

Çalışma - Araştırma / Original Article

Erken evre Parkinson Hastalarında D Vitamini Düzeylerinin Değerlendirilmesi

The Evaluation of Vitamin D Levels in Patients with Early Parkinson's Disease

İpek İNCİ,¹ Giray BOZKAYA,² Pınar ÇE,¹ Muhteşem GEDİZLİOĞLU¹

İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi ¹Nöroloji Kliniği, ²Biyokimya Kliniği, İzmir, Türkiye

Amaç: Bu çalışmada Parkinson hastalığı ve D vitamini eksikliği arasındaki ilişkiye dayanarak erken evre Parkinson hastalarında D vitamini düzeyleri araştırıldı.

Hastalar ve Yöntemler: Parkinson polikliniğinde izlenen ard arda gelen 50 idiyopatik Parkinson hastası (25 kadın, 25 erkek; ort. yaş 62.9±7.5 yıl) ve 30 sağlıklı gönüllü (15 kadın, 15 erkek; ort. yaş 62.1±6.1 yıl) çalışmaya alındı. Tüm kan örnekleri muhtemel mevsimsel farklılıklar nedeni ile Temmuz ve Ağustos aylarında alındı. D vitamini ve D vitamini bağlayıcı protein düzeyleri ELISA yöntemiyle çalışıldı. İstatistiksel analizde Student t-test, Man-Whitney U-test ve Pearson korelasyonu kullanıldı.

Bulgular: Her iki grup, yaş ve cinsiyet açısından benzerdi (sırasıyla p=0.59, p=0.82). D vitamini ortalaması hasta grubunda 46.3±2.5 ng/ml iken, kontrol grubunda 46.3±23.9 ng/ml idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.99). Hasta grubunda yedi olguda (%14) D vitamini yetersizliği, yedi olguda da (%14) D vitamini eksikliği saptandı.

Sonuç: Hasta ve kontrol grubumuzda D hipovitaminozunun varlığı ciddi bir sağlık sorununun işareti olabilir.

Anahtar Sözcükler: Erken evre Parkinson hastalığı; D vitamini bağlayıcı protein; D vitamini.

Objectives: In this study, we evaluated vitamin D levels in the patients with early Parkinson's disease based on the relationship between Parkinson's disease and vitamin D deficiency.

Patients and Methods: Fifty consecutive patients with idiopathic Parkinson's disease (25 females, 25 males; mean age 62.9±7.5 years) followed-up in our Parkinson outpatient clinic and 30 healthy volunteers (15 females, 15 males; mean age 62.1±6.1 years) were included into the study. All blood samples were obtained in July and August for possible seasonal differences. Vitamin D and vitamin D binding protein levels were studied by ELISA method. Statistical analysis was performed using Student's t-test, Man-Whitney U-test, and Pearson's correlation.

Results: The age and gender was similar between groups (p=0.59; p=0.82). The mean vitamin D level was 46.3±2.5 ng/ml in the patient group, while it was 46.3±23.9 ng/ml in the control group. There was no statistically significant difference between groups (p=0.99). Seven patients (14%) had vitamin D insufficiency, whereas seven patients (14%) had vitamin D deficiency in the patient group.

Conclusion: The existence of hypovitaminosis D either in the patient or control group may suggest a serious health problem.

Key Words: Early-stage Parkinson's disease; vitamin D binding protein; vitamin D.

D vitamini hormon benzeri işlevleri olan steroldür. En önemli etkisi kalsiyum homeostazı ve kemik metabolizması üzerinedir. D vitamini eksikliği bazı kanser türleri, otoimmün ve kardiyovasküler hastalıkların görülme riskinin artmasıyla ilişkilidir.^[1-3] Son zamanlarda D vitamininin beyin gelişimi üzerine etkisi ve nöropsikiyatrik hastalıklar için biyolojik risk faktörü olabileceği tartışılmaktadır.^[4,5]

Kronik D vitamini eksikliğinin Parkinson hastalığı patogeneğinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür.^[6,7] Parkinson hastalarında D hipovitaminözünün yüksek prevalansı ve D vitamini eksikliği ile Parkinson hastalığı gelişimi arasındaki ilişki son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda bildirilmiştir.^[8-10]

Bu verilere dayanarak çalışmamızda erken dönem Parkinson hastalarında D vitamini ve D vitamini bağlayıcı protein düzeylerini araştırdık.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Çalışmamıza Parkinson polikliniğinde izlenen ve idiyopatik Parkinson hastalığı tanısı konulmuş 50 hasta (25 kadın, 25 erkek; ort. yaş 62.9±7.5 yıl) hasta alındı. Hastaların tümü Hoehn-Yahr evre 1-2 idi. Obezite, kronik karaciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, diyabet, tiroid hastalığı olan, kemik kırığı ve D vitamini metabolizmasını etkileyecek ilaç kullanımı öyküsü olanlar çalışmaya alınmadı. Kontrol grubu olarak herhangi bir nörolojik ya da metabolik hastalığı olmayan 30 sağlıklı gönüllü (15 kadın, 15 erkek; ort. yaş 62.1±6.1 yıl) alındı. Hasta ve kontrol grubunun tümü İzmir'de yaşıyor ve haftada iki kez 15 dakikadan fazla güneş ışığı alıyordu. Tüm kan örnekleri mevsimsel farklılıklar göz önüne alınarak Temmuz ve Ağustos aylarında alındı. Hasta ve kontrol grubunun venöz kanları ortalama 10 saatlik açlık sonrası alınarak santrifüj edildi. Elde edilen serumları

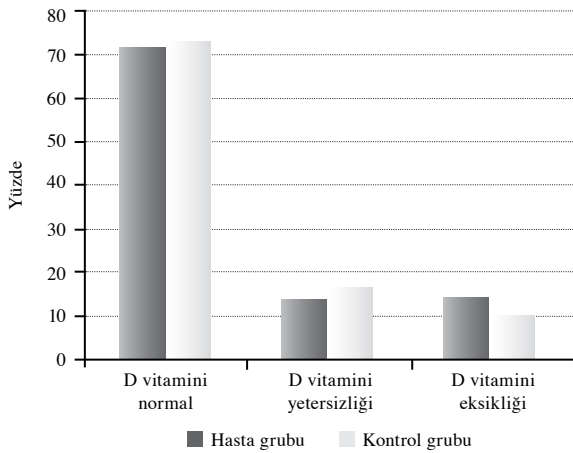
bir kısmı rutin biyokimya analizinde kullanıldı. Açlık kan şekeri, üre, kreatinin, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, alkalen fosfataz, kalsiyum ve fosfor düzeyleri biyokimya otoanalizatöründe standart yöntemlerle hazır ticari kit kullanılarak (Olympus 2700, Olympus Optical Co. Ltd, Shizuoka-ken, Japonya) analiz edildi. Serum parathormon (PTH) düzeyleri ve tiroid fonksiyon testleri, DXI-800 immün analizöründe (Beckman Coulter, ABD) kemiluminesan yöntemle ticari kitlerle çalışıldı. Serum iyonize kalsiyum düzeyleri iyon seçici elektrot (ISE) yöntemiyle belirlendi. Kalan serum porsiyonize edilerek D vitamini ve D vitamini bağlayıcı protein düzeyleri çalışılmak üzere -80 °C'de saklandı. D vitamini ve D vitamini bağlayıcı protein düzeyleri ELİSA yöntemi (Immunodiagnostik AG, Bensteim, Almanya) ile çalışıldı. Hasta ve kontrol grubundaki hastalar cinsiyetlerine göre ayrıldı. İstatistiksel yöntem olarak Student's t-testi, ki-kare ve Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Bu çalışma İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulu tarafından onaylanmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubu yaş ve cinsiyet açısından benzerdi (sırasıyla p=0.59, p=0.82). Ortalama hastalık süresi 29.7±26.3 aydı. Hasta ve kontrol grubunun D vitamini [25(OH)D], D vitamini bağlayıcı protein, PTH ve iyonize kalsiyum düzeyleri tablo 1'de gösterilmiştir. Hasta grubunun 25(OH)D serum düzeyi ortalaması 46.3±2.5 ng/ml, kontrol grubunun 46.3±23.9 ng/ml idi. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.99). 25(OH)D düzeyleri üç gruba ayrıldı. 25(OH)D düzeyi >30 ng/ml olanlar normal, 20-30 ng/ml olanlar D vitamini yetersizliği, <20 ng/ml olanlar D vitamini eksikliği olarak kabul edildi.^[11] Hasta grubunda 36 olguda (%72)

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun D vitamini, D vitamini bağlayıcı protein, parathormon ve iyonize kalsiyum değerleri

	Hasta grubu	Kontrol grubu	p
25(OH)D (ng/ml)	46.3±23.5	46.3±23.9	0.99
D vitamini bağlayıcı protein (mg/dl)	33.1±5.1	34.1±6.2	0.46
Serum parathormon (pg/ml)	59.2±16.7	53.4±16.1	0.13
İyonize kalsiyum (mg/dl)	4.7±0.2	4.7±0.2	0.47



Şekil 1. Hasta ve kontrol grubunun D vitamini düzeylerine göre dağılımı.

D vitamini düzeyleri normal bulundu. Yedi olguda (%14) D vitamini yetersizliği, yedi olguda da (%14) D vitamini eksikliği saptandı. D vitamini düzeyleri kontrol grubunda 22 olguda (%73.3) normal bulundu. Beş olguda (%16.6) D vitamini yetersizliği, üç olguda (%10) ise D vitamini eksikliği vardı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.85$). Hasta ve kontrol grubunun D vitamini düzeylerine göre karşılaştırılması Şekil 1'de gösterilmiştir.

Hasta grubunda 25(OH)D ile PTH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.21$). D vitamini ile iyonize kalsiyum arasında ilişki vardı, ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.07$).

D vitamini bağlayıcı protein düzeyleri hasta grubunda 33.1 ± 5.1 mg/dl, kontrol grubunda 34.1 ± 6.2 mg/dl idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.46$).

D vitamini bağlayıcı protein düzeyleri ile PTH ve iyonize kalsiyum arasında anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla $p=0.08$, $p=0.44$).

Hasta grubunda 25(OH)D düzeyleri, cinsiyete göre karşılaştırıldığında anlamlı fark vardı

($p=0.02$) ve kadınlarda erkeklere göre daha düşüktü. Hasta grubunun 25(OH)D ve D vitamini bağlayıcı protein düzeylerinin cinsiyete göre karşılaştırılması tablo 2'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

D vitamini eksikliği özellikle yaşlılarda yaygın bir sağlık sorunudur. Dünyada bir milyar insanda D vitamini yetersizliği/eksikliği olduğu tahmin edilmektedir.^[12] D vitamini primer olarak deride UV-B radyasyonu ile üretilir, diyet kaynaklı alınan miktar sınırlıdır. İleri yaş, obezite, yeterli güneş ışığı alamama, deri rengi gibi faktörler D vitamini eksikliği ile ilişkilidir.

Deride UV-B ile üretilen D₃ ve diyetle alınan D₂ biyolojik olarak aktif değildir. Dolaşımdaki D vitamini, D vitamini bağlayıcı protein ile karaciğere taşınır ve 25 hidroksilaz enzimi ile 25(OH)D'ye dönüşür. Ancak aktif forma dönüşmesi için böbreklerde 1 α -hidroksilaz enzimi ile 1.25 dihidroksivitaminD [1.25(OH)₂D]'ye dönüştürülmesi gerekir. 25(OH)D dolaşımdaki majör formdur, konsantrasyonu 1.25(OH)₂D'nin yaklaşık 1000 katı, dolaşımdaki yarı ömrü 2-3 haftadır.^[13] D vitamininin aktif formuna 1.25(OH)₂D dönüşümünü sağlayan 1 α - hidroksilaz enzimi ve 1.25(OH)₂D reseptörü (vitamin D reseptörleri) beynin bazı bölümlerinde hem nöronlarda hem de gliyal hücrelerde bölgesel olarak bulunur. İmmünohistokimyasal tekniklerle özellikle hipotalamus ve substansiya nigra dopaminerjik hücrelerde gösterilmiştir. Vitamin D reseptörleri çekirdekte bulunurken, 1 α -hidroksilaz sitoplazmada dağılır. Bu dağılım, D vitamininin insan beyninde otokrin/parakrin özellikleri olan bir nörosteroid olduğunu düşündürmektedir.^[17]

Beynin kendi gereksinimi olan aktif D vitamini ürettiği öne sürülmektedir. Lokal olarak sentezlenen aktif D vitamini, dopamin benzeri nörotransmitterlerin biyosentezinde görevli tirozin hidroksilaz gen ekspresyonunu düzenler. Bu sistemin substansiya nigra nöronlarının

Tablo 2. Kadın ve erkek hasta grubunun 25(OH)D vitamini ve D vitamini bağlayıcı protein düzeylerinin karşılaştırılması

	Kadın	Erkek	p
25(OH)D (ng/ml)	39.7 \pm 24.2	55.2 \pm 22.8	0.02
D vitamini bağlayıcı protein (mg/dl)	33.0 \pm 4.9	33.2 \pm 6.2	0.46

işlevlerinde anahtar rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bu gözlemler kronik D vitamini eksikliğinin substansiya nigra dopaminerjik nöronlarının kaybına yol açarak Parkinson hastalığına neden olduğu hipotezine yol açmıştır.^[6]

Knekt ve ark.^[9] Finlandiya'da yaptıkları kohort çalışmada, D vitamini düzeyi ile Parkinson hastalığı riski arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve 50 yaş üzeri 3713 bireyin 29 yıllık izlemi sonucunda, başlangıçta D vitamini düzeyi düşük olan bireylerde Parkinson hastalığı riskini yüksek bulmuşlardır. D vitamininin koruyucu etkisinin mekanizması tam olarak anlaşılamaştır. Antioksidatif mekanizma, nöronal kalsiyum modülasyonu, detoksifikasyon mekanizmaları aracılığı ile nöroprotektif etkisi olduğu bildirilmiştir.^[6,7,14]

Sato ve ark.^[15] çalışmalarında 71 hasta üzerinde 25(OH)D düzeylerini Hoehn-Yahr evre 1-2 (n=20) ve evre 3-4 (n=51) olan hastalarda araştırmışlardır. Sato ve ark.^[15] hastalarının erken evre yaş ortalaması bizim hastalarımızdan daha büyük (ort. yaş 69±7.9), hastalık süreleri daha uzun (ort. 4.1±2.3), 25(OH)D düzeyi ortalaması (21.7 ng/ml) ise daha düşüktür. İleri evre hastalarda D vitamini eksikliği immobilizasyon, malnutrisyon, yeterli güneş ışığı alamama gibi faktörler nedeniyle beklenen bir durum olduğu için biz sadece erken evre hastaları araştırdık.

Evatt ve ark.^[8] Parkinson ve Alzheimer hastalarında yaptıkları çalışmada Parkinson hastalarında D vitamini eksikliği prevalansını, Alzheimer ve kontrol grubundan yüksek bulmuşlardır. Araştırmacılar, Parkinson hastaları kohortunda D vitamini yetersizliğini %55, D vitamini eksikliğini %23 olarak bildirmişlerdir. Biz hasta grubumuzda hem D vitamini yetersizliğini hem de D vitamini eksikliğini %14 olarak saptadık. Küçük bir hasta grubu çalıştığımız ve daha fazla güneş ışığı alan bir bölgede yaşadığımız için oranlarımız daha düşük olabilir. Toplumsal beslenme alışkanlıklarındaki ve yaşam biçimindeki farklılıkların, genetik faktörler ve hastalık süresinin sonuçlarımızı etkileyen diğer faktörler olduğunu düşünmekteyiz.

D vitamini eksikliği toplumda oldukça sık karşılaşılan bir durumdur, ancak çoğunlukla tanı almaz. Türk toplumunda D vitamini eksik-

liğiyle ilgili az sayıdaki çalışmadan biri de Hekimsoy ve ark.^[16] yaptıkları Ege bölgesi prevalans çalışmasıdır. Bu çalışmada 50 yaş üzerinde D vitamini yetersizliği %13.2, eksikliği ise %73.6 olarak bulunmuştur. Bu oranlar bizim sonuçlarımızdan daha yüksektir. Aynı enlemde (İzmir 38 °N, Manisa 38 °N) olmamıza ve benzer beslenme alışkanlıklarına sahip olunmasına karşın, elde edilen bu farklı sonuçlar, bizim çalışmamızın yaz aylarında yapılmasına, çalışmalarda farklı yöntemler kullanılmasına, hasta ve kontrol grubu sayımızın az olmasına bağlı olabilir.

Zhang ve ark.^[17] Parkinson hastalarının beyin omurilik sıvı (BOS)'larında D vitamini bağlayıcı protein düzeylerini yüksek bulmuşlar ve bunun BOS biyobelirteçlerinden biri olabileceğini bildirmişlerdir. Biz çalışmamızda serumda D vitamini bağlayıcı protein düzeylerini hasta ve kontrol grubumuzda normal bulduk. Etik sorunlar nedeni ile BOS çalışması yapamadık.

Hasta ve kontrol grubumuzun sayısının az olması, 25(OH)D düzeylerinin dört mevsimde de bakılmaması, hastaların beslenme alışkanlıklarının göz ardı edilmiş olması çalışmamızın eksik yönleridir. Biz hastalarımızda 25(OH)D düzeylerini en yüksek olmasını beklediğimiz yaz mevsiminde araştırdık. Aynı hastaların kış ve bahar mevsiminde değerlendirilmesi farklı sonuçlar elde edilmesini sağlayabilirdi.

Çalışmamızın sonucunda hasta ve kontrol grubunda D vitamini hipovitaminozu bulmamız toplumsal bir sorunun varlığını desteklemektedir. D vitamini eksikliğinin yol açtığı ciddi sağlık sorunlarının Parkinson hastalarında morbiditeyi daha da artıracaklarını ve rutin kontrollerin yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Parkinson hastalığı ve D vitamini arasındaki ilişkinin aydınlatılması için fazla sayıda hastada, geniş kapsamlı, mevsimsel farklılıkları da göz önüne alan, standardize D vitamini ölçümleriyle birlikte BOS analizlerini de içeren çalışmaların yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Garland CF, Garland FC, Gorham ED, Lipkin M, Newmark H, Mohr SB, et al. The role of vitamin D in cancer prevention. Am J Public Health 2006;96:252-61.

2. Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Intern Med* 2008;168:1174-80.
3. Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92:39-48.
4. Eyles DW, Feron F, Cui X, Kesby JP, Harms LH, Ko P, et al. Developmental vitamin D deficiency causes abnormal brain development. *Psychoneuroendocrinology* 2009;34 Suppl 1:S247-57.
5. Fernandes de Abreu DA, Eyles D, Féron F. Vitamin D, a neuro-immunomodulator: implications for neurodegenerative and autoimmune diseases. *Psychoneuroendocrinology* 2009;34 Suppl 1:S265-77.
6. Newmark HL, Newmark J. Vitamin D and Parkinson's disease-a hypothesis. *Mov Disord* 2007;22:461-8.
7. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat* 2005;29:21-30.
8. Evatt ML, DeLong MR, Khazai N, Rosen A, Triche S, Tangpricha V. Prevalence of vitamin d insufficiency in patients with Parkinson disease and Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2008;65:1348-52.
9. Knekt P, Kilkkinen A, Rissanen H, Marniemi J, Sääksjärvi K, Heliövaara M. Serum vitamin D and the risk of Parkinson disease. *Arch Neurol* 2010;67:808-11.
10. Evatt ML, DeLong MR, Kumari M, Auinger P, McDermott MP, Tangpricha V, et al. High prevalence of hypovitaminosis D status in patients with early Parkinson disease. *Arch Neurol* 2011;68:314-9.
11. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
12. Holick MF. Vitamin D: evolutionary, physiological and health perspectives. *Curr Drug Targets* 2011;12:4-18.
13. Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol* 2009;19:73-8.
14. Buell JS, Dawson-Hughes B. Vitamin D and neurocognitive dysfunction: preventing "D"ecline? *Mol Aspects Med.* 2008;29:415-22.
15. Sato Y, Kikuyama M, Oizumi K. High prevalence of vitamin D deficiency and reduced bone mass in Parkinson's disease. *Neurology* 1997;49:1273-8.
16. Hekimsoy Z, Dinç G, Kafesçiler S, Onur E, Güvenç Y, Pala T, et al. Vitamin D status among adults in the Aegean region of Turkey. *BMC Public Health* 2010;10:782.
17. Zhang J, Sokal I, Peskind ER, Quinn JF, Jankovic J, Kenney C, et al. CSF multianalyte profile distinguishes Alzheimer and Parkinson diseases. *Am J Clin Pathol* 2008;129:526-9.