



Tip 1 Diyabet Tanısı Alan Çocuklarda D Vitamini Durumu ve Klinik Başvuru Özellikleri ile İlişkisi

Vitamin D Status and Its Relationship with Clinical Presentation Characteristics in Children with the Diagnosis of Type 1 Diabetes

● Ajda MUTLU MIHÇIOĞLU¹, ● Şükrü HATUN²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu çalışma, diyabet insidansının artması ve D vitamininin ekstra osseöz etkilerini ortaya koyması nedeniyle D vitamini eksikliği ile tip 1 diyabet arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya yeni tanı almış tip 1 diyabetli 80 hasta ve sistemik hastalığı olmayan 30 hasta dahil edildi. Her iki gruptan da serum 25-hidroksivitamin D (25-OHD), parathormon (PTH), kalsiyum (Ca), fosfor (P) ve alkalin fosfataz (ALP) örnekleri alındı. Diyabetik gruptan kan gazı parametreleri de alındı. Gebelik ve bebeklikte D vitamini kullanımı, hastaların annelerinden karşılıklı görüşme ile öğrenildi.

Bulgular: 25-OHD düzeyi diyabetik grupta kontrollere göre daha düşüktü (sırasıyla $24,43 \pm 16,25$ ng/mL, $34,55 \pm 15,03$ ng/mL, $p=0,001$), ancak mevsimsel değişkenlik dikkate alındığında fark anlamlı değildi ($33,44 \pm 17,23$ ng/mL, $34,55 \pm 15,03$ ng/mL, $p>0,05$). D vitamini düzeyleri ketoasidoz olan gruplar ve olmayan grup arasında benzerdi ($p>0,05$, hepsi için). Asidoz olan ve olmayan grupta tanı anında Ca, P, ALP ve PTH düzeyleri de benzerdi ($p>0,05$, hepsi için). Gebelik ve bebeklik döneminde D vitamini kullanımı ile tip 1 diyabet gelişimi arasındaki ilişki diyabetli ve kontrol grupları arasında benzerdi ($p>0,05$).

Sonuç: D vitamini eksikliği/yetersizliğinin diyabet gelişimi ve başvuru anındaki klinik durum üzerinde anlamlı bir etkisi saptanmamıştır. Bebeklik döneminde ve gebelikte D vitamini alımı diyabetin ilerlemesine karşı koruyucu bir etki göstermemiştir. Bu nedenle D vitamini ve tip 1 diyabet ilişkisi hakkında kesin bir sonuca varmak mümkün görünmemektedir.

Anahtar Kelimeler: Tip 1 diyabet, diyabetik ketoasidoz, D vitamini

ABSTRACT

Aim: This study is conducted to examine the correlation between vitamin D deficiency and type 1 diabetes since diabetes incidence is rising and recent studies have revealed extra osseous effects of vitamin D.

Materials and Methods: Eighty patients with newly diagnosed type 1 diabetes and 30 patients with no systemic disease were included in the study. Serum 25-hydroxyvitamin D (25-OHD), parathormone (PTH), calcium (Ca), phosphorus (P), and alkaline phosphatase (ALP) samples were obtained from both groups. Blood gas parameters were also obtained from the diabetic group. Information concerning vitamin D usage during pregnancy and infancy was acquired through personal interviews with patient's mothers.

Results: 25-OHD levels were lower in the diabetic group than in the controls (24.43 ± 16.25 ng/mL vs. 34.55 ± 15.03 ng/mL, respectively, $p=0.001$), but the difference was not significant when seasonal variation was taken into consideration (33.44 ± 17.23 ng/mL, vs. 34.55 ± 15.03 ng/mL, $p>0.05$). Vitamin D levels were similar between the groups with ketoacidosis and non-acidotic group, $p>0.05$, for all). Ca, P, ALP and PTH levels were also similar at the time of diagnosis in the acidotic and non-acidotic groups ($p>0.05$, for all). The relationship between vitamin D use during pregnancy and infancy and the development of type 1 diabetes was similar between the diabetic and control groups ($p>0.05$).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Ajda MUTLU MIHÇIOĞLU, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 505 648 64 68 **E-posta:** ajdamutlu@yahoo.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-0143-4188

Geliş tarihi/Received: 24.08.2022 **Kabul tarihi/Accepted:** 24.11.2022

Conclusion: No significant effects of vitamin D deficiency/insufficiency on the development of diabetes and clinical status at admission was detected. Vitamin D intake in infancy and pregnancy exhibited no protective effect against the progression of diabetes. Therefore, it does not seem possible to reach a definitive conclusion about the relationship of vitamin D and type 1 diabetes.

Keywords: Type 1 diabetes, diabetic ketoacidosis, vitamin D

GİRİŞ

Çocuklarda tip 1 diyabet insidansı giderek artan en yaygın kronik hastalıklardan biridir. Bilim ve teknolojiadaki gelişmelere rağmen, tip 1 diyabetin etiopatogenezinde rol oynayan faktörler her açıdan hala tam olarak anlaşılamamıştır. Bu, tip 1 diyabet ile ilgili daha ileri çalışmaların yapılmasını teşvik etmiştir. Buna göre araştırmalar, tip 1 diyabetin patogenezinde rol oynayan genetik faktörleri ve genetik faktörlerin varlığında hastalığı tetikleyen çevresel faktörleri araştırmıştır¹.

D vitamini eksikliği diyabet patogenezinde çevresel bir faktör olarak suçlanmaktadır^{1,2}. D vitamini ve tip 1 diyabet arasındaki ilişkiye dair birçok güncel araştırmaya ek olarak, vitamin D reseptörü devre dışı bırakılmış fareler üzerinde yapılan çalışmalardan elde edilen bilgiler, böyle bir ilişkinin olasılığını güçlendirmiştir. D vitamini reseptörü devre dışı olan veya D vitamini eksikliği olan genel olarak normal olgularda, bağışıklık sisteminin tetikleyici faktörlerin varlığında tip 1 diyabet ve enflamatuvar barsak hastalığı gibi otoimmün hastalıkların gelişme riskini artırdığı gösterilmiştir³.

Son araştırmalar, tip 1 diyabetli hastalarda tanı anında düşük D vitamini seviyeleri gözlemlemiştir. D vitamini eksikliği, bağışıklık sistemi üzerindeki etkileri sonucu hücrel sitotoksositeye ve hücre yıkımına neden olmakta, insülin sentez ve sekresyonunu bozarak diyabete yol açmaktadır⁴. Ayrıca enfeksiyonlara zemin hazırlar ve diyabetik ketoasidoz (DKA) hastalarının başvurusunu kolaylaştırır. D vitamini eksikliği de DKA'ya eğilimi artırırken, DKA'daki asidoz ise 25-hidroksivitamin D'nin (25-OHD) aktif forma dönüşümünü ve D vitamini-bağlayıcı proteinlerin sentezini azaltarak D vitamini düzeylerinin düşmesine neden olur⁵.

D vitamininin diyabet patogenezindeki bu rolü ışığında, yeterli D vitamini düzeylerinin diyabet gelişimine karşı koruyucu rolü çalışmalarla araştırılmıştır. Araştırmalar, D vitamini destek programları ve bebeklerin hayatlarının ilk yılında D vitamini kullanmalarının önemi üzerine odaklanmıştır. Annelerin gebelikte D vitamini içeren takviyeleri kullanması erken bebeklik döneminde serum D vitamini düzeylerini de etkiler⁶.

Bu çalışmanın amacı, yeni tanı almış tip 1 diyabetli hastalarda D vitamini düzeylerini değerlendirmek ve başvuru sırasındaki klinik belirtilere göre D vitamini düzeylerinin etkilerini incelemektir. Bu çalışma, yeni tip 1 diyabet tanısı almış hastalarda başvuru anındaki D vitamini düzeylerini ve klinik başvuru özellikleri ile D vitamini düzeyleri arasındaki ilişkiyi

değerlendirmek ve gebelik sırasında annelerin ve bebeklerin yaşamın ilk yılında D vitamini alım durumunu değerlendirmek amacıyla diyabetik hasta grubu ile kontrol grubu arasında yapılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapıldı. Hasta grubu, 1 Mart 2009-1 Kasım 2010 tarihleri arasında 20 aylık sürede, yeni tanı almış tip 1 diyabet tanısıyla çocuk endokrinoloji ve diyabet polikliniklerine, çocuk kliniklerine veya çocuk acil servislerine başvuran 80 hastadan oluşturuldu. Kontrol grubu 1 Haziran 2010-1 Eylül 2010 tarihleri arasında yaz aylarında 3 ay boyunca çeşitli nedenlerle pediatri polikliniğine başvuran 30 hastadan oluşturuldu. Kontrol grubu D vitamini metabolizmasını etkileyebilecek kronik hastalığı olmayan (böbrek yetmezliği, karaciğer hastalığı, gastrointestinal rezeksiyon, hiperparatiroidizm vb.) ve bu metabolizmayı etkileyen ilaçları (fenitoin, fenobarbital, insülin ve tiroid hormonu gibi) kullanmayan hastalardan seçildi.

Bebeklik döneminde D vitamini kullanımını ve gebelik döneminde annenin D vitamini ve benzeri takviyeleri kullanımını araştıran bir anket yapıldı. Bebeklik döneminde D vitamini alımı, alım süresi ve kullanım düzenliliğine göre değerlendirildi.

Tüm hasta ve kontrollerde vücut kitle indeksleri (VKİ) [ağırlık (kg)/boy (m²)] hesaplandı.

Laboratuvar Ölçümleri

Tip 1 diyabet tanısı yeni konulan hastalarda venöz kan şekeri, kan keton ve kan gazı parametreleri çalışıldı. Hastalar DKA olanlar ve olmayanlar olarak iki gruba ayrıldı. DKA derecesi, pH değerlerine ve Uluslararası Pediatrik ve Ergen Diyabet Derneği'nin 2006-2007 konsensüs kurallarına göre değerlendirildi. pH <7,3 hafif DKA, pH <7,2 orta DKA ve pH <7,1 şiddetli DKA olarak sınıflandırıldı⁷.

Kalsiyum (Ca), fosfor (P), alkalen fosfataz (ALP), parathormon (PTH) ve 25-OHD düzeyleri hem hasta hem de kontrol gruplarında çalışıldı.

Amerikan Pediatri Akademisi ve Pediatrik Endokrinoloji Derneği tarafından tanınan 25-OHD referans değerleri, insan vücudundaki D vitamini durumunu değerlendirmek için kullanılmaktadır. Buna göre 25-OHD>100 ng/mL aşırılık, 20-

100 ng/mL yeterlilik (normal), 15-20 ng/mL yetersizlik, 5-15 ng/mL eksiklik, <5 ng/mL ise şiddetli eksiklik olarak kabul edildi⁸.

Çalışma için Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (protokol no: 24.02.09-(5/17), tarih: 21.03.2011-(1/6)). Çocuklardan ve ebeveynlerinden bilgilendirilmiş onam alındı.

İstatistiksel Analiz

Çalışma verileri Statistical Package for the Social Sciences 13.0 for Windows yazılımı kullanılarak analiz edildi. Değişkenlerin normal dağılımı, varyans homojenliği ve denek sayıları incelendi ve uygun testler uygulandı. Analizlerde Student's t-testi, Mann-Whitney U, ki-kare ve Kruskal-Wallis testleri kullanıldı. P<0,05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Yeni tanı almış tip 1 diyabetli 80 hasta çalışma (hasta) grubuna, 30 hasta ise kontrol grubuna dahil edildi. Tip 1 diyabetli hastalar ile kontrol grubu arasında VKİ dışında demografik özellikler açısından anlamlı fark bulunmadı (p=0,002). Ancak ortalama 25-OHD ve PTH değerleri iki grup arasında anlamlı farklılık gösterdi (p=0,001) (Tablo 1).

Kontrol grubu yaz aylarında araştırıldığı için, gruplar arasındaki farkın mevsimsel olup olmadığını belirlemek için bu grup

yaz aylarında teşhis edilen diyabetik hastalarla karşılaştırıldı. Ortalama 25-OHD düzeyi hasta grubunda 33,44±17,23 ng/mL, kontrol grubunda 34,55±15,03 ng/mL idi, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05). Ancak ortalama PTH değerleri hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık gösterdi (p=0,020) (Tablo 2).

Tip 1 diyabetli hastalar ile kontrol grubu arasında yaşamın ilk yılında ve gebelikte düzenli D vitamini alma oranları benzerdi (p>0,05) (Tablo 3).

D vitamini düzeyleri ile pH, HCO₃, ozmolarite, Na değerleri veya semptomların süresi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (p>0,05) (Tablo 4).

Başvuru anındaki klinik bulgular ile D vitamini düzeyleri arasındaki ilişki açısından bakıldığında 25 (%31) hastada hafif DKA, 10 (%12,5) hastada orta DKA, 13 (%16) hastada şiddetli DKA görüldü ve 32 (%40) hastada metabolik asidoz gelişmedi. Ortalama 25-OHD, hastaların %26'sında <15 ng/mL ve hastaların %21'inde 15-20 ng/mL idi. Serum konsantrasyonlarına göre D vitamini düzeyleri sınıflandırıldığında hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Çalışmamızda D vitamini düzeyleri <15 ng/mL olan 14 hastada asidoz vardı ve asidozlu 34 hastada D vitamini düzeyi >15 ng/mL idi. Tip 1 diyabetli hastalarda ortalama 25-OHD<15 ng/mL olan hastalar ile ortalama 25-OHD>15 ng/mL olanlarda metabolik asidoz varlığı oranı değerleri de benzerdi (p>0,05) (Tablo 5).

Tablo 1. Hasta ve kontrol gruplarında demografik özellikler ile Ca, P, ALP, 25-OHD ve PTH parametrelerinin karşılaştırılması

	Tip 1 diyabetli hastalar Sayı / (%)	Kontroller* Sayı / (%)	p
Cinsiyet			
Erkek	44 / (55,0)	15 / (50,0)	
Kadın	36 / (45,0)	15 / (50,0)	>0,050
Yaş			
<5 yıl	21 / (26,2)	10 / (33,3)	
5-10 yıl	25 / (31,2)	8 / (26,6)	
10-15 yıl	32 / (40,0)	9 / (30,0)	
>15 yıl	2 / (2,5)	3 / (10,0)	
Ortalama yaş (yıl)	8,38±4,25	8,45±5,39	>0,050
VKİ	16,08±2,90	18,72±5,68	=0,002
Ca (mg/dL)	9,41±0,58	9,65±0,50	0,970
P (mg/dL)	4,26±1,01	4,62±0,60	0,690
ALP (U/L)	231,76±99,31	203,57±110,77	0,142
25-OHD (ng/mL)	24,43±16,25	34,55±15,03**	0,001
PTH (pg/mL)	25,29±15,01	40,02±14,6**	0,001

*Kontrol grubunda araştırmalar yaz aylarında yapılmıştır.

**Normal dağılmadığı için Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Ca: Kalsiyum, P: Fosfor, ALP: Alkalen fosfat, 25-OHD: 25-hidroksivitamin D, PTH: Parathormon, VKİ: Vücut kitle indeksi

Tablo 2. Kontrollerle aynı mevsimde tanı alan tip 1 diyabetli hastalarda ortalama vitamin D ve PTH değerleri

	Tip 1 diyabetli hastalar (n=20)	Kontroller (n=30)	p
25-OHD (ng/mL)	33,44±17,23	34,55±15,03	>0,050
PTH (pg/mL)	28,87±20,28	40,02±14,65	0,020*

*Mann-Whitney U test, Student's t-test.

25-OHD: 25-hidroksivitamin D, PTH: Parathormon

Tablo 3. Hayatın ilk yılında ve gebelikte düzenli D vitamini alımının değerlendirilmesi

	Tip 1 diyabetli hastalar Sayı / (%)	Kontroller Sayı / (%)	p
1. yılda düzenli D vitamini alımı (Evet)	29 / (44,6)	15 / (68,1)	>0,050
1. yılda düzenli D vitamini alımı (Hayır)	36 / (55,4)	7 / (31,9)	>0,050
Hamilelik sırasında vitamin takviyeleri alımı (Evet)	35 / (51,5)	9 / (37,5)	>0,050
Hamilelik sırasında vitamin takviyeleri alımı (Hayır)	33 / (48,5)	15 / (62,5)	>0,050

DKA durumu ile 25-OHD, Ca, P, ALP veya PTH arasındaki ilişki açısından hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 6).

TARTIŞMA

D vitamini eksikliği insidansının artmasıyla birlikte artan tip 1 diyabet insidansı da D vitamini eksikliğinin tip 1 diyabet patogenezinde potansiyel bir faktör olabileceği fikrini desteklemektedir. Buna göre konu ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Tip 1 diyabet ve D vitamini ilişkisine dair hayvan çalışmalarından elde edilen veriler en yaygın olarak obez olmayan diyabetik (NOD) farelerden elde edilmiştir³. Mathieu ve Badenhoop⁹, aktif D vitamini analogları kullandıktan sonra NOD farelerinde 200 gün sonra otoimmün diyabet insidansının %56'dan %8'e düştüğünü göstermiştir. Zella ve DeLuca¹⁰ bir D vitamini analogu olan Ro-262198'in tip 1 diyabetin kontrolünde etkili olduğunu ve hastalığın klinik görünümünde düzelme sağladığına dair benzer sonuçlar bildirmiştir. Uzun kış ayları boyunca soğuk bir iklime sahip bir kuzey ülkesi olan Finlandiya'da, tip 1 diyabet insidansı 18/100.000 idi ve 1964'ten

önce önerilen D vitamini dozu 4500 İU/gün iken, 1965'de profilaksi dozu 2000 İU/gün'e düşürülmüştür. 2005 yılında tip 1 diyabet insidansının 64/100.000 olarak hesaplanması sonucu formüllerin içeriğine D vitamini eklenmiş ve insidanda düşüş görülmeye devam etmiştir¹¹. Infante ve ark.¹² ayrıca D vitamini düzeyleri ile tip 1 diyabet prevalansı arasında ters bir ilişki olduğunu ileri sürmüşlerdir. Ancak, Reinert-Hartwall ve ark.¹³ bu bulguların dolaşımdaki 25-OHD'nin beta hücre otoimmünite düzenleyicisi olarak çok önemli bir rolünü desteklemediğini belirtmişlerdir.

Pozzilli ve ark.¹⁴ yeni tanı almış 88 pediatrik diyabet hastasında 25-OHD düzeyinin sağlıklı çocuklara göre daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada hem kış hem de yaz aylarında D vitamini seviyeleri düşüktü, bu nedenle D vitamini seviyelerini etkileyen mevsimsel faktörler dışlandı. Littorin ve ark.¹⁵ İsveç'te yeni tanı almış diyabetik ergenlerde tanı anında düşük 25-OHD düzeyi gözlemlenmiştir. Yazarlar, 2000 yılında Katar'da yaptıkları bir çalışmada, yaşam tarzı ve beslenme faktörleri nedeniyle çocuklarda D vitamini eksikliği sık görülmesine rağmen, tip 1 diyabetli çocuklarda şiddetli eksikliğin daha sık

Tablo 4. D vitamini düzeyleri ile kan gazı ve biyokimyasal parametreler ve semptomların süresi arasındaki ilişkiler

	D vitamini			
	Normallik ya da aşırılık (n=42)	Yetersizlik (n=17)	Eksiklik veya şiddetli eksiklik (n=21)	p
pH	7,24±0,13	7,25±0,18	7,23±0,14	p>0,050
HCO ₃ (mg/dL)	12,63±6,62	14,35±7,21	13,41±6,23	p>0,050
Ozmolarite (osm)	293,98±10,62	296,74±10,58	296,92±9,82	p>0,050
Na (mEq/L)	137±4,7	137,4±4,2	137±4,0	p>0,050
Semptomların süresi (gün)	23,90±23,27	33,00±24,38	36,43±26,86	p>0,050

HCO₃: Bikarbonat, Na: Sodyum

Tablo 5. Kontrollerle karşılaştırıldığında tip 1 diyabetli hastalarda D vitamini seviyelerine göre başvuru anında klinik belirtiler

Tip 1 diyabetli hastalar						Kontroller	p
25-OHD (ng/mL)	Asidoz yok / (%)	Hafif DKA n / (%)	Orta DKA n / (%)	Şiddetli DKA n / (%)	Toplam n / (%)	Toplam n / (%)	
25-OHD>20	16 / (38,1)	12 / (28,6)	8 / (19,0)	6 / (14,3)	42 / (53)	26 / (86,6)	>0,050
25-OHD 15-20	9 / (52,9)	5 / (29,4)	-	3 / (17,6)	17 / (21)	2 / (6,7)	>0,050
25-OHD<15	7 / (33,3)	8 / (38,1)	2 / (9,5)	4 / (19,0)	21 / (26)	2 / (6,7)	>0,050
Toplam	32 / (40)	25 / (31)	10 / (12,5)	13 / (16)	80 / (100)	30 / (100)	>0,050

25-OHD: 25-hidroksivitamin D, DKA: Diyabetik ketoasidoz, n: Sayı

Tablo 6. Tip 1 diyabetli hastalarda başvuru anındaki klinik tablo ile vitamin D, Ca, P, ALP, PTH arasındaki ilişkiler

DKA durumu	25-OHD (ng/mL)	Ca (mg/dL)	P (mg/dL)	ALP (U/L)	PTH (pg/mL)
Hafif (n=25)	22,86±13,42	9,21±0,52	4,16±0,22	185,32±67	23,38±11,67
Orta (n=10)	24,90±10,19	9,55±0,64	4,29±0,92	297,30±128,93	25,60±24,03
Şiddetli (n=13)	23,14±15,54	9,49±0,81	3,39±1,43	253,92±141,51	18,53±10,57
DKA yok (n=32)	26,03±20,12	9,48±0,54	4,70±0,85	229,92±76,34	28,32±14,18
p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

ALP: Alkalen fosfataz, Ca: kalsiyum, DKA: Diyabetik ketoasidoz, P: fosfor, 25-OHD: 25-hidroksivitamin D, PTH: Parathormon

görüldüğünü belirtmişlerdir¹⁶. Svoren ve ark.¹⁷ yeni tanı almış tip 1 diyabetli 128 hastanın %61'inde D vitamini yetersizliği, %15'inde D vitamini eksikliği bildirmiştir. Franchi ve ark.¹⁸ de yaptıkları çalışmada tip 1 diyabet başlangıcında D vitamini düzeylerinin mevsimsel değişiklik göstermeden düşük olduğunu belirtmişlerdir.

Bizim çalışmamızda da 25-OHD düzeyleri diyabetik hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü. Ancak diyabetik hasta grubundan yıl boyunca, kontrol grubundan ise sadece D vitamini sentezinin en yüksek olduğu yaz aylarında kan örnekleri alındı. Kontrol grubundaki yüksek D vitamini düzeylerinin mevsimsel olup olmadığını açıklığa kavuşturmak için, kontrol grubu ile aynı dönemde teşhis edilen diyabetik hastalar arasındaki D vitamini düzeylerini karşılaştırdık ve iki grup arasında ortalama D vitamini düzeylerinin aynı sezonda benzer olduğu bulundu.

Bierschenk ve ark.¹⁹, ABD'nin güneşli bir bölgesi olan Florida'da yaşayan 415 kişiyi analiz etti. Katılımcılar 153 kontrol, 46 yeni tanı almış tip 1 diyabet hastası, tip 1 diyabet tanısıyla takip edilen 110 hasta (tanıdan itibaren ≥ 5 ay) ve diyabetik hastaların 106 birinci derece akrabasından oluşmaktaydı. Kontrol grubu, yeni tanı almış diyabetik hastalar, diyabet nedeniyle takip edilen hastalar ve birinci derece akrabalar arasında 25-OHD düzeyinde anlamlı fark bulunmadı. Dört çalışma grubunun hepsinde ortalama 25-OHD düzeyi 30 ng/mL'nin altındaydı. Bu nedenle düşük serum 25-OHD düzeylerinin tip 1 diyabet ile ilişkili olduğu düşünülmemiştir¹⁹. 2010 yılında Türkiye'de Kocaeli ilinde takip edilen 120 tip 1 diyabetli hasta üzerinde yapılan çalışmada ortalama 25-OHD düzeyi $25,6 \pm 16,2$ (ng/mL) (4,6-101), ortalama tanıdan itibaren geçen süre $3,2 \pm 2,3$ (0,7-12,8) yıl olarak bulundu. Hastaların %36'sında D vitamini eksikliği veya yetersizliği mevcuttu²⁰. Bu bulgular sadece yeni tanı alan hastalarda değil, daha önce tanı almış hastalarda da D vitamini düzeylerinin düşük olduğunu gösterdi. Aynı ilde 2006 yılında 301 obez çocuk üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise D vitamini yetersizliği/eksikliği oranı %65,1 olarak saptanmıştır²¹. Yine aynı ilde 2002 yılında yapılan başka bir çalışmada ergenlik dönemindeki kızlar değerlendirilmiş, kırsal bölgelerde yaşayan hastaların %50'sinde, kentte yaşayanların ise %57'sinde D vitamini yetersizliği ve eksikliği bildirilmiştir²². Çalışmamıza katılanlar aynı zamanda Kocaeli ilinde ikamet etmekte olup, D vitamini yetersizliği/eksikliği oranı %47 olarak belirlenmiştir. Bu oranın 2011 yılında diyabetik hastalarda saptanan oranın biraz üzerinde, 2002 ve 2006 yıllarında diyabetik olmayanlarda saptanan oranın ise altında olması, D vitamini eksikliği/yetersizliğinin diyabet için ek bir risk faktörü olmadığı, prevalansının genel olarak çocuklar ve ergenler arasında yüksek olduğu fikrini destekler niteliktedir. Brody ve ark.²³ İsrailli gençlerin genelinde olduğu gibi tip 1 diabetes mellituslu İsrailli gençlerde D vitamini eksikliğinin büyük oranda yaygın olduğunu belirtmiş, D vitamini düzeyinin mevsimsellik,

giyim alışkanlıkları ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir²³. Mäkinen ve ark.²⁴ Finlandiya'da yaptıkları çalışmada serum D vitamini konsantrasyonlarının tip 1 diyabet gelişimi ile ilişkili olmadığı fikrini desteklemişlerdir. Simpson ve ark.²⁵, kendi popülasyonlarında çocukluk boyunca ne D vitamini alımının ne de 25-OHD düzeylerinin tip 1 diyabete ilerleme riski ile ilişkili olmadığını bildirmişlerdir.

Asidoz ile azalmış D vitamini seviyeleri arasındaki ilişki açısından, asidozun D vitamini fizyolojisini etkilediği gösterilmiştir. Azalan D vitamini seviyeleri, insülin sekresyonunu veya aktivitesini azaltır ve doğal bağırsıklığı değiştirerek DKA'lı hastaların ortaya çıkmasına neden olur²⁶⁻²⁸. Düşük 25-OHD seviyeleri, asidemi ile ilişkilendirilmiştir ve genellikle asidoz düzeldiğinde normale döner. Devidayal ve ark.²⁹ bu bilgiyi desteklemişler ve metabolik asidozun farklı mekanizmalarla D vitamini metabolizmasını değiştirebileceğini, düşük D vitamini düzeylerinin ise tip 1 diyabetli asidozlu çocukların başvuruunda rol oynayabileceğini belirtmişlerdir. Franchi ve ark.¹⁸ DKA'da asidozu olmayanlara göre daha düşük D vitamini seviyeleri bildirmişlerdir. Al-Zubeidi ve ark.³⁰ beyaz ırkta bile D vitamini eksikliği ve yetersizliğinin pediatrikte tip 1 diyabet başlangıcında yaygın olduğunu, DKA'lılarda daha kötü olduğunu belirtmişlerdir. Avustralya'dan Huynh ve ark.⁵ Temmuz 2006-Aralık 2007 tarihleri arasında 64 çocukta metabolik asidoz ile tanı anındaki 25-OHD düzeyi arasındaki ilişkiyi araştırdılar. Bu hastaların 14'ünde 25-OHD düzeyi 50 nmol/L'nin (20 ng/mL) altındaydı. Bu 14 çocuktan 12'sinde metabolik asidoz mevcutken, ikisinde tanı anında metabolik asidoz yoktu, geri kalan D vitamini düzeyi normal olanlar 50 hastada metabolik asidoz mevcuttu. Biri dışında tüm olgularda asidoz düzeldiğinde 25-OHD düzeyi normale döndü. Yazarlar, bu hastadaki düşük D vitamini düzeylerini dini nedenlerle güneş ışığına az maruz kalmaya bağladılar⁵.

Çalışmamızda 48 hasta metabolik asidoz, 25 (%31) hasta hafif DKA, 10 (%12,5) hasta orta DKA ve 13 (%16,5) hasta şiddetli DKA ile başvurdu. Bu gruplar arasında tanı anında ölçülen 25-OHD düzeyleri açısından anlamlı fark izlenmedi. Benzer ilk ortalama D vitamini seviyeleri, ortalama D vitamini seviyelerinin, Huynh ve ark.⁵ tarafından yapılan önceki çalışmaya benzer şekilde, başvuru şekline bağımsız olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, asidozun varlığı veya yokluğu ve asidoz derecesinin D vitamini seviyeleri ile ilişkili olmadığı sonucuna varılabilir.

İntrauterin dönem ve yaşamın ilk yıllarının diyabet gelişimi için önemli olduğu gösterilmiştir. Bebeklerdeki D vitamini durumu, gebelik sırasında annelerdeki D vitamini durumunu yansıtır⁶. Yaşamın ilk yılı anne sütüyle beslemenin ağırlıklı olduğu ve sonrasında ek besinlere geçişin olduğu bir dönemdir ve bu dönemde D vitamini takviyesi önemlidir. Kapsamlı çalışmalarla bu nedenle her iki dönem de araştırılmıştır. İsveç'te Güneydoğu İsveç'teki Tüm Bebekler (ABIS) çalışmasında, Brekke ve Ludvigsson³¹ bebeklik ve gebelikte D vitamini takviyesi

kullanımı ile bir yaş ve 2,5 yaşındaki bebeklerde tip 1 diyabet arasındaki ilişkiyi ve diyabete bağlı otoimmünite ile korelasyonu araştırmışlardır. Bu çalışma 16.070 bebeği içeriyordu ve bir yaşında 11.081 hasta ve 2,5 yaşında 8.805 hasta ile tamamlanmıştır. İzlem sonunda bir yaşındaki çocukların dördü ve 2,5 yaşındaki bebeklerin 22'sinde diyabet gelişmiştir. Bebeklik döneminde 10 mcg (400 IU) D vitamini içeren takviyeler alan hastalar arasında 1 ve 2,5 yaşındaki çocuklarda otoantikor gelişimi açısından anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Ancak anneleri gebelikte D vitamini takviyesi kullanan bir yaşındaki bebeklerde diyabete bağlı otoimmünitede azalma saptanırken, 2,5 yaşında korelasyon görülmedi. Yazarlar, koruyucu etkinin neden 1 yaşında görülüp 2,5 yaşında görülmediği konusunda net bir neden öne süremediler. Granfors ve ark.³² ABIS çalışmasının devamı niteliğindeki çalışmalarında, annenin gebelikte D vitamini içeren multivitamin takviyesi kullanmasının Güneydoğu İsveç'te 14-16 yaş altı çocuklarda tip 1 diyabet gelişme riski ile ilişkili olmadığını bildirmişlerdir. Hyppönen ve ark.'nın³³ 2001 yılında Kuzey Finlandiya'da yaptıkları çalışmada da D vitamini ve diyabet ilişkisi araştırılmıştır. D vitamini alımının sıklığı ve dozu ile diyabetin ilerlemesi arasındaki ilişki 30 yıllık takipten sonra kaydedilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları, dozdan bağımsız olarak ve düzenli kullanımla D vitamini takviyesi alan hastalarda tip 1 diyabet insidansının daha düşük olduğunu göstermiştir. Annesi gebelikte D vitamini kullanan tip 1 diyabetli hastalar ile kontrol grubu arasında anlamlı fark yoktu³³. EURODIAB Alt Çalışma 2 Çalışma Grubu³⁴, 820 diyabetik çocuk ve 2335 kontrolün katılımıyla D vitamini ve diyabet arasındaki ilişkiyi araştırdılar. Gebelikte ve yaşamın ilk yılında D vitamini kullanımı değerlendirildi. Hastalar 15 yıllık takip sonrasında değerlendirildi. Bebeklik döneminde D vitamini alan çocuklarda diyabet riskinin 1/3 oranında azaldığı, gebelik döneminde annesi D vitamini alan bireylerde ise tip 1 diyabet riskinin daha da düşük olduğu saptandı. Çalışmamızda gebelikte ve yaşamın ilk yılında D vitamini takviyesi kullanım oranlarının hasta ve kontrol grupları arasında benzer olması diyabet gelişimine etkisinin olmadığını göstermektedir.

Bu bulgular, daha önce belirtilen bulgulardan farklıydı, ancak Thorsen ve ark.³⁵ ile uyumluydu. Çalışmalarını, rahimde veya erken çocukluk döneminde 25-OHD seviyesinin rolü ve daha sonra tip 1 diyabet gelişme riski hakkında daha fazla araştırma yapılması gerektiği önerisiyle tamamlamışlardır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

D vitamini ve tip 1 diyabet ilişkisini daha net değerlendirebilmek için daha fazla hastaya ihtiyaç olması çalışmanın temel kısıtlılığıdır.

SONUÇ

D vitamini eksikliği/yetersizliğinin diyabet gelişimi veya metabolik asidoz gibi başvuru anındaki klinik durum üzerinde

önemli bir etkisi olmamıştır. Metabolik asidozun D vitamini, Ca, P, ALP veya PTH seviyeleri üzerinde etkisi yoktur. Bebeklik ve gebelikte D vitamini alımı, diyabetin ilerlemesine karşı koruyucu bir etki göstermemiştir. Bu nedenle, D vitamini eksikliğinin genelde ve diyabetik çocuklarda da yüksek prevalansı nedeniyle, D vitamini ile tip 1 diyabet ilişkisi hakkında kesin bir sonuca varmak mümkün görünmemektedir.

Sunulduğu Kongre ve Not: Bu makale ile ilişkili 'Tip 1 Diyabet Tanısı Alan Çocuklarda D Vitamini Durumu ve Klinik Başvuru Özelliklerinin Değerlendirilmesi' isimli sözlü sunum, 29 Eylül-2 Ekim 2022'da 2. Doğu Pediatri Kongresi'nde Diyarbakır'da yapılmıştır. Bu makalede yapılan çalışma 'Tip 1 Diyabet Tanısı Alan Çocuklarda D Vitamini Durumu ve Klinik Başvuru Özellikleri ile İlişkisi' başlığı ile Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi olarak 1. yazar tarafından yapılmıştır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır [protokol no: 24.02.09-(5/17), tarih: 21.03.2011-(1/6)].

Hasta Onayı: Çocuklardan ve ebeveynlerinden bilgilendirilmiş onam alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: A.M.M., Ş.H., Konsept: A.M.M., Ş.H., Dizayn: A.M.M., Ş.H., Veri Toplama veya İşleme: A.M.M., Analiz veya Yorumlama: A.M.M., Ş.H., Literatür Arama: A.M.M., Yazan: A.M.M., Ş.H.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Alemzadeh R, Wyatt TD. Diabetes Mellitus in Children. In: Behrman ER, Kliegman MR, Jenson BH, Stanton FB, Nelson Textbook of Pediatrics, 18th Edition. Saunders Elsevier, USA 2007;chapter 590:2404-25.
2. Virtanen SM, Knip M. Nutritional risk predictors of beta cell autoimmunity and type 1 diabetes at a young age. Am J Clin Nutr. 2003;78:1053-67.
3. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. Endocr Rev. 2008;29:726-76.
4. Luong Kv, Nguyen LT, Nguyen DN. The role of vitamin D in protecting type 1 diabetes mellitus. Diabetes Metab Res Rev. 2005;21:338-46.
5. Huynh T, Greer RM, Nyunt O, Bowling F, Cowley D, Leong GM, et al. The association between ketoacidosis and 25(OH)-vitamin D levels at presentation in children with type 1 diabetes mellitus. Pediatr Diabetes. 2009;10:38-43.

6. Stene LC, Ulriksen J, Magnus P, Joner G. Use of cod liver oil during pregnancy associated with lower risk of Type 1 diabetes in the offspring. *Diabetologia*. 2000;43:1093-8.
7. Wolfsdorf J, Craig ME, Daneman D, Dunger D, Edge J, Lee WR, et al. Diabetic ketoacidosis. *Pediatr Diabetes*. 2007;8:28-43.
8. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M; Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics*. 2008;122:398-417.
9. Mathieu C, Badenhop K. Vitamin D and type 1 diabetes mellitus: state of the art. *Trends Endocrinol Metab*. 2005;16:261-6.
10. Zella JB, DeLuca HF. Vitamin D and autoimmune diabetes. *J Cell Biochem*. 2003;88:216-22.
11. Mohr SB, Garland FC, Garland CF, Gorham ED, Ricordi C. Is there a role of vitamin D deficiency in type 1 diabetes of children? *Am J Prev Med*. 2010;39:189-90.
12. Infante M, Ricordi C, Sanchez J, Clare-Salzler MJ, Padilla N, Fuenmayor V, et al. Influence of Vitamin D on Islet Autoimmunity and Beta-Cell Function in Type 1 Diabetes. *Nutrients*. 2019;11:2185.
13. Reinert-Hartwall L, Honkanen J, Härkönen T, Ilonen J, Simell O, Peet A, et al. No association between vitamin D and β -cell autoimmunity in Finnish and Estonian children. *Diabetes Metab Res Rev*. 2014;30:749-60.
14. Pozzilli P, Manfrini S, Crinò A, Picardi A, Leomanni C, Cherubini V, et al. Low levels of 25-hydroxyvitamin D3 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 in patients with newly diagnosed type 1 diabetes. *Horm Metab Res*. 2005;37:680-3.
15. Littorin B, Blom P, Schölin A, Arnqvist HJ, Blohmé 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;49:2847-52.
16. Retraction Statement. Paper by Bener A, Alsaied A, Al-Ali M, Hassan AS, Basha B, Al-Kubaisi A, Abraham A, Mian M, Guiter G and Tewfik I, entitled 'Impact of lifestyle and dietary habits on hypovitaminosis D in type 1 diabetes mellitus and healthy children from Qatar, a sun-rich country' *Ann Nutr Metab*. 2008;53:215-22.
17. Svoren BM, Volkening LK, Wood JR, Laffel LM. Significant vitamin D deficiency in youth with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr*. 2009;154:132-4.
18. Franchi B, Piazza M, Sandri M, Mazzei F, Maffei C, Boner AL. Vitamin D at the onset of type 1 diabetes in Italian children. *Eur J Pediatr*. 2014;173:477-82.
19. Bierschenk L, Alexander J, Wasserfall C, Haller M, Schatz D, Atkinson M. Vitamin D levels in subjects with and without type 1 diabetes residing in a solar rich environment. *Diabetes Care*. 2009;32:1977-9.
20. Mutlu A, Mutlu GY, Özsu E, Çizmecioglu FM, Hatun Ş. Vitamin D deficiency in children and adolescents with type 1 diabetes. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2011;3:179-83.
21. Çizmecioglu FM, Etiler N, Görmüş U, Hamzaoglu O, Hatun Ş. Hypovitaminosis D in obese and overweight schoolchildren. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2008;1:89-96.
22. Hatun S, Islam O, Cizmecioglu F, Kara B, Babaoglu K, Berk F, Gökalp AS. Subclinical vitamin D deficiency is increased in adolescent girls who wear concealing clothing. *J Nutr*. 2005;135:218-22.
23. Brody J, Pinhas-Hamiel O, Landau Z, Adar A, Bistrizter T, Rachmiel M. Vitamin D status in Israeli pediatric type 1 diabetes patients: the AWeSoMe Study Group experience and literature review. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2020;33:323-30.
24. Mäkinen M, Mykkänen J, Koskinen M, Simell V, Veijola R, Hyöty H, et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations in Children Progressing to Autoimmunity and Clinical Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:723-9.
25. Simpson M, Brady H, Yin X, Seifert J, Barriga K, Hoffman M, et al. No association of vitamin D intake or 25-hydroxyvitamin D levels in childhood with risk of islet autoimmunity and type 1 diabetes: the Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *Diabetologia*. 2011;54:2779-88.
26. Kawashima H, Kraut JA, Kurokawa K. Metabolic acidosis suppresses 25-hydroxyvitamin in D3-1 α -hydroxylase in the rat kidney. Distinct site and mechanism of action. *J Clin Invest*. 1982;70:135-40.
27. Kraut JA, Gordon EM, Ransom JC, Horst R, Slatopolsky E, Coburn JW, et al. Effect of chronic metabolic acidosis on vitamin D metabolism in humans. *Kidney Int*. 1983;24:644-8.
28. Grant WB. Hypothesis--ultraviolet-B irradiance and vitamin D reduce the risk of viral infections and thus their sequelae, including autoimmune diseases and some cancers. *Photochem Photobiol*. 2008;84:356-65.
29. Devidayal, Singh MK, Sachdeva N, Singhi S, Attri SV, Jayashree M, et al. Vitamin D levels during and after resolution of ketoacidosis in children with new onset Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2013;30:829-34.
30. Al-Zubeidi H, Leon-Chi L, Newfield RS. Low vitamin D level in pediatric patients with new onset type 1 diabetes is common, especially if in ketoacidosis. *Pediatr Diabetes*. 2016;17:592-8.
31. Brekke HK, Ludvigsson J. Vitamin D supplementation and diabetes-related autoimmunity in the ABIS study. *Pediatr Diabetes*. 2007;8:11-4.
32. Granfors M, Augustin H, Ludvigsson J, Brekke HK. No association between use of multivitamin supplement containing vitamin D during pregnancy and risk of Type 1 Diabetes in the child. *Pediatr Diabetes*. 2016;17:525-30.
33. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet*. 2001;358:1500-3.
34. Vitamin D supplement in early childhood and risk for Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. *Diabetologia*. 1999;42:51-4.
35. Thorsen SU, Mortensen HB, Carstensen B, Fenger M, Thuesen BH, Husemoen LL, et al. No difference in vitamin D levels between children newly diagnosed with type 1 diabetes and their healthy siblings: a 13-year nationwide Danish study. *Diabetes Care*. 2013;36:e157-8.