

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
UFUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**PREDİYABET VE DİYABET TANISINDA 1,5-
ANHİDROGLUSİTOL'ÜN HbA1c VE FRUKTOZAMİN
İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

**DR. ÜMİT YAVUZ MALKAN
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI TIPTA UZMANLIK TEZİ**

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. AHMET ÇORAKCI

ANKARA

2013

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimi sürecim boyunca eğitimime katkılarından dolayı değerli hocalarım; İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Gürbüz ERDOĞAN'a, Endokrinoloji Bilim Dalı öğretim üyesi ve tezimi veren, tezimin hazırlanmasında bana yardımını esirgemeyen tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Ahmet ÇORAKCI'ya, Nefroloji Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ayla SAN'a, Gastroenteroloji Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Halil DEĞERTEKİN'e, Hematoloji Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Meltem AYLI'ya, Onkoloji Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Zafer AKÇALI'ya, Nefroloji Bilim Dalı öğretim üyesi Sayın Doç. Dr. İhsan ERGÜN'e, fakültemizden ayrılan Sayın Doç. Dr. Bülent DEĞERTEKİN'e ve rotasyon eğitimim sırasında bilgilerinden yararlandığım diğer saygıdeğer hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanmasında bana yardımını esirgemeyen Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Selda DEMİRTAŐ'a, Fen Edebiyat Fakültesi İstatistik Bölümü öğretim üyelerinden Sayın Yrd. Doç. Dr. Aslıhan ALHAN'a, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı doktorlarından Sayın Uzm. Dr. Rabia ŐEKER'e, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, İç Hastalıkları Anabilim Dalı çalışanlarına, İç Hastalıkları uzmanlık eğitimi süreci boyunca bana olan desteğini hep yanımda hissettiğim aileme teşekkürü borç bilirim.

ÖZET

Prediyabet ve diyabet tanısında 1,5-anhidroglusitol'ün HbA1c ve fruktozamin ile karşılaştırılması

Diabetes mellitus, günümüzde önemli morbidite ve mortalite nedeni olan sık görülen bir hastalıktır. Prediyabet, diyabet tanısı koyduracak kadar yüksek olmayan ancak normalden yüksek kan glukoz seviyelerini belirtmek için kullanılan bir tanımdır. Prediyabetik dönemde de diyabet komplikasyonları görülebilmektedir. Diyabete bağlı morbidite ve mortalitenin önlenmesi için erken tanı çok önemlidir. Prediyabet ve diyabet tanısının altın standart testi oral glukoz tolerans testidir. Tarama amaçlı ise açlık plazma glukozu ölçümü önerilmektedir.

Çalışma, açlık durumu gerektirmeyen bir belirteç olan 1,5-anhidroglusitol'ün prediyabet ve diyabet tanısındaki yerini saptamak ve tanıdaki etkinliğini HbA1c ve fruktozamin ile kıyaslamak için gerçekleştirilmiştir. Nisan 2012-Aralık 2012 tarihleri arasında OGTT yapılan toplam 128 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Olguların demografik özellikleri, OGTT değerleri, 1,5-anhidroglusitol, HbA1c, fruktozamin, lipid profilleri, açlık insülin ve C-peptid değerleri alınmış, sistolik ve diyastolik kan basınçları, boy, kilo ve bel çevresi ölçümleri yapılmıştır. Olgular, OGTT sonuçlarına göre bozulmuş açlık glikozu, glukoz intoleransı, bozulmuş açlık glukozu+glukoz intoleransı, aşikar diyabet ve kontrol grubu olmak üzere toplam beş gruba ayrılmıştır. Ortalama serum 1,5-AG düzeyleri diyabetik grupta 33,38 nmol/ml, bozulmuş açlık glikozu grubunda 59,83 nmol/ml, glukoz intoleransı grubunda 54,44 nmol/ml, bozulmuş açlık glikozu+glukoz intoleransı grubunda 51,98 nmol/ml ve kontrol grubunda 73,24 nmol/ml bulunmuştur. Ortalama serum 1,5-anhidroglusitol düzeyleri diyabetik grupta, prediyabetik gruba göre ve kontrol grubuna göre daha düşük olarak saptanmıştır. Plazma 1,5-anhidroglusitol düzeyleri tüm gruplarda incelendiğinde erkek ve kadın arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Tüm gruplar beraber

incelendiğinde 1,5-anhidroglusitol ile yaş arasında ters yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur (P=0,036). Alt grup analizlerinde de, kontrol grubunda plazma 1,5-anhidroglusitol düzeyleri ile yaş arasında ters yönde bir ilişki saptanmıştır (P=0,087). Belirteçlerin tanısai değerleri ROC (receiver operating characteristic) yöntemi ile karşılaştırılmıştır. 1,5-anhidroglusitol'ün, prediyabet ve diyabet tanısında, HbA1c ve fruktozamine göre daha az etkin olduğu bulunmuştur. Prediyabet ve diyabet tanısında en etkin belirteç açlık plazma glukozu olmuştur. Prediyabet ve diyabet tanısında istenmesi gereken ilk belirteç, açlık plazma glukozu olmalıdır.

Bu çalışma ülkemizde 1,5-anhidroglusitol'ün prediyabet ve diyabet tanısında kullanımı ile ilgili yapılmış ilk klinik çalışmadır. Ülkemizde prediyabet ve diyabet tanısında, 1,5-anhidroglusitol eşik değerleri ve 1,5-anhidroglusitol referans değerleri ilk kez ortaya konmuştur. Bu çalışma, literatürdeki 1,5-anhidroglusitol'ün prediyabet ve diyabet tanısındaki yeri, 1,5-anhidroglusitol'ün prediyabet ve diyabet tanısı için optimal eşik değeri konusundaki tartışmalara katkıda bulunmaktadır. Gelecekte daha fazla olgu sayısı ve daha sık kullanılan standardize 1,5-anhidroglusitol ölçüm yöntemleri kullanılarak, 1,5-anhidroglusitol'ün prediyabet ve diyabet tanısındaki rolü hakkında daha fazla araştırma yapılması gereklidir.

Anahtar Kelimeler: 1,5-anhidroglusitol, HbA1c, fruktozamin, prediyabet, diyabet, tanı

ABSTRACT

Comparison of 1,5-anhydroglucitol with HbA1c and fructosamine in diagnosis of prediabetes and diabetes mellitus

Diabetes mellitus, is a frequently encountered disease with important morbidity and mortality. Prediabetes is the stage before diabetes mellitus and in this period diabetic complications can also occur. In order to prevent morbidity and mortality early diagnosis is essential. The gold standart test for the diagnosis of prediabetes and diabetes mellitus is the oral glucose tolerance test. For screening prediabetes and diabetes, fasting plazma glucose measurement is suggested.

This study aims to document the importance of 1,5-anhydroglucitol in the diagnosis of prediyabetes and diabetes mellitus and compare 1,5-anhydroglusitol with HbA1c and fructosamine in order to understand which one is the better diagnostic tool. Between April 2012-December 2012, 128 participants enrolled in the study. Participants, demographic data, OGTT values, 1,5-anhydroglucitol, HbA1c, fructosamine, lipid profile, fasting insulin and C-peptide levels and systolic and dyastolic blood pressure, height, weight, waist circumference data were measured. Participants, by their OGTT results, were split into five groups that are IFG, IGT, IFG+IGT, diabetic and control groups. The mean serum 1,5-anhydroglucitol levels in the diabetic group (33,38 nmol/ml) were lower than, IFG (59,83 nmol/ml) ,IGT (54,44 nmol/ml) , IFG+IGT (51,98 nmol/ml) and control groups (73,24 nmol/ml). In diabetic group, serum 1,5-anhydroglucitol levels were lower than the prediabetic group and lower than the control group. When analyzed in all groups serum 1,5-anhydroglucitol levels did not differ by gender significantly. When analyzed in all groups 1,5-anhydroglucitol correlates inversely with age significantly ($P=0,036$). In subgroup analyzis, in the control group, serum 1,5-anhydroglucitol level was also inversely correlated with age ($P=0,087$).Diagnostic value of markers were compared by ROC(receiver

operating characteristic) metode. For the diagnosis of prediabetes and diabetes, 1,5-anhydroglucitol found to be less effective than HbA1c and fructosamine. The best marker for the diagnosis of prediabetes and diabetes was fasting plasma glucose. 1,5-anhydroglucitol was not found to be effective for the diagnosis of diabetes mellitus. For the screening of prediabetes and diabetes, the first test to be asked should be fasting plasma glucose.

This study, is the first clinical study in our country which focuses on the role of the 1,5-anhydroglucitol in prediabetes and diabetes diagnosis. First time in our country, by this clinical study, the cut-off values of 1,5-anhydroglucitol for the diagnosis of prediabetes and diabetes, and the reference values of 1,5-anhydroglucitol were described. This study, contributes to our knowledge of the efficiency and cut-off values of 1,5-anhydroglucitol for the diagnosis of prediabetes and diabetes mellitus. In future, there is a need for larger studies with more standardized and commonly used measurement methods for 1,5-anhydroglucitol, in order to evaluate the efficiency of 1,5-anhydroglucitol for the diagnosis of prediabetes and diabetes mellitus.

Key Words: 1,5-anhydroglucitol, HbA1c, fruktosamine, prediabetes, diabetes mellitus, diagnosis

İÇİNDEKİLER

| | |
|----------------------------------------------------|------|
| TEŞEKKÜR..... | ii |
| ÖZET | iii |
| ABSTRACT | v |
| İÇİNDEKİLER | vii |
| SİMGELER VE KISALTMALAR | x |
| ŞEKİLLER..... | xiii |
| TABLolar | xv |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER..... | 4 |
| 2.1. Prediyabet | 4 |
| 2.1.1. Prediyabet tanım ve sınıflama | 4 |
| 2.1.2. Prediyabet tanısı | 4 |
| 2.1.3. Prediyabet epidemiyolojisi | 5 |
| 2.1.4. Prediyabet fizyopatolojisi | 6 |
| 2.1.5. Prediyabet klinik bulgular..... | 6 |
| 2.2. Diyabet | 6 |
| 2.2.1. Diyabet tanım ve sınıflama | 6 |
| 2.2.2. Diyabet epidemiyolojisi | 7 |
| 2.2.3. Diyabet patogenezi ve insülin direnci | 7 |
| 2.2.4. Diyabet tanısı ve OGTT | 9 |
| 2.2.5. HbA1c'nin klinikteki önemi..... | 12 |
| 2.2.6. Diyabette Diğer Tanı Metodları..... | 16 |
| 3. OLGULAR VE YÖNTEM..... | 21 |
| 3.1. Çalışma tasarımı..... | 21 |

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 3.2. Çalışma merkezi | 21 |
| 3.3. Olgular | 21 |
| 3.3.1 Çalışmaya alınma kriterleri | 21 |
| 3.3.2. Çalışma dışı bırakılma kriterleri | 22 |
| 3.4. Yöntem | 22 |
| 3.5. İstatistiksel analiz..... | 24 |
| 4. BULGULAR..... | 25 |
| 4.1. Olgular | 25 |
| 4.1.1. Çalışmaya alınan olgular | 25 |
| 4.1.2. Olguların genel özellikleri | 25 |
| 4.2. 1,5-Anhidroglusitol, HbA1c, fruktozamin, açlık plazma glukozu, HOMA-IR incelenmesi..... | 28 |
| 4.2.1. Kontrol, prediyabet ve diyabet gruplarında serum 1,5-anhidroglusitol düzeyleri | 28 |
| 4.2.2. Kontrol, prediyabet ve diyabet gruplarında serum HbA1c ve fruktozamin düzeyleri | 29 |
| 4.2.3. 1,5-Anhidroglusitol düzeylerinin cinsiyete göre farklılıkları | 31 |
| 4.2.4. 1,5-Anhidroglusitol düzeylerinin yaşa göre farklılıkları..... | 32 |
| 4.2.5. 1,5-Anhidroglusitol ile 2.saat plazma glukozu arasındaki ilişki | 34 |
| 4.2.6. 1,5-Anhidroglusitol'ün prediyabet tanısındaki yeri ve HbA1c ve fruktozamin ile karşılaştırılması | 35 |
| 4.2.7. 1,5-Anhidroglusitol'ün diyabet tanısındaki yeri ve HbA1c ve fruktozamin ile karşılaştırılması | 37 |
| 4.2.8. 1,5-Anhidroglusitol'ün (prediyabet+diyabet) karbohidrat intoleransı tanısındaki yeri ve HbA1c ve fruktozamin ile karşılaştırılması..... | 39 |
| 4.2.9. Prediyabet tanısında açlık plazma glukozu, HbA1c, fruktozamin, 1,5-anhidroglusitol ve HOMA-IR'nin birlikte değerlendirilmesi ve karşılaştırılması | 41 |

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 4.2.10. Diyabet tanısında açlık plazma glukozu, HbA1c, fruktozamin, 1,5-anhidroglusitol ve HOMA-IR'nin birlikte değerlendirilmesi ve karşılaştırılması..... | 43 |
| 4.2.11. (Prediyabet+diyabet) Karbohidrat intoleransı tanısında açlık plazma glukozu, HbA1c, fruktozamin, 1,5-anhidroglusitol ve HOMA-IR'nin birlikte değerlendirilmesi ve karşılaştırılması | 45 |
| 5. TARTIŞMA..... | 47 |
| 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER | 54 |
| KAYNAKLAR | 55 |

SİMGELER VE KISALTMALAR

1,5-AG: 1,5-Anhidroglusitol

ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists): Amerikan Obstetrik ve Jinekologlar Birliği

ADA (American Diabetes Association): Amerikan Diyabet Birliği

Anti-GAD: Anti-glutamik asit dekarboksilaz antikoru

ALT: Alanin aminotransferaz

Anti-ZnT8: Çinko Transporter-8 otoantikoru

APG: Açlık plazma glukozu

AST: Aspartat aminotransferaz

BUN: Kan üre nitrojeni

DCCT: Diabetes Control and Complications Trial

DK: Dakika

DKB: Diyastolik kan basıncı

dl: desilitre

DM: Diabetes Mellitus

ECLIA: Electrochemiluminesan immunoassay

EASD (European Association for the Study of Diabetes): Avrupa Diyabet Araştırma Birliği

FDA (U.S. Food and Drug Administration): Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

GDM: Gestasyonel diabetes mellitus

HAPO: Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes Study

HDL (High density lipoprotein): Yüksek dansiteli lipoprotein

HOMA: Homeostasis model assessment

HOMA-IR: Homeostaz model insülin rezistans indeksi

HPLC (High performance liquid chromatography): Yüksek performanslı likid kromatografi

IAA (insulin autoantibody): insülin otoantikoru

IADPSG (International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group): Uluslararası Diyabetik Gebelik Çalışma Grupları Birliği

ICA (Islet cell antibody): Adacık hücresi sitoplazmik antikoru

IDF (International Diabetes Federation): Uluslararası Diyabet Federasyonu
IFCC (International Federation of Clinical Chemistry): Uluslararası Klinik Kimyacılar Federasyonu
IFG(impaired fasting glukoz): Bozulmuş açlık glukozu
IGT (impaired glucose tolerance): Glukoz intoleransı
IPF: İnsülin düzenleyici faktör
kg: kilogram
LADA: Latent Autoimmune Diabetes in Adult
l: litre
LDL (Low density lipoprotein) : Düşük dansiteli lipoprotein
log: logaritma
MODY (Maturity Onset Diabetes Of The Young): Gençlerde Görülen Erişkin Tipi Diyabet
m²: metrekare
µg: mikrogram
µmol: mikromol
MÖ: Milattan önce
Mg: miligram
ml: mililitre
mmol: milimol
MI: Miyokard infarktüsü
nmol: nanomol
NDDG (National Diabetes Data Group) : Ulusal Diyabet Veri Grubu
NGSP: National Glycohemoglobin Standardization Program
OGTT: Oral glukoz tolerans testi
QUICKI: Quantitative insulin sensitivity check index
ROC: Receiver Operating Characteristic
SKB: Sistolik kan basıncı
SPSS: Statistical Package for Social Sciences
SVO: Serebrovasküler olay
Tg: Trigliserit

TURDEP: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması

u/U: Ünite

UKPDS: The United Kingdom Prospective Diabetes Study

VKİ: Vücut kitle indeksi

WHO (World Health Organization): Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 4.1. Olguların gruplara göre dağılımı | 26 |
| Şekil 4.2. Kontrol, prediyabet ve diyabet gruplarında ortalama serum 1,5-anhidroglusitol düzeyleri | 28 |
| Şekil 4.3. Kontrol, prediyabet ve diyabet gruplarında ortalama serum HbA1c düzeyleri | 29 |
| Şekil 4.4. Kontrol, prediyabet ve diyabet gruplarında ortalama serum fruktozamin düzeyleri | 30 |
| Şekil 4.5. Ortalama serum 1,5-anhidroglusitol düzeylerinin cinsiyete göre farklılığı | 31 |
| Şekil 4.6. Serum 1,5-anhidroglusitol düzeylerinin yaşa göre farklılıkları | 32 |
| Şekil 4.7. Serum 1,5-anhidroglusitol düzeyinin kadın cinsiyette yaş ile ilişkisi | 33 |
| Şekil 4.8. Serum 1,5-anhidroglusitol düzeyinin, OGTT sonrası 2.saat plazma glukozu ile ilişkisi | 34 |
| Şekil 4.9. 1,5-Anhidroglusitol'ün prediyabet tanısındaki yeri ve HbA1c ve fruktozamin ile karşılaştırılması | 35 |
| Şekil 4.10. 1,5-Anhidroglusitol'ün diyabet tanısındaki yeri ve HbA1c ve fruktozamin ile karşılaştırılması | 37 |
| Şekil 4.11. 1,5-Anhidroglusitol'ün (prediyabet+diyabet) karbohidrat intoleransı tanısındaki yeri ve HbA1c ve fruktozamin ile karşılaştırılması | 39 |
| Şekil 4.12. Prediyabet tanısında açlık plazma glukozu, HbA1c, fruktozamin, 1,5-anhidroglusitol ve HOMA-IR'nin birlikte değerlendirilmesi ve karşılaştırılması | 41 |

- Şekil 4.13.** Diyabet tanısında açlık plazma glukozu, HbA1c, fruktozamin, 1,5-anhidroglusitol ve HOMA-IR'nin birlikte değerlendirilmesi ve karşılaştırılması 43
- Şekil 4.14.** Prediyabet ve diyabet tanısında açlık plazma glukozu, HbA1c, fruktozamin, 1,5-anhidroglusitol ve HOMA-IR'nin birlikte değerlendirilmesi ve karşılaştırılması 45

TABLULAR

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 2.1. Standart 75 mg OGTT'ye Göre Glukoz Tolerans Durumlarının Sınıflandırılması | 5 |
| Tablo 2.2. Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri..... | 9 |
| Tablo 2.3. OGTT'yi Etkileyen Sebepler | 10 |
| Tablo 2.4. OGTT Sonuçlarının Değerlendirilmesi..... | 10 |
| Tablo 2.5. HbA1c ile Ortalama Plazma Glukoz Değeri Arasındaki İlişki | 14 |
| Tablo 2.6. Fruktozamin ile HbA1c'nin İlişkisi | 17 |
| Tablo 4.1. Olguların genel özellikleri | 27 |
| Tablo 4.2. Ortalama serum 1,5-anhidroglusitol düzeylerinin cinsiyete göre farklılığı | 31 |
| Tablo 4.3. Serum 1,5-anhidroglusitol düzeyinin yaş ile ilişkisi | 33 |
| Tablo 4.4. 1,5-Anhidroglusitol'ün prediyabet tanısındaki yeri ve HbA1c ve fruktozamin ile karşılaştırılması | 36 |
| Tablo 4.5. 1,5-Anhidroglusitol'ün prediyabet tanısı için eşik değerine göre sensitivite ve spesifite değerlerinin HbA1c ve fruktozamin ile karşılaştırılması | 36 |
| Tablo 4.6. 1,5-Anhidroglusitol'ün diyabet tanısındaki yeri ve HbA1c ve fruktozamin ile karşılaştırılması | 38 |
| Tablo 4.7. 1,5-Anhidroglusitol'ün diyabet tanısı için eşik değerine göre sensitivite ve spesifite değerlerinin HbA1c ve fruktozamin ile karşılaştırılması | 38 |
| Tablo 4.8. 1,5-Anhidroglusitol'ün (prediyabet+diyabet) karbohidrat intoleransı tanısındaki yeri ve HbA1c ve fruktozamin ile karşılaştırılması.... | 40 |

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 4.9. 1,5-Anhidroglusitol'ün (prediyabet+diyabet) karbohidrat intoleransı tanısı için eşik değerine göre sensitivite ve spesifite değerlerinin HbA1c ve fruktozamin ile karşılaştırılması..... | 40 |
| Tablo 4.10. Prediyabet tanısında açlık plazma glukozu, HbA1c, fruktozamin, 1,5-anhidroglusitol ve HOMA-IR'nin birlikte değerlendirilmesi ve karşılaştırılması..... | 42 |
| Tablo 4.11. 1,5-Anhidroglusitol'ün prediyabet tanısı için eşik değerine göre sensitivite ve spesifite değerlerinin açlık plazma glukozu, HbA1c, fruktozamin ve HOMA-IR ile karşılaştırılması | 42 |
| Tablo 4.12. Diyabet tanısında açlık plazma glukozu, HbA1c, fruktozamin, 1,5-anhidroglusitol ve HOMA-IR'nin birlikte değerlendirilmesi ve karşılaştırılması | 44 |
| Tablo 4.13. 1,5-Anhidroglusitol'ün diyabet tanısı için eşik değerine göre sensitivite ve spesifite değerlerinin açlık plazma glukozu, HbA1c, fruktozamin ve HOMA-IR ile karşılaştırılması..... | 44 |
| Tablo 4.14. Prediyabet ve diyabet tanısında açlık plazma glukozu, HbA1c, fruktozamin, 1,5-anhidroglusitol ve HOMA-IR'nin birlikte değerlendirilmesi ve karşılaştırılması..... | 46 |
| Tablo 4.15. 1,5-Anhidroglusitol'ün prediyabet ve diyabet tanısı için eşik değerine göre sensitivite ve spesifite değerlerinin açlık plazma glukozu, HbA1c, fruktozamin ve HOMA-IR ile karşılaştırılması | 46 |

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus, insülinin etki veya sekresyonunun ya da her ikisinin birden bozukluğu ile ortaya çıkan ve hiperglisemi ile karakterize olan bir sendromdur (2). DM toplumda yaygın görülen bir hastalıktır. 1995 yılında 135 milyon olan diyabetli erişkin sayısının, 2025 yılında 300 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (4). Diyabetteki kronik hiperglisemi durumu, göz, böbrek, sinir sistemi, kalp ve damarlar gibi çeşitli organlarda uzun süreli işlev bozukluğuna, hasar ve yetmezliğe neden olur (16).

Diabetes mellitusun belli başlı iki tipi vardır. Tip 1 diyabette insülin sekresyonunda mutlak eksiklik vardır. Prevalansı çok daha fazla olan Tip 2 diyabette ise neden insülin direnci ve insülin sekresyonundaki yetersizliktir (1). Çalışmalar, tip 2 diyabetin klinik tanıdan yıllar önce başladığını göstermiştir (17). Bu tipte, klinik semptomlar ortaya çıkmadan önceki uzun sürede belli derecedeki hiperglisemi, hedef dokularda patolojik ve fonksiyonel değişiklikler yaratabilir. Bu semptomların ortaya çıkmadığı süre boyunca, açlık plazma glukozu veya OGTT ile karbohidrat metabolizmasındaki bozukluğun gösterilmesi mümkün olabilir (1).

Tip 2 diyabetin alt tipleri prediyabet olarak sınıflandırılır. Prediyabet tanımı, normal serum glukoz düzeyleri ile diyabet kriterine uyan hiperglisemi arasındaki geçiş evresini belirtir. Prediyabet gelişiminin altında yatan mekanizma da, yine insülin direnci ve pankreas beta hücresinin fonksiyon bozukluğudur (23). Prediyabet bir hastalığın işareti olarak veya diyabet ve kardiyovasküler hastalıkların risk göstergesi olarak kullanılabilir (24). Prediyabetin temelde iki tipi vardır. Bunlar IFG (bozulmuş açlık glukozu) ve IGT (glukoz intoleransı)'dir. IFG'de hepatik insülin direnci, artmış hepatik glukoz çıkışı ve erken faz insülin salınımında bozukluk vardır. IGT'de ise kaslarda insülin direnci ile birlikte geç faz insülin salınımında bozukluk bulunmaktadır. Prediyabet durumu içinde, izole IFG ve izole IGT olduğu gibi, bu ikisinin bir arada olduğu IFG+IGT durumları da vardır (1).

Günümüzde diyabetin tanısı, açlık plazma glukozu, diyabet semptomları varlığında rastgele plazma glukoz ölçümü veya 75 gram OGTT sırasında ikinci saat plazma glukoz ölçümü ile konur (1).

HbA1c, hemoglobinin glikozillenmiş halidir (1). 2009 yılında yayınlanan son ADA kılavuzunda, HbA1c'nin DM tanısında kullanılabileceği belirtilmiştir (6). HbA1c, son 2-3 aylık ortalama plazma glukoz düzeyini gösterir. Kan alınma sırasında açlık gereksinimi olmaması bir avantajdır (7). Bazı yayınlar HbA1c'nin diyabet tanısında kullanılmasını önerirken (9,10), bazı çalışmalar ise düşük duyarlılık düzeyi nedeni ile HbA1c'nin DM tanısında kullanılmasını önermemektedir (8,22).

Fruktozamin, başlıca albumin olmak üzere serum proteinlerinin enzimatik olmayan bir yolla glukozilasyonu sonucu ortaya çıkar. Fruktozamin, 1-3 haftalık glisemi düzeyini yansıtır, daha sıklıkla gestasyonel diyabetlilerde ölçülür. HbA1c, glisemik düzey tespiti için daha sıklıkla kullanılırsa da; fruktozamin, HbA1c'nin yanlış sonuç verebildiği hemoglobinopati gibi durumlarda HbA1c'ye üstündür (1,11,12).

HbA1c'nin yanlış sonuç verdiği bazı durumlarda, ortalama plazma glukoz göstergesi olarak 1,5 anhidroglusitol gibi alternatif belirteçler kullanılması önerilmektedir. 1,5-Anhidroglusitol, yiyeceklerde bulunan bir monosakkarittir. Böbreklerden filtrasyona uğrar ve renal tübülüslerden geri emilir. Proksimal tübülüsteki glukoz taşıyıcısına afinitesi, glukozdan daha az olduğu için, hiperglisemi durumunda tübülüslerdeki glukoz, 1,5-anhidroglusitol'ün geri emilimini engeller. Sonuçta, 1,5-anhidroglusitol idrarla atılır ve plazma seviyesi azalır (13). Bu nedenle kan glukoz düzeyi ile plazma 1,5-anhidroglusitol düzeyi arasında ters bir ilişki vardır (18,13). 1,5-anhidroglusitol, diğer belirteçlerden daha kısa süre, ortalama 10-14 günlük glisemi düzeyini yansıtır (13,19). Yapılan çalışmalarda 1,5-anhidroglusitol'ün glisemik düzeyi yansıtmada bir belirteç olarak kullanılabileceği ileri

sürülmüştür (21). 1,5 anhidroglusitol'ün DM tanısında da kullanılabileceğini belirten çalışmalar mevcuttur (14,15).

Bu çalışmanın amacı, glisemik durumun değerlendirilmesinde yeni bir parametre olan 1,5-AG'nin, HbA1c ve fruktozamin ile karşılaştırılarak, prediyabet ve diyabet tanısındaki önemini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prediyabet

2.1.1. Prediyabet tanım ve sınıflama

Günümüzde prediyabet, diyabet tanısı koyduracak kadar yüksek olmayan ancak normalden yüksek kan glukoz seviyelerini belirtmek için kullanılan bir tanımdır (27). Prediyabetin temel olarak iki alt sınıfı vardır. Bunlar bozulmuş açlık glukozu (IFG) ve glukoz intoleransıdır (IGT). Ayrıca IFG ve IGT ayrı ayrı olabileceği gibi IFG ve IGT birlikte de bulunabilir (28). IFG, 1997 ADA ve 1999 WHO sınıflandırmalarında açlık kan glukoz düzeyinin normalin üstünde fakat diyabet tanısı koyduracak seviyede olmadığı durumlar olarak tanımlanmıştır. IGT ise, glukoz toleransının normalin üstünde fakat diyabet tanısı koyduracak kadar yüksek olmadığı durum için kullanılan bir terimdir (34,35).

2.1.2. Prediyabet tanısı

Plazma glukozunu değerlendirmede kan örneği alma yeri önemlidir. Kapiller kan veya venöz plazmada, plazma glukoz ölçümleri venöz tam kan örneklerinden yaklaşık 20 mg/dl daha yüksektir. Açlık plazma glukozu, 8-12 saat aç kaldıktan sonra sabah bakılan plazma glukozudur. APG'nin normal değeri 65-100 mg/dl'dir. Aşırı diyabet tanısı koyduracak değer, 126 mg/dl veya üzerinde açlık plazma glukozu değeri bulunmasıdır. Bazı durumlarda tek sefer bakılması yetmeyebilir ancak genel olarak bu durumda OGTT gibi tanıyı destekleyecek bir başka tetkik yaptırmaya gerek yoktur. APG, 100-125 mg/dl arasında olanlara OGTT yapılır (1). IGT tanısı, açlık plazma glukoz düzeyine bakılarak konulamaz. Böyle hastaların sınıflandırılmasında OGTT gerekmektedir. Açlık kan glukozu 100-125 mg/dl arasında olan kişiler IFG olarak tanımlanmaktadır. OGTT uygulanırsa, bazılarının IGT, bazılarının DM

olduğu görülecektir. Sonuç olarak, WHO'nun nerisi bu hastalarda diyabeti dışlamak için OGTT yapılmasıdır (33).

Tablo 2.1. Standart 75 mg OGTT'ye Göre Glukoz Tolerans Durumlarının Sınıflandırılması (59)

| Durum | APG (mg/dl) | OGTT 2.Saat (mg/dl) |
|-----------------|-------------|---------------------|
| İzole IFG | 100-125 | <140 |
| İzole IGT | <100 | 140-199 |
| Kombine IFG/IGT | 100-125 | 140-199 |
| Normal | <100 | <140 |

Uluslararası Diyabet Uzmanlar Komitesi HbA1c %5,7-6,4 aralığında bulunan bireylerin diyabet açısından yüksek riskli olduklarını ve koruma programlarına alınmaları gerektiğini bildirmiştir. Ancak HbA1c'nin teknik ve standardizasyonundaki eksiklikler ve yüksek maliyeti dikkate alındığında, testin yüksek riskli bireylerin tanımlanmasındaki kullanımının genel olarak ve özellikle ülkemiz için henüz uygun olmadığı düşünülmektedir (43).

2.1.3. Prediyabet epidemiyolojisi

2003 yılında prediyabetik hasta sayısı dünya genelinde tahmini olarak 314 milyondur (58). A.B.D'de yapılan araştırmalarda, erişkin yaşta IFG prevalansı %26, IGT prevalansı %15 olarak saptanmıştır (30). TURDEP çalışmasında göre, ülkemizde öngörülen prediyabetik hasta sayısı 2009 yılında, 13,812,899 kişidir (31). Prediyabet prevalansı yaş ile artar. IFG'nin prevalansı cinsiyete göre farklılık göstermez, ancak IGT'nin prevalansı kadınlarda daha sıktır (32). IGT, IFG'den daha fazla görülür. IFG olanların, %50 sinde IGT vardır. IGT olanların %70-80 inde IFG yoktur. Hem IFG hem de IGT tip 2 DM gelişme riskini aynı derecede arttırmaktadır. İki bir arada

olduğunda tip 2 DM geliştirme riski çok daha fazladır. Prediyabet durumlarında kardiyovasküler hastalık riski orta derecede artmıştır (1).

2.1.4. Prediyabet fizyopatolojisi

IFG'de hepatik insülin direnci ile birlikte hepatik glukoz çıkışında artış ve erken faz insülin salınımında bozukluk vardır. IGT'de ise kaslarda insülin direnci ile birlikte geç faz insülin salınımında bozukluk görülmektedir.

2.1.5. Prediyabet klinik bulgular

Bazı durumlarda insülin direnci gelişmeden önce akantozis nigrikans görülebilir, ancak prediyabetik durum genellikle asemptomatiktir (36). Bu nedenle risk faktörü olan hastalarda prediyabetten şüphelenilmelidir. Prediyabet risk faktörleri; Tip 2 DM aile öyküsü varlığı, riskli etnik gruba mensup olmak, obezite, 45 yaşından büyük olmak, hipertansiyon, bel çevresi ölçümü fazla olmak, sedanter yaşamak, aşırı ağırlıkta bebek doğurmak ve GDM öyküsü olmak olarak sıralanabilir (37,38,39,40,41,42,43).

2.2. Diyabet

2.2.1. Diyabet tanım ve sınıflama

Diabetes mellitus, insülinin etki veya sekresyonunun ya da her ikisinin birden bozukluğu ile ortaya çıkan ve hiperglisemi ile karakterize olan bir sendromdur.

İlk kez 1979 yılında Amerikan Ulusal Diyabet Veri Grubu (NDDG) ve daha sonra da 1985 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından diyabetin geniş bir sınıflandırılması yapıldı (50,51). Ancak bu sınıflamalar klinik temelli idi ve diyabeti insülin bağımlı ve insülin bağımlı olmayan olarak ikiye ayırıyordu. Oysa diyabet hasta grupları birbirinden kesin çizgilerle

ayrılmadığından bu sınıflamanın uygulanabilirliği sınırlıydı. Daha sonra 1997 yılında Amerikan Diyabet Derneği (ADA) tarafından önerilen etyolojik temele dayalı yeni bir diyabet sınıflandırması kabul edildi (52).

2.2.2. Diyabet epidemiyolojisi

Dünyada diabetes mellitus sıklığı giderek artmıştır. 2000 yılında 150 milyon olan diyabetli hasta sayısının 2030 yılına kadar 500 milyonu geçeceği tahmin edilmektedir. Diabetes mellitus prevalansı 65-74 yaşları arasındaki şahıslarda zirve yapmaktadır. Diabetes mellitus olanların %25-40'ı tanı almamış olarak yaşamaktadırlar. Yani dünyadaki diyabetli hasta sayısı kadar, diyabet olduğunu henüz bilmeyen hasta vardır (1).

Yaşlı nüfusun gittikçe artması ve obezitenin de pandemi yapacak şekilde yaygınlaşması tip 2 DM prevalansının gittikçe artmasına neden olmaktadır. Yaşlı nüfus giderek arttığı ve yaş ile insülin direnci de arttığı için diabetes mellitus sıklığı da artmaktadır. Bu artışların daha da yükselmesi beklenmektedir. Günümüzde diabetes mellitus gelişmiş ve gelişmekte olan birçok ülkede epidemik bir hastalık olarak kabul edilmektedir (1).

En son 2010 yılında yayınlanan Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi çalışmasında Türkiye'de Tip 2 DM prevalansı %13,7 ve IGT prevalansı ise %13,9 olarak saptanmıştır (53).

2.2.3. Diyabet patogenezi ve insülin direnci

İnsülinin biyolojik etkisini gösterebilmesi için, pankreas beta hücrelerinden sekrete edilmesi, karaciğer yoluyla sistemik dolaşıma katılması, dolaşımdan hedef dokulara ulaşarak hücre membranlarında bulunan belirli reseptörlere bağlanması gerekmektedir. İnsülin reseptörü ile birleşen insülin, tirozin kinazı aktive ederek otofosforilasyonu başlatacak ve

sonuçta hormonun etkisini gerçekleştirecek bir seri postreseptör olayı tetikleyecektir. Bu basamakların herhangi birinde ve birkaçında gerçekleşebilecek bir aksama, sonuçta organizmanın insüline subnormal yanıt vermesiyle sonuçlanacaktır. İnsulin direnci, eksojen ve endojen insüline karşı normal biyolojik yanıtın bozulması olarak tanımlanabilir. İnsülinin birden fazla biyolojik etkisi olmakla birlikte, insülin direnci terimi genellikle glukoz homeostazındaki bozukluklarla birlikte anılmaktadır. Bununla birlikte insülin direnci kısmi olup bazı durumlarda glukoz homeostazı dışında kalan etkiler korunmuş olabilmektedir. Genel olarak insülin direnci eşliğini belirleyecek tipik bir insülin seviyesinden söz etmek mümkün değildir. Ancak, insülinle tedavi edilen diyabetli hastalarda glisemik kontrol ve ketozisin önlenmesi için gerekli olan insülin ihtiyacı günlük 100-200 üniteyi (1,5-2 Ü/kg) geçtiği zaman insülin direncinden söz edilebilir.

İnsulin direnci tip 2 DM oluşmasında öne sürülen iki ana mekanizmadan biridir. Ayrıca insülin direnci, abdominal obezite ile birlikte metabolik sendromun en önemli iki risk faktöründen biridir (113). Diyabetik olmayan bireylerde, insülin direnci varlığı, ileride gelişebilecek tip 2 diyabetin bir habercisi olarak kabul edilmektedir. Diyabetik olmadığı halde ailede DM öyküsü olanlarda, aile öyküsü olmayanlara göre daha yüksek oranda hipertansiyon ve insülin direnci saptanmıştır (114).

İnsulin direnci varlığını göstermek için birçok yöntem bulunmaktadır. Bunlar, hiperinsülinemik öglisemik insülin klemp, Bergman'ın minimal modeli, açlık insülin düzeyi ölçümü, HOMA (Homeostasis model assessment) ve QUICKI (Quantitative insülin sensitivity check index) yöntemidir. Hiperinsülinemik öglisemik klemp testi, insülin direnci varlığını değerlendirmede altın standart olarak tanımlanmaktadır. Testin esası, vücudun glukoz yapabilecek tüm kaynaklarını durdurduktan sonra, insülin infüzyonu ile oluşturulan hiperinsülinemik ortamda, dışarıdan verilen glukozun kullanım hızının bulunmasına dayanmaktadır. Teste hazırlık prensipleri OGTT' de olduğu gibidir. HOMA ve QUICKI yöntemlerinin ikisinde

de, insülin direncini ölçmek için açlık insülin ve glukoz düzeyi kullanılmaktadır. QUICKI yönteminde, $1 / (\log(\text{açlık insülin } \mu\text{U/ml}) + \log(\text{açlık glukoz mg/dl}))$ formülü kullanılmaktadır (117). HOMA-IR: açlık plazma insülin ($\mu\text{U/ml}$) x açlık plazma glukoz (mg/dl) / 405 formülü, insülin direnci hesaplanmasında en sık kullanılan yöntemdir. HOMA-IR>2,7 olduğunda insülin direnci tanısı konulur (115,116).

2.2.4. Diyabet tanısı ve OGTT

Günümüzde dünyada yaygın olarak kullanılan diyabet tanı kriterleri ADA tarafından belirlenmiştir. Açlık glisemisinin venöz plazmada en az iki ardışık ölçümde 126 mg/dL veya daha yüksek olması ile diabetes mellitus tanısı konur. Diyabet tanısı için OGTT de sık kullanılan bir yöntemdir. Açlık plazma glukozu diabetes mellitus tanı kriterini sağlıyorsa OGTT'ye gerek yoktur. Diyabetin güncel tanı kriterleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Tablo 2.2. Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri (1)

| | |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1) | Diabetes mellitusun poliüri, polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybı gibi klasik semptomları varsa + son öğüne bakılmaksızın günün herhangi bir zamanında plazma glukozu 200 mg/dl veya üstü ise |
| 2) | APG 126 mg/dl ve üstü ise; (Açlık en az 8 saat hiçbir kalori almamak demektir. 8-12. saatler arası kan alınmalıdır). |
| 3) | 75 mg OGTT sırasında 2.saat plazma glukozu 200 mg/dl veya üstü ise |

Yetişkinlerde OGTT için 75 gram glukoz uygulanır. Kişi, OGTT öncesi 3 gün 300 gr/gün karbohidrat içeren beslenme programına alınır. 3. gün akşamından sonra 12 saatlik açlığı takiben OGTT yapılır. Kişinin, stres, infeksiyon, akut kalp hastalığı gibi testi etkileyebilecek bir sorunu olup olmadığı sorgulanmalıdır. Kişi test öncesi ve sırasında efor yapmamalıdır.

Diüretikler, oral kontraseptifler, tiroksin, difenilhidantoin, nikotink asit, kortikosteroid ve beta bloker gibi ilaç kullananlarda, ilaçlara testten 1 hafta önce ara verilmelidir. Ağır karaciğer ve böbrek yetmezliği, hipopotasemi, gastrointestinal motilite ve emilim bozuklukları, Addison hastalığı, Cushing sendromu, hipertiroidi, akromegali, feokromatisoma gibi hastalıkların aktif dönemlerinde OGTT yapılmamalıdır. Oniki saatlik açlığı takiben sabah 0.dakikada kan alınır. 75 gram glukoz 300 ml suda eritilerek (içine bir miktar limon suyu ilavesi ile) 5-15 dakika içinde hastaya içirilir. 2 saat sonra plazma glukozu ölçülür. Son yıllarda OGTT de 30-60-90. dakikalara bakılması tartışmalı olsa da, İsveç ve Finlandiya’da yapılan Botnia çalışmasında 30-60-90. dakikadaki plazma glukoz seviyesi ölçümünün önemli olduğu vurgulanmıştır (1).

Tablo 2.3. OGTT’yi Etkileyen Sebepler (71)

| | |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hastaya Bağlı Faktörler | Yetersiz karbonhidrat alımı Hastanın kullandığı İlaçlar (diüretik, steroid). Yaş, açlık süresi, mevcut olan sistemik hastalıkları(akromegali, kanser, SVO,MI), aktif enfeksiyon varlığı. |
| Glukoz Verilmesine Bağlı Faktörler | Glukozun verilme hızı, miktarı |
| Test Uygulanması Sırasındaki Faktörler | Test sırasında hastanın aktivitesi, teste başlama zamanı, test esnasında sigara içimi, test sırasında hastanın ruh hali (anksiyete). |

Tablo 2.4. OGTT Sonuçlarının Değerlendirilmesi

| 75 gram OGTT | 0.saat | 2.saat |
|---------------|------------|------------|
| Normal | <100 mg/dl | <140 mg/dl |
| DM | ≥126 mg/dl | ≥200 mg/dl |

Tip 1 DM için rutin tarama endikasyonu yoktur. Ancak çeşitli toplumlarda araştırma amaçlı aile taramaları (tip 1 diyabetlilerin birinci derece yakınlarında otoantikör taramaları) yapılmaktadır. Klasik diyabet semptom ve bulguları (poliüri, polidipsi, ağız kuruluğu, polifaji, kilo kaybı, bulanık görme vb.) mevcut ise tanı amaçlı kan glukoz ölçümü yapılmalıdır.

Obez ve kilolu (VKİ 25 kg/m² veya daha yüksek) ve özellikle santral obezitesi (bel çevresi kadında 88 cm'den, erkekte 102 cm'den fazla) olan kişilerde, 45 yaşından itibaren, 3 yılda bir, tercihen APG ile diyabet taraması yapılmalıdır.

Ayrıca VKİ 25 kg/m² ve daha üstü olan kişilerin, aşağıdaki risk gruplarından birine mensup olmaları halinde, daha genç yaşlardan itibaren ve daha sık araştırılmaları gerekir.

- 1) Birinci derece yakınlarında diyabet bulunan kişiler
- 2) Diyabet prevalansı yüksek etnik gruplara mensup kişiler
- 3) İri bebek doğuran veya daha önce gestasyonel diabetes mellitus tanısı almış kadınlar
- 4) Hipertansif bireyler (kan basıncı 140/90 veya daha yüksek)
- 5) Dislipidemikler (HDL kolesterol 35 mg/dl veya daha düşük, trigliserit 250 mg/dl veya daha yüksek)
- 6) Daha önce IFG veya IGT saptanan kişiler
- 7) Polikistik over sendromu olan kadınlar
- 8) İnsulin direnci ile ilgili klinik hastalığı veya bulguları (akantozis nigrikans) bulunan kişiler
- 9) Koroner, periferik veya serebral vasküler hastalığı bulunanlar
- 10) Yüksek doğum ağırlıklı kişiler
- 11) Sedanter yaşam süren veya fiziksel aktivitesi az olan kişiler
- 12) Doymuş yağlardan zengin ve posa miktarı az beslenme alışkanlığı olanlar
- 13) Şizofreni hastaları ve atipik antipsikotik ilaç kullanan kişiler

Tip 2 diyabet riski yüksek çocuk ve adölesanlarda, 10 yaşından itibaren 2 yılda bir diyabet taraması yapılmalıdır (43,55,56).

2.2.5. HbA1c'nin klinikteki önemi

Normoglisemik kanda, hemoglobin A'nın küçük bir kısmına karbohidrat parçası bağlanmıştır, böylece glikolize hemoglobin yaratılmış olur. Glikolize hemoglobin üç ayrı parçaya ayrılabilir. Bunlar HbA1a, HbA1b, HbA1c dir. Bu minör hemoglobinler elektroforezdeki davranışları nedeniyle hızlı hemoglobin olarak adlandırılırlar. HbA1c fraksiyonu, B-zincirinin N-valin ucunun en reaktif bölgesine bağlıdır. HbA1c ana glikolize hemoglobindir ve HbA1'in ~%60'ını oluşturur. DM gibi inatçı hiperglisemilerde, glikozillenmiş hemoglobin miktarı artmaktadır. Bu glikozilasyon hemoglobin A moleküllerinin posttranslasyonel değiştirilmesinin sonucudur. Glikozun bağlanması, eritrositlerin yaşamı süresince sürekli olarak devam eden enzimatik olmayan bir süreçtir. Bu nedenle glikozillenmiş hemoglobin miktarı kan örneği alınmadan önceki 6-12 haftalık (ortalama 3 aylık) dönemde hastanın glisemik kontrolünü yansıtmaktadır çünkü eritrositlerin ortalama yaşam süresi 120 gün kadardır (33,61,62,63).

Standardizasyonundaki sorunlar ve tanı eşiğindeki belirsizlik nedeniyle HbA1c'nin diyabet tanı aracı olarak kullanılması uzun yıllar önerilmemiştir. Özellikle açlık plazma glukozu normal olan bazı kişilerde, OGTT ile diyabet tanısı konulduğu halde, standardizasyon sorunları sebebi ile HbA1c normal (<%6) bulunabilmekteydi. Ancak son yıllarda HbA1c'nin tüm dünyada test yöntemi ve standardizasyonu yönündeki çabalar ve prognostik önemine ait kanıtların artması sonucunda HbA1c'nin de diyabet tanı testi olarak kullanılabileceği gündeme gelmiştir. A.B.D.'de tüm laboratuvarların kullandıkları HbA1c ölçüm yönteminin 'Amerikan Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı' (NGSP: National Glycohemoglobin Standardization Program) tarafından sertifikalandırılması ve sonuçların DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) çalışmasında kullanılan ve

altın standart olarak kabul edilen HPLC (yüksek performanslı likid kromatografi) yöntemine göre kalibre edilmesi şart koşulmaktadır (43).

ADA, Avrupa Diyabet Araştırma Birliği (EASD), Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) ve Uluslararası Klinik Kimyacılar Federasyonu (IFCC: International Federation of Clinical Chemistry) temsilcilerinin oluşturduğu Uluslararası Diyabet Uzmanlar Komitesi 2008 yılında yaptığı bir dizi toplantı sonucunda, uluslararası standardizasyon kurallarına uyulması koşulu ile diyabet tanısı için HbA1c eşik değerini %6,5 olarak belirlemiştir. Bazı uzmanlar HbA1c %6,5 ve üstü ile birlikte APG 126 mg/dl ve üstü bulunan kişilere diyabet tanısı konulmasını ve bu yaklaşımın OGTT'ye alternatif olarak kullanılmasını önermektedir. Bununla beraber HbA1c'nin her merkezde rutin olarak yapılmaması, teknik sorunları ve standardizasyonundaki eksikler ve maliyeti dikkate alındığında, testin tanı amaçlı kullanımının ülkemiz için şu anda uygun olmadığı düşünülmektedir (43).

Tablo 2.5. HbA1c ile Ortalama Plazma Glukoz Değeri Arasındaki İlişki (3)

| HbA1c | Ortalama plazma glukozu | HbA1c | Ortalama plazma glukozu |
|--------------|--------------------------------|--------------|--------------------------------|
| (%) | (mg/dL) | (%) | (mg/dl) |
| 5 | 97 (76–120) | 13 | 326 |
| 6 | 126 (100–152) | 14 | 355 |
| 7 | 154 (123–185) | 15 | 384 |
| 8 | 183 (147–217) | 16 | 413 |
| 9 | 212 (170–249) | 17 | 441 |
| 10 | 240 (193–282) | 18 | 470 |
| 11 | 269 (217–314) | 19 | 499 |
| 12 | 298 (240–347) | | |

HbA1c ile diyabet komplikasyonları arasında güçlü bir ilişki vardır. Hatta yapılan bir çalışmada, HbA1c ile retinopati arasında, retinopati ve APG arasındakine göre daha kuvvetli bir ilişki olduğu gösterilmiştir (57).

UKPDS (The United Kingdom Prospective Diabetes Study) çalışmasında HbA1c değerindeki her %1 'lik azalmanın, akut miyokard infarktüsü riskinde %16 azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (67). DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial) çalışmasında ise HbA1c'nin %9'dan %7,2'ye düşürülmesi ile kardiyovasküler komplikasyonlarda %41, nöropatik komplikasyonlarda %60, retinopati riskinde %63 ve nefropati riskinde %54 azalma saptanmıştır (66).

Diyabette kardiyovasküler komplikasyonların gelişmesine neden olarak ani glisemik pikler (özellikle postprandiyal) suçlanmaktadır (100). Postprandiyal hiperglisemi aynı zamanda retinopati, kognitif disfonksiyon ve bazı kanserler ile de ilişkilidir (101,102,103,104,105,106,107,108).

Diyabette komplikasyonların gelişmesini tamamen önlemek için eşik değer yoktur. Ancak HbA1c düzeyleri ne kadar düşürülürse, komplikasyon gelişme riski de o kadar azalmaktadır (97,98,99).

Çoğu hastada beslenme tedavisi ve antihiperglisemik tedavi ile HbA1c %8,5 altına çekilebilmektedir. Ancak diyabet hastalarının yarısından daha azı HbA1c değerini %7'nin altına indirebilmekte ve hastaların %30'dan daha azı HbA1c'yi %7'nin altında uzun süre muhafaza edebilmektedir (64).

Açlık kan glukozu kontrolü ile HbA1c'de belli oranda bir azalma sağlanabilir, ancak HbA1c düzeyi azaldıkça postprandiyal hipergliseminin HbA1c düzeyine katkısı artmaktadır (65). HbA1c değerleri hedef değere yaklaştıkça, postprandiyal hiperglisemi kontrol etme ihtiyacı önem kazanmaktadır (65). Postprandiyal hipergliseminin, koroner arter lümen çapıyla ilişkili olduğu ve kardiyak komplikasyonlara neden olduğu gösterilmiştir (68).

HbA1c'nin postprandiyal hiperglisemi kontrol etmede yetersiz kaldığı gösterilmiştir. Yapılan bir araştırmada HbA1c ile iyi glisemik kontrol altında olduğuna inanılan hastaların %40'ında aslında yükselmiş serum glukoz düzeyleri tespit edilmiştir (69). Bu durum, HbA1c yerine diğer serum glukoz belirteçlerinin de kullanılabileceği görüşünü kuvvetlendirmiştir.

2.2.6. Diyabette Diğer Tanı Metodları

C-peptid düzeyi

Proinsülinin, insüline dönüşümü sırasında açığa çıkar. Pankreas beta hücre (endojen insülin) rezervini yansıtır. C-peptid yarı ömrü, insülin yarı ömründen daha uzun olması nedeniyle, açlık C-peptid düzeyleri insüline göre 10 kat daha fazladır. 8 saatlik açlık sonrası ölçülür. Tip 1 diyabette rutin olarak ölçülmesine gerek yoktur. LADA gibi otoimmün diyabet formlarının tip 2 diyabetten ayrılmasında ve insülin tedavisine geçilecek tip 2 diyabet olgularının belirlenmesinde açlık ve uyarılmış C-peptid düzeyleri ölçülebilir. Ancak aşırı hiperglisemi durumunda glukoz toksisitesinin pankreas beta hücrelerine etkisi nedeniyle C-peptid düzeyi gerçek endojen insülin rezervini yansıtmayabilir (43). C-peptid düzeyi, tedavi seçenekleri için ve daha çok hipoglisemi ayırıcı tanısında kullanılır.

Otoantikolar

Anti-glutamik asit dekarboksilaz (anti-GAD), adacık hücresi sitoplazmik antikoru (islet cell antibody, ICA), insülin otoantikoru (insulin autoantibody:IAA) ile anti-tirozin fosfataz ve antifogrin antikoları (IA2 ve IA2-Beta), tip 1 DM'nin erken tanısında araştırma maksadıyla kullanılan otoantikolardır. Son yıllarda bu panele çinko transporter-8'e karşı (Anti-ZnT8) otoantikoları eklenmiştir. Tip 1 diyabette rutin olarak otoantikoların ölçülmesine gerek yoktur. Tip ayırımında tereddüt edilen vakalarda, LADA gibi otoimmün diyabet formlarının ve tip 1 diyabet gelişme riski olan ailelerin belirlenmesinde faydalı olabilir (43).

Fruktozamin

Vücuttaki her protein glikolize olur. Serum fruktozaminini, serum proteinlerinin enzimatik olmayan bir yolla glikolizasyonu sonucu oluşur (72).

Serum fruktozaminini, genellikle 1-3 hafta gibi kısa bir süredeki glisemi seviyelerini yansıtır. Bir hafta süreyle sıkı diyabet kontrolü yapılması halinde, serum glikolize proteinlerinde %40 azalma olmasına karşın HbA1c'de %10 azalma olur (1).

Glukoz kontrolünün göstergesi olarak genellikle HbA1c kullanılmaktadır. Ancak bu her zaman mümkün olmamaktadır. Hasta diyet ya da tedavisini 2-6 hafta içinde değiştirmişse, eritrosit yarı ömründe veya hemoglobin subtiplerinde patoloji olduğu durumlarda (Hemolitik anemi, hemoglobinopatiler, demir eksikliği anemisi, orak hücreli anemi) HbA1c doğru sonuç vermemektedir. Bu durumlarda ve gebelik gibi hormonal değişikliklerin kısa dönemli serum glukoz düzeyi dalgalanmalarına neden olduğu ve eritrosit yaşam süresinin değiştiği özel durumlarda, HbA1c yerine serum glukoz kontrolünün göstergesi olarak fruktozamin kullanılabilir. HbA1c ile fruktozamin arasındaki bağıntıyı göstermek üzere yapılmış çalışmalar sonucu ortaya çıkarılan korelasyon tablosu aşağıdadır (73,74,75).

Tablo 2.6. Fruktozamin ile HbA1c'nin ilişkisi

| Fruktozamin($\mu\text{mol/l}$) | HbA1c(%) | Fruktozamin($\mu\text{mol/l}$) | HbA1c(%) |
|----------------------------------|----------|----------------------------------|----------|
| 200 | 5 | 375 | 8 |
| 258 | 6 | 435 | 9 |
| 288 | 6,5 | 494 | 10 |
| 317 | 7 | 552 | 11 |
| 346 | 7,5 | 611 | 12 |

1,5-Anhidroglusitol

1,5-anhidroglusitol ya da diğerk adıyla deoksiglukoz, glukopiranoz halkasının indirgenmiş formu olan bir monosakkarittir. İnsan beyin omurilik sıvısında, serum ve plazmasında bulunur (76,77).

1,5-AG ilk olarak 1888 yılında "Polygara Amara" bitkisinden izole edilmiştir. 1943 yılında kimyasal yapısı tanımlanmıştır. 1975 yılında diyabet hastalarında düşük düzeyde olduğu saptanmıştır. 1991 yılında Japonya'da ilk kez ticari amaçla üretilmeye başlanmıştır. 2003 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde FDA onayı almıştır (64).

Plazma 1,5-AG düzeyi normal sağlıklı insanda belli bir düzeyde bulunur, ancak tip 1 ve tip 2 DM'li hastalarda plazma düzeylerinde önemli düşüşler saptanır. Azalmış 1,5-AG düzeyi diyabet (78,79) ve üremi (80,81) ile ilişkilidir (88).

1,5-AG, esas olarak sindirilmiş gıdalardan günde ortalama 4,4 mg kadar alınır. Önemli bir kısmı ise endojen yollardan sentezlenir (82,83). Esas kaynağı diyet olmasına rağmen, bütün dokulardaki geniş depo havuzu, metabolik olarak inert bir madde oluşu ve uzun yarıömrü nedeniyle, 1,5-AG plazma konsantrasyonu stabildir, öğünlerle değişmez (77). Ayrıca sağlıklı insanlarda serum 1,5 AG düzeyi glukoz alınması ile değişmez. Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan bir çalışmada kadınlardaki 1,5-AG düzeyi erkeklerden düşük bulunmuş olsa da (123), yapılan diğerk çalışmalarda erkek kadın arasında fark bulunmamıştır. 1,5 AG diurnal varyasyon göstermez. Kilo, cinsiyet, yaş ve diyabet süresinden bağımsızdır (84,85,88).

1,5-AG, glukoz gibi böbrek glomerüllerinden filtre olur ve tamamı böbrek tübülüslerinden geri emilerek kan akımına katılır. Ancak plazma glukoz düzeyleri 180 mg/dl üzerine çıktığında, idrarla glukoz atılmaya başlar. Glukoz ve 1,5-AG proksimal tübülüste geri emilmek için yarışır, ancak 1,5-

AG'nin membran glukoz taşıyıcısına afinitesi glukozdan daha azdır ve sonuç olarak 1,5-AG'nin reabsorpsiyonu bozulup, idrarla atılır. Bunun sonucu olarak 1,5-AG'nin plazma düzeyleri azalır. 1-3 gün gibi kısa süre içerisinde plazma düzey değişikliği tespit edilebilir (86,87). Renal glukozüri eşisindeki değişikliklerin, 1,5-AG düzeyinde önemli değişikliklere neden olmadığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (121). Bazı Çin bitkisel ilaçları yoğun miktarda Polygalae Radix (1,5-AG'nin ham formu) içerdiğinden 1,5-AG serum düzeylerini artırabilir (124). Bir alfa-glukosidaz inhibitörü olan akarboz, 1,5-AG'nin intestinal emilimini bozarak, serum 1,5-AG düzeylerinde azalmaya yol açabilir (125). 1,5-AG'nin insan vücudundaki işlevi tam olarak anlaşılamamıştır. İnsülinoma hücrelerinde fizyolojik dozlardaki 1,5-AG'nin insülin salgılatıcı etkisi ortaya konmuştur. Bu da 1,5-AG'nin glukoz aracılı insülin sekresyonunu düzenleyici bir rol oynadığını düşündürmektedir (122).

1,5-AG'nin tek ölçümünün DM ve prediyabet içi toplum taramalarındaki yerini araştıran çalışmalar yapılmıştır. Yamanouchi ve arkadaşlarının Japonya'da 1620 kişi üzerinde yaptıkları araştırmada, 1,5-AG, DM tanısında HbA1c ve fruktozamine göre daha duyarlı bulunmuştur (89). Robertson ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise 1,5-AG'nin herhangi seçilmiş eşik değerinin, diyabet tanısı koymak için düşük doğrulukta olduğu saptanmıştır (90). DM tanısı için 1,5-AG'nin eşik değerinin belirsizliğinden kaynaklanan sorunlar olsa da, 1,5-AG'nin glisemik kontrol monitorizasyonunda daha kullanışlı olduğu düşünülmektedir (88). 1,5-AG'nin diyabetik ve prediyabetik hastalarda postprandiyal plazma glukoz piklerini yansıttığını gösteren pek çok çalışma yapılmıştır (95,110,111,112). 1,5-AG'nin plazma konsantrasyonlarının, Tip 1 DM'de, Tip 2 DM'ye göre daha fazla ve belirgin bir şekilde azaldığı belirlenmiştir (84,92). Tip 2 DM'de, tanısı konan ve tedavi ile glisemik kontrol sağlanan hastalarda, ortalama 1,5-AG yükselme hızı 1,8 mikromol/litre olarak hesaplanmıştır (85). Ancak şaşırtıcı bir şekilde yeni tanı alan ve tedavi başlanan Tip 1 DM olgularında, 1,5-AG plazma düzeyi yükselmemiştir (93). Pitkanen ve arkadaşlarının 19 tip 1 DM'li hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, insülin tedavisine başlandıktan 40 ay sonra plazma

glukoz düzeyleri ve HbA1c normal seviyeye dönmesine rağmen, 1,5- AG düzeylerinin normal seviyeye gelmediği belirlenmiştir (94). Ancak, Yamanouchi DM tipleri arasındaki bu farklılığın, 1,5-AG'nin serum glukoz düzeyi osilasyonları ve epizodik glukozüriden etkilenmesine bağlı olarak geliştiğini ileri sürmüştür (92). 1,5-AG analizi kromatografik ve enzimatik metodlarla yapılabilir. 1,5-AG'ü pratik olarak enzimatik metod ile ölçen "Glycomark®", ticari olarak satılmaktadır. Elisa metodu ile de 1,5-AG plazma düzeyi tayin edilebilir.

Yapılan bir araştırmada 1,5-AG'nin, tam olarak kontrol altına alınamamış Tip 2 DM'lilerde (HbA1c %6,5-%8,0), glisemik pikleri, HbA1c ve fruktozamine göre daha yüksek doğrulukta gösterdiği saptanmıştır (95). HbA1c glisemik kontrolü orta derecede olan diyabetik hastalarda, postprandiyal glukoz piklerini çok iyi yansıtamamaktadır. Bu nedenle, diyabeti tam olarak kontrol altına almak ve komplikasyon gelişme riskini önlemek amacı ile önce HbA1c ile diyabetik kontrol seviyesinin belirlenmesi, ardından HbA1c seviyesi orta derecede yüksek olan hastalarda ayrıca 1,5-AG'ye bakılması önerilmektedir (64). 2011 yılında yayınlanan IDF kılavuzunda, 1,5-AG'nin plazma glukoz değişikliklerine duyarlı olduğu ve hızlı yanıt verdiği, birkaç gün içindeki geçici glukoz piklerini doğru olarak yansıttığı belirtilmiştir. Yakın zamanda yapılmış bir çalışmada, 1,5-AG'nin geçmiş 2 haftalık süre boyunca postprandiyal 2. saat plazma glukoz değerlerini en iyi şekilde yansıttığı gösterilmiştir (109). Yapılan diğer bir çalışmada ise, 1,5-AG'nin postprandiyal pikleri HbA1c'ye göre daha iyi yansıtmasına karşın, HbA1c'nin ortalama plazma glukoz düzeyini ve açlık plazma glukozunu 1,5-AG'ye göre daha iyi yansıttığı gösterilmiştir (118).

3. OLGULAR VE YÖNTEM

3.1. Çalışma tasarımı

Bu çalışma, prediyabet ve diyabet tanısında 1,5-anhidroglusitol'un yerini HbA1c ve fruktozamin ile karşılaştırarak ortaya koymayı amaçlayan prospektif klinik bir çalışmadır.

3.2. Çalışma merkezi

Çalışma, Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr.Rıdvan Ege Hastanesi'nde gerçekleştirilmiştir.

3.3. Olgular

Çalışmaya Nisan 2012 ile Aralık 2012 tarihleri arasında 75 mg OGTT yapılan 170 erişkin olgu dahil edilmiştir. Olgular, OGTT yapılma endikasyonları dikkate alınarak İç hastalıkları ve Endokrinoloji polikliniklerine başvuran hastalar ile servislerde yatan hastalar arasından seçilmiştir.

3.3.1 Çalışmaya alınma kriterleri

Çalışmaya alınma kriterleri şu şekilde belirlenmiştir:

- 1.Erişkin yaş grubunda olma (25 yaş ve üstü)
- 2.75 mg OGTT yapılma endikasyonu bulunması

3.3.2. Çalışma dışı bırakılma kriterleri

Çalışma dışı bırakılma kriterleri ise şu şekilde belirlenmiştir.

1. Gebelik,
2. Böbrek yetmezliği (serum kreatin düzeyi 3 mg/dl'den yüksek olanlar),
3. Proksimal renal tübül hastalığı,
4. Siroz ve karaciğer yetmezliği,
5. Malabsorpsiyon sendromu,
6. Steroid, polygala, tenuifolia, senega şurubu, alfa-glukozidaz inhibitörü kullanımı öyküsü,
7. Anemi olması,
8. Daha önce diyabet tanısı almış olanlar,
9. Herhangi bir antidiyabetik ilaç kullananlar,
10. Gastrektomi öyküsü olan hastalar.

3.4. Yöntem

Çalışmamız tek merkezli, randomize, prospektif klinik bir çalışma olarak planlandı. Çalışma için etik kurula başvuruda bulunuldu. Etik kurulun çalışmayı onaylamasının ardından çalışmaya başlandı. Çalışmaya katılan olgulara çalışma hakkında bilgi verildi ve aydınlatılmış onam alındı. Çalışmaya katılan olgular, en az 10 saatlik açlığın ardından sabah 08.00-09.00 arasında sakin bir odaya alındı. Olgulardan ilk önce, açlık kan örnekleri (OGTT 0.saat ve diğer parametreler) alındı. Daha sonra 5-15 dakika içinde 300 ml suda eritilmiş 75 gram glukoz hastalara içirildi. Olgulardan sıra ile 30, 60, 90 ve 120. dakikada OGTT için kanları alındı. Olguların OGTT sonuçları ADA kriterlerine göre değerlendirilerek, toplam 5 gruba ayrıldı. Bu 5 grup aşağıda gösterilmiştir:

- 1.IFG grubu,
- 2.IGT grubu,

3. IFG+IGT grubu,
4. DM grubu,
5. Kontrol grubu.

Olguların açlık kan örneklerinden HbA1c, fruktozamin, total kolesterol, LDL, HDL, trigliserit, BUN, kreatinin, tam kan tetkiki, AST, ALT, albumin, total protein, sedimentasyon, açlık insülin, açlık C-peptid düzeyleri çalışıldı. Ayrıca ek tüpe kan alınarak 1,5-anhidroglusitol düzeyleri araştırıldı.

Olguların arter kan basıncı değerleri ölçülerek kayıt edildi. Tüm olguların demografik bilgileri sorgulandı ve not edildi (yaş, cinsiyet). Bel çevresi ölçümü, mezuro yardımı ile, WHO tarafından önerilen bel çevresi ölçüm noktası olan kosta alt kenarı ile spina iliaka anterior superior arasındaki mesafenin ortasından yapıldı. Olguların boy, kilo ve bel çevresi ölçümü kaydedildi. Olguların vücut kitle endeksi ($VKI = \text{kilo/boy}^2$ formülüyle) hesaplandı. Olguların insülin direnci, ($HOMA-IR = \frac{\text{Açlık plazma glukozu (mg/dl)} \times \text{açlık plazma insülini (mikroünite/ml)}}{405}$ formülü kullanılarak) hesaplandı. Olguların pankreas beta hücre fonksiyonu, ($HOMA-B = \frac{360 \times \text{açlık plazma insülin (mikroünite/ml)}}{\text{açlık plazma glukozu (mg/dl)} - 63}$ % formülü kullanılarak) hesaplandı.

Kan örneklerinin analizleri, Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda yapıldı. Kan örneklerinde 1,5-AG dışındaki ölçümler, santrifüj edildikten hemen sonra çalışıldı. 1,5-AG ise santrifüj edildikten sonra -83 C'de analiz gününe kadar saklandı. HbA1c, "Agilent 1100 Series" cihazı kullanılarak "Chromsystem Germany" ile HPLC (High Pressure Likid Chromatography) yöntemiyle, fruktozamin ise "Cobas İntegra 400 Plus" cihazında spektrofotometrik yöntemle çalışıldı. BUN, kreatinin, HDL, LDL, trigliserit, total kolesterol, albumin, total protein kan örnekleri "Cobas İntegra 800" cihazında spektrofotometrik yöntemle çalışıldı. OGTT 0. 30. 60. 90. ve 120. dakika plazma glukozu düzeyleri glukoz heksokinaz yöntemi ile "Cobas İntegra 800" cihazında ölçüldü. Açlık insülin

ve açlık C-peptid düzeyleri “ELECSYS 2010 HİTACHI” cihazı kullanılarak ECLIA (Electrochemiluminesan immunoassay) yöntemiyle belirlendi. Sedimentasyon düzeyi, “Vacuette SRS 20/11” cihazı kullanılarak otomatik yöntemle saptandı. Saklanmış olan plazma örnekleri, “DSX Automated Elisa System (DYNEX Technologies. INC 14340 Sullyfield Circle Chantilly, VA 20151-1621 USA)” cihazı kullanılarak, “Cusabio Human 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG) ELİSA Kit” ile ELİSA yöntemiyle çalışıldı. İki adet ELİSA kiti kullanılarak elde edilen tüm veriler titizlikle kaydedildi.

3.5. İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler, “IBM SPSS Statistics 20” programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İlk aşamada verilerin dağılım paterni saptanmıştır. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için ANOVA veya T-test yöntemi kullanılmış ve sonuçlar ortalama±standart sapma olarak belirtilmiştir. Normal dağılım gösteren değişkenlerin ikili karşılaştırmalarında Tukey yöntemi kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen değişkenler için Kruskal-Wallis veya Mann Whitney U yöntemi kullanılmış, sonuçlar ortalama ve %95 güven aralığında (alt ve üst limitler) sınırlar belirtilerek gösterilmiştir. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin ikili karşılaştırmaları için Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U yöntemi kullanılmıştır. Serum 1,5-AG ile diğer değişkenleri incelemek için Spearman korelasyon analizi uygulanmıştır. Tanı testlerinin kıyaslanması amacıyla “Receiver Operating Characteristics (ROC)” eğrisi kullanılmıştır. ROC eğrisinin sensitivite değeri %100’e, yalancı pozitiflik değeri %0’a en yakın olduğu nokta en uygun eşik değer olarak belirlenmiştir. Hesaplama, HOMA-IR değeri için “açlık plazma glukozu (mg/dl) x açlık insülin (µu/ml) /405”, HOMA-B değeri için “360 x açlık insülin (µu/ml) / (açlık plazma glukozu(mg/dl)-63)” formülü kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi P<0,05 olarak belirlenmiştir.

4. BULGULAR

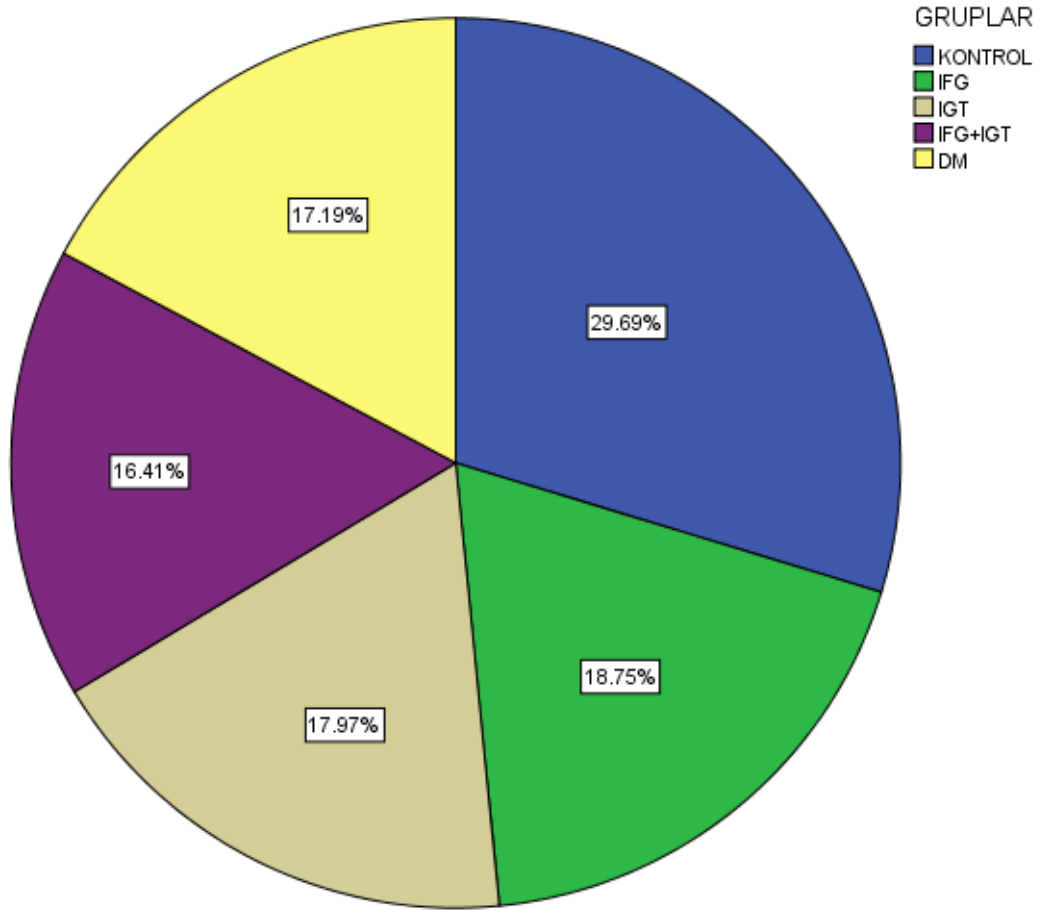
4.1. Olgular

4.1.1. Çalışmaya alınan olgular

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi'nde Nisan 2012 ile Aralık 2012 tarihleri arasında İç Hastalıkları ve Endokrinoloji Polikliniklerine başvuran ya da serviste yatan hastalar arasından, 75 mg OGTT yapıma endikasyonu bulunan toplam 128 olgu çalışmaya dahil edildi.

4.1.2. Olguların genel özellikleri

Çalışmaya alınan 128 olgunun yaş ortalaması $53,0 \pm 12,2$ idi. Olguların 48'i (%37,5) erkek, 80'i (%62,5) kadındı.



Şekil 4.1. Olguların gruplara göre dağılımı

Çalışmaya alınan hastalar OGTT sonuçlarına ve ADA kriterlerine göre kontrol, IFG, IGT, IFG+IGT, diyabetik grup olmak üzere toplam 5 gruba ayrıldı. IFG, IGT, IFG+IGT grupları aynı zamanda “prediyabetik” grup olarak değerlendirildi. Gruplara göre hasta sayısı karşılaştırıldığında en çok hasta 38 kişi ile kontrol grubundaydı. Gruplara göre yaş dağılımı incelendiğinde, ortalama yaş değeri diyabetik grupta en yüksekti. Hastaların cinsiyete göre dağılımlarında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Hastaların diğer özellikleri tabloda belirtilmiştir.

Tablo 4.1. Olguların genel özellikleri

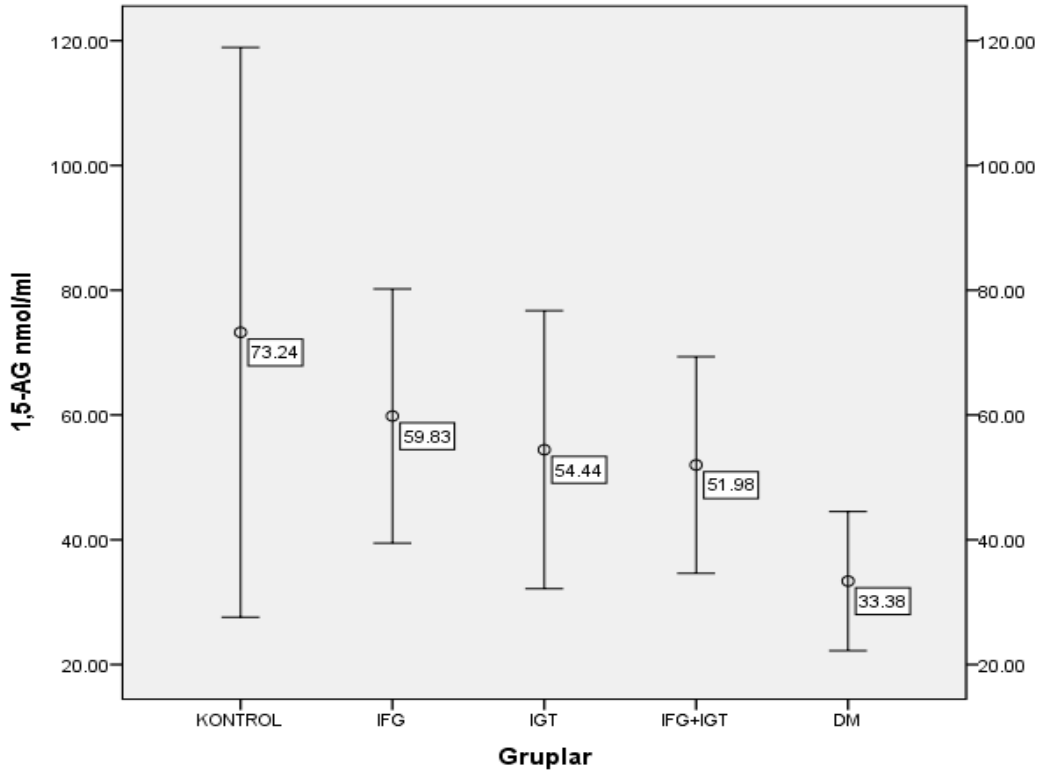
| GRUPLAR | (1)KONTROL (n=38) | (2)IFG (n=24) | (3)IGT (n=23) | (4)IFG+IGT (n=21) | (5)DM (n=22) | P değeri |
|-------------------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|--------------------------------|----------|
| Yaş | *(4,5)*50,1±9,0 | *(4,5)*48,5±13,2 | *(5)*51,6±11,5 | *(1,2)*57,4±11,5 | *(1,2,3)*60,3±13,4 | 0,002 |
| Cinsiyet (E/K) | 14/24 | 7/17 | 10/13 | 8/13 | 9/13 | 0,881 |
| Açlık PG (mg/dl) | *(2,4,5)*89,2 (87,0-91,4) | *(1,3,5)*106,0 (103,7,108,4) | *(2,4,5)*91,9 (89,8-94,0) | *(1,3,5)*107,0 (104,7-109,4) | *(1,2,3,4)*128,2 (108,1-148,3) | <0,001 |
| 30.DK PG (mg/dl) | *(2,4,5)*150,2±27,4 | *(1,5)*175,1±39,9 | *(4,5)*153,7±28,7 | *(1,3,5)*183,3±23,2 | *(1,2,3,4)*215,9±60,6 | <0,001 |
| 60.DK PG (mg/dl) | *(2,3,4,5)*142,9±41,0 | *(1,4,5)*182,4±49,5 | *(1,5)*185,7±36,1 | *(1,2,5)*209,9±29,4 | *(1,2,3,4)*275,3±68,0 | <0,001 |
| 90.DK PG (mg/dl) | *(3,4,5)*117,3±30,2 | *(3,4,5)*140,3±33,5 | *(1,2,5)*173,3±36,5 | *(1,2,5)*195,9±30,4 | *(1,2,3,4)*282,3±87,3 | <0,001 |
| 120.DK PG (mg/dl) | *(3,4,5)*100,6 (93,5-107,8) | *(3,4,5)*113,9 (105,5-122,3) | *(1,2,5)*160,7 (153,3-168,2) | *(1,2,5)*169,3 (162,2-176,4) | *(1,2,3,4)*261,7 (220,0-303,5) | <0,001 |
| HbA1c (%) | *(2,4,5)*5,29±0,48 | *(1,4,5)*5,79±0,41 | *(4,5)*5,63±0,57 | *(1,2,3,5)*6,22±0,86 | *(1,2,3,4)*6,72±0,99 | <0,001 |
| Fruktozamin (µmol/l) | *(5)*227,2 (221,2-233,3) | 238,0 (228,0-248,0) | *(5)*229,6 (219,3-239,9) | 248,1 (233,4-262,8) | *(1,3)*269,1 (240,9-297,4) | <0,001 |
| 1,5-Anhidroglusitol (nmol/ml) | 73,2 (27,5-118,9) | 59,8 (39,4-80,1) | 54,4 (32,1-76,7) | 51,9 (34,6-69,3) | 33,3 (22,2-44,5) | 0,189 |
| Total kolesterol (mg/dl) | 196,0±37,6 | 193,2±36,4 | 199,2±32,0 | 204,2±29,6 | 192,0±35,2 | 0,783 |
| LDL (mg/dl) | 123,0±29,8 | 119,6±32,9 | 126,7±22,7 | 128,2±25,4 | 116,9±31,2 | 0,664 |
| HDL(mg/dl) | 47,1±13,7 | 50,2±13,5 | 42,1±13,7 | 52,1±18,2 | 44,4±11,6 | 0,124 |
| Trigliserit (mg/dl) | 134,2 (113,3-155,2) | 125,3 (100,5-150,1) | 175,3 (130,1-220,5) | 139,7 (101,2-178,2) | 168,7 (125,7-211,8) | 0,380 |
| İnsülin açlık (µu/ml) | 15,00 (9,73-20,27) | 16,27 (13,19-19,36) | 11,54 (8,92-14,16) | 15,51 (12,70-18,33) | 14,31 (11,58-17,04) | 0,030 |
| C-peptid açlık (ng/ml) | 3,44 (2,92-3,97) | 3,80 (3,10-4,51) | *(5)*2,98 (2,54-3,42) | 3,44 (3,08-3,81) | *(3)*3,76 (3,43-4,09) | 0,021 |
| HOMA-IR | *(2,4,5)*3,37 (2,10-4,63) | *(1,3)*4,28 (3,43-5,13) | *(2,4,5)*2,63 (2,02-3,25) | *(1,3)*4,10 (3,35-4,86) | *(1,3)*4,55 (3,47-5,63) | <0,001 |
| HOMA β | *(5)*208,1 (149,1-267,2) | 136,7 (111,4-162,0) | 144,1 (113,4-174,7) | 127,9 (104,3-151,6) | *(1)*93,1 (73,3-112,9) | <0,001 |
| Sistolik KB (mmHg) | 122,1 (117,4-126,7) | 127,0 (115,6-138,5) | 124,7 (116,3-133,2) | 129,5 (120,1-138,9) | 124,0 (117,1-131,0) | 0,809 |
| Diyastolik KB (mmHg) | 78,2 (75,1-81,4) | 79,5 (74,0-85,0) | 78,6 (73,2-84,1) | 80,1 (74,2-86,0) | 74,5 (69,8-79,2) | 0,598 |
| Ortalama KB (mmHg) | 92,8±10,7 | 95,4±17,0 | 94,0±14,4 | 96,6±14,5 | 91,0±11,0 | 0,670 |
| Boy (cm) | 162,9±7,8 | 164,8±8,1 | 164,6±9,5 | 162,6±7,9 | 162,0±9,7 | 0,748 |
| Kilo (kg) | 74,8±14,7 | 84,2±17,6 | 72,4±13,8 | 78,5±17,0 | 79,0±16,7 | 0,099 |
| Vücut Kitle Endeksi | *(2,4,5)*26,2±5,2 | *(1,3)*30,9±5,7 | *(2,5)*26,6±4,4 | *(1)*29,6±6,1 | *(1,3)*30,2±7,1 | 0,004 |
| Bel Çevresi (cm) | 91,0±12,2 | 97,9±10,6 | 88,3±10,4 | 92,8±13,6 | 94,0±11,9 | 0,069 |

*Tabloda normal dağılım gösteren veriler ortalaması±standart sapma olarak, normal dağılım göstermeyen veriler ortalaması %95 güven aralığı (üst ve alt limitler) belirtilerek gösterilmiştir. Normal dağılım gösteren verilerin P değeri ANOVA yöntemiyle, normal dağılım göstermeyen verilerin P değeri KRUSKAL-WALLİS yöntemiyle, cinsiyetlerin P değeri ise T-test yöntemiyle hesaplanmıştır. Normal dağılım gösteren değişkenlerin ikili karşılaştırmaları Tukey yöntemiyle, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin ikili karşılaştırmaları Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U yöntemiyle yapılmıştır. Hangi grupların diğerlerine göre anlamlı çıktığını belirten semboller verilerin yanına *(x)* olarak eklenmiştir. (1.Not: Kontrol grubu 1, IFG grubu 2, IGT grubu 3, IFG+IGT grubu 4, DM grubu 5 olarak adlandırılmıştır). (2.Not: Açlık insülin değeri ikili karşılaştırmaların hiçbirinde anlamlı bulunmamıştır).

4.2. 1,5-Anhidroglusitol, HbA1c, fruktozamin, açlık plazma glukozu, HOMA-IR incelenmesi

4.2.1. Kontrol, prediyabet ve diyabet gruplarında serum 1,5-anhidroglusitol düzeyleri

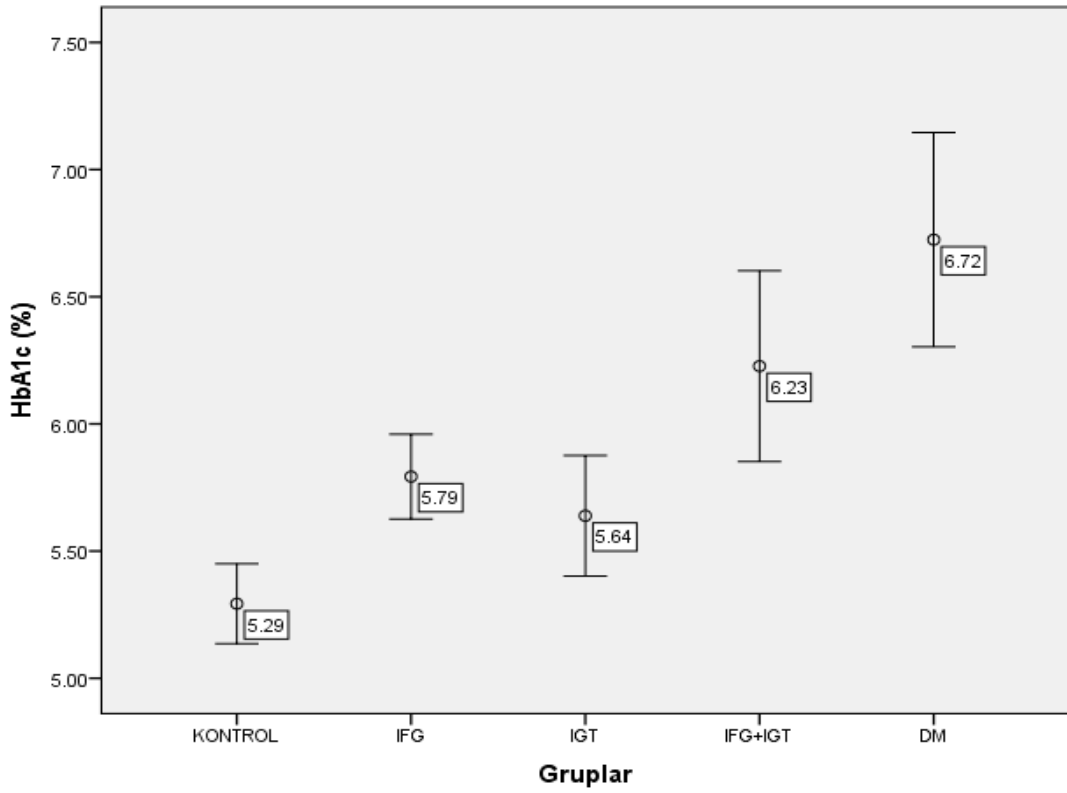
Ortalama serum 1,5-AG düzeyleri diyabetik grupta (33,38 nmol/ml), IFG (59,83 nmol/ml) ,IGT (54,44 nmol/ml) , IFG+IGT (51,98 nmol/ml) ve kontrol grubuna (73,24 nmol/ml) göre daha düşük bulundu. Serum 1,5-anhidroglusitol düzeyleri prediyabetik grupta, diyabetik gruba göre daha yüksek ($P=0,039^*$) saptandı. Aynı zamanda serum 1,5-anhidroglusitol düzeylerinin, kontrol grubunda prediyabetik gruba göre daha yüksek olduğu tespit edildi ($P=0,064^*$). *Mann-Whitney U yöntemiyle hesaplanmıştır.



Şekil 4.2. Kontrol, prediyabet ve diyabet gruplarında ortalama serum 1,5-anhidroglusitol düzeyleri

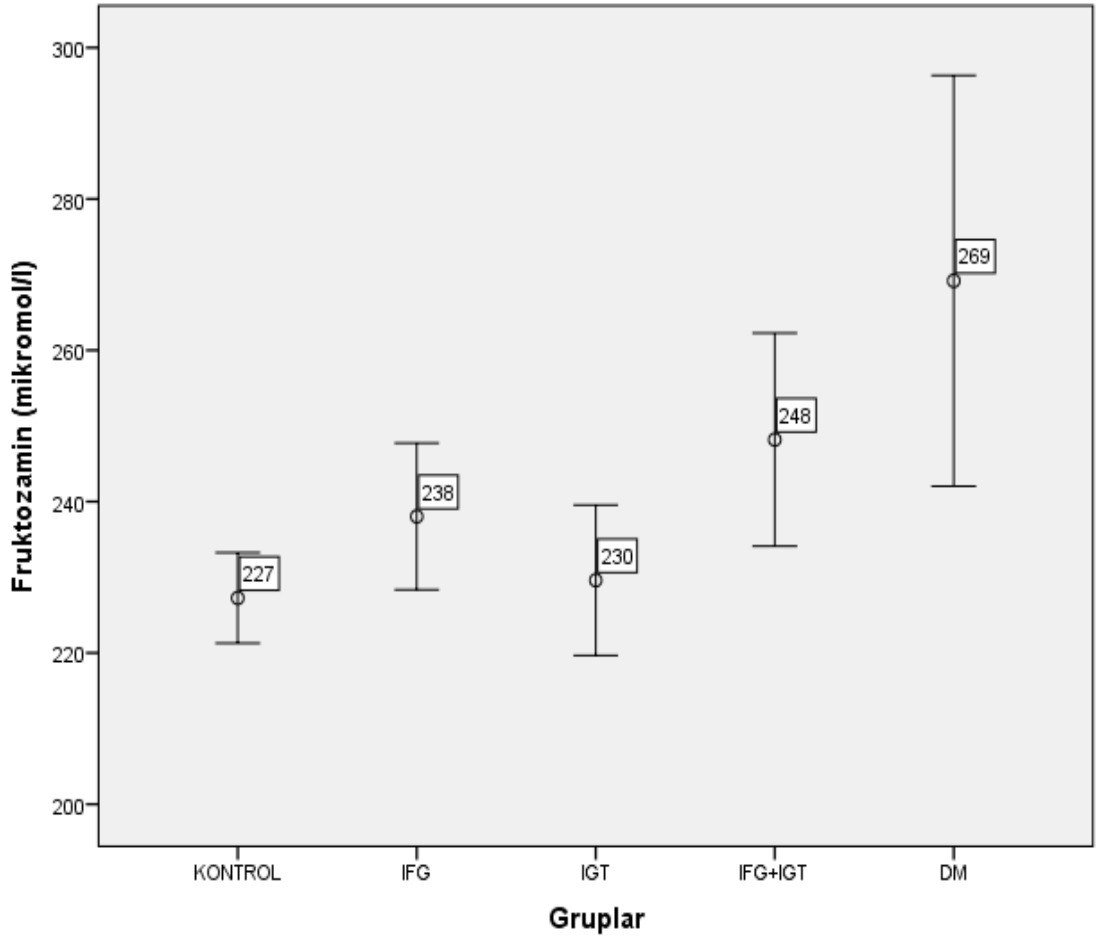
4.2.2. Kontrol, prediyabet ve diyabet gruplarında serum HbA1c ve fruktozamin düzeyleri

Ortalama serum HbA1c düzeyleri, prediyabet grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur($P<0,001^*$). Aynı zamanda serum HbA1c düzeylerinin diyabet grubunda prediyabet grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir($P<0,001^*$). *Mann-Whitney U yöntemiyle hesaplanmıştır.



Şekil 4.3. Kontrol, prediyabet ve diyabet gruplarında ortalama serum HbA1c düzeyleri

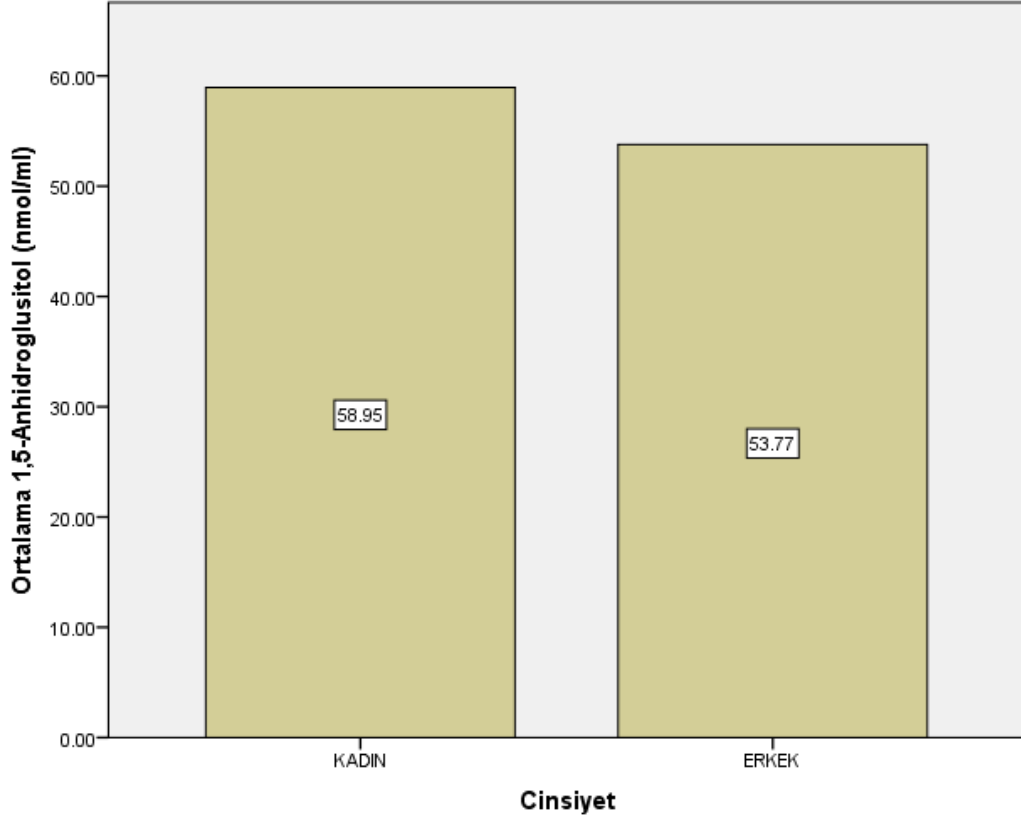
Ortalama serum fruktozamin düzeyleri, prediyabet grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur($P=0,013^*$). Aynı zamanda ortalama serum fruktozamin düzeylerinin diyabet grubunda prediyabet grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir($P=0,003^*$). *Mann-Whitney U yöntemiyle hesaplanmıştır.



Şekil 4.4. Kontrol, prediyabet ve diyabet gruplarında ortalama serum fruktozamin düzeyleri

4.2.3. 1,5-Anhidroglusitol düzeylerinin cinsiyete göre farklılıkları

1,5-Anhidroglusitol düzeylerinin cinsiyete göre dağılımında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.



Şekil 4.5. Ortalama serum 1,5-anhidroglusitol düzeylerinin cinsiyete göre farklılığı

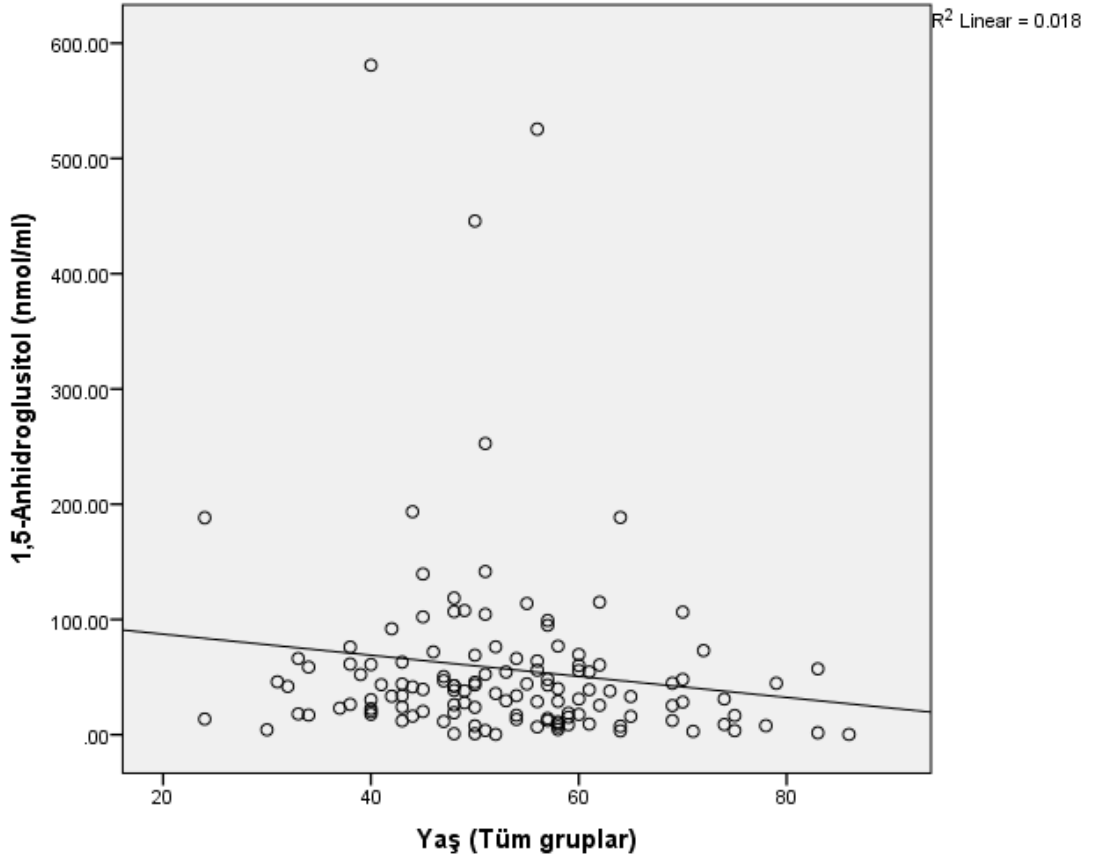
Tablo 4.2. Ortalama serum 1,5-anhidroglusitol düzeylerinin cinsiyete göre farklılığı

| Cinsiyet | Olgu Sayısı | Ortalama Değer (nmol/ml) |
|----------|-------------|--------------------------|
| Kadın | 80 | 58,95 |
| Erkek | 48 | 53,77 |
| Toplam | 128 | P=0,813* |

*Mann-Whitney U yöntemiyle hesaplanmıştır.

4.2.4. 1,5-Anhidroglusitol düzeylerinin yaşa göre farklılıkları

1,5-Anhidroglusitol düzeyleri tüm grupların analizinde yaş ile negatif ilişkili bulunmuştur. (P=0,036 *Spearmen korelasyonu). Alt grup analizlerinde ise 1,5-anhidroglusitol ile yaş arasında en yakın negatif ilişki kontrol grubunda saptanmıştır (P=0,087 * Spearmen korelasyonu).

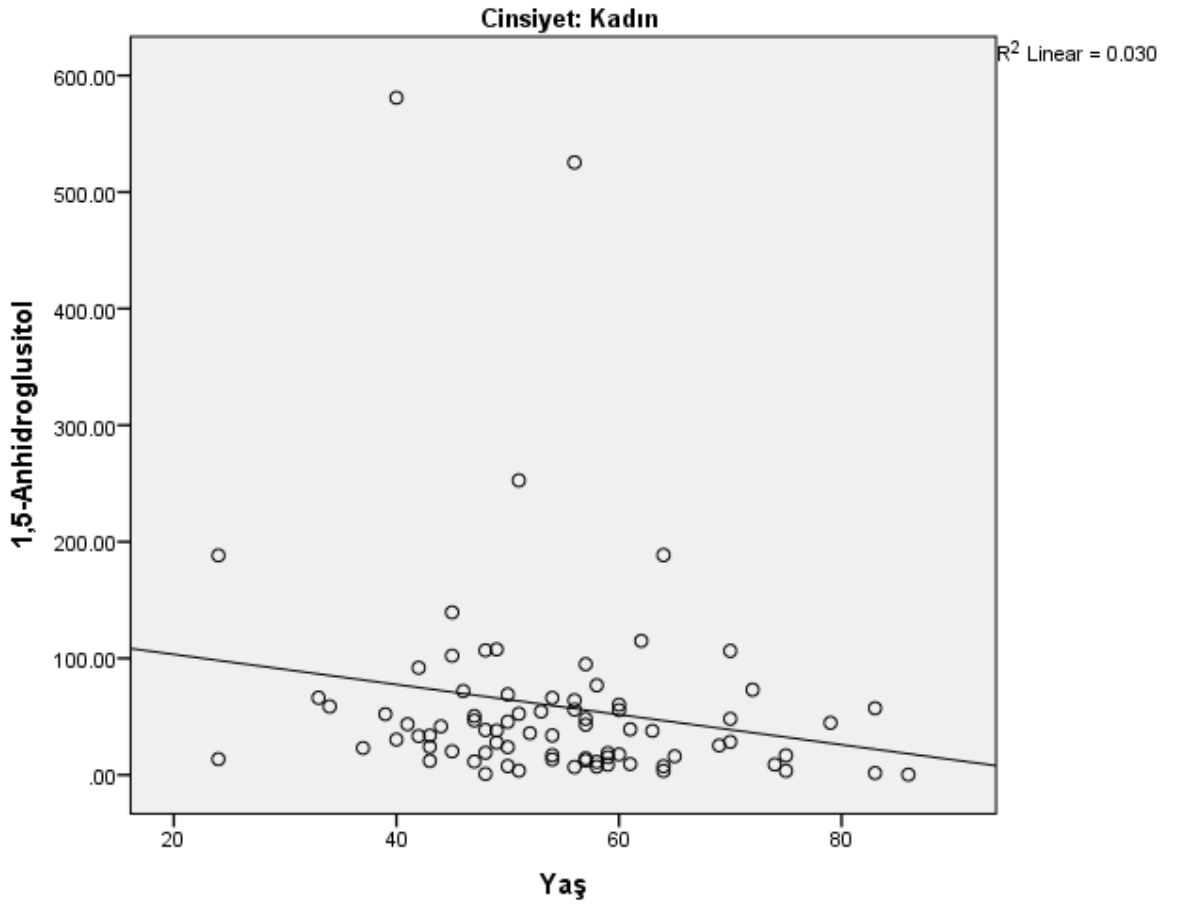


Şekil 4.6. Serum 1,5-anhidroglusitol düzeylerinin yaşa göre farklılıkları

Cinsiyetlere göre ayırarak yaş ile 1,5-anhidroglusitol düzeyi arasındaki ilişki araştırıldığında, kadınlarda anlamlı düzeyde farklılık saptanırken erkeklerde saptanmamıştır.

Tablo 4.3. Serum 1,5-anhidroglusitol düzeyinin yaş ile ilişkisi

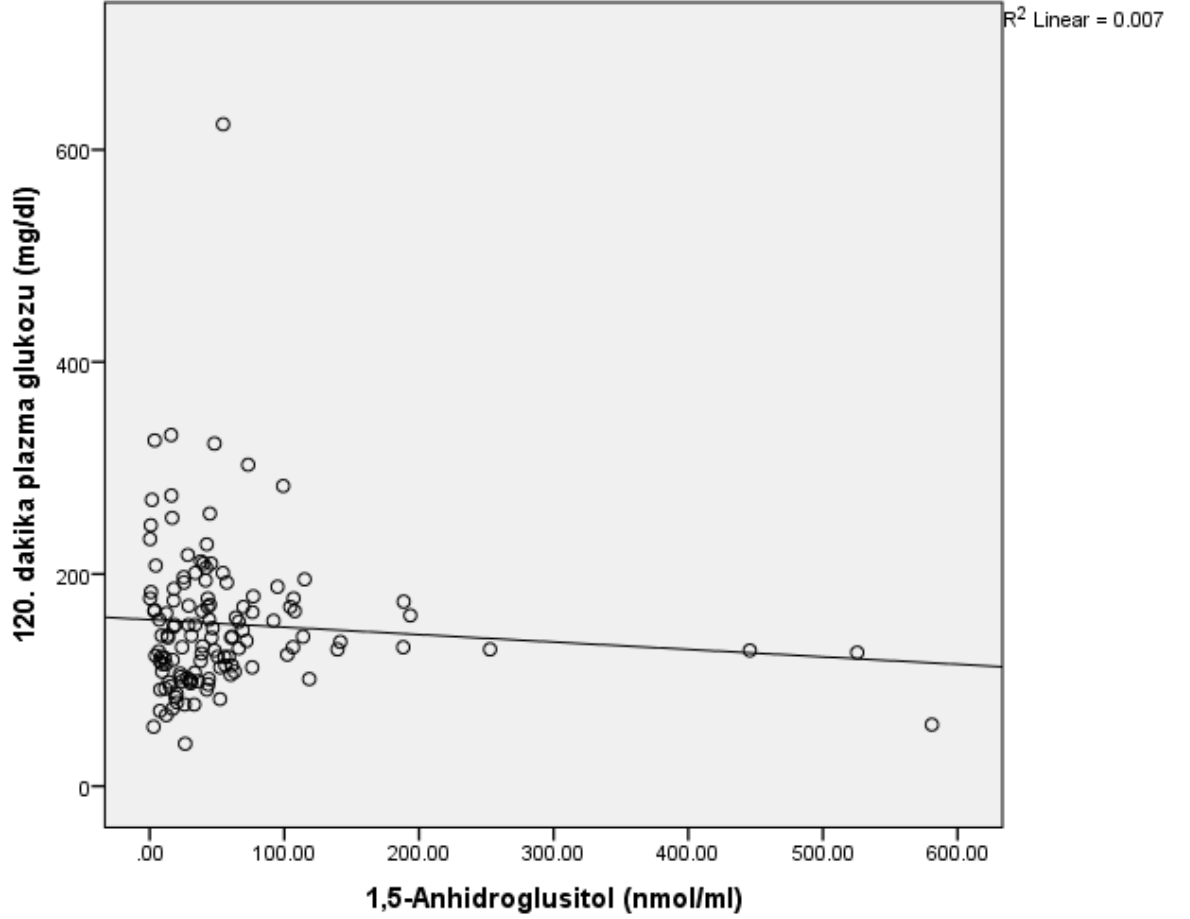
| 1,5-Anhidroglusitol'ün yaş ile ilişkisi | | |
|-----------------------------------------|--------------------|----------|
| Cinsiyet | Spearman katsayısı | P değeri |
| Erkek | -0,070 | 0,637 |
| Kadın | -0,236 | 0,035 |



Şekil 4.7. Serum 1,5-anhidroglusitol düzeyinin kadın cinsiyette yaş ile ilişkisi

4.2.5. 1,5-Anhidroglusitol ile 2.saat plazma glukoza arasındaki ilişki

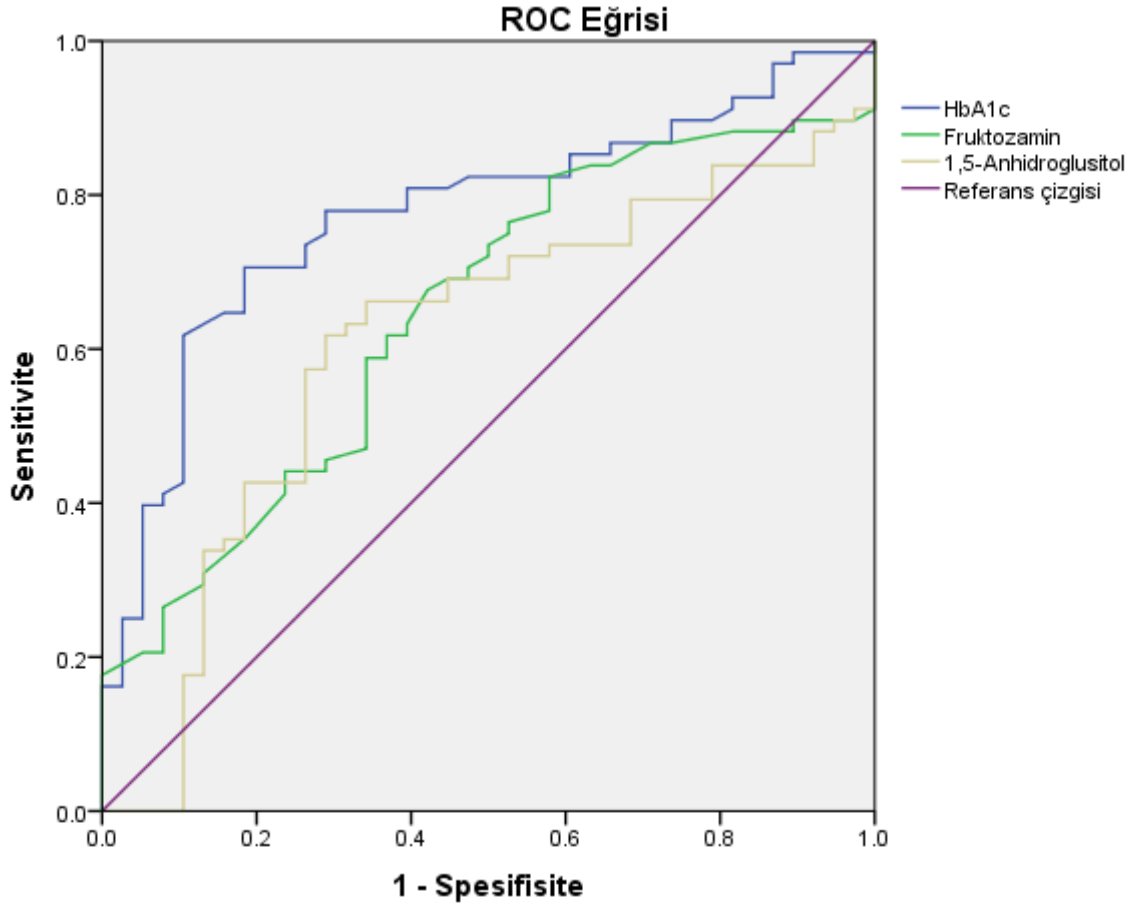
1,5-Anhidroglusitol ile 2.saat plazma glukoza arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.



Şekil 4.8. Serum 1,5-anhidroglusitol düzeyinin, OGTT sonrası 2.saat plazma glukoza ile ilişkisi

4.2.6. 1,5-Anhidroglusitol'ün prediyabet tanısındaki yeri ve HbA1c ve fruktozamin ile karşılaştırılması

OGTT yapılan hastalar ADA kriterlerine göre değerlendirilmiştir. 68 olgu prediyabet olarak değerlendirilmiştir. Aşağıdaki tablo, prediyabet tanısı için 1,5-anhidroglusitol, HbA1c ve fruktozamin karşılaştırmaktadır. En büyük eğri altı alan değeri HbA1c'ye aittir. Onu sırasıyla fruktozamin ve 1,5-anhidroglusitol takip etmektedir. Prediyabet tanısı amacıyla saptanan optimal eşik değerlerde HbA1c %70,6 sensitivite %81,6 spesifite, fruktozamin %67,6 sensitivite %57,9 spesifite, 1,5-anhidroglusitol ise %61,8 sensitivite %71,1 spesifite sağlamıştır.



Şekil 4.9. 1,5-Anhidroglusitol'ün prediyabet tanısındaki yeri ve HbA1c ve fruktozamin ile karşılaştırılması

Tablo 4.4. 1,5-Anhidroglusitol'ün prediyabet tanısındaki yeri ve HbA1c ve fruktozamin ile karşılaştırılması

| Test değişkenleri | Eğri Altı Alan |
|---------------------|----------------|
| HbA1c | 0,775 |
| Fruktozamin | 0,646 |
| 1,5-Anhidroglusitol | 0,609 |

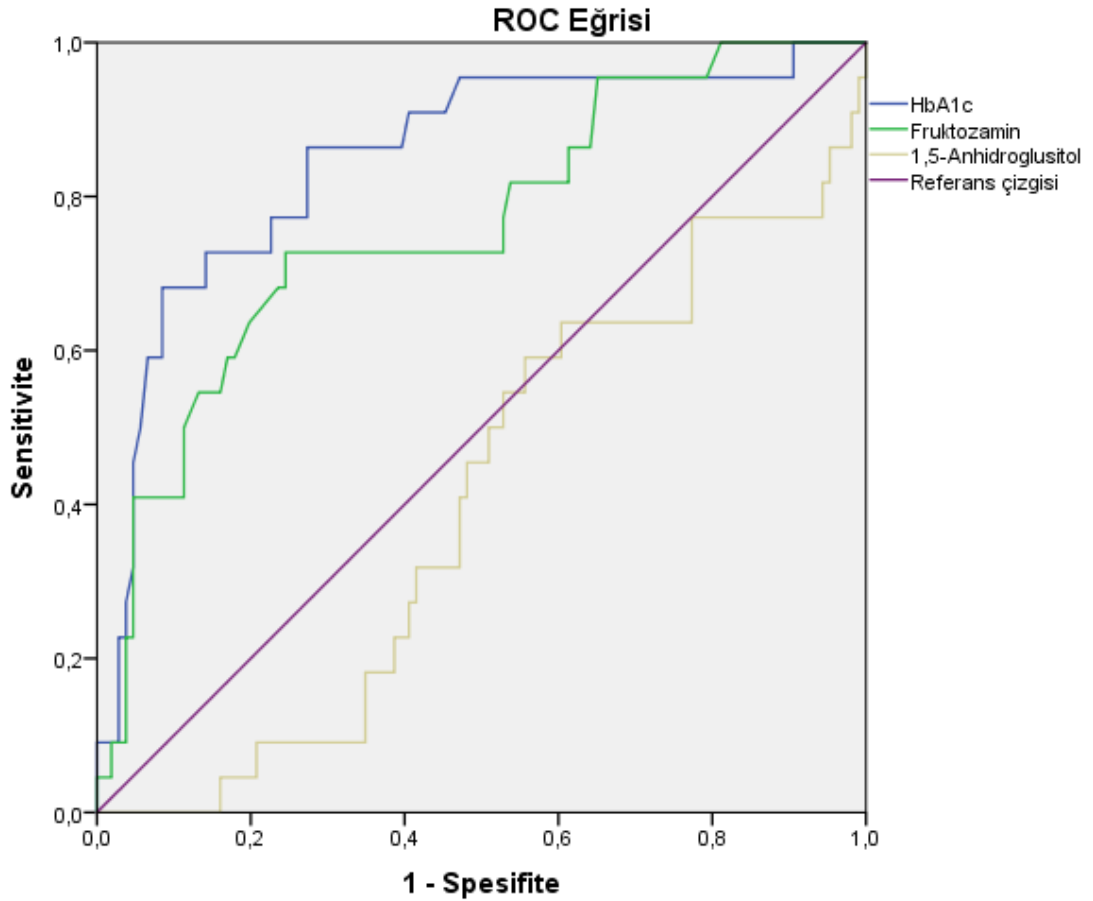
Tablo 4.5. 1,5-Anhidroglusitol'ün prediyabet tanısı için eşik değerine göre sensitivite ve spesifite değerlerinin HbA1c ve fruktozamin ile karşılaştırılması

| Belirteç | İdeal eşik değer* | Sensitivite | Spesifite |
|-----------------------------------------|-------------------|-------------|-----------|
| HbA1c(%) | 5,60 | 0,706 | 0,816 |
| Fruktozamin($\mu\text{mol/l}$) | 230,50 | 0,676 | 0,579 |
| 1,5-Anhidroglusitol(nmol/ml) | 38,79 | 0,618 | 0,711 |

*Her bir belirteç için ideal eşik değer, ROC eğrisinin sensitivite değeri %100'e ve yalancı pozitiflik değeri %0'a en yakın olduğu yer saptanarak bulunmuştur.

4.2.7. 1,5-Anhidroglusitol'ün diyabet tanısındaki yeri ve HbA1c ve fruktozamin ile karşılaştırılması

OGTT yapılan hastalar ADA kriterlerine göre değerlendirilmiştir. 22 olgu diabetes mellitus olarak değerlendirilmiştir. Aşağıdaki tablo, diyabet tanısı için 1,5-anhidroglusitol, HbA1c ve fruktozamin karşılaştırmaktadır. En büyük eğri altı alan HbA1c'ye aittir. Onu sırasıyla fruktozamin ve 1,5-anhidroglusitol izlemektedir. 1,5-anhidroglusitol'ün eğri altı alanı, referans çizgisinin altında kalmıştır. Diyabet tanısı amacıyla saptanan optimal eşik değerlerde, HbA1c %86,4 sensitivite %72,6 spesifite, fruktozamin %72,7 sensitivite %75,5 spesifite, 1,5-anhidroglusitol ise %59,1 sensitivite %44,3 spesifite sağlamıştır.



Şekil 4.10. 1,5-Anhidroglusitol'ün diyabet tanısındaki yeri ve HbA1c ve fruktozamin ile karşılaştırılması

Tablo 4.6. 1,5-Anhidroglusitol'ün diyabet tanısındaki yeri ve HbA1c ve fruktozamin ile karşılaştırılması

| Test Değişkenleri | Eğri Altı Alan |
|---------------------|----------------|
| HbA1c | 0,848 |
| Fruktozamin | 0,761 |
| 1,5-Anhidroglusitol | 0,405 |

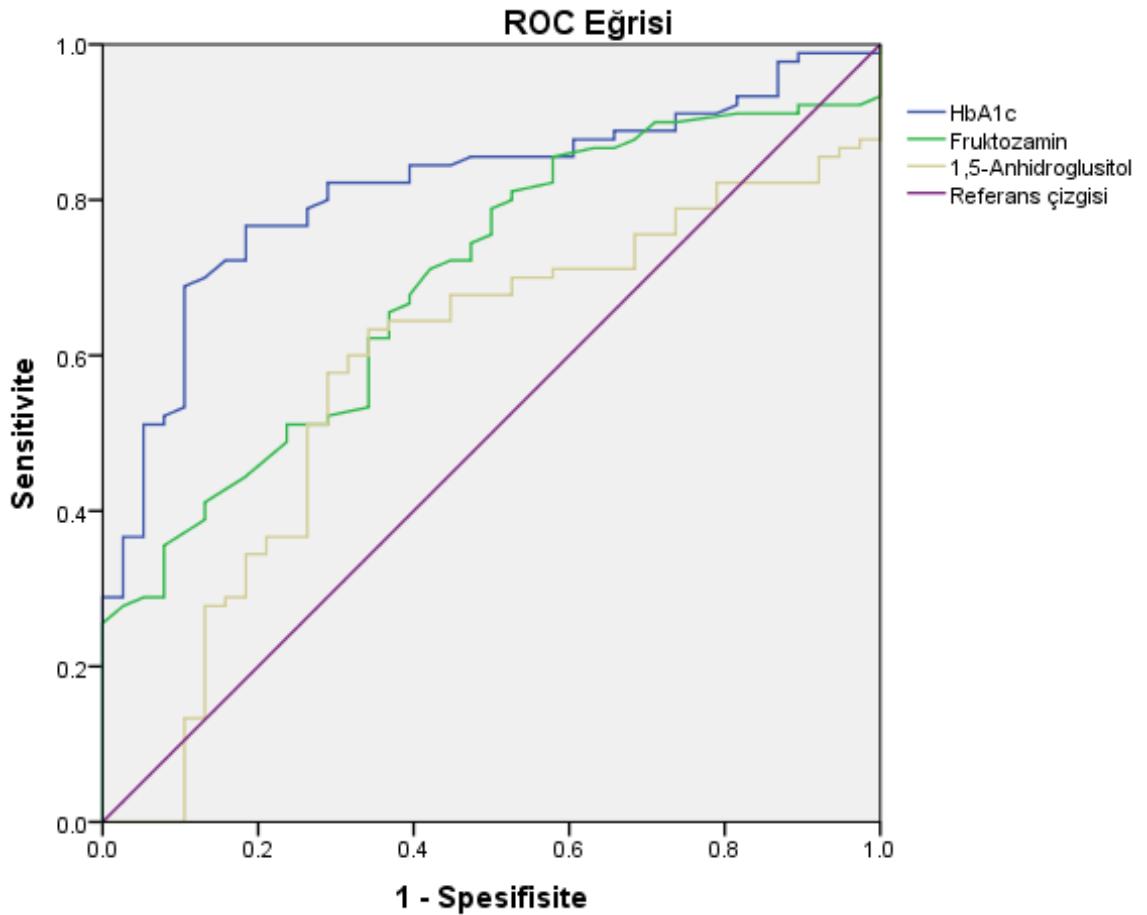
Tablo 4.7. 1,5-Anhidroglusitol'ün diyabet tanısı için eşik değerine göre sensitivite ve spesifite değerlerinin HbA1c ve fruktozamin ile karşılaştırılması

| Belirteç | İdeal eşik değer* | Sensitivite | Spesifite |
|-----------------------------------------|-------------------|-------------|-----------|
| HbA1c (%) | 5,99 | 0,864 | 0,726 |
| Fruktozamin($\mu\text{mol/l}$) | 249,50 | 0,727 | 0,755 |
| 1,5-Anhidroglusitol(nmol/ml) | 30,97 | 0,591 | 0,443 |

*Her bir belirteç için ideal eşik değer, ROC eğrisinin sensitivite değeri %100'e ve yalancı pozitiflik değeri %0'a en yakın olduğu yer saptanarak bulunmuştur.

4.2.8. 1,5-Anhidroglusitol'ün (prediyabet+diyabet) karbohidrat intoleransı tanısındaki yeri ve HbA1c ve fruktozamin ile karşılaştırılması

OGTT yapılan hastalar ADA kriterlerine göre değerlendirilmiştir. 22 olgu diyabetes mellitus, 68 olgu prediyabet olarak değerlendirilmiştir. Aşağıdaki tablo, (prediyabet+diyabet) karbohidrat intoleransı tanısı için 1,5-anhidroglusitol, HbA1c ve fruktozamin karşılaştırmaktadır. En büyük eğri altı alan HbA1c'ye aittir. Onu sırasıyla fruktozamin ve 1,5-anhidroglusitol takip etmektedir. Karbohidrat intoleransı tanısı amacıyla saptanan optimal eşik değerde, HbA1c %76,7 sensitivite %81,6 spesifite, fruktozamin %65,6 sensitivite %63,2 spesifite, 1,5-anhidroglusitol ise %63,3 sensitivite %65,8 spesifite değeri sağlamıştır.



Şekil 4.11. 1,5-Anhidroglusitol'ün (prediyabet+diyabet) karbohidrat intoleransı tanısındaki yeri ve HbA1c ve fruktozamin ile karşılaştırılması

Tablo 4.8. 1,5-Anhidroglusitol'ün (prediyabet+diyabet) karbohidrat intoleransı tanısındaki yeri ve HbA1c ve fruktozamin ile karşılaştırılması

| Test değişkenleri | Eğri Altı Alan |
|---------------------|----------------|
| HbA1C | 0,815 |
| Fruktozamin | 0,696 |
| 1,5-Anhidroglusitol | 0,582 |

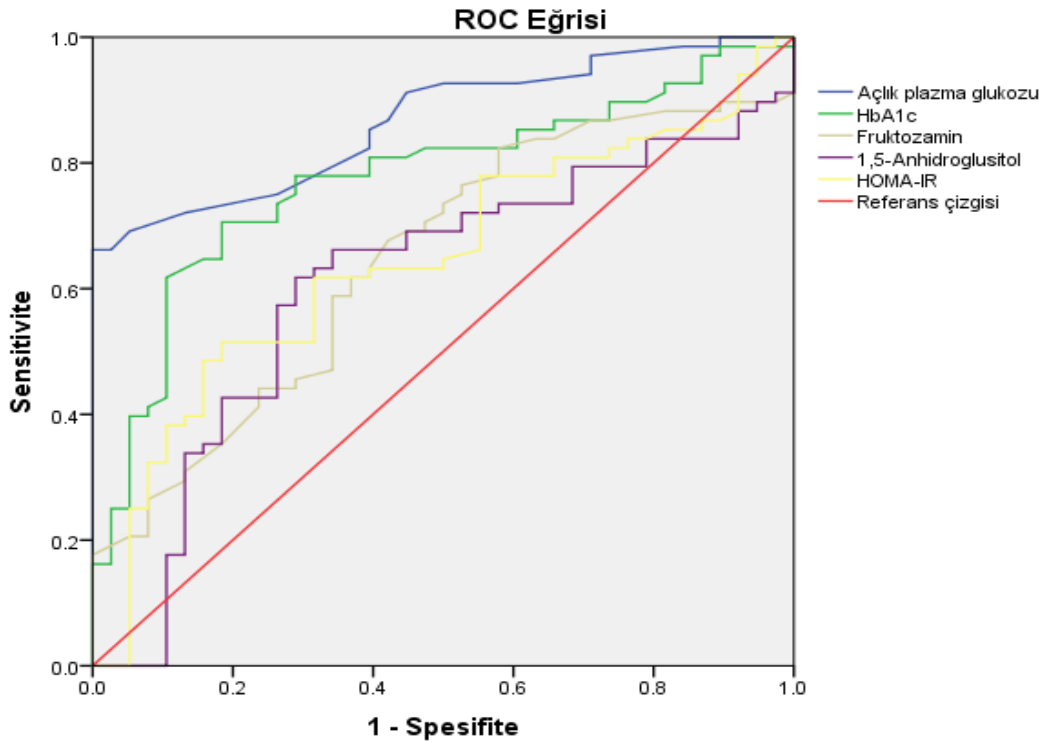
Tablo 4.9. 1,5-Anhidroglusitol'ün (prediyabet+diyabet) karbohidrat intoleransı tanısı için eşik değerine göre sensitivite ve spesifite değerlerinin HbA1c ve fruktozamin ile karşılaştırılması

| Belirteç | İdeal eşik değer* | Sensitivite | Spesifite |
|-----------------------------------------|-------------------|-------------|-----------|
| HbA1c (%) | 5,60 | 0,767 | 0,816 |
| Fruktozamin($\mu\text{mol/l}$) | 233,50 | 0,656 | 0,632 |
| 1,5-Anhidroglusitol(nmol/ml) | 33,22 | 0,633 | 0,658 |

*Her bir belirteç için ideal eşik değer, ROC eğrisinin sensitivite değeri %100'e ve yalancı pozitiflik değeri %0'a en yakın olduğu yer saptanarak bulunmuştur.

4.2.9. Prediyabet tanısında açlık plazma glukozu, HbA1c, fruktozamin, 1,5-anhidroglusitol ve HOMA-IR'nin birlikte değerlendirilmesi ve karşılaştırılması

OGTT yapılan hastalar ADA kriterlerine göre değerlendirilmiştir. 68 olgu prediyabet olarak değerlendirilmiştir. Aşağıdaki tablo, prediyabet tanısı için açlık plazma glukozu, HbA1c, fruktozamin, 1,5-anhidroglusitol ve HOMA-IR'yi karşılaştırmaktadır. En büyük eğri altı alan değeri açlık plazma glukozuna aittir. Onu sırasıyla HbA1c, fruktozamin ve HOMA-IR (eğri altı alanları aynı büyüklüktedir), 1,5-anhidroglusitol takip etmektedir. Prediyabet tanısı amacıyla saptanan optimal eşik değerlerde, açlık plazma glukozu %72,1 sensitivite %86,8 spesifite, HbA1c %70,6 sensitivite %81,6 spesifite, fruktozamin %67,6 sensitivite %57,9 spesifite, HOMA-IR %61,8 sensitivite %68,4 spesifite, 1,5-anhidroglusitol ise %61,8 sensitivite %71,1 spesifite sağlamıştır.



Şekil 4.12. Prediyabet tanısında açlık plazma glukozu, HbA1c, fruktozamin, 1,5-anhidroglusitol ve HOMA-IR'nin birlikte değerlendirilmesi ve karşılaştırılması

Tablo 4.10. Prediyabet tanısında açlık plazma glukozu, HbA1c, fruktozamin, 1,5-anhidroglusitol ve HOMA-IR'nin birlikte değerlendirilmesi ve karşılaştırılması

| Test değişkenleri | Eğri altı alan |
|----------------------|----------------|
| Açlık plazma glukozu | 0,867 |
| HbA1C | 0,775 |
| Fruktozamin | 0,646 |
| 1,5-Anhidroglusitol | 0,609 |
| HOMA-IR | 0,646 |

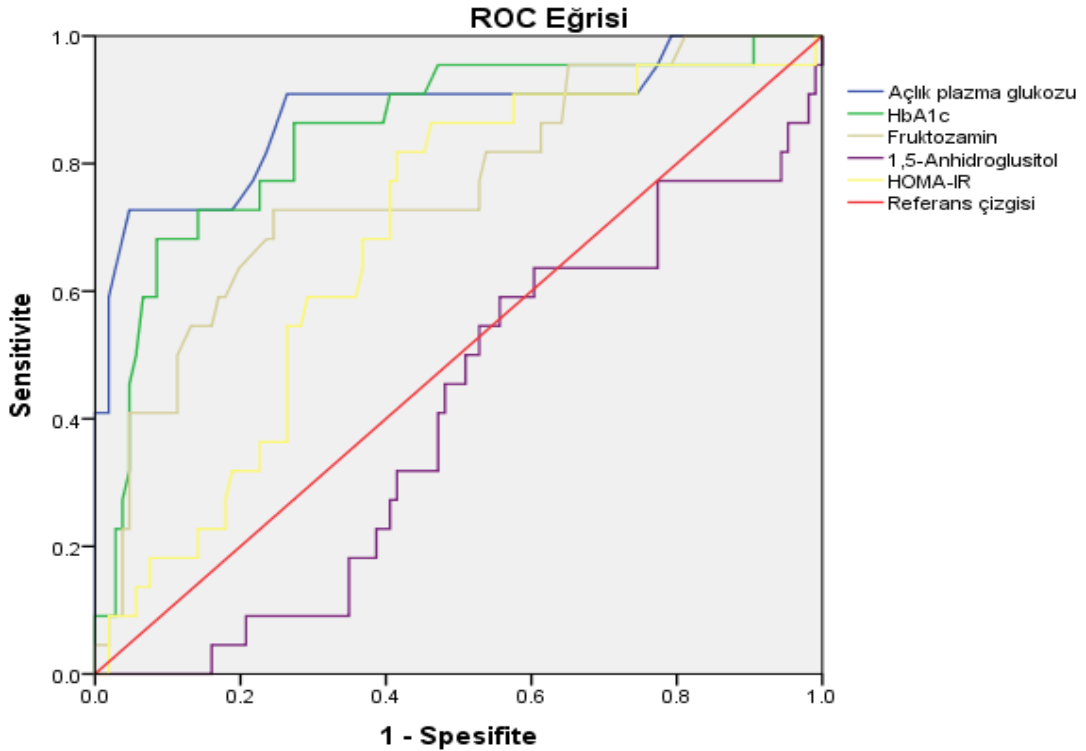
Tablo 4.11. 1,5-Anhidroglusitol'ün prediyabet tanısı için eşik değerine göre sensitivite ve spesifite değerlerinin açlık plazma glukozu, HbA1c, fruktozamin ve HOMA-IR ile karşılaştırılması

| Belirteç | İdeal eşik değer* | Sensitivite | Spesifite |
|-------------------------------|-------------------|-------------|-----------|
| Açlık plazma glukozu mg/dl | 96,50 | 0,721 | 0,868 |
| HbA1c (%) | 5,60 | 0,706 | 0,816 |
| Fruktozamin(μ mol/l) | 230,50 | 0,676 | 0,579 |
| 1,5-Anhidroglusitol (nmol/ml) | 38,79 | 0,618 | 0,711 |
| HOMA-IR | 3,00 | 0,618 | 0,684 |

* Her bir belirteç için ideal eşik değer, ROC eğrisinin sensitivite değeri %100'e ve yalancı pozitiflik değeri %0'a en yakın olduğu yer saptanarak bulunmuştur

4.2.10. Diyabet tanısında açlık plazma glukozu, HbA1c, fruktozamin, 1,5-anhidroglusitol ve HOMA-IR'nin birlikte değerlendirilmesi ve karşılaştırılması

OGTT yapılan hastalar ADA kriterlerine göre değerlendirilmiştir. 22 olgu diabetes mellitus olarak değerlendirilmiştir. Aşağıdaki tablo, diyabet tanısı için açlık plazma glukozu, HbA1c, fruktozamin, 1,5-anhidroglusitol ve HOMA-IR'yi karşılaştırmaktadır. En büyük eğri altı alan açlık plazma glukozuna aittir. Onu sırasıyla HbA1c, fruktozamin, HOMA-IR ve 1,5-anhidroglusitol izlemektedir. 1,5-anhidroglusitol'ün eğri altı alanı, referans çizgisinin altında kalmıştır. Diyabet tanısı amacıyla saptanan optimal eşik değerlerde, açlık plazma glukozu %72,7 sensitivite %95,3 spesifite, HbA1c %86,4 sensitivite %72,6 spesifite, fruktozamin %72,7 sensitivite %75,5 spesifite, HOMA-IR %81,8 sensitivite %58,5 spesifite, 1,5-anhidroglusitol ise %59,1 sensitivite %44,3 spesifite sağlamıştır.



Şekil 4.13. Diyabet tanısında açlık plazma glukozu, HbA1c, fruktozamin, 1,5-anhidroglusitol ve HOMA-IR'nin birlikte değerlendirilmesi ve karşılaştırılması

Tablo 4.12. Diyabet tanısında açlık plazma glukozu, HbA1c, fruktozamin, 1,5-anhidroglusitol ve HOMA-IR'nin birlikte değerlendirilmesi ve karşılaştırılması

| Test değişkenleri | Eğri altı alan |
|----------------------|----------------|
| Açlık plazma glukozu | 0,880 |
| HbA1C | 0,848 |
| Fruktozamin | 0,761 |
| 1,5-Anhidroglusitol | 0,405 |
| HOMA-IR | 0,683 |

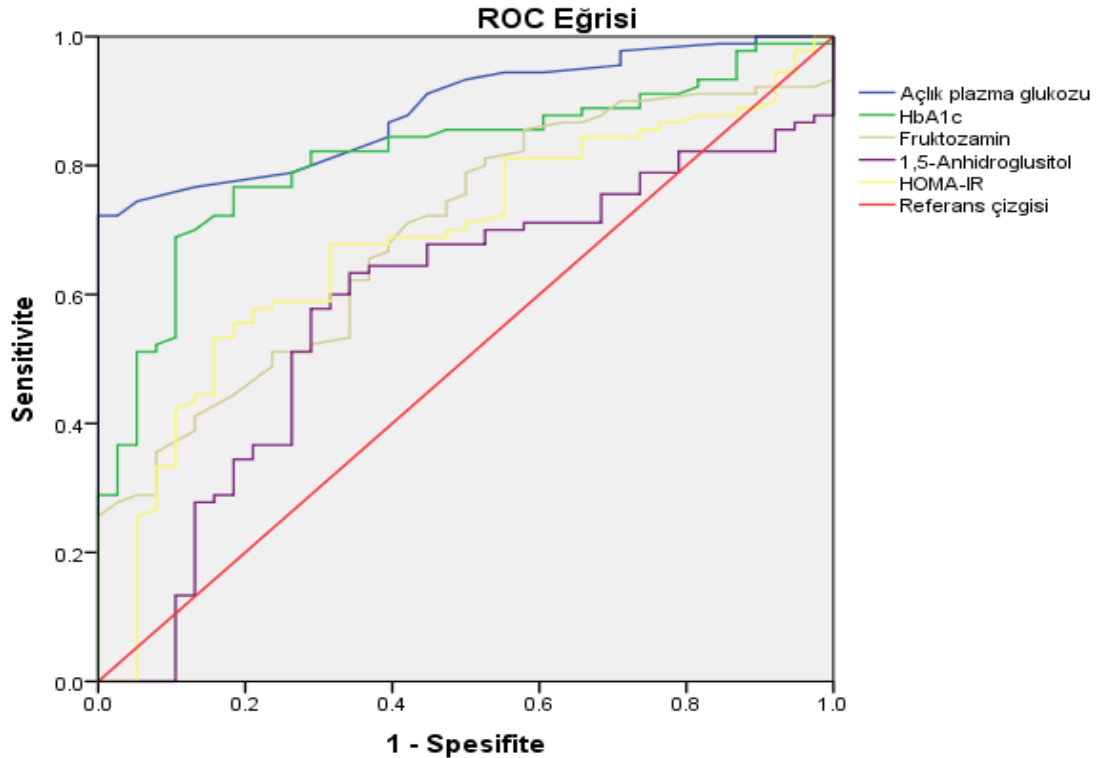
Tablo 4.13. 1,5-Anhidroglusitol'ün diyabet tanısı için eşik değerine göre sensitivite ve spesifite değerlerinin açlık plazma glukozu, HbA1c, fruktozamin ve HOMA-IR ile karşılaştırılması

| Belirteç | İdeal eşik değer* | Sensitivite | Spesifite |
|------------------------------|-------------------|-------------|-----------|
| Açlık plazma glukozu (mg/dl) | 112,50 | 0,727 | 0,953 |
| HbA1c(%) | 5,99 | 0,864 | 0,726 |
| Fruktozamin(μ mol/l) | 249,50 | 0,727 | 0,755 |
| 1,5-Anhidroglusitol(nmol/ml) | 30,97 | 0,591 | 0,443 |
| HOMA-IR | 3,21 | 0,818 | 0,585 |

* Her bir belirteç için ideal eşik değer, ROC eğrisinin sensitivite değeri %100'e ve yalancı pozitiflik değeri %0'a en yakın olduğu yer saptanarak bulunmuştur.

4.2.11. (Prediyabet+diyabet) Karbohidrat intoleransı tanısında açlık plazma glukozu, HbA1c, fruktozamin, 1,5-anhidroglusitol ve HOMA-IR'nin birlikte değerlendirilmesi ve karşılaştırılması

OGTT yapılan hastalar ADA kriterlerine göre değerlendirilmiştir. 22 olgu diabetes mellitus, 68 olgu prediyabet olarak değerlendirilmiştir. Aşağıdaki tablo, prediyabet ve diyabet tanısı için açlık plazma glukozu, HbA1c, fruktozamin 1,5-anhidroglusitol ve HOMA-IR'yi karşılaştırmaktadır. En büyük en altı alan açlık plazma glukozuna aittir. Onu sırasıyla HbA1c, fruktozamin, HOMA-IR ve 1,5-anhidroglusitol takip etmektedir. Prediyabet ve diyabet tanısı amacıyla saptanan optimal eşik değerde, açlık plazma glukozu %74,4 sensitivite %94,7 spesifite, HbA1c %76,7 sensitivite %81,6 spesifite, fruktozamin %65,6 sensitivite %63,2 spesifite, HOMA-IR %67,8 sensitivite %68,4 spesifite, 1,5-anhidroglusitol ise %63,3 sensitivite %65,8 spesifite değeri sağlamıştır.



Şekil 4.14. Prediyabet ve diyabet tanısında açlık plazma glukozu, HbA1c, fruktozamin, 1,5-anhidroglusitol ve HOMA-IR'nin birlikte değerlendirilmesi ve karşılaştırılması

Tablo 4.14. Prediyabet ve diyabet tanısında açlık plazma glukozu, HbA1c, fruktozamin, 1,5-anhidroglusitol ve HOMA-IR'nin birlikte değerlendirilmesi ve karşılaştırılması

| Test değişkenleri | Eğri altı alan |
|----------------------|----------------|
| Açlık plazma glukozu | 0,889 |
| HbA1c | 0,815 |
| Fruktozamin | 0,696 |
| 1,5-Anhidroglusitol | 0,582 |
| HOMA-IR | 0,683 |

Tablo 4.15. 1,5-Anhidroglusitol'ün prediyabet ve diyabet tanısı için eşik değerine göre sensitivite ve spesifite değerlerinin açlık plazma glukozu, HbA1c, fruktozamin ve HOMA-IR ile karşılaştırılması

| Belirteç | İdeal eşik değeri* | Sensitivite | Spesifite |
|------------------------------|--------------------|-------------|-----------|
| Açlık plazma glukozu(mg/dl) | 97,50 | ,744 | ,947 |
| HbA1c (%) | 5,60 | ,767 | ,816 |
| Fruktozamin(μ mol/l) | 233,50 | ,656 | ,632 |
| 1,5-Anhidroglusitol(nmol/ml) | 33,22 | ,633 | ,658 |
| HOMA-IR | 3,00 | ,678 | ,684 |

*Her bir belirteç için ideal eşik değeri, ROC eğrisinin sensitivite değeri %100'e ve yalancı pozitiflik değeri %0'a en yakın olduğu yer saptanarak bulunmuştur.

5. TARTIŞMA

Diabetes mellitus yol açtığı ciddi komplikasyonlarla ve sıklığı giderek artan bir oranda görülmesi nedeniyle çağımızın en önemli sağlık sorunlardandır. Prediyabet ise, diabetes mellitus gelişiminin bir önceki basamağı olup, diyabet gelişim riskini arttırmaktadır. Ayrıca prediyabet aşamasında da diyabet komplikasyonları görülebilmektedir (126). Prediyabet ve diyabette erken tanı hastalığa bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltabilecektir.

Prediyabet ve diyabet tanısında altın standart tanı yöntemi oral glukoz tolerans testidir. Tarama yöntemi olarak ise açlık plazma glukozu ölçümü tercih edilmektedir. OGTT ve açlık plazma ölçümü, hastanın aç olmasına ihtiyaç duyulan yöntemlerdir. Bu nedenle hem hekim, hem hasta için uygulanması daha zordur. Ayrıca hasta eğer aç değilse, ikinci defa hastaneye gelmesi ulaşım açısından hem yorucu hem de maliyetli olmaktadır. Bu nedenle alternatif olarak açlık gerektirmeyen prediyabet ve diyabet tanı yöntemleri tercih edilecektir. HbA1c, fruktozamin ve 1,5-anhidroglusitol ölçümleri açlık gerektirmeyen testlerdir (14).

Literatürde 1,5-anhidroglusitol'ün diyabet tanısındaki yerini araştıran birçok çalışma yapılmıştır. Yapılan bazı araştırmalarda, 1,5-anhidroglusitol'ün diyabet tanısındaki etkinliğinin HbA1c'den daha iyi olduğu vurgulansa da çoğu çalışmada HbA1c'nin daha üstün gözükmesi ve 1,5-AG'nin normal dağılım aralığının geniş olması, 1,5-AG'nin ilk aşama tarama testi olarak kullanımı konusunda tereddüte neden olmuştur. Sonuç olarak 1,5-anhidroglusitol'ün diyabet tanısındaki etkinliği kesin olarak ortaya konamamıştır (26,60,89,111). Bu ikilemi gidermek ve 1,5-anhidroglusitol'ün prediyabet ve diyabet tanısındaki rolünü netleştirmek için çalışmamızı planlandık.

Bazı çalışmalarda, plazma 1,5-anhidroglusitol düzeyinin erkek ve kadında farklı olduğu belirtilmiştir (25,123). Ancak yapılan diğer çalışmalarda ise cinsiyetler arası plazma 1,5-anhidroglusitol düzeyinde bir farklılık saptanmamıştır (79,89). Bizim çalışmamızda ise, bu çalışmalara benzer şekilde plazma 1,5-anhidroglusitol düzeyleri tüm gruplarda incelendiğinde erkek ve kadın arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Daha önce yapılmış Japonya kaynaklı bir çalışmada, 1134 diyabetik olmayan hasta grubunda serum 1,5-anhidroglusitol düzeyleri araştırılmış ve her iki cinsiyette de düzeylerin yaş ile ters ilişkili olduğu gösterilmiştir (25). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, tüm gruplar beraber incelendiğinde 1,5-anhidroglusitol ile yaş arasında ters yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur (P=0,036). Alt grup analizlerinde ise, kontrol grubunda plazma 1,5-anhidroglusitol düzeyleri ile yaş arasında ters yönde bir ilişki saptanmıştır (P=0,087). Tüm grupların beraber incelenmesinde saptanan anlamlılık derecesinin daha yüksek olması, diyabetik ve prediyabetik olgu grubunun yaş ortalamasının daha yüksek olmasıyla açıklanabilir. Ancak kontrol grubunda da istatistiksel açıdan anlamlı olmasa da, plazma 1,5-anhidroglusitol ile yaş arasında ters yönde bir ilişki gözlenmektedir. Plazma 1,5-anhidroglusitol düzeylerinin tüm gruplar için cinsiyetlere ayrılarak incelendiğinde ise, kadın grubunda görülen, plazma 1,5-anhidroglusitol ile yaş arasındaki istatistiksel açıdan anlamlı düzeydeki farklılık erkeklerde görülmemiştir. Bunun nedeni zaten kısıtlı sayıda olan olgu grubunda, kadın olgu grubunun erkekler grubuna göre daha fazla sayıda olması ile açıklanabilir.

Birçok araştırmada, plazma 1,5-anhidroglusitol düzeyi ile OGTT sonrası 2.saat plazma glukozu arasında ters yönde anlamlı ilişki tespit edilmiştir (119,120). Bu çalışmada ise plazma 1,5-anhidroglusitol düzeyi ile OGTT 2.saat plazma glukozu arasında ilişki saptanmamıştır. Bunun nedeni olarak olgu sayısının az oluşu gösterilebilir.

1,5-anhidroglusitol'ün prediyabet ve diyabet tanısındaki yerini araştıran birkaç çalışma mevcuttur ve bizim çalışmamız ile daha önceki çalışmalar arasındaki bazı benzerlikler ve farklılıklar vardır.

Bizim alışmamızda, ortalama 1,5-anhidroglusitol düzeyi, diğer çalışmalardakine benzer olarak (60,120), kontrol grubunda prediyabetik gruptan, prediyabetik grupta da diyabetik gruptan yüksek bulunmuştur.

Daha önce yapılan bir çok araştırmada 1,5-anhidroglusitol'n normal dağılım aralığının çok geniş olduğu ve bu durumun 1,5-anhidroglusitol'n tip 2 DM taraması için kullanımını kısıtladığı belirtilmiştir (26,89,120). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da, plazma 1,5-anhidroglusitol düzeyi çok geniş bir aralıkta dağılım gösterdi ve olgu sayısının azlığının da etkisiyle, istatistiksel açıdan normal dağılım oluşmadı.

Glisemik belirteçlerin tanıdaki etkinliği değişik birçok yöntemle araştırılabilir. Bazı araştırmalarda seçicilik indeksi (sensitivite değerisi ile spesifite değerisi çarpımı) (89), bazı araştırmalarda ise ROC eğrisi ("Receiver Operating Characteristic") (12,60,119) yöntemi kullanılmıştır. Bizim alışmamızda ise ROC eğrisi yöntemi tercih edilmiştir.

Yamanouchi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, seçicilik indeksi kullanılarak yapılan analizde, diyabet tanısında en etkin belirteç 1,5-anhidroglusitol olarak saptanmış, onu sırasıyla HbA1c ve fruktozamin takip etmiştir (89). Bir başka çalışmada prediyabet ve diyabet için tanı belirteçleri karşılaştırıldığında, diyabet tanısında en etkin belirteç 1,5-anhidroglusitol olarak saptanmış onu sırasıyla HbA1c, açlık plazma glukozu ve fruktozamin takip etmiştir. Aynı çalışmada hem IGT hem diyabet tanısında en etkin belirteç açlık plazma glukozu olarak saptanmış, onu sırasıyla 1,5-anhidroglusitol, HbA1c ve fruktozamin takip etmiştir (60). Diğer bir çalışmada ise diyabet taraması için OGTT sonrası 2.saat glukozu araştırılmış, insülin direnci olan grupta en iyi belirteç HbA1c olarak saptanmış, onu sırasıyla 1,5-

anhidroglusitol, açlık plazma glukozu ve HOMA-IR takip etmiştir (12). Bizim çalışmamızda, ROC eğrisi kullanılarak yapılan kıyaslamada prediyabet tanısında en değerli belirteç açlık plazma glukozu olarak saptanırken, ikinci en değerli belirteç HbA1c olarak belirlenmiştir. Fruktozamin ile HOMA-IR'nin etkinliği eşit olarak bulunmuş ve ikisi de prediyabet tanısında üçüncü en etkin belirteç olmuşlardır. En az değerli belirteç olarak 1,5-anhidroglusitol gözükmemektedir. Diyabet tanısında en etkin yöntem açlık plazma glukozu olarak saptanmıştır. Onu sırasıyla HbA1c, fruktozamin, HOMA-IR ve 1,5-anhidroglusitol takip etmiştir. Ancak diyabet tanısında en az değerli belirteç olarak saptanan 1,5-anhidroglusitol'ün ROC yöntemine göre eğri altında kalan alanı referans çizginin altında kalması nedeniyle, 1,5-anhidroglusitol diyabet için uygun bir tanı yöntemi olarak değerlendirilmemiştir. Karbohidrat intoleransı (prediyabet+diyabet) için en değerli tanı belirteci açlık plazma glukozu olmuştur. Onu sırasıyla HbA1c, fruktozamin, HOMA-IR ve 1,5-anhidroglusitol takip etmiştir. Bizim çalışmamız prediyabet, diyabet ve karbohidrat intoleransı tanısında en iyi belirtecin açlık plazma glukozu olduğunu bir kez daha göstermiştir. Açlık plazma glukozu, diyabet tanısının altın standartlarından birisidir ve hasta uygun durumda ise prediyabet ve diyabet taramasında ilk tercih edilecek yöntem olmalıdır. Açlık gerektirmeyen testlerden ise prediyabet ve diyabet tanısında en değerli test HbA1c olarak saptanmıştır. Standardizasyondaki iyileştirmeler, son yıllarda HbA1c'nin tek başına diyabet için tanı testi olarak önerilmesine neden olmuştur. Bizim çalışmamızda, bu öneriyi destekleyen bir şekilde, açlık plazma glukozundan sonraki en etkin belirtecin HbA1c olduğu ortaya konmuştur. 1,5-anhidroglusitol ise bizim çalışmamızda diyabet tanısında etkin bulunmamıştır, prediyabet ve karbohidrat intoleransı tanısında ise en az etkin belirteç olarak saptanmıştır. Bunun nedeni olarak 1,5-anhidroglusitol'ün geniş normal dağılım aralığı, örneklem sayısının bu geniş dağılım aralığına göre az olması, 1,5-anhidroglusitol'ün diğer testlere göre ülkemizde nerdeyse hiç kullanılmayan bir yöntem olmasına bağlı olarak ELİSA yöntemi ile çalışılan cihazın kalibrasyonundaki sorunlar gösterilebilir.

Literatürde yapılmış bir çalışmada, 1,5-anhidroglusitol, HbA1c ve fruktozaminin prediyabet ve diyabet tanısındaki etkinliği optimal eşik değer belirtilerek karşılaştırılmıştır. Optimal eşik değer, bizim çalışmamızda olduğu gibi ROC eğrisinde, sensitivite oranı %100'e en yakın, yalancı pozitiflik oranı %0'a en yakın nokta bulunarak hesaplanmıştır. Buna göre sadece tip 2 DM tanısı için, plazma 1,5-anhidroglusitol düzeyi eşik değeri 104 nmol/ml alındığında, % 83,8 sensitivite, %84,6 spesifite sağlanmıştır. HbA1c, eşik değeri %5,6 alındığında, %83,8 sensitivite, %79,4 spesifite sağlamıştır. Fruktozamin, eşik değeri 256 µmol/L alındığında, %70,3 sensitivite, %79,9 spesifite sağlamıştır. Aynı çalışmada, aynı belirteçlerin eşik değeri tip 2 DM+IGT için hesaplandığında, plazma 1,5-anhidroglusitol 134 nmol/ml eşik değeri %62,7 sensitivite, %61,0 spesifiteye ulaştığı görülmüştür. HbA1c eşik değeri %5,4 alındığında, sensitivite %53,2, spesifite %68,6 olmuştur. Fruktozamin ise eşik değeri 244 µmol/l alındığında, %61,2 sensitivite, %55,4 spesifite tespit edilmiştir (60). Başka bir çalışmada ise 1,5-anhidroglusitol, HbA1c, fruktozamin eşik değerleri, seçicilik indeksine göre hesaplanmıştır. Diyabet tanısı için, plazma 1,5-anhidroglusitol eşik değeri 85,28 nmol/ml alındığında, sensitivite değeri % 84,2, spesifite değeri %93,1 olarak saptanmıştır. HbA1c, eşik değeri %6,2 olarak alındığında, %67,5 sensitivite, %92,7 spesifite değeri sağlanmıştır (89). Yapılan diğer bir çalışmada, insülin dirençli alt grupta Tip 2 DM taraması için 1,5-anhidroglusitol eşik değeri 103,56 nmol/ml olarak alındığında, %96 sensitivite %88 spesifite değeri saptanmıştır. Tüm grupta ise HbA1c eşik değeri %5,7 alındığında, %86 sensitivite, %85 spesifite sağlanmıştır. Tüm grup için HOMA-IR eşik değeri 7,9 alındığında %62 sensitivite, %70 spesifite; açlık plazma glukozu eşik değeri 104 mg/dl alındığında %88 sensitivite, %93 spesifite sağlamıştır (12). Bizim çalışmamızda ise, olgular sadece prediyabet tanısı için incelendiğinde, plazma 1,5-anhidroglusitol eşik değeri 38,79 nmol/ml olarak alındığında, sensitivite değeri %61,8 spesifite değeri %71,1 olarak saptanmıştır. HbA1c eşik değeri %5,6 alındığında, %70,6 sensitivite %81,6 spesifite sağlamıştır. Fruktozamin eşik değeri 230 µmol/l alındığında, %67,6 sensitivite %57,9 spesifite elde edilmiştir. Açlık plazma glukozu, eşik

değer 96,5 mg/dl alındığında sensitivite %72,1,spesifite %86,8 olmuştur. HOMA-IR skoru, eşik değer 3,0 alındığında %61,8 sensitivite, %68,4 spesifite sağlamıştır. Olgular sadece diyabet tanısı için incelendiğinde, plazma 1,5-anhidroglusitol eşik değeri 30,97 nmol/ml alındığında, sensitivite değeri %59,1 spesifite değeri %44,3 olarak saptanmıştır. Bu değerler ile 1,5-anhidroglusitol'un, sadece diyabet tanısı için uygun bir tanı aracı olmadığı ortaya konmuştur. HbA1c eşik değeri %5,99 alındığında, %86,4 sensitivite, %72,6 spesifite sağlamıştır. Fruktozamin eşik değeri 249,5 µmol/l alındığında, %72,7 sensitivite %75,5 spesifite sağlanırken, açlık plazma glukozu eşik değeri 112,5 mg/dl alındığında, %72,7 sensitivite %95,3 spesifite bulunmuştur. HOMA-IR skoru eşik değeri 3,21 alındığında, %81,8 sensitivite %58,5 spesifite sağlamıştır. Olgular karbohidrat intoleransı (prediyabet + diyabet) tanısı açısından incelendiğinde, plazma 1,5-anhidroglusitol eşik değeri 33,22 nmol/ml alındığında, sensitivite değeri %63,3 spesifite değeri %65,8 olarak saptanmıştır. HbA1c eşik değeri %5,6 alındığında, %76,7 sensitivite %81,6 spesifite ve fruktozamin eşik değeri 233,5 µmol/l alındığında, %65,6 sensitivite %63,2 spesifite tespit edilmiştir. Açlık plazma glukozu eşik değeri 97,5 mg/dl alındığında, %74,4 sensitivite %94,7 spesifite sağlamıştır. HOMA-IR skoru, eşik değeri 3,0 alındığında, %67,8 sensitivite %68,4 spesifite elde edilmiştir.

Bu sonuçlar eşliğinde, bizim çalışmamızın sonucunda, sadece diyabet tanısı için 1,5-anhidroglusitol'ün tanı amaçlı kullanımının uygun olmadığı bulunmuştur. Aynı zamanda prediyabet ve karbohidrat intoleransı tanısında, 1,5-anhidroglusitol'ün tanıdaki etkinliği diğer belirteçlerin oldukça gerisinde kalmıştır. Bu sonuç, literatürde yapılmış çalışmalara ters düşmektedir. Bunun nedeni olarak, bizim çalışmamızdaki olgu sayısının literatürdeki benzer çalışmalara göre kısıtlı olması, plazma 1,5-anhidroglusitol düzeyinin geniş normal dağılım aralığı ve olgu sayısının bu geniş normal dağılıma karşın yetersiz oluşu, literatürdeki 1,5-anhidroglusitol ölçüm cihazlarının ve yöntemlerin farklılığı, 1,5-anhidroglusitol'ün ülkemizde nerdeyse hiç kullanılmayan bir yöntem olmasına bağlı olarak ELİSA cihazının

kalibrasyonundaki olası problemler gösterilebilir. Literatürde yapılmış çalışmalarda, diyabet tanısı için 1,5-anhidroglusitol eşik değeri hakkında farklı değerler saptanmıştır. Literatürde yapılmış çalışmalar eşik değer konusunda kendi aralarında farklılık gösterirken, bizim çalışmamızda da diğer çalışmalardan farklı bir eşik değer saptanmıştır. Bunun sebebi olarak yukarıda saydığımız sebepler gösterilebilir. Ayrıca plazma 1,5-anhidroglusitol düzeyi, diyetel alışkanlıklar ve ırk ile farklılık gösterebilmektedir (5,96). Ancak ülkemizde 1,5-anhidroglusitol için referans alabileceğimiz çalışmalar henüz yoktur. Sonuç olarak diyabet ve prediyabet tanısı için, plazma 1,5-anhidroglusitol'ün eşik değeri konusunda literatürde bir görüş birliği yoktur ve bizim çalışmamız prediyabet, diyabet, karbohidrat intoleransı için plazma 1,5-anhidroglusitol'ün eşik değeri hakkında farklı değerler ortaya koyarak, bilime katkıda bulunmaktadır.

Literatürde yurtdışında 1,5-anhidroglusitol'ün diyabet ve prediyabet tanısındaki yerini araştıran çalışmalar olmakla beraber, ülkemizde henüz bu konuda yapılmış bir çalışma yoktur. Bizim çalışmamız ülkemizde, 1,5-anhidroglusitol ile ilgili yapılmış ilk klinik çalışmadır. Bu açıdan bizim çalışmamız, ülkemizde prediyabet ve diyabet tanısı için plazma 1,5-anhidroglusitol eşik değeri ve plazma 1,5-anhidroglusitol referans değerlerini yansıtması ve bu konuda gelecekte yapılacak çalışmalara ışık tutması açısından önemlidir. Çalışmamızın sınırlamaları arasında, 1,5-anhidroglusitol'ün geniş dağılım aralığına karşı olgu sayısının az oluşu, 1,5-anhidroglusitol'ün ülkemizde yaygın kullanılmayan, hastanemizde ise ilk kez kullanılan bir yöntem olmasına bağlı olarak olası yöntemsel standardizasyon sorunları sayılabilir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- Bu çalışma ülkemizde 1,5-anhidroglusitol hakkında yapılmış ilk klinik çalışmadır. Ülkemizde prediyabet ve diyabet tanısında, 1,5-anhidroglusitol eşik değerleri ve 1,5-anhidroglusitol referans değerleri ilk kez ortaya konmuştur.
- Literatürde, 1,5-anhidroglusitol'ün prediyabet ve diyabet tanısındaki yeri net olarak ortaya konamamıştır. Bu çalışma, literatürdeki 1,5-anhidroglusitol'ün prediyabet ve diyabet tanısındaki yeri, 1,5-anhidroglusitol'ün prediyabet ve diyabet tanısı için optimal eşik değeri konusundaki tartışmalara katkıda bulunmaktadır.
- 1,5-anhidroglusitol, prediyabet ve diyabet tanısında, HbA1c ve fruktozamine göre daha az etkin bulunmuştur.
- Prediyabet ve diyabet tanısında en etkin belirteç açlık plazma glukozu olmuştur. Prediyabet ve diyabet saptanmasında istenmesi gereken ilk belirteç, açlık plazma glukozu olmalıdır.
- Gelecekte daha fazla olgu sayısı ve daha sık kullanılan standardize 1,5-anhidroglusitol ölçüm yöntemleri kullanılarak, 1,5-anhidroglusitol'ün prediyabet ve diyabet tanısındaki rolü ve eşik değeri hakkında kesin bir fikre varabilmek mümkündür.

KAYNAKLAR

- 1) Iliçin G, Biberöğlu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları, 3. Baskı. Güneş Kitabevi 2: 2078-2104, 2012.
- 2) American Diabetes Association: Screening for diabetes. Diabetes Care 25(Suppl. 1): S21-S24, 2002.
- 3) Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. Diabetes Care 31 (8): 1473–8, 2008.
- 4) King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995 –2025: prevalence, numerical estimates and projections. Diabetes Care 21: 1414–1431, 1998.
- 5) William H. Herman, Kathleen M. Dungan, Bruce H. R. Wolffenbuttel, John B. Buse, Jessie L. Fahrbach, Honghua Jiang, Sherry Martin. Racial and Ethnic Differences in Mean Plasma Glucose, Hemoglobin A1c, and 1,5-Anhydroglucitol in Over 2000 Patients with Type 2 Diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 94(5):1689–1694, May 2009
- 6) International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. Diabetes Care 32: 1327-34, 2009.
- 7) McCance DR, Hanson RL, Charles MA, Jacobsson LT, Pettitt DJ, Bennett PH, et al. Comparison of tests for glycated haemoglobin and fasting and two hour plasma glucose concentrations as diagnostic methods for diabetes. BMJ 308:1323-8, 1994.
- 8) Selvin E, Zhu H, Brancati FL. Elevated A1C in adults without a history of diabetes in the U.S. Diabetes Care 32:828-33, 2009.
- 9) Hee-Jung Kim, Eun Young Choi, Eal Whan Park, Yoo Seock Cheong, Hong-Yoen Lee, Ji Hyun Kim. The Utility of HbA1c as a Diagnostic Criterion of Diabetes. Korean J Fam Med. 32: 383-389, 2011.

- 10) Christopher D. Saudek, M.D., and Jessica C. Brick, B.A. The Clinical Use of Hemoglobin A1c. *Journal of Diabetes Science and Technology* Volume 3, Issue 4, July 2009.
- 11) David A. Armbruster. Fructosamine: Structure, Analysis, and Clinical Usefulness. *CLIN. CHEM.* 33/12, 2153-2163, 1987.
- 12) B.Koch. Glucose monitoring as a guide to diabetes management. Critical subject review. *Can Fam Physician.* 42: 1142-6, 1149-52, June 1996.
- 13) Katarzyna Homa, Liliana Majkowska. Difficulties in interpreting HbA1c results. *Polskie archiwummedycyny wewnetrznej* 120 (4), 2010.
- 14) Shuchi Shah, Bassil M. Kublaoui, Jon D. Oden and Perrin C. White. Screening for Type 2 Diabetes in Obese Youth. *Pediatrics* 124;573, 2009.
- 15) Anne L. Frattali, Bryan A. Wolf. 1,5-Anhydroglucitol: A Novel Serum Marker for Screening and Monitoring Diabetes Mellitus?. *Clin. Chem.* 40/11, 1991-1993 (1994).
- 16) Hilton DJ, O'Rourke PK, Welborn TA and Reid CM. Diabetes detection in Australian general practice: a comparison of diagnostic criteria. *Med J Aust* 176: 104-107, 2002.
- 17) Haris MI, Modan M. Screening for NIDDM. Why is there no national program? *Diabetes Care* 17(5): 440-444, May 1994.
- 18) Douglas Stickle, John Turk. A kinetic mass balance model for 1,5-anhydroglucitol: applications to monitoring of glycemic control. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 273:E821-E830, 1997.
- 19) Christoph Stettler, MD, Matthias Stahl, MD, Sabin Allemann, Phd, Peter Diem, MD, Kurt Schmidlin, MD, Marcel Zwahlen, Phd, Walter Riesen, Phd, Ulrich Keller, MD, Emanuel Christ, MD. Association of 1,5-Anhydroglucitol and 2-h Postprandial Blood Glucose in Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care* 31: 1534–1535, 2008.
- 20) Gerich JE. The genetic basis of type 2 diabetes mellitus: impaired insulin secretion versus impaired insulin sensitivity. *Endoc Rev* 19: 499–503, 1998.

- 21) Fumio Umeda, Teruaki Yamauchi, Hidehiro Ishii, Naoki Nakashima, Akitaka Hisatomi, Hajime Nawata. Serum 1,5-Anhydro-D-Glucitol and Glycemic Control in Patients with Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Tohoku J.Exp. Med.* 163, 93-100, 1991.
- 22) Samir Malkani, MD, John P Mordes, MD. The implications of using Hemoglobin A1C for diagnosing Diabetes Mellitus. *Am J Med.* 124(5): 395–401, May 2011.
- 23) Omid Rad Pour, Samuel Dagogo-Jack. Prediabetes as a Therapeutic Target *Clinical Chemistry* 57: 2 215–220, 2011.
- 24) S. M. Twigg, et al. Prediabetes: a position statement from the Australian Diabetes Society and Australian Diabetes Educators Association. *MJA* 186: 461–465, 2007.
- 25) M. Ouchi, K. Oba, H. Yamashita, M. Okazaki, M. Tsunoda, M. Ohara, K. Sekimizu, K. Watanabe, T. Suzuki, H. Nakano. Effects of Sex and Age on Serum 1,5-anhydroglucitol in Nondiabetic Subjects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 120: 288–295, 2012.
- 26) Robertson DA, Alberti KG, Dowse GK, Zimmer P, Tuomilehto J, Gareeboo H. Is serum anhydroglucitol an alternative to the oral glucose tolerance test for diabetes screening? The Mauritius noncommunicable diseases study group. *Diabet. Med.* 10(1), 56-60, 1993.
- 27) U.S. Department of Health and Human Services National Institutes of Health: Insulin Resistance and Pre-diabetes. NIH Publication No. 09–4893, October 2008.
- 28) Sushma N, A.B.Raju. Pre-diabetes: A Review. *International Journal of Biomedical Research* 2[3] 161-170, 2011.
- 29) Arend, Armitage, Clemmons, Drazen, Griggs, LaRusso. *Cecil Medicine* 23 rd Edition. 1748-1760, 2008.
- 30) Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD et al. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in adults in the U.S. population: National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002. *Diabetes Care* 29: 1263-8, 2006.

- 31) Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study. Satman İ, TURDEP Group: *D Care* 25: 1551-6, 2002.
- 32) Shaw JE, Zimmet PZ, de Courten M, et al. Impaired fasting glucose or impaired glucose tolerance. What best predicts future diabetes in Mauritius? *Diabetes Care* 22: 399-402, 1999.
- 33) C. Ronald Kahn, Gordon C. Weir, George L. King, Alan M. Jacobson, Alan C. Moses, Robert J. Smith. *Joslin's Diabetes Mellitus 14. Baskı*. İstanbul Medikal Yayıncılık, 2008.
- 34) Gavin JR, Alberti KGMM, Davidson MB, et al. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 20:1183-1197, 1997.
- 35) WHO Consultation Group. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, 2nd ed. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus WHO/NCD/NCS/99. Geneva: World Health Organisation 1-59, 1999.
- 36) Lopez-Alvarenga JC, Garcia-Hidalgo L, Landa-Anell MV, Santos-Gomez R, Gonzalez-Barranco J, Comuzzie A. Influence of skin color on the diagnostic utility of clinical acanthosis nigricans to predict insulin resistance in obese patients. *Arch Med Res* 37: 744-8, 2006.
- 37) Lubin MB, Lin HJ, Vadheim CM, Rotter JI. Genetics of common diseases of adulthood. Implications for prenatal counseling and diagnosis. *Clin Perinatol* 17: 889-910, 1990.
- 38) Ishida K, Mizuno A, Murakami T, Shima K. Obesity is necessary but not sufficient for the development of diabetes mellitus. *Metabolism* 45: 1288-95, 1996.
- 39) Harris MI, Flegal KM, Cowie CC et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes Care* 21: 518-24, 1998.

- 40) Ruderman N, Chisholm D, Pi-Sunyer X, Schneider S. The metabolically obese, normal-weight individual revisited. *Diabetes* 47: 699–713, 1998.
- 41) Harris MI. Gestational diabetes may represent discovery of preexisting glucose intolerance. *Diabetes Care* 11: 402–11, 1988.
- 42) Helmrich SP, Ragland DR, Leung RW, Paffenbarger RS Jr. Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 325: 147–52, 1991.
- 43) TEMD. *Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu-2011*.
- 44) Doc. Dr. Mustafa Yenigun, Bilim Tarihi Uzmanı Neslihan Ener. *Diyabetes Mellitus'un Tarihçesi. Her Yonuyle Diabetes Mellitus. Doc. Dr. Mustafa Yenigun.(ed) _istanbul Nobel Tıp Kitapları Ltd. Sti, 3-6, 2001*.
- 45) Shafirir E. *History and perspective of diabetes illustrated by postage stamps. Freund Publishing House Ltd, 1999*.
- 46) Porter R. *The greatest benefit to mankind, a medical history of humanity. New York: WW Norton 71, 1997*.
- 47) Willis T. *Pharmaceutica rationalis sive diatriba de medicamentorum operationibus in humano corpore. 2 vols. London, 1674-1675*.
- 48) Erdoğan G: *Diabetes Mellitusun tedavisi 1.baskı. Bilimsel tıp yayınevi. Ankara 1997*.
- 49) Watkins PJ, Drury PL, Howell SL: *Diabetes and its management 5th ed. Blackwell Co 3, 1996*.
- 50) World Health Organization. WHO Study Group. *Diabetes Mellitus. Geneva. Tech Rep Ser 727: I-113, 1985*.
- 51) National Diabetes Data Group. *Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. Diabetes 28: 1039–57, 1979*.

- 52) The expert committee of the diagnosis and classification of the Diabetes mellitus: Report of the expert committee on the diagnosis and classification of Diabetes mellitus. *Diabetes Care* 20: 1183-97, 1997.
- 53) Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II (TURDEP-II Çalışması), 2010.
- 54) Yenigun M, Altuntas Y: Her yönüyle Diabetes Mellitus; 2001.
- 55) American Diabetes Associations: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 27: 5–10, 2004.
- 56) Burant CF: Medical Management of Type Two Diabetes 5th.Ed. American Diabetes Association 2004.
- 57) Tapp RJ, Tikellis G, Wong TY, Harper C, Zimmet PZ, Shaw JE. Longitudinal association of glucose metabolism with retinopathy. *Diabetes Care* 31: 1349– 1354, 2008.
- 58) Abstracts of the 18th Congress of the International Diabetes Federation. Paris, France. *Diabetologia* 2003, 46 (Suppl. 2): A1–471, 24–29 August 2003.
- 59) American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 36: S67-S74, January 2013.
- 60) Koji Shirasaya, M.Sc., Michiko Miyakawa, M.D., Katsumi Yoshida, M.D., Eiko Takahashi, M.D., Naoki Shimada, M.D., Takefumi Kondo, M.D. Economic Evaluation of Alternative Indicators for Screening for Diabetes Mellitus. *Preventive Medicine* 29, 79-86, 1999.
- 61) Bunn HF, Haney DN, Gabbay KH, et al. Further identification of the nature and linkage of carbohydrate in hemoglobin A1c. *Biochem Biophys Res Comm* 67: 103-109, 1975.
- 62) Rahbar S. An abnormal hemoglobin in red cell of diabetics. *Clin Chim Acta* 22: 296-298, 1968.
- 63) Koenig RJ, Peterson CM, Jones RL. Correlation of glucose regulation and hemoglobin A1c in diabetes mellitus. *N Engl J Med* 295: 417-420, 1976.

- 64) Dungan, Kathleen M. 1,5-anhydroglucitol as a marker of short-term glycemic control and glycemic excursions. *Expert Rev. Mol. Diagn.* 8(1): 9-19, 2008.
- 65) Monnier L, Lapinski H, Collette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of Type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HBA(1c). *Diabetes Care* 26: 881-885, 2003.
- 66) The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus DCCT Research Group. *N Engl J Med.* 329: 977-986, 1993.
- 67) Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes UKPDS 33: *Lancet* 352, 837-853, 1998.
- 68) Mellen PB, Cefalu WT, Herrington DM. Diabetes, the metabolic syndrome, and angiographic progression of coronary arterial disease in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 26:189-193, 2006.
- 69) Bonora E, Corrao G, Bagnardi V, Ceriello A, Comaschi M, Montanari P, Meigs JB. Prevalence and correlates of post-prandial hyperglycaemia in a large sample of patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia.* 49(5): 846-54, May 2006.
- 70) Nathan DM, Kuenen J, Borg R, et al. Does the Relationship Between Hemoglobin A1c and Mean Glucose Levels Differ by Race? *Ann Intern Med.* 153(12): 847-8, Dec 2010
- 71) Sacks AB. Carbohydrates. In: Burtis C, Ashwood E, Bruns DE, eds. *Tietz fundamental of clinical chemistry and molecular diagnostics.* 6th edition. St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders P: 373-401, 2008.
- 72) Delpierre G, Collard F, Fortpied J and Van Sschaftingen E. "Fructosamine 3-kinase is involved in an intracellular deglycation pathway in human erythrocytes" . *Biochem. J.* 365 (Pt 3): 801–8, 2002.

- 73) Cohen RM, Holmes YR, Chenier TC, Joiner CH. "Discordance between HbA1c and fructosamine: evidence for a glycosylation gap and its relation to diabetic nephropathy". *Diabetes Care* 26 (1): 163–7, 2003.
- 74) "Diabetes (DM) Indicator 20 The percentage of patients with diabetes in whom the last HbA1c is 7.5 or less (or equivalent test/reference range depending on local laboratory) in the previous 15 months" . *Quality and outcomes framework Guidance 2006*. BMA. p. 39, 2008.
- 75) "Diabetes mellitus: the percentage of patients with diabetes in whom the last HbA1c is 7.5 or less (or equivalent test/reference range depending on local laboratory) in the previous 15 months". *National Quality Measures Clearinghouse*. 2008.
- 76) Servo C, Pitkanen E. Variation in polyol levels in cerebrospinal fluid and serum in diabetic patients. *Diabetologia* 11: 575-80, 1975.
- 77) Pitkanen E. 1.5-Anhydro-D-glucitol- a novel type of sugar in the human organism. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 201: 55-62, 1990.
- 78) Akanuma H, Ogawa K, Lee YS, Akanuma Y. Reduced levels of plazma 1,5-anhydroglucitol in diabetic patients. *J Biochem (Tokyo)* 90: 157-62, 1981.
- 79) Yamanouchi T, Akanuma H, Nakamura T, Akaoka I, Akanuma Y. Reduction of plazma 1,5-anhydroglucitol (1-deoxyglucose) concentration in diabetic patients. *Diabetologia* 31: 41-5, 1988.
- 80) Emoto M, Tabata T, Inoue T, Nishizawa Y, Morii H. Plazma 1,5-anhydroglucitol concentrations in patients with end-stage renal disease with or without diabetes mellitus. *Nephron* 61: 181-6, 1992.
- 81) Niwa T, Dewald L, Sone J, Miyazaki T, Kajita M. Quantification of serum 1,5-anhydroglucitol in uremic and diabetic patients by liquid chromatography/mass spectrometry. *Clin Chem* 40: 260-4, 1994.
- 82) Yamanouchi T, Tachibana Y, Akanuma H, Minoda S, Shinohara T, Moromizato H, et al. Origin and disposal of 1,5-anhydroglucitol, a major polyol in human body. *Am J Physiol* 263: E268-73, 1992.

- 83) Suzuki M, Mizuno H, Akanuma Y, Akanuma H. Synthesis of 1,5-anhydro-D-glucitol from glucose in rat hepatoma cells. *J Biochem (Tokyo)* 115: 87-92, 1994.
- 84) Yamanouchi T, Akanuma H, Asano T, Konishi C, Akaoka I, Akanuma Y. Reduction and recovery of plasma 1,5-anhydro-D-glucitol level in diabetes mellitus. *Diabetes* 36: 709-15, 1987.
- 85) Yamanouchi T, Minoda S, Yabuuchi M, Akanuma Y, Akanuma H, Miyashita H, et al. Plasma 1,5-anhydro-D-glucitol as new clinical marker of glycemic control in NIDDM patients. *Diabetes* 38: 723-9, 1989.
- 86) Buse JB, Freeman JL, Edelman SV, Jovanovic L, McGill JB. Serum 1,5-anhydroglucitol (GlycoMark): a short-term glycemic marker. *Diabetes Technol Ther.* 5(3): 355-63, 2003.
- 87) Mark W. True, M.D., FACP, FACE. Circulating Biomarkers of Glycemia in Diabetes Management and Implications for Personalized Medicine. *Journal of Diabetes Science and Technology* Volume 3, Issue 4, July 2009.
- 88) Anne L. Frattali, Bryan A. Wolf. 1,5-Anhydroglucitol: A Novel Serum Marker for Screening and Monitoring Diabetes Mellitus? *Clin. Chem.* 40/11, 1994.
- 89) Yamanouchi T, Akanuma Y, Toyota T, Kuzuya T, Kawai T, Kawazu S, et al. Comparison of 1,5-anhydroglucitol, HbA1c and fructosamine for detection of diabetes mellitus. *Diabetes* 40: 52-7, 1991.
- 90) Robertson DA, Rafique G, Robinson P, Barlett K, Alberti KGMM. Serum anhydroglucitol as a diagnostic test for diabetes mellitus (Abstract). *Diabetic Med Suppl.* 1:22A, 1991.
- 92) Yamanouchi T, Moromizato H, Shinohara T, Minoda S, Miyashita H, Akaoka I. Estimation of plasma glucose fluctuation with a combination test of hemoglobin A1c and 1,5-anhydroglucitol. *Metabolism* 41: 862-7, 1992.
- 93) Yoshioka S., Saitoh S, Negishi C, Fujisawa T, Fujimori A, Takatani O, et al. Variations of 1-deoxyglucose (1,5-anhydroglucitol) content in plasma from

patients with insulin-dependent diabetes mellitus. Clin Chem 29: 1396-8, 1983.

94) Pitkanen E. Serum 1,5-anhydroglucitol in normal subjects and in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. Scand J Clin Lab Invest 42: 445-8, 1982.

95) Dungan K, Buse J, Wittlin S et al. 1,5-anhydroglucitol and postprandial hyperglycemia as measured by CGMS in moderately controlled patients with diabetes. Diabetes Care 29, 1214-1219, 2006.

96) Masafumi Koga, Jun Murai, Hiroshi Saito, Mikio Mukai, Soji Kasayama. Habitual intake of dairy products influences serum 1,5-anhydroglucitol levels independently of plasma glucose. Diabetes research and clinical practice 90: 122–125, 2010.

97) Khaw KT, Wareham N, Luben R, Bingham S, Oakes S, Welch A et al. Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of European prospective investigation of cancer and nutrition (EPICNorfolk). BMJ 322: 15-18, 2001.

98) Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ 321: 405-412, 2000.

99) Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. The absence of a glycemic threshold for the development of longterm complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes 45: 1289-1298, 1996.

100) Ceriello A, Hanefeld M, Leiter L, Monnier L, Moses A, Owens D, Tajima N, Tuomilehto J, for the International Prandial Glucose Regulation (PGR) Study Group: Postprandial Glucose Regulation and Diabetic Complications. Arch Intern Med 164: 2090-2095, 2004.

101) Shiraiwa T, Kaneto H, Miyatsuka T, Kato K, Yamamoto K, Kawashima A et al. Post-prandial hyperglycemia is an important predictor of the incidence

of diabetic microangiopathy in Japanese type 2 diabetic patients. *Biochem Biophys Res Commun* 336: 339-345, 2005.

102) Aizawa T, Katakura M, Naka M, Kondo T. Postprandial hyperglycemia is an independent risk for retinopathy in elderly patients with type 2 diabetes mellitus, especially in those with near-normal glycosylated hemoglobin. *J Am Geriatr Soc* 58: 1408-1409, 2010.

103) Abbatecola AM, Rizzo MR, Barbieri M, Grella R, Arciello A, Laieta MT et al. Postprandial plasma glucose excursions and cognitive functioning in aged type 2 diabetics. *Neurology* 67: 235-240, 2006.

104) Gapstur SM, Gann PH, Lowe W, Liu K, Colangelo L, Dyer A. Abnormal glucose metabolism and pancreatic cancer mortality. *JAMA* 283: 2552-2558, 2000.

105) Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A. Consumption of sugar and sugar-sweetened foods and the risk of pancreatic cancer in a prospective study. *Am J Clin Nutr* 84: 1171-1176, 2006.

106) Michaud DS, Liu S, Giovannucci E, Willett WC, Colditz GA, Fuchs CS. Dietary sugar, glycemic load, and pancreatic cancer risk in a prospective study. *J Natl Cancer Inst* 94: 1293-1300, 2002.

107) Michaud DS, Fuchs CS, Liu S, Willett WC, Colditz GA, Giovannucci E. Dietary glycemic load, carbohydrate, sugar, and colorectal cancer risk in men and women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14: 138-147, 2005.

108) Lajous M, Willett W, Lazcano-Ponce E, Sanchez-Zamorano LM, Hernandez-Avila M, Romieu I. Glycemic load, glycemic index, and the risk of breast cancer among Mexican women. *Cancer Causes Control* 16: 1165-1169, 2005.

109) Stettler C, Stahl M, Allemann S et al. Association of 1,5-anhydroglucitol and 2-h postprandial blood glucose in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 31: 1534-1, 2008.

110) Kawasaki I, Sato T, Hosoi M, Yoshioka K, Yamakita T, Fukumoto M, Tanaka N, Matsuyama H, Ueda M, Fujii S: Serum 1,5-anhydroglucitol is a

strong predictor of the postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes patients (Abstract). *Diabetes* 54(Suppl. 1): 76A, 2005.

111) Yamanouchi T, Inoue T, Ogata E, Kashiwabara A, Ogata N, Sekino N, Yoshimura T, Ichiyanagi K, Kawasaki T: Post-load glucose measurements in oral glucose tolerance tests correlate well with 1,5-anhydroglucitol, an indicator of overall glycaemic state, in subjects with impaired glucose tolerance. *Clin Sci (Lond)* 101: 227–233, 2001.

112) Akutsu T, Mori Y, Itoh Y, Tajima N: 1,5-anhydroglucitol and postprandial hyperglycemia as assessed by self-monitoring of blood glucose in Japanese patients with moderately controlled diabetes (Abstract). *Diabetes* 56(Suppl. 1): 112A, 2007.

113) Scott M. Grundy, MD, PhD, Chair; James I. Cleeman, MD, Co-Chair; Stephen R. Daniels, MD, PhD; Karen A. Donato, MS, RD; Robert H. Eckel, MD; Barry A. Franklin, PhD; David J. Gordon, MD, PhD, MPH; Ronald M. Krauss, MD; Peter J. Savage, MD; Sidney C. Smith, Jr, MD; John A. Spertus, MD; Fernando Costa, MD. *Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome*. *Circulation*. 112: 2735-2752, 2005.

114) Creager MA, Liang C-S, Coffman JD. Beta adrenergic-mediated vasodilator response to insulin in the human forearm. *J Pharmacol Exp Ther*. 235: 709-714, 1985.

115) Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia* 28: 412-419, 1985.

116) Radziuk J. Insulin sensitivity and its measurement: structural commonalities among the methods. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 4426-4433, 2000.

117) Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for

assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 85(7): 2402-10, Jul 2000.

118) SUN Jie, DOU Jing-tao, WANG Xian-ling, YANG Guo-qing, LÜ Zhao-hui, ZHENG Hua, MA Fang-ling, LU Ju-ming, MU Yi-ming. Correlation between 1,5-anhydroglucitol and glycemic excursions in type 2 diabetic patients. *Chinese Medical Journal* 124(22): 3641-3645, 2011.

119) Maki Goto, Ritsuko Yamamoto-Honda, Takuro Shimbo, Atsushi Goto, Yasuo Terauchi, Yasunori Kanazawa, Mitsuhiro Noda. Correlation between baseline serum 1,5-anhydroglucitol levels and 2-hour post-challenge glucose levels during oral glucose tolerance tests. *Endocrine Journal* 58(1),13-17, 2011.

120) Jong Chul Won, Cheol-Young Park, Hyo-Soon Park, Ji Hoom Kim, Eun Sook Choi, Eun Jung Rhee, Won Young Lee, Ki Won Oh, Sun Woo Kim, Sung Woo Park. 1,5-Anhydroglucitol reflects postprandial hyperglycemia and a decreased insulinogenic index, even in subjects with prediabetes and well-controlled type 2 diabetes. *Diabetes Research And Clinical Practice* 84: 51-57, 2009.

121) Akanuma Y, Morita M, Fukuzawa N, Yamanouchi T, Akanuma H. Urinary excretion of 1,5-anhydro-D-glucitol accompanying glucose excretion in diabetic patients. *Diabetologia* 31(11), 831-835, 1988.

122) Yamanouchi T, Inoue T, Ichiyanagi K, Sakai T, Ogata N. 1,5-anhydroglucitol stimulates insulin release in insulinoma cell lines. *Biochim. Biophys. Acta.* 1623(2-3), 82-87, 2003.

123) Nowatzke W, Sarno MJ, Birch NC, Stickle DF, Eden T, Cole TG. Evaluation of an assay for serum 1,5-anhydroglucitol (Glycomark™) and determination of reference intervals on the Hitachi 917 analyzer. *Clin. Chim. Acta.* 350(1-2), 201-209, 2004.

124) Kawasaki T, Yamanouchi T, Kashiwabara A et al. The influence of traditional Chinese herbal drugs on serum 1,5-anhydroglucitol levels. *Diab. Res. Clin. Pract.* 50(2),97-101, 2000.

125) Watanabe K, Uchino H, Ohmura C, Tanaka Y, Onuma T, Kawamori R. Different effects of two α -glucosidase inhibitors, acarbose and voglibose, on serum 1,5-anhydroglucitol (1,5 AG) level. *J. Diabetes Complicat.* 18,183-186, 2004.

126) Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet.* 16;379(9833): 2279-90, Jun 2012.