

# VU Research Portal

## The role of vitamin D in glycaemic control

Krul-Poel, Y.H.M.

2017

### **document version**

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

### **citation for published version (APA)**

Krul-Poel, Y. H. M. (2017). *The role of vitamin D in glycaemic control*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

### **General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

### **Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

### **E-mail address:**

[vuresearchportal.ub@vu.nl](mailto:vuresearchportal.ub@vu.nl)

## **NEDERLANDSE SAMENVATTING**

Dit proefschrift toont de resultaten van wetenschappelijk onderzoek naar het verband tussen vitamine D en insuline resistentie in drie verschillende groepen: 1) vrouwen met zwangerschapsdiabetes; 2) vrouwen met het polycysteus ovarium syndroom (PCOS) en 3) patiënten met diabetes mellitus type 2. In de laatste groep hebben wij ook gekeken naar kwaliteit van leven in relatie tot vitamine D en de mate van 'advanced glycation endproducts' (versuikerde eiwitten).

### **Vitamine D**

Vitamine D is een vet oplosbaar vitamine wat voornamelijk wordt geproduceerd in de huid onder invloed van zon(UV)licht. Een kleine hoeveelheid vitamine D wordt verkregen uit voeding als vette vis, zuivel en supplementen. Vitamine D wordt nadien gemetaboliseerd in de lever en de nieren tot de actieve vorm van vitamine D: 1,25 dihydroxyvitamine D. De belangrijkste functie van vitamine D is het stimuleren van calciumopname uit de darm om een optimale botmineralisatie te verkrijgen. Ernstig vitamine D gebrek leidt dan ook tot botweekheid (osteomalacie) bij volwassenen of op kinderleeftijd (rachitis / Engelse ziekte).

Sinds de ontdekking dat de vitamine D receptor ook in vele andere weefsels en cellen aanwezig is, wordt vitamine D in verband gebracht met tal van andere aandoeningen, o.a. hart- en vaatziekten, auto-immuun aandoeningen, kanker en ook diabetes. Op dit moment wordt hier veel onderzoek naar verricht. Wereldwijd komt een vitamine D tekort veelvuldig voor. Gezien de grootste productie van vitamine D via zonlicht in de huid plaatsvindt, zijn een donkere huidskleur, lichaamsbedekking, zonnebrandcrème en weinig blootstelling aan zonlicht, belangrijke risicofactoren voor een tekort aan vitamine D.

### **Vitamine D – insuline resistentie**

Insuline resistentie betekent de verminderde gevoeligheid van de receptor (aangrijpingspunt) voor insuline. Dit, samen met een verminderde insuline productie door de alvleesklier, zijn de belangrijkste oorzaken voor het ontstaan van diabetes mellitus type 2. Er zijn meerdere mechanismen hoe vitamine D een invloed kan hebben op zowel de insuline productie in de alvleesklier als het verbeteren van de insuline gevoeligheid.

Er is veel observationeel onderzoek verricht waarbij wordt aangetoond dat patiënten met een lagere vitamine D waarde meer risico hebben op het ontwikkelen van diabetes, meer insuline resistentie vertonen, en een slechter gereguleerde diabetes hebben. Om te bewijzen of dit verband oorzakelijk van aard is, dient klinisch onderzoek te worden verricht waarbij vitamine D suppletie wordt vergeleken met een placebo.

### **Part I**

In het eerste deel van dit proefschrift, hoofdstuk 1, wordt in een systematische review en meta-analyse het verband tussen vitamine D en zwangerschapsdiabetes samengevat. In totaal werden er 7 observationele studies geïncludeerd die de associatie tussen vitamine D en het voorkomen van zwangerschapsdiabetes hebben onderzocht. Alle data bij elkaar tonen een significant verband tussen de hoogte van de vitamine D level en het ontstaan van zwangerschapsdiabetes.

Tevens werd er aangetoond dat patiënten met zwangerschapsdiabetes een significant lagere vitamine D waarde hadden dan controle zwangeren zonder zwangerschapsdiabetes.

## **Part II**

Het tweede deel van dit proefschrift focust zich op het verband tussen vitamine D en metabole kenmerken, in het speciaal insuline resistentie, bij vrouwen met het polycysteus ovarium syndroom (PCOS). PCOS is de meest voorkomende hormonale aandoening bij vrouwen in de vruchtbare levensfase. Het wordt gekenmerkt door anovulatie (uitblijven van de eisprong), hyperandrogenisme (verhoogde waarden van het mannelijk hormoon in het bloed) of hirsutisme (overbehairing) en/of polycysteuze ovaria (de aanwezigheid van veel kleine eiblaasjes in de eierstokken). Bij het merendeel van de patiënten leidt dit tot vruchtbaarheidsproblemen. Daarnaast kenmerkt PCOS zich in het vroeg ontwikkelen van metabole problemen als insuline resistentie, diabetes, en mogelijk ook hart- en vaatziekten.

In hoofdstuk 2 wordt een systematische samenvatting van de literatuur gegeven die het verband tussen vitamine D en metabole kenmerken bij vrouwen met PCOS beschrijft. Negentwintig studies werden in dit artikel samengevoegd wat een verband liet zien tussen een laag vitamine D en toenomen metabole verstoringen. Echter wanneer dit resultaat werd gecorrigeerd voor het BMI was dit verband niet meer significant.

Hoofdstuk 3 beschrijft het verband tussen vitamine D en metabole kenmerken in 639 vrouwen met PCOS (Rotterdam PCOS cohort). Tevens is de vitamine D waarde bij vrouwen met PCOS vergeleken met controle vrouwen van dezelfde leeftijd. De resultaten toonden een significant lagere vitamine D waarden in vrouwen met PCOS t.o.v. controle vrouwen. Daarnaast werd er een significant hogere insuline resistentie gezien in de groep PCOS vrouwen met de laagste vitamine D waarden t.o.v. de groep met een hogere vitamine D waarde. Het HDL-cholesterol en apolipoproteïne A1 was significant hoger in de groep met de hoogste vitamine D waarde t.o.v. de laagste groep.

## **Part III**

Dit deel van het proefschrift presenteert de uitkomsten van de door ons uitgevoerde gerandomiseerde, placebo gecontroleerde studie. In deze studie werden 275 patiënten met diabetes mellitus type 2, die geen insuline gebruikten, geïncludeerd. De patiënten werden gerandomiseerd naar of vitamine D3 50.000 IE per maand, of een identiek uitziende placebo gedurende zes maanden. In hoofdstuk 4 wordt het studie protocol beschreven.

Hoofdstuk 5 toont de primaire uitkomstmaat, het effect van vitamine D op de glycemische controle na zes maanden vergeleken met de placebo groep. De gemiddelde vitamine D waarde bij inclusie was 59.1 versus 59.8 nmol/l in de vitamine D groep versus de placebo groep met een HbA1c van 6.8% (51 mmol/mol) in beide groepen. Na zes maanden suppletie steeg het vitamine D naar 101.4 nmol/l in de interventie groep, in de placebogroep bleef het vitamine D 59.8 nmol/l. Er werd geen verbetering waargenomen van het HbA1c, de meest gebruikt maat voor de regulatie van diabetes type 2, evenals voor de andere glycemische indicatoren (nuchter glucose en insuline resistentie) tussen de interventie en de placebo groep na zes maanden. Een subgroep analyse van 19 patiënten met een vitamine D waarden < 30 nmol/l toonde een significante daling van het HbA1c.

De volgende twee hoofdstukken beschrijven de associatie tussen vitamine D en gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven. Hoofdstuk 6 laat zien dat er geen verband wordt aangetoond tussen

gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven en de hoogte van de vitamine D waarde aan het begin van het onderzoek. Na zes maanden suppletie (vitamine D of placebo) kon geen verschil worden aangetoond in de gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven tussen beide groepen. Dit wordt in hoofdstuk 7 uiteengezet.

Hoofdstuk 8 toont aan dat er een significant verband bestaat tussen de hoogte van vitamine D en de hoeveelheid versuikerde eiwitten onder de huid, ook wel glycation endproducts genoemd. Deze versuikerde eiwitten worden gezien als nieuwe risico indicator in het ontstaan van hart- en vaatziekten op termijn. Eerder onderzoek toonde aan dat hoe hoger deze waarde is, hoe groter de kans wordt op hart- en vaatziekten in de toekomst.

Als laatste, in hoofdstuk 9 worden alle eerder gepubliceerde gerandomiseerde trials naar het effect van vitamine D op glycemische instelling van patiënten met diabetes type 2 samengevat in een systematische review en meta-analyse. Alle studies bij elkaar tonen geen verbetering van het HbA1c, nuchter glucose en/of insuline resistentie na interventie met vitamine D vergeleken met placebo. Een significant verschil werd wel aangetoond voor het nuchter glucose wanneer alleen de studies werden geanalyseerd die bij baseline patiënten met een HbA1c > 8% includeerden.

### **Interpretatie van de bevindingen en toekomstperspectieven**

Dit proefschrift toont een verband aan tussen vitamine D status en insuline resistentie in meerdere onderzoekspopulaties (zwangerschapsdiabetes, PCOS en diabetes mellitus type 2). Het blijft echter onduidelijk of dit verband oorzakelijk van aard is. Onze trial leverde, in overeenkomst met eerder verricht trials, geen duidelijk bewijs voor een effect van vitamine D suppletie op de glycemische controle bij patiënten met type 2 diabetes. In een kleine subgroep van patiënten met een vitamine D waarde < 30nmol/l werd wel een verbetering gevonden van het HbA1c. In de nadien verrichte meta-analyse werd ook een verbetering van het nuchter glucose waargenomen bij studies met patiënten met een HbA1c > 8%.

Op dit moment is er nog onvoldoende bewijs voor het bepalen en toedienen van vitamine D bij patiënten met zwangerschapsdiabetes, PCOS of type 2 diabetes. Gezien de positieve bevindingen in de kleine subgroepen van diabetes patiënten met een vitamine D < 30 nmol/l of een HbA1c > 8% verdient het de aandacht om in deze groep verder onderzoek te verrichten naar het effect van vitamine D suppletie. Grote, goed opgezette klinische trials zijn hiervoor belangrijk waarbij patiënten met een slecht gereguleerde diabetes en een vitamine D tekort dienen te worden geïncludeerd. Op dit moment zijn er een aantal internationale trials, waarvan de uitkomsten de komende jaren worden verwacht.