

ÖZGÜN ARAŞTIRMA / ORIGINAL ARTICLE

## Tip 1 diyabetli erişkinlerde D vitamini eksikliğinin serum sIL-2R, IL-6 ve TNF-alfa düzeyleri üzerine etkisi

### *The effect of vitamin D deficiency on serum sIL-2R, IL-6 and TNF-alpha levels in adults with Type 1 diabetes*

Mehmet Türken<sup>1</sup>, Sedat Yılmaz<sup>2</sup>, Leyla Çolpan<sup>3</sup>, Belkis Aydınol<sup>3</sup>, Alpaslan Kemal Tuzcu<sup>4</sup>

#### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı tip 1 diyabetes mellitus (DMT1) hastalarında D vitamini düzeyinin immun düzenleyici sitokinlere etkilerini araştırarak vitamin D eksikliğinin DMT1'i nasıl oluşturduğunu araştırmaktır.

**Yöntemler:** Çalışmaya endokrin kliniğine gelen toplam 30 erişkin DMT1'li ve 30 sağlıklı kontrol grubu dâhil edildi. DMT1 hastalarının ve kontrol grubunun serumlarında 25-hidroksivitamin D (25OHD), solubl interlökin-2 reseptör (sIL-2R), interlökin-6 (IL-6), tümör nekrozis faktör alfa- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) düzeyleri ölçüldü. DMT1 hastalarda bulunan değerler ile kontrol grubu değerleri karşılaştırıldı. Yine DMT1 hastalarında 25OHD düzeyi ile sIL-2R, IL-6, TNF- $\alpha$  sitokinlerin düzeyleri arasında korelasyon olup olmadığı araştırıldı.

**Bulgular:** DMT1 hastalarındaki ortalama 25OHD düzeyi kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşüktü (sırası ile 14,9  $\pm$  9,8 ng/ml, 24,8  $\pm$  9,4 ng/ml, p<0,01). DMT1 hastalarındaki ortalama sIL-2R, TNF- $\alpha$  değerleri kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti. (sırası ile 707,3  $\pm$  265 U/mL, 403,1  $\pm$  128 U/mL, p<0,01) ve (10,2  $\pm$  3,0 pg/mL, 3,8  $\pm$  1,6 pg/mL, p<0,01). DMT1 hastalarındaki ortalama IL-6 değerinin kontrol grubundan anlamlı farkı yoktu (3,7  $\pm$  1,5 pg/mL karşı 4,6  $\pm$  1,3 pg/mL, p=0,202). DMT1 hastalarındaki 25OHD değeri ile sIL-2R, IL-6, TNF- $\alpha$  sitokinlerin değerleri arasında değişik derecelerde negatif korelasyon bulundu.

**Sonuç:** Bulunan negatif korelasyon DMT1 hastalarındaki D vitamini eksikliğinin, sIL-2R, IL-6, TNF- $\alpha$  sitokinleri artırarak hastalığın patogenezinde etkili olabileceğini göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** Tip1 diyabetes mellitus, D vitamini eksikliği, solubl interlökin-2 reseptör, interlökin-6, tümör nekrozis faktör alfa- $\alpha$

#### ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study was to investigate the role of vitamin D deficiency in DMT1 pathogenesis by examining the effects of vitamin D levels on immune modulatory cytokines in patients with DMT1.

**Methods:** Thirty adults with DMT1 from the endocrine clinic and 30 healthy controls were included in the study. Measurements for 25-hydroxyvitamin D (25OHD), soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R), interleukin-6 (IL-6), and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) levels were obtained from serum samples from each study participant. Measurements were compared between the control group and the patient group. Correlations between 25OHD levels and the levels of sIL-2R, IL-6, and TNF- $\alpha$  cytokines were investigated in patients with DMT1.

**Results:** The mean 25OHD value for the DMT1 patients was significantly lower than for the control group (14.9 $\pm$ 9.8 ng/ml versus 24.8 $\pm$ 9.4 ng/ml, respectively; p<0.01). The mean sIL-2R and TNF- $\alpha$  scores for patients with DMT1 were significantly higher than for the control group (707.3  $\pm$  265 U/mL versus 403.1  $\pm$  128 U/mL, respectively; p<0.01; and 10.2 $\pm$ 3.0 pg/mL versus 3.8  $\pm$  1.6 pg/mL, respectively; p<0.01). There was no significant difference between the mean IL-6 scores of the DMT1 patients and the controls (3.7 $\pm$ 1.5 pg/mL versus 4.6 $\pm$ 1.3 pg/mL, respectively; p=0,202). Negative correlations with varying levels of significance were observed between 25OHD and sIL-2R, IL-6, and TNF- $\alpha$  cytokine levels in patients with DMT1.

**Conclusion:** Vitamin D deficiency in DMT1 patients may contribute to disease pathogenesis by increasing sIL-2R, IL-6, and TNF- $\alpha$  cytokines.

**Key words:** Diabetes mellitus type 1, vitamin D deficiency, soluble interleukin-2 receptor, interleukin-6, tumor necrosis factor- $\alpha$

<sup>1</sup> Ergani Devlet Hastanesi, Sağlık Bakanlığı, Türkiye

<sup>2</sup> Tıbbi Biyokimya, Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adıyaman, Türkiye

<sup>3</sup> Tıbbi Biyokimya, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Diyarbakır, Türkiye

<sup>4</sup> Endocrinoloji, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Diyarbakır, Türkiye

#### Yazışma Adresi /Correspondence: Sedat Yılmaz,

Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı Yunus Emre Mahallesi, Atatürk Bulvarı,  
Adıyaman, Türkiye Email: drsedatyilmaz@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received: 18.05.2015, Kabul Tarihi / Accepted: 08.10.2015

Copyright © Dicle Tıp Dergisi 2015, Her hakkı saklıdır / All rights reserved

## GİRİŞ

Diyabetes Mellitus (DM), insülin eksikliği veya insülin etkisindeki yetersizlik nedeniyle vücudun karbonhidrat, yağ ve proteinden etkili biçimde yararlanamadığı akut komplikasyonlarıyla ölüme neden olan, kronik komplikasyonlarıyla özellikle retinal, renal ve nöral dokuyu etkileyen, uzun süreli tedavi gerektiren kronik bir metabolik hastalıktır [1]. DM genel olarak tip 1 ve tip 2 olarak 2 büyük gruba ayrılır. DMT1 çocuk yaş grubunda sık görülen T-hücrelerinin aracılık ettiği insülin üretiminde görev alan pankreasın beta hücrelerinin kronik otoimmün veya otoimmün dışı nedenlerle haraplanması sonucu gelişen bir hastalıktır [2]. Yakın zamanda D vitamini, kalsiyum homeostazisi ve kemik metabolizması [3] dışında hücre farklılaşması, proliferasyon inhibisyonu ve immünomodülasyonu [4] içine alan çok önemli biyolojik etkileri olduğu ortaya konmuştur [5]. Yapılan çalışmalar düşük serum D vitamini seviyesinin DMT1 dahil olmak üzere, otoimmün hastalıklar için bir risk faktörü olduğuna dair kanıtlar sunmuştur [6-11]. Yine D vitamini takviyesi ile DMT1 önlendiğine dair çok sayıda olumlu ve daha az olarak olumsuz çalışmalar yayınlanmıştır [12-18]. Ancak, D vitamini DMT1 gelişimini önlemedeki rolünü araştıran geniş kapsamlı çalışmalar bulunmakla beraber, patogenezi üzerinde nasıl etki yaptığı henüz tam anlaşılamamıştır [19].

Sitokinler hem doğal hem de spesifik immün yanıtta, immün sistem hücrelerinin birbirleri ile olan ilişkilerini düzenleyen çözünür protein veya glikoproteinlerdir. Bu sitokinlerden interlökin-2 (IL-2) T lenfositlerin otokrin ve parakrin büyüme faktörüdür. En önemli immünoregülatör sitokinler arasında yer alır. Uygun antijen uyarısı ile IL-2 sentezi esas olarak yardımcı T hücre1 (Th1) lenfositlerde yapılır [20-21]. T lenfosit aktivasyonunu takiben bu hücrelerin yüzeyinde interlökin-2 reseptör (IL-2R) ekspresyonunun arttığı ve muhtemelen proteolitik bir parçalanma sonucu bu reseptörlerin solubl bir formda salgılandığı, bu şekilde T lenfosit aktivasyonu sırasında serumda sIL-2R düzeyinin yükseldiği bildirilmiştir [22-23]. IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi sitokinler proinflamatuvar yanıtlarda rol oynar, patojenlerin hızlı eliminasyonuna yardım ederek immün yanıtın arttırılmasında görev alır [24]. IL-6 esas olarak mononükleer fagosit hücrelerden, T lenfositlerden, vasküler endotelial hücrelerden ve fibroblastlardan

salınır [25]. TNF- $\alpha$  başlıca monosit-makrofaj tarafından üretilmektedir [26].

Biz DMT1 hastalarındaki D vitamini eksikliğinin immün düzenleyici sitokinlere (sIL-2R, IL-6, TNF- $\alpha$ ) etkilerini araştırarak DMT1 patogenezi çalışmalarına katkı sağlamayı amaçladık.

## YÖNTEMLER

Bu çalışma, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Anabilim Dalında yapıldı. Çalışmamız için 18.05.2010 tarihinde 23 numaralı etik kurul onayı alındı. Hasta grubu 1 Nisan 2011-30 Eylül 2011 tarihleri arasında endokrinoloji ve diyabet polikliniğinde takip ve tedavi edilen, 18-55 yaş arasında olan, 2003 American Diabetes Association (ADA) kriterlerine göre diyabetes mellitus (DM) tanısı konulan, anti-glutamik asit dekarboksilaz (anti-GAD) ve/veya adacık hücre otoantiklorları (ICA) mevcut olan, diyabet başlangıcı 30 yaşın altında olan, C-peptid düzeyleri referans değerinin (1,1-4,4 ng/mL) altında olan, beden kitle indeksleri (BKİ) düşük ve normal olan, vitamin D metabolizmasını etkileyen kronik hastalığı (böbrek yetmezliği, karaciğer hastalığı, mide bağırsak rezeksiyonu, hiperparatiroidi vb.) olmayan, vitamin D metabolizmasını etkileyen ilaç (fenitoin, fenobarbital, insülin, tiroid hormonu) kullanmayan 30 DMT1 hastasından oluşturuldu. Tüm hastalardan aydınlatılmış onam alındı. Kontrol grubu herhangi bir hastalığı olmayan, 18-41 yaş arasında olan 30 sağlıklı, gönüllü bireyden oluşturuldu.

Antikoagülan olarak EDTA içeren tüplere alınan kanlardan High-performance liquid chromatography (HPLC) tekniği ile Shimadzu LC-10 cihazında (Kyoto, Japan) 25OHD değerleri ve Agilent 1100 cihazında (Wilmington, DE, USA) HbA1c değerleri ölçüldü. Antikoagülan içermeyen jelli tüplere alınan kanlardan chemiluminescent immunometrik assay tekniği ile Immulite 1000 cihazında (Siemens Medical Diagnostics, Los Angeles, CA, USA) sIL-2R, IL-6, TNF- $\alpha$  değerleri, Modular E170 cihazında C-peptid değerleri (Roche Diagnostics Corp., Indianapolis, USA) ve enzyme-linked immunosorbant assay (ELISA) yöntemi ile DSX Automated System cihazında (Euroimmun Medizinische Labordiagnostika AG) anti-GAD, ICA otoantiklorları ölçüldü.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken istatistiksel analizler için Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 15 programı kullanıldı. Elde edilen sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p < 0,05$  düzeyinde değerlendirildi. DMT1 hastalarında ve kontrol grubundaki parametrik olan yaş, BKİ, 25OHD, IL-6, TNF- $\alpha$  verileri bağımsız örneklem t-testi ile karşılaştırıldı. Yalnız DMT1 hastalarında, yalnız kontrol grubu bireylerinde ve ikisinde birden D vitamini düzeyi ile BKİ, IL-6, TNF- $\alpha$  değerleri arasında korelasyon olup olmadığı Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi. DMT1 hastalarında ve kontrol grubunda ölçülen C-peptid, sIL-2R, HbA1c verileri Mann-Whitney U-testi ile karşılaştırıldı. Yalnız DMT1 hastalarında, yalnız kontrol grubu bireylerinde ve ikisinde birden D vitamini düzeyi ile C-peptid, sIL-2R, HbA1c değerleri arasında korelasyon olup olmadığı Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Korelasyon değerlendirmesinde 1988'de Cohen tarafından tanımlanan 0.10-0.29 değeri düşük korelasyon, 0.30-0.49 değeri orta korelasyon ve 0.50-1.00 değeri yüksek korelasyon sınıflaması kullanıldı [27]. D vitamini düzeyi değerlendirilmesinde 30 ng/mL (75nmol/L) üstünde olan serum 25OHD düzeyleri yeterlilik kabul edilirken 21-30 ng/mL

(50-75 nmol/L) arasında olan serum 25OHD düzeyleri yetersizlik ve 20 ng/mL (50nmol/L) altında olan 25OHD düzeyleri ise eksiklik olarak kabul edildi [28].

## BULGULAR

Bu çalışmada 30 DMT1 ve 30 kontrol grubundan oluşan toplam 60 erişkinin laboratuvar bulguları değerlendirilmiş olup sonuçlar tablo 1 de sunulmuştur. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında BKİ, C-peptid, 25OHD değerleri, DMT1 hastalarında anlamlı derecede düşüktü ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ , Tablo 1). DMT1 hastalarında 25OHD ortalama değeri D vitamini eksikliği, sağlıklı kontrol grubu bireylerinin 25OHD ortalama değeri ise D vitamini yetersizliği düzeyindedir. DMT1 hastalarının 28'inde 25OHD'i yetersizliği veya eksikliği varken 2'sinde 25OHD düzeyi yeterliydi. Sağlıklı kontrol grubu bireylerinin 20'sinde 25OHD'i yetersizliği veya eksikliği varken 10'unda 25OHD düzeyi yeterliydi. ( $p = 0,019$ , OR = 7,0; Güven aralığı = 1.38-35.48). HbA1c ortalaması DMT1 hastalarında sağlıklı kontrol grubu bireylerinden anlamlı olarak daha yüksekti ( $p < 0,01$ , Tablo 1).

**Tablo 1.** Tip 1 diabetli (DMT1) hastaların ve sağlıklı kontrol grubu bireylerinin bazı parametrelerinin karşılaştırılması

Parametre	DMT1	Kontrol	P değeri (Referans değerler)
Yaş (yıl)	25,1±8,6	27,7±5,6	0,179
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	21,3±2,5	24,4±2,8	< 0,01
C-peptid (ng/mL)	0,20±0,21	4,79±3,31	< 0,01 (1,1-4,4)
HbA1c (%)	11,0±3,5	5,1±0,5	< 0,01 (% 4-6)
25OHD (ng/mL)	14,9±9,8	24,8±9,4	< 0,01 (Kış:10-60, Yaz:20-120)
IL-2R (U/mL)	707,3±265,3	403,1±128,0	< 0,05 (223- 710)
TNF- $\alpha$ (pg/mL)	10,2±3,1	3,81±1,6	< 0,01 (4-10)
IL-6 (pg/mL)	3,7±1,5	4,56±1,3	0,202 (0-12)

BKİ: Beden kitle indeksi

sIL-2R değerleri her iki grupta da referans sınırlar (223-710 U/mL) içindeydi ancak DMT1 hastalarında sağlıklı kontrol grubu bireylerinden anlamlı olarak daha yüksekti ( $p < 0,05$ , Tablo 1). TNF- $\alpha$  değerleri DMT1 hastalarında sağlıklı kontrol grubu bireylerinden anlamlı olarak daha yüksekti ( $p < 0,001$ , Tablo 1). DMT1 hastaları sağlıklı kontrol grubu bireyleri arasında IL-6 sonuçları ba-

kımından gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu ( $p = 0,202$ , Tablo 1).

Tablo 2'ye göre DMT1 hastalarında D vitamini düzeyi ile BKİ ve TNF alfa arasında orta derecede negatif korelasyonlar bulunurken ( $r = -0,349$ ,  $r = -0,443$ ), D vitamini düzeyi ile IL-6 değeri arasında kuvvetli negatif korelasyon bulundu ( $r = -0,661$ ). Kontrol grubunda D vitamini düzeyi ile TNF- $\alpha$  ve

IL-6 değerleri arasında orta pozitif korelasyon ( $r=0.356$ ,  $r=0.318$ ) bulunurken IL-2R değeri arasında kuvvetli pozitif korelasyon bulundu ( $r=0.517$ ). İkisinde birden D vitamini düzeyi ile HbA1c değeri arasında orta negatif korelasyon ( $r=0.217$ ) bulunur-

ken TNF- $\alpha$  değeri arasında kuvvetli negatif korelasyon bulundu ( $r=-0.553$ ). Diğer parametreler arasında bazılarında hiç ilişki yoktu veya ilişkiler zayıf olarak saptandı.

**Tablo 2.** İki grup birlikte, DMT1 grubu ve kontrol grubu bireylerinde 25OHD düzeyi ile diğer parametrelerin korelasyon değerlendirilmesi

	İki grup birlikte		DMT1		Kontrol	
	r	p	r	p	r	p
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	0,096	0,494	-0,349	0,087	-0,059	0,772
C-peptid (ng/mL)	-0,149	0,468	-0,077	0,715	-0,149	0,468
HbA1c (%)	-0,301	0,119	0,238	0,253	0,016	0,935
IL-2R (U/mL)	0,217	0,576	-0,257	0,303	0,517	0,154
TNF- $\alpha$ (pg/mL)	-0,553	0,014	-0,433	0,183	0,356	0,387
IL-6 (pg/mL)	0,056	0,825	-0,661	0,037	0,318	0,443

## TARTIŞMA

Beden kitle indeksi ve C-peptid değerleri DMT1 ve diyabetes mellitus tip 2 (DMT2) hastalarının ayırıcı tanısında kullanılmaktadır. DMT1 hastaların beden kitle indeksleri genellikle zayıf kilolu sınıfta olurken DMT2 hastaların beden kitle indeksleri obez sınıftadır. DMT1 hastalarında C-peptid değeri düşük düzeyde olurken DMT2 hastalarında düşük, normal ya da yüksek düzeyde olabilmektedir [29]. Bizim çalışmamızda DMT1 hastalarındaki ortalama beden kitle indeksi zayıf ve normal kilolu sınıfta, ortalama C-peptid değerleri ise referans değerden düşük düzeyde bulundu. Bulduğumuz bu değerler DMT1 hastalarında beklenen değerlerdir. Hemoglobinopatisi olmayan sağlıklı bireylerde HbA1c düzeyi total hemoglobin miktarının % 4-6'sı kadardır. Diyabetik bir hastada HbA1c düzeyleri % 6,5'in altında ise iyi glisemik kontrolden bahsedilir. Bu oran % 6,5-7,5 arasında ise sınırdadır, % 7,5'in üzerinde ise kötü glisemik kontrol söz konusudur [30]. Bizim çalışmamızda DMT1 hastalarındaki ortalama HbA1c düzeyi (% 11.0±3.5) referans değerden yüksek bulundu. Bulunan bu HbA1c düzeyi çalışmamızdaki DMT1 hastalarında kötü glisemik kontrolün söz konusu olduğunu göstermektedir.

Littorin ve arkadaşları İsveç'te 15-34 yaş arasındaki 459 genç erişkin DMT1 hastası ve aynı yaştaki 138 sağlıklı kontrol grubunda yaptıkları çalışmada ortalama plazma 25OHD değerini DMT1 hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulmuşlardır [7]. Al-Daghri ve arka-

daşlarının Suudi Arabistan'da 10-40 yaş arasındaki 60 çocuk ve genç erişkin DMT1 hastası ve aynı yaştaki 60 sağlıklı kontrol grubunda yaptıkları çalışmada ortalama serum 25OHD değerini DMT1 hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulmuşlardır [11]. Bizim çalışmamızda da bu çalışmalara benzer şekilde ortalama serum 25OHD değeri DMT1 hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulundu. Ancak ülkemizin coğrafi konumu nedeni ile çalışmamızda bulduğumuz ortalama 25OHD değerinin Littorin ve arkadaşlarının İsveç'te buldukları ortalama 25OHD değerinden düşük, Al-Daghri ve arkadaşlarının Suudi Arabistan'da buldukları 25OHD değerinden yüksek olması beklenmeyen bir sonuçtur. Bu durumun açıklanması için kullanılan ölçüm yöntemleri, araştırmaya alınan deneklerin giyim tarzları, günlük güneşe maruz kalma süreleri araştırılmalıdır. Cantorna ve arkadaşları fare veya insan periferik kanından hazırlanan mononükleer hücre kültürlerinde yaptıkları çalışmada kültür ortamına ekledikleri D vitamini uyarılmamış yardımcı T hücre/sitotoksik T hücre (Th/Tc)'leri yardımcı T hücre 2/sitotoksik T hücre 2 (Th2/Tc2)'ye dönüştürdüğünü ve yardımcı T hücre 1(Th1)'in sitokinlerinin (IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-2) sekresyonunu baskıladığını gözlemişlerdir. Bu araştırmacılar hazırladıkları mononükleer hücre kültürü ortamına D vitamini eklemediklerinde ise uyarılmamış Th/Tc'in yardımcı T hücre1/sitotoksik T hücre 1 (Th1/Tc1)'e farklılaştıklarını ve oluşan Th1/Tc1 hücrelerin otoimmün hastalıklarda rol alan sitokinleri (IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-2) sekrete ettiklerini



görmüşlerdir [31]. Muller ve arkadaşlarının lipopolisakarit (LPS) ile stimüle edilen timosit hücre kültüründe yaptıkları çalışmada kültür ortamına eklenen D vitamininin IL-2 sekresyonunda azalma yaptığını gözlemişlerdir [32]. Çalışmamızda hem DMT1 hastalarının serum sIL-2R değeri, hem de sağlıklı kontrol grubu bireylerinin serum sIL-2R değeri referans sınırlarda (223-710 U/mL) bulundu. Ancak DMT1 hastalarının serum sIL-2R değeri sağlıklı kontrol grubu bireylerinin serum sIL-2R değerinden anlamlı olarak daha yüksekti DMT1 hastalarında üst referans sınırda bulduğumuz sIL-2R düzeyi hücre kültürü çalışmaları ile uyumludur ancak referans sınırlar içinde çıkması değerini tartışmalı yapmaktadır.

Popova ve arkadaşları yaptıkları çalışmada hem otoantikor pozitif DMT1 olan ve hem de otoantikor negatif DMT1 olanlarda TNF- $\alpha$  değerini kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlardır [33]. Bizim çalışmamızda da bu çalışmalara benzer şekilde DMT1 hastalarının serum TNF- $\alpha$  değeri sağlıklı kontrol grubu bireylerinin serum TNF- $\alpha$  değerinden anlamlı olarak daha yüksek bulundu. DMT1 hastalarında bulduğumuz yüksek TNF- $\alpha$  değeri, bu molekülün hastalığın patogenezinde rol oynadığını düşündürmektedir. Muller ve arkadaşlarının lipopolisakarit (LPS) ile stimüle edilen timosit hücre kültüründe yaptıkları çalışmada kültür ortamına eklenen D vitamininin IL-6 sekresyonunda azalma yaptığını gözlemişlerdir. [32]. Thien R ve arkadaşlarının interlökin-4 (IL-4) pozitif hücre kültüründe yaptıkları çalışmada kültür ortamına eklenen D vitamininin IL-4 pozitif hücrelerin hem proliferasyonunu arttırdığını hem de önemli miktarda IL-6 sekresyonunda artma yaptığını ve bu oluşan IL-6 'nın Th1 farklılaşmasını inhibe ederken, Th2 hücre farklılaşmasını uyardığı görmüşlerdir [34]. Çalışmamızda DMT1 hastaların serum IL-6 değeri ile sağlıklı kontrol grubu bireylerinin serum IL-6 değeri arasında anlamlı farklılık yoktu. Hücre kültürleri ortamına eklenen 25OHD'nin IL-6 değerlerine etkisi konusunda yapılan çalışmalarda literatürde farklı sonuçlar bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise serum 25OHD düzeyinin IL-6 değerine etkisinin olmadığı görüldü. Sonuç olarak, DMT1 grup ile sağlıklı kontrol grubu bireyleri yaş, BKİ, C-peptid, HbA1c, 25OHD, IL-2R, TNF- $\alpha$ , IL-6 düzeyleri açısından karşılaştırıldı.

Ortalama serum 25OHD değeri DMT1 hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulundu. Ortalama serum sIL-2R ve TNF- $\alpha$  değerleri DMT1 hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Ortalama serum IL-6 değeri DMT1 hastalar ile kontrol grubu arasında farklı bulunmadı. Bundan dolayı DMT1'li hastaların serumlarında ya da hücre kültürlerinde D vitamini düzeyi ile IL-6 düzeyleri arasındaki ilişkinin belirlenmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu görüldü.

DMT1 hastalarında serum D vitamini değeri ile sIL-2R değeri arasında zayıf negatif korelasyon, TNF- $\alpha$  değeri arasında orta negatif korelasyon ve IL-6 değeri arasında kuvvetli negatif korelasyon bulundu. Bulunan bu negatif korelasyonlar DMT1'li hastalarda azalmış D vitamini düzeyinin bu sitokinlerin artmasına yol açarak DMT1 patogenezinde etkili olabileceklerini düşündürmektedir. Diyabet hastalarında D vitamini eksikliği sık görülmektedir. Çeşitli hücresel, klinik çalışmalar, D vitamini eksikliğini DMT1 patogenezinde rolü olduğunu göstermektedir. Mevcut çalışmalarda neden sonuç ilişkileri değil, birliktelikler rapor edilmiştir. D vitamininin diyabet patogenezindeki rolünü araştıran yeni çalışmalar planlanırken özellikle neden sonuç ilişkisinin olup olmadığının incelenmesi esas alınmalıdır. Yakın zamanda yapılan çalışmalar D vitamininin hücre farklılaşması, proliferasyon inhibisyonu ve immünmodülasyon gibi biyolojik etkilerini ortaya koymuştur. Sitokinler immün sistem hücrelerinin birbirleri ile olan ilişkilerini düzenleyen moleküllerdir. D vitamininin antijen sunan hücrelerde T hücre aktivasyonunda rol oynayan sitokinlerin sekresyonunu inhibe ettiği bilinmektedir. D vitamininin diyabet patogenezindeki neden sonuç ilişkilerinin ortaya konabilmesinde sitokinlerin rolünün belirlenmesi anahtar rol oynayacaktır.

Sonuç olarak, çalışmamızda ortalama serum 25OHD değeri DMT1 hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulundu. D vitamini ve bazı sitokinler arasında bulunan negatif korelasyonlar DMT1 hastalarındaki D vitamini eksikliğini, sIL-2R, IL-6, TNF- $\alpha$  sitokinleri artırarak hastalığın patogenezinde etkili olabileceğini göstermektedir.

**KAYNAKLAR**

- Satman İ, Yılmaz C, İmamoğlu Ş, ve ark. Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu, 6.baskı. İstanbul: Miki Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti, 2013:15-24.
- Norris AW, Wolfsdorf JI. Diabetes Mellitus. In: Brook G.D.C, Clayton P.E, Brown RS, Savage M.O, eds. Clinical Pediatric Endocrinology, 5 edition. Massachusetts: Blackwell Publishing Ltd, 2005:436-491.
- Türkyılmaz AK, Kurt EE, Devrimsel G. Postmenopozal kadınlarda serum vitamin D düzeyi ve kemik mineral yoğunluğunun denge ve düşme riski üzerine etkisi. *Dicle Tıp Dergisi* 2013;40:391-395.
- Ünal T, Özkan B, Çayır A, ve ark. Serum 25(OH) D vitamin düşüklüğü çocukluk çağı pnömonileri için bir risk faktörü müdür? *Dicle Medical Journal* 2012;39:531-535.
- Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;28:289-298.
- Pozzilli P, Manfrini S, Crino 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.
- Littorin B, Blom P, Scholin A, et al. Lower levels of plasma 25 hydroxy vitamin 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;49:2847-2852.
- Jannera M, Ballinarib P, Mullisa PE, Flücka CE. High prevalence of vitamin D deficiency in children and adolescents with type 1 diabetes. *Swiss Med Wkly* 2010;140:13091-13097.
- Mohr SB, Garland FG, Garland CF, et al. Is there a role of vitamin d deficiency in Type 1 diabetes of children? *Am J Prev Med* 2010;39:189-190.
- Munger KL, Levin LI, Massa J, et al. Preclinical serum 25-Hydroxyvitamin D levels and risk of type 1 diabetes in a cohort of us military personnel. *Am J Epidemiol* 2013;177:411-419.
- Al-Daghri1 NM, Al-Attas OS, Alokail MS, et al. Lower vitamin D status is more common among Saudi adults with diabetes mellitus type 1 than in non-diabetics. *BMC Public Health* 2014;14:153-158.
- The EURODIAB sub study 2 study group. Vitamin D supplement in early childhood and risk for type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999;42:51-54.
- Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001;358:1500-1503.
- Fronczak CM, Barón AE, Chase HP, et al. In utero dietary exposures and risk of islet autoimmunity in children. *Diabetes Care* 2003;26:3237-3242.
- Stene LC, Joner G. Use of cod liver oil during the first year of life is associated with lower risk of childhood-onset type 1 diabetes: a large, population-based, case-control study. *Am J Clin Nutr* 2003;78:1128-1134.
- Stene LC, Joner G; Norwegian Childhood Diabetes Study Group. Use of cod liver oil during the first year of life is associated with lower risk of childhood-onset type 1 diabetes: a large, population-based, case-control study. *Am J Clin Nutr* 2003;78:1128-1134.
- Harris, SS. Vitamin D and type 1 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2004;79:889-890.
- Janisse HC, Cakan N, Ellis D, Brogan K. Dietary vitamin D intake among high-risk adolescents with insulin dependent diabetes. *Diabetes Educ* 2011;37:222-226.
- Takiishi T, Gysemans C, Bouillon R, Mathieu C. Vitamin D and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010;39:419-446.
- Manuel SR, Bienvenu J, Whicher J. Cytokines. In: Burtis CA, Aschwood ER, eds. Tietz Textbook of Clinical Chemistry. 5th edn. Philadelphia: WB Saunders Company, 1999;541-616.
- Kokuludağ A, Sitokinler. In: Gümüşdiş G, Doğanavşargil E, eds. Klinik Romatoloji. İstanbul: Deniz Matbası, 1999:39-46.
- Uchiyama T, Broder S, Waldmann TA. A monoclonal antibody reactive with activated and functionally mature human T cells. *J Immunol* 1981;126:1393-1397.
- Rubin LA, Kurmann CC, Fritz ME, et al. Soluble interleukin 2 receptors are released from activated human lymphoid cells in vitro. *J Immunol* 1985;135:3172-3177.
- Kronfol Z, Remick DG. Cytokines and the brain: Implications for clinical psychiatry. *Am J Psychiatry* 2000;157:683-694.
- Kishimoto T. The biology of interleukin-6. *Blood* 1989;71:1-10.
- Camussi G, Albano E, Tetta C, Bussolino F. The molecular action of tumor necrosis factor- $\alpha$ . *Eur J Biochem* 1991;202:3-14.
- Cohen, J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. 6<sup>th</sup> edn. New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates, 1988:567-407.
- Kuchuc NO, Van Schoor NM, Pluijm SM, et al. Vitamin D status, parathyroid function bone turnover, and BMD in postmenopausal women with osteoporosis: global perspective. *J Bone Miner Res* 2009;24:693-701.
- Yılmaz M.T, Kaya A, Balcı K. ve ark. Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 3.baskı. İstanbul: Portakal Basım Matbaacılık, 2013:156-121.
- Taskiran M, Feldt-Rasmussen B, Jensen GB, Jensen JS. Urinary albumin excretion in hospitalized patients with acute myocardial infarctus. *Scand Cardiovasc J* 1998;32:163-166.
- Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M, Wittke A. Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D3, and the immune system. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1717-1720.
- Muller K, Diamant M, Bendtzen K. Inhibition of production and function of interleukin-6 by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Immunol Lett* 1991;28:115-120.
- Popova VV, Melnichenko SV, Lukashova RG, et al. Content of different cytokines in the blood of healthy children and their siblings who are either positive or negative for diabetes-associated autoantibodies (GADA, 1A-2A, IAA). *Lik Sprava* 2003;8:26-29.
- Thien R, Baier K, Pietschmann P, et al. Interactions of 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 with IL-12 and IL-4 on cytokine expression of human T lymphocytes. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:683-689.