

Rolul vitaminei D în dezvoltarea fetală și în apariția diabetului gestațional

The role of vitamin D in fetal development and in the occurrence of gestational diabetes

Dr. Radu Nicolae MATEESCU¹, Dr. Cristian Ioan POPESCU¹, Dr. Marie-Jeanne GARDESCU¹,
Asist. Univ. Dr. Stelian CONCI^{1,2}, Conf. Dr. Antoine EDU^{1,2}

¹Spitalul Clinic „Nicolae Malaxa“, București

²Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, București

REZUMAT

Introducere. În ultimii ani, din cauza creșterii alarmante la nivel mondial a afecțiunilor metabolice și a complicațiilor acestor tulburări, cercetătorii au încercat să găsească noi mecanisme de apariție a dezechilibrelor. În cursul acestor cercetări, au descoperit că vitamina D, puțin studiată anterior, joacă un rol important în prevenirea afecțiunilor de natură metabolică în sarcină. Numeroase studii de specialitate au evidențiat rolul benefic al vitaminei D, mai ales în primul trimestru de sarcină. Vitamina D este un hormon secosteroid liposolubil cu un rol în metabolismul fosfo-calcic, esențial în dezvoltarea musculoscheletală și în absorbția calciului. Pentru a deveni o substanță biologic activă, după ce este secretată la nivel tegumentar, vitamina D suferă o serie de procese metabolice de activare la nivel renal. Ultimele studii au demonstrat că, pe lângă rinichi, țesutul granulos și placenta sunt situsuri de activare a acestui hormon. Pe lângă efectele deja cunoscute – precum cel de imunomodulare, inhibarea proliferării keratinocitelor și a fibroblaștilor, creșterea contractilității miocardice, creșterea producției de insulină, inhibarea angiogenezei și inducerea apoptozei –, noile cercetări au demonstrat că vitamina D are un rol important în dezvoltarea fetală și în apariția diabetului gestațional.

Concluzii. Cunoștințele actuale din literatura de specialitate relevă faptul că vitamina D este un hormon cu o acțiune biologic activă benefică asupra metabolismului osos și a metabolismului glucidic și deficitul acesteia poate crește riscul apariției diabetului gestațional și a restricției de creștere intrauterină. Deoarece cercetările pe acest subiect sunt încă la început, studiile ulterioare vor trebui să elucideze valoarea optimă necesară de vitamina D în serul matern în sarcină, mai ales în primul trimestru, pentru a scădea riscul dezvoltării afecției metabolice și riscul restricției fetale intrauterine.

Cuvinte cheie: vitamina D, diabet gestațional, restricție de creștere intrauterină, metabolism glucidic

ABSTRACT

Introduction. Due to the alarming global growth of metabolic disorders and the complications of these disorders, in recent years researchers have tried to find new mechanisms for the imbalances and during their attempts have found that vitamin D, a vitamin that was not enough studied before, plays an important role in preventing metabolic disorders in pregnancy. Numerous studies have highlighted the beneficial role of vitamin D, especially in the first trimester of pregnancy. Vitamin D is a secosteroid hormone with a role in fosfo-calcic metabolism and is essential in the development of musculo-skeletal system and in the

Adresă de corespondență:

Asist. Univ. Dr. Stelian Conci, Spitalul Clinic „Nicolae Malaxa“, Șoseaua Vergului nr. 12, București
E-mail: concistelian@yahoo.com

absorption of calcium. In order to become a biological active substance, after being secreted at skin, vitamin D suffers a number of metabolic processes of activation at the renal level. The latest studies have shown that in addition to the kidneys, the granulated tissue and the placenta are organs in which this hormone is activated. In addition to the effects such as immunomodulation, inhibition of keratinocyte and fibroblast proliferation, increased contractility myocardial, increased insulin production, inhibition of angiogenesis and apoptosis induction, new research has shown that vitamin D has an important role in intrauterine fetal development and in the development of gestational diabetes.

Conclusions. *The current medical studies reveal that vitamin D is a hormone which has an active biological action beneficial to both bone metabolism and carbohydrate metabolism. The deficit of this vitamin may increase the risk of developing gestational diabetes and intrauterine growth restriction. Since research concerning this topic is still at the beginning, subsequent studies will have to elucidate the optimum value of vitamin D in maternal serum during pregnancy, especially in the first trimester, in order to lower the risk of developing metabolic damage and intrauterine fetal restriction*

Keywords: vitamin D, gestational diabetes, intrauterine growth restriction, carbohydrate metabolism

INTRODUCERE

Vitaminele D sau calciferolii sunt sintetizate din provitamine prin clivajul inelului B din molecula steroică în timpul expunerii la lumina solară. Cele mai importante vitamine D sunt vitamina D₂ (ergocalciferol) și vitamina D₃ (colecalciferol) (1).

Vitamina D₂ este forma derivată din plante (ergosterol sau provitamina D₂). Vitamina D₃ provine fie din alimente de origine animală (în special pește și uleiul de pește) sau suplimente nutriționale, fie este sintetizată la nivel cutanat din 7-dehidrocolesterol (provitamina D₃) sub acțiunea radiațiilor ultraviolete (2).

Vitamina D₂ și vitamina D₃ sunt inactive biologic inițial, de aceea este nevoie să fie activate prin hidroxilare în forme hormonal active.

Activarea are loc în două etape, mai întâi la nivel hepatic și apoi la nivel renal. Având o structură liposolubilă, vitamina D este transportată în circulație sub forma unui complex cu o alfa₁globulină specifică – proteina transportoare a vitaminei D (VDBP = vitamin D binding protein). La nivel hepatic, vitamina D suferă prima hidroxilare pentru a forma 25-OH vitamina D (calcidiol), un metabolit cu activitate biologică limitată.

25-OH vitamina D este legată apoi de o proteină specifică și transportată la nivelul rinichiuului, unde are loc a doua hidroxilare; astfel, în tubul proximal renal, sub acțiunea 1-alfahidroxilazei, rezultă cel mai potent metabolit al vitaminei D: 1,25-(OH)₂ vitamina D (calcitriol).

Placenta și țesutul granulomatos reprezintă încă două situsuri extrarenale importante de producție a 1,25 -(OH)₂ vitaminei D.

Timpul de înjumătățire al 1,25-(OH)₂ vitamina D în circulație este de aproximativ 5 ore; este excretată pe cale urinară și fecală, cel mai important metabolit al ei fiind 24,25-(OH)₂ vitamina D, care se formează sub acțiunea 24-alfa hidroxilazei renale.

Hidroxilarea renală reprezintă punctul major de control în metabolismul vitaminei D, fiind reglată de concentrația serică a calciului, fosfatului și parathormonului (PTH). Astfel, PTH și hipofosfatemia acționează independent pentru creșterea 1,25-(OH)₂ vitaminei D prin stimularea activității 1-alfa hidroxilazei renale, iar hipocalcemia stimulează secreția PTH, care va crește producția de 1,25-(OH)₂ vitamina D la nivel renal.

Cei trei hormoni implicați în reglarea metabolismului mineral și osos sunt PTH, calcitonina și 1,25 -(OH)₂ vitamina D.

1,25-(OH)₂ vitamina D se comportă ca un hormon clasic, semnalul transmis fiind realizat prin receptorii pentru calcitriol localizați în principal în intestin, os, rinichi, dar și în numeroase alte organe (2).

1,25-(OH)₂ vitamina D legată de proteina transportoare a vitaminei D ajunge la nivel intestinal, unde forma liberă este preluată de enterocit și transportată spre un receptor nuclear protein-specific (VDR). Afinitatea acestui receptor pentru 1,25-(OH)₂ vitamina D este de 1.000 ori mai mare decât pentru 25-OH vitamina D, ceea ce ar putea explica de ce 1,25-(OH)₂ vitamina D este mult mai activă biologic. Complexul calcitriol-VDR se leagă de receptorul x al acidului retinoic; în urma acestei interacțiuni și a cuplării cu secvențe ADN specifice, se modifică transcripția genelor implicate în transportul calciului și se exprimă în enterocit canalul de calciu

epitelial și o proteină transportatoare a calciului (calbindin), efectul principal al $1,25\text{-(OH)}_2$ vitaminei D fiind stimularea transportului calciului și fosforului din lumenul intestinului subțire în circulație, ceea ce duce la creșterea concentrației serice a calciului și fosforului.

La nivel renal, efectul vitaminei constă în creșterea reabsorbției tubulare a calciului; în glandele paratiroide inhibă transcripția genei PTH, cu scăderea sintezei acestui hormon.

Datorită rolului său în menținerea homeostaziei calciului, calcitriolul este esențial pentru procesul de remodelare osoasă. Prin interacțiunea cu receptori specifici, induce expresia proteinelor matricei osoase (osteopontina, osteocalcina, fosfataza alcalină) și suprimă sinteza colagenului de tip I. De asemenea, crește resorbția osoasă în sinergie cu acțiunea parathormonului, prin stimularea precursorilor osteoclastici imaturi, care prezintă receptori pentru ambii hormoni și care se vor transforma în osteoclaste mature. Acestea îndepărtează calciul și fosforul din os, menținând nivelurile calciului și fosforului din sânge. Concentrațiile adecvate de Ca^{2+} și HPO_4^{2-} promovează mineralizarea osteoidului. Deficitul sever de vitamina D conduce la insuficiența mineralizării osteoidului, având drept consecință dezvoltarea rahitismului la copil și a osteomalaciei la adult (3).

Calcitriolul exercită numeroase alte efecte:

- imunomodulator;
- inhibă proliferarea keratinocitelor și fibroblastilor;
- inhibă producția de renină;
- crește contractilitatea miocardului;
- crește producția de insulină;
- inhibă angiogeneza;
- este un inductor al apoptozei (produceerea calcitriolului în diverse organe – colon, prostată, glanda mamară –, reglează genele care controlează proliferarea) (3).

Diabetul gestațional este acea formă de alterare metabolică ce este diagnosticată pentru prima dată în al doilea sau al treilea trimestru de sarcină, între 24 și 28 de săptămâni de gestație. Dacă femeile sunt diagnosticate cu diabet în primul trimestru de sarcină, gravida ar trebui să fie catalogată ca având diabet zaharat de tip 1 sau de tip 2 preexistent sarcinii.

Prevalența diabetului gestațional care variază de la 2% la 20% în funcție de populația studiată este în creștere la nivel mondial, iar riscul de dezvoltare a diabetului zaharat în postpartum de la 10 la 20 de ani este substanțial (35-60%), de aceea, interesul pentru dezvoltarea de noi strategii terapeutice este de mare actualitate (4).

Există mai multe dovezi care susțin rolul vitaminei D în dezvoltarea intoleranței la glucoză și DZG.

Mecanismele potențiale ale efectelor vitaminei D asupra metabolismului glucozei sunt după cum urmează:

- legarea formei active a vitaminei D la receptorii de vitamina D (VDR) pe celulele beta pancreatice;
- exprimarea $1\text{-}\alpha$ -hidroxilazei în celulele B-pancreatice;
- secreția de insulină și sensibilitatea prin reglarea fluxului de calciu în celulele β pancreatice;
- prezența elementului de răspuns al vitaminei D în promotorul genei insulinei umane;
- efectele asupra stimulării expresiei receptorului de insulină și efectele asupra inflamației sistemice prin modularea efectelor citokinelor asupra funcției celulelor beta pancreatice;
- rezistența la insulină și apoptoza celulelor β pot fi induse de inflamația sistemică.

Explicația relevantă pentru mecanismele moleculare ale vitaminei D la tipul 2 de diabet zaharat (7,8) și prevalența ridicată a deficitului de vitamină D la începutul sarcinii (7), aplicând definiția deficienței vitaminei D (nivelul vitaminei D în ser <20 ng/ml) stabilit de I.O.M U.S (Institute of Medicine's Health Care Quality Initiative U.S. Department of Health & Human Services), sugerează că deficitul de vitamina D se poate asocia cu dezvoltarea de intoleranță la glucoză și diabet gestațional.

De aceea, multe studii s-au concentrat asupra nivelului matern al vitaminei D și diabetul gestațional, deoarece diabetul gestațional este asociat cu multiple complicații, cum ar fi macrosomia fetală, preeclampsia, restricția de creștere intrauterină, nașterea prematură și moartea fetală *in utero* (8).

Diabetul gestațional este diagnosticat în al doilea sau al treilea trimestru de sarcină și, prin urmare, este probabil să fie asociat cu nivelul scăzut de vitamina D în serul gravidelor în primul trimestru. Mai multe studii au observat asocierea dintre cantitatea scăzută de vitamina D în serul matern în primul trimestru de sarcină și diabetului gestațional.

Într-un studiu observațional efectuat pe 1.710 de gravide, Boyle și colaboratorii au arătat că nivelurile materne de vitamina D < 30 ng/ml la 15 săptămâni de gestație au fost asociate cu creșterea riscului dezvoltării diabetului gestațional (9).

Într-un alt studiu, prospectiv, efectuat pe 674 de gravide, Tomedi și colaboratorii au evidențiat o asociere între nivelurile scăzute ale vitaminei D și hiperglicemie doar la gravidele fumătoare (10).

Alte studii au raportat că nivelul scăzut de vitamina D în primul trimestru de sarcină este asociat cu creșterea riscului de a dezvolta diabet gestațional (11).

VITAMINA D ȘI CREȘTEREA FETALĂ

Vitamina D este cunoscută ca fiind esențială pentru gravide și dezvoltarea fetală normală. Nivelul scăzut la mamă de vitamina D reduce transferul de vitamina D la făt și poate duce la o restricție de creștere intrauterină, osificare întârziată și rahitisme congenitale (12).

Deficitul de vitamina D în ser < 20 ng/ml în rândul femeilor gravide este comun în întreaga lume, totuși, nivelul optim de vitamina D în ser pentru creșterea normală a fătului în timpul sarcinii este încă necunoscut.

O valoare scăzută de vitamina D în serul matern a fost asociată cu complicații în sarcină, incluzând restricția de creștere intrauterină și naștere prematură.

În mai multe studii, cantitatea de vitamina D din serul matern a fost asociată cu restricție de creștere intrauterină.

Miliku și colaboratorii, într-un studiu prospectiv pe 7.098 de gravide, au raportat că un

nivel scăzut de vitamină D în primul trimestru de sarcină este asociat cu o circumferință craniană și o circumferință abdominală mai mică în trimestrul al-III-lea de sarcină, ceea ce reflectă o restricție de creștere intrauterină (13).

Pérez-López și colaboratorii au raportat în urma unui studiu că suplimentarea dietei cu vitamina D în sarcină determină creșterea cantității acesteia în serul matern, ceea ce determină o greutate și o lungime fetală mai mare la naștere (14).

CONCLUZII

Vitamina D este cunoscută ca având un rol deosebit de important în metabolismul fosfocalcic și în dezvoltarea scheletului fetal pe parcursul sarcinii.

Noile studii atestă faptul că, pe lângă rolul deja bine cunoscut, vitamina D intervine și în metabolismul glucidic și sunt dovezi din ce în ce mai clare că un nivel scăzut al acesteia, mai ales în primul trimestru de sarcină, joacă un rol important în dezvoltarea diabetului gestațional și în dezvoltarea fetală intrauterină.

Asocierea vitaminei D cu diabetul gestațional și dezvoltarea fetală rămâne să fie clarificată prin noi studii și cercetări științifice.

Notă

Toți autorii au contribuit în mod egal la realizarea acestui articol.

BIBLIOGRAFIE

- Lothar Thomas.** Bone and Mineral Metabolism. In Clinical Laboratory Diagnostics-Use and Assessment of Clinical Laboratory Results. TH- Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, Germany, 1 Ed., 1998; 221-225; 256-257.)
- Richard A. McPherson, Matthew R. Pincus.** Biochemical markers of bone metabolism. In Henry'S.Clinical Diagnosis and Management By Laboratory Methods, Ed. Saunders, 2007, 175-176
- Michael F. Holick.** Vitamin D Deficiency. In The New England Journal of Medicine, volume 357:266-281, July, 2007
- Joergensen J.S., Lamont R.F., Torloni M.R.** Vitamin D and gestational diabetes: An update. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2014; 17:360-7.
- Weyer C., Bogardus C., Mott D.M. et al.** The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1999; 104:787-94.
- Hu F.B., Meigs J.B., Li T.Y. et al.** Inflammatory markers and risk of developing type 2 diabetes in women. *Diabetes* 2004; 53:693-700.
- Johnson D.D., Wagner C.L., Hulsey T.C. et al.** Vitamin D deficiency and insufficiency is common during pregnancy. *Am J Perinatol* 2011; 28:7-12.
- Wendland E.M., Torloni M.R., Falavigna M. et al.** Gestational diabetes and pregnancy outcomes. A systematic review of the World Health Organization (WHO) and the International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups (IADPSG) diagnostic criteria. *BMC Pregnancy Childbirth* 2012;12:23.
- Boyle V.T., Thorstensen E.B., Mourath D. et al.** The relationship between 25-hydroxyvitamin D concentration in early pregnancy and pregnancy outcomes in a large, prospective cohort. *Br J Nutr* 2016; 116:1409-15.
- Tomedi L.E., Simhan H.N., Bodnar L.M.** Early-pregnancy maternal vitamin D status and maternal hyperglycaemia. *Diabet Med* 2013; 30:1033-9.
- Zhang C., Qiu C., Hu F.B. et al.** Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus. *PLoS One* 2008; 3:e3753.
- Mulligan M.L., Felton S.K., Riek A.E. et al.** Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202:429.e1-9.
- Miliku K., Vinkhuyzen A., Blanken L.M. et al.** Maternal vitamin D concentrations during pregnancy, fetal growth patterns, and risks of adverse birth outcomes. *Am J Clin Nutr* 2016;103:1514-22.
- Pérez-López F.R., Pasupuleti V., Mezones-Holguin E. et al.** Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on maternal and neonatal outcomes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 2015; 103:1278-88.