

# Tip 1 Diyabetes Mellituslu Hastalarda 25- Hidroksi Vitamin D Düzeyi ve Metabolik Kontrol Arasındaki İlişki

## The Relationship Between 25-Hydroxy Vitamin D Level and Metabolic Control in Type 1 Diabetes Mellitus Patients

Yılmaz KÖR

Adana Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Endokrinolojisi Adana, Türkiye



### ÖZ

**Amaç:** Diyabetes Mellitus, insülin sekresyonu, insülin etkisi veya her ikisindeki bozukluğa bağlı olarak gelişen kan şekeri yüksekliği ile karakterize metabolik bozukluktur. Diyabet ilişkili komplikasyonlardan korunmak için metabolik kontrol tabiki glikolize hemoglobin A1C ile yapılmaktadır. 25-hidroksi vitamin D steroid yapıda bir hormon olup pankreasta insülin salgılanmasında etkili olduğu bilinmektedir. Bu çalışma Tip 1 diyabetli çocuklarda D vitamini eksikliği sıklığının ve metabolik kontrol ile ilişkisini araştırmak amacıyla yapılmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu retrospektif çalışmada, tip 1 diyabetli 109 çocuk değerlendirildi. Serum 25-hidroksivitamin D, hemoglobin A1C, tiroid fonksiyon testleri, kalsiyum, fosfor, magnezyum, parathormon ve alkalin fosfataz düzeyleri ölçüldü. Hastalar vitamin D düzeyine göre eksik, yetersiz veya normal olarak 3 gruba ayrıldı.

**Bulgular:** Serum 25(OH)D düzeyleri, hastaların%31.8'inde eksik veya yetersiz saptandı. 25(OH)D düzeyi < 20 ng / mL olan hasta grubunda parathormon ve alkalin fosfataz düzeyleri 25(OH)D düzeyi ≥ 20 ng / mL olan gruba göre yüksek (p < 0.05) bulundu. Vitamin D düzeyi ile metabolik kontrol arasında anlamlı ilişki bulunamadı.

**Sonuç:** Sonuç olarak, Vitamin D eksikliği ile metabolik parametreler arasında anlamlı bir ilişki bulamamış olsak da, tip 1 diyabet gibi kronik bir hastalığı olanlarda 25(OH)D ve metabolitlerinin metabolik kontrol ile ilişkisi olsun ya da olmasın sistemik etkileri göz önüne alınarak rutin bakılması gerektiğini düşünmekteyiz.

**Anahtar Sözcükler:** 25(OH)D, Çocuk, Metabolik kontrol, Tip 1 diyabetes mellitus

### ABSTRACT

**Objective:** Diabetes Mellitus is a metabolic disorder characterized by elevated blood sugar due to impairment of insulin secretion, insulin effect, or both. Metabolic control is performed with glycolated hemoglobin A1C to protect against diabetes-related complications. 25-hydroxy vitamin D is a steroid hormone that is known to be effective in pancreatic insulin secretion. This study was conducted to investigate frequency of vitamin D deficiency and relationship effect of its on metabolic control in children with type 1 diabetes.

**Material and Methods:** In this retrospective study, 109 children with type 1 diabetes were evaluated. Serum 25-hydroxyvitamin D, hemoglobin A1C, thyroid function tests, calcium, phosphorus, magnesium, parathormone, and alkaline phosphatase levels were measured. Patients were divided into 3 groups according to their vitamin D level.

**Results:** Serum 25(OH)D levels revealed vitamin D deficiency or insufficiency in 31.8% of the patients. Higher parathormone, and alkaline phosphatase levels were found in the patient group whose mean 25(OH)D level was <20 ng/mL as compared to the group whose mean 25(OH)D level was >20 ng/mL (p<0.05). There was no significant relationship between vitamin D levels and metabolic control (p>0.05).

**Conclusion:** Although we could not show a significant association between vitamin D deficiency and 25(OH)D and its metabolites and the metabolic control in patients with chronic diseases such as type 1 diabetes, we consider that systemic effects should be considered routinely.

**Key Words:** 25(OH)D, Children, Metabolic control, Type 1 diabetes mellitus

## GİRİŞ

Diyabetes Mellitus (DM), insülin sekresyonu, insülin etkisi veya her ikisindeki bozukluğa bağlı olarak gelişen kan şekeri yüksekliği ile karakterize metabolik bozukluktur (1). Pankreas  $\beta$ -hücrelerinin otoimmün hasarı sonucu mutlak insülin eksikliğine bağlı gelişen diyabet Tip 1 Diyabetes Mellitus (T1DM) olarak adlandırılır (2). Yirmi yaş altı tüm DM olgularının yaklaşık %90-95'ini Tip 1 DM olguları oluşturur (3). Diyabet ilişkili komplikasyonlardan korunmak için metabolik kontrol takibi glikolize hemoglobin A1C (HbA1c) ile yapılmaktadır. International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) önerilerine göre HbA1c <%6.5 ideal, <%7.5 optimal, %7.5-9 suboptimal ve >%9 ise yüksek risk olarak değerlendirilmektedir (4).

Vitamin D yağda eriyen steroid yapıda bir hormondur. Sentezi ultraviyole B ışınlarının etkisiyle deride başlar (5). Pankreasta insülin sekresyonunun normal bir şekilde olması için 1,25-dihidroksi vitamin D formunun gerekli olduğu ratlarda kanıtlanmıştır. 1,25-dihidroksi vitamin D formu pankreas  $\beta$ -hücreleri fonksiyonunu direkt etkilemektedir (6). Son zamanlarda daha fazla çalışmada D-vitamininin sadece kalsiyum, fosfor metabolizmasıyla değil, aynı zamanda glukoz metabolizması ve insülin direnciyle de ilişkili olduğu gösterilmiştir (7). Son yıllarda çeşitli çalışmalarda T1DM hastalarında D-vitamini eksikliği prevalansının yüksek olduğu gösterilmiş, bu da vitamin-D eksikliğinin T1DM şiddeti ve sıklığı ile korele olduğunu düşündürmüştür (8). Yine 25-hidroksi vitamin D (25(OH)D) seviyesi yüksek bireylerde diyabet riskinin azaldığı gösterilmiştir (9).

Bu çalışmada, polikliniğimizde tanı alan ve bir yılı aşkın süredir tedavisi devam eden T1DM hastalarında 25(OH)D düzeyleri ile metabolik kontrol (HbA1c) arasında bir ilişki olup olmadığının ortaya çıkartılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışma, Adana Şehir Hastanesi Çocuk Endokrinolojisi Polikliniğinde yaşları 10-18 arasında olan T1DM tanısı ile tedavisi en az bir yıldır devam eden 157 hastanın son poliklinik kontrollerindeki 25 (OH)D düzeyi bakılmış olan 109'u retrospektif olarak değerlendirilerek yapılmıştır. Bütün hastaların HbA1c, kalsiyum (Ca), fosfor(P), alkalen fosfataz (ALP), parathormon (PTH), magnezyum (Mg) ve 25(OH)D düzeyleri incelenmiştir. 25(OH)D düzeyi <12 ng/mL ise eksik, 12-20 ng/mL aradaysa yetersiz ve >20 ng/mL olanlar ise normal olarak sınıflandırılmıştır. Metabolik kontrol ISPAD önerilerine göre HbA1c düzeyi < %7.5 optimal, %7.5-9 suboptimal ve >%9 olanlar kontrolsüz T1DM olarak tanımlanmıştır.

## BULGULAR

Bu çalışma kapsamında 109 hastanın kayıtları retrospektif olarak

değerlendirildi. Hastaların 44'ü (%40.4) kız, 65'i (%59.6) erkekti. Diyabetes mellitus tanı yaşları  $9.4\pm 3.4$  (1-17) yıl ve hastalık süresi  $4.46\pm 2.8$  (1-16) yıl idi. Olguların 56'sında (%52.3) anti-glutamik asit dekarboksilaz, üçünde (%2.8) anti endomisyum antikoru pozitif saptandı. Tanı anında HbA1c  $12.82\pm 2.5$  (6.3-21.6) ve son bir yıldaki ortalama HbA1c ise  $9.27\pm 1.9$  (6-14)'dü. 25(OH)D  $27.11\pm 14.33$  ng/ml (6.7-80), parathormon değerleri ise  $40.1\pm 17.5$  pg/mL (12-101) olarak saptandı. Hastaların genel özellikleri ve laboratuvar verileri tablo I'de verilmiştir.

Hemoglobin A1c değerlerine göre sınıflandırıldığında 35 (%32.1) hastanın HbA1c'si <%7.5, 39 (%36) hastanın %7.5-9 ve 33 (%31.9) hastanın da >%9'di. Hastaların HbA1c düzeylerine göre 25(OH)D değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo II).

25(OH)D düzeyleri; 7 (%6.4) hastada eksik (<12ng/mL), 27 (%24.8) hastada yetersiz (12-20ng/mL) ve 75 (%68.8) hastada normal (>20ng/mL) olarak bulundu. Olguların 34 (%31.2)'sinde 25(OH)D düzeyi eksik veya yetersiz saptandı. Kalsiyum ve fosfor düzeyleri bütün hastalarda normaldi. Alkalen fosfataz ve parathormon düzeyleri 25(OH)D eksik olan olgularda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). Çalışmaya dahil edildikleri kontolde HbA1c ve son bir yıllık ortalama HbA1c düzeyleri her ne kadar 25(OH)D düzeyi normal olanlarda düşük olsa da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo III). 25(OH)D düzeyi eksik yetersiz veya normal olarak gruplandırıldığında da her iki grup arasında metabolik kontrol açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamakla birlikte 25(OH)D düzeyi normal olanlarda daha düşük saptandı (Tablo III). Cinsiyete göre yapılan incelemede 25(OH)D kızlarda istatistiksel olarak düşük saptandı ( $p=0.001$ ) ancak metabolik kontrol açısından fark yoktu (Tablo IV). Yine puberte durumuna göre yapılan değerlendirmede her iki grup arasında metabolik kontrol ve 25(OH)D açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo IV).

**Tablo I:** Olguların genel özellikleri.

<b>Yaş</b>	13.35±2.9 (2-18)
<b>Cinsiyet</b>	109 (44K/65E)
<b>Boy (cm)</b>	138.26±21.2 (72-179)
<b>Ağırlık (kg)</b>	32.68±14.9 (7-87)
<b>Vücut kütle indeksi (kg/m<sup>2</sup>)</b>	16.1±3.3 (9.51-29.75)
<b>Tanı yaşı (yıl)</b>	9.40±3.4 (1-17)
<b>Takip süresi (yıl)</b>	4.46±2.8 (1-16)
<b>Tanı HbA1c (%)</b>	12.82±2.5 (6.3-21.6)
<b>Son bir yıldaki HbA1c ortalaması</b>	9.27±1.9 (6-14)
<b>Kalsiyum (mg/dl)</b>	9.57±0.36 (8.7-10.7)
<b>Fosfor (mg/dl)</b>	4.02±0.58 (3-5.5)
<b>Alkalen fosfataz (IU/L)</b>	218.7±90.1 (56-490)
<b>Parathormon (pg/mL)</b>	40.1±17.5 (12-101)
<b>25-hidroksi vitamin D (ng/ml)</b>	27.11±14.33 (6.7-80)

**TARTIŞMA**

Bu çalışmada yaşları 10-18 arasında değişen ve en az bir yıldır T1DM tanısıyla polikliniğimizde takip ve tedavi edilen 109 hastanın 25(OH)D düzeyleri ve metabolik kontrol arasındaki ilişki incelenmiştir. 25(OH)D düzeyi ortalama  $27.11 \pm 14.33$  ng/mL (6.7-80) olarak bulundu. Hastaların yedisinde (%6.4) bu düzeyin eksik, 27 (%24.8)'sinde de yetersiz olduğu görüldü. Adana ülkemizin Doğu Akdeniz bölgesinde yer alan ve dört mevsim hava sıcaklığının diğer şehirlere göre yüksek seyrettiği, havanın genelde açık olduğu bir şehirdir. Buna rağmen preadolesan-adolesan sayılacak yaş gurubunda bile neredeyse 1/3 oranında 25(OH)D düzeyi eksik veya yetersiz bulunmuştur. Ülkemizde yapılan bir çalışmada 25(OH)D ortalama  $25.6 \pm 16.2$  ng/mL (4.6-101) ve olguların %37.5'inde eksik veya yetersiz olarak bildirilmiştir (8). Yine aynı çalışmada HbA1c -25(OH) D arasındaki ilişki karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (8). Bununla birlikte 25(OH)D metabolik kontrol arasında anlamlı ilişki olduğunu bildiren çalışmalar da yayınlanmıştır (10,11). Bizim çalışmamızda da HbA1c her ne

kadar 25(OH)D düzeyi yeterli olan olgularda düşük saptanmış olsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0.738$ ). Coğrafi bölge, yaşam tarzı, etnisite ve iklimin 25(OH)D düzeyini etkileyebilecek faktörler olduğu bilinmektedir.

Çalışmamızda alkalen fosfataz, parathormon, kalsiyum ve fosfor düzeyleri ile metabolik kontrol arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı. Ancak beklendiği gibi 25(OH)D düzeyi düşük olanlarda PTH ve ALP anlamlı olarak yüksek bulundu. Çocuk ve adolesan T1DM hastalarla yapılan bir çalışmada olguların %52.8'inde 25(OH)D düzeyi düşük ve %36.65'inde de PTH düzeyi yüksek bildirilmiştir (12). Yine başka çalışmalarda 25(OH)D T1DM çocuklarda %22-76 oranında bildirilmiştir. (11,13). T1DM hastalarında 25(OH) D düzeyinin düşük olmasının karaciğerde azalmış vitamin D bağlayıcı proteininin senteziyle ilişkili olabileceği bildirilmiştir (14). Rikets tablosu gelişmemiş olsa da T1DM hastalarında yüksek oranda 25(OH)D eksikliği saptanması nedeniyle normal kemik metabolizmasının sağlanması ve sistemik etkilerinin olumsuz yönde etkilenmemesi için gerektiğinde 25(OH)D replasmanı yapılmasının gerektiğini düşünmekteyiz.

**Tablo II:** HbA1c düzeylerine göre 25-Hidroksi vitamin D ve diğer parametrelerin durumu.

HbA <sub>1c</sub> (%)	<7.5 (n=35)	7.5-9 (n=39)	≥9 (n=33)
Kalsiyum (mg/dl)	9.57±0.32 (8.7-10.2)	9.52±0.34 (8.8-10.4)	9.63±0.41 (8.8-10.7)
Fosfor (mg/dl)	4±0.56 (3-5.2)	4.11±0.57 (3-5.5)	3.93±0.61 (3-5.2)
Alkalen fosfataz (IU/L)	225±77 (95-389)	235±98 (56-490)	190±91 (59-368)
Parathormon (pg/mL)	41.9±17.2 (18-96)	43.2±20.4 (12-101)	34.5±12.8 (13-59)
25-hidroksi vitamin D (ng/ml)	27.7±14.4 (6.7-76.5)	25.2±11.3 (10-60.4)	28.7±17.3 (8.2-80)

**Tablo III:** 25-hidroksi vitamin D düzeylerine göre metabolik kontrol.

25-hidroksi vitamin D	<12 (n=7)	12-20 (n=27)	≥20 (n=75)	p	<20 (n=33)	≥20 (n=74)	p
Son HbA <sub>1c</sub> (%)	8.54±2.2 (5.4-12)	8.55±1.9 (6.18-13.6)	8.24±1.7 (4.7-13.4)	0.738	8.55±1.92	8.26±1.72	0.435
Kalsiyum (mg/dl)	9.28±0.3 (9-9.9)	9.57±0.4 (8.8-10.4)	9.6±0.3 (8.7-10.7)	0.090	9.51±0.39	9.6±0.35	0.250
Fosfor (mg/dl)	4.25±0.9 (3-5.2)	3.84±0.4 (3.1-4.6)	4.06±0.6 (3-5.5)	0.146	3.93±0.56	4.06±0.58	0.305
Alkalen fosfataz (IU/L)	275±53 (198-354)	245±77 (105-490)	203±94 (56-411)	0.030	251.7±73.5	203.97±94.5	0.012
Parathormon (pg/mL)	47.71±8.82 (37-59)	47.76±24.95 (16-101)	36.66±13.8 (12-73)	0.009	47.75±22.4	36.7±13.8	0.002

**Tablo IV:** Cinsiyet ve puberte durumuna göre 25-hidroksi vitamin D düzeyi ve metabolik kontrol.

	Kız (n=43)	Erkek (n=64)	p	Prepubertal (n=16)	Pubertal (n=91)	p
Son HbA <sub>1c</sub> (%)	8.65±1.84	8.14±1.72	0.149	8.1±1.63	8.39±1.81	0.554
Kalsiyum (mg/dl)	9.48±0.4	9.63±0.33	0.032	9.5±0.4	9.58±0.36	0.387
Fosfor (mg/dl)	3.93±0.59	4.07±0.57	0.216	4.28±0.43	3.97±0.6	0.049
Alkalen fosfataz (IU/L)	205.37±90.7	227±90.74	0.216	244.9±55.95	214±95	0.212
Parathormon (pg/mL)	39.4±17.55	40.53±17.7	0.750	43±21	39.56±16.99	0.465
25-hidroksi vitamin D (ng/ml)	21.5±11.5	30.89±14.87	0.001	28.3±12.4	26.9±14.7	0.720

Cinsiyete göre değerlendirme yapıldığında metabolik kontrol açısından fark saptanmadı. Erkeklerde HbA1c daha düşük olsa da istatistiksel olarak bu fark anlamlı değildi ( $p=0.149$ ). Kadınlarda 25(OH)D düzeyi anlamlı olarak düşük saptandı. Kadın hastalardan yedisi inancı nedeniyle örtünmekte olduğunu ve güneşe maruziyetinin düşük olduğunu ifade etti. Bu hastalarda 25(OH)D yetersiz saptandı ancak metabolik kontrol ile ilişki bulunmadı.

Puberte durumu ile metabolik kontrol ve 25(OH)D düzeyleri arasında ilişki saptanmadı. Ülkemizde yapılan bir çalışmada da puberte ile 25(OH)D-metabolik kontrol arasında ilişki olmadığı bildirilmiştir (8).

Sonuç olarak; bu çalışma Türkiye'nin en sıcak ve çoğunlukla açık havaya sahip bir şehrinde yapılmıştır. Buna rağmen hastaların yaklaşık 1/3'ünde 25(OH)D düzeyi eksik-yetersiz bulunmuş, bunun metabolik kontrol ile ilişkili olmadığı saptanmıştır. T1DM gibi kronik bir hastalığı olanlarda 25(OH)D ve metabolitlerinin metabolik kontrol ile ilişkisi olsun ya da olmasın sistemik etkileri göz önüne alınarak rutin bakılması gerektiğini düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care* 2003;26:5-20.
2. Kerner W, Brückel J. Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2014;122:384-6.
3. Satman İ. Diabetes Mellitus tanı ve izleminde yeni kriterler ve belirlenme gerekçeleri. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007;3:1-15.
4. Rewers M, Pihoker C, Donaghue K, Hanas R, Swift P, Klingsmith GJ. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2007;8:408-18.
5. Adamczak DM, Nowak JK, Frydrychowicz M, Kaczmarek M, Sikora J. The role of toll-like receptors and vitamin D in diabetes mellitus type 1—A review. *Scand J Immunol* 2014;80:75-84.
6. Collins ED, Norman AW. Vitamin D. In: Rucker RB, Suttie JW, McCormick DB, Machlin LJ (eds). *Handbook of Vitamins*. 3rd ed. New York: Markel Dekker, 2001:51-114.
7. Mohr SB, Garland CF, Gorham ED, Garland FC. The association between ultraviolet B irradiance, vitamin D status and incidence rates of type 1 diabetes in 51 regions worldwide. *Diabetologia* 2008;51:1391-8.
8. Mutlu A, Mutlu GY, Ozsu E, Cizmecioglu FM, Hatun S. Vitamin D deficiency in children and adolescents with type 1 diabetes. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2011;3:179-83.
9. Mathieu C, Gysemans C, Giulietti A, Bouillon R. Vitamin D and diabetes. *Diabetologia* 2005;48:1247-57.
10. Tunc O, Cetinkaya S, Kizilgun M, Aycan Z. Evaluation of the relation between vitamin D and insulin requirements and frequency of osteopenia/osteoporosis in childhood with type 1 diabetes. 49th Annual Meeting of the ESPE; 2010, Sep 22-25;Prague,Czech Republic.
11. Svoren BM, Volkening LK, Wood JR, Laffel LM. Significant vitamin D deficiency in youth with T1D mellitus. *J Pediatr* 2009;154:132-4.
12. Hamed EA, Faddan NH, Elhafeez HA, Sayed D. Parathormone–25(OH)-vitamin D axis and bone status in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2011;12:536–46.
13. Huynh T, Greer R, Nyunt O, Bowling F, Cowley D, Leong GM, et al. The association between ketoacidosis and 25(OH)-vitamin D3 levels at presentation in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2009;10:38–43.
14. Carnevale V, Romagnoli E, D'Erasmus E. Skeletal involvement in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 2004;20:196–204.