D-vitamin és diabétesz

Dr. Tänczer Tímea[1,2], Dr. Tabák Gy. Ádám PhD[1,2,3], Dr. Takács István PhD[1],
[1] Semmelweis Egyetem ÁOK, I. sz. Belgyógyászati Klinika, [2] Diabétesz Gondozási Nemzeti Központ, [3] University College London, Epidemiológiai és Népegészségtani Tanszék

Már évtizedekkel ezelőtt felvetődött, hogy a D-vitamin hiánya diabétesz kialakulásának rizikófaktora lehet. Ma már a kérdésnek óriási irodalma van. Jelen összefoglaló tanulmány áttekinti mind az 1-es típusú, mind a 2-es típusú diabétesszel kapcsolatos kutatási eredményeket. Jelentőségénél fogva külön tárgyalja a gesztációs diabéteszre vonatkozó megállapításokat. Részletezi azokat az irodalmakat, amelyek a D-vitamin inzulin termelésre és érzékenységre gyakorolt kedvező hatását igazolják, ill. az epidemiológiai adatokat, amelyek az alacsonyabb D-vitamin szintek és az incidens diabétesz kapcsolatát igazolják. Ugyanakkor rámutat arra, hogy míg az 1-es típusú diabétesz kockázata és a D-vitamin szintek közötti kapcsolat egyre inkább bizonyítottnak tekinthető, addig a 2-es típusú diabétesz esetében további randomizált kontrollált vizsgálatok elvégzésére van szükség.

Already decades ago it was suggested that vitamin D insufficiency could be a risk factor of the development of diabetes mellitus. Substantial literature has been accumulated regarding this hypothesis recently. The present review paper describes studies investigating related to vitamin D levels and both type 1 and type 2 diabetes. As gestational diabetes is increasingly recognized as a risk factor of type 2 diabetes, its literature related to vitamin D is separately described. The literature on the beneficial effect of vitamin D on insulin secretion and sensitivity is included, such as epidemiological data linking lower levels of vitamin D to incident diabetes. While the correlation between risk of type 1 diabetes and vitamin D levels is increasingly proven, the authors also emphasize that further randomized controlled clinical trials are required before vitamin D supplementation to decrease risk of type 2 diabetes could be introduced to clinical practice.

BEVEZETÉS

D-vitamin szintek és morbiditás

Annak ellenére, hogy a D-vitamin közel száz éve fedezték fel, a vele összefüggésbe hozható elváltozások, betegségek kutatása aktívabb, mint korábban bármikor. Kezdetben elsősorban a csont- és a kalcium-anyagcserével kapcsolatos szerepét vizsgálták; ma már számos betegség kialakulásában felvetik a D-vitamin-hiány szerepét. Irodalmi adatok alapján a D-vitamin-hiány a vázrendszer károsodásán felül összefüggésben lehet például a daganatos betegségek kialakulásával, a kardiovaszkuláris morbiditással, a stroke-kal, az obliteratív verőérbetegségekkel, a hipertóniával, az elhízással, a metabolikus szindrómával, az autoimmun betegségekkel, a sclerosis multiplex-szel, az összmortalitással és a diabétesszel is [1]. Ezek közül is kiemelkedik a diabétesz kialakulásával kapcsolatos vizsgálatok sora. A cukorbetegséggel kapcsolatos vizsgálatok azért is különös jelentőséggel bírnak, mert a diabéteszben szenvedő betegek száma ugrásszerűen növekszik az utóbbi években [2]. A D-vitamin termelődésének első lépése a bőrben UV-B sugárzást igényel. Ennek hatására 7-dehidrocholesterolból pre-D-vitamin, majd D3-vitamin képződik. Napsugárzástól nem emelkedhet a D3-vitamin szint a normál tartomány fölé, mert nagyobb mennyiségű sugárzás hatására a preD-vitaminból lumisterol vagy tachysterol képződik. A D3-vitamin a szervezetben kettős hidroxiláción megy keresztül: a májban 25. szénatomon hidroxilálódik, majd ez a 25(OH)D3 kerül a keringésbe. Ez részben a vesében, részben az erre képes perifériás szövetekben az 1. szénatomon hidroxilálódik 1,25-hidroxi D3 vitaminná (1,25-(OH)2D3), azaz D-hormonná. A vitaminellátottság mérésére a szervezetben leghosszabb felezési idejű 25-hidroxi-D-vitamint (25OHD) használják, ami normális veseműködés mellett jól korrelál az aktív vitamin szintjével [1].

A D-vitamin receptorai a legtöbb szervben és az immunrendszer majd minden sejtjében kimutathatóak. Hiányában (vagy adásakor) több száz gén átíródása, számos sejtanyagcsere folyamat változik meg. Ezért joggal tételezik fel, hogy hiánya számos betegség forrása lehet.

A megfelelő D-vitamin ellátottság

Az emberi szervezetnek naponta összesen mintegy 4000 nemzetközi egység (NE) D-vitaminra van szüksége, melyet részben a táplálkozással bevitt, részben a bőrben szintetizálódott forrásból, részben saját raktáraiból fedez. Nem megfelelő bevitel, vagy fokozott felhasználás esetén azonban hiányállapot léphet fel. A D-vitamin felszívódását jelentősen befolyásolják a bélrendszer és a máj betegségei, ill. bizonyos gyógyszerek, amivel az optimális D-vitamin bevitel megállapításakor számolnunk kell [3]. A normál D-vitamin szintekkel kapcsolatban az irodalmi adatok meglehetősen vegyesek. Abban egyetértenek a kérdés szakértői, hogy 75 nmol/l alatti szintek esetén pótlás szükséges, mert a parathormon (PTH) hormon termelésének növekedésével ilyenkor megindul a kalcium eliminációja a csontokból [1,4,5]. A kívánt szintek eléréséhez felnőttekben Magyarországon októbertől-márciusig napi 1500-2000 NE bevitele javasolt [4]. A D-vitamin igény egyénenként is változik, túlsúlyos embereknél ennek a duplája is lehet. Napozással a nyári időszakban (45o-ot meghaladó napmagasságnál) átlagosan napi 15 perc biztosítja a kívánatos

mennyiséget [6]. Mindebből nyilvánvaló, hogy D-vitamin-hiány leginkább 30 foknál nagyobb földrajzi szélességeken és a téli időszakban jelentős probléma. A társadalom D-vitamin ellátottságát tükröző adatok megdöbbentőek. A civilizált életforma, ill. az UV-sugárzás és egyes bőrdaganatok kapcsolatának ismerete miatt csökken a napfényben eltöltött idő, ami miatt a D-vitamin-hiány tömegjelenséggé vált, és már az alacsony szélességi fokon élőkre is kiterjed. Az Egyesült Államokban 1994-2004 között a D-vitamin-hiányban szenvedők aránya megduplázódott (37-ről 77%-ra) [7]. A várandós asszonyoknak pedig mindössze 3%-ában megfelelő a D-vitamin ellátottság [5]! Fontos tényező az obezitás gyakoriságának növekedése is: mivel a D-vitamin zsírban oldódik, az elhízás gyakran D-vitamin-hiánnyal társul [8].

A D-VITAMIN SZEREPE A DIABÉTESZ KIALAKULÁSÁBAN

A cukorbetegség az egyik leggyakoribb krónikus betegség. Évente mintegy egy millió új beteget regisztrálnak, a betegek száma a világon megközelíti a 300 milliót. Becslések szerint 2030-ra az emberiség 4,4%-a cukorbeteg lesz [2].

1-es típusú diabétesz

Az 1-es típusú diabétesz (T1DM) pathomechanizmusában döntően T-sejt mediált autoimmun gyulladásos folyamatot feltételeznek. Kialakulásában az örökletes tényezők mellett a környezeti hatások (pl. étrend), ill. vírusinfekciók és toxinok is közrejátszhatnak. Az immunfolyamat következtében progreszszív ß-sejt pusztulás, ill. relatív, majd abszolút inzulin hiány lép fel. A D-vitamint számos tulajdonsága alapján immunmodulátornak is tekinthetjük. Az immunsejtek, az aktivált makrofágok és a dentrikus sejtek is tartalmazzák azt az 1α-hidroxiláz enzimet, amely a D-vitamin metabolikusan aktív molekulává alakításához szükséges. Az aktív D-vitamin az immunrendszert számos ponton befolyásolja: (1) csökkenti az antigén prezentáló sejtek aktvitását, (2) megakadályozza a dentrikus sejtek differenciálódását és autogén sejtekké alakulását, (3) csökkenti a T-sejtek aktivációját, ill. (4) megváltoztatja a T-helper (Th) sejtek alcsoportjainak arányát. Az interleukin (IL)-12 gátlásával a T limfociták arányát a Th2 sejtek irányában tolja el, ugyanakkor az IL-2 és az interferon-gamma termelése csökken, míg a Th2 sejtek IL-4 termelődése fokozódik, ami együttesen kedvez az immuntolerancia kialakulásának [9]. A D-vitamin mindezek alapján elsősorban a ß-sejtek pusztulásának megakadályozására lehet hatással. Hiányában arra hajlamos személyekben a hasnyálmirigy autoimmun gyulladása (inzulitis) jelentkezhet, ami a ß-sejtek pusztulásához, inzulinhiányos állapot kialakulásához vezethet [6]. Állatkísérletes adatok alapján NOD (nem kövér diabéteszes) egerekben az inzulitis mértéke és a diabétesz kockázata D-vitamin adása mellett szignifikánsan csökkent [10].

Klinikai vizsgálatok szintén felvetik, hogy a D-vitamin-hiánya közrejátszhat az 1-es típusú diabétesz kialakulásában [11]. Figyelemre méltó, hogy világszerte a magasabb T1DM incidenciát figyeltek meg a sarkkör közelében fekvő országokban, a legmagasabb előfordulást pedig a napfényben szegény Finnországban találták [12]. Egy prospektív obszervációs vizsgálatban kb. 10.000 gyermek követése során, az első életévben megfelelő D-vitamin adagolás (2000NE/die) hatására a betegség kockázata több mint 80%-kal csökkent [13]. Hasonló eredményt találtak az EURODIAB hét európai országban végzett eset-kontroll vizsgálatában is, ahol a csecsemők D-vitamin-pótlásával a kockázat több mint 30%-kal csökkent [14]. Ezt erősítik meg azok az ökológiai vizsgálati adatok, amelyek az egyes országok elhelyezkedése (földrajzi szélesség), valamint a jellemző felhőzet és az 1-es típusú diabétesz incidenciája között találtak összefüggést [15].

Az 1-es típusú cukorbetegség diagnózisa gyakoribb az őszi-téli időszakban világszerte, ami szintén felveti a D-vitamin szintek esetleges kóroki szerepét, különös tekintettel arra, hogy a hatás kisebb volt az egyenlítőhöz közelebb fekvő országokban [16]. Az anyatej D-vitamin tartalma általában nem elégséges az újszülött szükségleteinek biztosításához, így a csecsemők D-vitamin igényét a terhesség során tárolt, az anyai forrásból merített, valamint a pótlás során bejuttatott D-vitamin együttesen fedezi. Ennek alapján feltételezték, hogy a terhesek D-vitamin pótlása csökkenti az újszülöttek későbbi diabétesz kockázatát. Stene és munkatársai egy norvég eset-kontroll vizsgálat során terhes asszonyok halmáj olaj fogyasztása és a születendő gyermek diabétesz kockázata között negatív összefüggést találtak [17]. Ezzel összhangban áll az a megfigyelés is, hogy a hagyományosan sok halmájolajat fogyasztó izlandi népesség T1DM incidenciája az északi népek között a legalacsonyabb [8]. Hasonlóan védő hatású lehet az első életévben elfogyasztott nagyobb mennyiségű D-vitamin is: egy populációs mintán végzett norvég eset-kontroll vizsgálatban csukamájolaj fogyasztás az első életévben szignifikánsan csökkentette a T1DM kockázatát [18]. A D-vitamin-pótlás esetleges preventív hatását gyermekekben randomizált kontrollált vizsgálatokban eddig nem igazolták, bár gyermekekben placebo kontrollos vizsgálat elvégzése etikai szempontból is aggályos, az obszervációs vizsgálatok eredménye alapján preventív hatása bizonyítottnak tekinthető. Pitocco és munkatársai azonban frissen felfedezett 1-es típusú diabéteszes gyermekeken (n=70) végzett randomizált vizsgálatban az aktív D-vitamin-pótlásban részesülő csoportban alacsonyabb inzulinigényt tapasztalt egy év elteltével, habár nem észlelt különbséget a C peptid és a HbA1c szintekben [19].

Harminöt felnőttkori látens autoimmun diabétesz (Latent Autoimmune Diabetes in Adults, LADA) miatt gondozott betegnél randomizált vizsgálat keretében az inzulin kezelést D-vitamin szubsztitúcióval egészítették ki, egy éves követés során a kombinált kezelésben részesülők között a bazális és stimulált C-peptid szint nem csökkent, ez a D-vitamin β-sejt védő, preventív hatását igazolta [20].

2-es típusú diabétesz (T2DM)

A diabétesz esetek 90-95%-a tartozik ebbe a kategóriába. A 2-es típusú cukorbetegség legfontosabb etiopathogenetikai tényezői az inzulin szekréció zavara és az inzulinrezisztencia. A betegség spektruma gyakorlatilag az extrém inzulinrezisz-

tencia – relatív inzulinhiány és a dominánsan inzulin szekréciós zavar – mérsékelt inzulin rezisztencia tartományban található. Több évtizede ismertek a 2-es típusú cukorbetegség legfontosabb rizikófaktorai: az idősebb életkor, az etnikum, a pozitív családi anamnézis, az elhízás, a nem megfelelő táplálkozás, a fizikai aktivitás hiánya, valamint az ismert hipertónia. Fontos rizikófaktorok még a dohányzás és az alkoholfogyasztás is [8,21]. Egy Finnországban végzett 10 éves utánkövetéses vizsgálat is ezt támasztja alá: a T2DM legfontosabb prediktora az obezitás (77%), a testmozgás hiánya (11%), az alkoholfogyasztás (5%), a dohányzás (6%) mellett az alacsony D-vitamin szint (18%) voltak [22].

A 2-es típusú diabétesz kialakulásának hátterében egyre nagyobb jelentőséget tulajdonítanak a szisztémás szubklinikus gyulladás jelenlétének, ami fokozott inzulinrezisztenciával társul, aminek kompenzatorikus hyperinzulinaemia a következménye. Ez vezet a betegség késői stádiumában a ß-sejtek hipertrófiájához, majd pusztulásához [23]. A D-vitamin csökkenti a proinflammatorikus cytokinek termelését szabályzó nukleáris faktor kappa-B aktivitását, valamint egy citoplazmatikus kalcium kötő fehérje, a calbindin expresszióját növeli, ezáltal védelmet nyújt a cytokin indukálta apoptózissal szemben. Az alacsony D-vitamin szint mindezek alapján mind az inzulin szenzitivitást, mind az inzulin szekrécióját kedvezőtlenül befolyásolhatja, ezáltal a 2-es típusú diabétesz kialakulásának kockázatát növelheti. A D-vitamin a gyulladás mérséklése mellett a célszervekben direkt módon is javítja az inzulinérzékenységet: (1) stimulálja az inzulin receptor expresszióját, valamint (2) az intracelluláris kalcium koncentráció szabályzása révén fokozza az inzulin hatását [9]. A β-sejtek a D-vitamin receptor mellett 1-alfa-hidroxiláz enzimmel is rendelkeznek, így képesek a D-vitamin aktív metabolitjának szintézisére. A lokálisan termelődő aktív D-vitamin autokrin-parakrin módon fejtheti ki hatását. A D-vitamin β-sejtekben aktiválja az inzulin gén transzkripcióját, ill. az extracelluláris kalcium koncentráció és a kalcium beáramlás szabályozásával közvetve is befolyásolja az inzulinszekréciót [9]. Humán obszervációs vizsgálatokban a 2-es típusú diabéteszesek glikémiás kontrolljának szezonális változását figyelték meg: a téli időszakban a szénhidrátanyagcsere paraméterek rosszabbodtak [24]. Ez a megfigyelés indirekt módon egyéb tényezők mellett (diéta, fizikai aktivitás) mellett felvetette a D-vitamin szintek szezonális változásának szerepét. Több keresztmetszeti vizsgálat talált negatív összefüggést egészségesekben az inzulin rezisztencia és a D-vitamin szintek között. Az inzulinérzékenység gold standard vizsgálatával (hyperglycaemiás clamp) pozitív összefüggés igazolódott az inzulinérzékenység és a D-vitamin szintek között [25].

Hasonló összefüggést találtak populációs mintán a III. Amerikai Nemzeti Egészségi és Táplálkozási Felmérés (Third US National Health and Nutrition Examination Survey, -NHANES III) vizsgálatban, ahol az inzulin rezisztenciát jellemző, homeosztázis modell meghatározás alapján becsült inzulin rezisztencia (Homeostasis Model Assessment insulin resistance, – HOMA IR) fordított kapcsolatot mutatott a D-vitamin szintekkel. Az amerikai lakosságot jellemző vizsgálatban ráadásul a diabétesz kockázata kaukázusiak között magasabb D-vitamin szintek mellett jelentősen alacsonyabb volt (felső kvitilis vs. alsó kvintilis OR: 0,25, 95 % CI 0,11-0,6) [26].

Ugyanakkor napi 800 NE D-vitamin adása önmagban nem volt hatással a 2-es típusú diabétesz kialakulására. Védő hatás csak 800 NE D-vitamin és 1200 mg kalcium együttes adása esetén jelentkezett. A Fragmingham Offspring Studyban (n=808, nem diabéteszes személy) szintén összefüggést találtak az inzulin rezisztenciát jellemző paraméterek (szérum inzulin, vércukor, HOMA-IR) és a D-vitamin szintek között, ami a korra és nemre történő illesztést követően is fennmaradt. A D-vitamin szint pozitív kapcsolatot mutatott az inzulin szekréciós indexszel, a plazma adiponektinnel, a HDL koleszterinnel és negatív összefüggést a trigliceriddel, bár az összefüggések egy része a testtömegindexre (body mass index-BMI), derékbőségre, illetve a dohányzásra történt illesztést követően már nem volt szignifikáns [27]. Egy igen kis esetszámú, 2-es típusú diabéteszben szenvedő asszonyokon végzett vizsgálatban (n=10), akik közül hétnél D-vitamin-hiány állt fenn, a D-vitamin-pótlás (átlag: 1332 NE/die) mellett az intravénás glukóz terhelés során az első fázisú inzulin szekréció 34%-os növekedését tapasztalták, miközben az inzulinérzékenység nem változott szignifikánsan [28]. Prospektív obszervációs vizsgálatok általában negatív kapcsolatot találtak a D-vitamin-szintek és a T2DM kockázata között. Az AusDiab vizsgálat szénhidrátanyagcsere-zavarban nem szenvedő résztvevőin végzett 5-éves követés (n=5200) során 199 incidens diabéteszes esetet regisztráltak. A későbbi diabéteszes csoportban alacsonyabb volt a napi kalcium bevitel (átlag: 881 vs. 923 mg/nap; P = 0.03), valamint a D-vitamin szintje (átlag: 58 vs. 65 nmol/l; P <0.001). A D-vitamin- szintek minden 25 nmol/l-es növekedés 24 %-kal csökkentette a diabétesz kockázatát (RR 0,76 95%C: 0,63-0,92) a kor, szezonális hatás, fizikai aktivitás, dohányzás, magas vérnyomás, pozitív családi anamnézis, éhomi vércukor hatásától függetlenül. A vizsgálat kezdetén mért D-vitamin szintje és az 5-évvel később mért homeosztázis modell meghatározás alapján becsült inzulin érzékenység (Homeostasis Model Assessment insulin sensitivity – HOMA-IS) között is a független pozitív összefüggés (r =0,16, P=0,001) igazolódott [29]. A Nurses' Health Study (n=121.700) 20-éves követésének eredményei alapján a napi 1200 mg kalcium és 800 NE D-vitamin bevitel 33%-kal csökkentette a diabétesz kockázatát a 400 NE-nyi bevitelhez képest [9]. Egy finn eset-kontroll vizsgálatban (n=7500) a D-vitamin ellátottság kvartilisei alapján a legmagasabb D-vitamin szintekkel jellemzett férfiak diabétesz kockázata 72%-kal alacsonyabb volt, mint a leginkább D-vitamin-hiányban szenvedőké [30].

Pittas és munkatársai 608 újonnan felismert 2-es típusú diabéteszes és 559 kontroll asszony adatait vizsgálva azt tapasztalták, hogy a megfelelő D-vitamin ellátottság alacsonyabb diabétesz kockázattal társult. Az incidens diabétesz kockázata 48%-kal volt alacsonyabb a magas D-vitamin ellátottságú alcsoportban [31]. Ezzel szemben egy nagy esetszámú japán (n=60.000) prospektív vizsgálatban nem találtak összefüggést a D-vitamin szintek és a T2DM incidenciája között. A magas kalciumbevitel azonban mérsékelte a diabétesz

kockázatát a nagyobb mennyiségű D-vitamint tartalmazó étrendet fogyasztók között, felvetve, hogy a D-vitamin és a kalciumbevitel cukorbetegség kockázatra kifejtett hatása nem független egymástól [32]. Állatkísérletes adatok alapján a D-vitamin-hiány a diabétesz kialakulásának fokozott kockázatával társult, míg diabéteszes állatok D-vitamin-pótlását követően a plazma glukóz koncentráció szignifikánsan, 40 %-kal csökkent [33]. A D-vitamin-pótlásának szénhidrát anyagcserére kifejtett hatását több randomizált vizsgálatban is elemezték. A legtöbb tanulmányban köztes kimeneteli mutatókat vizsgáltak 2-es típusú cukorbetegekben, ritkábban egészségesekben: pl. vércukor, HbA1c, inzulin érzékenység, béta-sejt funkció. Mitri és munkatársai nem diabéteszes személyek kettősvak randomizált placebo kontrollos vizsgálatában (n=92) 16 héten keresztül napi 2000 NE D-vitamint, 800 mg kalciumot, vagy placebo kezelést alkalmaztak. A vizsgálat végén intravénás glukóz-terhelés során mért inzulin szekréció szignifikánsan javult a D-vitaminnal kezelt csoportban (P = 0.046), míg a kalcium bevitel és a placebo a vizsgált paramétereket nem befolyásolta [34].

A Women's Health Initative study keretében (n=34.000) 7-éven át adott napi 400 NE D-vitamin valamint napi 1000 mg kalcium pótlása nem befolyásolta a T2DM incidenciáját (RR: 1,01 95%CI: 0,94-1,10), habár azóta igazolódott, hogy felnőttekben a napi 400 NE D-vitamin adása nem elegendő a hiány állapot elkerüléséhez [35]. A közelmúltban publikált prediabéteszes populációban végzett prospektív randomizált vizsgálat során nem igazolták a D-vitamin preventív szerepét a T2DM kialakulásában. Százhuszonhat alacsony D-vitamin ellátottságú személyt, akiknél orális glukóz tolerancia teszt (OGTT) során prediabétesz igazolódott randomizált körülmények között 12 hónapig D-vitamin (88,865NE/hét) vagy placebó pótlásban részesítettek. Egy év elteltével a résztvevőket ismételt OGTT-vel reklasszifikálták. A két kezelési ág között nem volt különbség a diabétesz incidenciában, az inzulin szenzitivitásban, valamint az éhomi és a 2 órás vércukor értékek között, a HbA1c kissé alacsonyabb volt a D-vitaminnal szubsztituált csoportban [36]. A vizsgálat másik fontos eredménye, hogy még ilyen nagy adagú D-vitamin pótlása mellett sem alakult ki hypercalcaemia vagy hypercalciuria egyetlen betegnél sem.

Mindenképpen említést érdemel, a közelmúltban a Lancet Diabetes & Endocrinology hasábjain megjelent publikáció a korábbi nagy esetszámú obszervációs vizsgálatok adatbázisai alapján, összesen 28 144 2-es típusú diabéteszes és 76 344 kontroll résztvevő genetikai mintájának mendeli randomizációs analízise során négy, a D-vitamin koncentrációt befolyásoló egypontos nucleotid-polimorfizmust(SNP) vizsgáltak. Az eredmények alapján a vizsgált polimorfizmusok összefüggést mutattak a D-vitamin szintekkel, azonban nem mutattak összefüggést a 2-es típusú diabetész kialakulásának kockázatával (OR: 0,93, 95% CI 0,77-1,13; p=0,46) [37].

Terhességi hyperglikémia

A terhesség alatt kialakult, illetve annak kapcsán felismert szénhidrátanyagcsere-zavart a 2-es típusú diabéteszhez hasonlóan, a fokozódó inzulinrezisztencia, valamint inzulin szekréciós zavar jellemzi. A gesztációs diabétesz mellituszban (GDM) szenvedő asszonyok között a szülést követően igen nagy a szénhidrátanyagcsere-zavarok kialakulásának valószínűsége, az index terhességet követően 15 évvel eléri az 50%-ot [38]. A terhesség alatt a D-vitamin-igény megnő, a D-vitamin szintézise fokozódik, amihez a placenta deciduális sejtjeinek aktív szintézise is hozzájárul. A fokozott D-vitamin termeléshez megfelelő táplálkozásra, valamint napfény expozícióra van szükség. Az anyai D-vitamin-hiány az alacsony születési súly egyik rizikófaktora. Az alacsony születési súlyú (small for-gestational age) újszülötteknél az élet későbbi szakaszában a diabétesz, metabolikus szindróma kialakulásának fokozott a kockázata [8]. Egyes szerzők a D-vitamin-hiány és a GDM kialakulásnak gyakorisága között pozitív összefüggést találtak. Maghbooli és munkatársai által 741 terhes asszonynál a terhesség 24-28. hetében elvégzett OGTT alapján 52 személynél alakult ki a GDM. A D-vitamin szint szignifikánsan alacsonyabb volt a GDM-ben szenvedő asszonyok között. A D-vitamin-hiányos alcsoportban a GDM prevalenciája szignifikánsan nagyobb volt, valamint HOMA-IR és a D-vitamin szint között erős kapcsolat igazolódott [39]. Az ún. Omega vizsgálatban GDM-es (n=57) és normál glukóz toleranciájú (n=114) terhes nők jellemzőit hasonlították össze. A GDM-s csoportban 33%-ban igazoltak D-vitamin-hiányt, továbbá D-vitamin szintjük átlagosan 20%-kal alacsonyabb volt a kontroll csoporthoz viszonyítva. Összességében azt találták, hogy a D-vitamin-hiány közel négyszeresre növeli a terhes nők GDM kockázatát [40]. Clifton-Bligh és munkatársai 307 GDM szempontjából magas kockázatú terhest vizsgáltak, akik között 32%-os volt a GDM gyakorisága. Ebben a vizsgálatban is összefüggést találtak a D-vitamin és az éhomi vércukor, éhomi inzulin, továbbá az inzulin rezisztenciát jellemző HOMA index között [41]. Hasonló eredménnyel zárult egy 2014-ben publikált kanadai vizsgálat is, 655 terhes asszony prospektív vizsgálata során a terhesség első trimeszterében mért alacsony D-vitamin szintek magasabb GDM kockázattal, valamint alacsonyabb inzulin érzékenységgel jártak. [42]. Saját vizsgálatunkban GDM-mel szövődött terhességet 3,5 évvel követően szintén összefüggést találtunk a D-vitamin szintek és az inzulin érzékenység között, míg az inzulin szekrécióval a kapcsolat sokkal kevésbé volt egyértelmű [43].

Két randomizált vizsgálat is (igen nagy adagú D-vitamin alkalmazása mellett) felvetette, hogy a D-vitamin pótlása javítaná GDM-ben, ill. közvetlenül a szülés után az inzulinérzékenységet [44,45].

KÖVETKEZTETÉSEK

A D-vitamin megfelelő szintjének fenntartása a szervezet egészségének megőrzése szempontjából nélkülözhetetlen, pótlása gyermek- és időskorban, valamint terhességben különösen fontos. Epidemiológiai adatok összefüggést mutatnak a D-vitamin-szintje és az 1-es típusú diabetes mellitus kialakulása között. Bár az alacsonyabb D-vitamin-szint a glukóz intoleranciát rontja, oki szerepét a 2-es típusú cukorbetegség kialakulásában egyelőre nem sikerült minden kétséget kizáróan igazolni. Ennek részben a szervezet működésének komplexi-

tása is magyarázata lehet: bár a D-vitamin-szerepe valószínű a diabétesz kialakulásában, nem gondoljuk, hogy a diabétesz prevenciójában döntő tényező lenne. Természetesen a kérdés végleges lezárásához jól tervezett randomizált kontrollált vizsgálatokra van szükség.

A megfelelő D-vitamin szintek elérésében igen fontos a napsugárzás, annak UV B komponense. Meg kell azonban jegyezni, hogy hazánkban az őszi-téli periódusban megfelelő szabadban eltöltött idő esetén sem elegendő a napsugárzás a D-vitamin igény fedezéséhez. Ezért októbertől márciusig napi 1500-2000 NE D-vitamin szubsztitúcióra van szükség mindenki számára. Évszaktól függetlenül a diagnosztizált D-vitamin-hiány minden esetben megszüntetendő a D-vitamin-hiánnyal társuló kockázatok miatt. Bár a D-vitamin adagolásának szerepe a 2-es típusú cukorbetegség kivédésében kérdéses, de a betegeknek a fokozott kardiovaszkularis, csontanyagcsere-betegség kockázata indokolttá teszi, hogy a D-vitamin-pótlásukra különös figyelmet fordítsunk.

IRODALOMJEGYZÉK

[1] Takács I: A D-vitamin-hiány jelentősége a gyakorlatban, Lege Artis Medicinae, 2009; 19: 467-472.

[2] Guariguata L, Whiting D, Weil C, Unwin N: The International Diabetes Federation diabetes atlas methodology for estimating global and national prevalence of diabetes in adults, Diabetes Res Clin Pract, 2011; 94(3): 322-32.

[3] Hollick MF: Diabetes and the Vitamin D Connection. Curr Diab Rep 2008; 8: 393-398.

[4] Takács I, Benkő I, Toldy E, Lakatos P. et al.: Hazai konszenzus a D-vitamin szerepéről a betegségek megelőzésében és kezelésében, Orvosi Hetil, 2012;153 Suppl: 5-26.

[5] Adams JS, Hewison M: Update in Vitamin D, J Clin Endocrinol Metab, 2010; 95: 471-478.

[6] Mathieu C, Gysemans C, Gulietti A, et al.: Vitamin D and Diabetes. Diabetologia, 2005; 48: 1247-1257.

[7] Ginde AA, Liu MC, Camargo CA Jr.: Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the US population,1988-2004. Arch Intern Med, 2009; 169(6): 626-32.

[8] Boucher BJ: Vitamin D insuffiency and diabetes risk, Current drug targets, 2011; 12: 61-87.

[9] Pittas AG, Lau J, Frank BH et al.: The role of vitamin D and Calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis, J Clin Endocrinol Metab, 2007; 92: 2017-2029.

[10] Mathieu C, Waer M, Laureys J, et al.: Prevention of autoimmune diabetes in NOD mice by 1, 25 dihydroxyvitamin D3, Diabetologia, 1994; 37: 552–558.

[11] Madácsy L: Az 1-es típusú diabetes mellitus predikciója és prevenciója: kezdeti eredmények – újabb lehetőségek, Orvosi Hetilap, 2011; 152(48): 1916-1921.

[12] Patterson CC, Gyürüs E, Rosenbauer J, et al.: Trends in childhood type 1 diabetes incidence in Europe during 1989-2008: evidence of non-uniformity over time in rates of increase. Diabetologia 2012; 55(8): 2142-7.

[13] Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, et al.: Intake of D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study, Lancet, 2001; 358(9292): 1500-3.

[14] Vitamin D supplement in early childhood and risk for Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. The EURODIAB Substudy 2 Study Group, Diabetologia, 1999; 42(1): 51-4.

[15] Mohr SB, Garland CF, Gorham ED, et al.: The association between ultraviolet B irradiance, vitamin D status and incidence rates of type 1 diabetes in 51 regions worldwide, Diabetologia, 2008; 51(8): 1391-8.

[16] Moltchanova EV, Schreier N, Lammi N, et al.: Seasonal variation of diagnosis of Type 1 diabetes mellitus in children worldwide, Diabet Med, 2009; 26(7): 673-8.

[17] Stene LC, Ulriksen J, Magnus P, et al.: Use of cod liver oil during pregnancy associated with lower risk of Type I diabetes in the offspring, Diabetologia, 2000; 43(9):1093-8.

[18] 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(6): 1128-34.

[19] Pitocco D, Crinò A, Di Stasio E, et al: The effects of calcitriol and nicotinamide on residual pancreatic beta-cell function in patients with recent-onset Type 1 diabetes (IMDIAB XI), Diabet Med, 2006; 23(8): 920-3.

[20] Li X, Liao L, Yan X. et al.: Protective effects of 1-alpha-hydroxyvitamin D3 on residual beta-cell function in patients with adult-onset latent autoimmune diabetes (LADA), Diabetes Metab Res Rev, 2009;25 (5):411-6.

[21] Tabák Gy.Á: A cukorbetegség epidemiológiája, Magyar Belorvosi Archivum, 2011;64 (Suppl 1):13-14

[22] Laaksonen MA, Kneki P, Rissanen RH, et al.: The relative importance of modifiable potential risk factors of type 2 diabetes: a meta-analysis of two cohorts, Eur J Epidemiol, 2010; 25(2): 115-24.

[23] Tabák AG, Herder C, Rathmann W, et al.: Prediabetes: a high-risk state for diabetes development, Lancet, 2012; 379(9833): 2279-90.

[24] Pittas AG, Harris SS, Stark PC, et al.: The Effects of Calcium and Vitamin D Supplementation on Blood Glucose and Markers of Infammation in Nondiabetic Adults, Diabetes Care, 2007; 30: 980-986.

[25] Chiu KC, Chu A, Go VLW, Saad MF: Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and ß-cell dysfunction, Am J Clin Nutr, 2004; 79: 820-825.

[26] Scragg R, Sowers M, Bell C: Third National Health and Nutrition Examination Survey: Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey, Diabetes Care, 2004; 27: 2813-8.

[27] Liu E, Meigs JB, Pittas AG, et al.: Plasma 25-hydroxyvitamin D is associated with markers of the insulin resistant phenotype in nondiabetic adults, J Nutr, 2009; 139(2): 329-34.

[28] Borissova AM, Tankova T, Kirilov G, et al.: The effect of vitamin D3 on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients, Int J Clin Pract, 2003; 57(4): 258-61.

[29] Gagnon C, Lu XZ, Magliano DJ, et al.: Serum 25-Hydroxyvitamin D, Calcium Intake, and Risk of Type 2 Diabetes After 5 Years, Diabetes Care, 2011; 34: 1133-1138.

[30] Knekt P, Laaksonen M, Mattila C, et al.: Serum vitamin D and subsequent occurrence of type 2 diabetes, Epidemiology, 2008; 19(5): 666-71.

[31] Pittas AG, Sun Q, Manson JE, et al.: Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and risk of incident type 2 diabetes in women, Diabetes Care, 2010; 33(9):2021-3.

[32] Kirii K, Mizoue T, Iso H, et al.: Calcium, vitamin D and dairy intake in relation to type 2 diabetes risk in a Japanese cohort, Diabetologia 2009; 52(12): 2542-50.

[33] Tai K, Need AG, Horowitz M, et al.: Vitamin D, glucose, insulin, and insulin sensivity, Nutrition, 2008; 24: 279-285.

[34] 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(2): 486-94.

[35] de Boer IH, Tinker LF, Connelly S, et al:. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of incident diabetes in the Women's Health Initiative, Diabetes Care, 2008; 31(4): 701–707.

[36] Davidson MB, Duran P, Lee ML, Fiedman TC. et al.: High-Dose Vitamin D Supplementation in People With Prediabetes and Hypovitaminosis D, Diabetes Care, 2012; e-published PMID: 23033239

[37] Ye Z, Sharp SJ, Burgess S et al.: Association between circulating 25-hydroxyvitamin D and incident type 2 diabetes: a mendelian randomisation study, Lancet Diabetes Endocrinol, 2014; ; e-published pii: S2213-8587(14)70184-6.

[38] Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, et al.: Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis, Lancet, 2009; 373: 1773-1779.

[39] Maghbooli Z, Hossein-Nezhad A, Karimi F, et al.: Correlation between vitamin D3 deficiency and insulin resistance in pregnancy, Diabetes Metab Res Rev, 2008; 24: 27-32.

[40] Zhang C, Qiu C, Hu FB, et al: Maternal Plasma 25-Hydroxyvitamin D Concentrations and the Risk for Gestational Diabetes Mellitus, PLoS One, 2008; 3(11): e3753.

[41] Clifton-Bligh RJ, McElduff P, McElduff A: Maternal vitamin D deficiency, ethnicity and gestational diabetes, Diabet Med, 2008; 25(6): 678-84.

[42] Lacroix M, Battista M, Doyon M, Houde G, Ménard J, Ardilouze J, Hivert M, Perron P: Lower vitamin D levels at first trimester are associated with higher risk of developing gestational diabetes mellitus, Acta Diabet, 2014; 51(4): 609-616

[43] Tänczer T, Tabák Gy.Á, Magenheim R,Fürst Á, Fehér Zs, Pálfy A,Tamás G:. D-vitamin szintek három évvel a szülést követően, korábban gesztációs diabeteses és kontroll asszonyokban, Magyar Belorvosi Archivum, 2011; 64: 367-373.

[44] Mozaffari-Khosravi H, Hosseinzadeh-Shamsi-Anar M, Salami MA, et al.: Effects of a single post-partum injection of a high dose of vitamin D on glucose tolerance and insulin resistance in mothers with first-time gestational diabetes mellitus, Diabet Med, 2012; 29(1): 36-42.

[45] Rudnicki PM, Molsted-Pedersen L: Effect of 1,25-dihydroxycholecalciferol on glucose metabolism in gestational diabetes mellitus, Diabetologia, 1997; 40: 40-44.

A SZERZŐ BEMUTATÁSA

Dr. Tänczer Tímea 1999-ben végzett a Semmelweis Orvostudományi Egyetem Általános Orvostudományi Karán summa cum laude eredménnyel. Belgyógyász, klinikai farmakológus, diabetológus szakképesítést szerzett. 2010 óta a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar I. Sz. Belgyógyászati Klinikáján egyetemi tanársegédként dolgozik. Fő tudományos érdeklődési területe a terhesdiabetológia, valamint a diabétesz és a D-vitamin ellátottság összefüggéseinek vizsgálata.