maladie contre 68% dans le groupe ayant reçu le placebo.
  - *Casteels K., Clinical and experimental immunology, 1998*

# Vitamine D et DT1

- ▣ Chez des souris (CD1), l'alpha-OH D3 a démontré son efficacité.
- ▣ L'administration multiple de faibles doses de streptozotocine → hyperglycémie et destruction des cellules  $\beta$  (chez 26 des 28 souris CD1 témoins).
- ▣ Administration conjointe d'alpha -OH D3 → réduire le nbre de souris diabétiques qui passe à 12/29.
- ▣ Mais effet dose dépendant de ce précurseur de la Vit D :  
0,3 $\mu$ g/kg est une dose efficace mais 0,2  $\mu$ g/kg n'a aucun effet.
  - *Inaba M. Metabolism, 1992*

# Vitamine D et DT1

- ▣ le TX 527(analogue de la 1,25 OH D3, non hypercalcémiant), ne change pas la morphologie ou la fonction des cellules dendritiques , mais modifie le profil de ces cellules et leurs capacité de réponse aux lymph T.
- ▣ Il empêche ainsi la prolifération des lymph T.
  - ▣ *Van Halteren A.G.S. Diabetes 2002*
- ▣ L'action de la 1,25 OH D3 est similaire :
  - ▣ diminue l'expression des CD40, CD80 et CD86 et la sécrétion des IL12 → les cellules dendritiques plus « tolérantes » par rapport à l'immunité.
  - ▣ entraine l'inhibition de la réponse des lymph T à un auto-antigène pancréatique, ce qui bloque l'infiltration des cellules  $\beta$  et le développement du diabète.
    - ▣ *Adorini L et al.. New York academy of sciences, 2003*

# Vit D et DT1 et la génétique

- ▣ Différentes études se sont intéressées aux VDR, car ils peuvent affecter la [c] en 1,25 OH D3 et la réponse à la Vit D per os.
- ▣ 4 variants du gène ont été identifiés:
  - "FokI sur l'exon 2
  - "Bsm I et ApaI sur l'intron 8
  - "Taq I sur l'exon 9
    - ▣ *Pani M.A. Diabetes 2000*
- ▣ Etude hollandaise chez des familles ayant des enfants diabétiques, a révélé une augmentation significative de la transmission du FokI qui est présent chez 60% de ces jeunes diabétiques ( P=0,01)
  - ▣ *Hypponen H. et al.. The Lancet, 2002*

# Vit D et DT1 et génétique

- ❑ Au Japon, d'autres résultats montrent une fréquence significativement plus élevée de l'allèle BsmI chez les DT 1 /sujets sains ( $p= 0,001$ ).
- ❑ Cette différence est d'autant plus marquée que le déclenchement de la maladie est brutal.
  - *Motohashi Y et al. The journal of clinical endocrinology and metabolism, 2003*
- ❑ Cette transmission préférentielle de l'allèle Bsm I chez les familles DT 1 est retrouvée chez les Indiens
  - *Mc Dermott M.F. Diabetologia, 1997*
- ❑ Ces études démontrent une association entre le polymorphisme du gène du VDR et le DT 1.
- ❑ Cette association semble être liée à l'origine ethnique des sujets.

# Vit D et DT1

## Rationnel de la relation avec la Vit D

- ▣ L'existence d'un gradient croissant de fréquence du diabète de l'équateur vers les pôles.
- ▣ La plus grande fréquence du DT1 chez les enfants nés au printemps ou au début de l'été
- ▣ et son déclenchement plus fréquent durant l'hiver
- ▣ interprétés comme la conséquence d'un moindre ensoleillement et d'une photosynthèse réduite ou retardée de vitamine D *in utero*.

# Vit D et DT1

## Rationnel de la relation avec la Vit D

- ▣ Hypothèse confortée par des études écologiques et cas-témoins.
- ▣ Association entre incidence du DT1 et statut vitaminique chez l'enfant et la femme enceinte
- ▣ relation inverse entre les apports en Vit D (compléments alimentaires ou supplémentation ) et les variations saisonnières de l'incidence du DT1.
- ▣ Le risque de développer un DT 1 pourrait être associé à des facteurs intervenant durant la grossesse ou la petite enfance.

# Vitamine D et DT1

- ▣ Ainsi, une étude Norvégienne montre que les mères consommant Huile de foie de morue durant grossesse → enfants ont moins de risque de devenir diabétiques.
- ▣ Mais on ne sait pas si cet effet est dû à la Vit D, à la Vit A, aux  $\Omega 3$  ou à la combinaison des 3 contenus dans l'huile de foie de morue.
  - *Stene LC. Diabetologia, 2000*

# Vitamine D et DT1

- ▣ D'autres études ont été réalisées pour voir si la Vit D pouvait prévenir l'apparition du diabète.
- ▣ Chez des souris NOD , l'apport préventif de Vit D ( $5\mu\text{g}/\text{kg} / 2$  jours)  $\longrightarrow$  réduit le développement de la maladie.
- ▣ En effet, l'incidence des diabétiques était de 56% (grpe contrôle) Vs 8% (grpe femelles NOD traitées).
  - *Mathieu C. Diabetologia, 1994*

# Vitamine D et DT1

- ▣ Une autre étude permet de mettre en évidence une sécrétion insulinique significativement augmentée chez les souris NOD traitées par la Vit D (15,1 versus 6,7 pmol/mg,  $p < 0,05$ ).
- ▣ La Vit D aurait un effet protecteur sur les cellules  $\beta$ .
  - Hypponen H. et al.. *The Lancet*, 2002.

# Vitamine D et DT1

## Données cliniques

- ▣ Cette hypothèse semble se vérifier chez l'Homme grâce à l'étude réalisée chez 10366 enfants nés en 1969 dans le Nord de la Finlande . (2 h/j de soleil en Déc ≠ 23 h/j en Juin).
- ▣ Suivi sur 31 ans.
- ▣ DT1 diagnostiqué chez 81 d'entre eux.
- ▣ Enfants recevant 2 000 UI/J de Vit D pendant leur 1<sup>ère</sup> année, le risque de développer un DT1 avant l'âge de 30 ans était **réduit de 78 %**.

▪ *Hyppönen E. Lancet. 2001*

# Vitamine D et DT1

## Données cliniques

- ▣ Les enfants chez lesquels on soupçonnait la présence de rachitisme présentaient , 3x plus de risques de développer un diabète que des enfants en bonne santé.
- ▣ Un enfant en Finlande a environ 400 x plus de risques de présenter un diabète qu'un enfant au Venezuela.
- ▣ Chez les jumeaux homozygotes, la concordance est faible, ce qui suggère qu'en dépit des prédispositions génétiques, les facteurs environnementaux sont importants.
  - *Hyppönen E. Lancet. 2001*

# Vitamine D et DT1

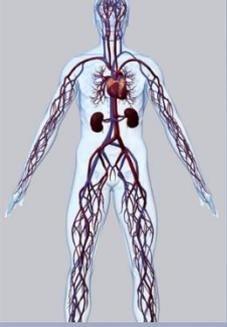
## Données cliniques

- ▣ Une méta-analyse confirme l'effet protecteur d'une supplémentation vitaminique orale vis-à-vis du DT1 durant la petite enfance .
- ▣ D'autres études ont établi qu'une supplémentation en Vit D durant la grossesse ou l'enfance était associée à une diminution du DT1.

# Vitamine D et DT1

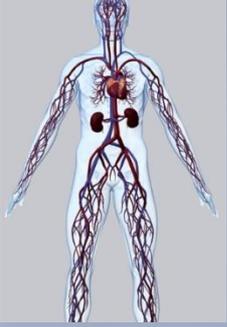
## Données cliniques

- ▣ Toutefois, l'association entre les apports alimentaires en Vit D et risque de DT1 : pas significative.
- ▣ Etude prospective ouverte pilote: l'administration de vit D à des enfants et adolescents DT1 de découverte récente → effet favorable, mais modeste, sur la fonction pancréatique résiduelle, mais insuffisant pour modifier significativement l'HbA1c.
- ▣ Il n'est donc **pas possible de conclure avec certitude à l'intérêt d'une supplémentation vitaminique systématique pour prévenir le risque de DT1** en l'absence d'ERC de grande envergure.



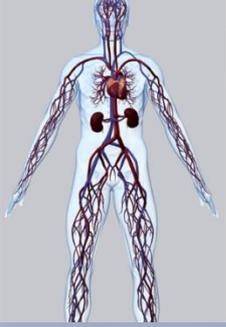
# Vit D et système cardio-vasculaire

- ❑ Plusieurs études d'observation rapportent une association entre risque cardiovasculaire et [c] basses de 25OHD,
- ❑ mais la relation de causalité n'est pas définitivement établie.
- ❑ Certaines de ces études ont confirmé cette association après ajustement statistique pour des facteurs confondants (obésité, sédentarité, éthylisme ou le tabagisme).
- ❑ Ce point est important car ces facteurs sont tous des FDRCV et certains (l'obésité et la sédentarité) sont particulièrement associés à des [c] basses de 25OHD.



# Vit D et système cardio-vasculaire

- ▣ Parmi les mécanismes qui pourraient expliquer un effet de la Vit D sur le risque cardiovasculaire:
  - un effet de la Vit D sur la PA.
  - En effet, la 1,25OH<sub>2</sub>D contrôle l'expression du gène de la rénine et les souris dont le gène du VDR est invalidé ont une HTA avec rénine élevée.
    - ▣ *Li YC et al. Clin Invest 2002;110:229-38.*
  - Des études d'intervention ont montré qu'une exposition à des UVB (Vs des UVA) ou la prise de Vit D (versus un placebo) pouvait réduire significativement la PA chez des patients hypertendus ;
    - ▣ *Krause R et al. Lancet 1998;352:709-10.*
    - ▣ *Pfeifer M et al. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:1633-7.*



# Vit D et système cardio-vasculaire

## ▣ Athérosclérose

- ▣ La Vit D s'oppose à au moins 2 des phases majeures de l'évolution néfaste vers l'athérosclérose : l'inflammation et la calcification des artères.
- ▣ Dans une étude épidémiologique récente et visant à évaluer l'impact de la Vit D sur la souplesse des artères, les chercheurs ont mesuré la capacité de l'artère brachiale à se dilater.
- ▣ Dilatation plus faible chez les patients en carence de Vit D.
- ▣ Parallèlement, ils ont observé que les cellules endothéliales deviennent plus sensibles à l'inflammation et perdent leur souplesse.
  - ▣ *Kristen L. Hypertension. 2011*

# Conclusion

- ▣ Au-delà d'un rôle bien démontré dans le métabolisme ostéo-musculaire, la Vit D semble être un paramètre important de santé en général.
- ▣ De nombreuses données épidémio corroborées par un rationnel théorique suggèrent qu'un déficit en Vit D pourrait constituer un facteur de risque du DT 1 et du DT 2 , d'autres FDRCV ainsi que de leurs complications micro et macrovasculaires.
- ▣ Absence de recommandations ni pour le dosage de la 25 OH Vit D ni pour la supplémentation systématiques chez les diabétiques

# Conclusion

- ▣ Des ERC de grande envergure restent à entreprendre pour démontrer avec certitude la place de la Vit D dans la prévention cardio-métabolique.
- ▣ D'ores et déjà, une politique de supplémentation vitaminique paraît légitime dans le but de maintenir un état de santé optimal chez tous les sujets présentant une subcarence en Vit D.

Merci

