Review Article

بررسی اثرات محافظتی ویتامین D بر دیابت

ماکان چراغ پور[۱و۲]، فرنوش نقاشیان[۳]، الهام احرام پوش[۴]، سید حسین داودی[۵]، جلال الدین میرزای رزاز[۶]، رضا همایونفر[۷*]

۱- دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۲- کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۳- دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
۴- دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران.
۵- گروه تغذیه بالینی و رژیم درمانی، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم‌پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۶- گروه تغذیه جامعه، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۷- گروه بیوشیمی، دانشگاه علوم پزشکی فسا، فسا، ایران.

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۲/۰۶/۰۸ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۲/۱۰/۱۴

چکیده

ویتامین D اثرات مستقیم (به واسطه‌ی فعالسازی گیرنده‌های ویتامین D) یا غیرمستقیم (به واسطه‌ی تنظیم هوموستئاز کلسیم) بر مکانیسم‌های مختلف مرتبط با آسیب‌زایی هر دو نوع دیابت مانند اختلال در عملکرد سلول بتای پانکراس، اختلال در عمل انسولین و التهاب سیستمیک بر جای می‌گذارد. نشان داده شده است که مکمل‌یاری ویتامین D در بارداری و نوزادی با کاهش خطر دیابت نوع ۱ ارتباط دارد. در مطالعات بر روی موش های غیر چاق دیابتیک، دوزهای فارماکولوژیک ویتامین D شروع دیابت را به تاخیر می اندازد. ارتباط مستقیم بین ویتامین D و خطر دیابت نوع ۲ هنوز به درستی اثبات نشده است، اما هنوز سوالات بسیاری همچون میزان غلظتی از ویتامین D که برای هموستاز گلوکز بهینه است و چه مدتی پیگیری برای درک اثر ویتامین D بر ترشح و حساسیت به انسولین ضروری است، بطور کامل پاسخ داده نشده اند. استفاده از $1,25(OH)_2D_3$ برای جلوگیری یا درمان دیابت به واسطه‌ی اثرات هایپرکلسمیک و باز گردش استخوان آن محدود شده است ولی از دیگرسو اثرات حفاظتی فقط در پاسخ به دوزهای بیشتر از سطوح فیزیولوژیک مشاهده شده است. در هر صورت، درک بهتر نقش ویتامین D می‌تواند موجب گسترش استراتژی های پیشگیرانه هر دو نوع دیابت گردد.

کلمات کلیدی: ویتامین D، دیابت، هموستاز گلوکز، مقاومت به انسولین.

مقدمه

دیابت به سرعت در حال تبدیل به یک اپیدمی جهانی است. انتظار می‌رود که تعداد افراد مبتلا به دیابت از ۱۷۱ میلیون نفر در سال ۲۰۰۰ به ۳۶۶ میلیون در سال ۲۰۳۰ افزایش یابد (۱). اگر چه اغلب نمونه‌های جدید مبتلا به دیابت نوع ۲ هستند ولی بروز دیابت نوع ۱ نیز در حال افزایش است. بروز و شیوع افزاینده‌ی دیابت، نیاز به راهکارهای جدید برای مدیریت و جلوگیری از بیماری را آشکار می‌سازد. اطلاعات اپیدمیولوژیک پیشنهاد می‌کنند که ۹ مورد از هر ۱۰ مورد دیابت نوع ۲ مرتبط با عادات قابل اصلاح و شیوه‌ی زندگی است (۲). اما دستیابی و حفظ طولانی مدت تغییرات شیوه‌ی زندگی سخت است. اخیرا شواهد فزاینده‌ای از مطالعات حیوانی و انسانی وجود دارند که ویتامین D ممکن است در اصلاح خطر دیابت نقشی بازی کند (۳).

غلظت سرمی پایین ۲۵-هیدروکسی ویتامین D، معمولا در افراد دیابت نوع ۱و ۲ دیده می‌شود (۴, ۵). در بیماران با دیابت ملیتوس و در کل جمعیت، غلظت سرمی پایین 25(OH)D با گلوکز ناشتای بالاتر و غلظت بالاتر هموگلوبین گلیکوزیله شده مرتبط است (۶) .بعضی از مطالعات آینده‌نگر بیان می‌کنند که غلظت پایین 25(OH)D با احتمال تشخیص آینده دیابت ملیتوس یا سندرم متابولیک همراه است (۷).

مکانیزم‌های متعددی وجود دارد که ویتامین D ممکن است

* نویسنده مسئول: رضا همایونفر، دانشگاه علوم پزشکی فسا، فسا، ایران.
تلفن: ۰۷۳۱-۲۲۲۰۹۹۴، Email: r_homayounfar@yahoo.com.

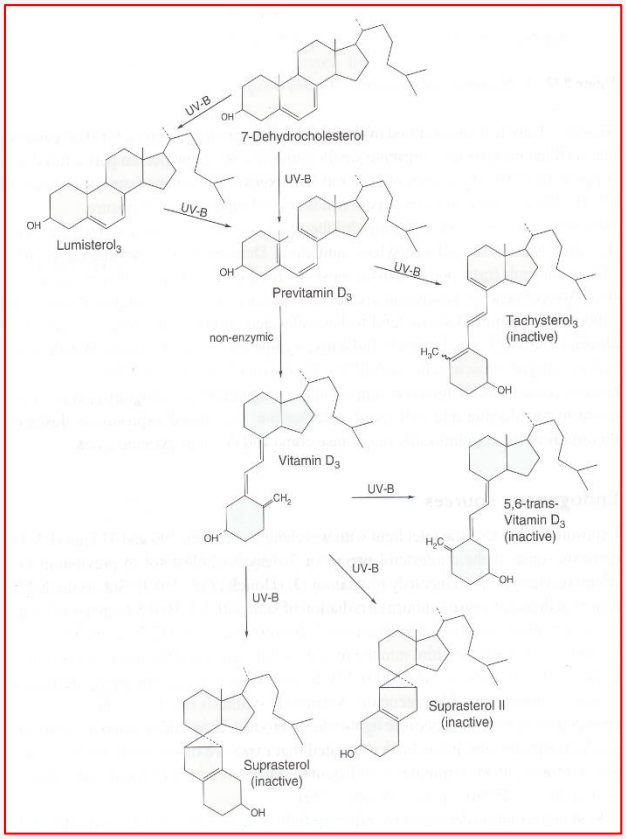
متابولیسم گلوکز را تغییر دهد. ویتامین D به عنوان یک ماده ضد التهاب و تغییردهنده‌ی سیستم ایمنی شناخته شده است (۸). این عامل می‌تواند آسیب‌شناسی خودایمنی دیابت نوع ۱ را تحت تاثیر قرار داده و التهاب مزمن را بهبود بخشد که در مقاومت انسولینی در دیابت نوع ۲ نقش دارد (۸). ویتامین D همچنین ممکن است ترشح انسولین را توسط سلول‌های بتا پانکراس تحریک کند (۹). در ضمن افزایش سطح هورمون پاراتیروئید، در نتیجه‌ی غلظت پایین ویتامین D در ترشح ناکافی انسولین از سلول‌های بتا پانکراس نقش دارد (۱۰). در عین حال، کشف گیرنده‌هایی برای $1,25(OH)_2D_3$(فرم فعال ویتامین D) در بافت‌هایی که نقش مستقیمی در متابولیسم استخوان و کلسیم ندارند (مانند سلول‌های بتا پانکراس و سلول‌های سیستم ایمنی) دید ما را نسبت به نقش فیزیولوژیک این مولکول افزایش داده است (۱۱). در این مقاله ویتامین D با محصولاتی که در غذا وجود دارد به صورت D_2 و آنچه که در پوست تحت اثر اشعه‌ی UV تولید می‌گردد به صورت D_3 ارجاع می‌شود. منظور از فرم فعال متابولیکی ویتامین D نیز $1,25(OH)_2D_3$ است.

روش بررسی

برای یافتن مقالات مرتبط، جستجو در پایگاه های اطلاعاتی Scopuse، ISI Web of Science، PubMed و Science Direct با استفاده از واژگانی از جمله ویتامین D، دیابت نوع I و II، هموستاز گلوکز، سنتز و ترشح انسولین، واسطه‌های التهابی، سیستم ایمنی و کلسیم انجام شد. واژه های کلیدی از طریق پایگاه MeSH[1] انتخاب شدند و مقالات انگلیسی زبان منتشر شده از سال ۱۹۸۰ تا ۲۰۱۳ به صورت مشاهده ای، تجربی و مداخله ای جستجو شدند. پس از مطالعه عنوان و چکیده مقالات و اطمینان از ارتباط کامل موضوعی با هدف مطالعه حاضر، در نهایت ۸۴ مقاله برای بررسی‌های دقیق‌تر و استخراج نتایج انتخاب شدند. تعقیب کردن منابع مورد اشاره در برخی از مقالات پیدا شده منجر به افزوده شدن منابع گردید.

بحث

ویتامین D، متابولیسم و عملکرد آن و منابع: در معرض نور آفتاب (اشعه ماوراءبنفش) قرار گرفتن پوست موجب تبدیل ۷-دهیدروکلسترول به پرویتامین D3[2] می‌گردد که سپس طی یک تغییر شکل خودبه‌خودی تبدیل به ویتامین D3 می‌شود. میزانی از UV-B که موجب آفتاب‌سوختگی نشود (۰/۵ J/cm2) باعث تبدیل یک‌سوم ۷-دهیدروکلسترول پوست (۲/۳ µg/cm2) به پرویتامین و یک‌سوم به پیش‌سازهایی چون لومیسترول و متابولیت غیرفعال تاکیسترول[3] می‌شود. UV-B موجب غیرفعال شدن قسمتی از ویتامین D ساخته شده نیز می‌گردد. تولید ویتامین D در تماس با نور آفتاب به سرعت به میزان حداکثر خود می‌رسد؛ زیرا تولید و غیرفعال شدن ویتامین به تعادل می‌رسند.



شکل ۱. سنتز ویتامین D تحت اثر نور آفتاب (۱۲)

[1] Medical subject headings
[2] Previtamin D3
[3] Tachysterol

تخمین زده شده است که در معرض نور آفتاب تابستانی قرار گرفتن کل بدن معادل با دریافت دهانی ۲۵۰ µg ویتامین D می‌باشد. رنگدانه‌های پوستی موجب کاهش اثربخشی اشعه و کاهش تولید ویتامین D می‌شوند.

کاهش تولید ویتامین D توسط افراد مسن (۷۵٪ کاهش تولید در سن ۷۰ سالگی) به نظر می‌رسد که در ارتباط با میزان کمتر ۷-دهیدروکلسترول غیراستریفیه در پوست باشد.

اغلب مهره‌داران ویتامین D را در پوست خود تحت اثر نور UV سنتز می‌کنند (۱۱). قرار گرفتن در معرض آفتاب به صورت موثر، یعنی قرار دادن صورت و دست‌ها در آفتاب به میزان هفته‌ای ۲ ساعت احتمالا برای فراهم کردن سطوح نرمال و ویتامین D کافی است. مکمل‌های غذایی در طی بارداری، شیردهی و برای نوزادان و کودکان ضروری است (به خصوص کودکان با پوست تیره که در عرض‌های جغرافیایی بالاتر زندگی می‌کنند). ویتامین D می‌تواند از منابع ویژه گیاهی (ویتامین D_2 که به عنوان ارگوکلسیفرول نیز شناخته شده) و یا منابع حیوانی (ویتامین D_3 که به عنوان کوله‌کلسیفرول شناخته شده) فراهم شود. بهترین منابع غذایی، ماهی چرب یا روغن کبد آنهاست. اما مقادیری نیز در کره، خامه و زرده‌ی تخم‌مرغ یافت شده است. شیر انسان و شیر گاو منابع فقیر ویتامین D هستند. در بسیاری از مناطق جهان، شیر مایع و شیر خشک، بعضی از منابع مارگارین‌ها، کره و غلات با ویتامین D مکمل‌یاری شده‌اند. اما در اغلب موارد منابع واقعی ویتامین D کاملا با استاندارد و برچسب‌گذاری متفاوت بوده و برای دستیابی به نیاز روزانه ویتامین D ناکافی است.

ویتامین D_3 به خودی خود فاقد اثر بیولوژیک است و نیازمند دو هیدروکسیلاسیون متوالی است که یکی در کبد (در موقعیت کربن شماره ۲۵) و دیگری در کلیه (روی موقعیت کربن شماره یک آلفا) انجام می‌پذیرد تا متابولیت هورمونی فعال آن به صورت 1,25(OH)2D3 تشکیل شود. ویتامین D عمدتا در کبد، روده و کلیه‌ها متابولیزه می‌شود. شواهد جدید نشان می‌دهند که کراتینوسیت‌های پوستی در رابطه با متابولیسم ویتامین D کاملاً خود مختار بوده و قادر به انجام تمام واکنش‌های فعال‌سازی یا غیرفعال‌سازی ویتامینی هستند.

آنزیم ۲۵-هیدروکسیلاز موجود در میکروزوم‌های کبد و روده اولین مرحله فعال‌سازی ویتامین D را کاتالیز می‌کند. این واکنش به اندازه‌ای کارآمد است که صرفاً با یک بار گذر ویتامین از روده کوچک یا کبد فقط مقادیر بسیار ناچیزی از پرویتامین D در جریان خون یافت می‌شود.

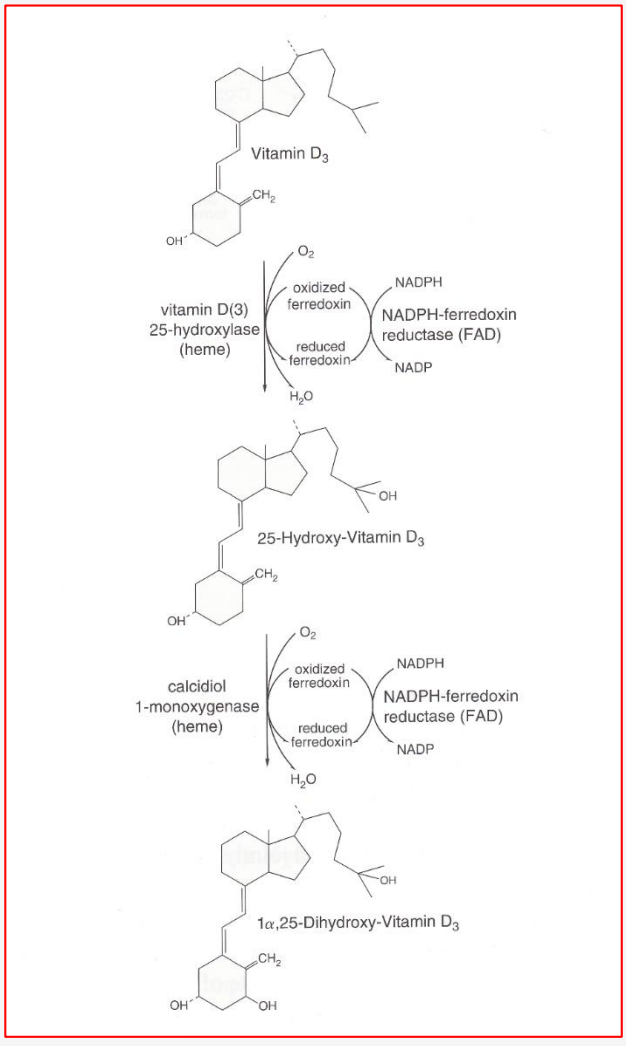
فعال سازی به ۱و۲۵-دی‌هیدروکسی ویتامین D در اپی‌تلیوم توبول‌های پروگزیمال کلیوی توسط کلسیدیول ۱-مونواکسیژناز[4] (به نام ۱-آلفاهیدروکسیلاز نیز معروف است) که یک سیتوکروم P450 اکسیداز میتوکندریایی است انجام می‌پذیرد. فردوکسین[5] که موجب ایجاد تعادل احیاکنندگی برای تمام سیستم‌های P450 می‌شود، در این‌جا نیز حضور دارد و توسط ردوکتاز اختصاصی خودش[6] (که حاوی FAD است) بازتولید می‌شود.

قبل از این که آخرین مرحله هیدروکسیلاسیون رخ دهد ابتدا باید فرم ۲۵-هیدروکسی ویتامین D به سلول توبولی کلیه برسد. اصلی‌ترین ترکیب ویتامین D موجود در فیلتراسیون گلومرولی ترکیب 25-D/DBP است که سپس توسط اندوسیتوز مرتبط با کوبیلین و مگالین به درون سلول توبولی برداشت می‌شود. کاهش میزان فیلتراسیون (در مواردی چون افزایش سن و یا نقص کلیوی) و یا کاهش سطح کوبیلین و مگالین موجب کاهش تولید ۱و۲۵-ویتامین D می‌شود. مقداری از فعالیت هیدروکسیلاسیونی D-۲۵ در بافت‌های خارج کلیوی مثل پوست و گلبول‌های سفید خون نیز رخ می‌دهد. میزان GFR یک فرد بالغ و سالم از حدود ml/min ۱۴۰ در سن ۲۰ سالگی ممکن است به حدود ml/min ۹۰ در حوالی سن ۷۰ سالگی برسد. این کاهش فعالیت کلیوی موجب افزایش سطح خونی D-۲۵ می‌شود که سطح D-۱و۲۵ را در حدود نصف میزان طبیعی آن نگه می‌دارد و از این‌رو افزایش دریافت رژیمی برای نگه داشتن سطح طبیعی D-۱و۲۵ لازم و ضروری است. توصیه‌های کنونی به این شکل است که افراد بالای ۷۰ سال نیاز به ویتامین D سه‌برابر افراد جوان دارند.

آنزیم های ۲۵-هیدروکسیلاز کبدی و α۱-هیدروکسیلاز کلیه متعلق به خانواده‌ی بزرگ سیتوکروم P450 استروئید هیدروکسیلاز هستند (۱۳). تولید $1,25(OH)_2D_3$ در کلیه توسط

[4] Calcidiol 1-monooxygenase
[5] Ferredoxin
[6] Ferredoxin-NADP reductase

عوامل متعددی تنظیم می‌شود که بخصوص می توان به سطح هورمون پاراتیروئید اشاره کرد. هرچند که α۱ هیدروکسیلاز کبدی به صورت یک فیدبک منفی توسط $1,25(OH)_2D_3$ مهار می‌گردد. توبول پروگزیمال مکان اصلی α۱ هیدروکسیلاسیون است. هرچند که سطوح بالایی از mRNA مربوط به α۱ هیدروکسیلاز در کراتینوسیت (۱۴)، سلول دندرتیک (۱۵) و ماکروفاژ (۱۶) یافت شده است. تولید اضافی کلیوی $1,25(OH)_2D_3$ با یک روش کاملا متفاوت تنظیم می‌شود. برای مثال، تولید در ماکروفاژها به تحریک توسط هورمون پاراتیروئید



شکل ۲. فعال‌سازی ویتامین D (۱۲)

کاملا مقاوم است اما مستقیما توسط محرک ایمنی مانند اینترفرون گاما (INF- γ) و لیپیو پلی‌ساکاریدها تحریک می‌شود (۱۶).

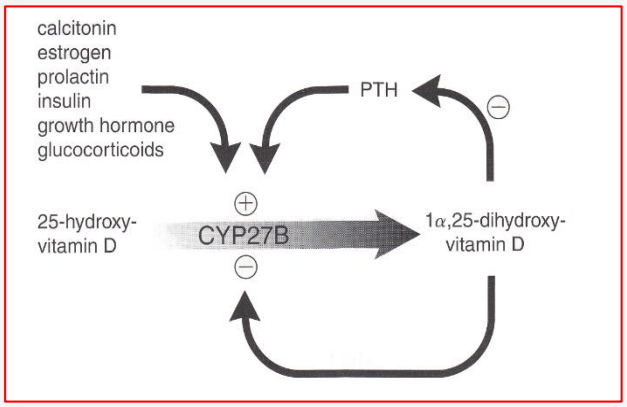
مهار فیدبکی، به شدت تولید ۱و۲۵ D را مهار می‌کند. اصلی‌ترین فعال کننده تولید کلیوی ۱و۲۵ D-هورمون PTH است که موجب افزایش بیان ژن ۱-آلفاهیدروکسیلاز می‌شود. کلسی‌تونین، استروژن، پرولاکتین، انسولین، هورمون رشد و گلوکوکورتیکوئیدها نیز آنزیم را فعال می‌سازند. در مقابل، ۱و۲۵-D باعث کاهش ترشح PTH هم از طریق مستقیم (اثر بر VDRE در پروموتور ژن PTH) و هم از طریق غیرمستقیم (اثر بر غلظت کلسیم و فسفر چه در خون و چه در مایع خارج سلولی) می‌شود. PTH همچنین باعث تسهیل تبدیل D-۲۵ به ۲۴و۲۵-D می‌شود.

فقط فرم $1,25(OH)_2D_3$ ویتامین D از نظر متابولیکی فعال است و این مولکول نقش خود را از طریق فعال کردن گیرنده ی هسته‌ای ویتامین D (VDRE)که VDR به آن متصل می‌شود اعمال می‌کند. VDR اغلب به صورت یک هترودیمر با گیرنده X رتینوئیک اسید (RXR) متصل می‌شود و اثرات اصلی $1,25(OH)_2D_3$ در نتیجه اثرات متقابل با این گیرنده هسته‌ای است. با توجه به ارتباط آن با دیابت، VDRE و دیگر نواحی پاسخ دهنده، در ژن‌های کدکننده‌ی پروتئین‌هایی که عملکرد مهمی در سلول‌های بتا دارند و نیز در ژن‌های کدکننده پروتئین‌هایی که نقش اساس ی در سیستم ایمنی دارند، مانند سیتوکین‌ها و فاکتورهای رونویسی یافت شده‌اند (۱۷, ۱۸).

اثر $1,25(OH)_2D_3$ بر بافت‌هایی به غیر از کلسیم و استخوان، فقط در غلظت‌هایی مشاهده می‌شود که فراتر از میزان فیزیولوژیک مورد نیاز برای حفظ هومئوستاز کلیه و استخوان است. این مسئله که سلول‌هایی مثل ماکروفاژها می‌توانند $1,25(OH)_2D_3$ را ترشح کنند، پیشنهاد می‌کند که غلظت‌های بالای $1,25(OH)_2D_3$ ممکن است به صورت موضعی در نواحی هدف خاصی (مثل محل‌های التهاب) بدست آید. استفاده از $1,25(OH)_2D_3$ در انسان به منظور بهره‌برداری از اثرات غیر کلسیمی آن واقع بینانه نیست زیرا دوزهای مورد نیاز برای دستیابی به غلظت بالای موضعی در اندام‌های هدف منجر به هایپرکلسمی سیستمیک شدید و دیگر اثرات جانبی می‌شود (۱۹).

مکانیسم‌های بالقوه‌ی اثر ویتامین D بر هموستاز گلوکز:

دیابت نوع ۱ به علت تخریب خود ایمنی سلول‌های بتا پانکراس منجر به کمبود مطلق انسولین می‌شود. برای پیشرفت دیابت نوع ۲، عملکرد نامناسب سلول‌های بتا پانکراس، مقامت به انسولین و



شکل ۳. تنظیم فعالیت ۱-آلفاهیدروکسیلاز (۱۲)

التهاب سیستمیک اغلب حضور دارند. شواهد متعددی وجود دارند که از تاثیر ویتامین D بر تمام این مسیرها حمایت می‌کنند (۳). نقش ویتامین D بر عملکرد سلول بتا ممکن است از طریق اتصال $1,25(OH)_2D_3$ به گیرنده‌ی ویتامین D در سلول بتا واسطه شود. به عبارت دیگر، ویتامین D از طریق فعال شدن ۲۵ هیدروکسی ویتامین D توسط α۱ هیدروکسیلاز که در سلول بتا بیان شده است، عمل می‌کند. ویتامینD ممکن است مستقیماً حساسیت به انسولین را از طریق تحریک بیان گیرنده انسولین و یا از طریق فعال کردن گیرنده تکثیر پراکسی زومی (PPAR-γ)، عامل تنظیم‌کننده متابولیسم اسید چرب در عضلات اسکلتی وبافت چربی، افزایش دهد. همچنین ویتامین D می‌تواند ترشح وحساسیت به انسولین را از طریق نقش آن در تنظیم غلظت کلسیم خارج سلولی و جریان آن از طریق غشا سلول بتا و بافت‌های محیطی حساس به انسولین تحت تاثیر قرار دهد (۲۰).

ویتامین D مستقیماً رونویسی از گیرنده انسولین را فعال می‌کند (۲۱)، فعال‌کننده PPAR-γ است (۲۲) و با تحریک بیان این گیرنده برداشت گلوکز با واسطه انسولین را در in vitro افزایش می‌دهد (۲۳). مطالعات in vitro شواهدی را فراهم کرده‌اند که ویتامین D ممکن است نقش عملکردی در حفظ تحمل گلوکز از طریق افزایش ترشح و حساست انسولین ایجاد کند. مطالعات حیوانی نشان داده‌اند که کمبود ویتامین D موجب اختلال در ترشح انسولین شده و مکمل‌یاری ویتامین D این اختلال را اصلاح می‌کند(۲۴). موش‌هایی که دارای جهش در VDR بوده اند ترشح انسولین نامناسب و تحمل گلوکز پایین‌تری در مقایسه با آنهایی که گیرنده‌های فعالی داشتند، از خود نشان می‌دادند (۲۴). در in vitro، $1,25(OH)_2D_3$ بیوسنتز انسولین را در سلول‌های بتا پانکراس القا می‌کند (۲۵).

اگرچه اثرات اسکلتی ویتامین D از طریق مکانیسم اندوکرین ایجاد می‌گردد اما ممکن است که نقش اتوکرین/پاراکرین نیز در بافت‌های هدف انسولین، اعمال کننده‌ی اثرات این ویتامین باشد. سلول‌های بتا پانکراس گیرنده ویتامینی D (VDR) را نیز مانند آنزیم α۱ هیدروکسیلاز بیان می‌کنند (۲۶). در ضمن VDR توسط عضلات اسکلتی و بافت چربی، که تعیین کننده‌های اصلی حساسیت محیطی انسولین هستند، نیز بیان می‌شود (۲۷). نکته جالب این است که بیان VDR در عضلات اسکلتی همگام با حساسیت به انسولین، با افزایش سن کاهش می‌یابد (۲۵). کمبود ویتامینD ممکن است ترشح و حساسیت به انسولین را به واسطه تغییر کلسیم درون سلولی تحت تاثیر قرار دهد (۳). کمبود ویتامین D موجب افزایش هورمون پاراتیروئید می‌شود (۲۸) که به عنوان افزایش دهنده‌ی کلسیم داخل سلولی عمل می‌کند (۸). افزایش کلسیم درون سلولی، اعمال پس از اتصال انسولین مانند دفسفریلاسیون گلیکوژن سنتاز و انتقال دهنده‌ی گلوکز وابسته به انسولین (GLUT 4) را مختل می‌کند (۲۹). بالا بودن کلسیم درون سلولی ممکن است مانع از درک سریع تغییرات کلسیم داخل سلولی مورد نیاز برای عملکرد انسولین مانند جابجایی گلوکز توسط سلول‌های هدف شود (۳۰). در ضمن سلول‌های B پانکراس جهت ترشح انسولین به افزایش شدید کلسیم داخل سلولی نیاز دارند (۳۱) اما افزایش کلسیم سیتوزولی می‌تواند موجب کاهش کلسیم درون سلولی گردد (۳۲). مطالعاتی که در زمینه‌ی اثر مکمل‌یاری ویتامین D بر گلوکز ناشتا انجام شد نشان دادند که در افراد دارای سطح نرمال گلوکز، مکمل‌یاری ویتامین D تغییر معنی‌داری در گلوکز ناشتای آنها بوجود نمی‌آورد؛ درحالی که در افراد با عدم تحمل گلوکز، کاهش اندک اما معنی‌داری در غلظت گلوکز ناشتا درگروه ویتامینD در مقایسه با گروه کنترل مشاهده گردید (۲۴).

ارتباط ویتامین D و متابولیت‌های آن بر سنتز و ترشح انسولین: کمبود ویتامین D موجب ترشح ناکافی انسولین و نیز دیگر هورمون‌های پانکراس و بروز عدم تحمل گلوکز در مدل‌های حیوانی و انسانی می‌شود (۳۳, ۳۴). در حالی که بازیابی ذخایر ویتامین D موجب اصلاح مشکلات می‌شود. این اختلال به صورت اولیه توسط اثر مستقیم کمبود ویتامین D بر سلول‌های B ایجاد می‌شود، اما دیگر آثار کمبود ویتامین D مانند اختلال در دریافت غذا و هیپوکلسمی نیز ممکن است دارای نقش‌هایی باشند. اطلاعات بدست آمده از مطالعات حیوانی با سرکوب ژن VDR متضاد هستند، در بعضی از این مطالعات عدم تحمل گلوکز گزارش شده (۲۴) در حالی‌که، در برخی دیگر هیچ اختلالی در متابولیسم گلوکز دیده نشد (۳۵). گزارش‌های متقاعدکننده‌ای از اثر سودمند $1,25(OH)_2D_3$ بر عملکرد سلول بتا از مطالعه بر روی جزایر پانکراس جدا شده از حیوانات طبیعی بدست آمده است که در آن سنتز و آزاد سازی انسولین به واسطه تغییر گلوکز در حضور دوز بالای $1,25(OH)_2D_3$ برانگیخته شده است (۳۶).

مکانیسمی که توسط آن ممکن است $1,25(OH)_2D_3$ بر ترشح انسولین اثر بگذارد، احتمال دارد به واسطه‌ی افزایش معنی‌دار در غلظت Ca^{2+} سیتوزول باشد که به دنبال آن ترشح انسولین از سلول جزایر لانگرهانس دیده می‌شود. موضوعی که بحث برانگیز باقی مانده است این است که یا ورود Ca^{+2} خارجی از طریق کانال‌های وابسته به ولتاژ، مسئول این افزایش است یا جابجایی از طریق ارگانل‌های داخل سلولی و فعالسازی سیستم Release- potentia به واسطه مسیرهای pkc وpka دخیل هستند (۳۷). به هرحال ارتباط بین ترشح انسولین و 25(OH)D متناقض است. این تناقض ممکن است به علت تفاوت در جمعیت نمونه‌ها و روش‌های مختلف برای تعیین ترشح انسولین باشند. ارتباط معنی‌داری بین 25(OH)D و ترشح انسولین بعد از تست تحمل گلوکز خوراکی در آسیایی‌های در معرض خطر دیابت نوع ۲ در شرق لندن دیده شد (۳۸). اما ارتباطی بین 25(OH)D و انسولین ترشح شده بعد از صرف غذا در مردان مبتلا به T2DM وجود نداشت، به طوری که احتمالا ویتامین D قادر نیست تا ترشح انسولین را در نمونه‌های T2DM که قبلا ظرفیت ترشح انسولین را از دست داده‌اند تقویت کند (۳۹).

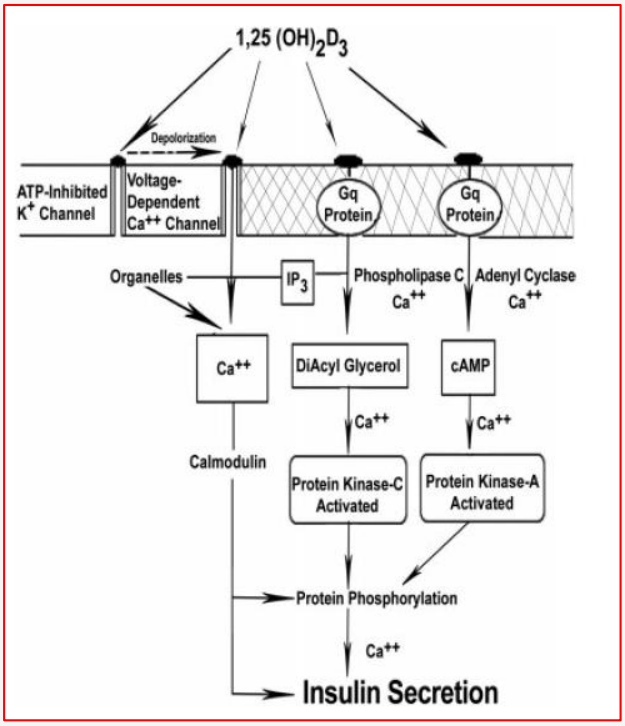
سومین بررسی ملی تغذیه و سلامت ملی (NHNES3) نشان داد که 25(OH)D سرم با خطر دیابت و مقدار مقاومت انسولینی ارتباط معکوسی دارد. با وجود این که ارتباطی بین غلظت 25(OH)D و ارزیابی مدل هومئوستاز عملکرد سلول بتا (HOMA-IR)[۷] یافت نشد (۴۰). اگرچه ارتباط معکوس بین 25(OH)D و ترشح انسولین ممکن است با این فرض که ویتامین D برای سنتز انسولین توسط سلول‌های بتا ضروری است متناقض باشد، اما افراد با مقاومت انسولین نه افراد با دیابت نوع ۲، اغلب هایپرانسولینمی جبرانی را تجربه می‌کنند (۴۱). بنابراین ارتباط آماری معکوس بین ویتامین D با ترشح انسولین ممکن است به واسطه اثر ویتامین D بر حساسیت به انسولین باشد (۴۲). ضمن این که حساسیت به انسولین ممکن است در بعضی از جمعیت‌ها تحت اثر 25(OH)D در گردش خون نباشد. به طوری که ارتباطی بین 25(OH)D با حساسیت به انسولین چه قبل از جراحی باریاتریک و چه در ۵ و ۱۰ سال بعد از جراحی در زنان سفیدپوست مبتلا به بیماری چاقی مشاهده نشد. پیشنهاد شده است که فاکتورهای انتروپومتریک مانند چربی زیاد قبل از جراحی و بهبود پروفایل متابولیکی و لیپیدی بعد از جراحی، احتمالا اثر بیشتری بر حساسیت به انسولین نسبت به ویتامین D دارند (۴۳). درحالی که ارتباط معنی داری بین 25(OH)D و HbA_1C در سفیدپوستان امریکایی گزارش شده است (۴۴).

به هرحال شواهد حمایت کننده‌ی مختلفی از نقش ویتامین D در عملکرد سلول بتا وجود دارد. به نظر می‌رسد که ویتامین D منحصر پاسخ انسولین تحریک شده توسط گلوکز را تحت تاثیر قرار دهد. در حالی که به نظر نمی‌رسد بر میزان انسولین اثر بگذارد (۲۴). اثر مستقیم ویتامین D ممکن است توسط اتصال فرم فعال ویتامین D به گیرنده این ویتامین در سلول بتا میانجیگری شود. ترشح انسولین یک فرایند وابسته به کلسیم است. بنابراین به نظر می‌رسد که تغییر در کلسیم می‌تواند اثر نامطلوبی بر عملکرد ترشحی سلول بتا برجای گذارد. دریافت ناکافی کلسیم یا ویتامین

[۷] شاخصی از عملکرد سلول بتا استخراج شده از غلظت انسولین و گلوکز ناشتا

D ممکن است تعادل بین کلسیم خارج سلولی و داخل سلول را تغییر دهد به طوری که با ترشح نرمال انسولین در پاسخ به دریافت گلوکز تداخل کند. شکل ۴ خلاصه‌ای از اثرات فرم فعال ویتامین D را بر مسیر ترشح انسولین نمایش می‌دهد.

ویتامین D و دیابت نوع ۲: نقش ویتامین D در دیابت نوع ۲ به واسطه تغییرات کنترل گلاسیمی در بیماران T2DM که در



شکل ۴. مدل شماتیک اثرات غیرژنومی ویتامین D بر فرایند ترشح انسولین (۴۵)

زمستان شرایط آنها بدتر شده بود گزارش گردید (۴۶). حداقل بخشی از این تغییرات می‌تواند به علت شیوع هیپوویتامینوز D در زمستان باشد.

در سال‌های گذشته کمبود ویتامین D به عدم تحمل گلوکز و دیابت نوع ۲ ارتباط داده شده بود (۴۲). این مشاهدات در مدل-های حیوانی تایید شده، به طوری که ترشح انسولین پانکراس به واسطه‌ی کمبود ویتامین مهار می‌شد (۳۴). بعضی از گزارشات نقش فعالی را به ویتامین D در تنظیم عملکردی اندوکرین پانکراس مخصوصا در سلول بتا نسبت داده‌اند (۴۷)، اما قسمت موثر در مسیر ویتامین D، کلبایندین-D28 است (۴۸) بطوریکه این پروتئین سلول‌های بتا را از مرگ سلولی با واسطه‌ی سیتوکین‌ها محافظت می‌کند (۴۹).

مطالعات زیادی ارتباط بین وضعیت ویتامین D و شیوع عدم تحمل گلوکز یا دیابت نوع ۲ را بررسی کرده‌اند که اغلب ارتباط معکوسی بین ویتامینD و عدم تحمل گلوکز گزارش کرده‌اند. اما بعضی دیگر از مطالعات از بیان این رابطه عاجز مانده‌اند. در مطالعات NHANES، غلظت 25(OH)D سرم ارتباط معکوس با شیوع دیابت بین سفیدهای غیربومی و آمریکایی‌های مکزیکی‌تبار نشان داد (۴۹, ۵۰) اما در مطالعه‌ای مشابه، غلظت 25(OH)D با میزان مقاومت به انسولین (اندازه‌گیری شده توسط HOMA-IR) ارتباط داشت اما با عملکرد سلول بتا مرتبط نبود. ارتباط بین 25(OH)D و شیوع دیابت یا میزان مقاومت به انسولین یا عملکرد سلول بتا در سیاهپوستان غیر بومی وجود نداشت. عدم وجود ارتباط ممکن است توسط مشاهداتی که غیرسفیدپوستان، هومئوستاز ویتامین D، کلسیم و PTH متفاوتی نسبت به سفیدپوستان دارند، توضیح داده شود (۵۱).

مطالعات بسیاری ارتباط بین غلظت 25(OH)D و شیوع T2DM را گزارش کرده‌اند (۴۰, ۵۲). در مطالعه سلامت زنان دریافت ۵۱۱ واحد بین‌المللی در روز یا بیشتر ویتامین D در مقایسه با ۱۵۹ واحد یا کمتر، با خطر پایین‌تر بروز دیابت نوع ۲ مرتبط بود (۲). در مطالعه‌ای که در فنلاند انجام گرفت نشان داده شد که افرادی که در بالاترین صدک غلظت ویتامین D سرم قرار دارند خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ در آنها کمتر است (۵۳). در یک مطالعه آینده‌نگر بیان شد که غلظت 25(OH)D با گلوکز ناشتا، انسولین ناشتا و HOMA-IR ارتباط معکوسی دارد (۵۴).

اولین بار اختلال در ترشح انسولین در ۴ نمونه سالم با کمبود ویتامین D گزارش شد به طوری‌که ترشح انسولین آنها بعد از ۶ ماه مکمل‌یاری با ویتامین D طبیعی شده بود (۵۵). مطالعات دیگر بهبود معنی‌داری در ترشح انسولین بعد از مکمل‌یاری ویتامین D_3 با دوزهای مختلف و طول دوره‌های مختلف در نمونه‌های با T2DM یا در خطر آن گزارش داده‌اند (۵۶, ۵۷). تا زمانی که سلول بتا توانایی تولید $1,25(OH)_2D_3$ توسط یک مکانیسم اندوکرین را بدست آورند ممکن است که مکمل‌یاری با ویتامین D_3 یا D_2 برای افزایش 25(OH)D در گردش سرم نسبت به

25(OH)D که به عنوان سوبسترا برای α۱ هیدروکسیلاز فوق کلیه به کار می‌رود ارجح باشد (۵۸). ضمن این که گرایشی به سمت بهبود ترشح انسولین در نمونه‌های T2DM که اخیرا تشخیص داده شده‌اند (در ۳ سال) و با $1,25(OH)_2D_3$ مکمل‌یاری شده‌اند، نشان داد که (۳۹) مکمل‌یاری ویتامین D زمانی که سلول‌های بتا کاملا از کار افتاده‌اند ممکن است موثر نباشد. مکمل‌یاری ویتامین D با ۳ دوز ۱۲۰۰۰ IU هر دوهفته یک‌بار بهبود معنی‌داری در شاخص حساسیت به انسولین در تست OGTT سه‌ساعته نشان داد، اما بهبودی در شاخص‌های مشتق از فاکتورهای ناشتا دیده نشد (۵۹).

مطالعاتی که در زمینه اثر ویتامین D بر ترشح انسولین انجام گرفته است از شاخص‌های مختلفی مانند HOMA-IR، یا OGTT برای سنجش میزان ترشح انسولین استفاده کرده‌اند به طوری که نتایج هر کدام از این مطالعات بسته به نوع شاخص اندازه نمونه و همچنین نوع ویتامین D، فرم فعال یا آنالوگ آن متفاوت و متناقض بوده‌اند.

بازیابی ذخایر ویتامین D در بیمارانی که کمبود ویتامین D دارند، موجب بهبود تحمل گلوکز می‌شود (۶۰). مقدار ویتامین D تجویزی در بیماران مبتلا به راشی‌تیسم، با توجه به تفاوت گسترده (از دوز روزانه ۲۰۰IU تا یک تزریق عضلانی منفرد IU100000) ، برای ترسیم یک نتیجه‌گیری واضح و ایجاد یک راهنما مشکل است. با این وجود، این موضوع روشن است که کمبود ویتامین D باید درمان شود و این درمان موجب بهبود تحمل گلوکز می‌شود که اثر جانبی این درمان است. در مقابل، افزوده ذخایر $1,25(OH)_2D_3$ در وضعیت کمبود نسبی $1,25(OH)_2D_3$ در اورمی، فقط به صورت جزئی عدم تحمل گلوکز را معکوس می‌کند که احتمالابه این دلیل است که مقاومت به انسولین نیز در این شرایط درگیر می‌شود (۶۱).

استفاده از مکمل ویتامین D یا حتی دوزهای بالای $1,25(OH)_2D_3$ در بیمارانی که سطوح کافی ویتامین D را دارند و مبتلا به دیابت نوع ۲ هستند نتایج متضادی را فراهم کرده است. در بعضی از مطالعات موجب بهبود (۵۶) و در بعضی اثر نداشته است (۶۲). حتی در یک مطالعه موجب بدتر شدن دیابت نوع ۲ شد: مکمل‌یاری ویتامین D در ۳۰ فرد انگلیسی – اسیایی با کمبود ویتامین D ودیابت نوع ۲ موجب افزایش مقاومت انسولین و بدتر شدن کنترل گلیسمی شد (۶۳).

توصیه جاری برای ویتامین D ۴۰۰IU/day برای ۷۰-۵۱ سال و ۶۰۰IU/day برای بزرگتر از ۷۰ سال است (۶۴). اما یک توافق عمومی رو به گسترش است که دریافت ویتامین D بیش از مقادیر توصیه‌شده ممکن است با نتایج بهتر سلامتی مرتبط باشد. سطوح بهینه 25(OH)D تعریف نشده‌اند، اما برای نتایج مختلف اسکلتی و غیراسکلتی، سودمندترین غلظت سرمی 25(OH)D، ng/ml ۴۰-۳۰ به نظر می‌رسد (۶۵). در ارتباط با T2DM، بدست آوردن یک نتیجه‌ی قطعی در مورد غلظت سرمی بهینه مشکل است زیرا مطالعات در دسترس در گروه‌های مختلف با محدوده‌ی گسترده‌ای از غلظت‌های 25(OH)D انجام گرفته‌اند. اما اطلاعات موجود پیشنهاد می‌کنند که غلظت 25(OH)D بالای 20 ng/ml مطلوب است اما میزان بالای 40 ng/ml ممکن است بهتر باشد. برای دستیابی به این غلظت 25(OH)D، دریافت تقریبا 1000 IU/day ویتامین D مورد نیاز است (۶۵, ۶۶).

ویتامین D و دیابت نوع ۱: شواهد برای ارتباط علنی بین مکمل‌یاری ویتامین D و کاهش خطر دیابت نوع ۱ از آزمایش در موش‌های دیابتی غیرچاق حاصل شده است (۶۷). علاوه بر این، شواهدی از غلظت پایین ۲۵ هیدروکسی ویتامین D در تشخیص دیابت نوع ۱ در مقایسه با گروه کنترل وجود دارد (۶۸). به علاوه شواهد اپیدمیولوژیک پیشنهاد می‌کنند که دیابت نوع ۱ در عرض‌های جغرافیایی استوایی و زیر استوایی شایع‌تر است و یک تفاوت فصلی در دیابت نوع ۱ وجود دارد که بیشترین سهم نمونه‌های تشخیص داده شده در طی پاییز و زمستان و کمترین آن در تابستان بوده است (۴۵). مطالعات اپیدمیولوژیک (۶۹) پیشنهاد می‌کنند که مکمل‌یاری با ویتامین D در نوزادان ممکن است در محافظت بر علیه پیشرفت دیابت نوع ۱ اثرگذار باشد. مکانیسم دقیقی که توسط آن مکمل‌یاری ویتامین D در مقابل دیابت نوع ۱ محافظت می‌کند نامشخص است اما پیشنهاد شده که احتمالا از طریق جلوگیری از هیپوویتامینوز D این نقش محافظتی را اعمال کند (۱۹). شناسایی گیرنده‌های فرم فعال ویتامین D در سلول‌های بتا و سلول‌های ایمنی (۱۹) منجر به مطالعاتی برای توصیف این مسیرها شده است. شواهدی برای

نقش فیزیولوژیک ویتامین D در سیستم ایمنی همچنین برای اثر محافظتی ویتامین D در برابر اختلال عملکرد سلول بتا با واسطه سیتوکین‌ها وجود دارد. در مطالعه‌ای با ۷۰ کودک با میانگین سن ۱۴ سال و دارای دیابت نوع ۱ تازه شروع شده، مکمل‌یاری کلسی‌تریول اثر مطلوب متوسطی بر عملکرد باقی‌مانده سلول‌های بتا بر جای گذاشت، در حالی که کاهش غلظت HbA_1C بعد از ۱ سال از لحاظ اماری معنی‌دار نبود (۹).

مصرف روغن کبد ماهی cod در سال اول زندگی خطر بروز دیابت نوع ۱ را در کودکی کاهش می‌دهد (۶۹). در مطالعه‌ای دریافت 2000 IU ویتامینD در طی سال اول زندگی، خطر دیابت نوع ۱ را کاهش داده و در ضمن نشان داد که وقوع دیابت نوع ۱ در افرادی که مظنون به راشی‌تیسم بودند ۳ برابر بیشتر بود (۷۰). اخیرا مطالعه دیابت خود ایمنی در جوانان[8](DAISY) گزارش داده که حضور اتو آنتی‌بادی‌های پانکراس در نوزاد، ارتباط معکوسی با دریافت ویتامین D توسط مادران در دوران بارداری داشته است (۷۱). اما این مسئله هنوز تعیین نشده است که آیا این مشاهدات در نتیجه مکمل‌یاری ویتامین D تا سطوح بالاتر از میزان طبیعی است یا به سادگی نتیجه‌ی جلوگیری از کمبود ویتامین D است. مشاهدات در مدل‌های حیوانی گزینه‌ی دوم را پیشنهاد می‌کنند. چون مکمل‌یاری منظم ویتامین D در جنینی و اوایل زندگی، هیچ محافظی در برابر دیابت نوع ۱ در موش غیر چاق دیابتی (NOD) یا در رت‌های Bio breeding نداشت (۷۲, ۷۳). درحالی که شیوع دیابت در موش‌های NOD که در اوایل زندگی دارای کمبود ویتامین D شدند ۲۰ برابر شده است (۷۴).

اما مطالعات دیگر نیز در زمینه مکمل یاری ویتامین D در نوزادی و دیابت نوع ۱ انجام گرفت که از نشان دادن ارتباطی بین مکمل‌یاری با این ویتامین و پیشرفت دیابت نوع ۱ عاجز ماندند (۷۵, ۷۶). با این حال هیچ کدام از این مطالعات با افزایش خطر دیابت همراه نبوده‌اند.

سیتوکین‌های پیش التهابی در تعارض با عمل انسولین هستند: سیتوکین‌های پیش التهابی مانند TNF-α و IL6 به پیام‌رسانی انسولین در بافت‌های حساس انسولین آسیب می‌زنند. به هر حال فعال‌سازی مسیرهای التهابی در بافت‌های حساس به انسولین موجب مقاومت به انسولین سیستمیک و موضعی می‌گردد (۷۷). میزان در گردش TNF-α و نیز میزان آن در بافت چربی افراد چاق مقاوم به انسولین و وضعیت‌های آتروژنیک افزایش می‌یابد (۷۸). در ابتدا منبع این سیتوکین پیش التهابی سلول چربی فرض می‌شد، اما اخیرا ماکروفاژها به عنوان منشا TNF-α شناخته می‌شوند (۷۹). در سلول‌های چربی و ماهیچه اسکلتی TNF-α فسفریلاسیون تیروزین TRS-1 را مهار کرده به طوری که پیام رسانی انسولین را کاهش می‌دهد (۸۰). کمبود گیرنده، TNF-α را در برابر IR محافظت می‌کند (۸۱). در انسان‌ها تزریق TNF-α حساسیت به انسولین را کاهش و فسفریلاسیون ERK-1/2، JNK و سرین ۳۱۲ و IRS-1 را افزایش می‌دهد (۸۲).

مطالعات In vitro پیشنهاد کرده‌اند که اینترلوکین ۱۰ از مقاومت به انسولین وابسته به TNF-α در سلول‌های چربی محافظت می‌کند. مکانیسم مطرح این اثر هنوز مشخص نشده است. در ماکروفاژها، IL-10، پیام‌رسانی التهابی TNF-α را به وسیله فعال‌سازی STAT3 (۸۳) و تغییر میزان رونویسی ژن التهابی را (۸۴) تضعیف می‌کند. بنابراین در حالی که عدم تعادل آدیپوکین‌های ضدالتهابی و پیش‌التهابی می‌تواند مقاومت به انسولین را از طریق اثرات پاراکرینی آن القا کند، اثرات اندوکرینی این آدیپوکین‌ها مخصوصا در پیشرفت مقاومت به انسولین در ماهیچه اسکلتی و کبد مهم هستند (۸۵). Resistin، ادیپوکین دیگری است که از سلول‌های چربی حیوانی ترشح می‌شود، اما در انسان ترشح آن به سلول‌های ایمنی محدود می‌شود (۸۶). Resistin انسانی توسط سلول‌های التهابی نفوذی در بافت چربی تولید شده و توانایی سنتز و ترشح سیتوکین‌ها را در سلول‌های چربی و سلول‌های اندوتلیال تحریک می‌کنند (۸۷).

ویسفاتین آدیپوکین پیش‌التهابی است که در هنگام پیشرفت چاقی افزایش می‌یابد (۸۸) و به دلیل باند شدن به گیرنده انسولین اثرات شبه انسولینی دارد (۸۹). لیپوکالین ۲[9]، ادیپوکین دیگری است که در بافت چربی مدل موشی چاق (۹۰) و در انسان‌های چاق مقاوم به انسولین افزایش می‌یابد (۹۱). مطالعات In vitro پیشنهاد می‌کنند که لیپوکالین۲ مقاومت به انسولین را در سلول‌های چربی و سلول‌های کبدی القا می‌کنند (۹۰). مطالعات

[8] Diabetes Auto Immunity Study in the Young (DAISY)

[9] Neutrophil Gelatinase-Associationed Lipocalin

زیادی نشان داده‌اند که سیستم رنین- آنژیوتانسین (RAS) می‌تواند عامل دیگری در التهاب بافت چربی در نظر گرفته شود. در افراد چاق سیستم RAS بافت چربی بیش از حد فعال می‌گردد (۹۲) در حالی که مسدود شدن RAS، مقاومت به انسولین القا شده توسط چاقی را در حیوانات بهبود می‌بخشد. اخیرا بیان شده است که تولید بیش از حد آنژیوتانسین، پپتید پیش‌ساز این سیستم در بافت چربی، موجب القای التهاب در این بافت و عدم تحمل به گلوکز و مقاومت به انسولین سیستمیک می‌گردد (۹۲). بنابراین RAS در بافت چربی هدف درمانی برای بهبود مقاومت به انسولین در افراد چاق است. این موضوع توسط مطالعات حیوانی اثبات شده است که غیرفعال‌سازی چندین جزء RAS مانند گیرنده Ang II، حیوان را در برابر چاقی القا شده توسط رژیم، التهاب و مقاومت به انسولین محافظت می‌کند (۹۲).

IL-10 آنتاگونیست اثرات التهابی TNF-α بر پیام رسانی انسولین در سلول‌های چربی است. همچنین مطالعات نشان داده‌اند که افزایش میزان IL-10 ممکن است فعال‌سازی ماکروفاژهای M1 را سرکوب کند (۹۳). ضمنا سلول‌های چربی و بخش SVF بافت چربی منابع اصلی IL-10 به شمار می‌آیند (۹۴).

اثرات تنظیم کنندگی $1,25(OH)_2D_3$ و آنالوگ‌های آن بر سیستم ایمنی: شناسایی VDR بر روی تقریبا تمام سلول‌های ایمنی مخصوصا سلول‌های دارای آنتی‌ژن (ماکروفاژ و سلول‌های دندرتیک) و لنفوسیت‌های T فعال، نقش $1,25(OH)_2D_3$ را به عنوان یک تنظیم‌کننده بالقوه سیستم ایمنی مورد توجه قرار داد (۹۵). سلول‌های ایمنی مخصوصا ماکروفاژهای فعال شده و سلول‌های دندریتیک، حاوی آنزیم α۱ هیدروکسیلاز هستند که برای مرحله‌ی پایانی فعال‌سازی در تبدیل ویتامین D_3 به مولکول فعال متابولیکی آن ضروری است و بنابراین قادرند که $1,25(OH)_2D_3$ را سنتز و ترشح کنند (۹۶).

α۱ هیدروکسیلاز موجود در سلول‌های ایمنی مشابه آنزیم کلیوی اما در تنظیم بیان وفعالیت آن متفاوت است. ویژگی منحصر به فرد $1,25(OH)_2D_3$ به عنوان تنظیم‌کننده سیستم ایمنی نه تنها باعث عملکرد متقابل آن با سلول T می شود بلکه بسیار مهم‌تر، سلول‌های مرکزی یعنی سلول‌های دارای آنتی‌ژن را در آبشار ایمنی هدف قرار می‌دهد (۹۷). در مطالعات in vitro، $1,25(OH)_2D_3$ فاگوسیتوز و کشتن باکتری را تحریک می‌کند اما ظرفیت آنتی‌ژنی این سلول‌ها و سلول‌های دندریتیک را سرکوب می‌کند (۹۸).

سیتوکین‌های ترشح شده توسط سلول‌های دارای آنتی‌ژن که موجب تحریک و فعال‌سازی سلول‌های T می‌گردند همچنین به طور مستقیم توسط $1,25(OH)_2D_3$ تحت تاثیر قرار می‌گیرند به طوری که $1,25(OH)_2D_3$ و آنالوگ‌های آن، IL-12 یک سیتوکین اساسی در سیستم ایمنی را مهار می‌کنند (۹۹, ۱۰۰). این پروتئین که توسط ماکروفاژها و سلول‌های دندرتیک تولید می‌شود، تعیین‌کننده اصلی جهت فعالیت سیستم ایمنی است زیرا تحریک کننده‌ی افزایش CD4t th-1 و مهارکننده‌ی افزایش CD4 th-2 است. این مهار در In vitro مشاهده شده اما مهار IL-12 و جابه جایی از th1 به th2 می‌تواند در In vivo و بعد از استفاده از $1,25(OH)_2D_3$ یا آنالوگ‌های آن نیز دیده شود (۹۶, ۱۰۱).

حفاظت از سلول‌های بتا توسط $1,25(OH)_2D_3$ و آنالوگ آن: آسیب مستقیم سلول بتا توسط سیتوکین و دیگر عوامل التهابی، یک مرحله مهم در آسیب‌زایی دیابت نوع ۱ است. مهار عملکرد سلول بتا (تولید انسولین و ترشح انسولین) که توسط IL-1β و INF-5 در In vivo القا می‌شود، از طریق $1,25(OH)_2D_3$ و آنالوگ های آن یعنی Kh1060 و MC903 جلوگیری می‌شود (۱۰۲). اما در مطالعه‌ای دیگر اثر $1,25(OH)_2D_3$ بر اختلال در عملکرد سلول بتا که توسط IL-1β القا شده بود مشاهده نکردند (۱۰۳). این اختلاف ممکن است به این دلیل باشد که در مطاله دوم زمان انکوباسیون ۲۴ ساعت بوده در حالی که در مطالعاتی که محافظت را توصیف کردند زمان انکوباسیون در محدوده‌ی ۴۸ تا ۷۲ ساعت بوده است. علاوه بر توانایی مقابله با اثرات سیتوکین‌های التهابی بر عملکرد سلول‌های بتا، $1,25(OH)_2D_3$ قادر به انسداد اثرات این سیتوکین‌ها بر گیرنده‌های سطح سلولی نیز است (۱۰۴, ۱۰۵). افزایش بیان ژن MHC-II و ملکول شماره ۱ اتصالی داخل سلولی[10] در سلول‌های بتا که به محض مواجهه با IFN-γ اتفاق می‌افتد، در صورت تیمار همزمان با $1,25(OH)_2D_3$ سرکوب می‌شود (۱۰۶). گزارشاتی وجود دارند که $1,25(OH)_2D_3$

[10] Intercellular adhesion molecule-1

قادر به حفظ ذخیره انسولین سلول‌های بتا و پیشگیری از بیان ژن MHC-1، تولید IL-6 و یا آزادی اکسید نیتریک است (۱۰۴). مشخص گردیده است که $1,25(OH)_2D_3$ باعث بالا رفتن و حفظ سطح پروتئین A20 که یک پروتئین ضدآپوپتوز است حتی بعد از مواجهه با سیتوکین‌های التهابی می‌شود (۱۰۵). همچنین مشاهده شده است که تیمار سلول‌های بتا با $1,25(OH)_2D_3$ با وجود عدم توانایی در پیشگیری از مرگ سلولی ناشی از اثر مستقیم سیتوکین‌ها ولی قادر به کاهش تولید کموکین‌ها است (۱۰۷). به طور کلی می‌توان چنین ارزیابی کرد که $1,25(OH)_2D_3$ قادر به محافظت در برابر نقص عملکردی حاصل از سیتوکین‌ها بوده هرچند که قادر به محافظت در برابر مرگ سلولی ناشی از اثر مستقیم سیتوکین‌ها نیست.

نتیجه‌گیری

شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهند ویتامین D ممکن است بر ترشح و حساسیت به انسولین و در نتیجه، بروز دیابت نوع دو اثرگذار باشد. نتایج مطالعات ویتامن D دو پهلو هستند، هنوز بسیاری از مطالعات به علت استفاده از مقایسه‌های غیر مستقیم ترشح و حساسیت انسولین، تعداد نمونه کم و نشان ندادن افزایش در 25(OH)D سرم قابل استناد نیستند. نبود پروتکلی برای دوز بهینه ویتامین D و نبود یک تعریف برای غلظت درمانی 25(OH)D سرم، کاربرد آزمایشات مداخله‌ای ویتامین D را محدود می‌کند.

اگرچه شواهد تا به امروز پیشنهاد می‌کنند که کمبود ویتامین D میزان قند خون پس از صرف غذا و پاسخ انسولینی را تحت تاثیر قرار می‌دهند و مکمل‌یاری ویتامین D ممکن است در بهینه کردن این فرایند موثر باشد، اما درک ما از مکانیسم دقیقی که توسط آن ویتامین D ممکن است عملکرد سلول بتا را بهتر کند و مقاومت به انسولین و التهاب عمومی را اصلاح کند، ناقص است.

ارتباط مستقیم بین ویتامین D و خطر دیابت نوع ۲ هنوز به درستی اثبات نشده است، اما هنوز سوالات بسیاری همچون میزان غلظتی از ویتامین D که برای هموستاز گلوکز بهینه است و چه مدتی پیگیری برای درک اثر ویتامین D بر ترشح و حساسیت انسولین ضروری است، بطور کامل پاسخ داده نشده‌اند. استفاده از $1,25(OH)_2D_3$ برای جلوگیری یا درمان دیابت به واسطه‌ی اثرات هایپرکلسمیک و بازگردش استخوان آن محدود شده است زیرا اثرات حفاظتی فقط در پاسخ به دوزهای بیشتر از سطوح فیزیولوژیک مشاهده شده است. ممکن است که استفاده از این درمان‌ها در انسان در آینده امکان‌پذیر باشد زیرا اثرات کلسمیک و تنظیم‌کننده ایمنی $1,25(OH)_2D_3$ توسط آنالوگ‌های ساختمانی مولکول قابل افتراق است. این احتمال وجود دارد که آنالوگ‌های ویتامین D به عنوان محافظت‌کننده سلول بتا و عوامل تحریک‌کننده، به همراه درمان رایج دیابت نوع ۲ استفاده شوند. این عوامل ممکن است نقش مهمی در استراتژی‌های پیشگیری از دیابت نوع ۱ در انسان داشته باشند زیرا دارای خواص داروهای محافظت‌کننده سلول‌های B و فعال‌کننده ایمنی هستند.

جدول ۱. خلاصه ارتباطات ویتامین D و هموستاز

مکانیسم	شواهد
بهبود عملکرد سلول های بتا پانکراس	
اثر مستقیم ویتامین D بر ترشح انسولین	وجود گیرنده اختصاصی ویتامین D در سلول‌های بتا پانکراسی (۲۶) بیان ژن ۱-آلفاهیدروکسیلاز در سلول‌های بتا پانکراسی (۱۰۸) وجود عنصر پاسخ به ویتامین D در پروموتور ژن انسولین انسانی (۱۰۹) فعال شدن ژن انسولین انسانی توسط فرم فعال ویتامین D (۱۱۰) کمبود ویتامین D باعث اختلال در ترشح انسولین در سلول‌های بتا پانکراسی رت در محیط کشت (۲۵) و در محیط بدن می‌شود (۳۳, ۱۱۱). مکمل‌یاری با ویتامین D باعث برگشت توانایی ترشح انسولین در حیوانات می‌شود (۲۵, ۳۳, ۱۱۲)

اثر غیرمستقیم ویتامین D بر ترشح انسولین	ویتامین D به حفظ سطح طبیعی کلسیم سرم کمک و جریان کلسیم از خلال غشا سلولی و غلظت ذخایر کلسیم داخل سلولی را تضمین می‌کند (۱۱۳)
اثر کلسیم بر ترشح انسولین	اختلال در جریان کلسیم بر ترشح انسولین که امری وابسته به کلسیم است اثر سوء دارد (۱۱۴). تامین کلسیم به تنهایی موجب بهبود تحمل گلوکز و ترشح انسولین در موش‌های با کمبود ویتامین D گردید (۱۱۵). در افراد غیردیابتی، کمبود کلسیم در ارتباط با اختلال در ترشح انسولین قرار می‌گیرد (۱۱۶, ۱۱۷). در بیماران دیابتی، یک دوز کلسیم دهانی باعث افزایش ترشح انسولین ناشی از گلوکز گردید (۱۱۸)
بهبود عملکرد انسولین	
اثر مستقیم ویتامین D بر عملکرد انسولین	ارتباط معکوس بین غلظت 25-OHD و سارکوپنی (۱۱۹) وجود گیرنده ویتامین D در عضلات اسکلتی (۱۲۰) ویتامین D باعث تحریک بیان ژن گیرنده انسولین و تسهیل پاسخ به انسولین در محیط کشت می‌شود (۱۲۱). ویتامین D به طور مستقیم باعث فعال‌شدن PPAR-δ می‌شود که یک فاکتور رونویسی دخیل در متابولیسم اسیدهای چرب در عضله اسکلتی و بافت چربی است (۱۲۲).
اثر غیرمستقیم ویتامین D بر عملکرد انسولین	ویتامین D در تنظیم غلظت کلسیم خارج‌سلولی و جریان کلسیم از دیواره سلولی و حفظ غلظت یون کلسیم داخل‌سلولی نقش ایفا می‌کند.
اثر کلسیم بر عملکرد انسولین	کلسیم برای فعالیت های داخل سلولی ناشی از انسولین در بافت های پاسخگو به انسولین از قبیل عضله اسکلتی و بافت چربی لازم است (۱۲۳-۱۲۵) تغییر در غلظت یون کلسیم داخل سلولی در بافت های اصلی هدف انسولین منجر به اختلال در عملکرد انسولین می شود (۱۲۶, ۱۲۷). اختلال در فسفوریلاسیون گیرنده انسولین که یک فرایند وابسته به کلسیم است، منجر به اختلال در انتقال پیام انسولین و کاهش فعالیت GLUT4 می‌شود (۱۲۷, ۱۲۸) تغییر در غلظت یون کلسیم داخل‌سلولی موجب تغییر متابولیسم آدیپوسیت‌ها و تسهیل تجمع تری‌گلیسریدها از طریق افزایش لیپوژنز می‌گردد (۱۲۹, ۱۳۰) افراد با دیابت نوع ۲ اختلال در هموستاز کلسیم داخل‌سلولی بخصوص در عضله اسکلتی، آدیپوسیت‌ها و کبد را نشان می‌دهند (۱۳۱)
بهبود التهاب سیستمیک	
اثر ویتامین D بر سیتوکین‌ها	ویتامین D با عنصر پاسخگو به ویتامین D در ناحیه پروموتور ژن سیتوکین‌ها تداخل و مانع تولید و فعالیت سیتوکین‌ها تحت اثر عوامل رونویسی می‌شود (۱۰۷, ۱۳۲). ویتامین D باعث کاهش فعالیت NF-κB می‌شود که واسطه اصلی تنظیم سیتوکین های پیش‌التهابی است (۱۳۲-۱۳۴). ویتامین D از طریق افزایش تولید پروتئین کلبایندین با تولید سیتوکین ها تداخل می‌کند (۲۶, ۴۹). کلبایندین از آپوپتوز ناشی از سیتوکین‌ها محافظت می‌کند (۱۳۵).
اثر کلسیم بر سیتوکین‌ها	تغییرات در غلظت یون کلسیم داخل‌سلولی منجر به آپوپتوز ناشی از سیتوکین‌ها می شود (۱۳۶).

References

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes care. 2004;27(5):1047-53.
2. Hu FB, Manson JAE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, et al. Diet, lifestyle ,and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. New England Journal of Medicine. 2001;345(11):790-7.
3. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2007;92(6):2017-29.
4. Cigolini M, Iagulli MP, Miconi V, Galiotto M, Lombardi S, Targher G. Serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and prevalence of cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. Diabetes care. 2006;29(3):722-4.
5. Sugden J, Davies J, Witham M, Morris A, Struthers A. Vitamin D improves endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus and low vitamin D levels. Diabetic Medicine. 2008;25(3):320-5.
6. Hyppönen E, Power C. Vitamin D status and glucose homeostasis in the 1958 British birth cohort the role of obesity. Diabetes care. 2006;29(10):2244-6.
7. Grimnes G, Emaus N, Joakimsen R, Figenschau Y, Jenssen T, Njølstad I, et al. Baseline serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in the Tromsø Study 1994–95 and risk of developing type 2 diabetes mellitus during 11 years of follow-up. Diabetic Medicine. 2010;27(10):1107-15.
8. Scragg R, Holdaway I, Singh V, Metcalf P, Baker J, Dryson E. Serum 25-hydroxyvitamin D< sub> 3</sub> levels decreased in impaired glucose tolerance and diabetes mellitus. Diabetes research and clinical practice. 1995;27(3):181-8.
9. Pitocco D, Crino A, Di Stasio E, Manfrini S, Guglielmi C, Spera S, et al. The effects of calcitriol and nicotinamide on residual pancreatic β-cell function in patients with recent-onset Type 1 diabetes (IMDIAB XI). Diabetic Medicine. 2006;23(8):920-3.
10. Fadda GZ, Akmal M, Lipson L, Massry S. Direct effect of parathyroid hormone on insulin secretion from pancreatic islets. American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism. 1990;258(6):E975-E84.
11. Holick MF. Vitamin D: A millenium perspective. Journal of cellular biochemistry. 2002;88(2):296-307.
12. Kohlmeier M. Nutrient metabolism. London: Academic Press; 2003.
13. Inouye K, Sakaki T. Enzymatic studies on the key enzymes of vitamin D metabolism; 1α-hydroxylase (CYP27B1) and 24-hydroxylase (CYP24). Biotechnology annual review. 2001;7:179-94.
14. Fu GK, Lin D, Zhang MYH, Bikle DD, Shackleton CHL, Miller WL, et al. Cloning of human 25-hydroxyvitamin D-1α-hydroxylase and mutations causing vitamin D-dependent rickets type 1. Molecular Endocrinology. 1997;11(13):1961-70.
15. Hewison M, Freeman L, Hughes SV, Evans KN, Bland R, Eliopoulos AG, et al. Differential regulation of vitamin D receptor and its ligand in human monocyte-derived dendritic cells. The Journal of Immunology. 2003;170(11):5382-90.
16. Overbergh L, Decallonne B, Valckx D, Verstuyf A, Depovere J, Laureys J, et al. Identification and immune regulation of 25-hydroxyvitamin D-1-α-hydroxylase in murine macrophages. Clinical & Experimental Immunology. 2001;120(1):139-46.
17. Vidal M, Ramana CV, Dusso AS. Stat1-vitamin D receptor interactions antagonize 1, 25-dihydroxyvitamin D transcriptional activity and enhance stat1-mediated transcription. Molecular and cellular biology. 2002;22(8):2777-87.
18. Christakos S, Barletta F, Huening M, Dhawan P, Liu Y, Porta A, et al. Vitamin D target proteins: function and regulation. Journal of cellular biochemistry. 2002;88(2):238-44.
19. Mathieu C, Gysemans C, Giulietti A, Bouillon R. Vitamin D and diabetes. Diabetologia. 2005;48(7):1247-57.
20. Pittas AG, Dawson-Hughes B. Vitamin D and diabetes. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology. 2010;121(1-2):425.
21. Maestro B, Molero S, Bajo S, Davila N, Calle C. Transcriptional activation of the human insulin receptor gene by 1, 25-dihydroxyvitamin D3. Cell biochemistry and function. 2002;20(3):227-32.
22. Dunlop TW, Väisänen S, Frank C, Molnar F, Sinkkonen L, Carlberg C. The human peroxisome proliferator-activated receptor d gene is a primary target of 1a, 25-dihydroxyvitamin D3 and its nuclear receptor. J Mol Biol. 2005;349(2):248-60.
23. Maestro B, Campión J, Dávila N, Calle C. Stimulation by 1, 25-dihydroxyvitamin D3 of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells. Endocrine journal. 2000;47(4):383.
24. Zeitz U, Weber K, Soegiarto DW, Wolf E, Balling R, Erben RG. Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor. The FASEB journal. 2003;17(3):509-11.
25. Bourlon P, Billaudel B, Faure-Dussert A. Influence of vitamin D3 deficiency and 1, 25 dihydroxyvitamin D3 on de novo insulin biosynthesis in the islets of the rat endocrine pancreas. Journal of Endocrinology. 1999;160(1):87-95.
26. Johnson JA, Grande JP, Roche PC, Kumar R. Immunohistochemical localization of the 1, 25 (OH) 2D3

receptor and calbindin D28k in human and rat pancreas. American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism. 1994;267(3):356-60.
27. Norman AW. Vitamin D receptor: new assignments for an already busy receptor. Endocrinology. 2006;147(12):5542-8.
28. Holick MF. Vitamin D deficiency. New England Journal of Medicine. 2007;357(3):266-81.
29. Reusch JEB, Begum N, Sussman KE, Draznin B. Regulation of GLUT-4 phosphorylation by intracellular calcium in adipocytes. Endocrinology. 1991;129(6):3269-73.
30. Worrall DS, Olefsky JM. The effects of intracellular calcium depletion on insulin signaling in 3T3-L1 adipocytes. Molecular Endocrinology. 2002;16(2):378-89.
31. Wollheim C, Sharp G. Regulation of insulin release by calcium. Physiological reviews. 1981;61(4):914-73.
32. Björklund A, Lansner A, Grill VE. Glucose-induced [Ca2+] i abnormalities in human pancreatic islets: important role of overstimulation. Diabetes. 2000;49(11):1840-8.
33. Cade C, Norman AW. Vitamin D3 improves impaired glucose tolerance and insulin secretion in the vitamin D-deficient rat in vivo. Endocrinology. 1986;119(1):84-90.
34. Norman AW, Frankel J, Heldt AM, Grodsky GM. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. Science (New York, NY). 1980;209(4458):823.
35. Mathieu C, Van Etten E, Gysemans C, Decallonne B, Kato S, Laureys J, et al. In vitro and in vivo analysis of the immune system of vitamin D receptor knockout mice. Journal of Bone and Mineral Research. 2001;16(11):2057-65.
36. d'Emden MC, Dunlop M, Larkins RG, Wark JD. The in vitro effect of 1α, 25-dihydroxyvitamin D< sub> 3</sub> on insulin production by neonatal rat islets. Biochemical and biophysical research communications. 1989;164(1):413-8.
37. Bourlon PM, Faure-Dussert A, Billaudel B. Modulatory role of 1, 25 dihydroxyvitamin D3 on pancreatic islet insulin release via the cyclic AMP pathway in the rat .British journal of pharmacology. 1997;121(4):751-8.
38. Baynes K, Boucher B, Feskens E, Kromhout D. Vitamin D, glucose tolerance and insulinaemia in elderly men. Diabetologia. 1997;40(3):344-7.
39. Orwoll E, Riddle M, Prince M. Effects of vitamin D on insulin and glucagon secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. The American journal of clinical nutrition. 1994;59(5):1083-7.
40. Scragg R, Sowers MF, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Diabetes care. 2004;27(12):2813-8.
41. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes. 1988;37(12):1595-607.
42. Chiu KC, Chu A, Go VLW, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and β cell dysfunction. The American journal of clinical nutrition. 2004;79(5):820-5.
43. Manco M, Calvani M, Nanni G, Greco AV, Iaconelli A, Gasbarrini G, et al. Low 25-Hydroxyvitamin D Does Not Affect Insulin Sensitivity in Obesity after Bariatric Surgery. Obesity research. 2012;13(10):1692-700.
44. Alemzadeh R, Kichler J, Babar G, Calhoun M. Hypovitaminosis D in obese children and adolescents: relationship with adiposity, insulin sensitivity, ethnicity, and season. Metabolism: clinical and experimental. 2008; 57(2):183-91
45. Nguyen LTH, Pham Nguyen DN. The role of vitamin D in protecting type 1 diabetes mellitus. Diabetes/metabolism research and reviews. 2005;21(4):338-46.
46. Ishii H, Suzuki H, Baba T, Nakamura K, Watanabe T. Seasonal variation of glycemic control in type 2 diabetic patients. Diabetes care. 2001;24(8):1503.-
47. Lee S, Clark S, Gill R, Christakos S. 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 and pancreatic beta-cell function: vitamin D receptors, gene expression, and insulin secretion. Endocrinology. 1994; 134(4):1602-10
48. Sooy K, Schermerhorn T, Noda M, Surana M, Rhoten WB, Meyer M, et al. Calbindin-D28k Controls [Ca2+] i and Insulin Release Evidence Obtained From Calbindin-D28k Knock out Mice and β Cell Lines. Journal of Biological Chemistry. 1999; 274(48):34343-9.
49. Rabinovitch A, Suarez-Pinzon WL, Sooy K, Strynadka K, Christakos S. Expression of Calbindin-D28k in a Pancreatic Isletβ-Cell Line Protects against Cytokine-Induced Apoptosis and Necrosis. Endocrinology. 2001;142(8):3649-55.
50. Ford ES, Ajani UA, McGuire LC, Liu S. Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among US adults. Diabetes care. 2005;28(5):1228-30.
51. Bell N, Greene A, Epstein S, Oexmann M, Shaw S, Shary J. Evidence for alteration of the vitamin D-endocrine system in blacks. Journal of Clinical Investigation. 1985;76(2):470-3.
52. Snijder M, Van Dam R, Visser M, Deeg D, Seidell J, Lips P. To: Mathieu C, Gysemans C, Giulietti A, Bouillon R (2005) Vitamin D and diabetes. Diabetologia. 2006; 49(1):217-8.
53. Knekt P, Laaksonen M, Mattila C, Härkänen T, Marniemi J, Heliövaara M, et al. Serum vitamin D and subsequent occurrence of type 2 diabetes. Epidemiology. 2008;19(5):666-71.
54. Forouhi NG, Luan J, Cooper A, Boucher BJ, Wareham NJ. Baseline serum 25-hydroxy vitamin d is predictive of

future glycemic status and insulin resistance the medical research council ely prospective study 1990–2000. Diabetes. 2008;57(10):2619-25.
55. Gedik O, Akahn S. Effects of vitamin D deficiency and repletion on insulin and glucagon secretion in man. Diabetologia. 1986;29(3):142-5.
56. Borissova A, Tankova T, Kirilov G, Dakovska L, Kovacheva R. The effect of vitamin D3 on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. International journal of clinical practice. 2003;57(4):258.
57. Boucher B, Mannan N, Noonan K, Hales C, Evans SJW. Glucose intolerance and impairment of insulin secretion in relation to vitamin D deficiency in east London Asians. Diabetologia. 1995;38(10):1239-45.
58. Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. The American journal of clinical nutrition. 2004;79(3):362-71.
59. Nagpal J, Pande J, Bhartia A. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of the short-term effect of vitamin D3 supplementation on insulin sensitivity in apparently healthy, middle-aged, centrally obese men. Diabetic Medicine. 2009;26(1):19-27.
60. Kumar S, Davies M, Zakaria Y, Mawer E, Gordon C, Olukoga A, et al .Improvement in glucose tolerance and beta-cell function in a patient with vitamin D deficiency during treatment with vitamin D. Postgraduate medical journal. 1994;70(824):440-3.
61. Allegr V, Luisetto G, Mengozzi G, Martimbianco L, Vasile A. Glucose-Induced Insulin Secretion in Uremia: Role of 1α, 25 (HO)< sub> 2</sub>-Vitamin D< sub> 3</sub>. Nephron. 1994;68(1):41-7.
62. Isaia G, Giorgino R, Adami S. High prevalence of hypovitaminosis D in female type 2 diabetic population. Diabetes care. 2001;24(8):1496.
63. Taylor A, Wise P. Vitamin D replacement in Asians with diabetes may increase insulin resistance. Postgraduate medical journal. 1998;74(872):365-6.
64. Choi HK, Willett WC, Stampfer MJ, Rimm E, Hu FB. Dairy consumption and risk of type 2 diabetes mellitus in men: a prospective study. Archives of internal medicine. 2005;165(9):997.
65. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. The American journal of clinical nutrition. 2006;84(1):18-28.
66. Hollis BW. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. The Journal of Nutrition. 2005;135(2):317-22.
67. Harris SS. Vitamin D in type 1 diabetes prevention. The Journal of Nutrition. 2005;135(2):323-5.
68. Littorin B, Blom P, Schölin A, Arnqvist H, Blohme G, Bolinder J, et al. Lower levels of plasma 25-hydroxyvitamin D among young adults at diagnosis of autoimmune type 1 diabetes compared with control subjects: results from the nationwide Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS). Diabetologia. 2006;49(12):2847-52.
69. Stene LC, Joner G. 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. The American journal of clinical nutrition. 2003;78(6):1128-34.
70. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. The Lancet. 2001;358(9292):1500-3.
71. Fronczak CM, Barón AE, Chase HP, Ross C, Brady HL, Hoffman M, et al. In utero dietary exposures and risk of islet autoimmunity in children. Diabetes care. 2003;26(12):3237-42.
72. Koeleman BPC, Valdigem G, Eerligh P, Giphart MJ, Roep BO. Seasonality of birth in patients with type 1 diabetes. The Lancet. 2002;359(9313):1246-7.
73. Veldman CM, Cantorna MT, DeLuca HF. Expression of 1, 25-Dihydroxyvitamin D< sub> 3</sub> Receptor in the Immune System. Archives of biochemistry and biophysics. 2000;374(2):334-8.
74. Giulietti A, Gysemans C, Stoffels K, van Etten E, Decallonne B, Overbergh L, et al. Vitamin D deficiency in early life accelerates Type 1 diabetes in non-obese diabetic mice. Diabetologia. 2004;47(3):451-62.
75. Visalli N, Sebastiani L, Adorisio E, Conte A, De Cicco A, D'Elia R, et al. Environmental risk factors for type 1 diabetes in Rome and province. Archives of disease in childhood. 2003;88(8):695-8.
76. Stene L, Ulriksen J, Magnus P, Joner G. Use of cod liver oil during pregnancy associated with lower risk of Type I diabetes in the offspring. Diabetologia. 2000;43(9):1093-8.
77. Cai D, Yuan M, Frantz DF, Melendez PA, Hansen L , Lee J, et al. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-β and NF-κB. Nature medicine. 2005;11(2):183-90.
78. Winkler G, Salamon F, Harmos G, Salamon D, Speer G, Szekeres O, et al. Elevated serum tumor necrosis factor-alpha concentrations and bioactivity in Type 2 diabetics and patients with android type obesity. Diabetes research and clinical practice. 1998;42(3):169-74.
79. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante Jr AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. Journal of Clinical Investigation. 2003;112(12):1796-808.

80. Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman B. IRS-1-Mediated Inhibition of Insulin Receptor Tyrosine Kinase Activity in TNF- -and Obesity-Induced Insulin Resistance. 1996; 271(5249):665-8.
81. Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF-α function. Nature. 1997;389(6651):610-4.
82. Krogh-Madsen R, Plomgaard P, Møller K, Mittendorfer B, Pedersen BK. Influence of TNF-α and IL-6 infusions on insulin sensitivity and expression of IL-18 in humans. American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism. 2006;291(1):108-14.
83. Khan LK, Bowman B. Obesity: a major global public health problem. Annual review of nutrition. 1999;19(1): 13-18.
84. Gottschlich MM, Mayes T, Khoury JC, Warden GD. Significance of obesity on nutritional, immunologic, hormonal, and clinical outcome parameters in burns. Journal of the American Dietetic Association. 1993;93(11):1261-8.
85. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. Science. 1993; 259(5091):87-91.
86. Sell H, Dietze-Schroeder D, Kaiser U, Eckel J. Monocyte chemotactic protein-1 is a potential player in the negative cross-talk between adipose tissue and skeletal muscle. Endocrinology. 2006;147(5):2458-67.
87. Bergman RN, Ader M .Free fatty acids and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. Trends in endocrinology and metabolism: TEM. 2000;11(9):351.
88. Velloso L, Araujo E, de Souza C. Diet-induced inflammation of the hypothalamus in obesity. Neuroimmunomodulation. 2008; 15(3):189-93.
89. Wisse BE, Schwartz MW. Does hypothalamic inflammation cause obesity? Cell metabolism. 2009;10(4):241-2.
90. Trayhurn P, Wang B, Wood IS. HIF-1α protein rather than mRNA as a marker of hypoxia in adipose tissue in obesity: focus on "Inflammation is associated with a decrease of lipogenic factors in omental fat in women," by Poulain-Godefroy et al. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. 2008;295(4): 1097-R.
91. Ye J. Emerging role of adipose tissue hypoxia in obesity and insulin resistance. International Journal of obesity. 2008;33(1):54-66.
92. Kalupahana N, Moustaid-Moussa N. The renin-angiotensin system: a link between obesity, inflammation and insulin resistance. Obesity reviews. 2012; 13(2):136-49.
93. Torpy D ,Bornstein S, Chrousos G. Leptin and interleukin-6 in sepsis. Hormone and metabolic research. 1998;30(12):726-9.
94. Trayhurn P, Hoggard N, Mercer J, Rayner D. Leptin: fundamental aspects. International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity. 1999;23(Supp1):22-8.
95. Mathieu C, Adorini L. The coming of age of 1, 25-dihydroxyvitamin D< sub> 3</sub> analogs as immunomodulatory agents. Trends in molecular medicine. 2002;8(4):174-9.
96. Gregori S, Giarratana N, Smiroldo S, Uskokovic M, Adorini L. A 1α, 25-dihydroxyvitamin D3 analog enhances regulatory T-cells and arrests autoimmune diabetes in NOD mice. Diabetes. 2002;51(5):1367-74.
97. Adorini L, Penna G, Giarratana N, Roncari A, Amuchastegui S ,Daniel KC, et al. Dendritic cells as key targets for immunomodulation by Vitamin D receptor ligands. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology. 2004;89(1-5):437-41.
98. Van Etten E, Decallonne B, Bouillon R, Mathieu C. NOD bone marrow-derived dendritic cells are modulated by analogs of 1, 25-dihydroxyvitamin D< sub> 3</sub>. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology. 2004;89(1-5):457-9.
99. Penna G, Adorini L. 1α, 25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation. The Journal of Immunology. 2000;164(5):2405-11.
100. Griffin MD, Lutz W, Phan VA, Bachman LA, McKean DJ, Kumar R. Dendritic cell modulation by 1α, 25 dihydroxyvitamin D3 and its analogs: a vitamin D receptor-dependent pathway that promotes a persistent state of immaturity in vitro and in vivo. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2001;98(12):6800-5.
101. Boonstra A, Barrat FJ, Crain C, Heath VL, Savelkoul HFJ, O'Garra A. 1α, 25-Dihydroxyvitamin D3 has a direct effect on naive CD4+ T cells to enhance the development of Th2 cells. The Journal of Immunology. 2001;167(9):4974-80.
102. Hahn H, Kuttler B, Mathieu C, Bouillon R. 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 reduces MHC antigen expression on pancreatic beta-cells in vitro. Transplant Proc. 1997;29(4):2156-7.
103. Mauricio D, Andersen HU, Larsen CM, Karlsen AE, Mandrup-Poulsen T, Nerup J. Dexamethasone prevents interleukin-1β-mediated inhibition of rat islet insulin secretion without decreasing nitric oxide production. Cytokine. 1997;9(8):563-9.
104. Riachy R, Vandewalle B, Belaich S, Kerr-Conte J,

Gmyr V, Zerimech F, et al. Beneficial effect of 1, 25 dihydroxyvitamin D3 on cytokine-treated human pancreatic islets. Journal of endocrinology. 2001;169(1):161-8.
105. Riachy R, Vandewalle B, Conte JK, Moerman E, Sacchetti P, Lukowiak B, et al. 1, 25-dihydroxyvitamin D3 protects RINm5F and human islet cells against cytokine-induced apoptosis: implication of the antiapoptotic protein A20. Endocrinology. 2002;143(12):4809-19.
106. Mathieu C, van Etten E, Decallonne B, Guilietti A, Gysemans C, Bouillon R, et al. Vitamin D and 1, 25-dihydroxyvitamin D< sub> 3</sub> as modulators in the immune system. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology. 2004;89(1-5):449-52.
107. Gysemans CA, Cardozo AK, Callewaert H, Giulietti A, Hulshagen L, Bouillon R, et al. 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 modulates expression of chemokines and cytokines in pancreatic islets: implications for prevention of diabetes in nonobese diabetic mice. Endocrinology. 2005;146(4):1956-64.
108. Bland R, Markovic D, Hills CE, Hughes SV, Chan SL, Squires PE, et al. Expression of 25-hydroxyvitamin D< sub> 3</sub>-1α-hydroxylase in pancreatic islets. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology. 2004;89-90(1-5):121-5.
109. Maestro B, Dávila N, Carranza MC, Calle C. Identification of a Vitamin D response element in the human insulin receptor gene promoter. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology. 2003;84(2):223-30.
110. Maestro B, Molero S, Bajo S, Dávila N, Calle C. Transcriptional activation of the human insulin receptor gene by 1, 25-dihydroxyvitamin D3. Cell biochemistry and function. 2002;20(3):227-32.
111. CHERTOW BS, SIVITZ WI ,BARANETSKY NG, CLARK SA, WAITE A, DELUCA HF. Cellular mechanisms of insulin release: the effects of vitamin D deficiency and repletion on rat insulin secretion. Endocrinology. 1983;113(4):1511-8.
112. Clark SA, Stumpf WE, Sar M. Effect of 1, 25 dihydroxyvitamin D3 on insulin secretion. Diabetes. 1981;30(5):382-6.
113. Sooy K, Schermerhorn T, Noda M, Surana M, Rhoten WB, Meyer M, et al. Calbindin-D28k Controls [Ca2+] i and Insulin Release EVIDENCE OBTAINED FROM CALBINDIN-D28k KNOCKOUT MICE AND β CELL LINES. Journal of Biological Chemistry. 1999;274(48):34343-9.
114. Milner R, Hales C. The role of calcium and magnesium in insulin secretion from rabbit pancreas studied in vitro. Diabetologia. 1967;3(1):47-9.
115. Beaulieu C, Kestekian R, Havrankova J, Gascon-Barré M. Calcium is essential in normalizing intolerance to glucose that accompanies vitamin D depletion in vivo. Diabetes. 1993;42(1):35-43.
116. Gedik O, Zileli M. Effects of hypocalcemia and theophylline on glucose tolerance and insulin release in human beings. Diabetes. 1977;26(9):813-9.
117. Yasuda K, Hurukawa Y, Okuyama M, Kikuchi M, Yoshinaga K. Glucose tolerance and insulin secretion in patients with parathyroid disorders: effect of serum calcium on insulin release. New England Journal of Medicine. 1975;292(10):501-4.
118. Fujita T, Sakagami Y, Tomita T, Okamoto Y, Oku H. Insulin secretion after oral calcium load. Endocrinologia japonica. 1978;25(6):645.
119. Visser M, Deeg DJ, Lips P. Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the Longitudinal Aging Study Amsterdam. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2003;88(12):5766-72.
120. Simpson R, Thomas G, Arnold A. Identification of 1, 25-dihydroxyvitamin D3 receptors and activities in muscle. Journal of Biological Chemistry. 1985;260(15):8882-91.
121. Maestro B, Campión J, Dávila N, Calle C. Stimulation by 1, 25-dihydroxyvitamin D3 of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells. Endocrine journal. 2000;47(4):383-91.
122. Dunlop TW, Väisänen S, Frank C, Molnar F, Sinkkonen L, Carlberg C. The Human Peroxisome Proliferator-activated Receptor δ Gene is a Primary Target of 1α, 25-Dihydroxyvitamin D >sub> 3</sub> and its Nuclear Receptor. Journal of molecular biology. 2005;349(2):248-60.
123. Ojuka EO. Role of calcium and AMP kinase in the regulation of mitochondrial biogenesis and GLUT4 levels in muscle. Proc Nutr Soc. 2004;63(2):275-8.
124. Williams P, Caterson I, Cooney G, Zilkens R, Turtle J. High affinity insulin binding and insulin receptor-effector coupling: Modulation by Ca< sup> 2+</sup>. Cell calcium. 1990;11(8):547-56.
125. Wright DC, Hucker KA, Holloszy JO, Han DH . Ca2+ and AMPK both mediate stimulation of glucose transport by muscle contractions. Diabetes. 2004;53(2):330-5.
126. Draznin B, Sussman K, Kao M, Lewis D, Sherman N. The existence of an optimal range of cytosolic free calcium for insulin-stimulated glucose transport in rat adipocytes. Journal of Biological Chemistry. 1987;262(30):14385-8.
127. Zemel MB. Nutritional and endocine modulation of intracellular calcium: Implications in obesity, insulin resistance and hypertension. Molecular and cellular biochemistry. 1998;188(1-2):129-36.

128. Reusch JE-B, Begum N, Sussman KE, Draznin B. Regulation of GLUT-4 phosphorylation by intracellular calcium in adipocytes. Endocrinology. 1991;129(6):3269-73.
129. McCarty M, Thomas C. PTH excess may promote weight gain by impeding catecholamine-induced lipolysis-implications for the impact of calcium, vitamin D, and alcohol on body weight. Medical hypotheses. 2003;61(5):535-42.
130. Zemel MB, Miller SL. Dietary calcium and dairy modulation of adiposity and obesity risk. Nutrition reviews. 2004;62(4):125-31.
131. Levy J. Abnormal cell calcium homeostasis in type 2 diabetes mellitus. Endocrine. 1999;10(1):1-6.
132. Etten Ev, Mathieu C. Immunoregulation by 1, 25-dihydroxyvitamin D< sub> 3</sub>: Basic concepts. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology. 2005;97(1):93-101.
133. D'Ambrosio D, Cippitelli M, Cocciolo MG, Mazzeo D, Di Lucia P, Lang R, et al. Inhibition of IL-12 production by 1, 25-dihydroxyvitamin D3. Involvement of NF-kappaB downregulation in transcriptional repression of the p40 gene. Journal of Clinical Investigation. 1998;101(1):252.
134. Pittas AG, Joseph NA, Greenberg AS. Adipocytokines and insulin resistance. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2004;89(2):447-52.
135. Christakos S, Barletta F, Huening M, Dhawan P, Liu Y, Porta A, et al. Vitamin D target proteins: function and regulation. Journal of cellular biochemistry. 2003;88(2):238-44.
136. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2011;96(1):53-8.

Review Article

Investigating the Protective Effects of Vitamin D on Diabetes

Cheraghpour M[1,2], Naghashian F[3], Ehrampoush E[4], Davoodi H[5], Mirzay Razaz J[6], Homayounfar R[7*]

1- Faculty of Nutrition and Food Technology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
2- Student Research Committee, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran. Iran.
3- Faculty of Health, Tehran University of Medical sciences, Tehran, Iran.
4- Shiraz university of Medical Sciences, Shiraz, Iran.
5- Department of Clinical Nutrition & Dietetics, National Nutrition and Food Technology Research Institute, Faculty of Nutrition and Food Technology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
6- Department of Community Nutrition, Faculty of Nutrition Sciences and Food Technology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
7- Department of Biochemistry, Fasa University of Medical Sciences, Fasa, Iran.

Received: 30 Aug 2013 Accepted: 04 Jan 2014

Abstract

Vitamin D directly (due to receptor activation by vitamin D) or indirectly (through regulation of calcium homeostasis) effects on the pathogenic mechanisms associated with both types of diabetes, such as pancreatic beta-cell dysfunction, impaired insulin action and systemic inflammation. It has been shown that using Vitamin D supplementation during pregnancy and infancy has relation with a reduced risk of type 1 diabetes. In non-obese diabetic mice studies, pharmacological doses of vitamin D can delay the onset of diabetes. Any direct link between vitamin D and risk of type 2 diabetes has not been established yet, however many questions such as the concentration of vitamin D for optimal glucose homeostasis and how long pursuit to understand the effect of vitamin D on insulin secretion and sensitivity is essential have not been fully answered. The use of 1, 25 (OH) 2D3 for preventing or treating diabetes through its hypercalcemic effects and bone turnover is limited. On the other hand however, the protective effects only observed in response to doses higher than the physiological levels. In any case, a better understanding of the role of vitamin D can lead to the development of preventive strategies for both types of diabetes..

***Keywords*: Vitamin D, Diabetes, Glucose homeostasis, Insulin resistance.**

* **Corresponding author: Homayounfar Reza**, Fasa University of Medical sciences, Fasa, Iran.
Tel: +98 7312220994
Email: r_homayounfar@yahoo.com