

# VITAMINE D ET DIABÈTE

**Marie COURBEBASSE,  
Service de Néphrologie et Dialyses, Hôpital Tenon, Paris**

*Club des Jeunes Néphrologues, Nice, 2011*

*Le diabète ...non insipide !  
Nice Mars 2011*

**Déclaration d'intérêts de Mlle: ...COURBEBASSE**

➤ **Activités de conseil, fonctions de gouvernance, rédaction de rapports**

*Non /*

*Société(s) : .....*

➤ **Essais cliniques, autres travaux, communications de promotion**

*Non /*

*Société(s) : .....*

➤ **Intérêts financiers (actions, obligations)**

*Non /*

*Société(s) : .....*

➤ **Liens avec des personnes ayant des intérêts financiers ou impliquées dans la gouvernance**

*Non /*

*Société(s) : .....*

➤ **Réception de dons sur une association dont je suis responsable**

*Non /*

*Société(s) : .....*

➤ **Perception de fonds d'une association dont je suis responsable et qui a reçu un don**

*Non /*

*Société(s) : .....*

➤ **Détention d'un brevet, rédaction d'un ouvrage utilisé par l'industrie**

*Non /*

*Société(s) : .....*

## INTRODUCTION

-Le nombre de personnes atteintes de diabète dans le monde est susceptible d'augmenter de 171 M° en 2000 à 366 M° en 2030. *(Wild S, Diabetes Care, 2004)*  
Bien que la majorité des cas soit due au DII, l'incidence du DI augmente également.

-Les données épidémiologiques suggèrent que 9 cas/10 de DII pourraient être attribués à des comportements et des habitudes de vie **modifiables**. *(Hu FB, N Engl J Med, 2001)*. Peu de données sur les FdR modifiables du DI...

- La néphropathie diabétique est la cause la plus fréquente d'IRT (44% des nvx cas en 2005 aux USA)

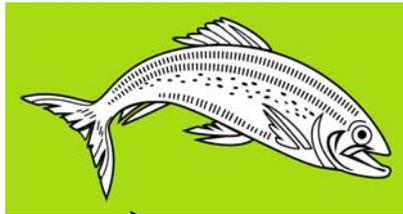
***Besoin d'approches innovantes pour le traitement et la prévention***

***→ Identification de FdR modifiables pour la prévention des deux types de diabètes***

***QUID DE LA VITAMINE D?***

# La vitamine D

Peu de sources alimentaires



7 déhydrocholestérol



UVB (290-315 nm)

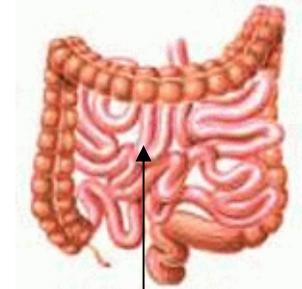


Médicaments

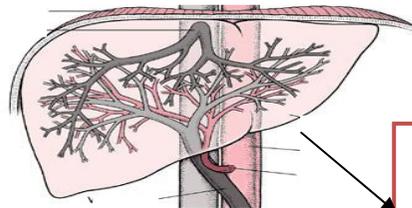
Pre-vitamine D3

Vitamine D3  
(cholecalciferol)

Vitamine D2  
(ergocalciferol)



Stockages dans les adipocytes



25-hydroxylase

25(OH)D  
(D3 ou D2)

1  $\alpha$  -hydroxylase



1,25(OH)<sub>2</sub>D  
ou  
CALCITRIOL  
(D3 ou D2)

24-hydroxylase

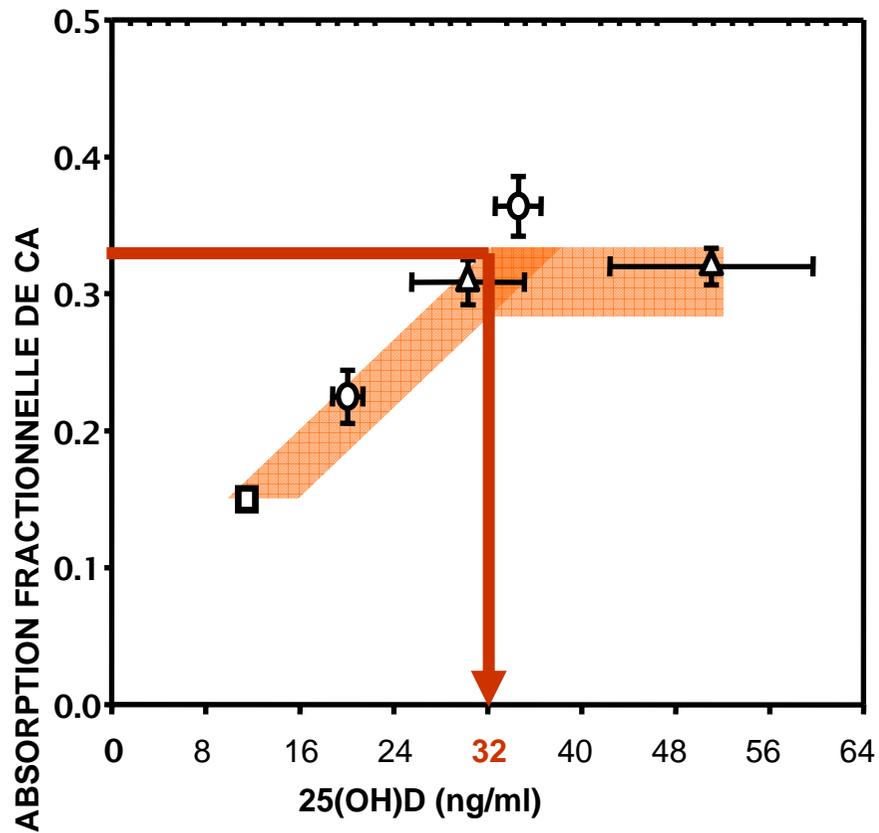
24,25(OH)<sub>2</sub>D  
1,24,25(OH)<sub>3</sub>D

+  
PTH  
hypoPO<sub>4</sub>  
↓ apports calciques  
IGF 1

-  
HyperPO<sub>4</sub>  
FGF 23  
↑ apports calciques  
1,25OH<sub>2</sub>D

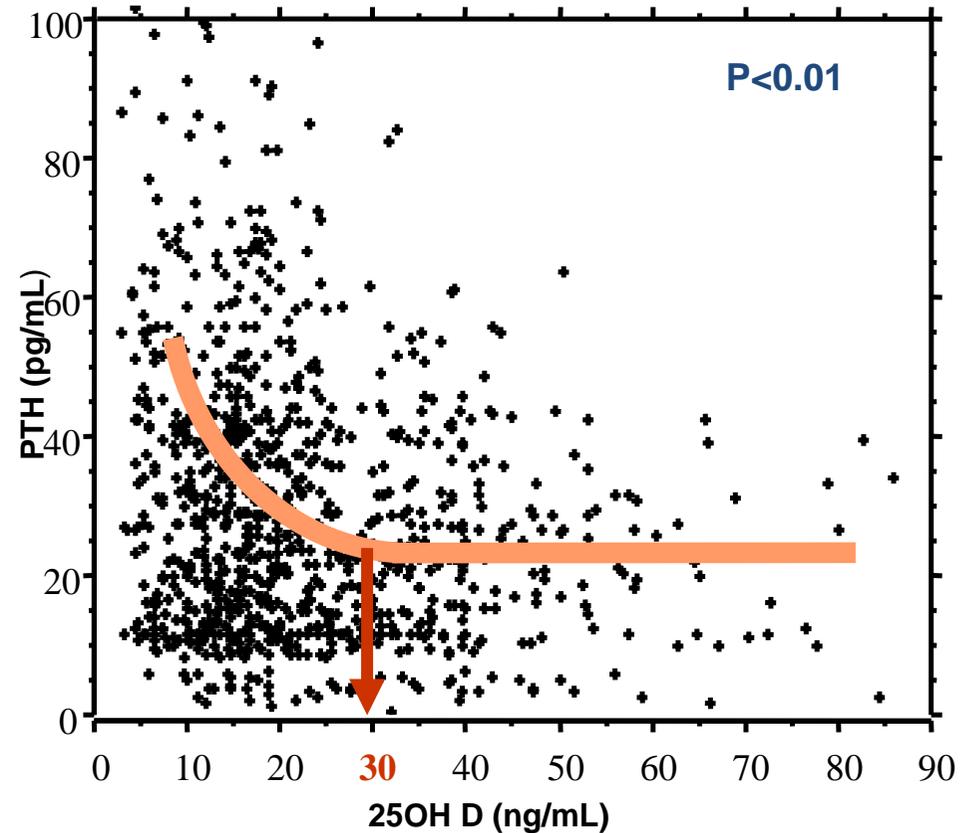
## DÉFINITION DE L'INSUFFISANCE EN 25OHD

Absorption fractionnelle de calcium maximale à partir **32 ng/ml** de 25OHD



*Heaney, J Am Coll Nutr, 2003*

Hyperparathyroïdie secondaire en dessous de **30 ng/ml** de 25OHD



*Holick, JCEM, 2005*

## DÉFINITION DE L'INSUFFISANCE EN 25OHD

En se basant sur

- la relation inverse 25OHD/PTH,
- sur la relation 25OHD/absorption intestinale du calcium,
- et (surtout) sur les concentrations de 25OHD atteintes dans les essais cliniques ayant démontré des effets positifs de la vitamine D (fractures, chutes, cancers....)

**De nombreux experts considèrent qu'il faut avoir une concentration de 25OHD >30 ng/mL (75 nmol/L)**

*(Souberbielle JC, Autoimmunity Reviews, juillet 2010)*

Jean-Claude Souberbielle <sup>a,\*</sup>, Jean-Jacques Body <sup>b</sup>, Joan M. Lappe <sup>c</sup>, Mario Plebani <sup>d</sup>, Yehuda Shoenfeld <sup>e</sup>, Thomas J. Wang <sup>f</sup>, Heike A. Bischoff-Ferrari <sup>g</sup>, Etienne Cavalier <sup>h</sup>, Peter R. Ebeling <sup>i</sup>, Patrice Fardellone <sup>j</sup>, Sara Gandini <sup>k</sup>, Damien Gruson <sup>l</sup>, Alain P. Guérin <sup>m</sup>, Lene Heickendorff <sup>n</sup>, Bruce W. Hollis <sup>o</sup>, Sofia Ish-Shalom <sup>p</sup>, Guillaume Jean <sup>q</sup>, Philipp von Landenberg <sup>r</sup>, Alvaro Largura <sup>s</sup>, Tomas Olsson <sup>t</sup>, Charles Pierrot-Deseilligny <sup>u</sup>, Stefan Pilz <sup>v</sup>, Angela Tincani <sup>w</sup>, Andre Valcour <sup>x</sup>, Armin Zittermann <sup>y</sup>

Table 2  
Serum 25(OH)D range (ng/mL) according to the authors.

Proposed 25(OH)D range	Number of experts
30-100	20
30-150	1
30-80	1
30-50	2
40-100	1

**The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for  
Calcium and Vitamin D from the Institute of  
Medicine: What Clinicians Need to Know**

A. Catharine Ross, JoAnn E. Manson, Steven A. Abrams, John F. Aloia,  
Patsy M. Brannon, Steven K. Clinton, Famon A. Durazo-Arvizu,  
J. Christopher Gallagher, Richard L. Gallo, Glenville Jones,  
Christopher S. Kovacs, Susan T. Mayne, Clifford J. Rosen, and Sue A. Shapses

*JCEM, janvier 2011*

**Why the IOM Recommendations for Vitamin D are Deficient**

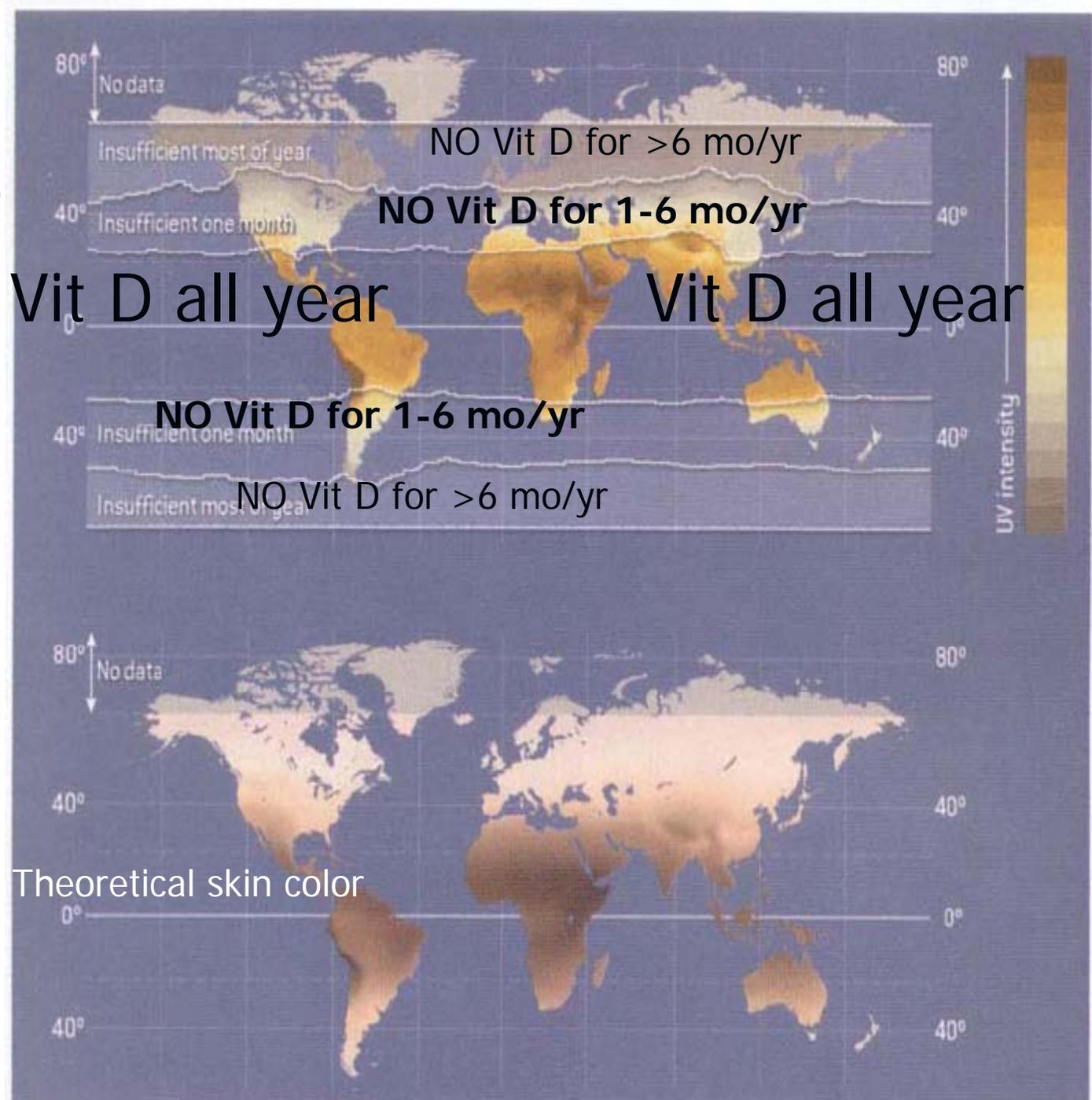
Robert P. Heaney  
Creighton University  
Omaha, NE

Michael F. Holick  
Boston University Medical Center  
Boston, MA

*JBMR, janvier 2011*

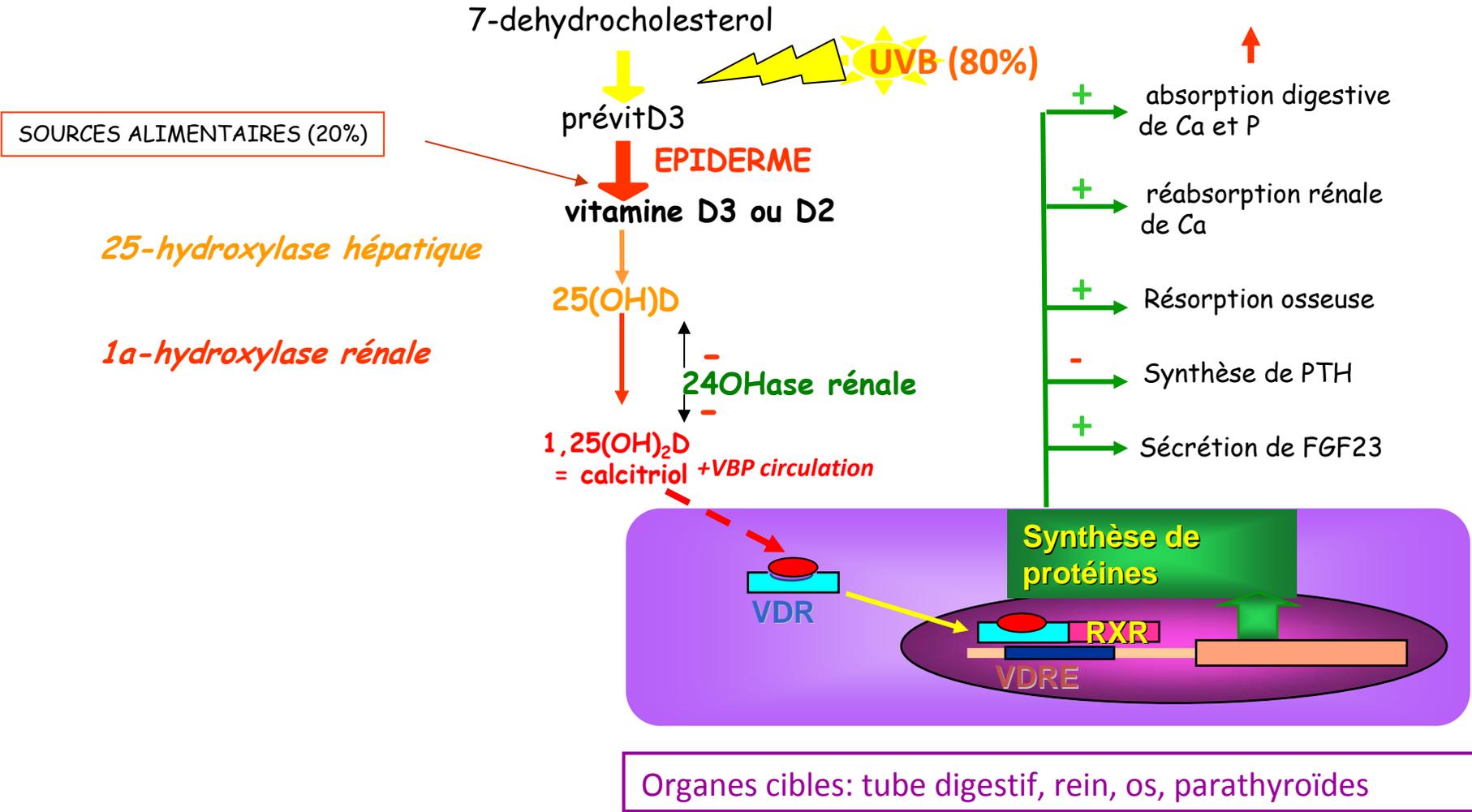
Nombre de mois pendant lesquels les UVB solaires sont insuffisants pour la production cutanée de vitamine D

- ... A adapter à
- l'âge
  - au phototype
  - l'utilisation de produits solaires
  - l'altitude

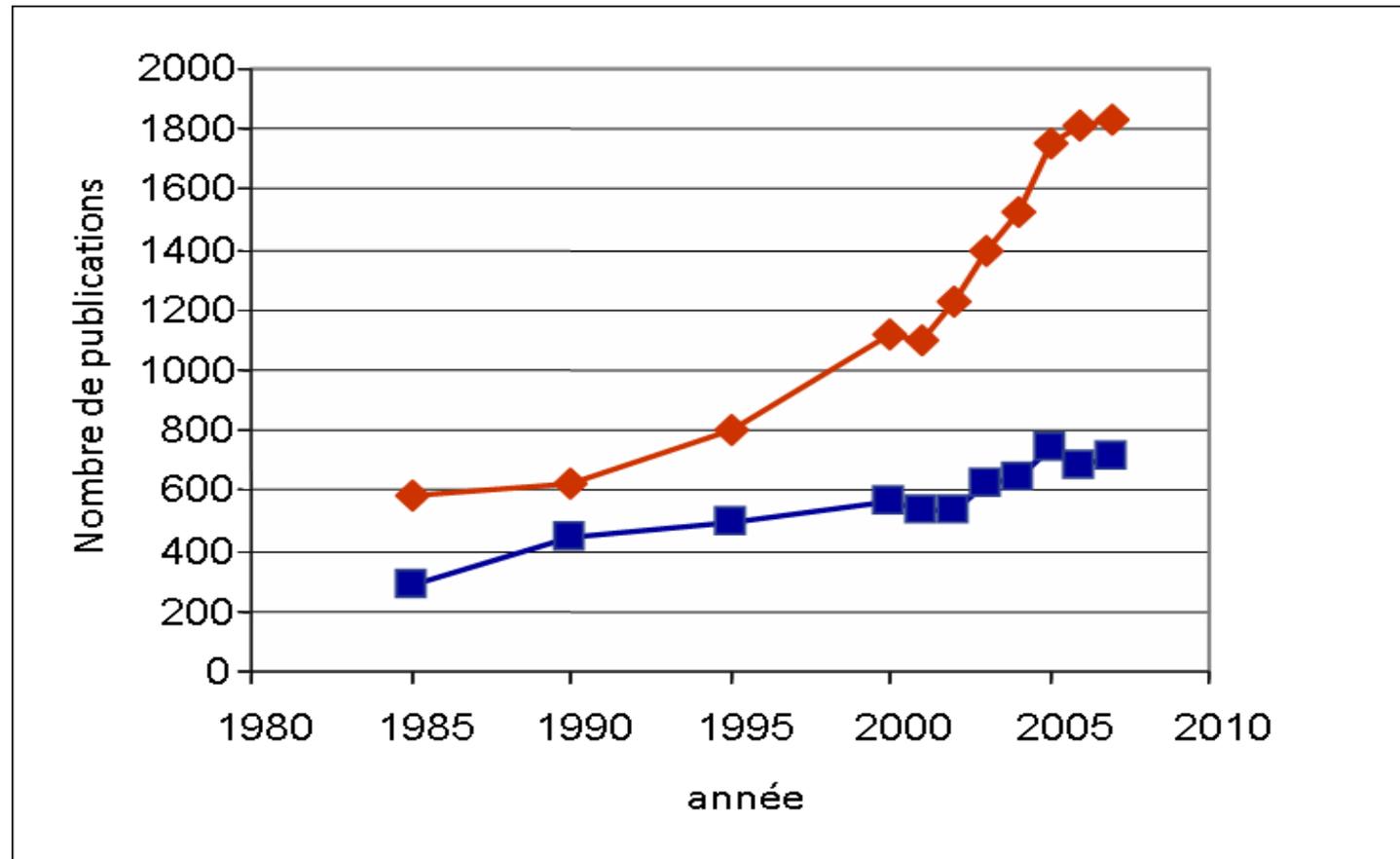


**ACTIONS ENDOCRINES « CLASSIQUES » DE LA VITAMINE D**

L'optimisation du « produit phospho-calcique » favorise la minéralisation osseuse et la croissance



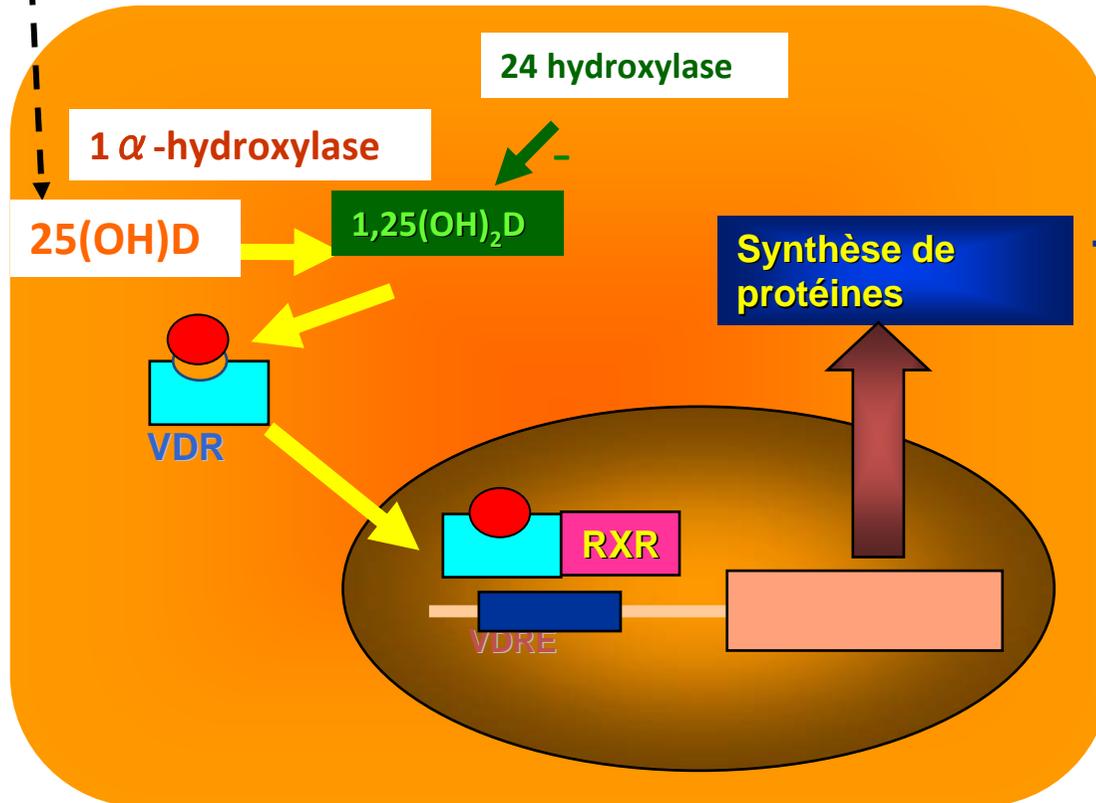
Nombre de publications par an concernant les **effets extra-osseux** de la vitamine D et les **effets osseux** « classiques » de la vitamine D, de 1985 à 2007



(Cavalier E, CCLM, 2008)

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

25(OH)D



- prolifération
- + différenciation
- + apoptose
- angiogénèse
- + *insuline*
- rénine
- + fonction endothéliale
- + immunité innée
- immunité acquise

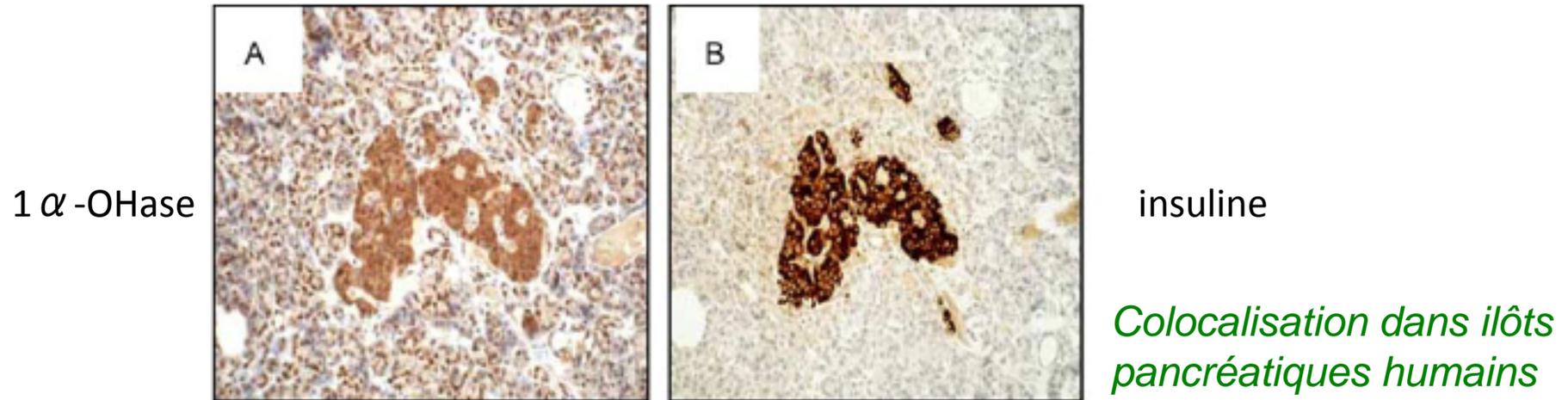
Cellules du muscle, colon, prostate, sein, système immunitaire, cerveau, **pancréas...**

QUEL LIEN PHYSIOPATHOLOGIQUE ENTRE VITAMINE D ET DIABETE?

→ **Lien entre vitamine D et sécrétion d'insuline, EFFETS DIRECTS**

- 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)

- 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*

QUEL LIEN PHYSIOPATHOLOGIQUE ENTRE VITAMINE D ET DIABETE ?  
→ **Lien entre vitamine D et sécrétion d'insuline, EFFETS INDIRECTS**

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

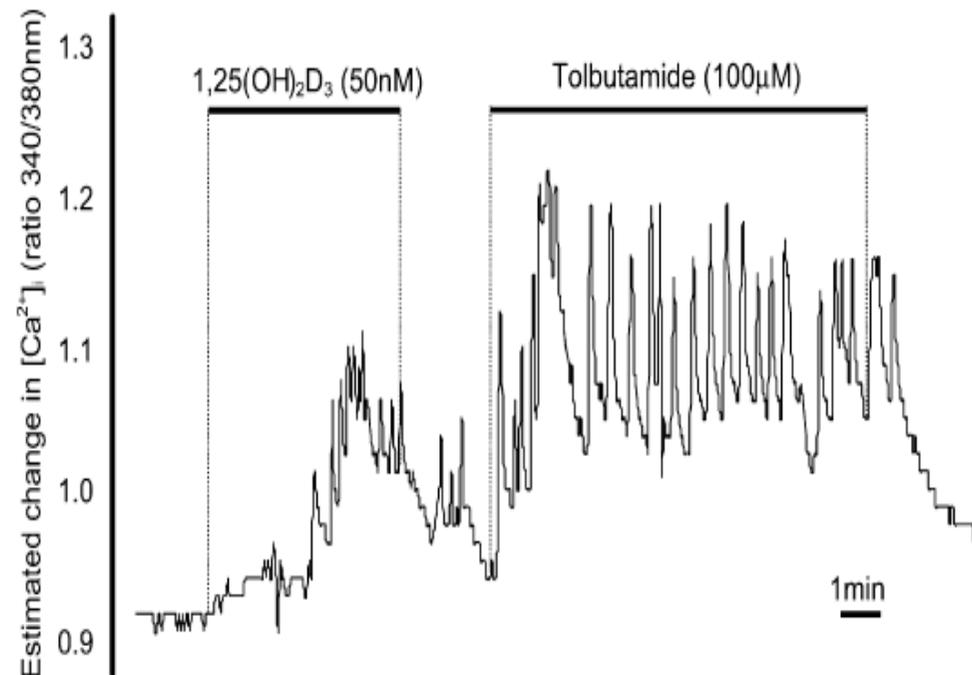


Fig. 3.  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  elevated  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  in insulin-secreting cells. The response was slow in onset, but once initiated persisted in the continued presence of the agonist. The sulphonylurea tolbutamide elicited a characteristic rapid increase in  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  that oscillated above a mean elevated plateau.

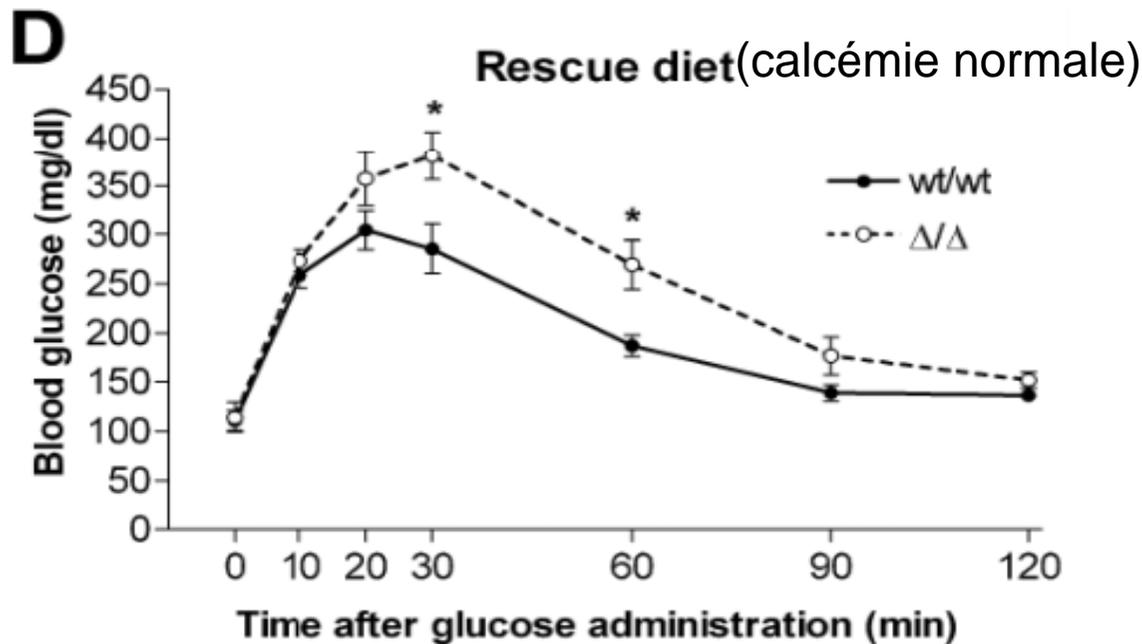
*Bland R, J Steroid Biochem Mol Biol, 2004*

QUEL LIEN PHYSIOPATHOLOGIQUE ENTRE VITAMINE D ET DIABETE?

→ **Lien entre vitamine D et sécrétion d'insuline**

- Souris avec un VDR non fonctionnel :
  - Altération de la **tolérance au glucose**
  - Diminution de la **capacité maximale de sécrétion d'insuline**
  - *Indépendamment des modifications de calcémie*

*Zeit U, FASEB J, 2003*



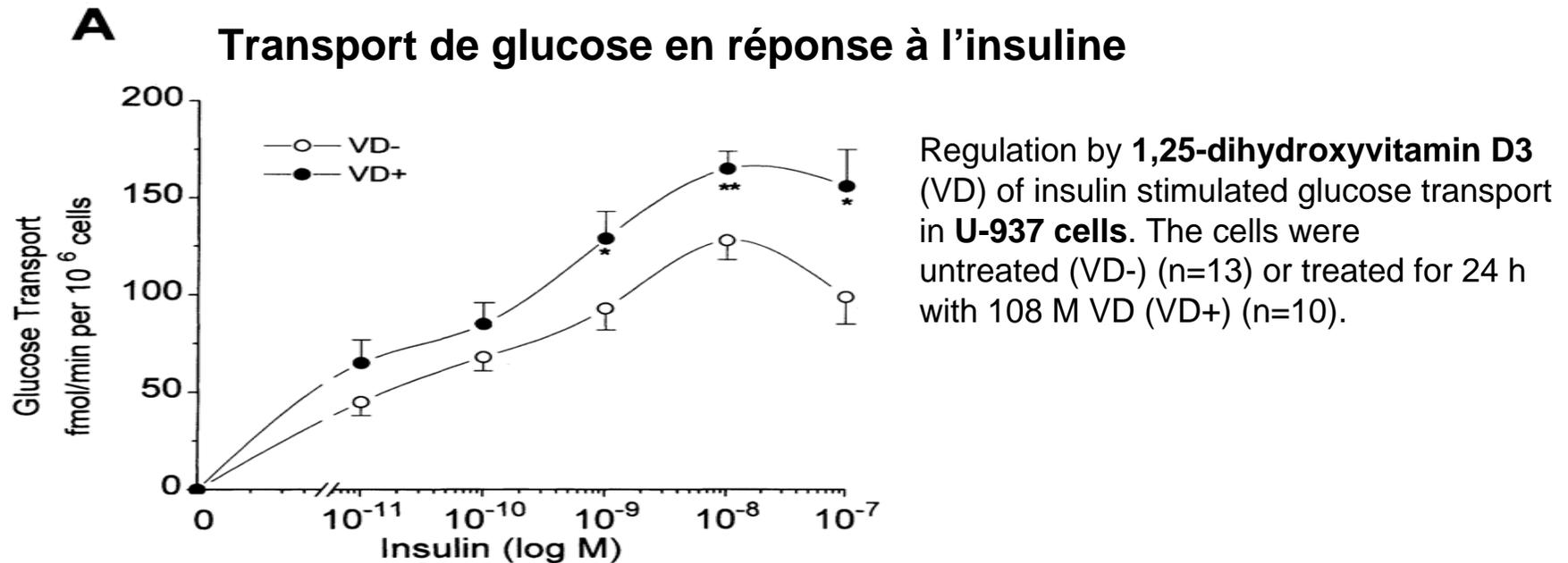
Subcutaneous glucose tolerance (1.5 mg/kg body wt.) in wild-type and VDR mutant mice on the rescue diet ( $n=6$  each).

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

## QUEL LIEN PHYSIOPATHOLOGIQUE ENTRE VITAMINE D ET DIABETE?

### → Lien entre vitamine D et action périphérique de l'insuline

- La vitamine 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)



- La vitamine D active directement le **PPAR  $\delta$**  (peroxisome proliferator activator receptor  $\delta$  = **facteur de transcription** impliqué dans la régulation du **métabolisme des acides gras** dans les muscles et le tissu adipeux) (Dunlop TW, *J Mol Biol*, 2005)
- Vitamine D → maintien de **l'homéostasie calcique** → **essentielle pour les processus intra cellulaires de réponse à l'insuline** dans le muscle squelettique et le tissu adipeux  
Modifications [Ca<sup>2+</sup>] intra cellulaire → altération de l'action de l'insuline dans ces tissus (Draznin B, *J Biol Chem*, 1987)

## VITAMINE D ET PARAMETRES INTERMEDIAIRES DE DIABETE

- Etude contrôlée randomisée en double aveugle contre placebo
- Incluant **100 H indiens**,  $\geq 35$  ans, non diabétiques, avec une obésité centrale (tour de taille  $\geq 78$  cm), donc susceptibles d'avoir une insulino-résistance
- **Vitamine D<sub>3</sub> 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 vitamine D<sub>3</sub> 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 PARAMETRES INTERMEDIAIRES DE DIABETE

- Etude contrôlée randomisée en double aveugle contre placebo
- **Femmes Sud-asiatiques**, 23-68 ans, vivant en Nouvelle-Zélande
- **Insulinorésistance** (*insulin resistant - homeostasis model assessment 1* >1.93 *et/ou TAG/Cholestérol HDL ratio* ≥ 3) mais pas de diabète; **25OHD < 20 ng/ml**
- **Vitamine D3 4000 IU/j** (n=42) vs placebo (n=39) pendant 6 mois

↑ de la sensibilité à l'insuline (p= 0.003),  
↓ de l'insulinorésistance (p = 0.02)  
↓ de l'insulinémie à jeun (p = 0.02)  
↓ maximale de l'IR si 25OHD ≥ 80 nmol/l →  
*Pas de Δ peptide C, CRP et profil lipidique*

□ 25OHD  
▣ Insulinorésistance

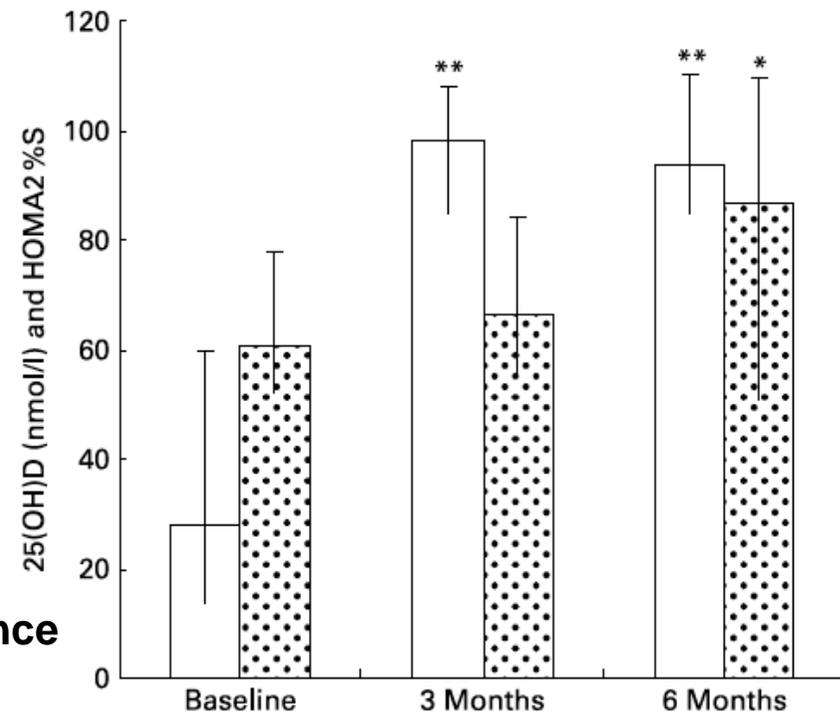


Fig. 1. Changes in serum 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) (□) and HOMA2 %S (▣) over time in subjects (n 16) whose endpoint serum 25(OH)D was >80 nmol/l. Mean value was significantly different from that at baseline:

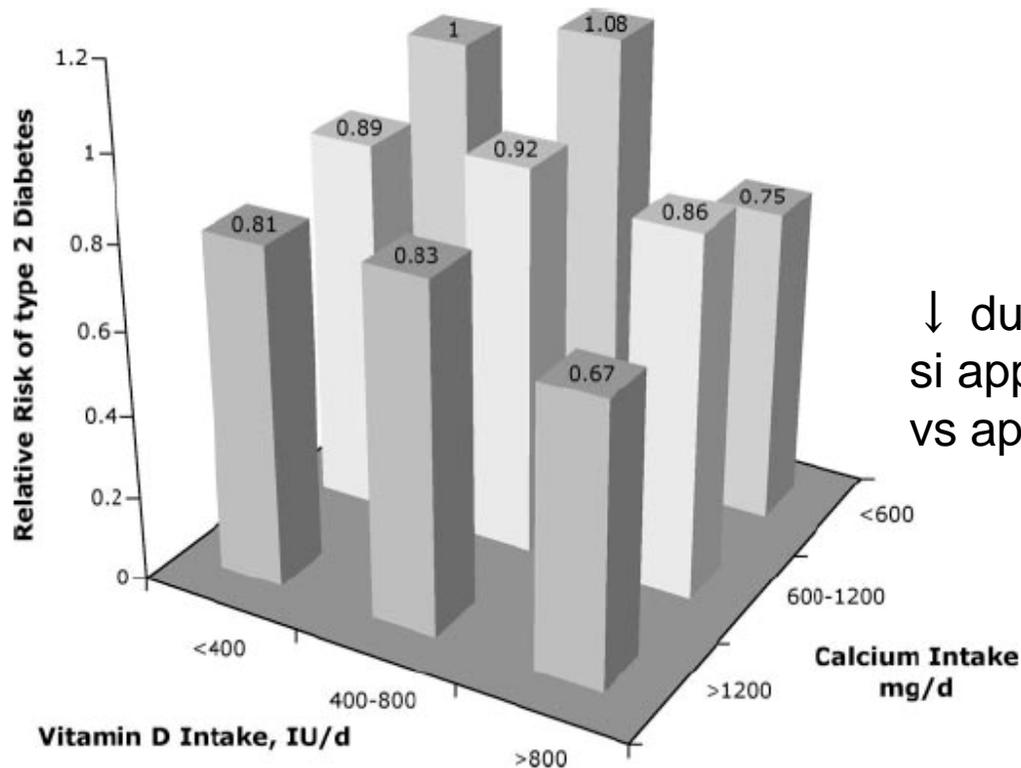
## VITAMINE D ET PARAMETRES INTERMEDIAIRES DE DIABETE

- 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 ↑  
*Δ % HbA1c / augmentation de 4 ng/ml de 25OHD :*
  - 0,21% si BMI < 25
  - 0,25% si BMI 25 à 29,9
  - 0,65% si BMI 30 à 34,9
  - 1,37% si BMI > 35

*(Hypponen, Diabetes Care, 2006)*

## VITAMINE D ET DIABETE DE TYPE II

- Etude de cohorte observationnelle 83779 F NHS, suivi = 20 ans, 4843 cas incidents de DII (*Pittas AG, Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. Diabetes Care, 2006*)



↓ du risque de DII de 33%  
si apports **Ca >1200 mg/j** et **vitD > 800 UI/j**  
vs apports Ca < 600 mg/j et vitD < 400 UI/j

FIG. 1. Adjusted relative risk of incident type 2 DM in the Nurses Health Study by calcium and vitamin D intake (52).

- Méta-analyse de 4 études

**OR = 0,54 (0,36 chez les caucasiens)**

si 25OHD entre 25 à 38 ng/ml vs 10 à 23 ng/ml

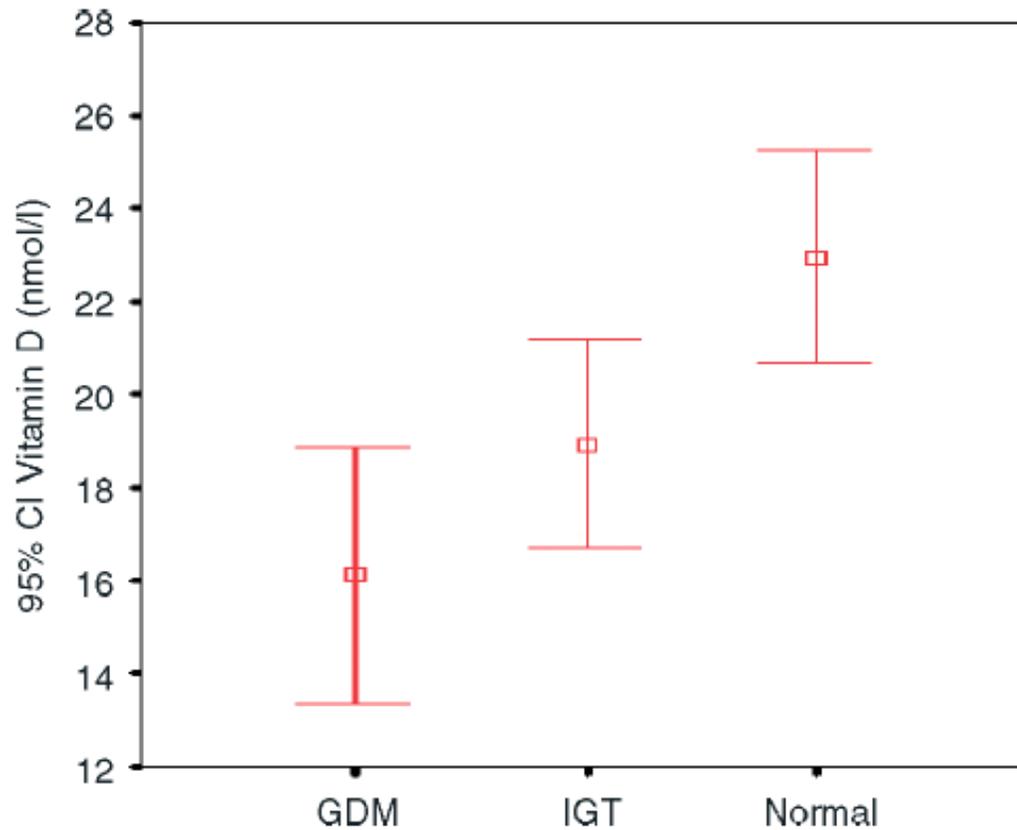
(*Pittas, JCEM, 2007*)

## VITAMINE D ET DIABETE DE TYPE II ETUDES D'INTERVENTION...

- 7 études d'intervention contrôlées randomisées ayant pour but de tester l'effet de formulations variables de vitamine D<sub>2</sub> ou D<sub>3</sub> sur différents paramètres en rapport avec le DII (glycémie à jeun, HbA1C, incidence DII)
- 5 études avec vitamine D seule : pas d'effet sur le contrôle glycémique
- Etude WHI : 1000 mg Ca/j + 400 UI/j VitD<sub>3</sub> vs placebo pendant 7 ans : pas de réduction de l'incidence du diabète, glycémie à jeun ou insulino-résistance.  
*(De Boer IH, Diabetes Care, 2008)*
- 500 mg Ca/j + 700 UI/j VitD<sub>3</sub> vs placebo pdt 3 ans : amélioration de la glycémie à jeun chez les patients ayant une glycémie à jeun augmentée.  
*(Pittas AG, Diabetes Care, 2007)*

## VITAMINE D ET DIABETE GESTATIONNEL

741 femmes enceintes Iraniennes  
Carence en 25OHD : 70%  
Diabète gestationnel : 7%  
Intolérance au glucose : 22%

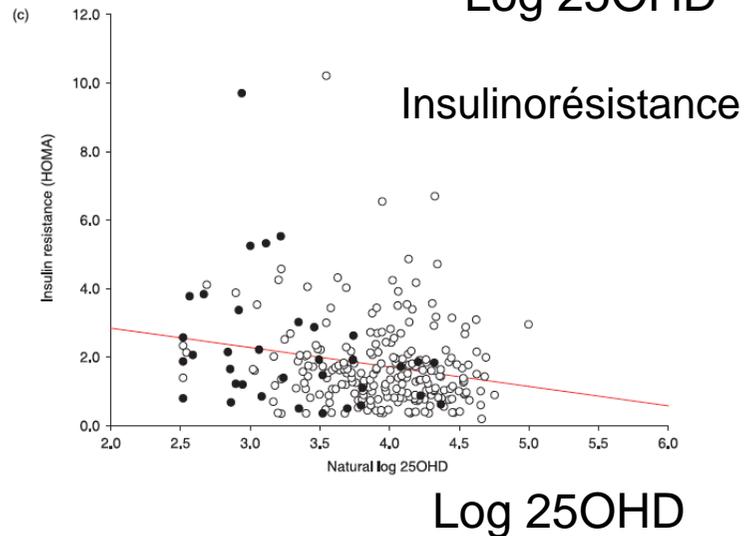
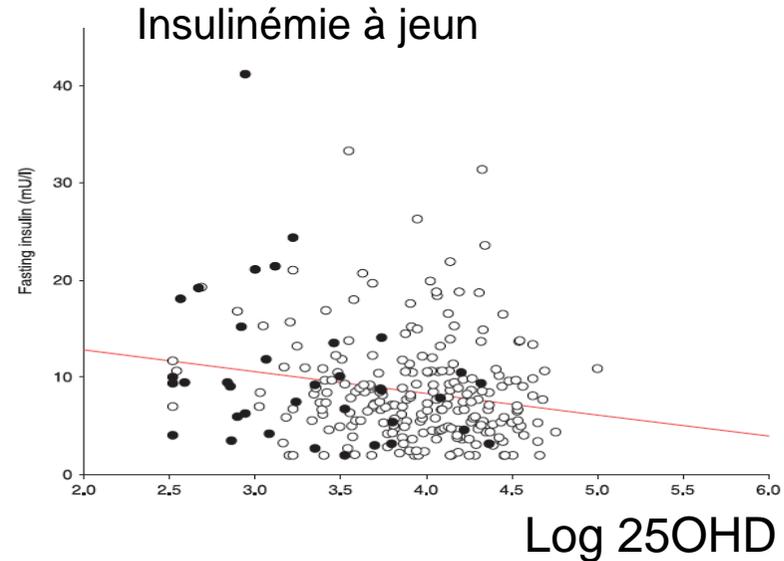
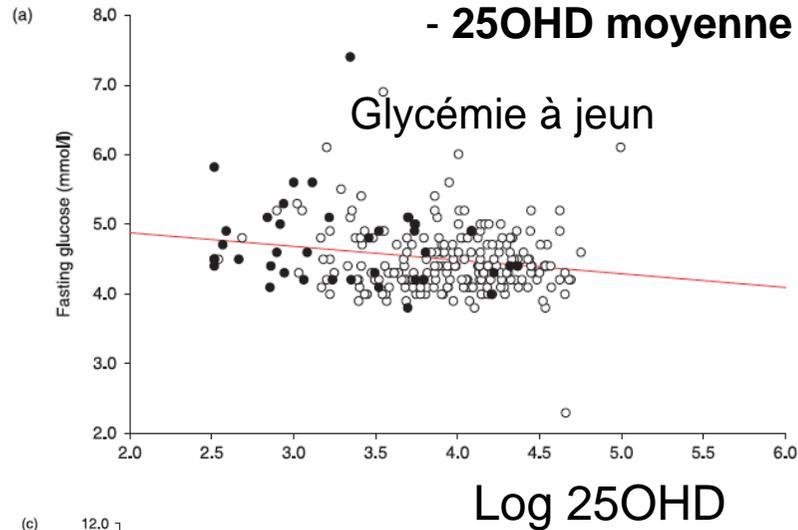


Des taux bas de 25OHD sont associés à un risque plus élevé  
- de diabète gestationnel  
- d'intolérance au glucose

*(Z. Maghbooli, et al., Diabetes/Metabolism Research and Reviews, 2008)*

## VITAMINE D ET DIABETE GESTATIONNEL

- Mesure de 25OHD chez 307 F australiennes en milieu de grossesse
- 264 au moment du test de tolérance au glucose, donc **F à risque de DG**
- **25OHD moyenne 53.8 +/- 23.9 nmol/l (21.5 ng/ml)**



### Log 25OHD inversement corrélé à :

- Glycémie à jeun ( $r = -0.2$ ), significativité borderline après ajustement pour ethnologie, âge, BMI en analyse multivariée ( $r = -0.13$ )
- Insulinémie à jeun ( $r = -0.2$ )
- Résistance à l'insuline ( $r=0.21$ )
- PTH ( $r=-0.24$ )

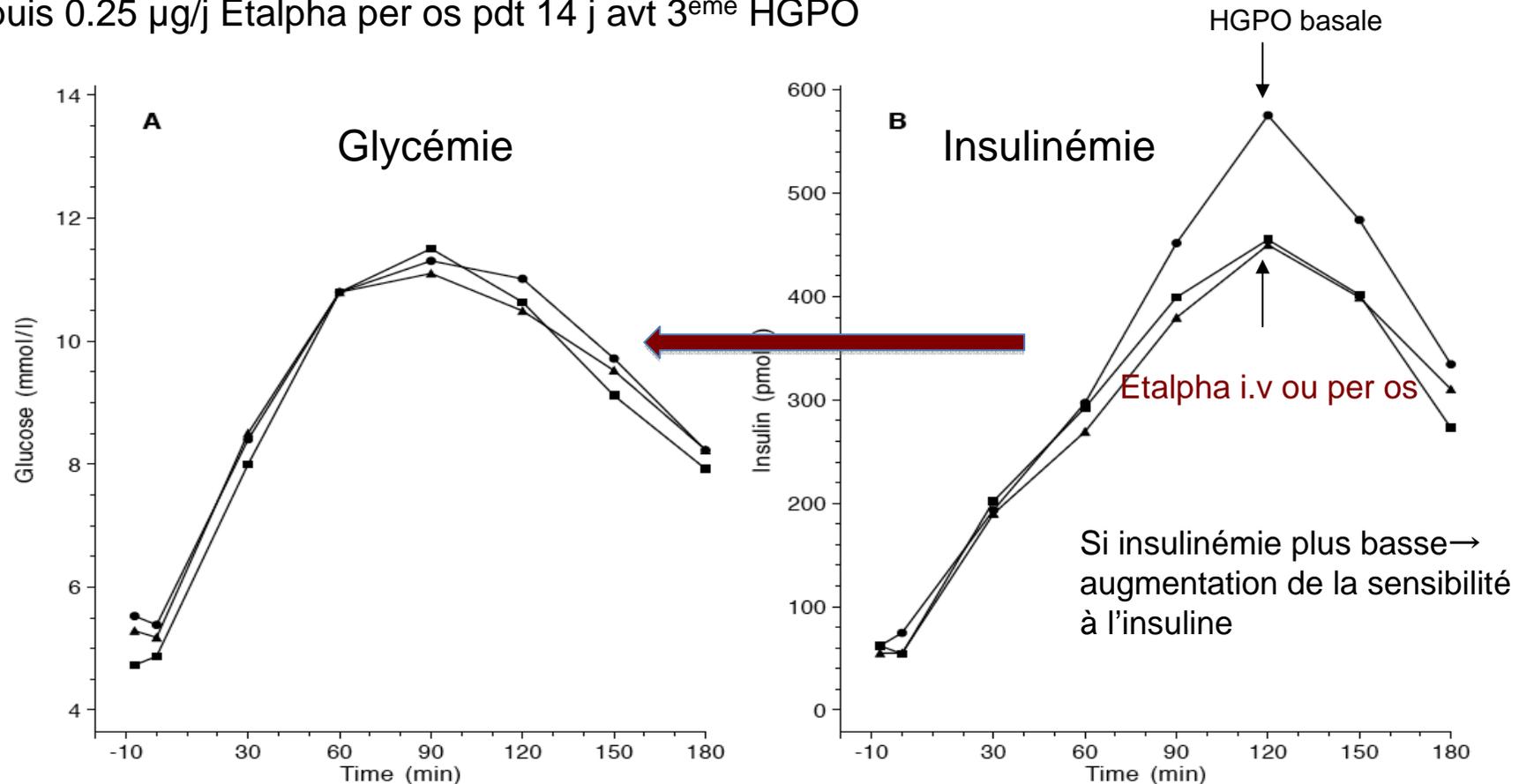
(R.J. Clifton-Bligh, *Diabetic Medicine*, 2008)

## VITAMINE D ET DIABETE

### GESTATIONNEL

Etude d'intervention chez 12 femmes avec diabète gestationnel

- 1<sup>ère</sup> HGPO
- 2 jours puis 2  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  Etalpa i.v. 2 h avt 2<sup>ème</sup> HGPO
- puis 0.25  $\mu\text{g}/\text{j}$  Etalpa per os pdt 14 j avt 3<sup>ème</sup> HGPO

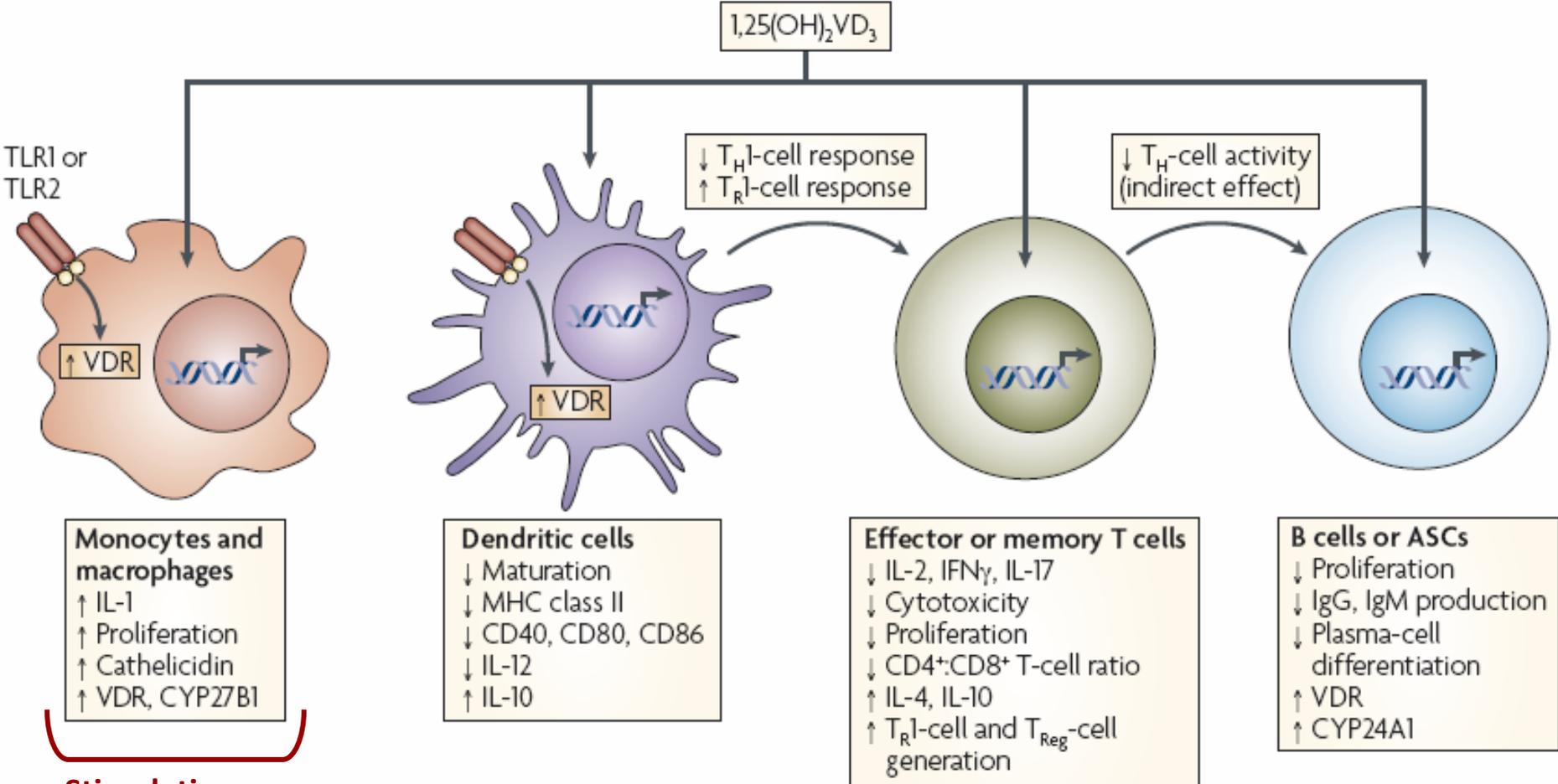


**Fig. 1 A, B.** Plasma glucose (A) and serum insulin (B) levels in response to oral glucose tolerance test (75 g) in pregnant women with gestational diabetes mellitus without supplementation of 1,25-dihydroxyvitamin D (●), and after intravenous injection (■) and oral treatment with 1,25-dihydroxyvitamin D (▲)

# VITAMINE D ET DIABETE DE TYPE I

## Mécanismes d'action sur le système immunitaire

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



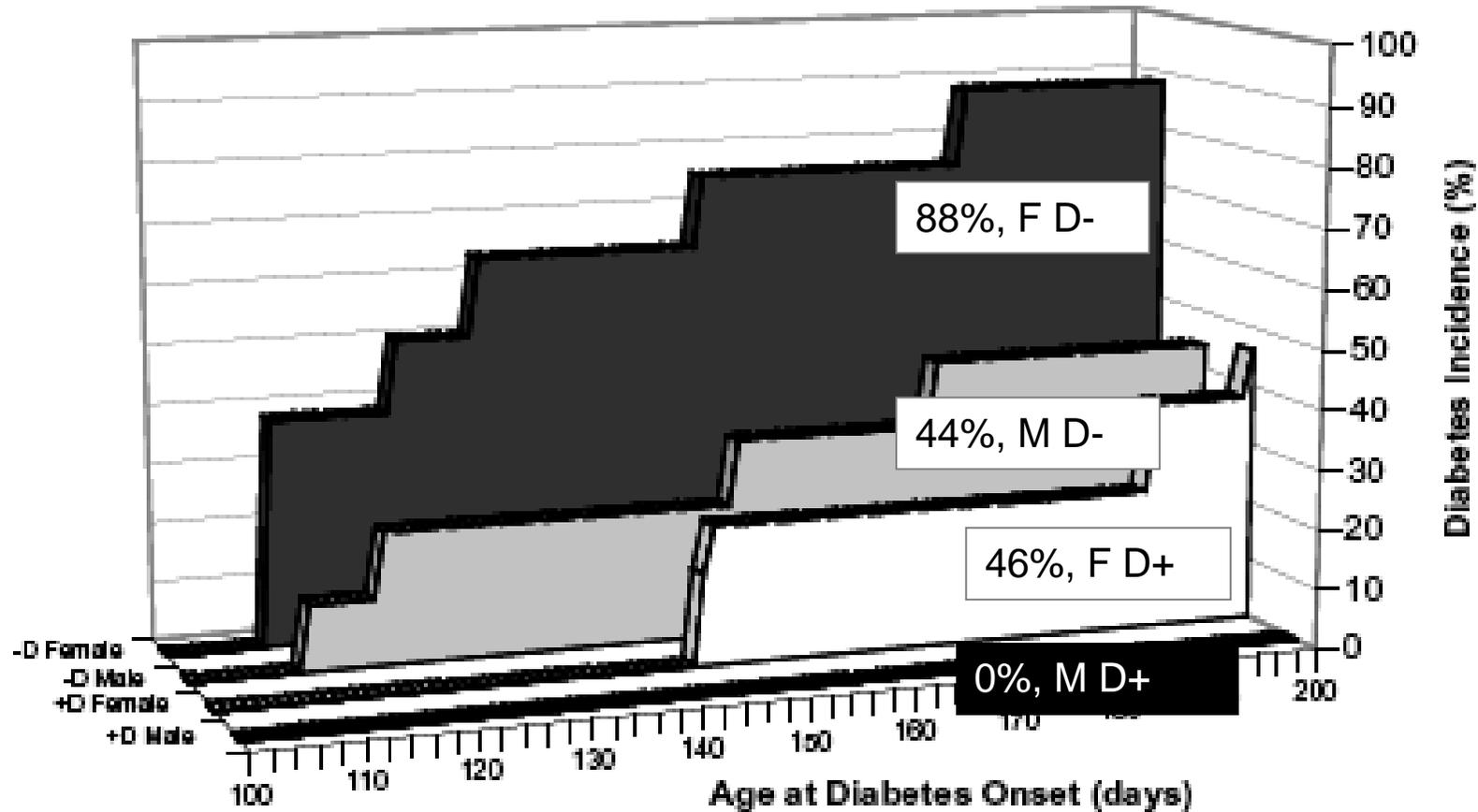
**Stimulation**  
**Réponse innée**

**Inhibition**  
**Réponse adaptative**

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

## VITAMINE D ET DIABETE DE TYPE I

### Souris NOD : modèle murin de diabète de type I



*J.B. Zella, Archives of Biochemistry and Biophysics, 2003*

**VITAMINE D ET DIABETE DE TYPE I**  
**Modèle murin : les souris NOD**

Table 1

Diabetic incidence, mean age of onset, and serum calcium values for vitamin D-sufficient and -deficient NOD mice fed a diet with or without 50 ng of 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>

Group	1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> /day (ng)	Diabetic incidence (%) <sup>a</sup>	Mean age onset (days) <sup>b</sup>	Serum calcium (mg/dl) <sup>c</sup>
-D Male	0	44 (4/9)	139 ± 29	7.1 ± 1.1 (8)
-D Male	50	0 (0/7)	NA	10.9 ± 0.3 (7)
-D Female	0	88 (7/8)	130 ± 26	7.3 ± 1.0 (13)
-D Female	50	0 (0/5)	NA	11.9 ± 0.5 (5)
+D Male	0	0 (0/10)	NA	9.3 ± 0.7 (11)
+D Male	50	0 (0/10)	NA	11.9 ± 0.3 (10)
+D Female	0	46 (6/13)	174 ± 27	9.1 ± 0.9 (12)
+D Female	50	0 (0/10)	NA	12.4 ± 0.6 (9)



## VITAMINE D ET DIABETE DE TYPE I

### Données cliniques

Etude de cohorte finlandaise,  
10366 enfants nés en 1966,  
81 ont développé un Diabète de type 1 à l'âge adulte (33 ans en 1997)

	Type 1 diabetes	Time at risk (years)	Incidence per 100 000 years at risk	RR (95% CI)	Adjusted RR (95% CI)*
<b>Use of vitamin D supplements</b>					
None	2	981	204	1 (reference)	1 (reference)
Irregularly	12	36 143	33	0.16 (0.04-0.72)	0.16 (0.04-0.74)
Regularly	67	276 235	24	0.12 (0.03-0.47)	0.12 (0.03-0.51)
<b>Dose of vitamin D†</b>					
Low	2	2 093	96	1 (reference)	1 (reference)
Recommended	63	259 779	24	0.20 (0.05-0.84)	0.22 (0.05-0.89)
High	2	13 245	15	0.14 (0.02-0.97)	0.14 (0.02-1.01)
<b>Suspected rickets‡</b>					
No	77	306 945	25	1 (reference)	1 (reference)
Yes	4	6 414	62	2.6 (1.0-7.2)	3.0 (1.0-9.0)

\*Adjusted for sex, neonatal (parity, gestational and maternal age), length of maternal education, social status, and standardised birth weight, and growth rate in infancy (suspected rickets adjusted in addition to the increased dose of vitamin D); †In children receiving vitamin D supplementation regularly.

Table 2: Incidence rate and rate ratio (RR) of type 1 diabetes by the use of vitamin D supplements and suspected rickets in infancy

(Hyppönen E, Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study, *Lancet*. 2001 Nov 3;358(9292):1500-3)

## VITAMINE D ET DIABETE DE TYPE I

### Données cliniques

**Table 3.** Analysis of single and joint effects of mothers' taking cod liver oil and multivitamin supplements during pregnancy on the risk of childhood-onset Type I diabetes in the children

Type of dietary supplement used by mother in pregnancy	Cases (n = 84)	Controls (n = 1047)	Odds ratio (95 % CI)	
			Unadjusted	Adjusted <sup>a</sup>
None	49	551	1.00 ( reference )	1.00 ( reference )
Cod liver oil	3	108	0.31 (0.10, 1.02)	0.38 (0.12, 1.27)
Multivitamin	30	314	1.07 (0.67, 1.73)	1.12 (0.69, 1.83)
Cod liver oil and multivitamin	2	74	0.30 (0.07, 1.28)	0.36 (0.08, 1.53)

<sup>a</sup> Adjusted for age, sex, breastfeeding and maternal education. Six individuals were excluded from the adjusted analysis due to missing information on maternal education or breastfeeding

*(L.C. Stene, Use of cod liver oil during pregnancy associated with lower risk of type I diabetes in the offspring, Diabetologia, 2000)*

***Pas d'étude d'intervention démontrant une réduction du RR du diabète de type I chez des patients traités par analogue du VDR ou vitamine D native (versus placebo)***

# VITAMINE D ET COMPLICATIONS DU DIABETE

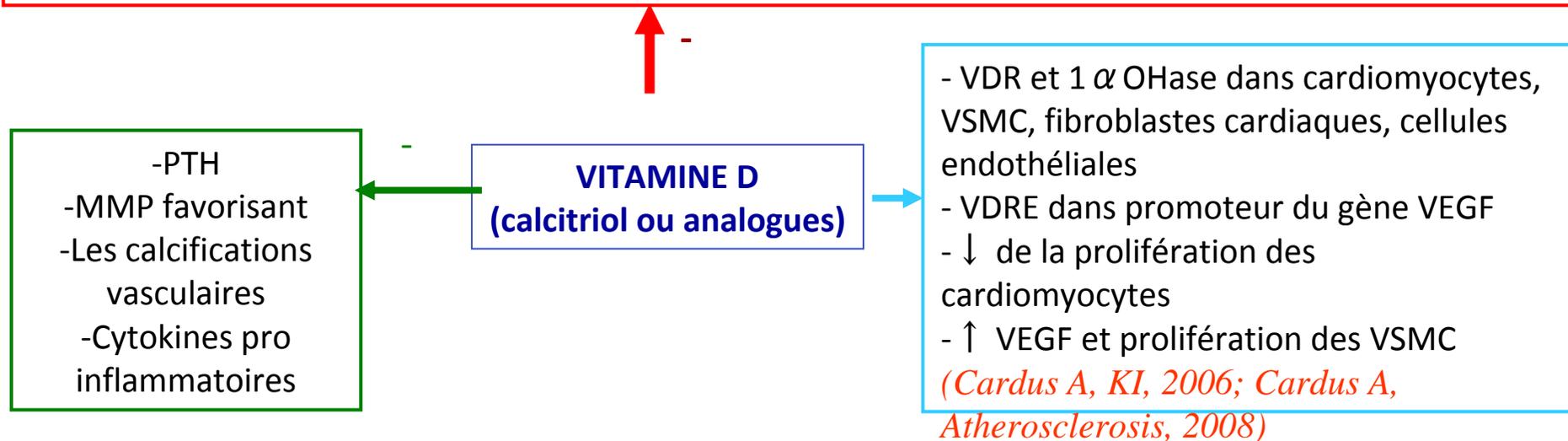
## LE RISQUE CARDIOVASCULAIRE

→ *mécanismes d'action/données expérimentales*

### RENINE

- « VDRE » dans le promoteur du gène de la rénine
- HTA et hypertrophie cardiaque chez souris VDR -/- et 1  $\alpha$  OHase -/-, corrigées par IEC ou ARAII
- $\uparrow$  rénine (ARNm et protéine), AGII et aldostérone chez souris VDR -/- et 1  $\alpha$  OHase -/-
- $\downarrow$  HTA, hypertrophie cardiaque et activation du SRAA par 1,25(OH)<sub>2</sub>D chez souris 1  $\alpha$  OHase -/-
- $\uparrow$  rénine chez souris WT déficiente en vitD et  $\downarrow$  de la rénine par 1,25(OH)<sub>2</sub>D
- Effet indépendant de [Ca] et de [P]

*(Li Y, J Steroid Biochemistry, 2004; Zhou C, KI, 2008; Sigmund C, JCI, 2002)*



## VITAMINE D ET COMPLICATIONS DU DIABETE

### LE RISQUE CARDIOVASCULAIRE

→ études épidémiologiques et cliniques

- **Plusieurs études observationnelles** prospectives récentes retrouvent une relation entre concentrations basses de 25OHD et **évènements cardio-vasculaires majeurs** (Wang T et al. *Circulation* 2008;117:503 ;Giovanucci E et al *Arch Int Med* 2008; 168: 174) ou **mortalité cardio-vasculaire** (Pilz S *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3927 ; Pilz S et al. *Clin Endocrinol* 2009; 71:666 ; Dobnig H et al. *Arch Inter Med* 2008; 168:1340).

L'association persiste après multiples ajustements (BMI, âge, tabac, CRP...)

- **Pas d'études d'intervention** montrant une réduction des **évènements ou de la mortalité cardio-vasculaire**, mais plusieurs essais montrant une modification favorable de **paramètres intermédiaires** (cytokines, MMPs, HTA, PTH...)

- **Plusieurs études d'intervention** (petite taille) montrent une réduction de l'**HTA** chez les hypertendus (pas chez les normo-tendus) ayant reçu de la VitD3 versus placebo (Pfeifer M et al *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1633-7 ; Sugden JA et al *Diabet Med* 2008; 25:320-5) ou des UVB versus UVA (Krause R et al. *Lancet* 1998 ; 352 : 709-710)

(Pour en savoir plus : Pilz S et al . *Nature Reviews Cardiology* 2009; 6:621-630)

## VITAMINE D ET COMPLICATIONS DU DIABETE

### LE RISQUE CARDIOVASCULAIRE

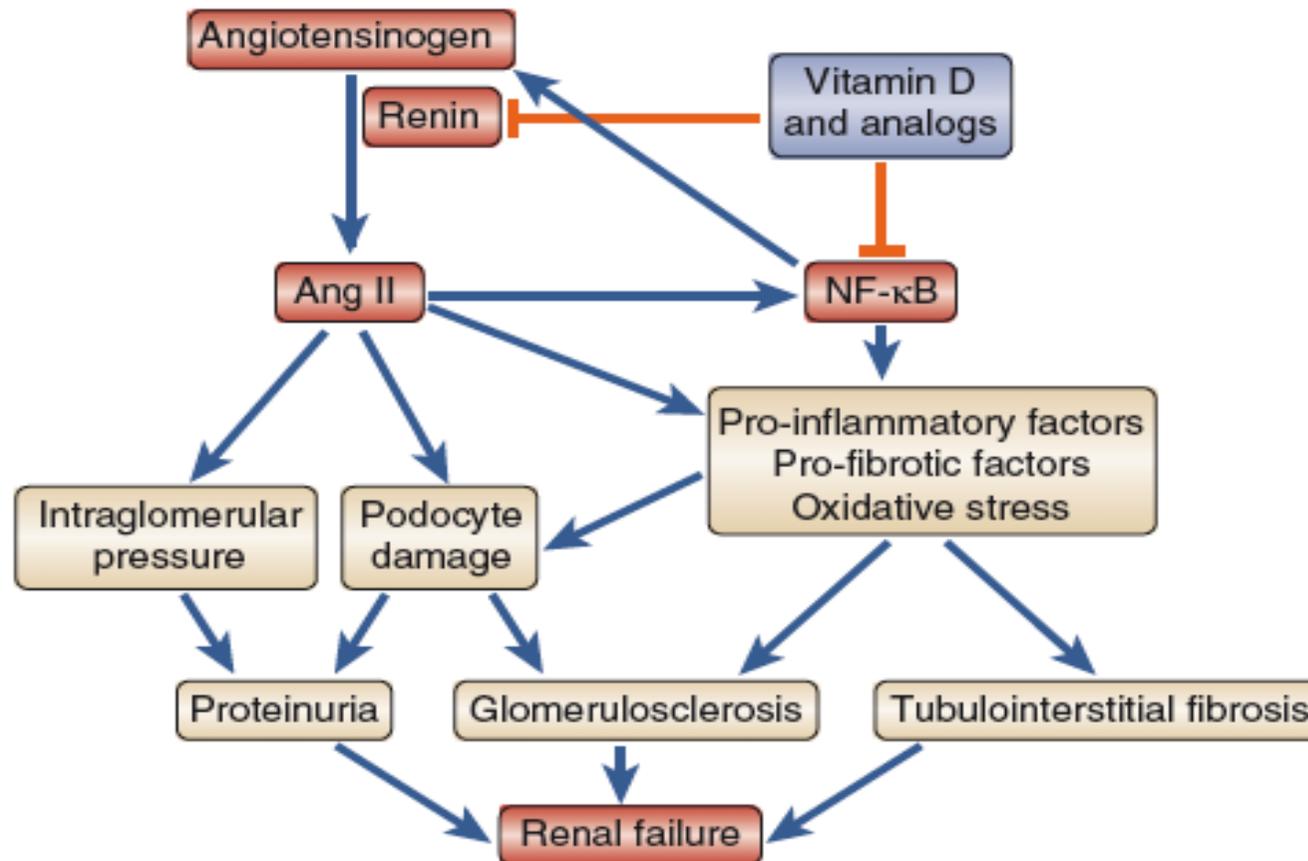
→ *études cliniques*

- Etude prospective incluant 374 diabétiques de type 1, âge moyen=40 ans, Suivi : baseline, 3 ans et 6 ans (V3 et V6).  
**Calcifications artérielles coronaires** déterminées par coroscanner
- V3: un taux de **25OHD <20 ng/mL** est corrélé à la présence de **CAC (OR= 3,3)** après ajustement pour âge, sexe et nombre d'heures d'exposition solaire
- Chez les sujets sans CAC à V3, un taux de **25OHD <20 ng/mL** prédit le développement de CAC à V6 uniquement chez les patients ayant le **polymorphisme M1T CC du VDR**.

[. Young KA,. Vitamin D deficiency and coronary artery calcification in subjects with type 1 diabetes. Diabetes Care. 2011](#)

## VITAMINE D ET COMPLICATIONS DU DIABETE NEPHROPROTECTION

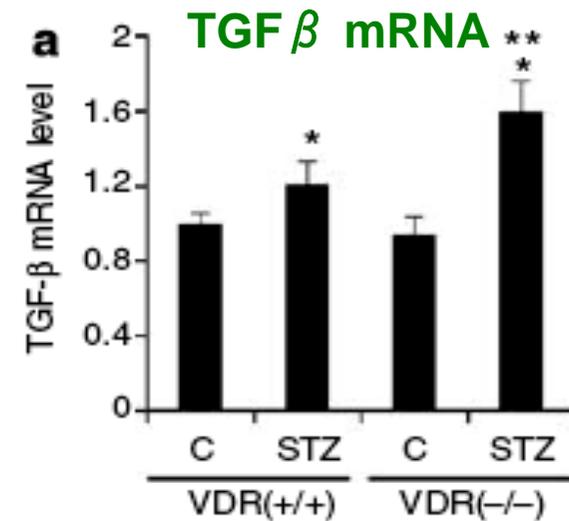
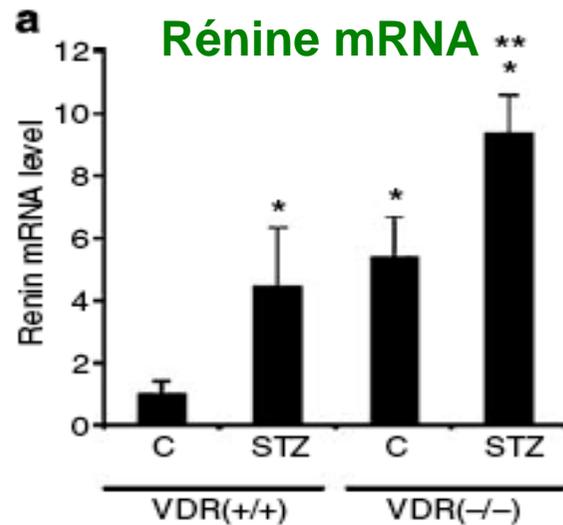
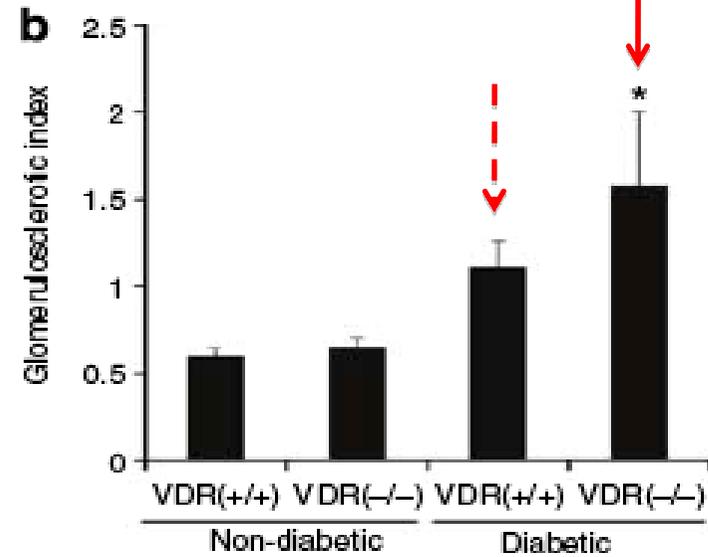
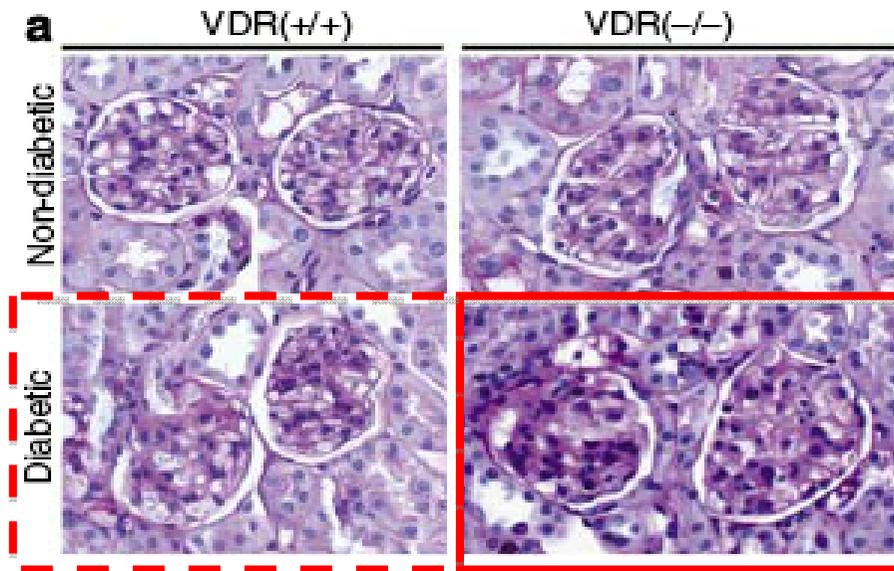
- **Données expérimentales** (*Revue, Li YC, Renoprotective effects of vitamin D analogs, KI, 2010*)
  - Inhibition du SRA, NFKB et TGF-B par calcitriol
  - Modèles animaux d'IRC : Calcitriol (et analogues) diminue fibrose tubulo-interstitielle et glomérulosclérose, la protéinurie, la production de matrice extra cellulaire, la TEM.
  - Effets indépendants de la PTH et en partie dépendants de l'inhibition du SRA



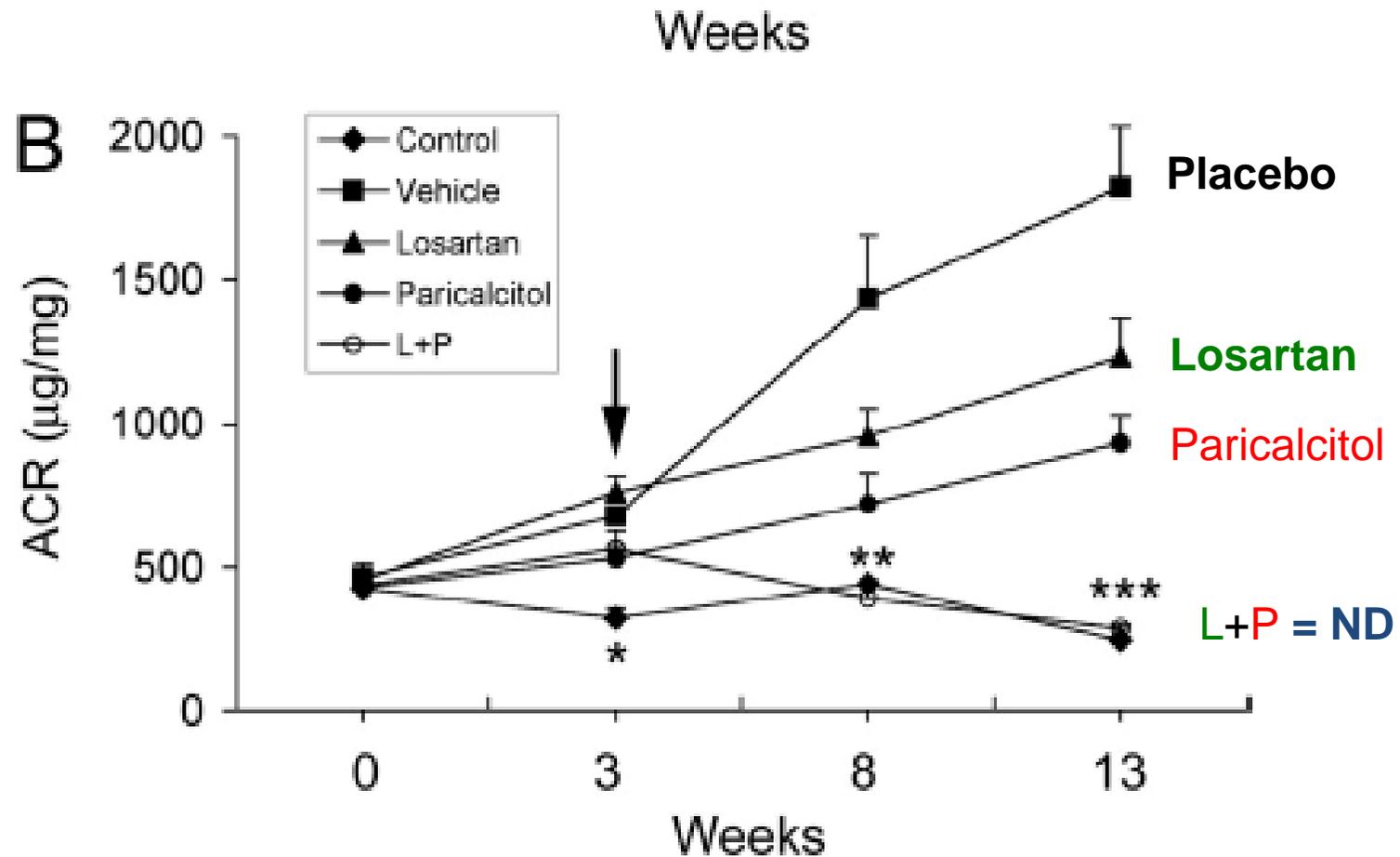
# VITAMINE D ET COMPLICATIONS DU DIABETE

## NEPHROPROTECTION

### glomérulosclérose



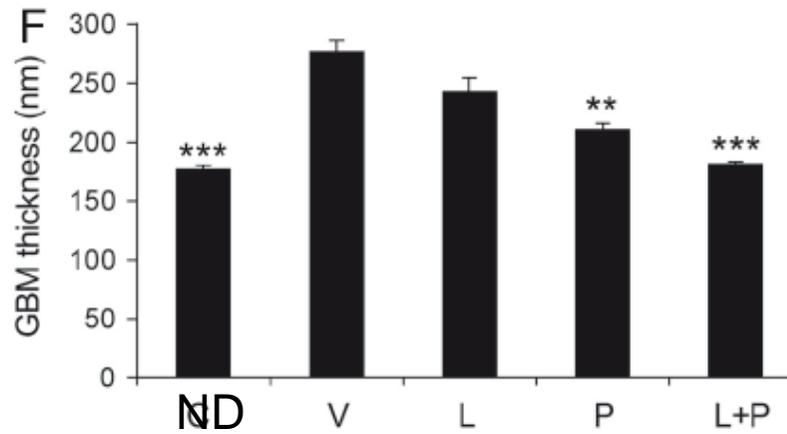
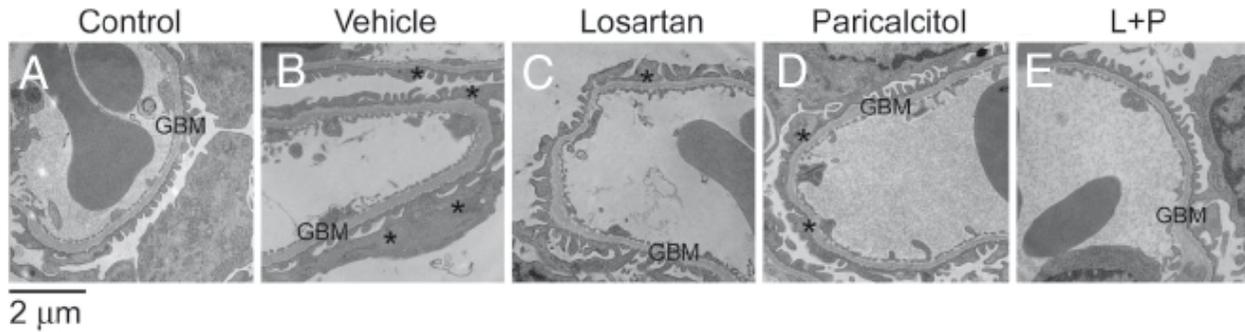
VITAMINE D ET COMPLICATIONS DU DIABETE  
**NEPHROPROTECTION**



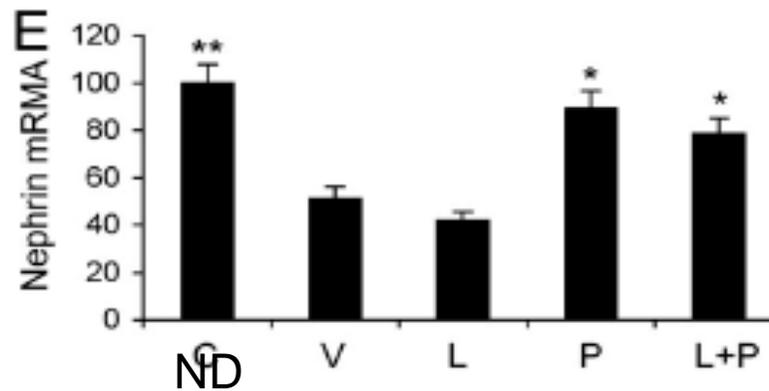
Souris wt , diabète induit par STZ

# VITAMINE D ET COMPLICATIONS DU DIABETE

## NEPHROPROTECTION

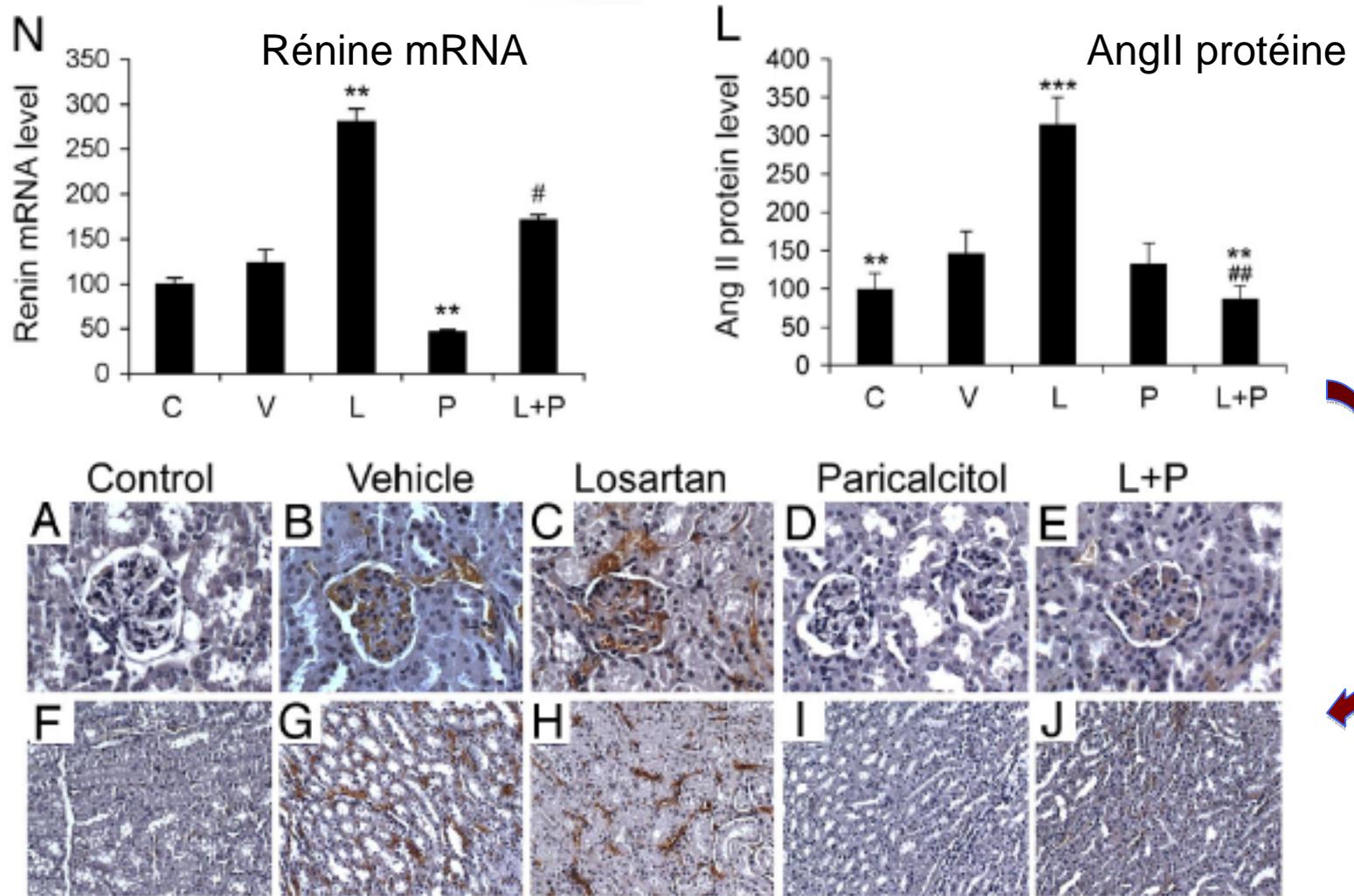


Épaisseur de la MBG



Néphrine mRNA

## VITAMINE D ET COMPLICATIONS DU DIABETE NEPHROPROTECTION

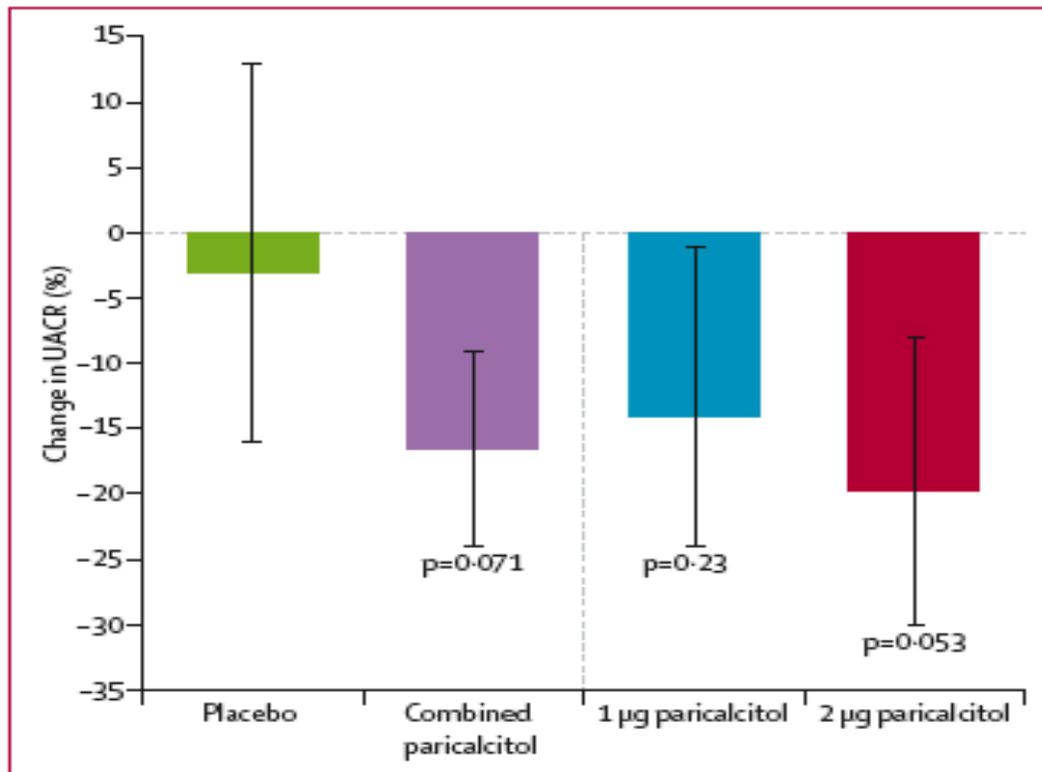


Immunostaining of kidney in glomerular (A–E) and tubular (F–J) areas with **AngII-specific antibody**

## VITAMINE D ET COMPLICATIONS DU DIABETE NEPHROPROTECTION?

### Chez l'homme....

- **25OHD** inversement associé à la prévalence de la microalbuminurie (*De Boer IH, AJKD, 2007*) et FdR indépendant de progression vers la dialyse dans IRC 2-5 (*Ravani P, KI, 2009*)
- Essai randomisé en double aveugle, des patients IRC 2-3 : **Paricalcitol** diminue l'albuminurie dans le groupe traité (non lié aux modif. PTH et hémodynamiques) (*Alborzi P, Hypertension, 2008*)



**Figure 2:** Change in urinary albumin-to-creatinine ratio from baseline to the last measurement during treatment

Error bars represent 95% CIs. p values are for the comparison of paricalcitol versus placebo. UACR=urinary albumin-to-creatinine ratio.

- Etude multicentrique randomisée en double aveugle contre placebo Patients DII avec microalbuminurie traités par IEC ou ARA2 + Placebo (n=93), paricalcitol 1 µg/j (n=93), paricalcitol 2 µg/j (n=95)

(*Dick de Zeeuw, Lancet, 2011*)

## EN PRATIQUE....

- Dans la **population générale**, les apports nutritionnels conseillés (**ANC**) pour la vitamine D (**400 UI/J pour <65 ans; 600 UI/J pour > 65 ans**) sont **trop faibles** pour atteindre la « cible » (25OHD >30 ng/mL).

**Il faut donc donner « plus » en général. Mais alors...ne risque-t-on pas d'induire des « intoxications » à la vitamine D?**

**Non si 25OH < 150 ng/mL (375 nmol/L)** (*Vieth, Am J Clin Nutr, 1999; Holick, M N Engl J Med, 2007*)

Jean-Claude Souberbielle <sup>a,\*</sup>, Jean-Jacques Body <sup>b</sup>, Joan M. Lappe <sup>c</sup>, Mario Plebani <sup>d</sup>, Yehuda Shoenfeld <sup>e</sup>, Thomas J. Wang <sup>f</sup>, Heike A. Bischoff-Ferrari <sup>g</sup>, Etienne Cavalier <sup>h</sup>, Peter R. Ebeling <sup>i</sup>, Patrice Fardellone <sup>j</sup>, Sara Gandini <sup>k</sup>, Damien Gruson <sup>l</sup>, Alain P. Guérin <sup>m</sup>, Lene Heickendorff <sup>n</sup>, Bruce W. Hollis <sup>o</sup>, Sofia Ish-Shalom <sup>p</sup>, Guillaume Jean <sup>q</sup>, Philipp von Landenberg <sup>r</sup>, Alvaro Largura <sup>s</sup>, Tomas Olsson <sup>t</sup>, Charles Pierrot-Deseilligny <sup>u</sup>, Stefan Pilz <sup>v</sup>, Angela Tincani <sup>w</sup>, Andre Valcour <sup>x</sup>, Armin Zittermann <sup>y</sup>

**Table 2**  
Serum25(OH)D range (ng/mL) according to the authors.

Proposed 25(OH)D range	Number of experts
30-100	20
30-150	1
30-80	1
30-50	2
40-100	1

## EN PRATIQUE....

- Nous **corrigeons** une insuffisance en donnant de la vitamine D à des posologies qui dépendent de la concentration de 25OHD de départ, **par exemple** :
  - 4 amp de 100 000 U de vitamine D3 (Cholécalciférol, une Amp/15 jours pendant 2 mois) si la 25OHD est <20 ng/mL
  - 2 amp de 100 000 U de vitamine D3 si la 25OHD est 20-30 ng/mL
- Le traitement de **maintenance** est de 800-4000 U/J de vitamine D2 ou D3 ou 100 000 U de D3 tous les 1-2-3 mois.

*Nous nous basons sur notre propre expérience et sur la littérature (Holick M. NEJM 2007; 357:266-281; Bischoff-Ferrari H. Osteoporos Int 2007; 18 : 401-407; K-DOQI Am J Kidney Dis 2003; 42(suppl 3) : S1-S201...)*

## ***CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES....***

- Nombreux arguments physiopathologiques en faveur d'une stimulation de la sécrétion d'insuline et d'une action périphérique de l'insuline par les agonistes du VDR, donc par la 25OHD qui peut être convertie localement en calcitriol dans le pancréas  
Effets en partie indirects liés au maintien de l'homéostasie calcique
- Chez l'homme : Effets + de la vitamine D native sur des paramètres intermédiaires de tolérance au glucose mais pas d'effet prouvé de la vitamine D native sur le contrôle glycémique chez les DII ni sur l'incidence du DII
- Corrélation ++ entre incidence DI et apports de vitamine D native pendant l'enfance ou la grossesse
- Etudes convaincantes sur les effets néphroprotecteurs des agonistes du VDR dans des modèles animaux de néphropathie diabétique et qq études cliniques prometteuses avec le paricalcitol

VITAMINE D ET DIABETE CORTICOINDUIT?

## **PERSPECTIVES**

### **ETUDE VITALE**

**« Etude prospective, multicentrique, randomisée, en double aveugle, évaluant le bénéfice d'un traitement par vitamine D3 chez des patients transplantés rénaux »**

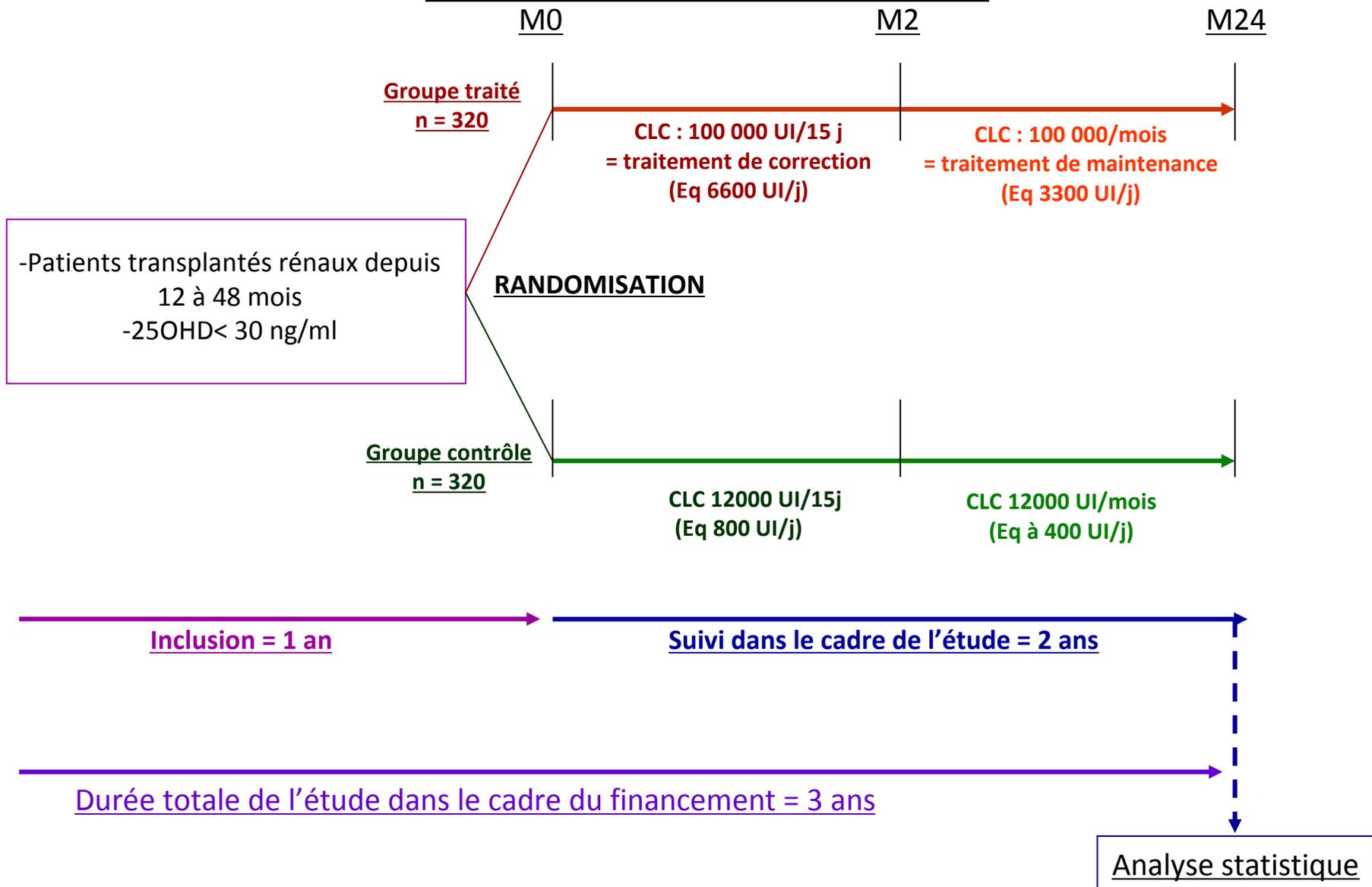
#### **PHRC 2010 :**

**Investigateur principal : Pr. Eric THERVET**

**Responsable scientifique : Dr. Marie COURBEBASSE**

# VITAMINE D ET DIABETE CORTICOINDUIT?

## Schéma de l'étude VITALE



## VITAMINE D ET DIABETE CORTICOINDUIT?

- **Le critère principal** est la survenue d'un événement composant un **critère composite** comprenant survenue

- **d'un diabète *de novo*,**

- de complications cardio-vasculaires,

- d'un cancer *de novo* ou

- le décès.

- **Statistiques** :

- Incidence moyenne de survenue de **22%** sur 2 ans

- Diminution de 40% du risque à 2 ans dans le groupe traité**

- **Objectif(s) secondaire(s)** → Comparer entre les deux groupes :

- Equilibre du diabète,**

- Equilibre de la pression artérielle,

- Evolution de la FE et de l'épaisseur des parois du VG

- Evolution des paramètres du métabolisme phosphocalcique,

- Incidence des fractures, des infections, des RA,

- Survie et fonction du greffon,

- Effets secondaires du traitement.

*Merci pour votre attention ....*

