

# Assessment of Data Regarding Thalasseмии and Hemoglobin Variants From a Tertiary Referral Hospital Laboratory in Turkey

## *Bir Üniversite Hastanesinde Hemoglobinopati ve Talasemi Verilerinin Değerlendirilmesi*

**Tevfik Balcı    Merve Sibel Güngören    Saliha Uysal    Nejla Özer  
Mehmet Aköz**

Necmettin Erbakan University, Meram Faculty of Medicine, Department of Medical Biochemistry, KONYA, Türkiye

**Başvuru Tarihi:** 13 Mart 2017

**Kabul Tarihi:** 29 Ağustos 2017

### ÖZET

**Amaç:** Hemoglobinopatiler, globin fonksiyonlarını bozan bir grup hastalıktır. HPLC, hemoglobinopati taramalarında tüm dünyada en sık kullanılan tekniktir. Çalışmada, Türkiye'de bir üçüncü basamak hastane laboratuvarında 3 yıllık retrospektif hemoglobinopati sıklığı değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Üniversite hastanemize başvuran 2461 hastanın 3 yıllık laboratuvar ve hastane kayıtları incelenmiştir. Hemoglobinopati taramasında Tosoh G8 HPLC cihazı kullanılmıştır

**Bulgular:** HbA2 > %3,5 olan 668, %3,5 < HbA2 < %4 olan 19 sonuç saptanmıştır. 19 sonuçtan 10'u beta-talasemi minör olarak kabul edilmiştir. HbA2 ≥ %4 olan 649 sonuç vardır ve sonuculara göre 602 hasta beta-talasemi minör olarak kabul edilmiştir. HbA2 düzeylerine göre, hastaların %25'i beta-talasemi minör olarak değerlendirilmiştir. HbF > %2 olan 391 hasta saptanmış ve HbA2 < %3,5 olan 138 kayıt ayrıntılı incelemeye alınmıştır. Varyant analizi veri kümesi, 53 hasta içermektedir. HbA2 ≤ %3,5 ve HbF ≤ %2 olan, varyant pikleri mevcut kayıtlar incelenmiş ve 28 vaka saptanmıştır. En sık görülen Hb varyantları sırasıyla HbH, HbS, HbD, HbC, HbE ve HbO-Arab'dır.

**Sonuç:** Çalışmada en sık varyantlar sırasıyla HbH, HbAS, HbAD, HbAC, HbAE ve HbO-Arab olarak bulunmuştur. Beta talasemi minör sıklığı ülkemizin gelen popülasyonundan yüksek olarak %25 bulunmuştur. Özellikle hematolojik malignensiler, herediter sferositoz ve demir eksikliği anemisi gibi eşlik eden durumlar hemoglobinopati değerlendirmesinde akılda tutulmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Talasemi, Hemoglobinopati prevalansı, Üniversite hastanesi, Üçüncü basamak hastane

## ABSTRACT

**Objective:** Hemoglobinopathies are an array of disorders that affect hemoglobin (Hb) function. HPLC is by far the most common technique used for detection of hemoglobinopathies worldwide. The aim of this study is to evaluate 3-year retrospective data of a tertiary hospital in Turkey according to prevalence of hemoglobinopathies.

**Material and Methods:** A three-year data of 2461 patients admitted to our university hospital laboratory were assessed by scanning laboratory and hospital records. Tosoh G8 HPLC instrument was used for screening.

**Results:** 668 results with  $HbA2 > 3.5\%$  and 19 results with  $3.5\% < HbA2 < 4\%$  were detected. 10 of 19 patients were considered as beta-thalassemia. Number of patients with  $HbA2 \geq 4\%$  were 649 and 602 of them were assessed as beta-thalassemia-minor. 25% of patients were assessed as beta-thalassemia-minor, based on  $HbA2$  levels. 391 patient results were found to be  $HbF > 2\%$  and 138 of them with  $HbA2 < 3.5\%$  were further investigated. Variant analysis dataset contains 53 patients. Samples with  $HbA2 \leq 3.5\%$  and  $HbF \leq 2\%$  showing variant peaks were scanned and 28 cases were detected. The most common variants were found to be HbH, HbS, HbD, HbC, HbE and HbO-Arab, respectively.

**Conclusion:** In this study, the most common variants were found to be HbH, HbAS, HbAD, HbAC, HbAE and HbO-Arab, respectively. Moreover, the frequency of beta-thalassemia minor was found as 25% which is higher than general population prevalence of our country. Accompanying diseases especially hematological malignancies, hereditary spherocytosis and IDA should be kept in mind during evaluating hemoglobinopathy analysis.

**Key words:** Thalassemia, Hemoglobinopathy prevalence, University hospital, Tertiary referral hospital

## INTRODUCTION

Hemoglobinopathies are an array of disorders that affect hemoglobin (Hb) function. Hb disorders are broadly classified into three categories: Structural hemoglobinopathies, thalassemias and hemoglobin variants (1). Though most of the clinicians consider thalassemias as a subtype of structural hemoglobinopathy, the medical definition and causative factors differentiate them. Structural hemoglobinopathies are caused due to structural variation in the alpha or beta globin chain, which may not exhibit any phenotypic effect, and generally arise due to single nucleotide polymorphisms (SNP) or point mutations, while thalassemias arise from decreased alpha or beta globin chain synthesis. Delta/beta thalassemia and hereditary persistence of fetal Hb (HPFH) are clinically characterized by increased HbF even in adulthood. The alpha globin gene is present in chromosome 16, while the beta globin gene is present in chromosome 11 (2). As on today, around 1600 Hb variants have been documented and the majority do not show any clinical manifestation or are

asymptomatic (3). These variants have also been documented to show prevalence only in certain regional or ethnic groups. Whatever the genetics of the Hb disorder, most cause symptoms of anemia with differing severity. It has been documented that close to 7% of the world's population are carriers for Hb disorders (4). The nomenclature of the Hb variants is generally done according to the family name of the first detected case or residence of the propositus; eg. Hb-Lepore and HbD-Punjab. The most common Hb variants detected and studied world over include HbS, HbE and HbC (5). Other less common and rare Hb variants include Hb-Barts which is an alpha thalassemia syndrome. This disorder is characterized by deficiency in synthesis of the alpha globin chain which leads to formation of Hb with four  $\gamma$  chains. However, due to gene switch post birth, the quantity is reduced due to paucity in  $\gamma$  chain synthesis (6). Hb-Lepore is another Hb variant which arises due to cross-over of the delta and beta globin genes. Although heterozygotes are generally asymptomatic, when present in the

homozygous state or in concomitance with beta thalassemia, it can lead to severe anemia (7). Accurate interpretation of hemoglobin analysis is virtually impossible, especially for thalassemias, without the accompanying hematological information obtained from a complete blood count (CBC). Structural hemoglobin mutations will have variable hematologic changes depending on the specific mutation. The key hematologic feature in diagnosing thalassemias is microcytic hypochromic anemia. A mean corpuscular volume (MCV) <80 fL is often applied as the cut-off for thalassemia suspicion in order to maximize sensitivity (8). Although the hypochromic microcytic anemia observed in thalassemias also occurs in iron deficiency anemia (IDA), IDA is commonly accompanied by a decreased RBC count and increased red cell distribution width (RDW), while hemoglobin abnormalities tend towards an increased RBC count and normal RDW (9). These parameters are integrated into the Mentzer index (MCV/RBC count). Diagnoses of IDA may be accompanied by a higher Mentzer index (generally greater than 13) whereas beta thalassemias will generally exhibit a lower index (10). In order to distinguish thalassemia major and thalassemia intermedia HbF, HbA<sub>2</sub> and total hemoglobin levels can be utilized (11).

Technologies available for the screening of hemoglobinopathies range from conventional electrophoresis to more sophisticated approaches, ie, high performance liquid chromatography (HPLC) and capillary electrophoresis (CE) (12). HPLC is by far the most popular technology used for detection of hemoglobinopathies worldwide. Most HPLC analyzers are calibrated to estimate HbA<sub>2</sub>, HbF and HbA along with variants such as HbC, HbS and HbD. In contrast to agarose gel electrophoresis, CE is based on the principle of liquid flow wherein Hb variants are separated by an electro-osmotic force under alkaline conditions (13). After presumptive diagnosis of hemoglobin disorders using biochemical methods is

made, characterization of deletions or mutations may be necessary to confirm the clinical phenotype and/or guide genetic counseling. There are a variety of molecular techniques, most PCR-based, available for the identification of different hemoglobinopathy mutations and deletions (14).

The prevalence of beta-thalassemia carriers in Turkey was reported to be 2.1% in all over Turkey (15). The most common Hb variants in Turkey are HbS, HbD and HbE, respectively (16). The aim of this study is to evaluate 3-year retrospective data of a tertiary hospital in Turkey regarding prevalence of Hb variants.

## MATERIAL AND METHODS

In our study, a three year (January 2013 – December 2015) data from 2461 patients (1032M, 1429F) admitted to our university hospital biochemistry laboratory were assessed by scanning laboratory (complete blood count, Hb variant analysis result, iron parameters, mentzer index) and hospital records of patients. Patients records lacking any of the above tests were excluded from data set. Tosoh HLC-723 G8 cation exchange HPLC instrument (Tosoh Bioscience, Japan) was used to screen thalassemias and Hb variants.

## RESULTS

HPLC screened both abnormal cases of thalassemia and hemoglobinopathies. Before reporting any variant, patient demographics, i.e., age, gender, clinical status, transfusion history, region of origin, were taken into consideration. For most abnormalities, anemia, iron status and Mentzer indices were assessed by complete blood count and related biochemical tests. For reported cases of low HbA<sub>2</sub>, verification was done using a complete blood count to evaluate Hb concentration and other red blood cell indices to confirm iron deficiency. If the only elevated parameter was HbF, HPHF or delta/beta thalassemia were considered. Complete blood count results, Mentzer

indices, ferritin and/or serum iron, serum iron binding capacity values were scanned in order to detect prevalence of beta-thalassemia-minor.

First part of the analysis was evaluation of HbA2 levels. 668 samples (27.1% or 668/2461) with HbA2>3.5% and 19 samples (0.8%) with 3.5%< HbA2 <4% were detected. Tables 1 summarizes the distribution of patient results with elevated HbA2 levels and related conditions. 10 of 19 patients were considered as beta-thalassemia-minor according to their complete blood counts, Mentzer indices (<13), ferritin and/or serum iron, serum iron binding capacity values (normal). Increased levels of HbF (>2%) were along with this condition in 3 of these, whereas IDA was recognized in other 3 due to low ferritin levels. Two patients were considered as heterozygous HbS and HbD. Number of patients with HbA2 ≥4% were 649 (295 M, 359 F). 602 of them were assessed as beta-thalassemia-minor. 208 of them had also increased levels of HbF. 18 patients were considered as beta-thalassemia-intermedia, whereas only 1 patient was considered as a beta-thalassemia-major case. 10 patients were considered as heterozygous HbD and one patient was considered as heterozygous HbE. Presence of HbC along with beta-thalassemia was detected in 2 patients, whereas presence of HbD and beta-thalassemia was detected only in 1 patient. 15 results could not assessed due to insufficient data. To conclude, we can say that approximately total of 25% patients were assessed as beta-thalassemia-minor, based on HbA2 levels.

Second part of the analysis was to assess elevated HbF levels and variant peaks. 391 patient results were found to be HbF>2% and 138 of them with HbA2<3.5% were further investigated. Table 2 shows the distribution of patient results with elevated HbF levels and related conditions. 55 patients were beta-thalassemia-minor cases. 34 of them also had IDA. 18 cases were clinically normal and their HbF values were around 2.1 to 5.9%. 11 patients had hematological malignancies, whereas 10 patients are considered as beta-thalassemia-major. 11 patients had the diagnosis of hereditary spherocytosis. 8 patient were considered as alpha-thalassemia with HbA2 levels <1.7%, whereas 4 patients were considered as beta-thalassemia-intermedia. Two of them had also Down Syndrome and hypothyroidism. Number of heterozygous HbD, HbS and HbE cases were only 1 for each. 1 patient had HbD and HbS variants. Another patient had HbS variant together with beta-thalassemia. 1 patient had also Behcet's Syndrome. 13 patients could not estimated due to insufficient data.

Variant analysis dataset contains 53 patients. Samples with HbA2≤3.5% and HbF≤2% showing variant peaks were scanned and 28 cases were detected. Tables 3 summarizes the data regarding variant hemoglobins. 7 patients were considered as alpha-thalassemia, whereas 11 patients had heterozygous HbS. 6 patients had heterozygous HbD. Also, 3 patients had heterozygous HbC. Only 1 patient had heterozygous HbO-Arab. The most common variants were found to be HbH, HbS, HbD, HbC, HbE and HbO-Arab, respectively.

**Table 1.** Elevated HbA2 levels and related conditions

Conditions	Number of patients (%)	Explanations
3.5%< HbA2 <4%	19 (0.8% of total)	10 (53%) of them considered as beta thalassemia minor- 3 of these patients had also IDA
HbA2 ≥4%	649 (26.3% of total)	602 (93%) of them considered as beta thalassemia minor

**Table 2.** Elevated HbF levels and related conditions

Relevant clinical condition	Number of patients
Clinically normal (delta/beta thalassemia and/or HPHF is suspected)	n=18 - HbF 2.1-5.9%
Thalassemia minor	n=21- HbF 2.1-8.9%
Thalassemia minor and IDA	n=34 - HbA2 2-3.1%
Hematological malignancies	n=11 - HbF 2.6-24.7%, HbA2 ↓/normal
Hereditary spherocytosis	n=11- HbF 6-11%
Thalassemia major	n=10- HbF>50%, (severe anemia, ferritin ↑)
HbH peak suspected	n=8 - HbA2 0.3-1.4%
Thalassemia intermedia	n=4- HbF %10-50, (mild anemia, ferritin ↓/normal)
Down syndrome and hypothyroidism	n=2
HbAD	n=1
HbAS	n=1
HbAE /or Hb-Lepore peak suspence	n=1
HbSD	n=1
HbS and beta thalassemia	n=1
Behcet's syndrome	n=1
Insufficient data	n=13

**Table 3.** Presence of Hb variants and related conditions

Related clinical condition	Number of patients	Explanation
HbH peak suspected	15	n=14 - low HbA2; n=8 - high HbF
HbAS	15	n=4 - high HbF and/or HbA2 levels
HbAD	15	n=9 - high HbF and/or HbA2 levels
HbAC	5	n=2 - high HbA2
HbAE or Hb-Lepore suspected	2	HbA2 >10 %
HbO-Arab suspected	1	Normal HbA2 and HbF levels

## CONCLUSIONS

In our study, we evaluated retrospective hemoglobin chain analysis data of a tertiary referral hospital regarding prevalence of hemoglobinopathies. According to our data, we could conclude that high HbF can found in clinically normal circumstances and it may be HPHF or delta/beta thalassemia according to previous data (2). In this study, the most

common variants were found to be HbH, HbAS, HbAD, HbAC, HbAE and HbO-Arab, respectively. We also found 25% beta-thalassemia minor frequency which do not reflect the general population prevalence in our country (15,16). In another study, Güler and his colleagues found a ratio of beta thalassemia carrier of 2% and Hb S carrier ratio of 0.05% in the study conducted on couples whose carriers were identified in

premarital screening studies in Konya (17). As consanguineous marriages are still common in our country, the Hemoglobinopathy Control Program has been initiated to prevent the birth of new patients with premarital screening tests. 41 scanning centers, including Konya, where the carrier frequency is high in this frame, have been established (18). In both cases, our data are not compatible with this study, as our data include higher frequency rates. This may be due to the fact that selected cases with suspicious routine hematology test results are generally referred to our hospital for confirmation in Konya region.

It has been reported that the most common subtype of beta thalassemia carriership is the one which is presented with solely elevated levels of HbA2 which is compatible with our findings (19). Another study from Turkey reported that prevalence of HbS variant is the most common Hb variant in Turkey (0.3%) (20). HbS is the second most common variant according to our findings.

The limitation of this study is its retrospective design. Evaluation of data was only limited to electronic patient records and further analyses were not possible.

Our retrospective analysis of patients records showed that accompanying diseases especially hematological malignancies, hereditary spherocytosis and IDA should be kept in mind during evaluating hemoglobinopathy analysis. IDA should be corrected before the hemoglobin analysis is performed. Identification of carriers and pre-marriage genetic counseling activities can contribute greatly to community health and the economy of the country.

## REFERENCES

1. Forget BG, Bunn HF. Classification of the Disorders of Hemoglobin. Cold Spring Harb Perspect Med 2013;3:a011684.
2. Hoyer JD. Hemoglobinopathies: The how, why and what. American Society for Clinical Pathology (ASCP) Annual Meeting 2011.
3. Data adopted from the online HbVar database. Accessed on 5th February 2015.
4. A. C. Gorakshakar, "Epidemiology of sickle hemoglobin in India," in Proceeding of the National Symposium on Tribal Health, pp. 103–108, 2006.
5. Clarke GM, Higgins TN. Laboratory investigation of hemoglobinopathies and thalassemias: review and update. Clin Chem 2000;46(8(B)): 1284–90.
6. Ingle J, Adewoye A, Dewan R, et al. Hb Hope [ $\beta$  136(H14)Gly  $\rightarrow$  Asp (GGT  $\rightarrow$  GAT)]; interactions with HbS [ $\beta$  6(A3)Glu  $\rightarrow$  Val (GAG  $\rightarrow$  GTG)], other variant hemoglobins and thalassemia. Hemoglobin 2004;28(4):277–85
7. M H Steinberg, B G Forget, D R Higgs, R L Nagel. Disorders of Hemoglobin: Genetics, Pathophysiology, and Clinical Management ISBN 0-521-63266-8 (h/b) Cambridge: Cambridge University Press, 2001.
8. Leung TN, Lau TK, Chung T. Thalassaemia screening in pregnancy. Curr Opin Obstet Gynecol 2005;17:129–34.
9. Keren DF. Clinical evaluation of hemoglobinopathies: Part II. Structural changes. Warde Med Lab 2003;14(3).
10. Mentzer Jr WC. Differentiation of iron deficiency from thalassaemia trait. Lancet 1973;1:882.
11. Cappellini MD, Cohen A, Eleftheriou A, Piga A, Porter J, Taher A. Guidelines for the Clinical Management of Thalassaemia [Internet]. 2nd Revised edition. Nicosia (CY): Thalassaemia International Federation; 2008. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK173968/> PubMed PMID: 24308075.
12. Ghosh K, Colah R, Manglani M, et al. Guidelines for screening, diagnosis and management of hemoglobinopathies. Indian Journal of Human Genetics. 2014;20(2):101-119. doi:10.4103/0971-6866.142841.
13. Brant A. Hemoglobinopathy & thalassemia detection: traditional method—capillary electrophoresis technology. Sebia electrophoresis newsletter11; 2010. p. 1–4
14. Greene DN1, Vaughn CP2, Crews BO3, Agarwal AM4. Advances in detection of hemoglobinopathies. Clin Chim Acta. 2015 Jan 15;439:50-7. doi: 10.1016/j.cca.2014.10.006. Epub 2014 Oct 12.
15. Altay Ç. Abnormal hemoglobins in Turkey. Turk J Hematol. 2002;19:63-74.
16. Gürgey A. Anormal hemoglobinler. HematoLog. Türk Hematoloji Demeği, 2014: 4-1
17. Güler E, Karacan M. Prevalans of beta-thalassemia and sickle cell anemia trait in premarital screening in Konya urban area, Turkey. J Ped Hem Onco, 2007; 29(11): 783-785.
18. Canatan D. Dünyada ve Türkiye’de talasemi ve anormal hemoglobinler. Canatan D, Aydınok Y. Talasemi ve Hemoglobinopatiler, Retma, 2007: 11-19.

19. Türk Hematoloji Derneği. Eritrosit hastalıkları ve hemoglobin bozuklukları tanı ve tedavi kılavuzu, Beta talasemi tanı ve tedavi kılavuzu, 2011, VIII. Bölüm.
20. Altay C. Abnormal hemoglobins in Turkey. Turk H Haematol 2002;19(1):63-74.

---

**Yazışma adresi:**

Tevfik BALCI

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı,

KONYA, Türkiye

E-mail: [balcitevfik86@gmail.com](mailto:balcitevfik86@gmail.com)

---

# Serum 25(OH) D Vitamin Düzeyleri ile Prediyabet Arasındaki İlişki

## *The Relationship Between Serum 25(OH) D Vitamin Levels and Prediabetes*

Hülya Yalçın\* Burak Toprak\*\* Ayfer Çolak\*  
Aybike Hastürk Günaslan\*

\* Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya, İzmir, Türkiye

\*\* Silopi Devlet Hastanesi, Tıbbi Biyokimya, Şırnak, Türkiye

**Başvuru Tarihi:** 21 Nisan 2017

**Kabul Tarihi:** 24 Ağustos.2017

### ÖZET

**Amaç:** Vitamin D reseptörünün ve Vitamin D'yi aktive eden enzimlerin kemik ve mineral metabolizması ile ilgili hücrelerin yanısıra birçok hücrede varlığının keşfi ile Vitamin D'nin klasik olmayan etkileri gündeme gelmiştir. Çalışmalarda, diyabetli bireylerin 25(OH) vitamin D konsantrasyonlarının sağlıklı kontrollerden anlamlı derecede düşük olduğu, vitamin D eksikliğinin diyabet için yüksek risk oluşturduğu belirtilmiştir. Glukoz değerlerinin diyabet tanı kriterlerinin altında olduğu fakat normal değerlerin üzerinde olduğu durumları tanımlayan prediyabetin yüksek oranda diyabete dönüşüm göstermesi klinik açıdan önemlidir. Bu çalışmada prediyabetik hastalarda vitamin D düzeyi araştırıldı.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvuran ve Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) istenen 24-65 yaş aralığında 103 hasta dâhil edildi. Bireylerin açlık kan glukoz (AKŞ), 2.saat glukoz, insülin, HbA1c ve 25(OH)D vitamin düzeyleri ölçüldü.

**Bulgular:** Bozulmuş açlık glisemisi (IFG) ve bozulmuş glikoz toleransı (IGT) ile bozulmuş açlık glisemisinin birlikte görüldüğü bireyler (kombine IGT+IFG) ile normal glukoz toleranslı (NGT) bireylerin vitamin D seviyeleri arasında anlamlı derecede fark bulunurken (sırasıyla  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ), IFG'li ve kombine IGT+IFG'li bireyler ile diyabetli bireyler arasında fark bulunmadı (sırasıyla  $p = 0.938$ ,  $p = 0.837$ ). Pearson korelasyon analizinde vitamin D ile AKŞ, insülin, HOMA-IR ve vücut kitle indeksi (VKİ) arasında anlamlı zıt yönde ilişki bulundu [sırasıyla  $r = -0.242$  ( $p = 0.014$ ),  $r = -0.294$  ( $p = 0.003$ ),  $r = -0.296$  ( $p = 0.002$ ),  $r = -0.255$  ( $p = 0.009$ )]. Çok değişkenli regresyon analizinde yaş, cinsiyet ve VKİ için düzeltme yapıldığında Vitamin D ile AKŞ, insülin ve HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) arasında bağımsız ilişki olduğu bulundu (sırasıyla  $p = 0.040$ ,  $p = 0.020$ ,  $p = 0.022$ ).

**Sonuç:** Prediyabetli bireylerde 25(OH)D seviyesi, normal glukoz toleranslı bireylere göre anlamlı derecede düşük bulundu. Ayrıca vitamin D ile glukoz homeostazi parametreleri arasında anlamlı zıt yönde ilişki olduğu ve bu ilişkinin yaş, cinsiyet ve obeziteden bağımsız olduğu bulundu. Vitamin D seviyeleri ile prediyabet ve diyabet arasındaki ilişkinin doğrulanması için farklı bölgelerde yaşayan daha yüksek katılımcı sayısına sahip çalışmaların yapılması faydalı olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Vitamin D, Prediyabet, insülin

## ABSTRACT

**Objective:** The discovery of vitamin D receptors and vitamin D activating enzymes in several cells other than those involved in bone and mineral metabolism brought the non-classical effects of vitamin D into focus. It was reported that diabetic patients have significantly lower vitamin D concentrations than healthy individuals and vitamin D is a risk factor for diabetes. The high rate of progression to diabetes from prediabetes which is a state where blood glucose levels are higher than normal but not high enough to qualify as diabetes is clinically important. In this study vitamin D levels were investigated in prediabetic patients.

**Material and Methods:** 24-65 years aged 103 subjects who underwent the Oral Glucose Tolerance Test (OGTT) in Tepecik Training and Research Hospital were included in the study. Fasting blood glucose (FBG), 2<sup>nd</sup> hour glucose, insulin, HbA1c and 25(OH)D levels of the subjects were measured.

**Results:** While subjects with impaired fasting glucose (IFG) and combined impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance (IGT) have significantly higher vitamin D levels than subjects with normal glucose tolerance (NGT) ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$  respectively), there was no significant difference between diabetic patients and subjects with IFG or combined IFG+IGT ( $p=0.938$ ,  $p=0.837$  respectively). In Pearson correlation analysis vitamin D was significantly negatively correlated with FPG, insulin, HOMA-IR( Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) and body mass index (BMI) [respectively  $r=-0.242$  ( $p=0.014$ ),  $r=-0.294$  ( $p=0.003$ ),  $r=-0.296$  ( $p=0.002$ ),  $r=-0.255$  ( $p=0.009$ )]. By multiple linear regression analysis vitamin D levels were significantly associated with FPG, insulin and HOMA-IR independently from age, sex and BMI ( $p=0.040$ ,  $p=0.020$ ,  $p=0.022$  respectively).

**Conclusion:** The subjects with prediabetes have significantly lower 25(OH)D concentrations than those with NGT. Additionally, there was a negative relationship between vitamin D and glucose homeostasis parameters independently from age, sex and obesity. Further studies with larger participant groups residing in different regions are required to confirm the relationship of vitamin D to prediabetes and diabetes.

**Keywords:** Vitamin D, Prediabetes, Insulin

## GİRİŞ

Prediabetes kan glukoz düzeyinin normalden yüksek, ancak diyabet tanısı için gereken kriterleri karşılamadığı durumları ifade etmektedir. Prediabetes bozulmuş açlık glukozu (IFG) ve bozulmuş glukoz toleransı (IGT) olmak üzere iki alt gruba ayrılır. Genel olarak tam bir diyabet tablosu oluşmadan önce bu prediyabetik durumlardan geçildiği kabul edilir(1). Yapılan çalışmalarda dünyada prediabetes prevalansının artış eğilimi içinde olduğu belirtilmiştir. Prediyabetli bireylerde, Tip 2 Diyabet gelişimi riski normal glukoz konsantrasyonuna sahip bireylerden daha yüksektir. Diyabet gelişimi ilişkisinin yanında, prediabetes, kardiyovasküler hastalıkların ve komplikasyonlarının gelişimini de arttırmaktadır(2). Gerek pre-diyabet gerekse tip 2 diyabet gelişiminde ortak mekanizma; ikincil hiperinsülinemiye rağmen, anormal kan glukoz düzeylerine neden olan göreceli insülin yetersizliği ve doku insülin direncidir (3).

Vitaminin D'nin insülin direnci ve beta hücre disfonksiyonuna vitamin D reseptörü üzerinden direkt ve kalsiyum homeostazını etkileyerek indirekt etkileri olabileceği belirtilmektedir (4).

D vitamini esas olarak deride 7-dehidrokolesterol'den ultraviyole ışığın etkisiyle üretilen, kalsiyum ve fosforun kan düzeylerinin düzenlenmesinde, kemik döngüsünün uygun biçimde devamının sağlanmasında görevli steroid yapılı bir prohormondur (4). Son yıllarda Vitamin D reseptörünün ve Vitamin D'yi aktive eden enzimlerin glukoz homeostazında etkili olan pankreas, adipoz doku ve iskelet kasını da içeren birçok hücrelerde varlığının keşfi ile Vitamin D'nin klasik olmayan etkileri gündeme gelmiştir. Yapılan çalışmalarda Tip 2 diyabetli bireylerin 25 (OH) vitamin D konsantrasyonları sağlıklı kontrollerden anlamlı derecede düşük bulunmuştur (5-7). Deneysel hayvan modellerinde Vitamin D eksikliğinin insülin duyarlılığında

azalmaya neden olduğu ve Vitamin D replasmanının insülin sekresyonunda artışa yol açtığı gösterilmiştir (9). Ayrıca insanlarda yapılan vitamin D suplementasyonu çalışmalarında vitamin D'nin glukoz homeostazi üzerine pozitif yönde etkileri olduğu, vitamin eksikliği olan bireylerde diyabet riskinin daha yüksek olduğu ve vitamin D uygulanmasının bu riski azaltabileceği belirtilmiştir (10,11).

Diyabetin tüm dünyada artan bir prevalans göstermesi ve diyabetin kendisinin ve komplikasyonların ciddi morbidite ve mortaliteye neden olması ve prediyabetli bireylerde diyabet gelişim riskinin çok yüksek olması prediyabetin ciddi bir halk sağlığı sorunu olduğunun göstergesidir. Bu çalışmada daha önceden prediyabet ya da diyabet tanısı almamış, herhangi bir hastalık öyküsü olmayan, yapılan oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonucuna göre prediyabet olduğu saptanan bireyler ile normal glukoz toleransına sahip bireyler arasındaki 25(OH) vitamin D konsantrasyonlarının karşılaştırılması ve vitamin D'nin glukoz homeostazi üzerine olası etkilerinin araştırılması amaçlandı.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 1 Ekim 2013 - 1 Şubat 2014 tarihleri arasında Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi polikliniklerine başvuran ve OGTT istenen 24-65 yaş aralığında 103 hasta dahil edildi. Metabolik parametreleri etkileyebileceği düşünülerek herhangi bir kronik hastalık öyküsü bulunan, diabetes mellitus tanısı almış, anti epileptik ilaç kullanımı ve son 1 yıl içinde vitamin D preparatı veya kalsiyum preparatı kullanan bireyler çalışmaya alınmadı.

Hastaların yaş, cinsiyet, kilo, boy, kullandığı ilaçlar, özgeçmiş, soygeçmiş ve diğer hastalıkları sorgulandı ve anamnez formlarına kaydedildi. Bu çalışma için Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi yerel etik kurulundan onay alındı. Bütün çalışma katılımcılarına çalışma hakkında bilgi verildi ve katılımcılardan aydınlatılmış onam alındı.

Katılımcıların açlıkta ve 75 gr glukoz verilmesinden 2 saat sonra kan glukoz değerlerine bakıldı ve Amerikan Diyabet Birliği

(ADA)nin kriterlerine göre prediyabet sınıflaması yapıldı (1). Grup 1; Açlık plazma glukoz seviyesi < 100 mg/dL ve 2.saat plazma glukoz seviyesi < 140 mg/dL olması normal glukoz toleransı (NGT), Grup2; Açlık plazma glukoz seviyesi 100 - 125 mg/dL olması bozulmuş açlık glukozu (IFG), grup 3; 2.saat plazma glukoz seviyesi 140 - 199 mg/dL olması bozulmuş glukoz toleransı(IGT) ve grup 4; 2.saat plazma glukoz seviyesinin  $\geq 200$  mg/dl olması ilk teşhis diyabet olarak sınıflandırıldı.

Katılımcılardan OGTT yapılmadan önce 8-12 saatlik açlık sonrası venöz kan numuneleri, sabah 8:00 - 9:00 saatleri arasında, HbA1c için K3EDTA'lı tüplere, diğer testler için plastik jelli serum ayırma tüplerine alındı. Bütün kan örnekleri 3000 g'de 10 dk santrifüj edilerek hücre kısımlarından ayrıldı. Açlık kanında glukoz, insülin, HbA1C ve 2.saat glukoz değerleri aynı gün içerisinde çalışıldı. Vitamin D seviyeleri daha sonra çalışılmak üzere örnekler -20°C donduruldu.

Serum glukoz düzeyi Olympus AU 5800 (Olympus Diagnostics. GmbH, Hamburg, Germany) analizöründe heksokinaz yöntemi ile, HbA1c düzeyi, Primus Ultra2 (Primus Corporation, Kansas City, Kansas, USA) analizöründe Boronat Afinite HPLC (High Performance Liquid Chromatography) yöntemi ile, serum insülin düzeyi, İmmulite XPI 2000 (Siemens Healthcare Diagnostics, Deerfield, IL, USA) cihazında kemilüminesans yöntem ile çalışıldı. Serum vitamin D düzeyi, cobas E 411(Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya) analizöründe elektrokemilüminesans immünolojik ölçüm prensibi kullanılarak ölçüldü. Vitamin D nin; 7.16 ng/mL düzeyi için çalışma içi CV'si %7.5, toplam CV'si %13.6, 28.7ng/mL düzeyi için, çalışma içi CV'si %3.0, toplam CV'si %5.5'dir.

VKİ: Vücut kitle indexleri =  $\text{kg/m}^2$  formülü kullanılarak ve HOMA-IR (Homeostasis Model Assesment of İnsulin Resistance) = açlık glukozu (mg/dl) x açlık insülin (ulU/ml) / 405 formülü kullanılarak hesaplandı.

**İstatistik Analizler:** İstatistik analizler SPSS yazılımı (versiyon 17, SPSS Inc, Chicago, IL)

kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenlerin Gauss dağılımına uygunluğu Kolmogorov-Smirnov analiziyle test edildi. Grupların karşılaştırılmasında normal dağılım gösterdiği için One-Way ANOVA analizi, post-hoc karşılaştırmalarda grup varyansları eşit olduğundan Tukey testi uygulandı. Korelasyon için Pearson korelasyon analizinden yararlanıldı. Multipl regresyon analizi yaş ve VKİ gibi faktörlerin bağımsız etkisini değerlendirmek için kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 24-65 yaş arasında (ortalama  $43 \pm 11$ ) 103 bireyin 59'u kadın 44'ü erkek idi. Tüm gruptaki katılımcıların demografik özellikleri Tablo 1 de, biyokimyasal verileri Tablo 2 de gösterildi.

Çalışmada ortalama vitamin D seviyesi  $15.6 \pm 8.0$  ng/ml, kadınların ortalama vitamin D

değerleri  $12.2 \pm 2.2$  ng/ml, erkeklerin ortalama vitamin D değerleri  $20.2 \pm 7.8$  ng/ml olarak bulundu. Kadınların % 47.5'inde, erkeklerin % 6.8'inde vitamin D seviyesi 10 ng/ml'nin altında idi. Katılımcıların % 30.1'inde ağır vitamin D eksikliği ( $<10$  ng/ml), % 39.8'inde vitamin D eksikliği ( $\leq 20$  ng/ml), % 24.3'ünde vitamin D yetersizliği (21-29 ng/ml) tespit edildi. Katılımcıların sadece % 5.8'inde vitamin D seviyesi yeterli ( $\geq 30$  ng/ml) olarak bulundu (Tablo 3).

Post-hoc karşılaştırma için kullanılan Tukey analiziyle vit D için NGT ve IFG arasında ( $p < 0.001$ ), NGT ve IFG+IGT arasında ( $p < 0.001$ ), NGT ve yeni tespit tip 2 DM arasında ( $p < 0.05$ ) anlamlı farklılıklar saptandı. Bununla birlikte IFG ve IFG+IGT arasında ( $p=0.990$ ), IFG ve yeni tespit tip 2 DM arasında ( $p=0.938$ ), IFG+IGT ve yeni tespit tip 2 DM arasında ( $p=0.837$ ) istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4).

**Tablo 1.** Çalışma gruplarının demografik özellikleri  
**Table 1.** Demographic characteristics of study groups

	NGT Grup 1 (n=32)	IFG Grup 2 (n=28)	IGT+IFG Grup 3 (n=25)	Tip 2 DM Grup 4 (n=18)
Cinsiyet (K/E)	19/13	13/15	18/7	9/9
Yaş (yıl)	$36.1 \pm 8.5$	$45.2 \pm 10.3$	$45.9 \pm 9.4$	$47.7 \pm 11.4$
Boy (m)	$1.66 \pm 0.1$	$1.69 \pm 0.1$	$1.64 \pm 0.07$	$1.68 \pm 0.09$
Kilo (kg)	$73.9 \pm 13.5$	$84.2 \pm 17.2$	$80.5 \pm 10.9$	$93.8 \pm 12.8$
VKİ (kg/ m <sup>2</sup> )	$26.7 \pm 4.6$	$29.3 \pm 6.1$	$29.8 \pm 2.8$	$33.0 \pm 3.8$

Değerler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak gösterildi.

**Tablo 2.** Çalışma gruplarının biyokimyasal değerleri  
**Table 2.** Biochemical values of study groups

	NGT Grup 1	IFG Grup 2	IGT+IFG Grup 3	Tip 2 DM Grup 4
AKŞ (mg/dL)	$89.9 \pm 5.5$	$109.1 \pm 6.5$	$114.6 \pm 7.2$	$137.8 \pm 10.4$
2.sa Glukoz (mg/dL)	$92.6 \pm 19.1$	$106.8 \pm 21.7$	$158.0 \pm 14.0$	$218.6 \pm 47.0$
İnsülin ( $\mu$ U/mL)	$9.9 \pm 6.0$	$13.7 \pm 7.7$	$16.4 \pm 6.8$	$17.1 \pm 6.9$
HbA1c (%)	$5.5 \pm 0.3$	$5.8 \pm 0.3$	$6.0 \pm 0.3$	$6.7 \pm 0.5$
HOMA-IR	$2.2 \pm 1.4$	$3.7 \pm 2.0$	$4.6 \pm 2.0$	$5.8 \pm 2.3$
Vit D (ng/mL)	$20.6 \pm 8.7$	$13.3 \pm 6.7$	$12.7 \pm 6.8$	$14.5 \pm 6.2$

Değerler ortalama  $\pm$  Standart sapma olarak gösterildi.

**Tablo 3.** Tüm grupların Vitamin D Düzeylerine göre dağılımları  
**Table 3.** Distribution of all groups according to Vitamin D Levels

	NGT n	IFG n	IGT+IFG n	Tip 2 DM n
Ağır vit D eksikliği (<10 ng/ml)	3	11	13	4
Vit D eksikliği (≤20 ng/ml)	11	11	9	10
Vit D yetersizliği (21-29 ng/ml)	13	6	2	4
Vit D yeterli (≥30 ng/ml)	5	-	1	-

**Tablo 4.** Grupların biyokimyasal değerlerinin farklılıklarının değerlendirilmesi  
**Table 4.** Assessment of differences in biochemical values of the groups

	Grup 1-2-3-4 p*	Grup 1-2 p**	Grup 1-3 p**	Grup 1-4 p**	Grup 2-3 p**	Grup 2-4 p**	Grup 3-4 p**
AKŞ (mg/dL)	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.05	< 0.001	< 0.001
2.sa Glukoz (mg/dL)	< 0.001	0.153	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
İnsülin (µU/mL)	< 0.001	0.153	< 0.05	< 0.05	0.508	0.358	0.983
HbA1c (%)	< 0.001	< 0.05	< 0.001	< 0.001	< 0.05	< 0.001	< 0.001
HOMA-IR	< 0.001	< 0.05	< 0.001	< 0.001	0.266	< 0.05	0.183
Vit D (ng/mL)	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.05	0.990	0.938	0.837

\* Alt grupların karşılaştırılmasında One way ANOVA testi uygulandı.

\*\* İkişerli grup karşılaştırma için Tukey HSD testi uygulandı.

**Tablo 5.** Vitamin D ile antropometrik ve biyokimyasal belirteçler arasındaki korelasyonlar

**Table 5.** Correlation between vitamin D and anthropometric and biochemical markers

	Vit D	
	r	p
Yaş	-0.169	0.088
VKİ	<b>-0.255</b>	<b>0.009</b>
Kilo	-0.020	0.837
AKŞ	<b>-0.242</b>	<b>0.014</b>
2.sa Glukoz	-0.147	0.138
İnsülin	<b>-0.294</b>	<b>0.003</b>
HbA1c	-0.127	0.199
HOMA-IR	<b>-0.296</b>	<b>0.002</b>

Pearson korelasyon analizinde; Vitamin D ile AKŞ (r= -0.242 p=0.014), İnsülin (r= -0.294 p=0.003), HOMA-IR(r= -0.296 p=0.002) ve VKİ (r= -0.255 p=0.009) arasında zıt yönde anlamlı korelasyon bulundu. Vitamin D ile İnsülin, AKŞ ve HOMA-IR arasındaki ilişkinin yaş, cinsiyet ve VKİ için düzeltme yapılarak bakılan çok değişkenli regresyon analizinde

de anlamlılığını koruduğu görüldü (sırasıyla p=0.020, p=0.040, p=0.022).

## TARTIŞMA

Prediyabetli bireylerde, diyabet gelişim riskinin yüksek olması, diyabetin ve komplikasyonların ciddi morbidite ve mortaliteye neden olması ve dünyada artan bir prevalans göstermesi, prediyabetin ciddi bir halk sağlığı sorunu olduğunun göstergesidir.

Tip 2 diyabetteki gibi, pre-diyabetin patogenezinde ortak görüş ikincil hiperinsülinemiye rağmen anormal kan glukoz düzeylerine neden olan göreceli insülin yetersizliği ve doku insülin direncidir (3).

Çalışmamızda Tip 2 DM ile ilişkisi birçok çalışmada belirtilmiş olan vitamin D'nin prediyabetik dönemdeki seviyelerini araştırdık ve prediyabetik bireylerde vitamin D seviyelerini sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede farklı bulduk. Bununla birlikte prediyabetik dönemin alt grupları olarak

kabul edilen IFG ve kombine IGT'li bireylerin ortalama Vitamin D seviyeleri ile diyabetik bireylerin vitamin D seviyeleri arasında fark yoktu.

D vitamininin kemik mineralizasyonu için önemi bilinse de, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık gibi kronik hastalıklara karşı koruyucu rolü daha az anlaşılmıştır. Gözlemsel ve sınırlı müdahale çalışmaları, D vitamininin esasen anti-inflamatuvar özellikleri nedeniyle insülin hassasiyetini ve salgılanmasını iyileştireceğini ve böylece tip 2 diyabetin gelişme ve ilerleme riskini azaltabileceğini göstermektedir (12).

Vitamin D'nin vücut glukoz homeostazını hangi mekanizmalarla etkilediği hala tam olarak anlaşılamamıştır. Vitamin D'nin voltaj bağımlı kalsiyum kanallarını etkileyerek intrasellüler kalsiyum yoluyla direk olarak pankreatik  $\beta$  hücrelerinde insülin sekresyonunu indüklediği ya da  $\beta$  hücrelerinde proinsülinin insüline dönüşümünü sağlayan kalsiyum bağımlı endopeptitazın aktivasyonuna aracılık ettiği düşünülmektedir. Ayrıca insülin reseptörünün ekspresyonunu stimüle ederek periferde insülinin hedef dokulardaki etkisini direk olarak güçlendirir ve vücut kalsiyum havuzunun regülasyonu yoluyla insülin aracılı intrasellüler prosesleri düzenler (13). Vitamin D ile glukoz metabolizması arasındaki ilişkiyi doğrulayan bir diğer kanıt pankreasta Vitamin D Reseptörünün (VDR) varlığıdır. Vitamin D hedef dokularda etkisini birçok genin transkripsiyonel aktivatörü olarak etki gösteren VDR'ye bağlanmak suretiyle gösterir. Nükleer hormon reseptör ailesinin bir üyesi olan VDR geni kromozom 12q13.1 de lokalizedir. VDR lokusunda 25 den fazla polimorfizm tanımlanmıştır. VDR genindeki allel farklılıklarının birçok hastalık için genetik yatkınlık oluşturabileceği düşünülmektedir (14,15).

Düşük vitamin D seviyesi ile insülin sensitivitesindeki azalma arasındaki ilişkiyi gösteren birçok kesitsel çalışmalar bulunmaktadır. Enju Liu ve ark. non-diyabetik bireylerde vitamin D ve insülin direnci arasındaki ilişkiyi incelemişler ve vitamin D yüksekliği ile insülin direncinin göstergeleri olan, açlık glukoz, insülin ve HOMA-IR arasında zıt yönde bir

ilişki bulmuşlardır(16). Ken C Chiu ve ark. da 25 (OH)D konsantrasyonları ile insülin sensitivitesi arasında pozitif korelasyon olduğunu hipovitaminozun insülin sensitivitesini negatif yönde etkilediğini açıklamışlardır(17).

Yeni tanı alan tip 2 diyabetli hastalarda serum 25-hidroksivitamin D3'ün insülin direnci ve  $\beta$ -hücre fonksiyonu üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada, hastalarda D vitamin eksikliği % 62,9 olarak bulunmuş, serum 25(OH)D3 eksikliği glukoz ve lipit metabolizması bozuklukları ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca Serum 25(OH)D3'ün bazal insülin resistansı ve beta hücre fonksiyonu ile ilişkisi bulunmazken, glukoz uyarımlı insülin sekresyonu ve beta hücre fonksiyonu ile pozitif yönde ilişki gösterdiği bulunmuştur(18)

Çalışmamızda vitamin D ile insülin direnci parametreleri arasında bizde diğer çalışmalardakine benzer sonuçlar elde ettik. Vitamin D ile VKİ, Açlık kan glukozu, insülin ve HOMA-IR arasında anlamlı derecede negatif korelasyon bulduk.

Tip 2 DM ve prediyabet için risk faktörü olduğu kesin olarak kabul edilmiş olan obezite ile vitamin D seviyeleri arasında zıt yönde bir ilişki olduğunu tanımlayan çalışmalar bulunmaktadır (19 - 23). Bununla birlikte Heshmat ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada diyabetli bireylerde vitamin D seviyeleri ile VKİ arasında bir ilişki bulunmamıştır(24). Çalışmamızda yapılan çoklu regresyon analizinde yaş, cinsiyet ve VKİ gibi vitamin D ile insülin arasındaki ilişkiyi etkileyebilecek etmenler dışlanmış ve bu faktörlerden bağımsız bir negatif ilişkinin olduğu bulunmuştur.

Ciddi obez bireylerde, D vitamini ve glukoz bozukluğu arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada, BMI,  $47.7 \pm 7.3$  kg/m<sup>2</sup> olan 524 hasta incelenmiş, D vit eksiklik ve yetersizliği % 95, NGT,IFG ve IGT ve T2DM vakaları sırasıyla % 37.8, % 40.5 ve % 21.7 olarak bulunmuştur. Kısmi korelasyon analizlerinde D vitamini düzeyleri ile glukozla ilişkili belirteçler arasında bir ilişki bulunmazken, HbA1c ve insülin seviyeleri arasında ilişki bulunmuştur. D vitamini, yaş, VKİ, cinsiyet ve yağ kütlesi bağımsız değişkenler dahil çok

değişkenli regresyon analizi, vitamin D'nin HbA1c düzeylerini tahmin edebildiğini göstermiştir ( $\beta = -0.101$ ,  $p < 0.05$ ). Mevcut veriler göz önüne alındığında, daha önce glikoz metabolizması anormalliklerinin bulunduğu bilinmeyen obez hastalarda, glikoz metabolizmasının düzenlenmesinde D vitaminin potansiyel bağımsız bir rol oynadığı düşünülebilir (25).

Shankar ve arkadaşları NHANES III çalışmasındaki verileri kullanarak ABD'deki yetişkinlerin vitamin D seviyeleri ile diyabet arasındaki ilişkiyi incelemişler ve düşük vitamin D seviyesi ile prediyabet arasında pozitif ilişki bulmuşlardır. Prediyabet ile vitamin D arasındaki ilişkinin yaş, etnik köken, cinsiyet, VKİ, fiziksel aktivite gibi etkileyici faktörlerden bağımsız olduğunu belirtmişlerdir (26). Yine Pittas ve arkadaşları serum vitamin D seviyesi ile diyabet arasında zıt yönde bir ilişki olduğunu belirtmişlerdir. Aynı çalışmada kadınlarda 25 (OH)D düzeyleri ve glukoz intoleransı 20 yıl boyunca takip edilmiş, vitamin D ve kalsiyum alımının tip 2 diyabet gelişme riski ile ters ilişkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca günde 3 veya daha fazla porsiyon süt tüketenlerde günde sadece 1 porsiyon tüketenlere göre diyabet riskinin düşük olduğu saptanmıştır(27). Tsur ve arkadaşlarının İsraili yetişkinlerde yaptıkları kohort çalışmada IFG'li ve diyabetli bireylerin vitamin D seviyelerinin normoglisemik bireylere göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Çalışmanın devamı olarak bireyler 2 yıl boyunca takip edilmiş ve vitamin D seviyesi daha düşük olan normoglisemik bireylerde IFG ve diyabet gelişme riskinin daha yüksek olduğu ve vitamin D eksikliği olan bireylerin vitamin seviyelerinde artışla diyabet gelişim riskinin azalabileceği belirtilmiştir (28). Farklı bir çalışmada OGTT uygulanan bireylerin vitamin D düzeyleri incelenmiş ve izole IFG, izole IGT ve bu ikisinin kombinasyonuna sahip bireylerin vitamin seviyelerinin normal glukoz toleransına sahip bireylerden daha düşük olduğu bulunmuştur(29). Çalışmalar arasındaki farklılıklara rağmen 2012 yılında Diyabet Önleme Programı diyabet için riski olan bireylerde diyabet riski ve vitamin D seviyeleri arasında doğrusal bir ilişki olduğunu belirtmişlerdir(30).

Çalışmamızdaki en önemli kısıtlılık izole IGT'li bireylerin sayısının çok az olması nedeniyle izole IGT'li grup oluşturulamasıdır. Ancak prediyabet gruplaması için ADA kriterlerinin kullanımından dolayı IGT'ye genellikle IFG eşlik etmekte ve izole IGT görülme oranı düşmektedir.

Sonuçta izole IFG'li, kombine IFG-IGT'li bireyler ile normoglisemik bireylerin vitamin D düzeyleri arasında anlamlı bir fark varken, prediyabetik bireyler ile diyabetik bireylerin vitamin D düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Ayrıca yaş ve VKİ düzeltilmiş vitamin D seviyeleri ile AKŞ, insülin ve HOMA-IR arasında zıt yönde anlamlı ilişki bulundu. Prediyabetin süreklilik gösteren bir hastalık durumu olması ve zaman içinde diyabete ilerlemesi nedeniyle bu durumuna yol açacak etmenlerin erken dönemde tespit edilmesinin ve bunlarla mücadele edilmesinin diyabet sıklığında azalmaya neden olacağını düşünmekteyiz. Farklı etnik kökenleride içeren yüksek katılımcı sayısına sahip prospektif ve girişimsel çalışmalar Vitamin D ile prediyabet ve diyabet arasındaki ilişkiyi göstermede faydalı olabilir.

#### KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010; 33(1): 62-9.
2. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, et al, for the American Diabetes Association. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care* 2007; 30: 753-59.
3. Abdul-Ghani MA, Tripathy D, DeFronzo RA. Contributions of beta-cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Diabetes Care* 2006; 29: 1130-1139.
4. Teegarden D, Donkin SS. Vitamin D: emerging new roles in insulin sensitivity. *Nutr Res Rev* 2009; 22: 82-92.
5. Muszkat P, Camargo MB, Griz LH, Lazaretti-Castro M. Evidence-based non-skeletal actions of vitamin D. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2010; 54: 110-117.
6. Scragg R, Holdaway I, Singh V, Metcalf P, Baker J, Dryson E. Serum 25-hydroxyvitamin D3 levels decreased in impaired glucose tolerance and diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice* 1995; 27(3): 181-188.

7. Baynes KCR, Boucher BJ, Feskens EJM, Kromhout D. Vitamin D, glucose tolerance anal insulinaemia in elderly men. *Diabetologia* 1997; 40(3): 344–347.
8. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2004; 27(12): 2813–2818.
9. Chertow BS, Sivitz WI, Baranetsky NG, Clark SA, Waite A. Cellular mechanisms of insulin release: the effects of vitamin D deficiency and repletion on rat insulin secretion. *Endocrinology* 1983, 113:1511–1518.
10. Pittas AG, Harris SS, Stark PC, Dawson-Hughes B. The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in nondiabetic adults. *Diabetes Care* 2007; 30(4): 980-6
11. von Hurst PR, Stonehouse W, Coad J. Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in South Asian Women living New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient-a randomised, placebo-controlled trial. *Br J Nutr* 2010; 103: 549-555
12. de Courten B, Mousa A, Naderpoor N, Teede H, de Courten MP, Scragg R. Vitamin D supplementation for the prevention of type 2 diabetes in overweight adults: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2015 Aug 7;16:335.
13. Mathieu C, Gysemans C, Giulietti A, Bouillon R. Vitamin D and diabetes. *Diabetologia* 2005;48(7): 1247-1257
14. Ogunkolade BW, Boucher BJ, Prah JMet, al. Vitamin D receptor (VDR) mRNA and VDR protein levels in relation to vitamin D status, insulin secretory capacity, and VDR genotype in Bangladeshi Asians. *Diabetes* 2002; 51: 2294–2300.
15. Uitterlinden AG, Fang Y, van Meurs JBJ, et al. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene* 2004; 338:143–156.
16. Liu E, Meigs JB, Pittas AG, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin d is associated with markers of the insulin resistant phenotype in nondiabetic adults. *J Nutr* 2009;139(2): 329-334.
17. Chiu KC, Chu A, Go AWL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and  $\beta$  cell dysfunction. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2004;79(5): 820–825.
18. Yang Y, Zhang X, Bao M, et al. Effect of serum 25-hydroxyvitamin D3 on insulin resistance and  $\beta$ -cell function in newly diagnosed type 2 diabetes patients. *J Diabetes Investig*. 2016 Mar;7(2):226-32
19. Need AG, O Loughlin PD, Horowitz M, Nordin BE. Relationship between fasting serum glucose, age, body mass index and serum 25 hydroxyvitamin D in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62: 738–741.
20. Macdonald HM, Mavroei A, Barr RJ, Black AJ, Fraser WD, Reid DM. Vitamin D status in postmenopausal women living at higher latitudes in the UK in relation to bone health, overweight, sunlight exposure and dietary vitamin D. *Bone* 2008;42:996–1003.
21. Konradsen S, Ag H, Lindberg F, Hexeberg S, Jorde R. Serum 1,25-dihydroxy vitamin D is inversely associated with body mass index. *EurJ Nutr* 2008; 47: 87–91.
22. Ford ES, Ajani UA, McGuire LC, Liu S. Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care* 2005; 28:1228–1230.
23. Dawson-Hughes B, Harris S, Dallal G. Plasma calcidiol, season, and serum parathyroid hormone concentrations in healthy elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 1997;65(1):67–71
24. Heshmat R, Tabatabaei-Malazy O, Abbaszadeh-Ahranjani S, et al. Effect of vitamin D on insulin resistance and anthropometric parameters in Type 2 diabetes; a randomized double-blind clinical trial. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences* 2012; 20(1):10
25. Bellan M, Guzzaloni G, Rinaldi M, et al. Altered glucose metabolism rather than naive type 2 diabetes mellitus (T2DM) is related to vitamin D status in severe obesity. *Cardiovasc Diabetol*. 2014 Mar 11;13:57. doi: 10.1186/1475-2840-13-57.
26. Shankar A, Sabanayagam C, Kalindi S. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and prediabetes among subjects free of diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 1114-1119
27. Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, et al. Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med* 2010;152:307-314
28. Tsur A, Feldman BS, Feldhammer I, Hoshen MB, Leibowitz G, Balicer RD. Decreased serum concentrations of 25-hydroxycholecalciferol are associated with increased risk of progression to impaired fasting glucose and diabetes. *Diabetes Care*. 2013; 36(5):1361-7.
29. Hutchinson MS, Figenschau Y, Almås B, Njølstad I, Jorde R. Serum 25-hydroxyvitamin D levels in subjects with reduced glucose tolerance and type 2 diabetes - the Tromsø OGTT-study. *Int J Vitam Nutr Res* 2011; 81(5): 317-27.
30. Pittas AG, Nelson J, Mitri J, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Plasma 25-hydroxyvitamin D and progression to diabetes in patients at risk for diabetes: an ancillary analysis in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care*. 2012; 35(3): 565-73

---

**Yazışma adresi:**

Hülya Yalçın  
Tepecik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi,  
Tıbbi Biyokimya, İzmir, Türkiye  
E-mail: hzaferyalcin@gmail.com

---