

فيتامين د في مرضى السكري- النوع الأول (Type1 DM) وعلاقته بالسكر الصيامي (FBS) والهيموجلوبين السكري (HbA1c)

مُحَمَّد علي الغزال، مُحَمَّد حسين بن حسن ، مُحَمَّد أحمد معافي، عمر قرواش

كلية التقنية الطبية جامعة مصراتة

الملخص Abstract

مرض السكري النوع الأول (Diabetes mellitus type1) يعرف بمرض السكري المعتمد على الأنسولين حيث يتميز هذا المرض بوجود تدمير مناعي تلقائي (Autoimmune) لخلايا بيتا (Beta cells) المنتجة للإنسولين في البنكرياس. أجريت هذه الدراسة لتقييم معدل مستويات فيتامين د لدى مرضى السكري من النوع الأول ومقارنتها بالأصحاء وإيجاد العلاقة بين مستويات الفيتامين وكل من مستويات السكر التراكمي (HbA1c) والسكر الصيامي (FBS) في مرضى السكري. شملت مجموعة الدراسة على 93 طفل ومراهق مصاب بالسكري من النوع الأول من المترددين على مستشفى مصراتة لعلاج مرض السكري والغدد الصماء و36 أصحاء من نفس العمر كمجموعة تحكمية وتمت المقارنة بين المجموعتين في معدل فيتامين د كما تمت المقارنة بين معدلات فيتامين د والسكر الصيامي والهيموجلوبين السكري في مجموعة مرضى السكري. أشارت نتائج الدراسة إلى أن معدل فيتامين د كان منخفضاً وبشكل واضح في المرضى (9,15 ± 16,95 نانوجرام / ملل) مقارنة بالأصحاء (2.16 ± 33,65 نانوجرام / ملل) وكان الفرق ذو دلالة إحصائية معنوية (P<0.05) ، وتراوحت معدلات فيتامين د في المرضى ما بين نقص (72%) وغير كافي (15,1%) وطبيعي (12,9%) بينما في الأصحاء كانت كل العينات طبيعية. نتائج الدراسة بينت أيضاً عدم وجود علاقة معنوية بين الفيتامين د وكل من السكر الصيامي والهيموجلوبين السكري في مجموعة مرضى السكري. نستنتج من هذه الدراسة أهمية فيتامين د وعلاقته بمرضى السكري النوع الأول وأن الفيتامين يمكن أن يكون له دور في العلاج والوقاية من مرض السكري.

الكلمات الافتتاحية: فيتامين د ، السكري النوع الأول، السكر الصيامي ، والهيموجلوبين السكري

المقدمة Introduction

مرض السكري هو اضطراب استقلابي (Metabolic disturbance) يؤدي إلى ارتفاع مزمن في مستوى سكر الجلوكوز في الدم (Chronic hyperglycemia) نتيجة لضعف إفراز هرمون الأنسولين أو خلل في فعاليته أو الإثنين معاً، حيث يصنف إلى عدة أنواع ومنها النوع الأول والنوع الثاني وسكر الحمل وغيرها⁽¹⁾. يتميز هذا النوع الأول من المرض بوجود تدمير مناعي تلقائي (Autoimmune) لخلايا بيتا (Beta cells) المنتجة للإنسولين في البنكرياس ويعرف بمرض السكري المعتمد علي الأنسولين⁽⁴⁻¹⁾ حيث يصيب كل من الأطفال والبالغين⁽⁵⁾. ومن السمات المميزة لهذا النوع في الأطفال كثرة التبول (Polyuria) واحتمال حدوث مضاعفات كحموضة الدم الكيتونية (Diabetic ketoacidosis) وقد تكون أكثر تنوعاً في البالغين⁽⁶⁾. وقد وجد مؤخراً أن مصل عدد كبير من مرضى السكري المزمنين و المشخصين حديثاً من النوع الأول لديهم مستويات منخفضة من فيتامين د⁽⁷⁾. حيث يعتبر فيتامين د مهم جداً في عدة عمليات فسيولوجية يحتاجها الجسم كإمتصاص الكالسيوم والمناعة الطبيعية و المتكيفة (Innate and adaptive immunity) بالإضافة إلى الحفاظ على التوازن للعناصر (Homeostasis) لعدة أعضاء في جسم الإنسان⁽⁸⁾. ويصنع هذا الفيتامين في الكبد و الكليتان كما يمكن الحصول عليه من الغذاء ومن التعرض للشمس^(10,9). أفترحت الدراسات أن فيتامين د له ارتباط بمخاطر الإصابة والوقاية من مرض السكري النوع الأول كما له دور في تخفيف مضاعفات السكري^(12,11). صنفت معدلات فيتامين د في المصل إلى ثلاث مستويات، نقص (Deficiency) ويكون فيه المعدل أقل من 20 نانوجرام / مل، غير كافي (Insufficiency) ويكون فيه المعدل من 20 إلى 30 نانوجرام / مل، وطبيعي (Normal) حيث يكون فيه الفيتامين أكثر من 30 نانوجرام / مل⁽¹³⁾. تهدف هذه الدراسة إلى معرفة معدل مستويات فيتامين د لدى مرضى السكري من النوع الأول ومقارنتها بغير المرضى كما تهدف هذه الدراسة لإيجاد العلاقة بين معدل مستويات فيتامين د و مستويات السكر التراكمي (Glycated haemoglobin) و السكر الصيامي (Fasting blood sugar) في مرضى السكري ومجموعة الأصحاء.

المواد وطرائق العمل Materials and Methods

ثم جمع 93 عينة دم من الأطفال والمراهقين التي تتراوح أعمارهم من 4 إلى 17 سنة المتريدين على مستشفى مصراته لعلاج مرض السكري والغدد الصماء المصابين بمرض السكري من النوع الأول ؛ 55 عينة من الإناث و 38 عينة من الذكور وعدد 36 عينة من الأصحاء (الغير مصابين بمرض السكري) من نفس العمر كعينة تحكمية (Control)؛ 19 عينة من الذكور و 17 عينة من الإناث، و قد تم قياس مستوى فيتامين د (25-hydroxy vitamin D (25OHD) لكل من المرضى والأصحاء باستخدام اختبار التوهج الكهربائي (Electrochemiluminescence assay) الذي يعتمد على تنافسية الارتباط للبروتين (Protein binding competition)، حيث تم إجراء الاختبار على الجهاز كوباس إي 411 (Cobas e 411) صنع الماني وباستخدام محاليل حسب الطريقة المتبعة من الشركة المصنعة (Roche, Germany). كما تم إجراء اختبار الهيموجلوبين السكري المعتمد على قياس التعكر المناعي (Immuntubidimetrically) ، واختبار السكر الصيامي المعتمد على طريقة المرجعية الإنزيمية باستخدام إنزيم الهيكسوكينيز (Enzymatic reference method with hexokinase) على جهاز كوباس إنتقرا 400 (Cobas Integra 400) وباستخدام المحاليل الخاصة لكل اختبار حسب الطريقة المتبعة من الشركة المصنعة (Roche, Germany).

التحليل الإحصائي Statistical Analysis

تم استخدام برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الإجتماعية (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) حيث تم التعبير عن النتائج بواسطة المتوسط الحسابي \pm الانحراف المعياري (Mean \pm SD) ، حيث استخدم اختبار (Student's t-test) للتأكد من أهمية الفروق بين متوسطات قيم الفيتامين بين المجموعتين، كما استخدم اختبار بيرسون لتقييم معامل الارتباط (correlation) بين الفيتامين وكل من الهيموجلوبين السكري HbA1c و السكر الصيامي FBS والعمر والجنس . الدلالة الإحصائية المعنوية عرفت على أساس $P < 0.05$.

النتائج Results

أظهرت النتائج (جدول-1) أن كل العينات التحكومية تحتوي على مستوى طبيعي من فيتامين د حيث كان متوسط المعدل للفيتامين $33,65 \pm 2,16$ نانوجرام / ملل بينما متوسط معدل الفيتامين عند

المصابين بمرض السكري إنخفض عن المستوى الطبيعي وكان $9,15 \pm 16,95$ نانوجرام / ملل حيث تراوحت معدلاته بين نقص (72%) ومعدلات غير كافية (15,1%) وطبيعية (12,9%) ، هذه الفروق في مستويات فيتامين د بين المرضى و العينات التحكمية وجدت ذات دلالة إحصائية معنوية ($P < 0.05$). كما أظهرت النتائج أن متوسط معدل السكر الصيامي ومعدل الهيموجلوبين السكري للعينات التحكمية $27,31 \pm 103,75$ مليجرام / ديسيلتر و $3,36 \pm 3,54$ % على التوالي، بينما متوسط معدل السكر الصيامي للمصابين بمرض السكري $69,99 \pm 169,38$ مليجرام / ديسيلتر و متوسط معدل الهيموجلوبين السكري $9,35 \pm 2,25$ %.

جدول-1: متوسط مستويات فيتامين د والسكري في مرضى السكري والأصحاء

Variables (المتغيرات)	T1DM	Control
(Mean±SD)العمر	10.13±3.84	9.61±4.23
الجنس		
ذكر	38	19
أنثى	55	17
(Mean±SD) فيتامين د	16.95±9.15	33.65±2.16
مستويات فيتامين د		
طبيعي {عدد (%)}	12(12.9%)	36(100%)
غير كافي {عدد (%)}	14(15.1%)	
نقص {عدد (%)}	67(72%)	
(Mean±SD) السكر الصيامي	169±69.99	103.75±27.31
(Mean±SD) السكر الهيموجلوبيني	9.35±2.25	3.54±3.36

T1DM= Type1 diabetes mellitus

بينت النتائج عدم وجود ارتباط معنوي بين مستويات السكر الصيامي و الهيموجلوبين السكري و معدلات فيتامين د للعينات المرضية كما لا يوجد ارتباط معنوي في مستويات الفيتامين مع الجنس والعمر ($P > 0.05$).

المناقشة Discussion

يعتبر فيتامين د من الفيتامينات المهمة في عدة عمليات وظيفية كإمتصاص الكالسيوم والمناعة الفطرية والتكيفية والحفاظ على حالة التوازن للعناصر (Homeostasis) لعدة أعضاء في الجسم⁽⁸⁾، كما أن بعض الدراسات الحديثة إقترحت وجود ارتباط بين هذا الفيتامين و مرض السكري من النوع الأول^(14,15,16). نتائج هذه الدراسة بينت أن 72% من مرضى السكري من النوع الأول لديهم نقص في فيتامين د بينما لا يوجد أي نقص في الفيتامين في عينات الأصحاء (العينة التحكمية)، وهذه النسبة اختلفت من دراسة إلى أخرى حيث وصلت إلى 90,6% في قطر⁽¹⁷⁾ و 60,5% في سويسرا⁽⁷⁾ و 43% في استراليا⁽¹⁸⁾ وهبطت إلى 25% و 15% في كل من إيطاليا وأمريكا الشمالية على التوالي^(20,19). الفرق في متوسط معدلات الفيتامين بين مرضى السكري والعينات التحكمية في الدراسة الحالية وجد ذو دلالة إحصائية معنوية ($P < 0.05$)، وهذا يتفق مع عدة دراسات أجريت في سويسرا وإيطاليا والسعودية والهند وفرجينيا والكويت^(7,14,21,22,23,24) في حين لا تتفق مع دراسة أجريت في فلوريدا و أظهرت عدم وجود فرق معنوي في معدلات فيتامين د بين العينة التحكمية والمرضى المصابين بمرض السكري النوع الأول⁽²⁵⁾. عدة دراسات سابقة بينت وجود ارتباط عكسي بين مستويات فيتامين د والهيموجلوبين السكري في مرضى السكري النوع الأول^(26,27,14) وهذا لا يتفق مع الدراسة الحالية التي أظهرت عدم وجود علاقة بين الفيتامين و الهيموجلوبين السكري في حين إتفقت الدراسة الحالية في عدم وجود علاقة بين الفيتامين والهيموجلوبين السكري مع دراسات سابقة أخرى^(7,28,29). الدراسة الحالية إتفقت أيضا مع دراسة سابقة في مصر وأخرى أجريت على مرضى السكري النوع الثاني في إيران في عدم وجود علاقة بين الفيتامين وكل من العمر والجنس^(30,26) بينما لم تتفق مع دراسة أجريت في السويد والتي أظهرت فروق معنوية في معدل الفيتامين بين الذكور والإناث⁽²⁸⁾، كما بينت الدراسة عدم وجود علاقة بين الفيتامين والسكر الصيامي وهذا لا يتفق مع دراسة أخرى في إيران على البالغين لديهم مقدمات سكري (Prediabetes)⁽³¹⁾ وفي استراليا على نساء بعد سن اليأس⁽³²⁾.

من الأهمية معرفة تأثير مستويات فيتامين د المنخفضة في مرضى السكري من النوع الأول نظرا لإحتمالية تأثيره على ميكانيكية التحطم المناعي (Autoimmune destruction) خلايا بيتا الموجودة في البنكرياس بالإضافة إلى التأثير الإيجابي المحتمل لهذا الفيتامين في إفراز وحساسية الإنسولين^(34,33)، بهذا معرفة وضع الفيتامين في المرضى وخاصة المشخصين حديثا يمكن أن يساعد في الوقاية أو تأخير الإعتماد على الإنسولين بواسطة المكملات بالفيتامين أو نظائره. تعرض أجزاء كبيرة

من الجسم للشمس يعتبر ذو أهمية كبيرة في الحصول على الفيتامين ومن تم التقليل من انتشار وتطور مرض السكري من النوع الأول، حيث بينت دراسة في الكويت أن من أسباب نقص الفيتامين إرتداء الزي الشعبي الذي يحجب معظم أجزاء الجسم عن الشمس والذي بسببه يعزى الإنتشار الكبير لمرض السكري النوع الأول⁽²⁴⁾. الدراسة الحالية بالإضافة إلى الدراسات السابقة تبين الحاجة الملحة إلى توعية البشر بأهمية فيتامين د وعلاقته بمرض السكري الذي يشكل عبئ كبير على نظام الرعاية الصحية والمجتمع بصفة عامة. القيام بدراسة مستقبلية تحتوي على عدد أكبر من المرضى بالإضافة إلى تقييم تناولهم الغذائي للفيتامين وتعرضهم إلى الشمس ومدى تأثير مكملات الفيتامين على التحكم في السكري يمكن أن يعطي نتائج أكثر دقة في علاقة فيتامين د بمرض السكري النوع الأول.

الاستنتاج Conclusion

يستنتج من الدراسة الحالية أن معدلات فيتامين د في مرضى السكر من النوع الأول تكون منخفضة مقارنة بالناس الأصحاء وهذا الإنخفاض له دلالة إحصائية معنوية، كما يستنتج عدم وجود علاقة معنوية بين الفيتامين د وكل من السكر الصيامي والهيموجلوبين السكري والعمر والجنس. وبالرغم من أن دور الفيتامين د في تنظيم السكري غير مفهوم إلا أن الكم الهائل من الدراسات توضح أن الفيتامين يمكن أن يكون له دور في الوقاية وتطور مرض السكري من النوع الأول.

الشكر Acknowledgment

نتقدم نحن الباحثون بأسمى آيات الشكر والعرفان إلى الدكتور ضياء الدين الشيباني لما قدمه لنا من مساعدة في التحليلات الإحصائية لهذا البحث.

المراجع References

- 1- Kerner W and Bruckel J. Definition, Classification and diagnosis of diabetes mellitus. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2014; 122: 384–386
- 2- Lernmark A, Falorni A. Immune phenomena and events in the islets in insulin-dependent diabetes mellitus. In: Pickup

- JC, Williams G, eds. Textbook of Diabetes, 2nd ed. Oxford: Blackwell Science. 1997; 15.1–15.23.
- 3- Atkinson MA, McLaren NK. The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1994;31:1428–1436.
 - 4- Schranz DB, Lernmark A. Immunology in diabetes: an update. Diabetes Metab Rev. 1998;14:3–29.
 - 5- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care. 2017;40(Suppl. 1):S11–S24
 - 6- Dabelea D, Rewers A, Stafford JM, et al. Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the Search for Diabetes in Youth Study. Pediatrics. 2014;133:e938–e945
 - 7- Janner, M., et al. High prevalence of vitamin D deficiency in children and adolescents with type 1 diabetes. Swiss Med Wkly. 2010;140:w13091
 - 8- Khan QJ and Fabian CJ. How I Treat Vitamin D Deficiency. JOURNAL OF ONCOLOGY PRACTICE. 2010; 6(2):97–101
 - 9- Volpe SL. Vitamin D and Exercise Performance. ACSM's HEALTH & FITNESS JOURNAL. 2014;18(3):28–30
 - 10- Harris SS. Vitamin D and African Americans. The Journal of Nutrition. 2006; 136:1126–1129
 - 11- Mathieu C and Badenhop K. Vitamin D and type 1 diabetes: state of the art. Trends Endocrinol Metab 2005;16(6):261–6

- 12- Acharya Ab, and Halemani SS. ROLE OF VITAMIN D IN DIABETES MELLITUS. International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. 2016;7(5): 1881-1888
- 13- Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007; 357(3): 266-81
- 14- Savastio S, Cadario F, Genoni G, et al. Vitamin D Deficiency and Glycemic Status in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. PLoS ONE. 2016; 11(9): e0162554
- 15- Mathieu C, Badenhoop K. Vitamin D and type 1 diabetes: state of the art. Trends Endocrinol Metab. 2005;16(6):261-6
- 16- Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. Lancet. 2001; 358(9292):1500-3
- 17- Bener A, Alsaied A, Al-Ali M, et al. High prevalence of vitamin D deficiency in type 1 diabetes mellitus and healthy children. Acta Diabetol. 2009; 46:183-189
- 18- Greer RM, Rogers MA, Bowling FG, et al. Australian children and adolescents with type1 diabetes have low vitamin D levels. Med J Aust. 2007; 187:59-60
- 19- Pozzilli P, Manfrini S, Crinò A, 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: 680-683

- 20- Svoren BM, Volkening LK, Wood JR, Laffel LM. Significant vitamin D deficiency in youth with type1 diabetes mellitus. *J Pediatr.* 2009; 154: 132–134
- 21- Bin-Abbas BS, Jabari MA, Issa SD, et al. Vitamin D levels in Saudi children with type 1 diabetes. *Saudi Med J.* 2011; 32 (6): 589–592
- 22- Ashraf M, Ishaq M, Parrey NA, et al. Vitamin D deficiency in children. *Asian Journal of Medical Sciences.* 2015 ; 6 (1): 1–7
- 23- Litchfield AB, Hayes RM, Shuler FD, et al. Type I diabetes in children and vitamin D. *West Virginia Medical Journal.* 2015;111(1): 32–37
- 24- Rasoul MA, Al-Mahdi M, Al-Kandari, et al. Low serum vitamin-D status is associated with high prevalence and early onset of type-1 diabetes mellitus in Kuwaiti children. *BMC Pediatrics.* 2016; 16:95
- 25- Bierschenk L, Alexander J, Wasserfall C, et al. Vitamin D levels in subjects with and without type 1 diabetes residing in a solar rich environment. *Diabetes Care.* 2009; 32: 1977–1979
- 26- Elsayed AM and Mohamed GA. Vitamin D deficiency and its correlation to hemoglobin A1C in adolescent and young adult type 1 diabetes mellitus patients. *Al Azhar Assiut Medical Journal.* 2016; 14:76–80

- 27- Wulandari D, Cahyono HA, Widjajanto E, et al. Low Levels of Vitamin D correlate with Hemoglobin A1c and Interleukin-10 Levels in Pediatric Type 1 Diabetes Mellitus Patients. *J. Trop. Life. Science.* 2014; 4(3): 182-186
- 28- Littorin B, Blom P, Schölin A, 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
- 29- Alian Z, Seif S and Pirdehghan A. Comparison of vitamin D level in children with type 1 diabetes versus control. *Al Ameen J Med Sci.* 2015; 8(4): 249-253
- 30- Kafeshani M, Zarafshani M, Moghaddam SS, et al. Serum 25-hydroxy vitamin D level in diabetic patients versus normal individuals; a pilot study. *Journal of Parathyroid Disease.* 2016; 4(2):40-43
- 31- Zarrin R, Ayremlou P and Ghassemi F. The Effect of Vitamin D Supplementation on the Glycemic Status and the Percentage of Body Fat Mass in Adults with Prediabetes: A Randomized Clinical Trial. *Iran Red Crescent Med J.* 2017; 19(3):e41718
- 32- Need AG, O'Loughlin PD, Horowitz M, et al. Relationship between fasting serum glucose, age, body mass index and serum 25 hydroxyvitamin D in postmenopausal women. *Clin Endocrinol.* 2005; 62: 738-41

- 33- Forouhi NG, Luan J, Cooper A, et al. Baseline serum 25-hydroxy vitamin D is predictive of future glycaemic status and insulin resistance: the Medical Research Council Ely Prospective Study 1990–2000. *Diabetes*. 2008; 57: 2619–25
- 34- Chiu KC, Chu A, Go VL, et al. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr*. 2004; 79: 820–5