

Endokrynologia Pediatriczna

Pediatric Endocrinology

Stosowanie profilaktycznej dawki Alfakalcidolu niezależnie od wieku dziecka podtrzymuje remisję u dzieci ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 1. Dwuletnia obserwacja

The Use of Prophylactic Dose of Alfacalcidol Maintains Remission Regardless Children's Age in New Onset Type 1 Diabetes – 2 Years Observation

Leszek Szewczyk, Anna Bury, Robert Piekarski

Klinika Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Adres do korespondencji: Leszek Szewczyk, Klinika Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej, 20-093 Lublin, ul. Chodźki 2;
e-mail: l.szewczyk@wp.pl

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 1, witamina D, ochrona wysp
Key words: type 1 diabetes mellitus, vitamin D, beta cells protection

Grant MNiSzW nr N N407 3100 33

STRESZCZENIE/ABSTRACT

Wstęp. Obok prób prewencji cukrzycy typu 1 trwają intensywne badania skupiające się m.in. na możliwości ochrony niezniszczonych jeszcze komórek beta w chwili rozpoznania cukrzycy. Nieliczne prace wskazują na korzystną rolę analogów witaminy D3 w utrzymaniu aktywności komórek beta u osób ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 1. **Materiał i metody.** Obserwacji poddano 54 dzieci w wieku od 4 do 18 lat (21 dzieci poniżej 7. r.ż. oraz 33 dzieci powyżej), u których po rozpoznaniu cukrzycy typu 1 (typowy obraz kliniczny z ketoacidozą) włączono insulinoterapię oraz preparaty wit. D3 (Alfadiol 0.25 µg pro die) oraz grupę kontrolną 37 rówieśników, którzy nie otrzymywali dodatkowo preparatu wit. D3. Po okresie dwu lat trwania cukrzycy porównano zmiany dotyczące glikacji białek (HbA1c), masy ciała, zapotrzebowania dobowego na insulinę w obu obserwowanych grupach. **Wyniki.** Obie grupy nie różniły się od siebie w chwili rozpoznania i po dwuletniej obserwacji pod względem średniej masy ciała i poziomu HbA1c. Natomiast w grupie, w której stosowano Alfadiol, 60% dzieci po dwu latach utrzymywało remisję z zapotrzebowaniem na insulinę poniżej 0,5 j./kg, podobnie w obu grupach wiekowych. Nie stwierdzono u nich różnic w zapotrzebowaniu na insulinę w zależności od wieku. Natomiast u dzieci prowadzonych bez podawania wit. D3 istotnie wzrosło zapotrzebowanie na insulinę z 0.37j./kg do 0.78j./kg m.c. U dzieci otrzymujących Alfadiol nie obserwowano zaburzeń gospodarki wapniowej. **Wnioski.** Badania wskazują, że można przypuszczać, iż wit. D3 hamuje dalszą destrukcję komórek beta po rozpoznaniu cukrzycy. Endokrynol. Ped. 11/2012;1(39):17-22.

Background and Aims. In recent years studies focused on prevention of type 1 diabetes mellitus (DM) and possibility of beta-cell protection at the clinical diagnosis of DM. Some recent studies have demonstrated beneficial role of vit. D3 analogue in human beta-cell activity maintenance at the early stages of DM. In this study have been continued the

observations concerning the role of vit. D3 analogue with the aim of beta cells functional state evaluation. **Material and methods.** The study was performed in 54 children and adolescents aged 4-18 years (21 children < 7 year old and 33 ≥ 7 year old) who received insulin and vit D3 analogue (alfacalcidol – 1alpha-OH-vitamin D3) in daily dose 0.25 µg. 37 peers with type 1 DM who received only insulin therapy without vit. D3 administration were the control group. After two years therapy we compared the level of HbA1c, body mass, daily insulin dose in both groups. **Results.** There are no differences in mean body mass and in metabolic control of diabetes reported by mean HbA1c level at the onset of the DM and after two years observation of these patients among studied groups. However, daily insulin dose in 60% of patients who received vit. D3 therapy after two years observation were below 0.5 u/kg. There are no differences in insulin requirement regardless the children's age. On the contrary, insulin requirement in the group of patients without vit. D3 treatment significantly increased ($p<0.01$) after two years observation (from 0.37 u/kg to 0.78 u/kg). In this group remission rate (<0.5 u/kg) in only 6% was found. There are disturbances in calcium homeostasis in the group of children treated with alfacalcidol not observed. **Conclusions.** Our observations suggest, that alfacalcidol could play a role in prevention of further beta-cells destruction in new onset type 1 diabetes mellitus. *Pediatr. Endocrinol.* 11/2012;2(39):17-22.

Wstęp

W ciągu ostatnich lat zwrócono uwagę na rolę witaminy D i jej analogów nie tylko w gospodarce wapniowo-fosforanowej, ale na jej immunomodulacyjne właściwości oraz rolę w prewencji i leczeniu chorób o podłożu autoimmunologicznym m.in. cukrzyca typu 1 [1–3]. Wg Mathieu i Adorini (2002) [4] oraz Valdmana (2000) [5] działanie immunomodulacyjne witaminy D może wynikać z hamowania sekrecji przeciwciał przeciw komórkom beta, co może przedłużać przetrwanie wysp trzustki. Natomiast prace Pozzilli i wsp. (2005) [6], Szewczyka i wsp. (2006, 2008) [7,8], Greera i wsp. (2007) [9], Myśliwiec i wsp. (2008) [10], Jannera i wsp. (2010) [11] wykazały niedobory witaminy D u dzieci ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 1. Obok prób prewencji cukrzyca typu 1 trwają intensywne badania skupiające się m.in. na możliwości ochrony niezniszczonych jeszcze komórek beta w chwili rozpoznania cukrzyca [12,13]. Nieliczne prace wskazują na korzystną rolę analogów witaminy D3 w utrzymaniu aktywności komórek beta u osób ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 1 [14–16]. Cytowane obserwacje skłoniły do wdrożenia podawania dzieciom ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 1 preparatów witaminy D, a następnie obserwacji ich zapotrzebowania na insulinę po roku i dwu latach leczenia ze zwróceniem uwagi na wiek dzieci otrzymujących witaminy D. Badania uzyskały pozytywną opinię komisji bioetycznej.

Materiał i metody

Grupa eksperymentalna: 54 dzieci w wieku od 4 do 18 lat (21 dzieci poniżej 7. r.ż. oraz 33 dzieci powyżej), u których po rozpoznaniu cukrzyca typu 1

(typowy obraz kliniczny z ketoacidozą, obniżonym poziomem c-peptydu i obecnością przeciwciał skierowanych przeciwko dekarboksylazie kwasu glutaminowego i fosfatazie tyrozyny) włączono odpowiednią insulinoterapię oraz preparaty witaminy D (Alfadiol – 1alpha-OH-vitamin D3 0,25 µg pro die). Grupa kontrolna: 37 rówieśników z cukrzycą typu 1 (17 dziewcząt i 20 chłopców), którzy nie otrzymywali dodatkowo preparatów witaminy D. Charakterystykę grupy eksperymentalnej i kontrolnej po rozpoznaniu cukrzyca typu 1 ilustruje tabela I. Po okresie roku trwania cukrzyca porównano poziomy HbA1c, masę ciała i zapotrzebowanie dobowe na insulinę w obu obserwowanych grupach (tab. II). Ponownej analizy dokonano po dwóch latach leczenia cukrzyca i stosowania Alfadiolu (tab. III). Równocześnie z cotrymiesięczną oceną HbA1c kontrolowano poziom wapnia i fosforu. Pacjenci oraz ich rodzice wyrazili zgodę na badania i obserwacje.

Wyniki

Grupa, w której stosowano Alfadiol, po roku czasu utrzymywała remisję na tym samym poziomie jak w pierwszym miesiącu trwania cukrzyca typu 1. U dzieci prowadzonych bez suplementacji wit. D istotnie ($p<0,05$) wzrosło zapotrzebowanie na insulinę (0,37j/kg i 0,63j/kg m.c.). Analiza przeprowadzona po dwu latach wykazała utrzymywanie się zapotrzebowania na insulinę <0,5 j./kg u 60% dzieci otrzymujących alfadiol, natomiast w grupie kontrolnej remisja dotyczyła tylko 6% dzieci, a średnie zapotrzebowanie na insulinę w tej grupie wynosiło 0,78 jedn./dobę, co różniło obie grupy istotnie ($p<0,01$). Rycina 1 ilustruje istotne różnice dotyczące zapotrzebowania na insulinę w obu obserwowanych grupach. Ustępowanie remi-

Tabela I. Charakterystyka grupy eksperymentalnej i kontrolnej po rozpoznaniu cukrzycy**Table I.** Characteristics of experimental and control group on the onset DM

	Grupa eksperymentalna		Grupa kontrolna
	M (zakres)		M (zakres)
	< 7 lat	> 7 lat	
HbA1c	8,47 % (6,3 – 10,9 %)	9,09 % (6,2 – 12,4 %)	87,8 % (6,1 – 14,3 %)
Dzienne zapotrzebowanie na insulinę	0,36 j./kg		0,37 j./kg *

* NS

Tabela II. Charakterystyka grupy eksperymentalnej i kontrolnej po roku leczenia**Table II.** Characteristics of experimental and control group after 1 year therapy

	Grupa eksperymentalna		Grupa kontrolna
	M (zakres)		M (zakres)
	< 7 lat	> 7 lat	
HbA1c	7,29 % (6,3 – 8,8 %)	8,77 % (6,0 – 12,6 %)	7,8 % (6,3 – 10,6 %)
Dzienne zapotrzebowanie na insulinę	0,38 j./kg		0,63 j./kg *

* p< 0,01

Tabela III. Charakterystyka grupy eksperymentalnej i kontrolnej po dwu latach leczenia**Table III.** Characteristics of experimental and control group after 2 years therapy

	Grupa eksperymentalna		Grupa kontrolna
	M (zakres)		M (zakres)
	< 7 lat	> 7 lat	
HbA1c	7,47 % (5,6 – 11,1%)	8,53% (6,0 – 12,2%)	8,19 % (6,0 – 15,0 %)
Dzienne zapotrzebowanie na insulinę	0,50 j./kg	0,51 j./kg	0,78 j./kg *

* p< 0,01

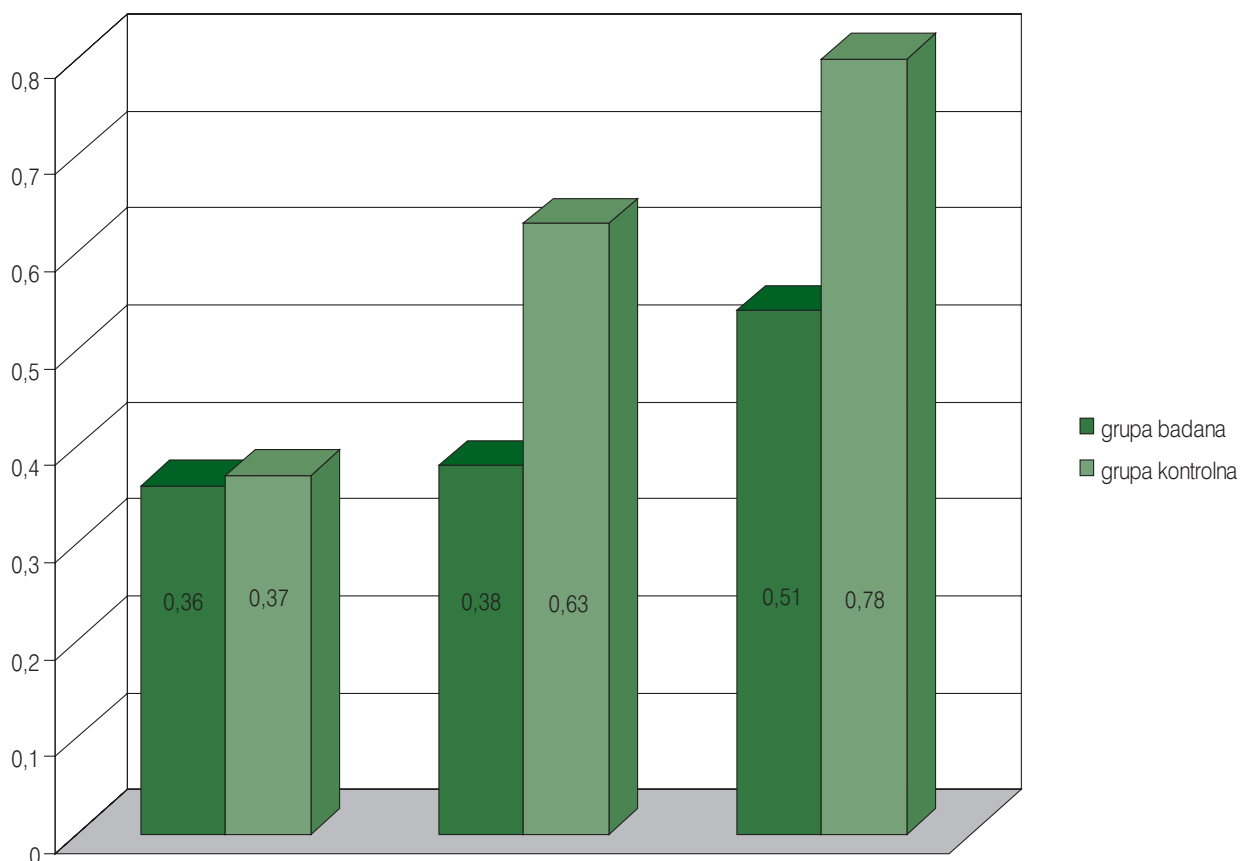
sji u dzieci otrzymujących tę samą dawkę witaminy D było podobne w obu grupach wiekowych. Monitorowanie gospodarki wapniowo-fosforanowej nie wykazało nieprawidłowości.

Omówienie

Korzystnym efektem naszego postępowania jest utrzymująca się przez okres roku niewielka dawka podawanej z zewnątrz insuliny, co pośrednio świadczy o utrzymujących się zasobach własnych. Pozwala to przypuszczać, że liczba czynnych komó-

rek beta pozostała niezmienną przez rok od chwili rozpoznania cukrzycy w wyniku stosowania Alfadiolu. Korzystny, chociaż nie tak wyraźny, efekt obserwowano również po dwuletnim stosowaniu Alfadiolu. Z kolei można przypuszczać, że u prawie wszystkich dzieci (96%), które nie otrzymywały Alfadiolu systematycznie postępowała destrukcja komórek β.

Badania Mayer-Davis i wsp. (2010) [17] wykazały związek wyższych poziomów witaminy D z wyższymi poziomami c-peptydu w świeżo rozpoznanej cukrzycy, ale niespodziewanie zarejestrowa-



Ryc. 1. Dzielne zapotrzebowanie na insulinę (j./kg)
Fig. 1. Daily insulin requirement (U/kg)

ły w tych przypadkach szybsze obniżanie się poziomu c-peptydu. Autorzy nie podają, w jakim stanie klinicznego wyrównania były przeprowadzane te obserwacje, bo Huyng i wsp.(2009) [18] podkreślają w swoich badaniach, że np. ketoacidoza może wpływać na poziom witaminy D, z kolei uważają, że niski poziom wit. D może być czynnikiem ryzyka wystąpienia ketoacidozy. Nasze badania i obserwacje (2010) [19] prowadzone po ustąpieniu ketoacidozy i uzyskaniu względnego wyrównania metabolicznego wykazały u dzieci otrzymujących substytucję wit. D częstsze obniżanie się przeciwciał anty GAD i częstszy wzrost poziomu c-peptydu w porównaniu do dzieci, u których nie wyrównano niedoborów wit. D. Spotyka się nieliczne prace, w których nie obserwowano korzystnych efektów przy zastosowaniu innego preparatu wit. D (calcitriol), ale dotyczyły one osób dorosłych [20–22]. Hefnawy i wsp. (2011) [23] wskazują na znaczące

relacje pomiędzy poziomami wit. D a przebiegiem cukrzycy typu 1 oraz sugerują potrzebę bardziej zaawansowanych badań.

Wnioski

1. U 60% dzieci przyjmujących Alfadiol stwierdza się po dwu latach utrzymywanie się remisji z zapotrzebowaniem na insulinę $<0,5$ j./kg.
2. U dzieci przyjmujących Alfadiol nie stwierdzono różnic w utrzymywaniu się remisji w zależności od wieku.
3. U dzieci bez stosowanej wit. D nastąpił ponaddwukrotny wzrost zapotrzebowania na insulinę w ciągu dwu lat od rozpoznania cukrzycy.
4. Należy przypuszczać, że wit. D hamuje dalszą destrukcję komórek beta po rozpoznaniu cukrzycy typu 1.

PIŚMIENNICTWO/REFERENCES

- [1] Mathieu C., Waer M., Casteels K. et al.: Prevention of type 1 diabetes in NOD-mice by nonhypercalcemic doses of the new structural analogue 1,25-dihydroxyvitamin D₃, KH1060. *Endocrinology*, 1995;136, 866-872.
- [2] Harris S.: Can vitamin D supplementation in infancy prevent type 1 diabetes? *Nutrition Rev.*, 2002;60, 118-121.
- [3] Cantorna M.T., Mahon B.D.: D-hormone and immune system. *J. Rheumatol. Suppl.*, 2005;76, 11-20.
- [4] Mathieu C., Adorini L.: The coming of age of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ analogs as immunomodulatory agents. *Trends Mol. Med.*, 2002;8, 174-179.
- [5] Valdman C.M., Cantorna M.T., DeLuka H.F.: Expression of 1,25-dihydroxy vitamin D₃ receptor in the immune system. *Arch. Biochem. and Biophysics*, 2000;374, 334-338.
- [6] 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.
- [7] Szewczyk L., Azab Y., Bury A., Piekarski R.: Próba ochrony komórek β po zdiagnozowaniu cukrzycy typu 1. *Endokrynol. Pediatr.*, 2006;5, 35-39.
- [8] Szewczyk L., Piekarski R., Azab Y., Wysocka-Łukasik B.: Poziom witaminy D₃ w relacji do stopnia autoimmunizacji i dysfunkcji komórek beta w świeżo rozpoznanej cukrzycy typu 1. *Endokrynol. Pediatr.*, 2008;7, 17-22.
- [9] Greer R.M., Rogers M.A., Bowling F.G. et al.: Australian children and adolescents with type 1 diabetes have low vitamin D levels. *Med. J. Aust.*, 2007;187, 59-60.
- [10] Myśliwiec M., Brandt A., Bautembach-Minkowska J. et al.: Ocena poziomu witaminy D₃ u dzieci zdrowych i z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1. 2008;7, 23-30.
- [11] Janner M., Ballinari P., Mullis P. et al.: High prevalence of vitamin D deficiency in children and adolescents with type 1 diabetes. *Swiss Med. Wkly.*, 2010;140, w13091.
- [12] Rodriguez H.: Prevention of Diabetes Progression Trial (PDPT): preservation of β-cell function using daclizumab in new onset type 1 diabetes. *Diabetes*, 2005;52, suppl. 1, A44.
- [13] Skak K., Gotfredsen C., Hansen J.B. et al.: Improved β-cell survival in a type 1 diabetes rat-model after treatment with a β-cell selective potassium channel opener. *Diabetes*, 2003;52, suppl. 1, 15.
- [14] Gregori S., Giarratana N., Smiroldo S. et al.: A 1 α , 25-Dihydroxyvitamin D₃ analog enhances regulatory T-cells and arrests autoimmune diabetes in NOD mice. *Diabetes*, 2002;51, 1367-1374.
- [15] Pozzilli P.O., Crino A., Costantino F. et al.: Vitamin D supplementation in patients with recent onset type 1 diabetes. IM DIAB XI Trial. *Diabetes*, 2003;52, suppl. 1, A44.
- [16] Ziegler A.G., Walter M., Koczwara K. et al.: 1,25 Dihydroxy-vitamin D₃ for preservation of beta cell function in patients with newly diagnosed type 1 diabetes. *Diabetes. Metabolism*, 2003;29, 4545-4546.
- [17] Mayer-Davis E.J., Wojcik K.Y., Dabelea D.: Plasma vitamin D and preservation of C-peptide in youth with recently diagnosed autoimmune positive type 1 diabetes: SEARCH Nutrition Ancillary Study. *Diabetologia*, 2010;53, suppl. 1, S371.
- [18] Huynh T., Greer R.M., Nyunt O.: 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.
- [19] Szewczyk L., Piekarski R.: Stopień autoimmunizacji i dysfunkcji komórek beta u dzieci z cukrzycą typu 1 po roku stosowania analogu vit. D. *Endokrynol. Pediatr.*, 2010;9, 19-24.
- [20] Pitocco D., Crino A., Di Stasio E. et al.: The effects of calcitriol and nicotinamide on residual pancreatic β-cell function in patients with recent-onset Type 1 diabetes (IMDIAB XI). *Diabet. Med.*, 2006;23, 920-923.
- [21] Bizzarri C., Pitocco D., Napoli N. et al.: No protective effect of calcitriol on beta-cell function in recent-onset type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2010;33, 1962-1963.
- [22] Walter M., Kaupper T., Adler K.: No effect of the 1 α , 25-Dihydroxyvitamin D₃ on beta-cell residual function and insulin requirement in adults with new-onset type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2010;33, 1443-1448.
- [23] El Hefnawy M.H., Bassyouni A., Ismaiel A., Emara I.: Evaluation of serum vitamin D in young type 1 diabetic patients. *Pediatr. Diabetes*, 2011;12, suppl. 15, 108.