



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

**NORMAL POPÜLASYONDA BEDEN KİTLE
İNDEKSİ ARTIŞI İLE GLİKOZİLE ALBÜMİN
DÜZEYLERİNİN DEğİŞİMİNİN İZLEMİ**

Dr. Serhat UYSAL

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2019



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**NORMAL POPÜLASYONDA BEDEN KİTLE
İNDEKSİ ARTIŞI İLE GLİKOZİLE ALBÜMİN
DÜZEYLERİNİN DEĞİŞİMİNİN İZLEMİ**

Dr. Serhat UYSAL

Tez DanıŐmanı:
Doç. Dr. Füsun ERDENEN

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2019

TEŞEKKÜR

Hastaneye başladığım ilk günden bu yana; hiçbir konuda desteğini esirgemeyen, karşılaştığım her sorunda yanımda olan, bilgisi, deneyimleri ve sevgisi ile her daim yoluma ışık tutan, her birimizi bir anne şefkati ile kucaklayan sevgili hocam Doç. Dr. Füsün Erdenen'e;

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden istifade ettiğim çok değerli hocalarım 1. Dahiliye Eğitim Görevlisi Uzm. Dr. Cüneyt Müderrisoğlu'na, 2. Dahiliye Eğitim Görevlisi Uzm. Dr. Hayri Polat'a, 3. Dahiliye Eğitim görevlisi Uzm. Dr. Mehmet Emin Pişkinpaşa'ya, 5. Dahiliye Eğitim görevlisi Doç. Dr. Esmâ Altunoğlu'na, 6. Dahiliye Eğitim görevlisi Uzm. Dr. Fettah Sametoğlu'na;

Hastanemize, eğitimimize ve bilimsel çalışmalarımızda olan katkılarından dolayı hastane yöneticimiz Sayın Prof. Dr. Özgür Yiğit'e;

Berber çalışmaktan büyük keyif aldığım servisimin sevgili üyeleri; Dr. Duygu Şak, Dr. Yavuz Karahan, Dr. Mustafa Büyüklüer, Dr. Mehmet Ünal, Dr. Özlem Özdemir, Dr. Ece Hakan, Dr. Seda Ceberut'a dört yıl boyunca birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma;

Tez çalışmam süresince yardımlarını esirgemeyen Uzm. Dr. Osman Oğuz'a;

Berber çalıştığımız tüm uzman abi ve ablalarıma, servisimizde çalışan hemşire, sekreter, personel ve daha adlarını sayamadığım tüm mesai arkadaşlarıma;

Sadece bu süreçte değil her daim yanımda olan hayat arkadaşım Dr. Ayten Çavuş Uysal'a, hayatımıza dahil olduğu andan itibaren bize hep mutluluk veren canım kızım Asya'ya, her zaman her koşulda yanımda olan, beni ve hekimlik mesleğini her daim el üstünde tutan sevgili aileme tüm kalbimle teşekkür ederim.

Dr. Serhat Uysal

İstanbul 2019

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	İ
İÇİNDEKİLER	İİ
KISALTMALAR	İV
TABLolar LİSTESİ.....	VI
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	VII
ÖZET.....	VIII
SUMMARY	X
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. OBEZİTE.....	3
2.1.1. Obezitenin Tanımı ve Önemi	3
2.1.2. Epidemiyolojik Veriler	4
2.1.3. Obezite Etiyolojisi	5
2.1.4. Obeziteye Eşlik Eden Hastalıklar ve Obezitenin Komplikasyonları	7
2.1.5. Obezitenin Tedavisi	9
2.2. DİYABETES MELLİTUS	9
2.2.1. Tanım.....	9
2.2.2. Epidemiyoloji	9
2.2.3. Semptomlar ve Tanı Kriterleri.....	10
2.2.4. Sınıflandırma	11
2.2.5. Tip 2 Diyabetes Mellitus	13
2.3. GLİKOZİLE ALBÜMİN	15
2.3.1. Glikozile Albümin'in Biyokimyasal Özellikleri ve Glikasyonun Biyolojik Etkisi.....	15
2.3.2. Glikozile Albümin'in Laboratuvar Ölçümü	17
2.3.3. HbA1c'yi Etkileyen Şartlar Altında Kullanımı.....	19

2.3.4. Diyabetes Mellitus Tanısında Glikozile Albümin	20
2.3.5. Glikozile Albümin'in Kısıtlamaları	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER	24
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA	33
6.SONUÇ	37
7.KAYNAKLAR	38



KISALTMALAR

ADA	: American Diabetes Association
AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
APG	: Açlık Plazma Glikozu
BAG	: Bozulmuş Açlık Glikozu
BGT	: Bozulmuş Glikoz Toleransı
BKI	: Beden Kitle İndeksi
DKA	: Diyabetik Ketoasidoz
DM	: Diyabetes Mellitus
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
EKG	: Elektokardiyografi
ELISA	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HT	: Hipertansiyon
IDF	: International Diabetes Federation
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KB	: Kan Basıncı
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
TURDEP	: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması
SVO	: Serebrovasküler Olay
NFK-β	: Nükleer Faktör Kappa-β
OGTT	: Oral Glikoz Tolerans Testi
GA	: Glikozile Albümin
HbA1c	: Glikozile Hemoglobin A1c
CRP	: C Reaktif Protein
TÜİK	: Türkiye İstatistik Kurumu
POMC	: Pro-opiomelanokortin prohormonu

AGEs : İleri Glikasyon Son Ürünleri

KBH : Kronik Böbrek Hastalığı

HPLC : Yüksek performanslı sıvı kromatografisi

Hb : Hemoglobin

HOMA-IR: Homeostatic Model Assesment for Insulin Resistance



TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1. BKİ ile ilgili yetişkin normal, fazla kilolu, obezitenin uluslararası sınıflandırması (9)	3
Tablo 2. Turdep-I'den Turdep-II'ye Türkiye'de obezitenin dağılımı (15).....	5
Tablo 3. Diabetes Mellitus ve glikoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri (34).....	10
Tablo 4. Diabetes Mellitus'un etiyolojik sınıflaması (34).....	11
Tablo 5. Hastaların demografik verileri ve medikal özelliklerinin karşılaştırılması.....	25
Tablo 6.Vaka kontrol gruplarında hastaların medikal özelliklerinin karşılaştırılması....	26
Tablo 7.Vaka kontrol gruplarında hastaların medikal özelliklerinin karşılaştırılması....	26
Tablo 8. Vaka kontrol gruplarında hastaların biyokimyasal verilerinin karşılaştırılması.....	27
Tablo 9. Tek değişkenli modelde grupların karşılaştırılması.....	32

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Maillard reaksiyonu (49,51).....	16
Şekil 2. GA tayini için enzimatik reaksiyon (63).....	18
Şekil 3. GA ve HbA1c'nin glikasyon oranları (4).....	21
Şekil 4. Çalışma gruplarında AKŞ değeri.....	27
Şekil 5. Çalışma gruplarında trigliserid değeri.....	28
Şekil 6. Çalışma gruplarında ALT değeri.....	28
Şekil 7. Çalışma gruplarında CRP değeri.....	29
Şekil 8. Çalışma gruplarında insülin değeri.....	29
Şekil 9. Çalışma gruplarında HbA1c değeri.....	30
Şekil 10. Çalışma gruplarında albümin değeri.....	30
Şekil 11. Çalışma gruplarında GA/HbA1c değeri.....	31
Şekil 12. Çalışma gruplarında GA değeri.....	31
Şekil 13. Çalışma gruplarında HDL değeri.....	32

ÖZET

Amaç: Obezite bireyin ağırlık, boy, cinsiyet ve ırksal özelliklere göre belirlenmiş olan ideal değerlerin üstünde olmasıdır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından sağlığı bozacak ölçüde yağ dokularında anormal veya aşırı miktarda yağ birikmesi şeklinde tanımlanan obezitenin oluşturduğu birçok komplikasyon bulunmaktadır. Bu komplikasyonların en başında Tip 2 diyabetes mellitus gelmektedir. Glikozile Albümin (GA) diyabetin kısa süreli regülasyonunun takibinde ve komplikasyonlarla ilişkisini gösterilmesinde kullanılan HbA1c'ye alternatif olarak gösterilen önemli bir markırdır. Bu markırın HbA1c'nin yerini alabileceğini belirten çalışmalar olsa da bir takım dezavantajları olduğunu öne süren düşünceler de bulunmaktadır. Bunlardan birisi de obeziteye bağlı oluşan subklinik inflamasyona sekonder Glikozile Albümin düzeylerinin olması gerekenden daha düşük bulunmasına yönelik düşüncelerdir. Biz de normal popülasyonda obeziteye bağlı komplikasyonlar oluşmadan ortaya çıkan subklinik inflamasyonun Glikozile Albümin düzeylerinde düşmeye sebep verdiğini, böylece beden kitle indeksi artmış diyabetiklerde olması gerekenden düşük bulunarak kullanımının kısıtlandığını göstermeyi amaçladık. Ayrıca bu markırın hastaların çeşitli demografik ve biyokimyasal parametreleri ile ilişkisini araştırmayı da amaçladık.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya hastanemiz polikliniklerine başvuran 18 yaş üzeri çalışma için onamı alınmış, kooperasyon ve oryantasyonu yeterli olan, beden kitle indeksi normal, diyabeti olmayan 49 gönüllü ve beden kitle indeksi artmış (fakat morbid obez olmayan) diyabeti olmayan 52 gönüllü dahil edildi. 101 kişiden ilave olarak alınan kan örnekleri santrifüj edildi ve bu örneklerden uygun kit temin edildikten sonra Glikozile Albümin düzeyleri çalışıldı. Gebeler, akut infeksiyon, akut vasküler olay, malignite hikayesi olanlar ile kooperasyon ve oryantasyonu yetersiz hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Bulgular: Yaş ortalamaları $29,5\pm 4,8$ olan 51 kadın, 50 erkek toplam 101 kişi çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya katılan hastaların beden kitle indeksi ortalamaları $25,5\pm 4,4$ idi. Hastaların ortalama Glikozile Albumin düzeyi ise $252,0\pm 34,8$ umol/L olarak saptandı. Çalışmamızdaki tüm hasta grupları değerlendirildiğinde beden kitle indeksi artmış vaka grubu hastalarında, beden kitle indeksi normal kontrol grubuna göre Glikozile Albümin seviyeleri anlamlı olarak daha düşük saptandı. Ayrıca vaka grubunda CRP değeri, sedimentasyon değeri kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti. Vaka grubunda albümin değeri, GA/HbA1c değeri kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşüktü. Vaka ve kontrol grubunda bakılan WBC değeri, mikroalbumin/kreatinin değeri anlamlı farklılık göstermedi.

Sonuç: Çalışmamız sonucunda kısa süreli diyabet regülasyonu ve diyabetik komplikasyonlarla ilişkisi gösterilen Glikozile Albümin'in beden kitle indeksi artmış grupta düşük bulunduğu gösterilmiştir. Ayrıca CRP, sedimantasyon gibi akut faz reaktanlarının da beden kitle indeksi artmış grupta arttığı gözlenmiştir. Bu sebeple beden kitle indeksi artmış hastalarda daha herhangi bir hastalık ortaya çıkmadan subklinik inflamasyonun başladığı gösterilmiş olup, Tip 2 DM'li hastaların büyük kısmının beden kitle indeksinin artmış olduğu da göz önünde bulundurulursa Glikozile Albumin kullanımının kısıtlı olacağı kanaatine varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Diyabet, Glikozile Albümin, Obezite, Subklinik İnflamasyon.



SUMMARY

Aim: Obesity is being above the ideal values of an individual determined to that individual's weight, height, gender and racial characteristics. Obesity, defined by the World Health Organization (WHO) as abnormal or excessive accumulation of fat in the adipose tissues to a degree that would deteriorate health, has many complications. Type 2 diabetes mellitus is the most common of these complications. Glycated Albumin (GA) is an important marker as an alternative to HbA1c which is used to monitor the short-term regulation of diabetes and to demonstrate its association with complications. Although there are some studies indicating that this marker can replace HbA1c, there are some arguments that reflect some disadvantages of its use. One of the arguments asserts that lower levels of Glycated Albumin might be seen secondary to subclinical inflammation due to obesity. We aimed to show that, in normal population subclinical inflammation before the complications of obesity develops causes a decrease in Glycated Albumin levels, so its use is restricted in diabetics with high body-mass-index since it is found decreased in them already. We aimed to show that, subclinical inflammation in the normal population without obesity-related complications leads to a decrease in Glycated Albumin levels, and since it is found lower than normal in diabetics with high body-mass-index, this causes a restriction in its use. In addition, we aimed to investigate the relationship of this marker with various demographic and biochemical parameters of patients.

Materials and Methods: In this study, among people applied to outpatient clinics of our hospital, 49 volunteers with older than 18 years of age, adequate cooperation and orientation, normal valued body mass index, no history of diabetes, and 52 volunteers with increased body mass index (but not morbid obesity or diabetes) were included. Their informed consents were obtained. The blood samples of these 101 patients were centrifuged and Glycated Albumin levels were studied after obtaining the appropriate kit. Pregnant women, acute infection, acute vascular event, patients with a history of malignancy and inadequate cooperation and orientation were excluded from the study.

Findings: A total of 101 patients (51 female, 50 male) with a mean age of 29.5 ± 4.8 were included in the study. The mean body mass index of the patients included in the study was 25.5 ± 4.4 . The mean Glycated Albumin level of the patients was 252.0 ± 34.8 $\mu\text{mol} / \text{L}$. When all patient groups in our study were evaluated, it is found that when compared to control group patients with normal body mass index, Glycated Albumin levels were significantly lower in case group patients with higher body mass index. In addition, CRP and sedimentation value were significantly higher in the case group than the control group. In the case group,

albumin value and GA / HbA1c was significantly lower than the control group. The WBC and microalbumin / creatinine values were not significantly different in case and control groups.

Result: As a result of our study, Glycated Albumin associated with short-term diabetes regulation and diabetic complications has been shown to be low in the case group with higher body mass index. It was also observed that acute phase reactants such as CRP and sedimentation increased in the group with increased body mass index. Therefore, it has been shown that in patients with increased body mass index, subclinical inflammation begins without any disease starts to develop. It is concluded that, considering that the body mass index of the majority of patients with type 2 DM is increased, the use of Glycated Albumin is thought to be limited.

Key words: Diabetes, Glycated Albumin, Obesity, Subclinical Inflammation.

1.GİRİŞ

Obezite, enerji yoğunluğu fazla besinlerin aşırı tüketilmesine bağlı gelişen ve enerji alımı ile harcanması arasındaki dengenin bozulmasından kaynaklanan bir durumdur (1). Prevelansı giderek artan obezite günümüzde toplum sağlığı açısından önemli bir sağlık sorunudur.

Obezitenin Tip 2 diabetes mellitus, dislipidemi, insülin direnci, polikistik over sendromu ve metabolik sendrom gibi hastalıklarla olan ilişkisi yapılan klinik çalışmalarla ortaya konmuştur (2).

Obezitenin gittikçe yaygınlaşması ile dünya çapında Tip 2 DM'nin daha hızlı artması beklenmektedir. Artan Tip 2 DM'de hiperglisemi maruziyeti ile gerek mikrovasküler gerekse makrovasküler komplikasyonların oluşumuna sebebiyet verecektir.

Obezite ve onun oluşturduğu başta Tip 2 diabetes mellitus olmak üzere bütün komplikasyonlar oluşturduğu mortalite ve morbidite yanısıra ülke ekonomileri için de ciddi bir yük konumundadır. Bu sebeple obezite ve diyabet ile ilgili bilgi verici moleköl arayışları devam etmektedir.

Klinik pratikte, HbA1c, DM'de glukoz monitörizasyonu için bir referans testi olarak kullanılır ve aynı zamanda bir teşhis aracıdır (3). Bununla birlikte, kullanımını sınırlayan bazı dezavantajlar vardır. Bu sebeple HbA1c için alternatif laboratuvar testleri araştırılmaya başlanmıştır.

Glikozile Albümin (GA), HbA1c'nin kullanımının kısıtlandığı durumlarda güvenle kullanılabilir. HbA1c'nin uzun vadeli formasyonundan farklı olarak GA yaklaşık 2 ila 4 haftalık bir sürede oluşur (4). Bu özellik, glikoz seviyelerindeki hızlı değişimlere GA duyarlılığını arttırır (5).

GA, ortalama glisemiye göstermek ve aynı zamanda glisemik değişkenliği ve postprandial glukoz düzeylerini HbA1c'den daha uygun olarak değerlendirmek için kullanılabilir (4,6)

Ayrıca birçok çalışma sonucunda GA, hem tip 1 hem de tip 2 DM'de mikrovasküler komplikasyonları öngörmektedir. Bununla birlikte, makrovasküler sonuçlarla ilgili olarak, GA sadece tip 2 DM'de iyi bir gösterge gibi görünmektedir.

Kısa dönemli kan şekeri regülasyonu ve diyabetik komplikasyonlarla ilişkisi kuvvetli şekilde gösterilmiş olan GA'nın HbA1c'ye bazı yerlerde üstünlükleri bulunsa da özellikle beden kitle indeksi artmış gruplarda kullanımının sınırlı

olduğuna dair bir takım veriler bulunmaktadır. (4,7,8). Bu durumdan obezitenin daha Tip 2 DM oluşmadan başlattığı subklinik inflamasyon sorumlu tutulmaktadır.

GA'nın özellikle diyabet ve komplikasyonları ile ilgili çalışmalar olmakla birlikte yaptığımız literatür taramasında GA ve normal popülasyonda beden kitle indeksi artışı ile ilişkisini konu alan çok fazla araştırma olmadığı görüldü.

Bu bilgiler doğrultusunda diyabetin kısa süreli regülasyonu ve komplikasyonlarıyla yakın ilişkisi olan GA'nın normal sağlıklı popülasyonda beden kitle indeksi artışı ile değişimini izlemeyi, hastanın çeşitli demografik ve biyokimyasal parametreleri ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.



2.GENEL BİLGİLER

2.1 OBEZİTE

2.1.1 Obezitenin Tanımı ve Önemi

Obezite, enerji yoğunluğu fazla besinlerin aşırı tüketilmesine bağlı gelişen ve enerji alımı ile harcanması arasındaki dengenin bozulmasından kaynaklanan bir durumdur (1). Obezite Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından “yağ dokularında sağlığı bozacak derecede anormal veya aşırı miktarda yağ birikimi” şeklinde tanımlanmıştır. Vücut yağ oranının artmasına bağlı endokrin ve metabolik değişikliklerle seyreden obezite, multifaktöriyel, kompleks bir hastalıktır (9). Obezitede genetik ve çevresel faktörlerin büyük oranda rolü olduğu düşünülse de etiyoloji tam olarak aydınlatılamamıştır. Prevelansı giderek artan obezite günümüzde toplum sağlığı açısından önemli bir sağlık sorunudur. Özellikle gelişmiş ülkelerde sedanter yaşam, fast-food beslenme alışkanlığı gibi sebepler ön plandadır. Kilo vermekle birçok morbidite ve mortalitenin azalması, obezitenin tedavi edilmesi gereken önemli bir sağlık sorunu olduğunu göstermektedir (10).

Obezitenin tanınmasında ve belirlenmesinde basit bir gözlem genelde yeterlidir. Bununla birlikte sınıflayabilmek ve obezitenin tipini belirlemek için sıklıkla beden kitle indeksi (BKİ) ve bel çevresi ölçümü yapılmaktadır. BKİ, kilogram cinsinden vücut ağırlığının, metre cinsinden boyun karesine bölünmesiyle (Vücut ağırlığı/boy²) hesaplanır ve birimi kg/m²’ dir.

Tablo 1: BKİ ile ilgili yetişkin normal, fazla kilolu ve obezitenin Uluslararası Sınıflandırması (9)

Sınıflandırma	BKİ (kg / m ²)
Zayıf	18,5 kg/m ² ve altı
Normal	18,5- 24,9 kg/m ² arasında
Fazla kilolu	25- 29,9 kg/m ² arasında
I. Derece obez	30- 34,9 kg/m ² arasında
II. Derece obez	35- 39,9 kg/m ² arasında
III. Derece (morbid) obez	40 kg/m ² ve üzerinde

Beden kitle indeksi ile toplam vücut yağı tahmin edilirken, bel çevresi ölçümü ile bölgesel dağılım hakkında fikir sahibi olunur. Bel çevresinin erkeklerde 102 cm ve kadınlarda 88 cm'den fazla olması abdominal bölge yağlanmasını göstermekte bu durum kardiyovasküler hastalık riskinde belirgin artışı da beraberinde getirmektedir (11).

Bel-kalça oranı tespiti de obez hastalarda önemlidir. Bel çevresi ile kalça çevresi oranlanarak hesaplanır. Bel- kalça oranının 0.76-0.80 arası olması normal, 0.81-0.86 arası olması orta derecede obezite, 0.86'ın üstünde olması da şiddetli obezite olarak değerlendirilir (12).

Obez hastaların kilo vermesi mortalite ve morbidite azaltılması açısından son derece önemlidir. Vücut ağırlığındaki %10'luk bir azalma dahi risk faktörlerinin belirgin olarak azalmasını sağlar. Örneğin; yağ dokusundaki 1 kg'lık azalma sistolik kan basıncında 2 mmHg, diyastolik kan basıncında ise 1 mmHg kadarlık bir düşme sağlar ki, bu sonuç antihipertansif bir ilacın sağladığı kadar düşme anlamına gelir. Kilo vermek kadar verilen kilonun idamesinin sağlanması da tedavinin başarısı açısından çok önemlidir. Çünkü kilo veren kişilerin %95'inden fazlası tekrar kilo almaktadır. Kilonun korunması uzun süreli davranış değişikliğine, fiziksel aktivitenin artırılmasına ve dengeli beslenmeye bağlıdır. Buna yönelik olarak tedavide esas nokta enerji alımının azaltılması ve enerji harcanmasının artırılmasıdır. Obezite tedavisinde beslenme tedavisi, fiziksel aktivite, davranış tedavisi, ilaç tedavisi ve cerrahi tedavi gibi çeşitli tedavi yöntemleri uygulanmaktadır. (13).

2.1.2. Epidemiyolojik Veriler

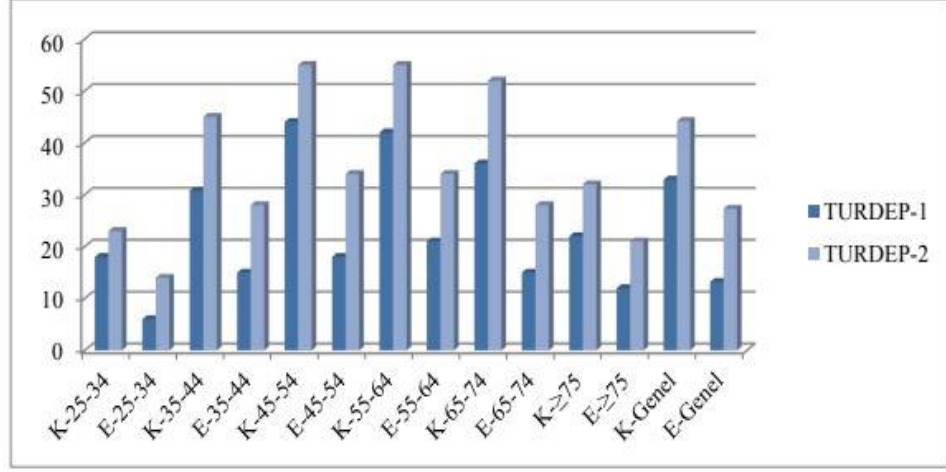
Günümüzde önlenebilir ölümlerin sigaradan sonra ikinci nedeni obezitedir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 1998 deklerasyonunda modernleşme ve ekonomik büyümenin, yaşam standartlarında artışa yol açarak obeziteyi küresel bir epidemi haline getirdiğini, 2002 yılında ise obezitenin 21. yüzyılın en önemli sağlık sorunu olarak kalacağını bildirmiştir.

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 2016 yılında dünyada 18 yaş ve üzeri toplumda kadın popülasyonunun %40' ı ve erkeklerin %39' u aşırı kilolu olarak saptanmıştır. 2008 yılında yapılan bir çalışmaya göre 20 yaş ve üzerinde yaklaşık 200 milyon kadın ve 300 milyon erkek obezdir (14).

2009 yılında Türkiye'de yapılan TURDEP-2 çalışmasına 26.499 kişi katılmıştır. Obezite prevalansına bakıldığında obez nüfus % 31.2, Türkiye'ye genellendiğinde ise 15.237.019 kişi obez olarak bildirilmiştir. Bunların % 42.2'si kadın, % 27.3'u erkektir. TURDEP-1 ile kıyaslandığında obezitede artış olduğu gözlenmiştir. Türkiye'de 12 yılda obezite artışı kadınlarda % 34, erkeklerde % 107'dir (15).

Tablo 2: Turdep I' den Turdep II' ye Türkiye'de Obezitenin Dağılımı

(15)



E:erkek, K:kadın

TÜİK Sağlık Araştırması 2016 verilerine göre ülkemizde 15 yaş ve üstü obez bireylerin oranı, 2016 yılında %19,6 olduğu gözlenmiştir. Cinsiyet ayrımında bakıldığında; 2016 yılında kadınların %23,9'unun obez, %30,1'inin ise fazla kilolu olduğu görülmüştür. Erkeklerin ise %15,2'sinin obez, %38,6'sının ise fazla kilolu olduğu gözlenmiştir.(16).

2.1.3. Obezite Etiyolojisi

Obezite, multifaktöriyel ve kompleks bir etiyolojiye sahiptir (17). Alınan enerjinin harcanan enerjiden fazla olması durumunda, harcanamayan enerji vücutta yağ olarak depolanmakta ve obezite oluşumuna neden olmaktadır. Fiziksel aktivite azlığı, aşırı ve yanlış beslenme obezite oluşumunda en önemli etkenler olarak kabul edilmektedir (18) .

Yapılan araştırmalar yaş, cinsiyet gibi demografik faktörlerle, eğitim düzeyi, medeni durum gibi sosyokültürel faktörler yanında, sigara ve alkol tüketimi gibi yaşam tarzı faktörlerinin de obezite için risk faktörü olduğunu göstermektedir. Bunun dışında genetik, çevresel, nörolojik, fizyolojik, sosyokültürel ve psikolojik pek çok faktörün etkileşimi obezite oluşumuna katkıda bulunmaktadır (19) .

2.1.3.1. Yaş

Yaşla birlikte bazal metabolizma hızı da yavaşlamaktadır. Bu sebeple enerji harcanmasının azalması ve enerji alımının bunu dengeleyememesi sonucu yaş arttıkça vücut ağırlığı da artmaktadır (20).

2.1.3.2. Cinsiyet

Şişmanlık her iki cins için de söz konusu olmakla birlikte kadınlarda daha sık görülmektedir (21).

2.1.3.3. Sosyo kültürel- sosyo ekonomik durum

TURDEP çalışmasında obezite sıklığının kentsel alanlarda yaşayanlarda, kırsaldaki gruptan daha fazla olduğu görülmüştür. Eğitim düzeyi düşük gruplar ve dar gelirlili gruplarda obezite prevalansının daha yüksek olduğu saptanmıştır (22).

2.1.3.4. Beslenme alışkanlıkları

Aşırı yeme, daha çok yağlı ve şekerli besinleri tercih etme, düzenli üç öğün yemek yenilmemesi, sürekli atıştırma alışkanlığı, tüketilen gıdaların kalori yoğunluğu, porsiyonların büyük olması ve hızlı yemek yeme şişmanlığa yol açan beslenme alışkanlıkları arasında sayılabilmektedir.

2.1.3.5. Genetik faktörler

Multifaktöriyel bir hastalık olan obezitede, kalıtımın rolünün olduğunu destekleyen en önemli bulgular monozigotik ikizlerde beden kitle indeksi ile yapılan çalışmalardan elde edilmiştir. Bu araştırmalarda, monozigotik ikizlerde bulunan uyumun dizigotik ikizlerdekinden yüksek olması kalıtımın etkisini göstermektedir. Kopelman, Finer, Fox ve arkadaşlarının çalışmasında (2003) obezitenin % 40 oranı ile genetik geçiş gösterdiği bulunmuştur (23). Ayrıca, ailesel eğilim de obezitenin en güçlü genetik komponentidir. Kalıtım etmenini incelerken aile içi ortamı bu etmeden ayrı tutmak oldukça zordur. Anne ve babanın herhangi birisinin şişman oluşu ile çocukta şişmanlık riskinin % 40'a, her ikisinin de şişmanlığı ile % 80'e çıkması kalıtsal etki ile aile içi beslenme düzeninin şişmanlığa eğilim yarattığı tezini doğrulamaktadır (21).

Ek olarak leptin, leptin reseptörü, proopiomelanokortin prohormonu (POMC) kodlayan genler, melanokortin4-reseptör genleri mutasyonları da obeziteye eğilimi arttırmaktadır.

2.1.3.6. Sigaranın bırakılması ve alkol alışkanlığı

2.1.3.7. Hormonal ve metabolik faktörler

Yeme isteği ve yemeyi durdurma hipotalamusta hormonal ve sinirsel mekanizmaların etkileşimiyle düzenlenir. Hormonal sinyaller iştah uyarıcı ve iştah engelleyici iletişim sistemlerinin aktiviteleri üzerinde etkinlik gösterirler (24).

Şişmanlarda hiperinsülinizm ve hiperkortisizm vardır. Hiperinsülinizm açlığı kamçılayan ve aşırı yemeyi arttıran bir olaydır.

2.1.3.8. Psikolojik faktörler

Anksiyete, depresyon, olumsuz ruh hali ve sıkıntı gibi psikolojik sorunların bireylerde şişmanlığın gelişmesinde önemli faktörler olduğu düşünülmektedir (25).

2.1.3.9. Bazı endokrin hastalıklar

Metabolik sendrom, diyabetes mellitus, hipotiroidi, polikistik over sendromu, Cushing sendromu gibi endokrin hastalıklar obeziteye sebep olmaktadır.

2.1.3.10. İlaçlar

Bazı antipsikotikler, antidepresanlar, antiepileptik ilaçlar, insülin, steroid hormonlar, sülfonilürelerin vücut ağırlığını arttırdığı bilinmektedir.

2.1.4. Obeziteye Eşlik Eden Hastalıklar ve Obezitenin Komplikasyonları

2.1.4.1. Obezitenin Endokrin ve Metabolik Komplikasyonları

Obezite'nin Tip 2 diyabetes mellitus, dislipidemi, insülin direnci, polikistik over sendromu ve metabolik sendrom gibi hastalıklarla olan ilişkisi yapılan klinik çalışmalarla ortaya konmuştur (2).

Obezite, insülin direnciyle başlayan, abdominal obezite, glukoz intoleransı/diyabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği ölümcül bir endokrinopatini olan metabolik sendromun bir bileşenidir (26).

Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (26)

- Abdominal obezite (bel çevresi: erkeklerde ≥ 94 cm, kadınlarda ≥ 80 cm) ve aşağıdakilerden en az ikisi
 - Trigliserid ≥ 150 mg/dl
 - HDL: erkekte <40 mg/dl, kadında <50 mg/dl
 - Kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg
 - Açlık kan glukozu ≥ 100 mg/dl veya Tip 2 DM

Yapılan bir çalışmada obezitenin kadınlarda HDL düzeyinde azalmaya, erkeklerde trigliseridlerde artış ve HDL kolesterol düzeyinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (27).

İspanya'da yapılan bir çalışmada, aşırı kilolu ve obez kadınlarda polikistik over sendromu prevalansının % 28,3 olduğu ve bu oranın zayıf kadınlarında % 5,5 olduğu gösterilmiştir (28).

2.1.4.2. Kardiyovasküler Sistem Komplikasyonları

Obezite, miyokard enfarktüsü, anjina pectoris, konjestif kalp yetmezliği, serebrovasküler hastalık, hipertansiyon ve atriyal fibrilasyonu da içeren kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür (2).

2.1.4.3. Solunum Sistemi Komplikasyonları

Obezite, diyaframın, akciğerlerin ve göğüs boşluğunun mekanik sıkışmasına neden olur ve bu da kısıtlayıcı pulmoner hasara neden olabilir. Vücutta biriken fazla yağ, solunum sistemi uyumluluğunu azaltır, pulmoner direnci artırır ve solunum kaslarının kuvvetini azaltır. Ayrıca obezite oluşturduğu sistemik inflamasyon nedeniyle akciğer fonksiyonlarını olumsuz etkiler. Astım, obstrüktif uyku apnesi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, obezite-hipoventilasyon sendromu gibi hastalıkların etyolojisinde rol oynar (29).

2.1.4.4. Sindirim Sistemi Komplikasyonları

Gastroözofageal reflü hastalığı, gastroözofageal motilite bozukluğu, eroziv gastrit, safra taşları ve non alkolik steatohepatoz, konstipasyon, hemoroid gibi hastalıklar doğrudan vücut ağırlığı ve abdominal adipozite ile ilişkilidir (30).

2.1.4.5. Obezite Kanser İlişkisi

Obezite ile bazı kanser türleri arasında ilişki olduğuna dair önemli kanıtlar vardır. Bu kanser türleri; safra kesesi kanseri, özofagus adenokarsinomu, tiroid kanseri, böbrek kanseri, rahim kanseri, kolon kanseri ve meme kanseridir. Kilo vermeye kanser insidansının ve mortalitenin azaldığının tespit edilmesiyle bu ilişki daha da güçlenmiştir. Bununla birlikte, bu kanserleri obeziteye bağlayan altta yatan mekanizma net olmamakla birlikte rahim ve meme kanserlerinde obez kadınlarda yağ dokusundan sentezlenen yüksek östrojen düzeylerinin etkisi olabileceği düşünülmektedir (31).

2.1.4.6. Kas-İskelet Sistemi Komplikasyonları

Obezitenin kas iskelet sistemi üzerindeki en önemli etkisi osteoartrit'tir. Osteoartrit, hareketliliğin azalmasına ve yaşam kalitesinin olumsuz etkilenmesine neden olur. Osteoartrit patogenezi hem ekleme aşırı ağırlık yüklenmesi hem de hormon ve sitokin düzensizliği ile ilgilidir. Obezite ayrıca artroplastik uygulamasının önde gelen bir nedenidir ve operatif komplikasyon riskini de belirgin arttırmaktadır (32).

2.1.4.7. Psikolojik Komplikasyonlar

Obezitenin de içinde bulunduğu tıbbi kronik hastalıklar birçok psikolojik sorunu da beraberinde getirmektedir. Bunlar, depresyon, benlik saygısında azalma, onayı ve sevgiyi kaybetme, beden üstünde kontrolü yitirme, yaralanma, suçluluk korkuları ve acıdır. Ayrıca bunlar kilo kaybının ve kaybedilen kilonun korunmasının üzerindeki psikolojik engelleri de meydana getirmektedir. (33).

Depresyon ve diğer psikolojik problemler obez hastalarda diyabet, hipertansiyon, dislipidemi gibi tıbbi komplikasyonlara nazaran daha az önemsenmekte ve çoğu zaman maalesef göz ardı edilmektedir.

2.1.5. Obezitenin Tedavisi

Obezitenin tedavisine yönelik tıbbi yaklaşımlar, diyet düzenlenmesi, fiziksel aktivitenin artırılması, davranışçı tedavi, farmakoterapi ile bunların kombine biçimde uygulanması ve son çare olarak da cerrahi tedaviyi içine alır.

Pek çok komplikasyona ve mortalite artışına neden olan bir hastalık olan obezitenin tedavisi önemlidir. Obezite tedavisinde amaç, obeziteye ilişkin mortalite ve morbidite risklerini azaltmak, bireye yeterli ve dengeli beslenme alışkanlığı kazandırmak ve yaşam kalitesini yükseltmektir. Obezite tedavisinde vücut ağırlığının 6 aylık dönemde % 10 azalması, obezitenin yol açtığı sağlık sorunlarının önlenmesinde önemli yarar sağlamaktadır. Ancak kilo veren kişilerin sadece % 5'i ulaştıkları kiloyu koruyabilmekte, maalesef hastaların büyük bir çoğunluğu ise tekrar kilo almaktadır.

2.2. DİABETES MELLİTUS

2.2.1. Tanım

Diyabet, insülin eksikliği veya insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığıdır (34). Diyabet kronik bir hastalık olmakla birlikte iyi tedavi edilmediği zaman hastalığa makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonların eklenme olasılığı artar (35). Diyabetle ilişkili metabolik bozukluklarda primer rol oynayan etken yetersiz insülin etkisi iken hastalıkla ilişkili komplikasyonlarda en önemli rolü olan etken hiperglisemidir (36).

2.2.2. Epidemiyoloji

DM tüm dünyada yaygın olarak görülen kronik ciddi bir sağlık sorunudur. Tüm dünyada görülmesine rağmen dağılımı coğrafik olarak belirgin farklılık gösterir. Etnik grup ve ırk farkları göze alındığında İskandinav ülkeleri en yüksek insidansa sahipken Japonya'da en düşük insidans görülür. (37).

Yaşam tarzındaki hızlı değişim ile birlikte gelişmiş ve gelişmekte olan toplumların tümünde diyabet prevalansı hızla artmaktadır (38). Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 18 yaş üzerindeki erişkinlerde diyabet prevalansı 1980'lerde % 4.7 iken 2014'te % 8.5'e yükselmiştir (39). Tüm diyabet olgularının % 85-90'ı tip 2 DM'dir (39). Dünyada tip 2 DM prevalansının önümüzdeki on yıl içinde yaklaşık olarak % 40 artarak 150 milyondan 210 milyona ulaşması beklenmektedir (38).

Yapılan çalışmalar ülkemizde obezite ve diyabetin en önemli toplum sağlığı sorunları olduğunu göstermiştir. Bu sebeple gelecek kuşaklarda bu sorunların azaltılabilmesi için obezite ve diyabeti önlemeye yönelik planlar yapılmalıdır (40).

2.2.3. Semptomlar ve Tanı Kriterleri

Diyabetin sık görülen semptomları poliüri, polidipsi, polifaji, noktüri, halsizlik, çabuk yorulma, açıklanamayan kilo kaybı iken, daha az görülen semptomları ağız kuruluğu, tekrarlayan mantar enfeksiyonları, kaşıntı ve bulanık görme şeklinde sıralanabilir (34,41). Hastalar karşımıza direkt olarak diyabetin komplikasyonları ile de gelebilirler.

Diyabet ve glukoz metabolizma bozuklukları için tanı kriterleri tablo-3 de görülmektedir (34):

Tablo 3. Diabetes Mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri (34)

	Aşkar DM	İzole BAG	İzole BGT	BFG+BGT	DM riski yüksek
APG (>8 saat açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2. Saat PG (75 g oral glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Semptomlar	-	-	-	-
Glikolize hemoglobin (HbA1c)***	≥ % 6,5 (≥48 mmol/mol)	-	-	-	%5,7 – 6,4 (39-46 mmol/mol)

* Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile “mg/dl” olarak ölçülür. “Aşkar DM” tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken “izole BAG”, “izole BGT” ve “BAG+BGT” için her iki kriterin bulunması şarttır.** 2006 yılı WHO/IDF raporunda normal APG kesim noktasının 110 mg/dl ve BAG:

110-125 mg/dl olarak korunması benimsenmiştir.*** Standardize metotlarla ölçülmelidir.

DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: Glikozillenmiş hemoglobin A1c, BAG: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose), BGT: Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance), WHO: Dünya Sağlık Örgütü, IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu.

Yukardaki tabloda görülen dört yöntemden herhangi biri ile diyabet tanısı konulabilir. Çok ağır diyabet semptomlarının bulunmadığı durumlar dışında, tanının daha sonraki bir gün, tercihen aynı yöntemle doğrulanması gerekmektedir. Eğer başlangıçta iki farklı test yapılmış ve test sonuçları uyumsuz ise sonucu eşik değerin üstünde çıkan test tekrarlanmalı ve sonuç yine tanısız ise diyabet tanısı konulmalıdır (34).

2.2.4. Sınıflandırma

Diyabet sınıflamasında dört klinik tip yer almaktadır. Bunlardan üçü primer (tip 1 diyabet, tip 2 diyabet ve gestasyonel diyabet), diğerleri ise sekonder diyabet formları olarak bilinmektedir (34).

Tablo 4. Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması (34)

I. Tip 1 diyabet (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan B-hücre yıkımı vardır)	
A. İmmün aracılıklı	
B. İdiyopatik	
II. Tip 2 diyabet (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir)	
III. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM)	
IV. Diğer spesifik diyabet tipleri	
A. β -hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)	E. İlaç veya kimyasal ajanlar • Atipik anti-psikotikler

<ul style="list-style-type: none"> • 20. Kromozom, HNF-4a (MODY1) • 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2) • 12. Kromozom, HNF-1a (MODY3) • 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4) • 17. Kromozom, HNF-1b (MODY5) • 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6) • 2. Kromozom, KLF11 (MODY7) • 9. Kromozom, CEL (MODY8) • 7. Kromozom, PAX4 (MODY9) • 11. Kromozom, INS (MODY10) • 8. Kromozom, BLK (MODY11) • Mitokondriyal DNA • 11. Kromozom, Neonatal DM (Kir 6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu) • Diğerleri <p>B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leprechaunizm • Lipoatrofik diyabet • Rabson-Mendenhall sendromu • Tip A insülin direnci • Diğerleri <p>C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fibrokalkülöz pankreatopati • Hemokromatoz • Kistik fibroz • Neoplazi 	<ul style="list-style-type: none"> • Anti-viral ilaçlar • b-adrenerjik agonistler • Diazoksid • Fenitoin • Glukokortikoidler • a -İnterferon • Nikotinik asit • Pentamidin • Proteaz inhibitörleri • Tiyazid grubu diüretikler • Tiroid hormonu • Vacor • Statinler • Diğerleri (Transplant rejeksiyonunu önlemek için kullanılan ilaçlar) <p>F. İmmun aracılıklı nadir diyabet formları</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anti insülin-reseptör antikoları • “Stiff-man” sendromu • Diğerleri <p>G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alström sendromu • Down sendromu • Friedreich tipi ataksi • Huntington korea • Klinefelter sendromu
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<ul style="list-style-type: none"> • Pankreatit • Travma/pankreatektomi • Diğerleri <p>D. Endokrinopatiler</p> <ul style="list-style-type: none"> • Akromegali • Aldosteronoma • Cushing sendromu • Feokromositoma • Glukagonoma • Hipertiroidi • Somatostatinoma • Diğerleri 	<ul style="list-style-type: none"> • Laurence-Moon-Biedl sendromu • Miyotonik distrofi • Porfiria • Prader-Willi sendromu • Turner sendromu • Wolfram (DIDMOAD) sendromu • Diğerleri <p>H. İnfeksiyonlar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Konjenital rubella • Sitomegalovirus • Koksaki B • Diğerleri (adenovirus, kabakulak)
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

2.2.5. Tip 2 Diabetes Mellitus

Yüksek mortalite ve morbidite nedeni olan Tip 2 DM, prevalansının artması ile giderek daha önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Etyolojide birçok faktör rol oynasa da genetik faktörler ve insülin direnci ile yakından ilişkilidir (42).

Tip 2 DM, diyabetin en yaygın formudur. Tüm diyabetli hastaların % 90-95'ini oluşturmaktadır. İnsülin sekresyonunda ve insülinin etkinliğinde ortaya çıkan bozuklukla karakterize bir hastalıktır. Tip 2 DM' de insülin eksikliğinden ziyade insülin fazlalığı ve insülin direnci görülür (43).

2.2.5.1. Tip 2 DM'nin Genel Özellikleri

Klasik bilgi olarak genelde 30 yaş sonrası ortaya çıkmasına karşın obezite artışının sonucu olarak özellikle son 10-15 yılda çocukluk veya adolesan çağlarında ortaya çıkan tip 2 diyabet vakaları artmaya başlamıştır (34). Güçlü bir genetik yatkınlık söz konusudur. Ailede genetik yoğunluk arttıkça, sonraki nesillerde diyabet riski artmakta ve hastalık daha erken yaşlarda ortaya çıkmaya başlamaktadır. Hastalar sıklıkla obez veya fazla kiloludur. [Beden Kitle İndeksi >25 kg/m²]. Başlangıçta olmayan diyabetik ketoasidoz, uzun süreli hiperglisemik seyirde ve β -hücre rezervinin azaldığı ileri dönemlerde görülebilir (34). Hastalık genellikle sinsi başlangıçlıdır. Pek çok hastada başlangıçta hiçbir semptom yoktur. Ancak bazı

hastalar bulanık görme, ellerde, ayaklarda uyuşma-karınçalanma, ayak ağrıları, tekrarlayan mantar infeksiyonları ve yara iyileşmesinde gecikme nedeniyle hekime başvurabilir (34).

2.2.5.2. Tip 2 DM'nin Fizyopatolojisi

Tip 2 DM, yaşlanma, genetik faktörlerle ilişkili bozulmuş insülin sekresyonu ve insülin direnciyle birlikte obezite, aşırı yemek yeme, fiziksel inaktivite ve stres gibi yaşamsal faktörlerin kombinasyonu sonucu oluşur (44). Tip 2 DM gelişimine neden olan temel bozukluk, bozulmuş insülin salınımı ve yağ, kas, karaciğer gibi periferik dokularda oluşan insülin direncidir. İnsülin direnci varlığında başta β hücreleri insülin üretimini arttırarak normal glukoz toleransını korumaya çalışır. Ancak bir süre sonra β hücre fonksiyonunda ve β hücre kitlesinde kademeli azalma nedeniyle insülin sekresyonunda azalma meydana gelir. Bu durum kronik hiperglisemiye neden olur. Kronik hipergliseminin gelişmesi, beta-hücre fonksiyonunu ve insülin sekresyonunu daha da bozar. Buna ek olarak, hem karaciğer üzerindeki bozulmuş insülin etkisine, hem de aşırı glukagon salgısına ve artmış inkretin etkiye bağlı olarak artmış hepatik glukoz üretimi, tip 2 diyabet patofizyolojisinde önemli bir rol oynamaktadır (45,46).

2.2.5.3. Tip 2 DM İçin Risk Faktörleri

40 yaş üzerinde olup aşağıdaki risk faktörlerinden bir ya da birkaçı bulunan kişiler diyabet açısından artmış risk altındadır. (47).

- Ailede diyabet hikayesi
- Fiziksel inaktivite
- Fazla kilolu veya obez bireyler
- Yüksek riskli etnik grup mensubu
- Prediyabet
- Hipertansiyon
- HDL kolesterol <35 mg/dL ve trigliserid >250 mg/dL
- Kardiyovasküler hastalık
- Polikistik over sendromu (PKOS)
- Gestasyonel diyabet hikayesi
- 4 kilonun üzerinde bebek doğurma öyküsü

-İnsülin direnci ile ilişkili durumlar (non-alkolik steatohepatit, akantozis nigrikans)

-Şizofreni, atipik antipsikotik ve antidepresan ilaçların kullanımı

-Başta böbrek olmak üzere solid organ transplantasyonu yapılmış olan kişiler

2.2.5.4. Tip 2 DM' un Komplikasyonları

Diyabetin komplikasyonları da, hastalığın kendisi gibi yakın takip gerektirir. Son dönem böbrek yetmezliği ve körlüğün en sık nedeni diyabettir (43). Tanı anında hastaların %20'sinde diyabetik retinopati ve mikroalbuminüri, %30'unda hipertansiyon, yarısından çoğunda dislipidemi ve tamamına yakınında damar hasarı görülmektedir. Tip 2 DM' nin komplikasyonları iki grupta incelenmektedir (48):

A. Akut (metabolik) komplikasyonlar: Hiperosmolar non-ketotik koma, diyabetik ketoasidoz, laktik asidoz, hipoglisemi.

B. Kronik (dejeneratif) komplikasyonlar

1. Mikrovasküler komplikasyonlar: Diyabetik nefropati, diyabetik retinopati, diyabetik nöropati.

2. Makrovasküler komplikasyonlar: Koroner arter hastalığı (KAH), periferik damar hastalığı, serebrovasküler hastalık.

3. Diğer kronik komplikasyonlar: Gastrointestinal (gastroparezi, diyare), genitoüriner (üropati, cinsel işlev bozukluğu), enfeksiyöz, dermatolojik, katarakt, glokom.

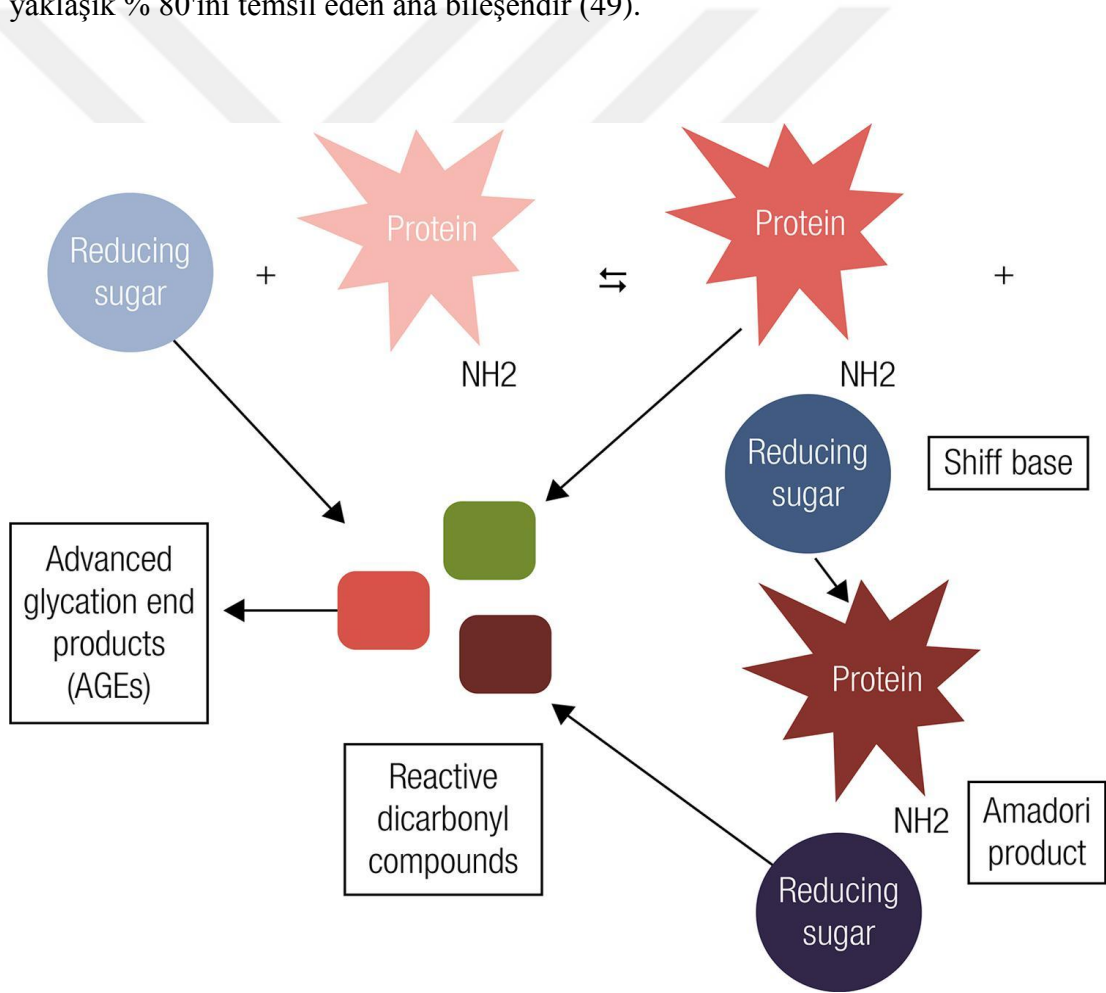
2.3. GLİKOZİLE ALBÜMİN

2.3.1. Glikozile Albümin'in Biyokimyasal Özellikleri ve Glikasyonun Biyolojik Etkisi

Albumin, 667 kDa'lık yüksek molekül ağırlıklı bir protein olup, 585 amino asit, 17 disülfür köprüsü ve bir helis yapısına bağlı 3 homolog alan (domain) içeren tek bir polipeptit zincirinden oluşur (49). 3,0 ile 5,0 g / dL arasındaki konsantrasyonlar ve 14 ila 20 günlük bir yarı ömrü ile kandaki toplam proteinlerin yaklaşık % 60'ını temsil eden ana plazma proteindir (49,50). Albümin yapısı, pH ve kan ozmotik basıncının korunması gibi fizyolojik işlevlerini gerçekleştirmeyi kolaylaştırır. Ayrıca albümin, güçlü bir antioksidan ve metabolik ürünlerin, iyonların, besinlerin, ilaçların, hormonların ve yağ asitlerinin ana taşıyıcısı görevini üstlenir (51).

Diğer proteinlere benzer şekilde, albümin fizyolojik bir glikasyon sürecinden geçer (52). Tanım gereği, glikasyon, indirgeyici bir şekerin, serbest bir amino

grubuna, tipik olarak proteinler içinde mevcut olan lizin veya arginin'e eklendiği, ayrıca Maillard reaksiyonu olarak da adlandırılan enzimatik olmayan spontan bir reaksiyondur (Şekil-1) (49,51). Bu reaksiyonun ilk adımı, bir asiklik karbonhidratın karbonil bir grubunun N-terminal amino asitle bağlanmasıyla oluşturulan Schiff bazı olarak bilinen stabil olmayan ve tersine çevrilebilir bir ürünün oluşmasını içerir (50). Bu ara ürün, konformasyonunda bir değişikliğe uğrayabilir ve Amadori ürünü olarak bilinen stabil ve geri döndürülemez bir ketamin ile sonuçlanabilir (53). Oluşan ana Amadori katkı maddesi, albümin içinde bulunan 59 lizin bölgelerinde meydana gelebilen glukoz ve lizin arasında bir tepkime olan fruktozizindir (49). Bununla birlikte, lizin 525, hem in vivo hem de in vitro deneylerde kanıtlanan en büyük albümin glikasyon alanı olarak tanımlanmıştır (54,55). Proteinlerin enzimatik olmayan glikasyonu ile oluşturulan ketamin seti kimyasal olarak fruktozamin olarak adlandırılır. Serum fruktozaminleri arasında GA, plazmadaki toplam glikasyonun yaklaşık % 80'ini temsil eden ana bileşendir (49).



Şekil 1: Maillard reaksiyonu: İlk glikasyon aşamasında, bir indirgen şeker ve plazma proteinlerinin polipeptit zincirinde bulunan serbest amin grubu arasındaki bir reaksiyon ile Schiff bazı üretilir ve ardından bir yeniden düzenleme Amadori ürünü verir. Takip eden aşamalarda, Schiff bazı ve Amadori ürünlerinin degradasyonunun yanı sıra, şeker oto-oksidasyonu,

ilerlemiş glikasyon son ürünlerinin (AGE'lerin) öncüleri olarak bilinen reaktif dikarbonil bileşiklerini oluşturmaktan sorumludur. (49,51).

Glukoz konsantrasyonu ve protein ve şeker arasındaki maruz kalma süresi, proteinin ömrü boyunca gerçekleştirilen glikasyonlar için belirleyici faktörlerdir. Başka bir deyişle, glikasyon, hipergliseminin derecesine ve süresine bağlıdır (53). Albumin gibi hücre dışı proteinler, Amadori yeniden düzenlemelerine, Hb gibi hücre içi proteinlere göre daha duyarlı olabilir (49). Bu, plazma glikozuna doğrudan maruz kalan plazmatik proteinlerden kaynaklanır. Bu özellikler, hemoglobinkinden yaklaşık 9 ila 10 kat daha büyük albümin glikasyon oranlarındaki farklılıkları haklı çıkarabilir (56). Bununla birlikte, Ueda ve Matsumoto tarafından yapılan in vitro deneyde, GA'nın, sağlıklı gönüllülerden alınan örneklerde bilinen ve eşit konsantrasyonlarda glikoz eklendikten sonra, HbA1c'den yaklaşık 4,5 kat daha fazla olduğu kanıtlanmıştır. Bu bulgular, aynı in vitro glikasyon koşullarında bile, GA'nın HbA1c'den daha hızlı üretildiğini göstermiştir (51).

İlerlemiş glikasyon aşamalarında, glikozlu proteinlere ilişkin ek oksidatif ve geri döndürülemez olaylar meydana gelir ve bunlar, ilerlemiş glikasyon son ürünleri olarak bilinen stabil ve heterojen bileşikler üretir (AGEs - Şekil 1). AGE'lerin oluşumu normal bir süreç olmakla birlikte, DM'li hastalarda tipik hiperglisemi koşulları, üretim oranlarını arttırmaktadır (57). AGE'lerin reseptörleri, makrofajlar, kas, endotelial ve glial hücreler gibi farklı dokulardaki hücrelerde bulunurlar (58). Bunlar, immünoglobulin süper ailesinin membran molekülleri, bileşenleri olarak ifade edilirler ve oksidatif stresi indükleyen ve nükleer faktör- κ B'nin (NF- κ B) aktivasyonu ile inflamatuvar bir kaskadı başlatan sinyal transdüksiyon reseptörleri olarak hareket ederler. NF- κ B, interlökin-1, interlökin-6, interlökin-8 ve tümör nekroz faktörü-alfa gibi pro-inflamatuvar moleküllerin gen transkripsiyonunu ve ayrıca vasküler hücre adezyon molekülü-1 ve hücreler arası adezyon molekülü-1'i modüle eder (57). Bu kaskatın bir sonucu olarak, DM'deki patogeneze ve uzun süreli komplikasyonlarla doğrudan ilişkili olan reaktif oksijen türlerinin artan üretimi vardır (52,58). Kisugi ve ark. hiperglisemi semptomları nedeniyle bir aydır hastanede yatan DM'li bir hastadan alınan numuneleri değerlendirmiş ve tedaviyle AGE'lerin oluşmasının GA düzeylerinin azalmasıyla birlikte büyük ölçüde azaldığını göstermiştir (55).

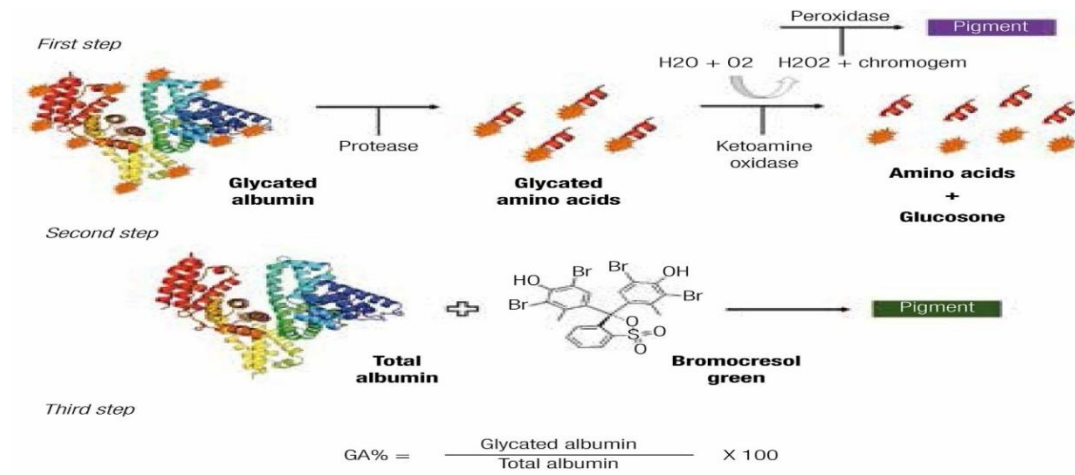
2.3.2. Glikozile Albümin'in Laboratuvar Ölçümü

GA'nın değerlendirilmesi için yöntemler, 1980'lerden beri serum veya plazma örnekleri kullanılarak geliştirilmiştir (59). Daha eski yöntemler, tekniklerin karmaşıklığı veya yüksek maliyetler ve/veya duyarlılık eksikliği nedeniyle birçok dezavantaj ortaya koymuştur. Ayrıca, bu testlerin standartlaştırılmamış olması GA'nın popülerliğini azaltmış ve tüm dikkatler HbA1c'ye yönlendirilmiştir (60).

GA, iyon değişimi yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC), boronat afinite kromatografisi, immunoassayler (radioimmunoassay ve Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay), tiyobarbitürik asit ile kolorimetrik yöntem ve proteinaz ve ketamin oksidaz kullanan enzimatik yöntemler ile ölçülebilir (59,61,62,63); ancak bu yöntemler řu anda laboratuvar rutininde mevcut değildir (8).

GA için tarif edilen referans aralıkları, kullanılan methoda bağlıdır; çünkü GA seviyeleri, yapılmış testlerle analiz edilen glikasyon bölgelerine göre değişebilir. Ayrıca analiz metodunun glikol amino asitleri değil de ölçüm için GA molekülünü dikkate alması durumunda kullanılan yöntemle bağlıdır (62). Örneğin, immünoassay teknikleri, tiyobarbitürik asit ile kolorimetrik yöntemler ve enzimatik yöntemler, GA seviyeleri için referans olarak glikozlu amino asitleri dikkate alır. Öte yandan, HPLC teknikleri ve diğer kromatografi yöntemleri, GA molekülünü, seviyelerini tanımlama olarak düşünmektedir. Bu farklılığa rağmen, mevcut tüm yöntemler, DM'li hastalarda GA oranının normoglisemik hastalara kıyasla 2 ila 5 kat arttığını kabul etmektedir (49).

Daha önceden var olan tekniklerin kısıtlılıklarının üstesinden gelmek için GA düzeylerini değerlendirmek için daha kısa operasyon süresine sahip ve hem manuel hem de otomatik olarak daha kolay uygulanabilen bir enzimatik metodoloji önerilmiştir (63). Bu yöntem, albümin tayini için bromokresol yeşil tepkin maddesi ve daha sonra % GA hesaplaması yanında albümin ve ketamin oksidaz için spesifik proteinaz kullanılarak üç adım sunmaktadır (şekil-2). Testin piyasaya sunulması için yapılan validasyonda, analitik performans mükemmel görölmüş ve analiz, bilirubin ve glukozdan etkilenmemiş, ancak hemogloblin ve askorbik asit varlığında GA seviyelerinde hafif bir değişim bildirilmiştir (63).



şekil 2: GA tayini için enzimatik reaksiyon. İlk adım: Glikozillenmiş amino asitler, albümine özgü bir proteaz vasıtasıyla GA molekülünden salınır. Bir ketoamin oksidaz, serbest amino asitleri ve glikozillenmiş molekülleri ayırır; bu da Amadori reaksiyonunun bir ara ürünüdür. Son pigment, numunedeki GA miktarı ile orantılıdır; İkinci adım: Plazma albümin bromokresol yeşili ile

bir asit ortamına reaksiyona girerek toplam albümin konsantrasyonuna bağlı renkli bir bileşik oluşturur; Üçüncü adım: GA'nın yüzdesi, önceki iki reaksiyonu dikkate alarak matematiksel bir hesaplama ile elde edilir. (63).

GA, çok düşük sıcaklıklarda dondurulduğunda iyi stabilite sunar. Kohzuma ve ark. tarafından yapılan çalışmada -80°C 'de dondurulmuş örnekler, GA seviyelerini, 4 yıl boyunca stabil olarak korumuştur (62).

Bununla birlikte, belirtilen tüm özelliklere rağmen, GA testi henüz laboratuvar uygulamasında düzenli olarak mevcut değildir (64), bu durumda maliyet etkinlik durumu da göz önünde bulundurulmaktadır. Ancak son on yılda GA artan bir şekilde birçok DM klinik araştırmalarında çok kullanılmıştır.

2.3.3.HbA1c'yi Etkileyen Şartlar Altında Kullanımı

Klinik pratikte, HbA1c, DM'de glukoz monitörizasyonu için bir referans testi olarak kullanılır ve aynı zamanda bir teşhis aracıdır (3). Bununla birlikte, kullanımını sınırlayan bazı dezavantajlar vardır. Bunlar, belirli klinik durumlarla veya kullanılan analitik yöntemlerle ilgilidir (64,65). Bu koşullar, ortalama glisemiyle gerçek anlamda ilişkilendirilmeyen ve DM'li hastaların tanımlanmasını ve yönetimini doğrudan etkileyen HbA1c için yanlış sonuçlar verebilir (59). Bu gibi durumlarda, GA, glisemik kontrolde HbA1c için yeterli bir alternatif olabilir (4).

2.3.3.1. Glikozile Albümin ve Hb'de Değişikliklerin Varlığında Kullanımı

GA, kırmızı kan hücrelerinin yarı ömrüne müdahale eden ve/veya Hb'nin yapısında ya da kimyasal özelliklerinde herhangi bir hematolojik değişimde, HbA1c'ye alternatif olarak kullanılabilir (59). Hemolitik anemi ve kanama atakları, HbA1c değerlerini azaltırken demir eksikliği anemisi, talasemi ve hemoglobinopatiler bu değerleri artırabilir (7,65,66). Fetal dönemde, kırmızı kan hücrelerindeki ana Hb türü, doğumdan sonra yavaş yavaş HbA ile yer değiştiren fetal Hb'dir (HbF). HbA1c, HbA'nın bir glikasyon ürünü olduğu için, yenidoğanların yanlış azalmış seviyelere sahip olma eğilimi vardır (67).

2.3.3.2. Glikozile Albümin ve Hamilelik

Hamilelik sırasında, önceden DM tanısı olan ve gestasyonel DM gelişen kadınların, glikoz izlemi ve HbA1c düzeylerini takip etmeleri önerilir (3). Bununla birlikte, gebeliğin son aylarında, hamilelik boyunca HbA1c'deki değişikliklere doğrudan yansıyan demir için artan bir talep olduğu iyi bilinmektedir (68). Hashimoto ve ark. tarafından DM'li gebe kadınlarda yapılan prospektif bir çalışmada, gebelik sonunda, ferritin düzeylerine ve transferrin saturasyonuna karşı belirgin bir şekilde HbA1c yüksekliği saptanmıştır. Öte yandan GA, bu dönem boyunca stabil kalmıştır, çünkü hamileliğin fizyolojik değişim karakteristiklerinden etkilenmemiştir (69).

2.3.3.3. Glikozile Albümin ve Kronik Böbrek Hastalığı (KBH)

DM ve KBH'lı hastalarda HbA1c, glisemik kontrolün güvenilir bir göstergesi olmayabilir (70). KBH olan hastalar, genellikle eritropoietin eksikliği gösterirler ve sonuç olarak anemi gelişir. Böylelikle, azalan endojen sentezi böbrek tarafından kompanse etmek için ekzojen eritropoietinin kullanılması ve ayrıca HbA1c seviyesini değiştiren demir tedavisi de gereklidir. Dahası, bu hastalar sıklıkla kan transfüzyonuna ihtiyaç duyarlar ve hemodiyaliz durumunda, eritrositlerin ömrünü % 20-50 oranında azalttıkları gibi, aynı zamanda HbA1c'nin yanlış değerlerine de katkıda bulunurlar (71). KBH'deki artmış üremi, HbA1c için bazı analitik metodlarla in vitro enterferans faktörü olan karbamile Hb üretimiyle sonuçlanır (65).

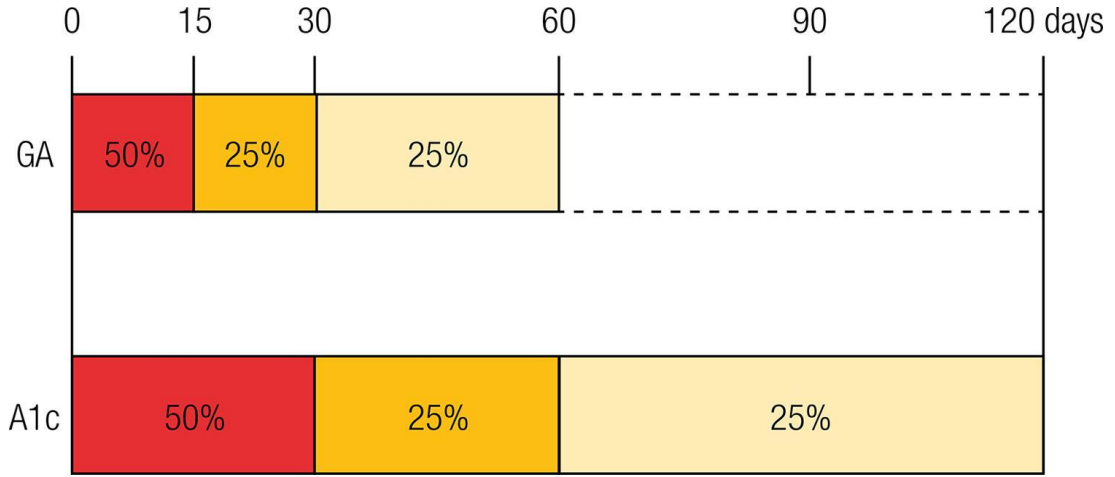
Bazı çalışmalar GA'nın ileri evre KBH'li hastalarda gliseminin daha hassas bir kontrol sağladığını göstermiştir (70,72,73). Bununla birlikte, azalan serum albüminli masif proteinüri varlığında GA seviyeleri de yanlış değerlendirilebilir (70,74) ve kritik bir değerlendirme yapmak ve bu durumda en iyi glisemik belirleyiciyi uygun şekilde seçmek için gereklidir.

2.3.4. Diyabetes Mellitus'un Tanısında Glikozile Albümin

DM'nin izlenmesinde HbA1c'nin belirgin bilgilendirici değerine rağmen, bazı yazarlar, hastalığı teşhis etmede bu test için kullanılan kesme noktasını sorgulamışlardır. Bunun nedeni, kabul edilen mevcut kriterlerin, glisemiye dayanan testlere kıyasla, HbA1c esas alınarak DM olarak tanımlanan hastaların profili ve oranı arasında bir tutarsızlık göstermesidir (75,76). Ek olarak, HbA1c sonuçlarına müdahale eden özel durumlar sunan hastalar, alternatif göstergelerle DM için taranmalıdır. GA için enzimatik yöntem son zamanlarda geliştirildiğinden, DM için GA'nın az sayıda tanısız doğruluk çalışması yayınlanmıştır

2.3.4.1. Glukoz İzlemede Glikozile Albümin

HbA1c'nin uzun vadeli formasyonundan farklı olarak (yaklaşık 120 gün, eritrositlerin ortalama ömrü), GA yaklaşık 2 ila 4 haftalık bir sürede oluşur (Şekil 3) (4). Bu özellik, glikoz seviyelerindeki hızlı değişimlere GA duyarlılığını artırır, bu da izole bir plazma glukoz ölçümü ile etkin bir şekilde belirlenemeyebilir (5,50).



Şekil 3: GA ve HbA1c'nin glikasyon oranları. GA, yaklaşık 8 haftalık albümin ömrü boyunca üretilir, ancak ilk 2 hafta üretiminin yarısını oluşturur. Farklı olarak, eritrositlerin ömrü nedeniyle, HbA1c'nin tamamen üretilmesi yaklaşık 4 ay sürmektedir ve ilk ay glikasyonunun yarısından sorumludur (4).

HbA1c'ye kıyasla GA, DM'de ilaç tedavisinin başlangıcını izlemek için (77) ve aynı zamanda yoğun tedavide düzeylerinin HbA1c'den daha hızlı azalması nedeniyle (50) ilaç dozunu ve değişimini kontrol etmek için daha uygundur (78).

Genel olarak GA, ortalama glisemiği göstermek ve aynı zamanda glisemik değişkenliği ve postprandial glukoz düzeylerini HbA1c'den daha uygun olarak değerlendirmek için kullanılabilir (4,6). Yemek sonrası glisemide artışlar, kardiyovasküler hastalık ve mikroanjiyopati artan riski ile ilişkilidir; bu nedenle bu glikoz varyasyonlarının saptanması önemlidir (4). GA'nın postprandial glisemi ile daha iyi ilişkili olmasının nedenleri henüz aydınlatılamamıştır (7).

2.3.4.2. Diyabetes Mellitus'ta Uzun Vadeli Komplikasyon Öngörücüsü Olarak Glikozile Albümin

Kronik hiperglisemi, zaman içinde mikro ve makrovasküler hastalıkların gelişme riskini önemli ölçüde artırır (3,79). HbA1c, klinik araştırmalarda komplikasyon riskinin güçlü bir göstergesidir ve DM'de bu komplikasyonlar için bir öngörücü olarak kullanımını destekleyen epey kanıt vardır (80,81). Bununla birlikte, DM'de kronik hasar için ortalama gliseminin kendisinin veya glisemik değişkenliğinin temel belirleyici faktör olması durumunda hala tartışmalar devam etmektedir (82). Yakın zamandaki çalışmalar, kısa süreli glisemiyle daha ilişkili olan ve örneğin GA gibi HbA1c için alternatif göstergeler olarak kullanılabilen testlerin tahmini potansiyel gücünü değerlendirmiştir (82,85).

Birçok çalışma sonucunda GA, hem tip 1 hem de tip 2 DM'de mikrovasküler komplikasyonları öngörmektedir. Bununla birlikte, makrovasküler sonuçlarla ilgili olarak, GA sadece tip 2 DM'de iyi bir gösterge gibi görünmektedir. Tip 1 DM'de

ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde rol alan mekanizmalar bu bulguları açıklayabilir (82,85).

2.3.5.Glikozile Albümin Kısıtlamaları

Albümin metabolizmasına müdahale eden bazı durumlar da GA değerlerini etkileyebilir. Teorik olarak, GA, serum albümin seviyeleri ile değişmez, çünkü değerleri toplam albümin için düzeltilmiştir, ancak bu proteinin düşük seviyeleri artan glikasyon oranlarıyla ilişkilidir. Diğer taraftan, artan protein metabolizması, daha düşük GA düzeylerini içermektedir (86). Bu nedenle hipertiroidizm, hipotiroidizm, karaciğer sirozu, masif proteinüri içeren nefrotik sendrom veya diğer spesifik bozukluklar gibi durumlarda, GA kullanımı yanıltıcı olabilir ve bundan kaçınılmalıdır (8). Bununla birlikte, bu test nispeten yeni olduğu için, GA seviyelerindeki enterferans faktörlerini doğrulamak için birkaç çalışma yapılmıştır. Halen GA seviyelerini etkileyen diğer durumlar içinde, yaş, obezite ve enflamatuvar durumlar, sigara ve hipertrigliseridemi gibi durumlar düşünülmektedir (4,7,8). Farklı etnik gruplarda GA'nın yorumlanmasına dair çok az kanıt bulunmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza 01.11.2017 - 01.10.2018 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Dahiliye polikliniklerine başvuran, 18 yaş ve üzeri, çalışma için onamı alınmış, kooperasyon ve oryantasyonu yeterli olan, son 1 ayda WBC, Hb, PLT, Sedimentasyon, Üre, Kreatinin, APG, HbA1c, spot idrarda mikroalbümin/kreatinin, insülin, CRP ve lipid profili bakılmış beden kitle indeksi artmış (fakat morbid obez olmayan) diyabeti olmayan 52 hasta ve beden kitle indeksi normal diyabeti olmayan 49 gönüllü dahil edildi. Hastalardan ve sağlıklı gönüllülerden 5 cc kan alınıp süratle oda ısısında 3000 devirde santrifüj edildi. Serum örnekleri çalışılncaya kadar hastanemiz Biyokimya Laboratuvarında -80 derecede muhafaza edildi.

Gebe, akut infeksiyon, akut vasküler olay, malignite hikayesi olanlar kooperasyon ve oryantasyonu yetersiz hastalar çalışma dışı bırakıldı.

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul Komisyonu'nun 09.11.2017 tarih ve 1095 numaralı etik kurul onayı ile çalışmaya başlanmış olup, hastaların yaş ve cinsiyet bilgileri, WBC, Hb, PLT, sedimentasyon, serum APG, üre, kreatinin, ALT, HbA1c, insülin, CRP, lipid profili ve spot idrarda mikroalbümin/kreatinin düzeyi Hastane Bilgi Yönetim Sisteminden elde edildi. Hastanın Boy, kilo ve kan basıncı tek kişi tarafından standardize edilmiş cihazlarla yapılan ölçümlerle belirlendi. Vücut kitle indeksi (BKI)= ağırlık(kg)/ boy²(m) formülü ile HOMA-IR (Homeostatic Model Assesment for Insulin Resistance)=glikoz (mg/dL) x açlık insülin (uIU/mL)/405 formülü ile hesaplandı.

Hastaların serum APG ölçümü, HbA1c, parmak ucu kan şekeri ölçümü, hasta ve yakınının verdiği anamnez bilgileriyle diyabetik olmadığı kanısına varıldı.

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında yapılmış kan sonuçları veri olarak değerlendirmeye alındı. Biyokimya sonuçları en az 8 saatlik gece açlığından sonra sabah alınan kan örneklerine aitti. Hastanemiz Biyokimya Laboratuvarında muhafaza edilen serum örnekleri ile uygun kit temin edildiğinde Glikozile Albümin düzeyi çalışıldı. Numuneler enzimatik kolorimetrik endpoint yöntemi ile çalışıldı. Glikozile Albümin düzeyini belirtmede kullanılan birimimiz umol/L' dir.

3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde Mann-Whitney U test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test kullanıldı. Korelasyon analizinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanılmıştır.

Etki düzeyi tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon ile araştırıldı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

Hastalara ait demografik veriler Tablo-5'te verilmiştir. Buna göre yaş ortalamaları $29,5 \pm 4,8$ olan 51 kadın, 50 erkek toplam 101 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya katılan hastaların beden kitle indeksi ortalamaları $25,5 \pm 4,4$ idi.

Hastaların ortalama açlık kan şekeri $84,1 \pm 9,3$ mg/dL, ortalama CRP değeri: $0,5 \pm 0,3$ mg/dL, ortalama sedimentasyon değeri: $11 \pm 10,5$ mm/saat, ortalama HbA1c değeri $5,4 \pm 0,3$, ortalama Glikozile Albümin düzeyi ise $252,0 \pm 34,8$ umol/L, ortalama GA/HbA1c düzeyi $46,9 \pm 7,9$ olarak saptandı. Hastaların ortalama insülin değeri $7,4 \pm 4,2$ uIU/mL saptandı.

Tablo 5. Hastaların demografik verileri ve medikal özellikleri

		Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s./n-%
Yaş		21.0 - 41.0	28.0	29.5 ± 4.8
Cinsiyet	Kadın			51 50.5%
	Erkek			50 49.5%
Boy		150.0 - 191.0	168.0	167.9 ± 9.3
Kilo		42.0 - 105.0	72.0	71.8 ± 13.4
BMI		18.1 - 35.0	26.0	25.5 ± 4.4
HT Öyküsü	(-)			99 98.0%
	(+)			2 2.0%
KAH Öyküsü	(-)			101 100.0%
	(+)			0 0.0%
SVO Öyküsü	(-)			101 100.0%
	(+)			0 0.0%
Sistolik basınç		90.0 - 130.0	105.0	105.5 ± 7.8
Diastolik basınç		50.0 - 80.0	65.0	64.7 ± 7.2
WBC		4000 - 12740	6900	7313 ± 1802
HGB		8.0 - 18.0	14.0	13.9 ± 1.8
PLT		119.0 - 503.0	244.0	257.0 ± 71.3
Açlık Kan Şekeri		65.0 - 118.0	85.0	84.1 ± 9.3
Üre		14.0 - 48.0	26.0	27.4 ± 7.3
Kreatinin		0.4 - 1.3	0.7	0.7 ± 0.2
LDL Kolesterol		36.4 - 264.8	113.4	112.1 ± 31.7
HDL Kolesterol		23.0 - 80.0	48.0	50.0 ± 11.6
Trigliserid		22.0 - 343.0	78.0	95.9 ± 57.5
ALT		7.0 - 94.0	16.0	19.4 ± 12.5
CRP		0.0 - 2.6	0.1	0.3 ± 0.5
İnsülin		2.7 - 32.9	6.2	7.4 ± 4.2
HBA1C		4.5 - 6.4	5.4	5.4 ± 0.3
HOMA-IR		0.5 - 7.6	1.3	1.6 ± 1.0
Spot İdrarda Mikroalbümin/Kreatinin		0.3 - 48.3	3.8	5.8 ± 6.4
Sedimentasyon		1.0 - 65.0	7.0	11.0 ± 10.5
Albümin		3.8 - 5.2	4.5	4.5 ± 0.3
GA/HBA1C		29.0 - 67.5	47.1	46.9 ± 7.9
Glikozile Albümin (GA)		173.1 - 314.7	255.3	252.0 ± 34.8

Vaka ve kontrol grubunda cinsiyet dağılımı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Vaka grubunda boy kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Vaka grubunda ağırlık, BMI (body mass index-beden kitle indeksi) değeri kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. (Tablo 6)

Tablo 6. Vaka kontrol gruplarında hastaların medikal özelliklerinin karşılaştırılması

		Kontrol Grubu		Vaka Grubu		p
		Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
Yaş		27.1 ± 2.6	27.0	31.7 ± 5.3	32.0	0.000 ^m
Cinsiyet	Kadın	25	51.0%	26	50.0%	0.918 ^{x²}
	Erkek	24	49.0%	26	50.0%	
Boy		170.3 ± 9.2	171.0	165.7 ± 8.8	165.0	0.013 ^t
Kilo		63.3 ± 11.1	62.0	79.8 ± 10.1	77.0	0.000 ^t
BMI		21.7 ± 2.1	22.0	29.0 ± 2.6	28.0	0.000 ^t

^t t test / ^m Mann-whitney u test/ ^{x²} Ki-kare test

Vaka ve kontrol grubunda HT öykü oranı, KAH öykü oranı, SVO öykü oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Vaka ve kontrol grubunda sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 7).

Tablo:7 Vaka kontrol gruplarında hastaların medikal özelliklerinin karşılaştırılması

		Kontrol Grubu		Vaka Grubu		p
		Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
HT Öyküsü	(-)	49	100%	50	96.2%	0.495 ^{x²}
	(+)	0	0.0%	2	3.8%	
KAH Öyküsü	(-)	49	100%	52	100%	1.000 ^{x²}
	(+)	0	0.0%	0	0.0%	
SVO Öyküsü	(-)	49	100%	52	100%	1.000 ^{x²}
	(+)	0	0.0%	0	0.0%	
Sistolik basınç		104.6 ± 8.9	105.0	106.4 ± 6.7	105.0	0.252 ^m
Diastolik basınç		64.7 ± 8.7	65.0	64.6 ± 5.5	65.0	0.991 ^m

^m Mann-whitney u test/ ^{x²} Ki-kare test (Fischer test)

Vaka ve kontrol grubunda WBC değeri, Hb değeri, PLT değeri, üre değeri, kreatinin değeri, LDL değeri, spot idrarda mikroalbumin/kreatinin değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 8)

Vaka grubunda açlık kan şekeri, trigliserid değeri, ALT değeri, CRP değeri, insülin değeri, HBA1c değeri, HOMA-IR değeri, sedimentasyon değeri kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Vaka grubunda HDL kolesterol,

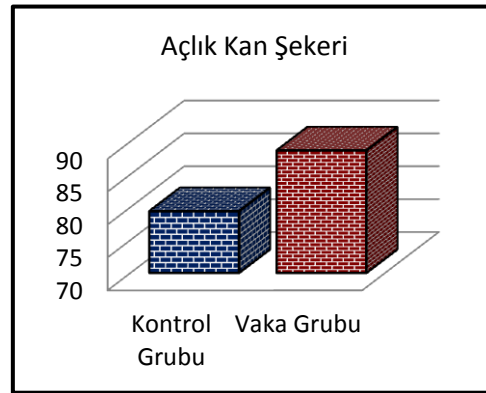
albümin değeri, GA/HbA1c değeri, GA değeri kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. (Tablo 8)

Tablo:8 Vaka kontrol gruplarında hastaların biyokimyasal verilerinin karşılaştırılması

	Kontrol Grubu		Vaka Grubu		p
	Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
WBC	6994 ± 1703	6600	7613 ± 1857	7210	0.061 ^m
HGB	14.0 ± 1.8	14.2	13.9 ± 1.7	13.9	0.744 ^m
PLT	253.4 ± 65.5	244.0	260.4 ± 76.8	244.0	0.773 ^m
Açlık Kan Şekeri	79.4 ± 8.1	80.0	88.6 ± 8.1	88.5	0.000 ^m
Üre	26.5 ± 7.0	26.0	28.3 ± 7.5	26.5	0.306 ^m
Kreatinin	0.7 ± 0.1	0.7	0.7 ± 0.2	0.7	0.300 ^m
LDL Kolesterol	110.1 ± 23.9	110.8	114.1 ± 37.7	116.6	0.577 ^m
HDL Kolesterol	53.3 ± 11.4	50.0	46.9 ± 11.0	45.0	0.006 ^m
Trigliserid	70.1 ± 23.5	66.0	120.2 ± 68.7	106.0	0.000 ^m
ALT	16.1 ± 7.4	14.0	22.4 ± 15.3	17.0	0.010 ^m
CRP	0.2 ± 0.4	0.1	0.4 ± 0.6	0.2	0.000 ^m
İnsülin	6.1 ± 2.5	5.5	8.5 ± 5.2	6.7	0.003 ^m
HBA1C	5.3 ± 0.2	5.3	5.5 ± 0.4	5.5	0.002 ^m
HOMA-IR	1.2 ± 0.6	1.1	1.9 ± 1.3	1.5	0.000 ^m
Mikroalbümin/Kreatinin	5.3 ± 4.4	3.9	6.4 ± 7.8	3.6	0.955 ^m
Sedimentasyon	8.3 ± 7.5	5.0	13.5 ± 12.3	9.5	0.002 ^m
Albümin	4.6 ± 0.3	4.5	4.4 ± 0.3	4.3	0.003 ^m
GA/HBA1C	51.3 ± 6.0	51.3	42.8 ± 7.2	41.7	0.000 ^t
Glikozile Albümin (GA)	271.0 ± 27.5	275.1	234.1 ± 31.5	229.6	0.000 ^t

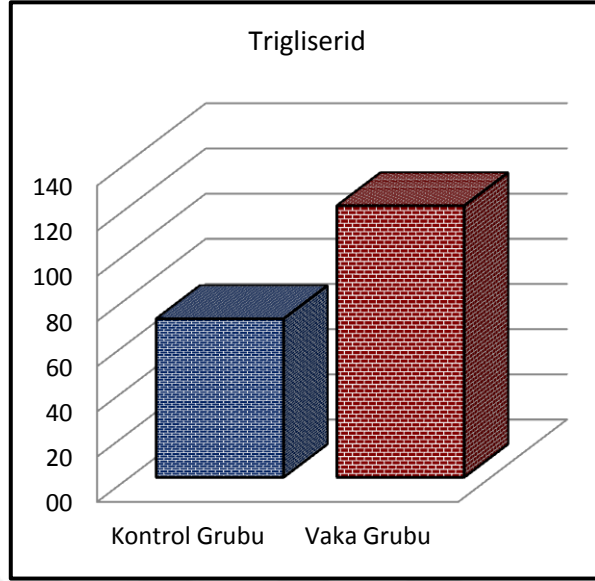
^t t test / ^m Mann-whitney u test

Vaka grubunda AKŞ değeri kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. (Şekil-4)



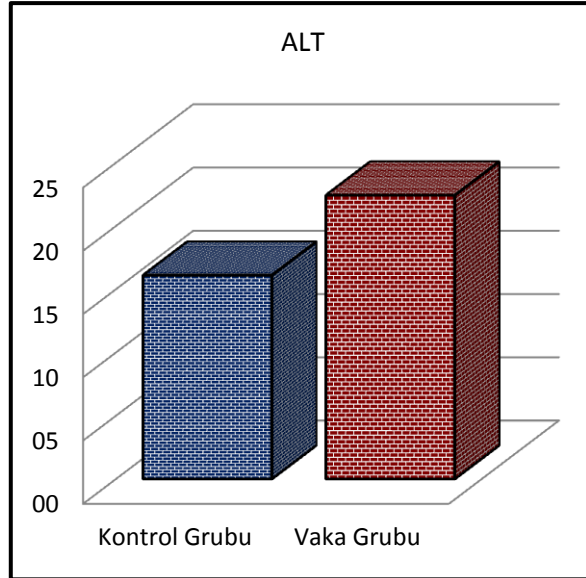
Şekil 4.Çalışma gruplarında AKŞ değeri

Vaka grubunda trigliserid değeri kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. (Şekil-5)



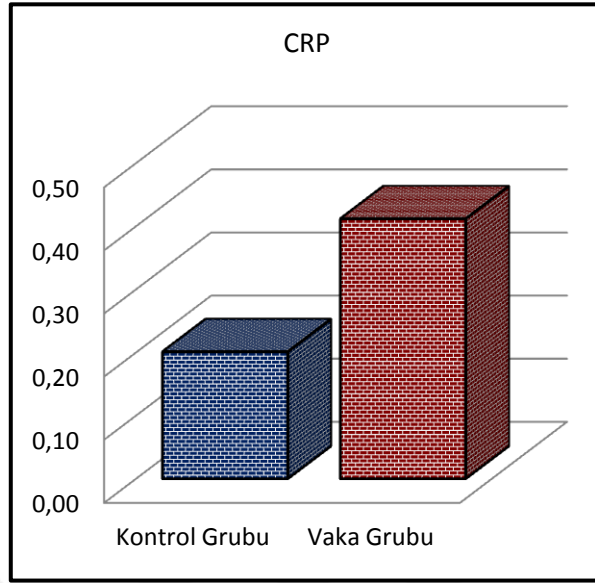
Şekil 5.Çalışma gruplarında trigliserid değeri

Vaka grubunda ALT değeri kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. (Şekil-6)



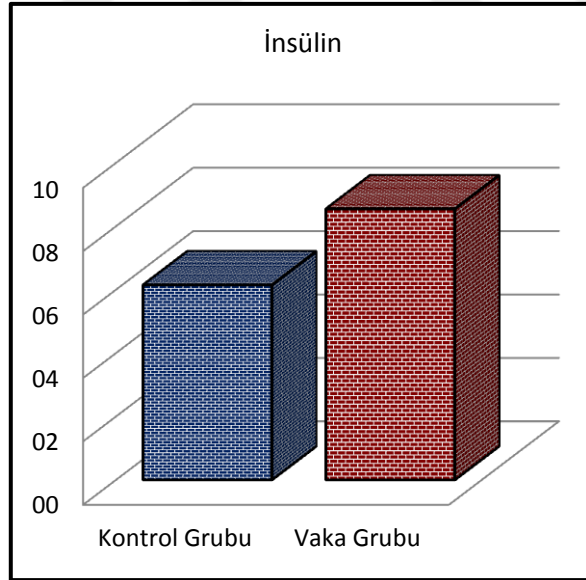
Şekil 6.Çalışma gruplarında ALT değeri

Vaka grubunda CRP değeri kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. (Şekil-7)



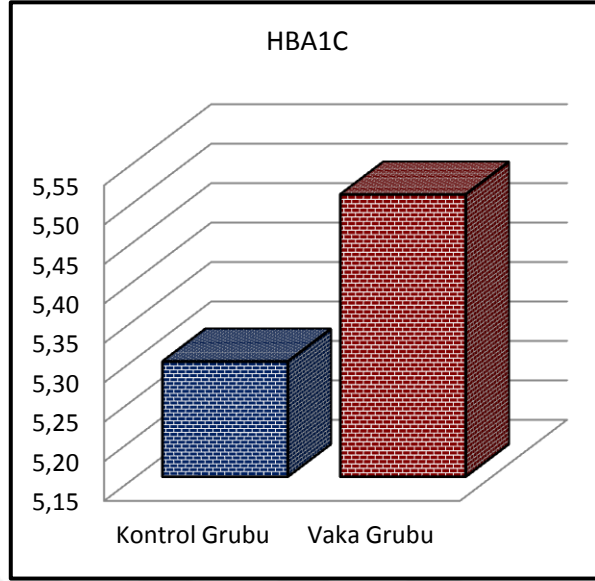
Şekil 7.Çalışma gruplarında CRP değeri

Vaka grubunda insülin değeri kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. (Şekil-8)



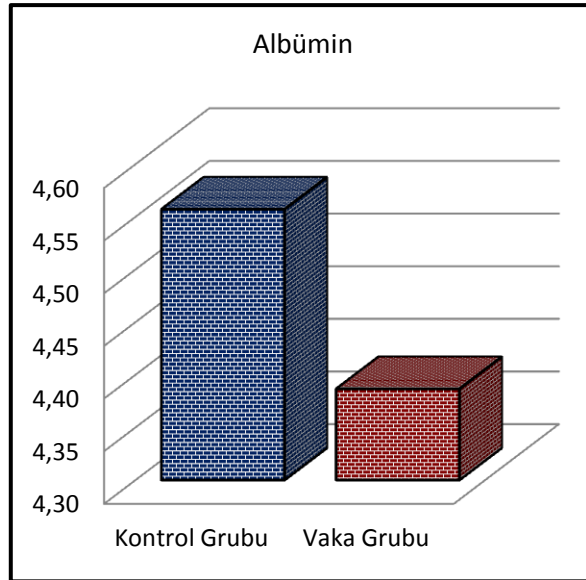
Şekil 8.Çalışma gruplarında insülin değeri

Vaka grubunda HbA1c değeri kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. (Şekil-9)



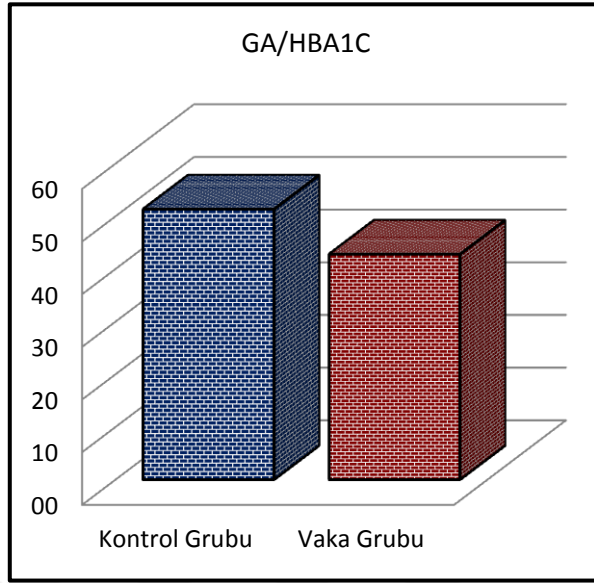
Şekil 9.Çalışma gruplarında HbA1c değeri

Vaka grubunda albümin değeri kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. (Şekil-10)



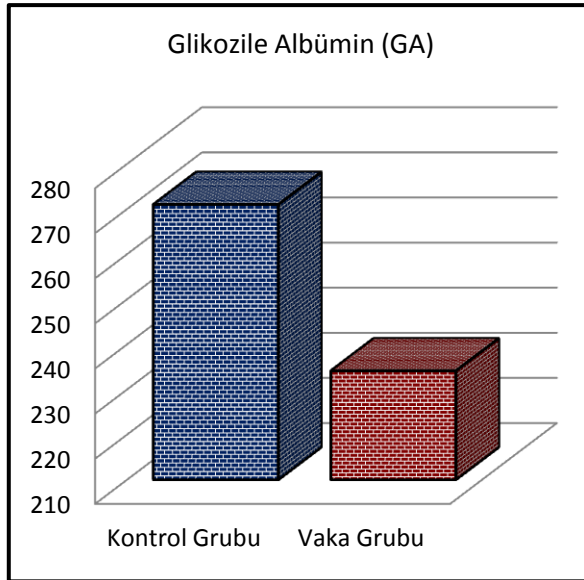
Şekil 10.Çalışma gruplarında albümin değeri

Vaka grubunda GA/HbA1c deęeri kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha dūşüktü. (Şekil-11)



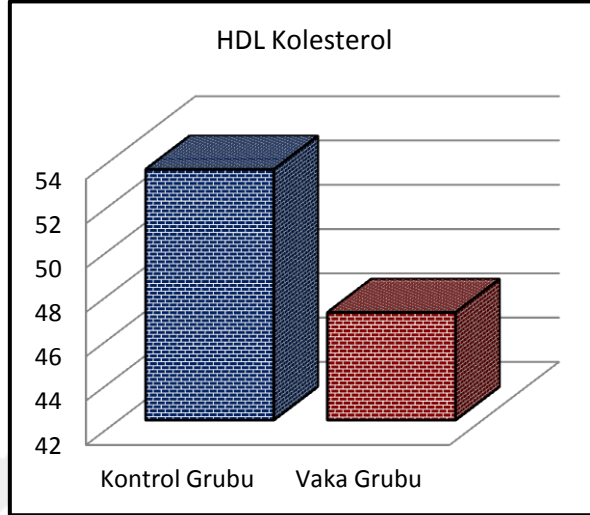
Şekil 11.Çalışma gruplarında GA/HbA1c değeri

Vaka grubunda GA deęeri kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha dūşüktü. (Şekil-12)



Şekil 12.Çalışma gruplarında Glikozile Albümin değeri

Vaka grubunda HDL Kolesterol değeri kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. (Şekil-13)



Şekil 13.Çalışma gruplarında HDL Kolesterol değeri

Tek değişkenli modelde vaka ve kontrol grubunun ayırımında açlık kan şekeri, HDL değeri, trigliserid değeri, ALT değeri, CRP değeri, insülin değeri, HbA1c değeri, HOMA-IR değeri, sedimentasyon, albümin değeri, GA/HbA1c değeri, GA değerinin anlamlı ($p < 0.05$) etkinliği gözlenmiştir. (Tablo 9)

Tablo 9 Tek değişkenli modelde grupların karşılaştırılması

	Tek Değişkenli Model			Tek Değişkenli Model		
	OR	% 95 Güevn Aralığı	p	OR	% 95 Güevn Aralığı	p
Yaş	1.32	1.16 - 1.51	0.000	1.32	1.10 - 1.58	0.003
Açlık Kan Şekeri	1.16	1.09 - 1.24	0.000	1.11	1.02 - 1.20	0.011
HDL Kolesterol	0.95	0.91 - 0.99	0.007			
Trigliserid	1.03	1.02 - 1.05	0.000	1.03	1.01 - 1.05	0.015
ALT	1.06	1.01 - 1.12	0.018			
CRP	3.14	0.95 - 10.41	0.061			
İnsülin	1.22	1.06 - 1.42	0.007			
HBA1C	7.30	1.93 - 27.51	0.003			
HOMA-IR	3.28	1.57 - 6.84	0.002			
Sedimentasyon	1.06	1.01 - 1.12	0.022			
Albümin	0.13	0.03 - 0.55	0.006			
GA/HBA1C	0.83	0.76 - 0.89	0.000	0.88	0.80 - 0.96	0.006
Glikozile Albümin (GA)	0.96	0.94 - 0.98	0.000			

Lojistik Regresyon

5.TARTIŞMA

Beden kitle indeksi artmış (morbid obez olmayan) diyabeti olmayan hastalar ve beden kitle indeksi normal diyabeti olmayan sağlıklı gönüllülerle yaptığımız çalışmada beden kitle indeksi artmış hastalarda beden kitle indeksi normal sağlıklı gönüllülere göre serum Glikozile Albümin değerleri istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı. Bunun dışında beden kitle indeksi artmış hastalarda serum CRP, sedimantasyon, GA/HbA1c oranları anlamlı düşüktü. Beden kitle indeksi artmış hastalar ve beden kitle indeksi normal sağlıklı gönüllüler karşılaştırıldığında WBC değeri, üre değeri, kreatinin değeri, spot idrarda mikroalbumin/kreatinin değerleri arasında anlamlı fark görülmedi.

Vücut yağ oranının artması, endokrin ve metabolik değişikliklerle seyreden obezite, multifaktöriyel, kompleks bir hastalıktır (9). Birçok medikal durumla ilişkili bulunan obezite; birçok kronik hastalığın ciddi komplikasyonlarına da neden olur. Obezite ve obeziteye bağlı karşılaştığımız en önemli durumların başında gelen tip 2 DM'nin neden olduğu komplikasyonlar, hastaların hayat kalitesini ileri derecede etkilemesinin yanında ülke ekonomisine de ciddi yük getirmektedir. Bu sebeple obezite ve Tip 2 DM'ye bağlı komplikasyonlar oluşmadan hastaları erken dönemde temel yaşam tarzı değişikliklerine yönlendirmek çok önemlidir. Çünkü beden kitle indeksinin artışıyla daha obeziteye bağlı komplikasyonlar oluşmadan subklinik inflamasyon ortaya çıkmaktadır.

Glikozile Albümin diyabetin kısa süreli regülasyonunun takibinde ve komplikasyonlarla ilişkisini gösterilmesinde kullanılan HbA1c'ye alternatif olarak gösterilen önemli bir markırdır. Bu markırın HbA1c'nin yerini alabileceğini belirten çalışmalar olsa da bir takım dezavantajları olduğunu öne süren düşünceler de bulunmaktadır. Bunlardan birisi de obeziteye bağlı oluşan subklinik inflamasyona sekonder Glikozile Albümin düzeylerinin olması gerekenden daha düşük bulunmasına yönelik düşüncelerdir.

Biz de bu çalışmamızda normal popülasyonda obeziteye bağlı komplikasyonlar oluşmadan ortaya çıkan subklinik inflamasyonun Glikozile Albümin düzeylerinde düşmeye sebep verdiğini, böylece beden kitle indeksi artmış diyabetiklerde olması gerekenden düşük bulunarak kullanımının kısıtlanacağını düşünerek beden kitle indeksi artışının hastaların çeşitli demografik ve biyokimyasal parametreleri ile ilişkisini göstermeyi amaçladık.

Çalışmamızdaki başlıca bulgular;

1. Beden kitle indeksi artmış hasta grubunda serum Glikozile Albümin (GA) ve GA/HbA1c seviyelerinin beden kitle indeksi normal kontrol grubundan anlamlı derecede düşüktü.
2. Beden kitle indeksi artmış hasta grubunda serum açlık kan şekeri, HDL değeri, trigliserid değeri, ALT değeri, CRP değeri, insülin değeri, HbA1c değeri, HOMA-IR değeri, sedimentasyon değerinin kontrol grubundan anlamlı derecede daha yüksekti.
3. Beden kitle indeksi artışı ile serum WBC değeri, Hb değeri, PLT değeri, üre değeri, kreatinin değeri, LDL değeri, spot idrarda mikroalbumin/kreatinin değeri arasında anlamlı bir korelasyon yoktu.
4. Beden kitle indeksi artmış ve beden kitle indeksi normal çalıştığımız gruplarda sistolik basınç, diastolik basınç, HT, KAH, SVO öyküleri arasında anlamlı farklılık yoktu.
5. Sonuç olarak tek değişkenli modelde beden kitle indeksi artmış ve beden kitle indeksi normal grupların ayrımında açlık kan şekeri, HDL kolesterol, trigliserid, ALT, CRP, insülin, HbA1c, HOMA-IR, sedimentasyon, albümin, GA/HbA1c, GA değerlerinin anlamlı etkinliği gözlemlendi.

Çalışmamızda kontrol grubu olarak aldığımız beden kitle indeksi normal sağlıklı bireylerde Glikozile Albümin seviyesi $271,0 \pm 27,5$ umol/L olarak saptandı. Çalışmamızda Glikozile Albümin seviyesini değerlendirmek için enzimatik kolorimetrik endpoint yöntemini kullandık.

Nishimura ve arkadaşları normal kilolu ve obez çocuklardan oluşan çalışmada Glikozile Albümin seviyelerinin obez çocuklarda normal kilolu çocuklara göre anlamlı olarak düşük seviyelerde olduğunu, HbA1c ve plazma glukoz değerinin ise yüksek olduğunu göstermiştir. (87). Bizim çalışmamızda da erişkin yaş grubunda benzer sonuçların görüldüğü gözlenmiştir. Bu sebeple çocuklarda da Glikozile Albümin ile laboratuvar değerlendirmede obezitenin azaltıcı etkisine dikkat etmek gerektiği düşünülebilir.

Başka bir çalışmada Koga ve arkadaşları erişkin yaş grubunda diyabeti olmayan obez ve prediyabet obez hastalarda plazma glukozu, OGTT sonrası 2.saat glukozu, yaş ve beden kitle indeksinin HbA1c ve Glikozile Albümin üzerindeki etkilerini incelediklerinde bizim çalışmamıza benzer şekilde beden kitle indeksinin artışı ile HbA1c değerlerinde anlamlı derecede artış, Glikozile Albümin düzeylerinde negatif yönde etkilenme gösterdiğini tespit etmişlerdir. (88). Bizim çalışmamıza benzer şekilde CRP değerinin de Glikozile Albümin değerleri ile ters yönde etkilenim gösterdiği gösterilmiştir. Ek olarak bizim çalışmamızda sedimentasyon değerinin de Glikozile Albümin değerleri ile ters orantı gösterdiği gösterilmiştir.

Sonuç olarak Glikozile Albümin beden kitle indeksi artmış kişilerde bağımsız bir inflamatuvar belirteç olarak kullanılabilir. Fakat bunun için daha geniş hasta popülasyonu ile daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Miyashita ve arkadaşlarının beden kitle indeksi artmış ve beden kitle indeksi normal Tip 2 DM hastalarında yaptığı çalışmada beden kitle indeksi artışı ile HbA1c arasında bizim çalışmamızdan farklı olarak zayıf ilişki gösterilmiştir. (89). Bunun sebebi incelen popülasyonun antidiyabetik ilaç kullanımını sonrası HbA1c'nin ilaca bağlı daha düşük saptanması ile ilişkili olabilir. Bizim çalışmamızda obez hastalar antidiyabetik herhangi bir ilaç kullanmamakta idi. Ayrıca bu çalışmada da Glikozile Albümin beden kitle indeksi artmış grupta düşük bulunduğundan obez hastalarda kullanım ile ilgili çekinceler bizim de bahsettiğimiz gibi dile getirilmiştir.

Nishimura ve arkadaşları vücut yağ kütlesi artışı ile Glikozile Albümin arasındaki etkileşimi incelemişlerdir. (90). Glikozile Albümin değerinin vücut yağ kütlesinin antropometrik ölçümleri ile ters orantılı olarak etkilendiklerini göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda vücut yağ kitlesi ile ilgili bir değerlendirme yapılmamıştır.

Reynolds ve arkadaşları postprandiyal glikoz ile Glikozile Albümin değerlerini inceledikleri çalışmalarında anlamlı bir farklılık bulamamışlardır. (91). Yine aynı çalışmada bizim çalışmamızda olduğu Glikozile Albümin ile beden kitle indeksi ters orantılı olarak görülmüştür.

Koga ve arkadaşları Tip 2 DM'li hastalarda artan insülin sekresyonunun, bu hastalarda oluşan inflamasyondan daha fazla olarak Glikozile Albümin düzeylerini negatif yönde etkilediği yönünde görüş bildirmişlerdir. (92). Bizim çalışmamızda da obez hastalarda artan insülin sekresyonunun Glikozile Albümin düzeylerindeki negatif etkilenmeye sebebiyet verdiği yönünde görüş bildirilebilir.

Huh ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada normal glukoz toleranslı hastalarda BKİ'nin doğrudan GA/HbA1c düzeyini ters orantılı olarak etkilediğini, Tip 2 DM ve prediyabetlilerde ise BKİ'nin artışından ziyade artmış insülin sekresyonu ya da oluşan insülin direncinin GA/HbA1c oranını ters orantılı olarak etkilediğini göstermişlerdir. (93). Bizim çalışmamıza benzer sonuçlar veren bu çalışmadaki verilere ek olarak bizim çalışmamızda CRP, sedimentasyon gibi diğer akut faz reaktanlarının da normal glukoz toleransı olan popülasyonda subklinik inflamasyonu gösterecek şekilde anlamlı artmış olduğu görülmüştür. Hastalarımızda araştırma yapıldığı sırada enfeksiyon, malignite gibi akut faz yanıtını etkileyecek başka patolojilerin bulunmaması nedeniyle bu laboratuvar değerlerinin yüksekliği BKİ yüksekliğine eşlik eden subklinik inflamasyonla açıklanmıştır.

Umayahara ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada GA/HbA1c oranının diyabetik retinopatinin gelişmesi ve ilerlemesi ile ilişkisini ortaya koymuşlardır.

(94). Wang ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada Tip 1 DM'li hastalarda diyabetik periferik nöropati ile Glikozile Albümin ilişkisinin HbA1c'ye göre daha iyi olduğu yönünde görüş bildirmişlerdir. (95). Jun ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada Glikozile Albümin'in Tip 2 DM'li hastalarda erken diyabetik nefropati gelişimini öngördüğünü bildirmiştir. (96). Furusyo ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada Glikozile Albümin değeri artışı ile karotis intima media kalınlığı artışı göstererek Glikozile Albümin'in ateroskleroz riskini ortaya koyabileceği yönünde görüş bildirmişlerdir. (97). Bando ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada GA/HbA1c oranının non-alkolik steatohepatiti olan hastalarda fibrozis evresi ile birlikte arttığını yönelik görüş bildirmişlerdir. (98). Tanaka ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada Glikozile Albümin ve HbA1c'nin mevsimsel farklılıkları olduğunu, Glikozile Albümin'in Mayıs ayında en yüksek Aralık ayında en düşük, HbA1c'nin Mart ayında en yüksek Eylül ayında en düşük olduğunu belirtmişlerdir. (99). Çalışmamızda mevsimsel farklılık bulunmamaktaydı, ancak bundan sonraki değerlendirmelerde bu durum da göz önünde bulundurulabilir.

Jun ve arkadaşları 498 Tip 2 DM hastası ile yaptıkları retrospektif bir çalışmada Glikozile Albümin'in kardiyovasküler otonomik nöropati gelişimini tespit etmek için HbA1c ile beraber kullanımının, sadece HbA1c kullanımına göre çok daha güçlü bir prediktif değeri olduğunu göstermişlerdir. (100).

Ulaştığımız tüm verilere ek olarak çalışmamızın bazı eksikleri mevcuttu. Bunlar hasta sayısının kısıtlı oluşu, hastaların uzun süreli takiplerinin yapılamaması, Glikozile Albümin seviyelerinin bir kez bakılabilmesi olarak sayılabilir.

Tüm bu bilgilerin ışığında yaptığımız değerlendirme sonucu Glikozile Albümin'in beden kitle indeksi artmış hasta gruplarında kronik inflamasyonu erken dönemde öngören bir inflamatuvar belirteç olarak kullanılabilmesi, kısa süreli diyabet regülasyonunu ve diyabetik komplikasyonları göstermede HbA1c'ye kıyasla daha iyi görünse de beden kitle indeksi artmış hasta gruplarında kullanımı konusunda hala ciddi çekincelerin olduğu kanısına varılmıştır. Beden kitle indeksi artışı ile ters yönde etkileniminin başlıca sebebi albümin katabolizması olarak düşünülmüş olup artan insülin direnci ve insülin sekresyonunun da bu duruma sebebiyet vereceği literatür ile benzer şekilde düşünülmüştür. Sonuç olarak çalışmamızın literatüre bir değer kattığını düşünmekteyiz.

6.SONUÇ

Obezite tüm dünyada ve ülkemizde sıklığı gittikçe artan ve başta Tip 2 DM olmak üzere birçok komplikasyona sebep olan önemli bir durumdur. Obez kişilerde daha komplikasyonlar ortaya çıkmadan başlayan subklinik inflamasyon özellikle dikkat edilmesi gereken ve erken tedavi stratejilerinin belirlenmesini gerektiren önemli bir husustur. Biz de bu çalışmamızda beden kitle indeksi artmış sağlıklı kişilerde daha herhangi bir sistemik komplikasyon ortaya çıkmadan, artan beden kitle indeksinin subklinik inflamasyonu başlattığını ve özellikle diyabetin kısa süreli regülasyonu ve komplikasyonlarıyla ilişkisi sıkı bir şekilde gösterilmiş olan Glikozile Albümin'in beden kitle indeksi artmış grupta bir negatif akut faz reaktanı gibi davranarak azaldığını göstermeyi amaçladık. Çalışma sonucunda da beden kitle indeksi artmış vaka grubunda Glikozile Albümin'in anlamlı olarak düşük bulunduğunu, ayrıca CRP ve sedimantasyon gibi akut faz reaktanlarının da anlamlı artmış olduğunu gösterdik. Bu sebeple Glikozile Albümin'in Tip 2 DM'li hastaların büyük kısmının bedene kitle indeksinin artmış olduğunu göz önünde bulundurarak bu gruplarda kullanımının kısıtlı olduğunu düşünmekteyiz. Bununla birlikte daha fazla hasta sayısı ile gerçekleştirilmiş, beden kitle indeksi artmış hastalarda uzun dönemli takip ile tekrarlayan ölçümlerin yer aldığı çalışmalar yapılması gerektiğini düşünüyoruz. Ayrıca Glikozile Albümin'in beden kitle indeksi artmış kişilerde uzun dönemli değişiminin izlenerek obeziteden diyabete giden yolda ve komplikasyonların gelişimindeki rolünün ortaya konulabileceği kanısındayız.

7.KAYNAKLAR

1. Pekcan G. Yasam Biçimi Şişmanlık göstergeleri. 4. Ulusal Obezite Kongresi, Kongre Özet Kitabı 2006:5-8.
2. Xavier Pi-Sunyer: The Medical Risks of Obesity. Postgrad Med. 2009 Nov;121(6):21-33. doi: 10.3810/pgm.2009.11.2074.
3. American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes – 2016. Diabetes Care 2016;39(Supplement1):S1-S112.
4. Koga M. Glycated albumin; clinical usefulness. Clin Chim Acta. 2014;433:96-104.
5. Kim C, Bullard KM, Herman WH, Beckles GL. Association between iron deficiency and A1C Levels among adults without diabetes in the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2006. Diabetes Care. 2010;33(4):780-5.
6. Suwa T1, Ohta A, Matsui T, Koganei R, Kato H, Kawata T, et al. Relationship between clinical markers of glycemia and glucose excursion evaluated by continuous glucose monitoring (CGM). Endocr J. 2010;57(2):135-40.
7. Koga M, Kasayama S. Clinical impact of glycated albumin as another glycemic control marker. Endocr J. 2010;57(9):751-62.
8. Furusyo N, Hayashi J. Glycated albumin and diabetes mellitus. Biochim Biophys Acta. 2013;1830(12):5509-14.
9. World Health Organization.
Erişim:<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> Erişim Tarihi: 25.12.2018.
10. Bray GB. Contemporary diagnosis and management of obesity Handbooks in HealthyCare Co. Newton, 1998.
11. Campfield LA, Smith FJ. The pathogenesis of obesity. Ed: j Holly. Bailliere's Clin. Endocrinology and Metabolism. Great Britain by the Univ. printing house, Cambridge, UK.1999;13(1): 13-30.
12. Ogunbode AM, Ladipo M, Ajayi IO, Fatiregun AA.: Obesity: an emerging disease. Niger J Clin Pract. 2011 Oct-Dec;14(4):390-4. doi: 10.4103/1119-3077.91741.
13. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. (www.turkendokrin.org).
14. URL-1, <http://www.who.int/topics/obesity/en/>, World Health Organisation, Obesity. Erişim Tarihi: 25.12.2018.

15. T.C. S.B.Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Birinci Basamak Hekimler İçin Obezite İle Mücadele El Kitabı, 2013. http://beslenme.gov.tr/content/files/basin_materyal/obezite_mucadele_el_kitabi.pdf, Erişim Tarihi: 27.04.2018.
16. TÜİK, Türkiye Sağlık Araştırması, 2016, Erişim: <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=24573>, Erişim tarihi:12.11.2017
17. Berthoud HR, Morrison C. The brain, appetite and obesity. *Annu Rev Psychol* 2008; 59:55-92.
18. Bahçeci M. Obezite. In: TEMD Obezite, Dislipidemi, Hipertansiyon Çalışma Grubu eds. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Hipertansiyon, Obezite, ve Lipid Metabolizması Tanı ve Tedavi Rehberi. 2011, Ankara, Miki Matbaacılık, pp: 50-80.
19. Trasande L,Cronk C,Durkin M, et al. Environment and obesity in the National Children's study. *Environ Health Perspect* 2009;117:159.
20. Çevik T. G. (2004). Yeni Mahalle Eğitim ve Araştırma Sağlık Ocağı Bölgesinde Yaşayan 40 Yaş ve Üzeri Erişkinlerde Obezite Prevalansı ve Bu Prevalansla İlişkili Risk Faktörlerinin İncelenmesi., Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Uzmanlık Tezi, Elazığ.
21. Üzmez B. (2007). Multidisipliner Yaklaşımla Davranış Değişikliği TedavisiUygulanan Şişman Bireylerdeki Yaşam Tarzı Değişikliklerinin İncelenmesi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Ankara.
22. Sertkaya Ç. A. (2008). Şişmanlık Etiyolojisi. Orhan Y., Bozbora A (Ed). Obezite Medikal ve Cerrahi Tedavi. 1. Baskı İstanbul Medikal Yayıncılık Ltd. Şti., İstanbul,101-139.
23. Kopelman G. P. (2003). Obezite ve İlişkili Hastalıkların Tedavisi. Çeviren: Murat Kahramanoğlu, İstanbul.
24. Kokoino Ş., Özdemir F., Zateri Ç. (2006). Obezite ve Fiziksel Tıp Yöntemleri, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 23 (1): 47–54.

25. Eren İ., Erdi Ö. (2003). Obez Hastalarda Psikiyatrik Bozuklukların Sıklığı, Klinik Psikiyatri, 6: 152–157.
26. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Kılavuzu. http://www.turkendokrin.org/files/pdf/metabolik_sendrom.pdf adresinden 25.12.2018 tarihinde erişildi.
27. Despres JP. Obesity and lipid metabolism: relevance of body fat distribution. *Curr Opin Lipidol.* 1991; 2:5–15.
28. Alvarez-Blasco F, Botella-Carretero JI, San Millán JL, Escobar-Morreale HF. Prevalence and characteristics of the polycystic ovary syndrome in overweight and obese women. *Arch Intern Med.* 2006;166(19):2081–2086.
29. Thiago Thomaz Mafort, Rogério Rufino, Cláudia Henrique Costa, and Agnaldo José Lopes: Obesity: systemic and pulmonary complications, biochemical abnormalities, and impairment of lung function. *Multidiscip Respir Med.* 2016; 11: 28.
30. Andres Acosta and Michael Camilleri: Gastrointestinal Morbidity in Obesity. *Ann N Y Acad Sci.* 2014 Apr; 1311: 42–56.
31. D Segula: Complications of obesity in adults: A short review of the literature, *Malawi Med J.* 2014 Mar; 26(1): 20–24.
32. Lauren K. King, Lyn March, and Ananthila Anandacoomarasamy: Obesity & osteoarthritis, *Indian J Med Res.* 2013 Aug; 138(2): 185–193.
33. Strain, G. W., & Strain, J. J. (1979). Psychological impediments to weight loss. *Int J Obes.* 3(2), 167-70.
34. Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C, Akalın S, Salman S, Dinçağ N, et al. (Eds). *Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu.* 9.Baskı, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) Yayınları Ankara, BAYT Matbaacılık 2017.

35. National Diabetes data group. Classification and diagnosis of Diabetes mellitus and categories of glucose tolerance. *Diabetes*;1999; 28: 1039-57.
36. Lee Goldman, Andrew I. Schafer; Goldman's Cecil Medicine Güneş Tıp Kitabevleri 24.baskı 2015: 1475-1504.
37. Watkins PJ, Drury PL, Howell SL: Diabetes and its management 5th ed. Blackwell Co 1996:3.
38. Zimmet P, Dowse G, Finch C, King H. The epidemiology and natural history of NIDDM– lessons from South Pasific *Diabetes Metabo Rev.* 1990, 6: 91-124.
39. Global report on diabetes. World Health Organization, Geneva, 2016.
40. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dincceg N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 2013; 28 (2): 169-180.
41. McPhee SJ, Papadakis MA and Tierney LM. *Current Medical Diagnosis & Treatment* 2010, McGraw-Hill Medical, New York, 2010.
42. Fang P, Shi M, Zhu Y, Bo P, Zhang Z. Type 2 diabetes mellitus as a disorder of galanin resistance. *Exp Gerontol.* 2016 Jan; 73: 72-7.
43. Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacopson AM, Moses AC, Smith RJ. *Joslin's Diabetes Mellitus.* Yumuk M(çev.ed). İstanbul Medikal Yayıncılık, 2008, ss 331-9.
44. Kohei KAKU: Pathophysiology of Type 2 Diabetes and Its Treatment Policy, *JMAJ* 53(1): 41–46, 2010.
45. Richard E. Pratley: The Early Treatment of Type 2 Diabetes. *Am J Med.* 2013 Sep;126(9 Suppl 1): S2-9.
46. Steven E Kahn, Mark E Cooper, Stefano Del Prato: Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet.* 2014 Mar 22;383(9922):1068-83.
- 47.T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Türkiye Diyabet Programı 2015-2020, Yayın no: 816, Ankara, 2014.
48. Kasper DL, Fauci AS, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 19th ed. USA: McGraw Hill Education; 2015.

49. Anguizola J, Matsuda R, Barnaby OS, Hoy KS, Wa C, DeBolt E, et al. Glycation of human serum albumin. *Clin Chim Acta*. 2013; 425:64-76.
50. Danese E, Montagnana M, Nouvenne A, Lippi G. Advantages and pitfalls of fructosamine and glycated albumin in the diagnosis and treatment of diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2015;9(2):169-76.
51. Ueda Y, Matsumoto H. Recent topics in chemical and clinical research on glycated albumin. *J Diabetes Sci Technol*. 2015;9(2):177-82.
52. Arasteh A, Farahi S, Habibi-Rezaei M, Moosavi-Movahedi AA. Glycated albumin: an overview of the In Vitro models of an In Vivo potential disease marker. *J Diabetes Metab Disord*. 2014; 13:49.
53. Cohen MP. Intervention strategies to prevent pathogenetic effects of glycated albumin. *Arch Biochem Biophys*. 2003;419(1):25-30.
54. Garlick RL, Mazer JS. The principal site of nonenzymatic glycosylation of human serum albumin in vivo. *J Biol Chem*. 1983;258:6142-6.
55. Kisugi R, Kouzuma T, Yamamoto T, Akizuki S, Miyamoto H, Someya Y, et al. Structural and glycation site changes of albumin in diabetic patient with very high glycated albumin. *Clin Chim Acta*. 2007;382(1-2):59-64.
56. Rondeau P, Bourdon E. The glycation of albumin: structural and functional impacts. *Biochimie*. 2011;93(4):645-58.
57. Khan MS, Tabrez S, Rabbani N, Shah A. Oxidative Stress Mediated Cytotoxicity of Glycated Albumin: Comparative Analysis of Glycation by Glucose Metabolites. *J Fluoresc*. 2015;25(6):1721-6.
58. Singh VP, Bali A, Singh N, Jaggi AS. Advanced Glycation End Products and Diabetic Complications. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2014;18(1):1-14.
59. Raghav A, Ahmad J. Glycated serum albumin: a potential disease marker and an intermediate index of diabetes control. *Diabetes Metab Syndr*. 2014;8(4):245-51.

60. Paroni R, Ceriotti F, Galanello R, Battista Leoni G, Panico A, Scurati E, et al. Performance characteristics and clinical utility of an enzymatic method for the measurement of glycated albumin in plasma. *Clin Biochem.* 2007;40(18):1398-405.
61. Roohk HV, Zaidi AR. A review of glycated albumin as an intermediate glycation index for controlling diabetes. *J Diabetes Sci Technol.* 2008;2(6):1114-21.
62. Kohzuma T, Yamamoto T, Uematsu Y, Shihabi ZK, Freedman BI. Basic Performance of an Enzymatic Method for Glycated Albumin and Reference Range Determination. *J Diabetes Sci Technol.* 2011;5(6):1455-62.
63. Kouzuma T, Usami T, Yamakoshi M, Takahashi M, Imamura S. An enzymatic method for the measurement of glycated albumin in biological samples. *Clin Chim Acta.* 2002;324(1-2):61-71.
64. Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, Maclaren NK, McDonald JM, Parrott M. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem.* 2011;57(6):e1-e47.
65. Cavagnoli G, Pimentel AL, Freitas PA, Gross JL, Camargo JL. Factors affecting A1C in non-diabetic individuals: Review and meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2015;445:107-14.
66. Silva JF, Pimentel AL, Camargo JL. Effect of iron deficiency anaemia on HbA1c levels is dependent on the degree of anaemia. *Clin Biochem.* 2016;49(1):117-20.
67. Suzuki S, Koga M, Amamiya S, Nakao A, Wada K, Okuhara K, et al. Glycated albumin but not HbA1c reflects glycaemic control in patients with neonatal diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2011;54(9):2247-53.
68. Hashimoto K, Koga M. Indicators of glycemic control in patients with gestational diabetes mellitus and pregnant women with diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 2015;6(8):1045-56.
69. Hashimoto K, Osugi T, Noguchi S, Morimoto Y, Wasada K, Imai S, et al. A1C but not serum glycated albumin is elevated because of iron deficiency in late pregnancy in diabetic women. *Diabetes Care.* 2010;33(3):509-11.

70. Zheng CM, Ma WY, Wu CC, Lu KC. Glycated albumin in diabetic patients with chronic kidney disease. *Clin Chim Acta*. 2012;413(19-20):1555-61.
71. Vos FE, Schollum JB, Walker RJ. Glycated albumin is the preferred marker for assessing glycaemic control in advanced chronic kidney disease. *NDT Plus*. 2011;4(6):368-75.
72. Freedman BI, Shenoy RN, Planer JA, Clay KD, Shihabi ZK, Burkart JM, et al. Comparison of glycated albumin and hemoglobin A1c concentrations in diabetic subjects on peritoneal and hemodialysis. *Perit Dial Int*. 2010;30(1):72-9.
73. Sany D, Elshahawy Y, Anwar W. Glycated albumin versus glycated hemoglobin as glycemic indicator in hemodialysis patients with diabetes mellitus: variables that influence. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2013;24(2):260-73.
74. Harada K, Sumida K, Yamaguchi Y, Akai Y. Relationship between the accuracy of glycemic markers and the chronic kidney disease stage in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Nephrol*. 2014;82(2):107-14.
75. Carson AP, Reynolds K, Fonseca VA, Muntner P. Comparison of A1c and fasting glucose criteria to diagnose diabetes among US adults. *Diabetes Care*. 2010;33(1):95-7.
76. Cavagnoli G, Comerlato J, Comerlato C, Renz PB, Gross JL, Camargo JL. HbA1c measurement for the diagnosis of diabetes: is it enough? *Diabet Med*. 2011;28(1):31-5.
77. Yoshiuchi K, Matsuhisa M, Katakami N, Nakatani Y, Sakamoto K, Matsuoka T, et al. Glycated albumin is a better indicator for glucose excursion than glycated hemoglobin in type 1 and type 2 diabetes. *Endocr J*. 2008;55(3):503-7.
78. Hsu P, Ai M, Kanda E, Yu NC, Chen HL, Chen HW, et al. A comparison of glycated albumin and glycosylated hemoglobin for the screening of diabetes mellitus in Taiwan. *Atherosclerosis*. 2015;242(1):327-33.
79. International Diabetes Federation: *IDF Diabetes Atlas*. 7th ed. Belgium: International Diabetes Federation, 2015.
80. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (DCCT). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;30;329(14): 977-86.

81. U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):837-53.
82. Nathan DM, McGee P, Steffes MW, Lachin JM; DCCT/EDIC Research Group. Relationship of glycated albumin to blood glucose and HbA1c values and to retinopathy, nephropathy, and cardiovascular outcomes in the DCCT/EDIC study. *Diabetes*. 2014;63(1):282-90.
83. Selvin E, Steffes MW, Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Coresh J, Brancati FL. Racial differences in glycemic markers: a cross-sectional analysis of community-based data. *Ann Intern Med*. 2011;154(5):303-9.
84. Selvin E, Rawlings AM, Grams M, Klein R, Sharrett AR, Steffes M, et al. Fructosamine and glycated albumin for risk stratification and prediction of incident diabetes and microvascular complications: a prospective cohort analysis of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(4):279-88.
85. Yoon HJ, Lee YH, Kim SR, Rim TH, Lee EY, Kang ES, et al. Glycated albumin and the risk of micro- and macrovascular complications in subjects with Type 1 Diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2015; 14:53.
86. Bhonsle HS, Korwar AM, Kote SS, Golegaonkar SB, Chougale AD, Shaik ML, et al. Low plasma albumin levels are associated with increased plasma protein glycation and HbA1c in diabetes. *J Proteome Res*. 2012;11(2):1391-6.
87. Nishimura R, Kanda A, Sano H, Matsudaira T, Miyashita Y, Morimoto A, Shirasawa T, Kawaguchi T, Tajima N. Glycated albumin is low in obese, non-diabetic children. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006 Mar;71(3):334-8.
88. Koga M, Otsuki M, Matsumoto S, Saito H, Mukai M, Kasayama S. Negative association of obesity and its related chronic inflammation with serum glycated albumin but not glycated hemoglobin levels. *Clin Chim Acta*. 2007 Mar;378(1-2):48-52.

89. Miyashita Y, Nishimura R, Morimoto A, Matsudaira T, Sano H, Tajima N. Glycated albumin is low in obese, type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007 Oct;78(1):51-5.
90. Wang F, Ma X, Hao Y, Yang R, Ni J, Xiao Y, Tang J, Bao Y, Jia W. Serum glycated albumin inversely influenced by fat mass and visceral adipose tissue in Chinese with normal glucose tolerance. *PLoS One.* 2012;7(11):e51098.
91. Reynolds AN, Duncan A, Kruimer D, Venn BJ. Glycated albumin is associated with body mass index in euglycemic adults but is not predictive of postprandial blood glucose response. *J Clin Lab Anal.* 2017 Sep;31(5).
92. Koga M, Hirata T, Kasayama S, Ishizaka Y, Yamakado M. Body mass index negatively regulates glycated albumin through insulin secretion in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Chim Acta.* 2015 Jan 1;438:19-23.
93. Huh JH, Kim KJ, Lee BW, Kim DW, Kang ES, Cha BS, Lee HC. The relationship between BMI and glycated albumin to glycated hemoglobin (GA/A1c) ratio according to glucose tolerance status. *PLoS One.* 2014 Feb 28;9(2):e89478.
94. Umayahara Y, Fujita Y, Watanabe H, Kasai N, Fujiki N, Hatazaki M, Koga M. Association of glycated albumin to HbA1c ratio with diabetic retinopathy but not diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *Clin Biochem.* 2017 Apr;50(6):270-273.
95. Wang N, Guo C, Han P, Li T. Glycated albumin indicates peripheral diabetic neuropathy. *Acta Diabetol.* 2016 Dec;53(6):973-979.
96. Jun JE, Hur KY, Lee YB, Lee SE, Jin SM, Lee MK, Kim JH. Glycated albumin predicts the development of early diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* 2018 Mar;44(2):178-180.
97. Furusyo N, Koga T, Ai M, Otokozawa S, Kohzuma T, Ikezaki H, Schaefer EJ, Hayashi J. Plasma glycated albumin level and atherosclerosis: results from the Kyushu and Okinawa Population Study (KOPS). *Int J Cardiol.* 2013 Sep 1;167(5):2066-72.
98. Bando Y, Kanehara H, Aoki K, Toya D, Notsumata K, Tanaka N, Enomoto H, Nishiguchi SH, Nakasho K, Nakamura H, Kasayama S, Koga M. The glycated albumin to glycated hemoglobin ratio increases along with the fibrosis stage in non-alcoholic steatohepatitis. *Ann Clin Biochem.* 2012 Jul;49(Pt 4):387-90.

99. Tanaka K, Meguro S, Tanaka M, Irie J, Saisho Y, Itoh H. Difference of seasonal variation between glyated albumin and glyated hemoglobin. *Ann Clin Biochem* 2018 Jan 1;4563218755816.

100. Jun JE, Lee SE, Lee YB, Ahn JY, Kim G, Jin SM, Hur KY, Lee MK, Kim JH. Glycated albumin and its variability as an indicator of cardiovascular autonomic neuropathy development in type 2 diabetic patients. *Cardiovasc Diabetol*. 2017 Oct 10;16(1):127.

