

مقایسه سطح سرمی ویتامین D کودکان مبتلا به دیابت ملیتوس تیپ یک و کودکان غیر دیابتی

سیامک شیوا: مرکز تحقیقات سلامت کودکان، گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران، نویسنده رابط:

E-mail: shivasiamak@yahoo.com

لیدا سبکتکین: مرکز تحقیقات سلامت کودکان، گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
امیر قربانی حق جو: مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی، گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
فاطمه سارا ابولقاسمی فخری: گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

دریافت: ۹۰/۲/۱۸ پذیرش: ۹۰/۵/۲۹

چکیده

زمینه و اهداف: ویتامین D تنها ویتامینی است که بصورت هورمون در بدن عمل می کند و توزیع بیش از دوپست ژن در بدن را کنترل می کند. کمبود این ویتامین سستز و ترشح انسولین در انسان را مختل می کند. هدف از این مطالعه بررسی سطح سرمی ویتامین D3 در کودکان مبتلا به دیابت قندی نوع ۱ و ارتباط آن با HbA1c بوده است.

مواد و روش‌ها: در یک مطالعه تحلیلی، سطح سرمی ویتامین D در ۵۰ کودک مبتلا به دیابت قندی نوع ۱ با ۵۰ کودک سالم که از نظر سن، قد، وزن و جنس با گروه اول همسان بودند مقایسه گردید. در گروه مورد، همبستگی بین سطح سرمی ویتامین D3 و HbA1c نیز ارزیابی شد.

یافته‌ها: میانه سطح سرمی ویتامین D3 در گروه بیماران بطور معنی داری کمتر از گروه سالم بود (۳۱/۰۵ میلی مول در لیتر با IQR=۲۵/۶۰ در برابر ۴۲ میلی مول در لیتر با IQR=۲۱/۶۵؛ $P=۰/۰۱$). در گروه دیابتی ۱۹ بیمار (۳۸٪) دچار کمبود ویتامین D3 و ۳۱ بیمار (۶۲٪) با سطح ناکافی ویتامین D3 بودند؛ در حالی که در گروه غیردیابتی، ۹ کودک (۱۸٪) دچار کمبود ویتامین D3 و ۴۱ کودک (۸۲٪) با سطح ناکافی ویتامین D3 بودند ($P=۰/۰۳$). همبستگی معنی داری بین سطح سرمی ویتامین D3 و HbA1c وجود نداشت ($P=۰/۷۰$ ، $\rho=۰/۰۶$).

نتیجه گیری: کودکان مبتلا به دیابت قندی نوع یک در مقایسه با کودکان سالم سطح سرمی ویتامین D کمتری دارند. این کاهش در سطح ویتامین D رابطه ای با کنترل گلیسمیک ندارد.

کلید واژه‌ها: دیابت نوع ۱، سطح سرمی ویتامین D، کودکان، هموگلوبین گلیکوزیله

مقدمه

ویتامین D جزو سبزه ویتامین ضروری برای رشد و تکامل طبیعی و سلامتی بدن می باشد. این ویتامین، تنها ویتامینی است که بصورت هورمون در بدن عمل می کند و توزیع بیش از دوپست ژن در بدن را کنترل می کند. کمبود ویتامین D سستز و ترشح انسولین در انسان را مختل می کند و در ایجاد دیابت تیپ ۲ نقش دارد. مطالعات اپیدمیولوژیک متعدد نشان دهنده ارتباط بین ارتفاع و نور خورشید و میزان بروز دیابت تیپ I می باشد که میانجی اصلی تاثیر نور خورشید، ویتامین D است (۱ و ۲). مصرف روغن کبد ماهی (بعلت داشتن ویتامین D بالا) در طی سال اول زندگی

با کاهش خطر ابتلا به دیابت شیرین تیپ I همراه است. برخی مطالعات اثر احتمالی ویتامین D در محافظت علیه آتروسکلروزیس و عفونتها مثل سل و آنفلوانزا را مطرح کرده اند (۲ و ۳). ZiPitis و همکاران مطالعه ای برای بررسی رابطه مکمل ویتامین D در اوایل شیرخوارگی و خطر دیابت تیپ I انجام داده اند. اطلاعات مربوط به چهار مطالعه مورد شاهدهی و یک مطالعه هم گروهی نشان داد که خطر دیابت تیپ I بطور مشخص در شیرخوارانی که مکمل ویتامین D دریافت می کنند در مقایسه با شیرخوارانی که مکمل ویتامین D دریافت نمی کنند کاهش می یابد. از طرفی در این

درجه جهت اندازه گیری سطح سرمی ویتامین D (۲۵ هیدروکسی ویتامین D) به روش ELISA به آزمایشگاه بیوشیمی مرکز تحقیقات کاربردی دارویی انتقال داده شد. اندازه گیری HbA1C هر سه ماه یکبار بطور روتین برای بیماران انجام شده و در پرونده پزشکی آنها موجود بود. براین اساس، میانگین این مقادیر محاسبه و در نظر گرفته شد. این مطالعه به تصویب کمیته اخلاقی دانشگاه علوم پزشکی تبریز رسیده است. موارد بررسی شده شامل سن، جنس، قد، وزن، سابقه دیابت قندی در فامیل درجه اول، والدین منسوب، سابقه مصرف ویتامین D توسط مادر طی دوران بارداری، سابقه مصرف ویتامین D در یک سال اول زندگی، مصرف ویتامین D بر اساس برنامه معمول کشوری توسط کودک، مصرف شیر مادر، سن مادر، دفعات زایمان قبلی، زمان آغاز غذای کمکی، سطح سرمی ویتامین D3 و میزان HbA1C بودند. اطلاعات به دست آمده بصورت میانگین \pm انحراف معیار و نیز فراوانی و درصد بیان شده است. برنامه آماری بکار رفته SPSSTM نسخه ۱۵ است. مقایسه در مورد متغیرهای کمی توسط آزمون تی برای گروه های مستقل صورت گرفته است. مقایسه در مورد متغیرهای کیفی با استفاده از تست کای دو یا تست دقیق فیشر انجام شد. جهت تعیین پارامترهای مستقل از آزمون رگرسیون لجستیک استفاده شد. جهت بررسی همبستگی ضریب پیرسون (r) تعیین گردید. جهت تعیین نقطه برش مناسب، منحنی ROC رسم شد. نتایج در صورت دارا بودن $P \leq 0.05$ از نظر آماری معنی دار شناخته شدند.

یافته ها

مشخصات بیماران و یافته های مطالعه در جدول شماره ۱ خلاصه و مقایسه شده اند. براین اساس درصد موارد با والدین منسوب و موارد با سابقه مصرف ویتامین D طی سال اول زندگی در گروه شاهد و درصد موارد شیرمادرخوار و دچار کمبود ویتامین D در گروه بیمار بطور معنی داری بیشتر بود. متوسط سطح سرمی ویتامین D در گروه شاهد بطور معنی داری بیشتر بود. در سایر موارد تفاوت معنی دار آماری مشاهده نشد. بر اساس منحنی ROC (نمودار ۱) سطح سرمی ویتامین D3 سطح زیر منحنی 0.64 بود ($P=0.01$). بهترین نقطه برش در این زمینه $37/9$ میلی مول در لیتر با حساسیت و ویژگی 54 درصد محاسبه گردید. براساس نتایج مطالعه چندمتغیره، عدم نسبت خانوادگی والدین ($P=0.02$)، دریافت ویتامین D طی سال اول زندگی ($P=0.03$) و سطح پایین ویتامین D3 سرم ($P=0.01$) بطور معنی دار و مستقلی با دیابت قندی نوع I مرتبط بودند. سابقه دیابت قندی در فامیل درجه اول ($P=0.99$) ارتباط مستقلی با دیابت قندی نوع I نداشتند. متوسط میزان HbA1C در بیماران بررسی شده $11/61 \pm 1/27$ ($4/50-11$) درصد بود. نتایج آزمون همبستگی اسپیرمن ارتباط معنی داری بین میزان HbA1C و سطح سرمی ویتامین D3 در گروه بیمار نشان نداد ($P=0.70$ ، $r=0.06$).

مطالعه مشخص شد که استفاده از مقادیر بالاتر ویتامین D با کاهش خطر ایجاد دیابت تیپ I همراه است (۴). Fronczak و همکاران به منظور بررسی رابطه مصرف ویتامین D در طی حاملگی و مشخص نمودن نقش احتمالی مکمل یاری ویتامین D در پیشگیری از بروز آنتی بادیهای ضد سلولهای بتای جزایر لانگرهانس در پانکراس و دیابت تیپ I در آینده در فرزندان این افراد مطالعه ای را روی ۲۳۳ مادر و فرزندان آنها انجام دادند و در این مطالعه مشخص شد مصرف ویتامین D از طریق مواد غذایی توسط مادر در طی حاملگی ممکن است یک اثر حفاظتی در ظهور آنتی بادیهای ضد جزایر لانگرهانس در فرزندان داشته باشد (۵). با توجه به نقش اساسی ویتامین D در پیشگیری از عفونتها و کنترل گلیسمیک در بیماران دیابتی با این مطالعه بدنبال آن هستیم تا در شرایط تغذیه ای منطقه خود به بررسی وضعیت ویتامین D در کودکان دیابتی بپردازیم و ضمن مقایسه با کودکان سالم رابطه سطح سرمی ویتامین D کودکان دیابتی را با کنترل گلیسمیک آنها (HbA1C) تعیین نمائیم.

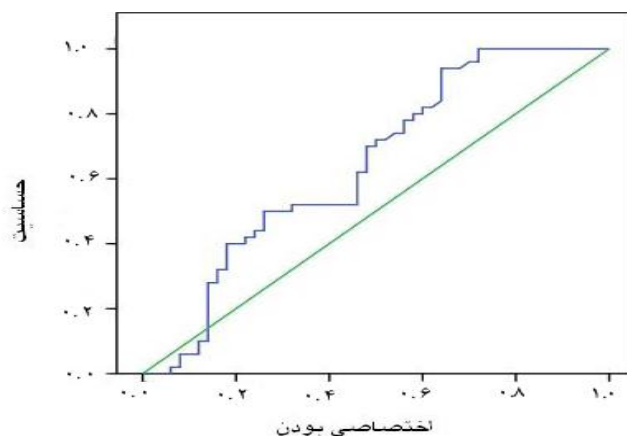
مواد و روشها

در یک مطالعه تحلیلی، ۵۰ کودک و نوجوان مبتلا به دیابت قندی نوع ۱ و ۵۰ کودک و نوجوان سالم مورد بررسی قرار گرفتند. سطح سرمی ویتامین D3 [۲۵(D3 OH)] در افراد شرکت کننده اندازه گیری و مقایسه گردید. این مطالعه در بخش غدد مرکز آموزشی-درمانی کودکان تبریز صورت پذیرفت. مدت انجام مطالعه ۱۴ ماه (ابتدای فروردین ۱۳۸۹ لغایت ابتدای اردیبهشت ۱۳۹۰) بوده که طی این مدت، جمع آوری اطلاعات اولیه و تجزیه و تحلیل داده ها صورت پذیرفته است. به روش نمونه گیری ساده تمام کودکان و نوجوانان مبتلا به دیابت ملیتوس تیپ I که در طی سال ۱۳۸۹ به سرویس غدد اطفال بیمارستان کودکان و یا کلینیک شیخ رئیس مراجعه کرده و دارای شرایط ورود به مطالعه بودند، انتخاب شدند. معیارهای ورود به مطالعه شامل داشتن پرونده پزشکی کامل، سن پایین ۱۸ سال، گذشت حداقل ۶ ماه از تشخیص، داشتن وزن بالای صدک ۲۵، نداشتن بیماری زمینه ای دیگر و عدم دریافت ویتامین D در ۶ ماه اخیر بود. بیمارانی که خود یا والدینشان رضایت به شرکت در طرح را نداشتند، از مطالعه خارج گردیدند. گروه سالم از بین کودکانی که در طی مدت مطالعه جهت کنترل دوره ای رشد به کلینیک غدد مرکز آموزشی درمانی کودکان تبریز و کلینیک شیخ رئیس مراجعه کرده و هیچگونه بیماری نداشتند، انتخاب گردیدند. این کودکان از نظر سن، جنس، قد و وزن با گروه بیماران همسان بوده و در طی شش ماه اخیر ویتامین D دریافت نکرده بودند. بعد از اخذ رضایت نامه کتبی و اندازه گیری دقیق قد و وزن با قدسنج و وزن سنج Seca، فرم اطلاعات تکمیل شده و بعد از ۱۲ ساعت ناشتایی، نمونه خون وریدی از بیمار اخذ و سرم بصورت سانتریفوژ با دور پایین در آزمایشگاه جدا سازی شده و در ویال های اپندروف به فریزر -70

جدول ۱: مشخصات بیماران و یافته های مطالعه در دو گروه

مقدار P	گروه شاهد (n=۵۰)	گروه بیمار (n=۵۰)	متغیر
۰/۷۹	۹/۳۸±۲/۵۵ (۴-۱۴)	۹/۵۲±۲/۵۷ (۴-۱۴)	سن (سال)
۰/۵۵	۲۵ (۵۰)	۲۸ (۵۶)	جنس (مذکر)
۰/۲۲	۱۲۹/۴۲±۱۴/۹۶ (۱۰۱-۱۷۰)	۱۳۲/۹۴±۱۳/۳۲ (۱۰۰-۱۶۲)	قد (سانتی متر)
۰/۴۸	۲۸/۶۴±۸/۵۷ (۱۵-۵۰)	۲۹/۸۰±۷/۷۱ (۱۵-۴۹)	وزن (کیلوگرم)
۰/۰۶	۰ (۰)	۵ (۱۰)	سابقه دیابت قندی در فامیل درجه اول
۰/۰۱	۲۰ (۴۰)	۸ (۱۶)	والدین منسوب
۰/۰۹	۱ (۱۲/۵)	۱۱ (۵۵)	منسوب نزدیک
	۷ (۸۷/۵)	۹ (۴۵)	منسوب دور
۰/۲۷	۲ (۴)	۶ (۱۲)	سابقه مصرف ویتامین D طی بارداری
۰/۰۵	۴۶ (۹۲)	۳۹ (۷۸)	سابقه مصرف ویتامین D در یک سال اول
۰/۱۳	۳۸ (۷۶)	۳۱ (۶۲)	مصرف ویتامین D بر اساس برنامه کشوری
۰/۰۲	۳۲ (۶۴)	۴۲ (۸۴)	مصرف شیر مادر
۰/۵۸	۲۵/۶۸±۶/۱۸ (۱۷-۴۶)	۲۶/۳۰±۴/۸۰ (۱۵-۳۵)	سن مادر (سال)
۰/۱۶	۱/۵۶±۱/۹۰ (۰-۹۰)	۱/۰۸±۱/۴۴ (۰-۶)	دفعات زایمان قبلی
۰/۱۲	۶/۶۲±۲/۱۷ (۴-۱۸)	۶/۰۸±۱/۱۶ (۴-۱۲)	زمان آغاز غذای کمکی (ماه)
۰/۰۱	۴۰/۱۷±۱۲/۱۵ (۱۹/۹۰-۶۰/۸۰)	۳۳/۲۸±۱۵/۶۶ (۱۱/۱۰-۶۴/۱۰)	سطح سرمی ویتامین D3 (میلی مول در لیتر)
۰/۰۳	۹ (۱۸)	۳۱ (۶۲)	کمبود
	۴۱ (۸۲)	۱۹ (۳۸)	ناکافی

داده ها بصورت فراوانی (درصد) یا انحراف معیار (متوسط (دامنه) نشان داده شده اند.



نمودار ۱: منحنی ROC سطح سرمی ویتامین D3 در تمایز دو گروه با و بدون دیابت قندی نوع ۱

بحث

در این مطالعه، سطح سرمی ویتامین D در کودکان مبتلا به دیابت قندی نوع اول و هم‌تایان سالم آنها اندازه گیری و مقایسه شد. براین اساس، میانه سطح سرمی ویتامین D3 در گروه بیمار بطور معنی داری کمتر از گروه سالم بود (۳۱/۰۵ در برابر ۴۲/۰۰ میلی مول در لیتر؛ $P=۰/۰۱$). احتمال ارتباط ویتامین D و دیابت قندی نوع اول اولین بار با مشاهده تغییرات اقلیمی، جغرافیایی و فصلی در الگوی آغاز این بیماری مطرح گردید (۶). پس از آن، گیرنده های فرم فعال ویتامین D3 در بافت های غیردخیل در متابولیسم استخوان و کلسیم نظیر سلول های بتای پانکراس و سلول های سیستم ایمنی، این شک را تقویت نمود (۷ و ۸). HyPPonen و همکاران در یک مطالعه نشان دادند که میزان بروز

دیابت قندی نوع اول در کودکان مبتلا به راشیتیس ۳ برابر بیشتر از همسالان سالم آنهاست (۹). Boucher و Mathieu در مدل های حیوانی (موش) نشان دادند که تجویز دوزهای بالای فرم فعال ویتامین D3 می تواند مانع بروز دیابت قندی نوع اول شود (۱۰ و ۱۱). گروه مطالعاتی EURODIAB در یک مطالعه مورد-شاهدی نشان دادند که تجویز مکمل ویتامین D طی سال اول زندگی می تواند بطور معنی داری خطر بروز دیابت قندی نوع اول را در گیرندگان کاهش دهد (۱۲). در مطالعه HyPPonen و همکاران نیز نتیجه گیری شد که تجویز روزانه بیش از ۲۰۰۰ واحد ویتامین D در افراد ۱ تا ۳۱ ساله می تواند بطور چشمگیری خطر بروز دیابت قندی نوع اول را کاهش دهد (۹). Stene و همکاران در یک مطالعه بر روی شیرخواران نشان دادند که تجویز مکمل ویتامین D طی

براساس نتایج مطالعه چندمتغیره، علاوه بر کاهش سطح سرمی ویتامین D3 و دریافت ویتامین D طی سال اول زندگی توسط نوزاد، عدم نسبت خانوادگی والدین و سابقه مصرف شیرمادر بطور معنی دار و مستقلاً با دیابت قندی نوع I مرتبط بودند. Bener و همکاران از نظر وضعیت شیرمادرخوار بودن یا نبودن کودکان بررسی شده در دو گروه بیمار و سالم تفاوت معنی دار آماری گزارش نکردند؛ ولی اشاره نمودند که بعلا غلظت ناچیز این ویتامین در شیرمادر، عدم توجه به درمان های مکمل در نوزادان شیرمادرخوار، احتمال کمبود ویتامین D بیشتر است (۱۵). با توجه به این امر، بنظر می رسد در جامعه بررسی شده در مطالعه ما وضعیت مصرف مکمل های ویتامینی در نوزادان و شیرخواران چندان مطلوب نبوده و انجام بررسی های بیشتر در این زمینه ضروری است. در مطالعه Bener و همکاران نیز نشان داده شد که درصد موارد با والدین غیرمنسوب در گروه مبتلا به دیابت قندی نوع اول بطور معنی داری بیشتر از گروه شاهد است؛ با این وجود توجیهی در این زمینه ارائه نشده است (۱۵). ما در این مطالعه ارتباط بین سطح سرمی ویتامین D3 و میزان HbA1c را نیز مورد بررسی قرار دادیم که براین اساس، همبستگی معنی داری بین دو متغیر مشاهده نگردید ($P=0/70$, $\rho=0/06$). Mianoska و همکاران در مطالعه ای نشان دادند که میزان HbA1c در کودکان سنین مدرسه مبتلا به دیابت قندی نوع اول دچار تغییرات فصلی و آب و هوایی است؛ هرچند این ارتباط در کودکان با سنین پایین تر وجود نداشت (۱۹). بایستی توجه داشت که میزان Hb1Ac در این دسته از بیماران تحت تاثیر متغیرهای بسیاری از جمله میزان فعالیت، کمبود ویتامین D، سطح ملاتونین پلازما، استرس های عاطفی، عفونت ها، رژیم غذایی و غیره است. بنابراین، انجام مطالعات کنترل شده تر، با حجم نمونه بالاتر و مدت پیگیری طولانی تر ضروری است (رجوع به پیشنهادات) (۲۰-۲۲). مهمترین محدودیت مطالعه ما این بود که برخی یافته ها بر اساس حافظه دور مادران بود که ممکن است باعث تورش شود.

نتیجه گیری

کمبود و ناکافی بودن سطح ویتامین D در استان آذربایجان شرقی شایع می باشد. این کمبود در کودکان دیابتی بیشتر بوده و کودکان مبتلا به دیابت قندی نوع یک در مقایسه با کودکان سالم سطح سرمی ویتامین D کمتری دارند. این کاهش در سطح ویتامین D رابطه ای با کنترل گلیسمیک ندارد.

سال اول زندگی در مقایسه با گروه شاهد بطور معنی داری باعث کاهش بروز دیابت قندی نوع اول می شود (۱۳). در مطالعه ما نیز درصد موارد دریافت کننده ویتامین D طی سال اول زندگی بطور معنی داری در گروه مبتلا به دیابت قندی نوع اول کمتر از گروه شاهد بود. این تفاوت در مطالعه چندمتغیره نیز مشاهده گردید. با این وجود، درصد موارد دریافت کننده ویتامین D بر اساس برنامه توصیه شده کشوری در دو گروه تفاوت معنی دار آماری نداشت. شاید دلیل این امر نحوه بررسی این متغیر در افراد بررسی شده باشد که بر اساس مصاحبه با مادران صورت پذیرفته و ممکن است چندان دقیق و مطمئن نباشد. این امر در مورد وضعیت مصرف ویتامین D توسط مادر طی دوران بارداری نیز صدق می کند. Fronczak و همکاران در مطالعه خود نتیجه گیری نمودند که دریافت مکمل ویتامین D توسط مادر طی دوران بارداری می-تواند ریسک ایجاد اتوانتی بادی های نوزادی علیه سلول های پانکراس را کاهش دهد (۱۴). همانگونه که اشاره شد، در مطالعه ما تفاوتی از این نظر بین دو گروه وجود نداشت. Bener و همکاران در یک مطالعه در قطر، ۱۷۰ کودک مبتلا به دیابت قندی نوع اول و ۱۷۰ کودک همسان شاهد را مورد بررسی قرار دادند. میانه سطح سرمی ویتامین D3 در گروه بیمار بطور معنی داری کمتر از گروه شاهد بود (۱۵) در برابر ۱۷ نانوگرم در لیتر). همچنین درصد موارد دچار کمبود سطح سرمی ویتامین D3 در گروه بیمار بطور معنی داری بیشتر از گروه شاهد گزارش گردید (۹۰/۶ در برابر ۸۵/۳ درصد). در مطالعه چندمتغیره نیز تفاوت های اشاره شده وجود داشتند (۱۵). در مطالعه Borkar و همکاران در هند، ۵۰ کودک مبتلا به دیابت قندی نوع اول با ۵۰ کودک سالم مقایسه شدند. در این مطالعه نیز متوسط سطح سرمی ویتامین D3 در گروه بیمار بطور معنی داری کمتر از گروه شاهد بود (۵۰/۰۵ در برابر ۶۵/۴ میلی مول در لیتر). در این مطالعه ۸۶٪ بیماران و ۷۶٪ افراد سالم دچار کمبود یا سطح ناکافی ویتامین D3 بودند (۱۶). در بررسی Huynh و همکاران در اطریش، ۶۴ کودک مبتلا به دیابت قندی نوع اول مقایسه شدند. در این مطالعه ۲۲٪ این بیماران دچار کمبود ویتامین D3 گزارش شدند (۱۷). همانگونه که ملاحظه می گردد، نتایج مطالعه ما نیز در این زمینه همراستا با گزارشات موجود بوده است. لازم به ذکر است که در مطالعه ما تمامی بیماران و کودکان سالم دچار کمبود یا سطح ناکافی ویتامین D3 سرمی بودند و از این نظر، تفاوت معنی دار آماری بین دو گروه وجود داشت (در گروه بیمار ۳۸٪ کمبود و ۶۲٪ سطح ناکافی؛ در گروه شاهد ۱۸٪ کمبود و ۸۲٪ سطح ناکافی؛ $P=0/03$). این نتایج با موارد اشاره شده در سایر مطالعات همخوانی دارند. پیش تر نشان داده شده که در کشورهای اسلامی مانند ترکیه، لبنان، اردن، عربستان سعودی و ایران، بدلیل فرهنگ پوشش زنان، سطح ویتامین D سرم در آنها کمتر از زنان جوامع غیراسلامی است و همین امر می تواند بر سطح سرمی این ویتامین در نوزاد نیز موثر باشد (۱۸). در مطالعه ما

References

- Mathieu C, Gysemans C, Giulietti A, Bouillon R. Vitamin D and diabetes. *Diabetologia* 2005; **48**(7): 1247-1257.
- Holick MF. Vitamin D: imPortance in the Prevention of cancers, tyPe 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr* 2004; **79**(3): 362-371.
- 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**(6): 1128-1134.
- Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D suPPLEMENTation in early childhood and risk of tyPe 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 2008; **93**(6): 512-517.
- Fronczak CM, Barón AE, Chase HP, Ross C, Brady HL, Hoffman M. In utero dietary exposures and risk of islet autoimmunity in children. *Diabetes Care* 2003; **26**(12): 3237-3242.
- Karvonen M, Jantti V, Muntoni S. ComParison of the seasonal Pattern in the clinical onset of IDDM in Finland and Sardinia. *Diabetes Care* 1998; **21**: 1101-1109.
- Holick MF. Vitamin D: a millenium PersPective. *J Cell Biochem* 2003; **88**: 296-307.
- Hausler MR, Whitfield GK, Hausler CA. The nuclear vitamin D receptor: biological and molecular regulatory Properties revealed. *J Bone Miner Res* 1998; **13**: 325-349.
- Hyponen E, Lara E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth cohort study. *Lancet* 2001; **358**: 1500-1503.
- Boucher BJ, Mannan N, Noonan K, Hales CN, Evans SJ. Glucose intolerance and impairment of insulin secretion in relation to vitamin D deficiency in east London Asians. *Diabetologia* 1995; **38**: 1239-1245.
- Mathieu C, Waer M, Laureys J, Rutgeerts O, Bouillon R. Prevention of autoimmune diabetes in NOD mice by 1,25 dihydroxyvitamin D3. *Diabetologia* 1994; **37**: 552-558.
- The Eurodiab Substudy 2 Study Group. Vitamin D suPPLEMENT in early childhood and risk for type I (insulin dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999; **42**: 51-54.
- 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.
- Fronczak CM, Baron AE, Chase HP. In utero dietary exposures and risk of islet autoimmunity in children. *Diabetes Care* 2003; **26**: 3237-3242.
- Bener A, Alsaied A, Al-Ali M, Al-Kubaisi A, Basha B, Abraham A. High Prevalence of vitamin D deficiency in tyPe 1 diabetes mellitus and healthy children. *Acta Diabetol* 2009; **46**(3): 183-189 .
- Borkar VV, Devidayal, Verma S, Bhalla AK. Low levels of vitamin D in North Indian children with newly diagnosed type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes* 2010; **11**(5): 345-350.
- Huynh T, Greer RM, Nyunt O, Bowling F, Cowley D, Leong GM. The association between ketoacidosis and 25(OH)-vitamin D levels at Presentation in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatric Diabetes* 2009; **10**(1): 38-43.
- Alagol F, Shihadeh Y, Boztepe H, Tanakol R, Yarman S, Azizlerli H, et al. Sunlight exposure and vitamin D deficiency in Turkish women. *J Endocrinol Invest* 2000; **23**: 173-177.
- Mianowska B, Fendler W, Szadkowska A, Baranowska A, Grzelak-Agaciak E, Sadon J. HbA(1c) levels in schoolchildren with type 1 diabetes are seasonally variable and dependent on weather conditions. *Diabetologia* 2011; **54**(4): 749-756 .
- Walker BR, Best R, Noon JP, Watt GC, Webb DJ. Seasonal variation in glucocorticoid activity in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; **82**: 4015-4019.
- Nordfeldt S, Ludvigsson J. Seasonal variation of HbA1c in intensive treatment of children with type 1 diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; **13**: 529-535.
- Hinde FRJ, Standen PJ, Mann NP, Johnston DI. Seasonal variation of hemoglobin A1 in children with insulin-dePendent diabetes mellitus. *Eur J Pediatric* 1989; **148**: 597-599.