

T.C  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HbA1C DÜZEYİNİN DİYABETES MELLİTUS TANISINDAKİ YERİ,  
MEVCUT TANI KRİTERLERİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Ulaş IŞIK**

**İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ**

**2011**

T.C  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HbA1C DÜZEYİNİN DİYABETES MELLİTUS TANISINDAKİ YERİ,  
MEVCUT TANI KRİTERLERİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Ulaş IŞIK

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof Dr Berrin ÇETİNARSLAN

Anabilim Dalı Başkanı: Prof Dr Ahmet YILMAZ

Etik Proje No: KKA EK 2010/17

Karar No: 3/1

2011

1

## TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında değerli katkılarını esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocam *Prof Dr Berrin Çetinarslan*'a teşekkür ederim.

İç Hastalıkları İhtisas Eğitim'im süresince üzerimde büyük emekleri olan, engin bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, kendileriyle çalışmaktan kıvanç duyduğum ve her zaman örnek aldığım saygıdeğer hocalarım, başta İç Hastalıkları A.B.D Başkanımız Sayın *Prof Dr Ahmet Yılmaz* olmak üzere *hocalarım Prof Dr İtir YEĞENAĞA, Prof Dr Saadettin HÜLAGÜ, Prof Dr Ömer ŞENTÜRK, Prof Dr Betül KALENDER, Prof Dr Zeynep CANTÜRK, Prof Dr Ayşe ÇEFLE, Doç Dr Abdullah HACIHANEFİOĞLU, Doç Dr İlhan TARKUN, Doç Doç Dr Altay ÇELEBİ, Doç Dr Erkan DERVİŞOĞLU, Yrd Doç Elif Birtaş ATEŞOĞLU, Yrd Doç Pınar TARKUN*' a teşekkür ederim.

İstatistik çalışmalarımnda yardımları için değerli hocam *Yrd Doç Cavit Işık YAVUZ*'a teşekkür ederim

Rotasyon eğitimim sırasında bilgilerini benden esirgemeyen Kardiyoloji, Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji, Göğüs Hastalıkları ve Biyokimya ABD başkanlarına ve değerli öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan onur ve zevk duyduğum tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve İç Hastalıkları AB. çalışanlarına teşekkür ederim.

Ayrıca bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan ve desteklerini hiçbir zaman benden esirgemeyen başta babam ve anneme, abime, ablama, gösterdiği olgunluk ve sabırdan dolayı çok değerli eşime teşekkür ederim...

## İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
<i>Simgeler ve Kısaltmalar Dizini</i>	1
<i>ŞEKİLLER DİZİNİNİN</i>	2
<i>TABLolar DİZİNİ</i>	3
<b>1. AMAÇ ve KAPSAM</b>	4
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	5
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	17
<b>3.1. İSTATİSTİKSEL İŞLEMLER</b>	19
<b>4. BULGULAR</b>	20
<b>5. TARTIŞMA</b>	26
<b>6. SONUÇ ve ÖNERİLER</b>	31
<b>7. ÖZET</b>	32
<b>8. ABSTRACT</b>	33
<b>9. KAYNAKLAR</b>	34

## SİMGELER VE KISALTMALAR

ADA	American Diabetes Association
AHA	American Heart Association
APG	Açlık Plazma Glukozu
ATP III	Adult Treatment Panel III
BGT	Bozulmuş Glukoz Toleransı
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DM	Diyabetes Mellitus
GDM	Gestasyonel Diyabetes Mellitus
HbA1c	Glikozillenmiş Hemoglobin A1c
HLA	Human Leukocyte Antigen
HOMA-IR	Homeostasis Model Assesment
ICA	İslet Cell Autoantibodies
IDF	International Diabetes Federation
IFCC	International Federation of Clinical Chemistry
MODY	Maturity Onset Diyabetes Young
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NHBI	National Heart, Lung and Blood İnstitute
NPD	Negetif Prediktif Değer
OGTT	Oral Glukoz Tolerans Testi
PCOS	Polycystic Ovary Syndrome
PPD	Pozitif Prediktif Değer
TURDEP	Türkiye Diyabet, Obezite ve Hipertansiyon Epidemiyolojisi Araştırması
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
VYA	Vucut Yüzey Alanı

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Sekil altı yazısı</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 1	Glikolize Hemoglobin Oluşumu	12
Şekil 2	HbA1c Değerlerine Uygun ROC Eğrisi	22
Şekil 3	APG ile HbA1c Arasındaki Korelasyon Grafiği	24
Şekil 4	OGTT 1.Saat ile HbA1c Arasındaki Korelasyon Grafiği	24
Şekil 5	OGTT 2.Saat ile HbA1c Arasındaki Korelasyon Grafiği	25

## TABLolar DİZİNİ

<b><u>No</u></b>	<b><u>Tablo üstü yazısı</u></b>	<b><u>Sayfa</u></b>
<b>Tablo 1</b>	Diyabetes Mellitus İçin Tanı Kriterleri	10
<b>Tablo 2</b>	HbA1c düzeylerine göre ortalama glukoz değerleri	13
<b>Tablo 3</b>	Oral Glukoz Toleransını Etkileyen Diyabet Dışı Nedenler	14
<b>Tablo 4</b>	Oral Glukoz Tolerans Testinin Değerlendirilmesi	15
<b>Tablo 5</b>	Çalışmaya Alınmama Kriterleri	17
<b>Tablo 6</b>	IDF Metabolik Sendrom Kriterleri	18
<b>Tablo 7</b>	OGTT istem nedenleri	20
<b>Tablo 8</b>	Normal, BGT ve DM Gruplarına Ait Demografik ve Laboratuar Özellikleri	21
<b>Tablo 9</b>	Normal, BGT ve DM Gruplarına Ait Cinsiyet Dağılımı	21
<b>Tablo 10</b>	Diyabet Tanısında Farklı HbA1c Değerlerindeki Sensivite, Spesifisite, PPD, NPD	22
<b>Tablo 11</b>	OGTT'nin 1. Saatinin Diyabet Tanısındaki Yeri	23
<b>Tablo 12</b>	Metabolik Sendrom İle HbA1c Arasındaki İlişki	25

## 1. AMAÇ VE KAPSAM

Diyabetes Mellitus (DM) hiperglisemi ile seyreden, farklı metabolik bozuklukları içeren ve çok sayıda komplikasyonlara yol açan metabolik bir hastalıktır. Başlıca tip 1 ve tip 2 olmak üzere iki ana tip diyabet vardır. Tip 1 DM %5-10 oranında görülürken tip 2 DM %90-95 oranında görülmektedir. Son bir kaç dekatta diyabet tanısı alan hasta sayısında önemli bir artış kaydedilmektedir. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) verilerine göre 2007 yılı itibarı ile Dünya’da 246 milyon diyabetli kişinin yaşadığı, bunların %46’sının orta yaş grubunda (40-50 yaş) olduğu ve eğer önlem alınmazsa 2025 yılında diyabetli nüfusun 380 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (1). Diyabet görülme sıklığındaki artış nedeni ile önemli morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır. TURDEP çalışmasında ülkemizde diyabet sıklığı %7.2 civarında bulunmuştur. Diyabet farkındalığı ise %67.7’dir

Günümüzde diyabetin tanısı açlık plazma glukozu, diyabet semptomları varlığında yemeklerden bağımsız rastgele glukoz ölçümü ya da OGTT sırasında (75 gr glukoz ile) plazma glukoz ölçümüne dayanır.

Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) halen DM tanısında altın standart bir testtir. Fakat OGTT zaman alan ve maliyeti nispeten yüksek olan bir testtir. Diyabet tanısındaki yeri tartışmasız olsa da çoğu zaman tekrarı yapılır. Bu nedenle Uluslararası Uzmanlar Birliği( International Expert Commite) epidomiyolojik bulgu ve göstergelerin geniş çaplı gözden geçirilmesinden sonra diyabet tanısı için A1C eşik değerinin %6.5’un üzerinde olmasını önermiş ve ADA (American Diabetes Association) bu kararı benimsemiştir (2).

Bu araştırmada OGTT endikasyonu olan hastalarda eş zamanlı HbA1c düzeyi saptanarak, HbA1c’nin diyabet olgularını tespit edebilme gücünün belirlenmesi, saptanan eşik değer ile ADA’nın önerdiği eşik değer karşılaştırılması HbA1c düzeylerinin APG ve OGTT sırasında 1. ve 2. saat plazma glukozu ve metabolik sendrom varlığı ile korelasyonunun belirlenmesi planlanmıştır.



## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Tanım ve Sınıflandırma**

Diyabetes Mellitus (DM) pankreasın insülin salgısının tamamen veya kısmen yetersizliği veya eksikliği sonucunda meydana gelen hiperglisemi ile karakterli, karbonhidrat, protein ve lipid metabolizmalarının bozulduğu bir hastalıktır. Diyabetin esas klinik bulgusu hiperglisemidir. Kronik hiperglisemi çeşitli organlarda özellikle göz, böbrek, sinirler, kalp ve damarlarda disfonksiyona, hasar ve yetmezliğe yol açar (3). Tip 2 diyabet tanısı ilk konulduğunda vakaların %50'sinde diyabete bağlı doku hasarı bulgusu vardır.

### **2.2. Diyabetin Etiyolojik Sınıflandırılması**

#### **I. Tip 1 DM ( beta-hücre destrüksiyonu ve mutlak insülin yetersizliği)**

İmmün aracılıklı

İdiyopatik

#### **II. Tip 2 DM (insülin yetersizliği ve/veya insülin rezistansı)**

#### **III. Diğer spesifik tip diyabet nedenleri**

##### **A)Beta-hücre fonksiyonunda genetik defektler**

1-Kromozom 20q, HNF-4a (MODY1)

2-Kromozom 7p, glukokinaz (MODY2)

3-Kromozom 12q, HNF-1a (MODY3)

4-Kromozom 13q, insulin promotor faktör (MODY4)

5-Kromozom 17q, HNF-1b (MODY5)

6-Kromozom 2q, nörojenik diferansiyasyon 1/b- hücre transaktivatörü (MODY6)

7-Mitokondriyal DNA 3243 mutasyonu

##### **B) İnsülin etkisinde genetik defekt**

1-Tip 1 insülin rezistansı

2-Leprechaunism

3-Rabson-Mendenhall sendromu

4-Lipoatrofik diyabet

**C) Ekzokrin pankreas hastalıkları**

- 1-Pankreatit
- 2-Travma/pankreatektomi
- 3-Neoplazmlar
- 4-Kistik fibrozis
- 5-Hemokromatozis
- 6-Fibrokalküloz pankreatopati

**D) Endokrinopatiler**

- 1-Akromegali
- 2-Cushing sendromu
- 3-Glukagonoma
- 4-Feokromasitoma
- 5-Hipertiroidizm
- 6-Somatostatinoma
- 7-Aldosteronoma

**E) İlaç veya kimyasal maddeler**

- 1-Vakor
- 2-Pentamidin
- 3-Nikotirik asit
- 4-Glukokortikoidler
- 5-Tiroid hormonları
- 6-Diazoksit
- 7-Beta-adrenerjik agonistler
- 8-Tiazidler
- 9-Dilantin
- 10-İnterferon

**F) Enfeksiyonlar**

- 1-Konjenital rubella
- 2-Sitomegalovirüs

**G) Sık olmayan immün aracılı diyabet nedenleri**

- 1-"Stiff-man" sendromu
- 2-Anti-insülin reseptör antikoları

## H) Diyabetle ilişkili genetik sendromlar

- 1-Down sendromu
- 2-Klinefelter sendromu
- 3-Turner sendromu
- 4 -Wolfram sendromu
- 5-Fredrik ataksisi
- 6-Huntington koresi
- 7-Laurence-Moon-Biedl sendromu
- 8-Miyotonik distrofi
- 9-Porpirifria
- 10-Prader-Willi sendromu

## IV. Gestasyonel DM

### 2.3. Tip 1 Diyabetes Mellitus

Tüm diyabetlilerin sadece %5–10'nunu kapsar. Daha önce insülin bağımlı diyabet, tip 1 diyabet, juvenil başlangıçlı diyabet olarak adlandırılmıştır. Hücresel immün aracılı, otoimmün pankreas beta-hücre yıkımı sonucu oluşur. Beta-hücre yıkım belirteçleri ICA (islet cell autoantibodies), anti-insülin antikoru, glutamik asit dekarboksilaz antikoru (anti GAD65), antitirozin fosfataz antikoru IA-2 ve IA-2β'dir. Hastalık teşhisi sırasında bu antikordardan bir veya birkaçı % 85-90 oranında tespit edilebilir. Aynı zamanda HLA-DQA, DQB, DRB ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. HLA-DR/DQ alelleri ise predispoze ya da koruyucudur. Beta-hücre destrüksiyonu oldukça değişkendir. İnfant ve çocuklarda yıkım fazla iken erişkinlerde daha yavaştır. Bazı hastalarda diyabetin ilk ortaya çıkışı ketoasidoz şeklinde olabilmektedir. Enfeksiyon ve stres durumlarında şiddetli hiperglisemi atakları ve ketoasidoz görülebilmektedir. Özellikle erişkinlerde beta-hücre fonksiyonları yıllarca korunduğundan ketoasidoz yıllarca görülmeyebilir; ama bu hastalar sonunda insüline bağımlı hale gelir ve ketoasidoz riski artar. Hastalığın son safhalarında, insülin sekresyonunun çok az ya da hiç olmadığı zamanlarda plazma c-peptid düzeyleri ölçülemeyebilir. İmmün aracılı diyabet çocukluk adölesan dönemde ortaya çıkmakla beraber herhangi bir yaşta hatta 8. ve 9. dekatlarda ortaya çıkabilir.

Beta-hücre yıkımı birçok genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerle ilişkilidir. Hastalar nadiren teşhis sırasında obezdirler. Graves hastalığı, hashimato tiroiditi, addison hastalığı, vitiligo, çöliyak hastalığı, otoimmün hepatit, miyastania gravis ve pernisyöz anemi ile birlikteliği sıktır. Bazı tip 1 DM'li hastalarda diyabet etiyojisi bulunamamaktadır. Bu hastalar kalıcı insülinopeniktir, ketoasidoz eğilimi vardır ve otoimmün antikorlar negatiftir. Bu kategoriye giren çok az hasta vardır ve çoğu Afrika ile Asya kökenlidir. Bu form kalıtımla sıkı ilişkilidir ve beta-hücre antikorları negatif olup HLA ile ilişkisi yoktur. Bu hastalarda da mutlak insülin replasmanı gereklidir.

#### **2.4. Tip 2 Diyabetes Mellitus**

Tip 2 DM, değişken oranlarda insülin direnci ve ilerleyici beta hücre disfonksiyonu ile rölatif, bazı bireylerde ise mutlak insülin sekresyonu eksikliği ile karakterizedir. Hastaların üçte bir ila dörtte birinde hipergliseminin kontrolü için eninde sonunda insülin tedavisi gerekmektedir.

Diyabetteki hiperglisemi patogeneğinde 3 önemli faktör rol oynar. Bunlar; beta hücre insülin salgısının bozulması, insülin direnci ve karaciğer glukoz üretiminin artışıdır. Her ne kadar anormal karbonhidrat metabolizması esas bozukluk olsa da yağ ve protein metabolizması da açık bir şekilde bozulur. Çoğunlukla belirti ve bulgu vermeksizin yıllarca tanı konmadan süregelmekte ve bu gizli dönem içerisinde metabolik bozukluklar değişik dokularda harabiyete neden olmaktadır (4-11).

Tip 2 DM, genetik predispozisyon ve çevresel faktörlerin etkisi ile oluşmaktadır. Hastalığın oluşumunda birden fazla anormal gen polimorfizmi rol oynamaktadır. Ayrıca her biri genetik kontrol altında olan insülin sekresyonu ve sensitivitesi bozuklukları da görülmektedir.

Beta hücrelerinde monogenetik defektlerle ilişkili diyabet formları arasında MODY (Maturity Onset Diabetes Young) ve mitokondriyal diyabet yer almaktadır. MODY sıklıkla erken yaşta (genellikle 25 yaş öncesi) başlayan orta derecede hiperglisemi ile karakterizedir. İnsülin etkisinde ya hiç defekt yoktur ya da minimal defektler vardır. Bunun yanında insülin sekresyon bozukluğu mevcuttur. Otozomal

dominant geçişli olup diğeri aile bireylerinde de diyabet öyküsü vardır. Otoantikolar negatifir (11). Mitokondriyal Diyabette DNA nokta mutasyonları gösterilmiştir. Bu hastalarda DM yanında; sağırılık, myopati, tiroid disfonksiyonu, hiperkalsemi ve büyüme hormonu eksikliği bulunur (12,13).

İnsülin etkisindeki genetik defektlerden kaynaklanan diyabette, insülin reseptörlerindeki mutasyonların yanında akantozis nigrikans, kadınlarda virilizasyon ve büyük kistik overler izlenmektedir (5). Obezite ile insülin direnci arasında doğrudan ilişki vardır ve Tip 2 DM gelişen hastaların %80'i diyabet öncesi dönemde obezdir. Obezite, Diyabetin açığa çıkmasına ya da var olan diyabetin daha da kötüleşmesine neden olur (12). Adipositler; insülin sekresyonu, insülin etkisi ve vücut ağırlığı gibi süreçleri ayarlayan bazı biyolojik ürünleri salgılar ve insülin direnci gelişimine katkıda bulunurlar (14).

Son yıllarda Tip 2 DM patogenezi ile ilgili olarak yapılan çalışmaların çoğu insülin direnci ve buna neden olan dokuların (karaciğer, yağ, kas) rolleri, bozulmuş insülin sekresyonu ve genetik faktörler üzerine yoğunlaşmıştır. Genetik faktörler Tip 2 DM oluşumunda büyük bir oranda etkilidir, ancak mekanizması karmaşıktır ve tam olarak aydınlatılamamıştır (15).

## **2.5. Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM)**

GDM ilk defa gebelik sırasında tanı konan herhangi bir derecede glukoz intoleransıdır. Tanım, sadece diyet veya insülin ile tedavi edilse de veya gebelikten sonra durum devam etse bile geçerlidir. Gebelikten önce veya gebelikle eş zamanlı başlayan tanısı konmamış glukoz intoleransı bulunma olasılığı dışlanamaz. GDM, Amerika'da tüm gebeliklerin %4'ünü etkiler ve her yıl 135.000 vaka görülür. Gebelikte prevalansı, çalışılan popülasyona göre %1-14 arasında değişir. GDM diyabetle komplike olan tüm gebeliklerin yaklaşık %90'ında görülür (10).

## **2.6. Diyabet Tanısı**

Diyabet tanısı, rastgele plazma glukoz tayini ile birlikte diyabet semptom ve bulguları, açlık plazma glukozu veya uygun koşullarda yapılmış oral glukoz tolerans

testi (OGTT) ile konulabilir. Ayrıca Uluslararası Uzmanlar Komitesi 2009'da (International Expert Commite) epidomiyolojik bulgu ve göstergelerin geniş çaplı gözden geçirilmesinden sonra diyabet tanısı için HbA1c eşik değerinin %6.5'un üzerinde olmasını önermiş; A1c yeni tanı kriteri olarak kabul edilmiş ve ADA bu kararı benimsemiştir (2). Tüm bu yeni gelişmelerin ışığında ADA'nın 2010 yılı durum raporunda diyabet için tanı kriterleri Tablo-1'de gösterilmiştir (16).

**Tablo 1: Diyabetes Mellitus İçin Tanı Kriterleri (16)**

1. Diyabet semptomları ya da hiperglisemik kriz ile birlikte rastgele plazma glukoz konsantrasyonu $\geq 200$ mg/dl
Veya
2. Açlık plazma glukozu $\geq 126$ mg/dl. Açlık en az 8 saat süren gıda alımının olmadığı süreyi belirtmektedir
Veya
3. OGTT sırasında 2. saat plazma glukozu $\geq 200$ mg/dl. Test Dünya Sağlık Örgütü'nün belirttiği gibi 3 günlük yeterli karbonhidrat alımından sonra açlık durumunda, su içinde çözdürülmüş 75 gr glukoz eşdeğeri kullanılarak yapılmalıdır.
Veya
4. A1C $\geq 6.5$ . Bu tanısal test NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program) tarafından sertifikalandırılan bir metod ile uygulanmalıdır ve DCCT (Diabetes Control and Complications Trial)'nin referans değerlerine göre standardize edilmelidir.

Önceden diyabet tanısının standardize edilmesi OGTT'ye dayanmaktaydı. Fakat testin performansı ve yorumlanması tutarsızlıklar içermekteydi. Aynı zamanda teste tabi tutulan, anormal değerlere sahip hasta sayısı çok azdı (17-22).

1979'da The National Diabetes Data Group (NDDG), seçilen diagnostik glukoz değerinin, hastalığın açık dekompanzasyon ya da semptomatik diyabet ile ilişkisi temelinde değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamıştır (23,24-26).

NDDG, diyabetik ve diyabetik olmayan kişilerin açlık plazma konsantrasyonları ya da oral glukoz yüklenmesine verdikleri cevaplar açısından aralarında belirgin bir ayırım olmadığını vurgulamıştır.

1997'de Uluslararası Uzman Komitesi APG, 2. saat plazma glukozu ve retinopati arasındaki ilişkileri karşılaştırırken APG için seçilen ve eşik değer olarak 140 mg/dl olarak belirlenen glukoz değerinin retinopati prevalansının artmaya başladığı glukoz değerinin üzerinde olduğunu saptamıştı. Bu nedenle komite APG eşik değerini 126 mg/dl değerine çekmişti.

Eğer kronik glisemi diyabete sebep oluyor ve spesifik komplikasyonlar diyabet için bir işaret teşkil ediyorsa yaygın bir görüşe göre hastalığı ve hastalığın şiddetini tek seferlik glukoz ölçümünden daha iyi bir şekilde ortaya çıkararak ve uzun süreli glisemik durumu yansıtan bir laboratuvar testine ihtiyaç vardır (2).

APG ve A1c'nin ölçüldüğü bir çalışmada A1c ve retinopati arasında, APG ve retinopati arasındakinden daha güçlü bir korelasyon saptanmıştır (27).

Tüm bu gözlemler tek seferlik ya da epizotik glukoz ölçüm değerlerinden daha fazla, tüm zamanlı glukoz maruziyetini, komplikasyonlarla ilişkiyi ve kronik glisemik düzeyi yansıtan HbA1c'nin en iyi biyokimyasal diyabet belirteci ve tanısal bir araç olabileceğini önermektedir. 1997'de Uzman Komite'si bu görüşü ortaya atmasına rağmen ölçüm standardizasyon eksikliği nedeniyle A1c'nin tanı için kullanılmamasını tavsiye etmiştir.

A1c değeri göreceli olarak kan alımı sonrası stabil kalmaktadır (28). Son zamanlarda başlanan ve bütün A1c ölçüm cihazlarını kalibre etmek için çalışılan yeni referans metodları, A1c ölçüm standardizasyonu daha da geliştirilmelidir (29-31).

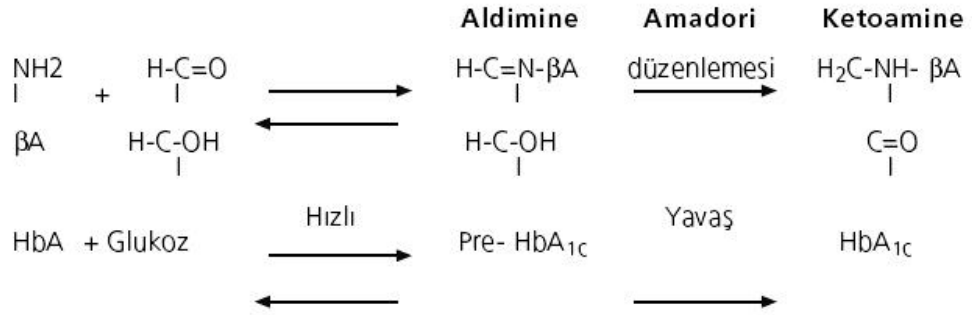
Aynı kişiden bir gün arayla alınan HbA1 değerlerindeki değişiklik oranı %2'den azken bu oran APG için %12-15 olarak saptanmıştır (32-34).

Özet olarak glukoz ölçümleriyle karşılaştırıldığında A1c'nin en azından retinopati prevalans artışını yansıtan hiperglisemiyi göstermekte daha iyi olduğu, daha az pre-analitik değişkenlik gösterdiği, daha az biyolojik çeşitlilik gösterdiği saptanmıştır (2).

## **2.7.Glikolize Hemogloblin (HbA1c)**

HbA1c günümüzde, diyabetik hastalarda glisemik kontrolün göstergesi olarak en fazla kullanılan testtir ve aynı zamanda diyabet komplikasyonlarının gelişme riskinin bir göstergesidir.

Normal yetişkin hemoglobini, %97 hemoglobin A (HbA<sub>0</sub>), ~%2.5 HbA<sub>2</sub> ve ~%0.5 HbF'den oluşur. Hemoglobin de diğer birçok protein gibi enzimatik olmayan glikasyona uğrar. HbA<sub>1</sub>'in β zincirinin N- terminal (valinin) amino grubuna glukoz bağlanması ile oluşan dayanıklı yapı [ - (1-deoksifruktozil) hemoglobin] Uluslararası Klinik Biyokimya Derneği (IFCC) tarafından HbA<sub>1c</sub> olarak tanımlanmıştır (35). HbA<sub>1c</sub> kandaki ana glikolize hemoglobindir ve HbA<sub>1</sub>'in ~%80'nini oluşturur. HbA<sub>1</sub> ise, normal yetişkin hemoglobininin (HbA<sub>1</sub>) karbonhidrat (sadece glukoz değil) bağlanmış şekilleridir ve HbA<sub>1a</sub>, HbA<sub>1b</sub>, HbA<sub>1c</sub>'nin toplamından oluşur. Sekil 1'de Glikolize hemoglobin oluşumu şematize edilmiştir (36).



**Şekil 1:** Glukolize Hemoglobin Oluşumu (36)

### 2.7.1. Glukolize Hemoglobinin Klinik Önemi

HbA<sub>1c</sub> glukoz ve Hb'in eritrosit içerisinde kondansasyonu ile irreversible ve yavaş olarak oluşmaktadır. Plazmadaki glukoz eritrosit içerisine hızlandırılmış difüzyonla girer. Buna göre eritrosit içerisindeki HbA<sub>1c</sub> yüzdesi plazma glukozunun "kümülatif" ortalamasını yansıtır. Glikozillenmiş Hb parametresinin DM'nin tanısında, diyabetik hastaların kontrolünde ve DM komplikasyonlarının tanınmasında bir gösterge olması amacı ile çok sayıda araştırma yapılmıştır. Kanın glikozillenmiş hemoglobin değerinin kan glukozunun kısa süreli değişimlerinden etkilenmediği ve kanın alınmasından önceki yaklaşık 4-6 haftalık bir sürenin ortalama kan glukoz düzeyini yansıttığı kabul edilmektedir. Diyabetik hastalarda glikozillenmiş hemoglobin değerinin yükselmesi ile eritrosit ve trombosit agregasyonunun arttığını, eritrosit deformabilitesi ve ömrünün azaldığını, lökosit adezyonunun azaldığını,



damar hastalıkları için risk faktörleri olarak bilinen kanın kolesterol ve trigliserid düzeyleri ile kan basıncı değerlerinin yükseldiğini bildiren çalışmalar vardır. Ayrıca glikozillenmiş Hb düzeyi yüksek olan diyabetiklerde retinopati, kapiller bazal membranlarda kalınlaşma görüldüğü de bildirilmiştir (37).

**Tablo 2:** HbA1c düzeylerine göre ortalama glukoz değerleri (38)

HbA1c (%)	Ortalama plazma glukozu	
	mg/dl	mmol/l
4	65	3.5
5	100	5.5
6	135	7.5
7	170	9.5
8	205	11.5
9	240	13.5
10	275	15.5
11	310	17.5
12	345	19.5

Glikolize Hb'nin eritrosit içerisindeki Hb ve glukoz arasındaki nonenzimatik reaksiyon ile oluştuğu, glikozillenmiş Hb konsantrasyonunun da eritrositlerin gelişim evresi ile plazmadaki glukoz seviyesine bağlı olduğu yapılan çalışmalarda belirtilmektedir. Normoglisemik kişilerde Hb glikolizasyon hızının eritrosit yaşam süresine bağlı olduğu ve eritrosit yaşam süresinin tahmininde de HbA1c seviyelerinin kullanılabilmesi belirtilmektedir. HbA1c konsantrasyonları plazma glukoz seviyesi ile eritrosit yaşam süresini yansıtır. Yapılan çalışmalarda genç eritrositlerin olgun eritrositlerden daha düşük düzeyde glikozillenmiş Hb içerdikleri bildirilmiştir, bu yüzden HbA1c Diyabette daha önceki glukoz seviyesini tahmin etmek için kullanıldığı gibi anemilerde teşhis ve eritrosit yaşam süresini tespit etmek amacıyla da kullanılabilir (37). Tablo 2'de HbA1c düzeylerine göre ortalama glukoz değerleri gösterilmiştir.

## 2.8. Oral Glukoz Tolerans Testi

### a) OGTT Yapılması Gereken Durumlar

1. Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) tanısı
2. Bozulmuş açlık glisemisi durumunda
3. Açıklanamayan nefropati, nöropati, retinopati durumları ile birlikte rastgele ölçülen glukoz konsantrasyonunun 140 mg/dl'nin altında olan durumlarda
4. Epidemiyolojik bilgiler için populasyon taraması
5. Obezite
6. Dislipidemi
7. Reaktif hipoglisemi
8. Metabolik sendrom
9. Operasyon, travma, MI (Miyokard İnfarktüsü), diyabetojenik ilaç kullanımı, gebelik sırasında hiperglisemi saptananlarda bu durumlar ortadan kalktıktan sonra

### b) Normal Erişkinlerde OGTT Uygulaması

OGTT'nin standart koşullar altında yapılması gereklidir. Bu nedenle OGTT öncesi ve test sırasındaki değişkenliklerin en aza indirilmesi gereklidir. OGTT'yi etkileyen faktörler Tablo 3'de özetlenmiştir.

**Tablo 3:** Oral Glukoz Toleransını Etkileyen Diyabet Dışı Nedenler (39)

Hastanın hazırlanması	Karbonhidrat alımındaki yetersizlik Tedaviler (tiyazid, oral kontraseptifler, kortikosteroidler) Travma, yaş, vucut ağırlığı, hastalıklar, aktivite, açlık süresi
Glukozun verilmesi	Glukoz formu, verilme hızı, verilen hacim, verilen glukozun kalitesi
Test sırasında	Postür, aktivite, anksiyete, sigara içimi, test zamanı, kafein alımı

Hastalara teste başlamadan 3 gün öncesinden en az 150 gr/gün karbonhidrat içeren normal bir beslenme uygulanır. Uzun süreli açlık veya karbonhidrat içeriği düşük olan diyetle beslenmiş olan kişilere glukoz yüklendiğinde diyabetik yanıt alınır.

Glukoz toleransını etkileyen ilaçlar mümkünse kesilir. Test öncesi dönemde

regüler insülinin 3 gün, orta etkili insülinin bir hafta süre ile kullanılmamış olması gerekmektedir. Bu ilaçların, glukoz toleransını geçici olarak azalttığı saptanmıştır. Diğer ilaçların da (benzotiadiazin, nikotinic asit, salisilat, steroid grubu ilaçlar ve oral kontraseptif ilaçların) test öncesinde en az 3 gün süre ile kullanılmamaları gerekir.

Hastalar test sırasında fiziksel aktivitede bulunmamalıdır. Uzun süreli fiziksel inaktivite karbonhidrat toleransını azaltır. Bu nedenle yaşlılarda ve yatağa bağımlı kişilerde glukoz tolerans testinin bozuk çıkma olasılığı yüksektir.

Test 8-12 saat gece açlığından sonra yapılmalıdır. Belirli miktardaki glukozu karşı alınan glisemi yanıtının, öğleden önce uygulanan testlere göre öğleden sonra uygulanan testlerde daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bazal plazma insülini sabah, günün ilerleyen saatlerinden daha yüksek ve insülinin glukozu cevabı sabah daha yüksek, gece yarısı ise en düşüktür. Bu nedenle OGTT öğleden sonra yapılırsa yüksek glukoz değerleri elde edilir. Teste sabah başlanır. Uygun zaman saat 07:00-09:00 arasındadır.

Obezite, hipertansiyon, akromegali, kanser, kronik nörolojik hastalıklar, serebrovasküler travma ve akut miyokard infarktüsü gibi diğer hastalıklar glukoz toleransını bozabilir. Enfeksiyonu veya ateşi olan kişilere tanı amacı ile test yapılmamalıdır.

### c) OGTT'nin Değerlendirilmesi

OGTT'de alınan normal ve bozulmuş yanıtlar Tablo 4'de gösterilmiştir. OGTT değerlendirmelerinde hastanın yaşı da dikkate alınmalıdır, çünkü yaş ilerledikçe glukoz toleransı bozulur.

**Tablo 4:** Oral Glukoz Tolerans Testinin Değerlendirilmesi (40-41)

Normal glukoz toleransı	2.saat plazma glukozu < 140 mg/dl (7.8 mmol/L)
Bozulmuş glukoz toleransı	2.saat plazma glukozu 140-199 mg/dl (7.8-11.1 mmol/L)
Diyabetes mellitus	2.saat plazma glukozu $\geq$ 200 mg/dl ( $\geq$ 11.1 mmol/L)

## 2.9. Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom, ortak genetik ve çevresel ortamlarda gelişen, abdominal obezite, aterosjenik dislipidemi, glukoz intoleransı ve kan basıncı yüksekliği gibi kardiyometabolik risk faktörlerinin bir arada bulunmasıyla karakterize klinik bir tablodur. Küresel bir epidemi olarak kabul edilen metabolik sendromun bir klinik antite olarak ele alınması, tip 2 diyabet ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalık gelişimi için yüksek riskli bireylerin tanımlanmasında ve ortak koruyucu yaklaşımların belirlenmesinde yarar sağlayacaktır (42).

Günümüzde insülin direnci sendromu veya metabolik sendrom isimleriyle anılan bu sendromun farklı organizasyonlara ait değişik tanımlamaları bulunmaktadır. Bu tanımlamaların temel bileşenlerini ise abdominal obezite, insülin direnci, kan basıncı yüksekliği ve dislipidemi oluşturmaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO-1999), Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu (EGIR-1999), Amerikan Erişkin Paneli III (ATP III-2001), Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği (AACE-2003), Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF-2005) ve Amerikan Kalp Birliği ve Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü (AHA/NHBI-2005) gibi farklı organizasyonların önerdiği MS tanımlamaları vardır.

İdeal bir metabolik sendrom tanımlaması; kardiyovasküler hastalık ve tip 2 diyabet gelişimi için risk oluşturan, benzer genetik ve çevresel etkenlerle ortaya çıkan faktörleri taşıyan bireyleri yeterince tanımlamalı ve hem günlük pratikte hem de klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda eşdeğer yeterlilik ve işlevsellikte kullanılabilir (43). Klinik uygulamada bir tanı aracının basit, kolay uygulanabilir ve maliyet etkin olması gerektiği göz önüne alındığında ATP III, IDF ve AHA/NHBI metabolik sendrom tanımlamaları bu tarife uygun gibi görünmektedir, çünkü bu tanımlamalar klinik pratikte sık ve kolay değerlendirilebilen tanı kriterlerine dayanmakta ve bir çok epidemiyolojik çalışmada gösterildiği üzere hem kardiyovasküler hem de tip 2 diyabeti yeterince predikte edebilmektedir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Şubat 2010 - Şubat 2011 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı polikliniğine başvuran ve OGTT endikasyonu konulan, aşikar diyabet tanısı olmayan 18 yaş üstü hasta ile gerçekleştirilmiş, çalışmaya toplam 200 hasta kabul edilmiştir. Bu 200 hastanın APG'ü 126 mg/dl ve üzerinde olan 23 kişiye OGTT yapılmamış ve ADA kriterlerine göre DM kabul edilerek HbA1c'leri kaydedilmiştir. Kalan 177 hastaya OGTT yapılmış ve 1., 2. saat plazma glukozları kaydedilmiştir. Çalışmaya alınmama kriterleri Tablo-5'de gösterilmiştir.

**Tablo 5: Çalışmaya Alınmama Kriterleri**

1. Anemisi olan hastalar
2. Hemoglobinopatisi olan hastalar
3. Renal yetmezliği olan hastalar
4. Gebeliği olan hastalar

Çalışma tarihleri arasında polikliniğe başvuran ve çalışmaya alınan hastaların ayrıntılı öyküsü alındı, fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, hastalık, sigara alışkanlıkları, kullandıkları ilaçlar, özgeçmişleri ile ilgili veriler (kadınlarda gestasyonel diyabet öyküsü) kaydedildi. Antropometrik ölçümler (boy, ağırlık, bel çevresi) yapıldı. Kan basıncı oturur pozisyonda ve sağ koldan ölçülerek kaydedildi.

OGTT için sağlanması gereken şartlar hastalara ayrıntılı bir şekilde anlatıldı. Randevu günü hastaların açlık plazma glukozları venöz kandan ölçüldükten sonra 75 gr glukoz solüsyonu 300 ml suda eritildi ve 5 dk içinde içirildi. Hastalar test süresince oturur durumda bulunduruldu. 1. ve 2. saat plazma glukoz ve eş zamanlı insülin düzeyleri için kan örneği alındı.

Hastaların biyokimyasal parametreleri (trigliserid, total kolesterol, HDL-k, LDL-k, VLDL-k, HbA1c) test günü açlık plazma glukoz ölçümü için alınan kan örneğinde tayin edildi. Bel çevresi ölçümü umblikus üzerinden ölçülerek kaydedildi.

Vücut kitle indeksi (VYA- Quetlet indeksi) hastanın ağırlığının(kg), boyunun metre cinsinden karesine bölünerek ( $\text{ağırlık/boy}^2=\text{kg/m}^2$ ) hesaplandı.

Hastaların insülin direnci indeksi HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment) formülü ile hesaplandı [glukoz (mg/dl) x insülin (u/ml) x 0.056/22.5].

Hastalarda metabolik sendrom varlığı IDF (2005) kriterlerine göre belirlendi. IDF (2005) kriterleri Tablo 6’da gösterilmiştir.

Plazma glukoz düzeyi glukoz oksidaz yöntemi ile ABBOT aerosel otoanalizöründe ABBOT kiti ile saptandı; insülin elektrochemiluminescens yöntemi ile ROCHE E-170 analizöründe tayin edildi.

Total kolesterol düzeyleri kolleraz oksidaz yöntemi ile ABBOT aerosel otoanalizöründe kendi kiti ile tayin edildi. LDL-k düzeyleri Friedwald yöntemi ile hesaplanarak elde edilmiştir. HDL-k indirek yöntemle ABBOT aerosel otoanalizöründe ABBOT kiti ile ölçüldü. TG gliserol oksidaz yöntemi ile ABBOT aerosel otoanalizöründe ABBOT kiti ile ölçüldü. VLDL-k Friedewald formülü ile hesaplanmıştır (LDL-k= Total Kolesterol-(VLDL-k + HDL-k).

HbA1c, Shimadzu SPD-20 AV HPLC cihazı ile Clinrep kolonları ile çalışılmıştır.

**Tablo 6:** IDF Metabolik Sendrom Kriterleri

	IDF 2005
Kullanılan Terim	Metabolik Sendrom
Zorunlu Kriter	Santral Obezite; Bel çevresi $\geq 94$ cm erkekerde, $\geq 80$ cm kadınlarda
Ek Faktörler	Aşağıdaki 4 faktörden herhangi 2’si
Lipid	1-Yüksek Trigliserid: $\geq 150$ mg/dl veya yüksek trigliserid için tedavi alması 2-HDL: $< 40$ mg/dl erkeklerde, $< 50$ mg/dl kadınlarda veya düşük HDL için tedavi alması
Kan Basıncı	3-Yüksek Kan Basıncı: SKB $\geq 130$ mmHg, DKB $\geq 85$ mmHg veya hipertansiyon için tedavi alması
Glukoz	4-Yüksek Açlık Plazma Glukozu: $\geq 100$ mg/dl veya eski Tip 2 DM tanısı

### 3.1. İstatistiksel İncelemeler

Bu çalışmada istatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 11.0 paket programı ile yapılmıştır. Olgulara ait verilerden nümerik özellikte olan tüm parametrelerin sonuçları ortalama  $\pm$  standart sapma olarak, kategorik olanlar ise sayı ve yüzdelerle verilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalarda ANOVA ve “post-hoc” testler (Bonferoni) ve Pearson korelasyon analizi, kategorik karşılaştırmalarda ise Ki-kare testi kullanılmıştır. Karşılaştırmalarda anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak alınmıştır.

HbA1c'nin sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif prediktif değerleri, aynı hasta grubuna oral glukoz tolerans testi altın standart olarak alınarak oluşturulan dört gözlü tablolar aracılığı ile hesaplanmıştır. Oluşturulan tablolardan hareketle belirlenen eşik değerlere (cutt-off) göre ROC eğrileri, SPSS programı aracılığı ile elde edilmiştir.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya OGTT endikasyonu konulan toplam 200 kişi kabul edildi (141 kadın, 59 erkek). Bu 200 kişiden 23'ünden APG'ü 126 mg/dl ve üzerinde saptananlar DM kabul edilerek HbA1c düzeyleri kaydedildi. Farklı bir gün, APG bir kez daha ölçülerek diyabet tanıları doğrulandı. Kalan 177 hastaya OGTT yapıldı. Çalışmaya alınan hastaların OGTT endikasyonları tablo 7'de gösterilmiştir.

**Tablo 7:** OGTT İstem Nedenleri

Bozulmuş Açlık Glukozu	74
Obezite ( $VYA \geq 30 \text{kg/m}^2$ )	59
Metabolik Sendrom	12
APG normal, ancak diyabet semptomları olan hastalar	10
Reaktif Hipoglisemi	11
Ailede Diyabet Öyküsü	5
PCOS	6

Hastaların glisemik durumu normal, bozulmuş glikoz toleransı (BGT) ve DM olarak belirlendi. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel fark yoktu (Tablo 8;  $p=0.75$ ). Normal glisemik durumda olanların yaş ortalaması  $42 \pm 13.7$  yıl, BGT olanların yaş ortalaması  $48.7 \pm 12$  yıl ve DM tanısı alanların yaş ortalaması ise  $53.4 \pm 11.7$  yıldı. Yaş ortalamalarına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p=0.001$ ). Bu farklılığın OGTT'ye göre normal glisemik durumda olanlardan kaynaklandığı saptandı.

BGT ve DM tanısı alan hastaların sistolik ve diyastolik kan basınçları normoglisemik hastalardan daha yüksekti ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.001$ ). VYA normal glisemik durumda olanlarda ortalama  $33.5 \pm 8.2$   $\text{kg/m}^2$ , BGT olanlarda ortalama  $36.2 \pm 6.6$   $\text{kg/m}^2$  ve DM tanısı alanlarda ortalama  $34.4 \pm 6.2$   $\text{kg/m}^2$  idi ve istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0.10$ ). HbA1c normal glisemik durumda olanlarda ortalama  $\%5.4 \pm 0.5$ , BGT olanlarda ortalama  $\%5.6 \pm 0.6$  ve DM kabul edilenlerde ortalama  $\%6.3 \pm 0.5$  idi ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ( $p=0.001$ ) (Tablo 9).



**Tablo 8:** Normal, BGT ve DM Gruplarına Ait Demografik ve Laboratuvar Özellikleri

	Toplam Popülasyon (200)	Normoglisemik (104)	BGT (50)	DM (46)	p
Yaş (yıl)	46.3±13.6	42±13.7	48.7±12	53.4±11.7	0.001
Sistolik TA (mmH)	138±17.	133.7±14.8	142±6	144.6±18.2	0.001
Diyastolik TA (mmHg)	79±12.1	75.8±11.3	83.1±13.1	83.1±10.9	0.001
VYA(kg/m <sup>2</sup> )	34.4±7.5	33.5±8.2	36.2±6.6	34.4±6.2	0.109
T.Koleserol (mg/dl)	207.2±45.9	199.7±45	216.9±43.6	213.1±48.2	0.057
LDL (mg/dl)	130.8±36.8	128±34.9	136.2±37.8	131.3±39.7	0.432
HDL mg/dl	45±10.8	45.8±11.9	45±10.4	43.1±8.6	0.365
Trigliserit (mg/dl)	168.2±108.5	153.2±125.6	175.8±82.4	193.1±87.2	0.099
Bel çevresi (cm)	103.2±14.6	100.6±15.4	106.8±12	105.3±14.6	0.031
HbA1c (%)	5.6±0.6	5.4±0.5	5.6±0.6	6.3±0.5	0.001

**Tablo 9:** Normal, BGT ve DM Gruplarına Ait Cinsiyet Dağılımı

Cinsiyet	Normoglisemik	BGT	DM	p
Kadın	(n=71) %50.4	(n=36) %25.5	(n=34) %24.1	0.75
Erkek	(n=33) %55.9	(n=14) %23.7	(n=12) %20.3	

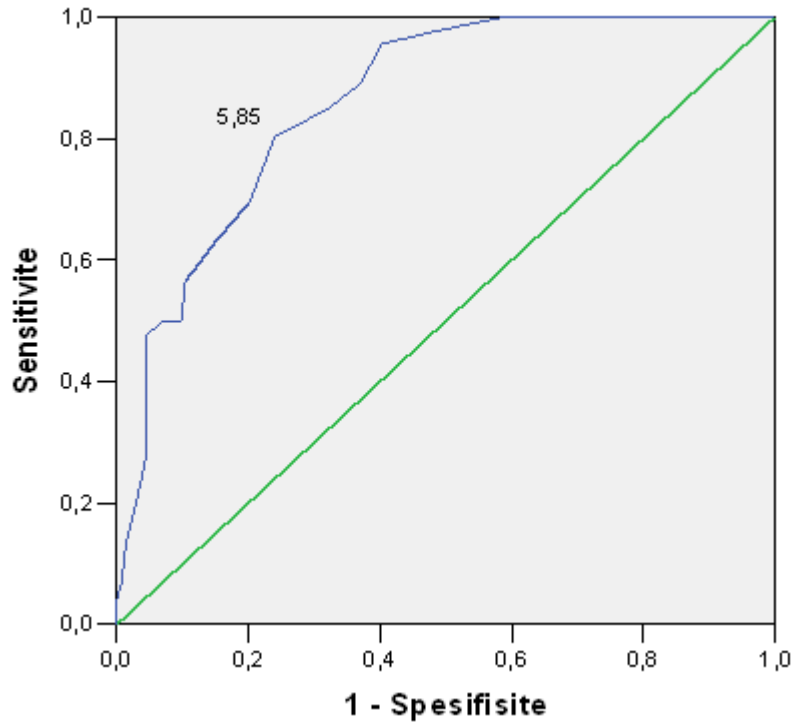
Çalışmaya kabul edilen 200 kişi arasında HbA1c değeri %6.5 ve üzerinde olan 29 hasta vardı ve bunlar ADA'nın yeni tanı kriterine göre DM olarak kabul edildi. Bu 29 hastanın 23'ü kadın, 6'sı erkek idi. Bunların 22'si OGTT ve APG'una göre DM, 4'ü BGT ve 3'ü normoglisemik olarak kabul edildi.

Son uluslararası uzman komitesi raporunda önerilen HbA1c kriteri ( $\geq$ %6.5) uygulandığında HbA1c'nin diyabet olgularını saptamada sensitivitesinin %47, spesifitesinin %95, pozitif prediktif değerinin %75, negatif prediktif değerinin %85 olduğu görüldü. Çeşitli HbA1c değerlerindeki sensitivite ve spesifisite yüzdeleri tablo 10'da gösterilmiştir. Yine bu değerlere uygun ROC eğrisi şekil 2'de

gösterilmiştir.

**Tablo 10:** Diyabet Tanısında Farklı HbA1c Değerlerindeki Sensitivite, Spesifisite, PPD, NPD

Eşik Değer (HbA1c)	Sensitivite(%)	Spesifisite(%)	PPD(%)	NPD(%)
5.5	97	51	37	98
5.6	95	59	41	97
5.7	89	62	41	95
5.8	84	68	44	93
5.9	80	75	50	92
6.0	69	79	50	89
6.1	63	85	55	88
6.5	47	95	75	85
7.0	6	99	75	78



**Şekil 2:** HbA1c Değerlerine Uygun ROC Eğrisi

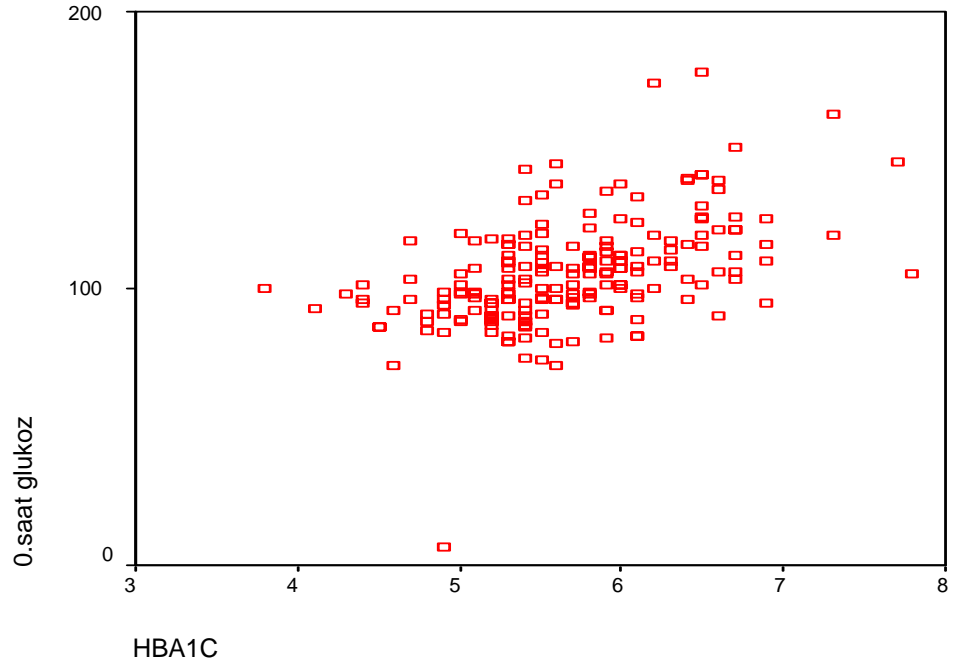
Bu çalışmada yeni diyabet olgularını saptamada en yüksek sensitivite (%84) ve spesifisite (%68)'ye sahip eşik değer %5.8 bulundu. HbA1c'si %5.8 ve üzerinde olan 88 hastanın 39'u OGTT'ye ve APG'una göre DM, 25'i BGT ve 24'ü normoglisemik olarak kabul edildi.

OGTT'nin 1. saati dikkate alındığında  $\geq 140$ mg/dl ve  $\geq 200$  mg/dl eşik değerler için diyabet olgularını yakalayabilme gücü değerlendirildi. Bu kapsamda 1.saat 140 mg/dl eşik değer kabul edildiğinde diyabet hastalarını yakalayabilmede sensitivitesi %96, spesifisitesi %30, PPD %19 ve NPD %97 olarak bulundu. Diğer taraftan 1.saat 200mg/dl eşik değer kabul edildiğinde diyabet hastalarını yakalayabilmede sensitivitesi %69, spesifisitesi %73, PPD %30 ve NPD %93 olarak bulundu (Tablo 11). Yine 1.saat plazma glukozu 200mg/dl ve üzerinde olup 2. Saat plazma glukozu 200mg/dl'nin altında olan 40 hastanın 14'ünün (%35) HbA1c değeri %5.8 ve üzerinde idi.

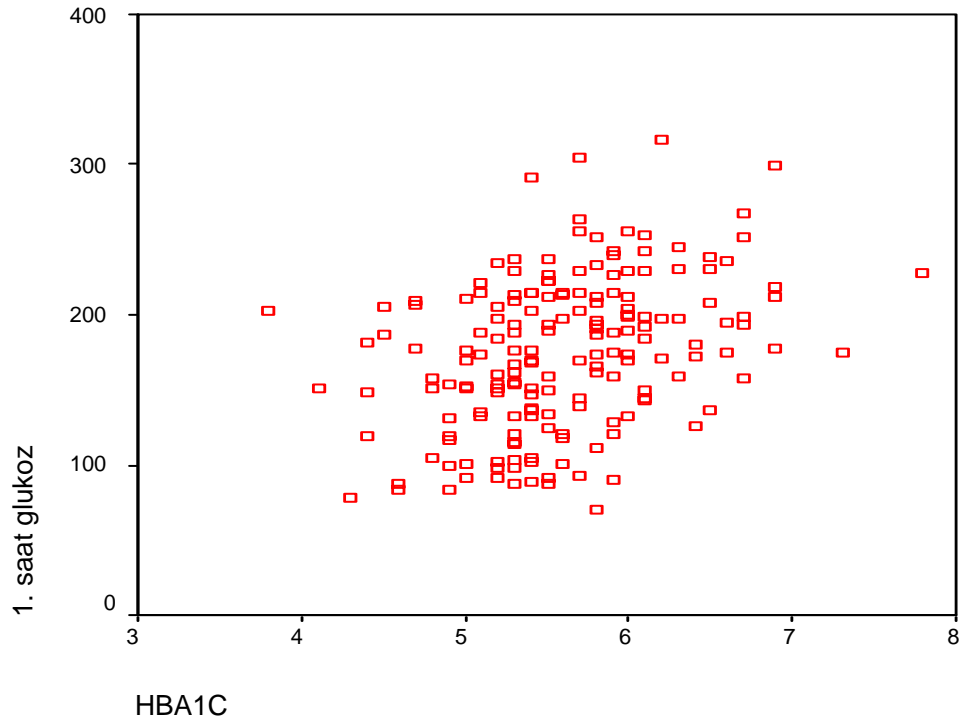
**Tablo 11:** OGTT'nin 1. saatinin Diyabet Tamsındaki Yeri

Eşik Değer (mg/dl)	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)	PPD (%)	NPD (%)
1.saat 140	96	30	19	97
1.saat 200	69	73	30	93

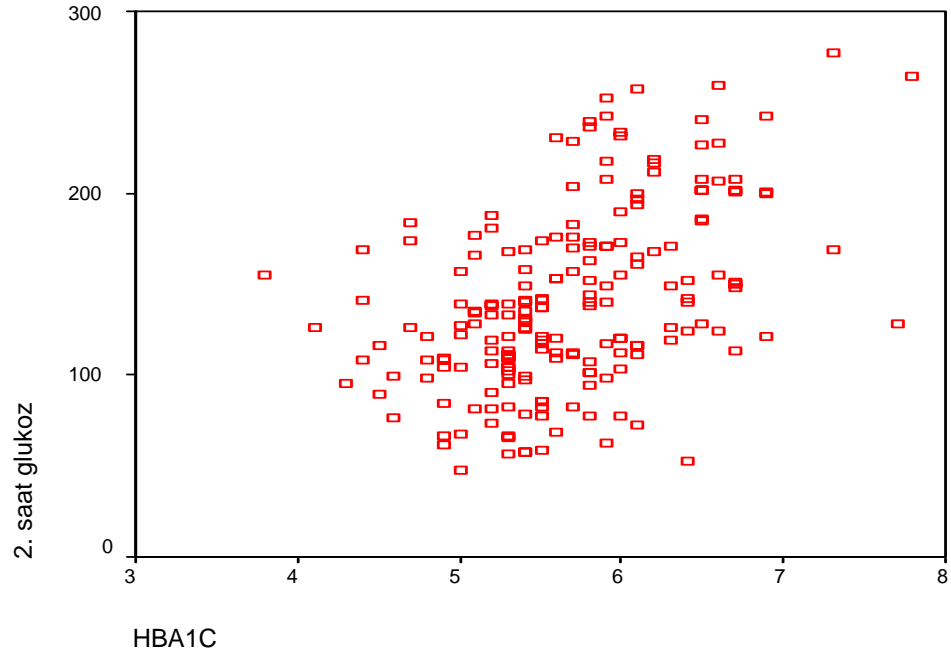
HbA1c ile OGTT arasındaki ilişkiye bakıldığında APG ile HbA1c arasında pozitif korelasyon olduğu saptandı ( $p=0.001$ ,  $r=0.48$ ) (Şekil 3). HbA1c ile 1. saat plazma glukozu arasında da anlamlı oranda pozitif korelasyon bulundu ( $p=0.001$ ,  $r=0.37$ ) (Şekil 4). Yine OGTT'nin 2. saat plazma glukozu ile HbA1c arasında pozitif korelasyon saptandı ( $p=0.001$ ,  $r=0.47$ ) (Şekil 5).



**Şekil 3:** APG ile HbA1c arasındaki Korelasyon Grafiği



**Şekil 4:** OGTT 1. saat ile HbA1c arasındaki Korelasyon Grafiği



**Şekil 5:** OGTT 2. saat ile HbA1c arasındaki Korelasyon Grafiği

Metabolik sendromu olanlarda ortalama HbA1c değeri  $5.8 \pm 0.6$  iken metabolik sendromu olmayanlarda HbA1c ortalama  $5.2 \pm 0.5$  olarak saptandı. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.001$ ) (Tablo 12).

**Tablo 12:** Metabolik Sendrom İle HbA1c Arasındaki İlişki

Metabolik Sendrom	HbA1c(%)	p
Var (n=145)	$5.8 \pm 0.6$	0.001
Yok (n=55)	$5.2 \pm 0.5$	

HbA1c'si  $\geq 5.8$  olan 88 hastanın 80'inde (%90.9) metabolik sendrom vardı. HbA1c'si  $\geq 6.5$  olan 29 hastanın 27'sinde (%93.1) metabolik sendrom vardı. Yine APG ve OGTT'ye göre DM kabul edilen 46 hastanın 44'ünde (%95.7) metabolik sendrom vardı.

Metabolik sendrom tanısı alan 145 hastanın 44'ünde (%30.3) APG ve OGTT'ye göre DM tanısı vardı. Bu 145 hastanın 80'inde (%55.2) HbA1c değeri  $\geq 5.8$  ve 27'sinde ise (%18.6) HbA1c  $\geq 6.5$  idi.

## 5. TARTIŞMA

OGTT endikasyonu konulan 200 hasta yapılan bu çalışmaya dahil edilmiş ve OGTT ve açlık plazma glukozuna göre diyabet tanısı konulan 46 kişinin HbA1c'leri ölçülerek A1c'nin çeşitli eşik değerlerde diyabet olgularını yakalayabilme gücü ölçülmeye çalışılmıştır. Ayrıca Uluslararası Uzmanlar komitesi'nin belirlediği yeni tanı kriterinin ( $HbA1c \geq 6.5$ ) gücü değerlendirilmiştir.

Günümüzde diyabetin tanısı açlık plazma glukozu, yemeklerden bağımsız rastgele glukoz ölçümü ya da 75 gram oral glukoz tolerans testi değerlerinin ölçümüne dayanır (2).

Eğer kronik glisemi diyabete sebep oluyor ve spesifik komplikasyonlar diyabet için bir işaret teşkil ediyorsa, yaygın bir görüşe göre hastalığı ve hastalığın şiddetini tek seferlik glukoz ölçümünden daha iyi bir şekilde ortaya çıkaran ve uzun süreli glisemik durumu yansıtan bir laboratuvar testine ihtiyaç vardır.

Diyabetes mellitus uzun süren metabolik bozukluklar sonucunda makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlara neden olur. Bu komplikasyonların gelişmesi, hastalığın tanısının konulmasından yıllar önce başlamaktadır.

Diyabetik hastalarda, retinopati, nefropati ve nöropati mikrovasküler komplikasyonların gelişme ve ilerleme riskinin doğrudan glisemik kontrolün derecesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (44).

Diyabetik nefropati diyabetin en önemli komplikasyonlarından biri olup son dönem böbrek yetmezliğine yol açan en sık nedendir. Gerek DCCT (Diabetes Control and Copmlications Trial) çalışmasında gerekse UKPDS (The United Kingdom Prospective Diabetes Study) çalışmasında kan şekerinin düzenlenmesi ile mikrovasküler komplikasyonların geciktirilebileceği ve ilerleme oranlarının azaltılabileceği gösterilmiştir (45). Yoğun insülin tedavisi ile konvansiyonel tedaviyi karşılaştıran çalışmaların meta-analizinde, HbA1c'de ortalama %1.4'lük azalma ile nefropati ilerleme riskinin %34 oranında azaldığı gösterilmiştir (45).

Diyabet tüm dünyada 20-74 yaş arasında başlıca körlük nedenidir. Retinopati sıklığı diyabetin süresi ve glukoz regülasyonundaki bozukluğa bağlı olarak artar. HbA1c'deki %1'lik düşüş mikrovasküler komplikasyonları %35 oranında

azaltmıştır.

Diyabetik nöropati diyabetik hastalarda önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Diğer mikrovasküler komplikasyonlar gibi hastalığın süresi ve kan glukoz değeri nöropati gelişiminde çok önemlidir (46). UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) çalışmasında 10 yıldan fazla süren bir takipte HbA1c değeri %7 olan hastalarda % 7.9 olan hastalara göre mikrovasküler komplikasyonlar önemli oranda azalmıştır (47).

Diyabet sadece metabolik bir hastalık değil aynı zamanda vasküler bir hastalıktır. Diyabetes mellitus kardiyovasküler hastalığa ait iyi belirlenmiş bir risk faktörüdür (48). Diyabetik hastalardaki ölümlerin %75'inden sorumludur (49). Diyabet tanısı alan hastalarda koroner arter hastalığı prevalansı % 55 iken diyabet tanısı olmayanlarda % 4 civarındadır (50). Selvin ve arkadaşlarının 2004'te diyabetes mellituslu hastalarda yürütülmüş HbA1c ve kardiyovasküler hastalığa ait 13 prospektif çalışmada HbA1c'deki % 1'lik artış kardiyovasküler hastalık riskini %18 arttırmıştır (51). Akut koroner sendrom nedeniyle yoğun bakım ünitelerine başvuran koroner arter hastalarının yarısında BGT veya yeni DM saptanmaktadır. Levitan ve arkadaşları 38 profpektif çalışmanın meta-analizini gerçekleştirmiştir. Buna göre kardiyovasküler olaylar öğün sonrası ikinci saat plazma glukozu için bir eşik olmadan lineer biçimde artış gösterirken açlık plazma glukozunda 99mg/dl (HbA1c~%5) olası bir eşik vardır (52). Bu nedenle DM tanısı için bizim tesbit ettiğimiz HbA1c eşik değerinin kullanılması bu tür makrovasküler komplikasyonların önlenmesine katkıda bulunabilir.

Ülkemizde DM için yıllık toplam 13 milyar lira harcanmaktadır. Bu değerinin %85'i kronik komplikasyonlara ayrılmaktadır(53). Bu nedenle yukarıda bahsedilen diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları ile HbA1c arasındaki kuvvetli ilişki temelinde ADA'nın yeni tanı kriteri olarak saptanan HbA1c  $\geq$ %6.5 eşik değerinin bizim çalışmamızda olduğu gibi daha aşağı seviyeye çekilmesi bu komplikasyonların doğuracağı morbidite ve mortalitede anlamlı azalma sağlayabilir.

2009'da HbA1c'nin diyabet tanısında kullanılabileceği önerildiği zaman Uluslararası Uzmanlar Komitesi tüm glisemik değerlerde diyabet için devam eden bir risk olduğunu vurgulamış ve A1c için bir ara değer tanımlamamıştır. Komite A1c'nin normal değerlerin üzerinde ya da diyabet tanısı için eşik değerin altında olup

%6 ile %6.5 arasında A1c değerlerine sahip olanların diyabet gelişimi için çok yüksek riske sahip olduğunu vurgulamıştır. Prospektif çalışmalar A1c değerinin %5.5-6 arasında olanların 5 yılda diyabet gelişme insidansını %12-25 olarak belirlemiştir (54-58). NHANES'in analizine göre %5.5 ve %6.0 arasındaki A1c değerlerinin BAG'lu ve BGT'lı hastaları tanımlamada başarısız olduğu gösterilmiştir. Açlık plazma glukozu için eşik değer olarak 100 mg/dl ile karşılaştırıldığında %5.7 olarak seçilen A1c eşik değerinin ileride diyabet gelişme riskini belirlemede daha az duyarlı fakat daha spesifik olduğu ve daha yüksek pozitif prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir. Büyük bir prospektif çalışmada %5.7 eşik değer olarak seçilen A1c'nin 6 yıl içinde diyabet insidansını saptamada %66 sensitivite ve %88 spesifisiteye sahip olduğu gösterilmiştir (59). NHANES verilerine göre %5.7 A1c değeri BAG (APG> 100mg/dl) ya da BGT ( 2.saat plazma glukozu>140 mg/dl)'ni saptamada %39-45 ılımlı bir duyarlılığa sahipken %81-91 gibi yüksek bir özgüllüğe sahiptir. Bundan dolayı %5.7-6.4 arasındaki A1c değerleri ileride diyabet gelişimi açısından yüksek riskli ve pre-diyabetik hastaları tanımlamada kullanılabilir.

APG ve A1c'nin ölçüldüğü bir çalışmada A1c ve retinopati arasında açlık glukozu ve retinopati arasındakinden daha güçlü bir korelasyon saptanmış, A1c ve komplikasyonlar arasında da korelasyon olduğu tip 1ve tip 2 diyabeti içeren kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir (27,60,61). Çeşitli toplumlardan alınan verilerin büyük bir kısmı artan retinopati prevalansı ile ilişkili, diyabet tanısı için güçlü kanıtlar ışığında eşik değer olarak %6.5'in üzerinde bir A1c düzeyi saptamıştır. %6.5'in altındaki A1c değerlerinde belki devam eden riskle ilişkili düşük bir retinopati prevalansı mevcuttur. Ek olarak bu durum diyabet dışında retinopati yapan diğer nedenlere (örneğin HT) ya da tek seferlik yanlış bir A1c ölçümüyle ilişkilendirilebilir. İleride retinopati gelişebilecek ya da diyabet tanısı konulabilecek kişiler için %6.5 A1c düzeyi gerçekten sensitif ve spesifik olmasına rağmen bu eşik değer diyabet ve normoglisemi arasında kesin bir ayırım yapmak için değerlendirilmemelidir.

Bizim çalışmamızda, HbA1c için %6.5 ve üzeri eşik değeri diyabet tanısı için kullanıldığında diyabetik glukoz değerlerine sahip hastaların hemen hemen yarısı atlanmış olacaktır. Yine bizim çalışmamızda yeni diyabet olgularını saptamada en



yüksek sensitivite (%84) ve spesifisiteye (%68) sahip eşik değer olarak %5.8 bulundu. Bu eşik değer yeni tanı almış diyabet olgularının %84'ünü ortaya çıkardı. Bu bulgular A1c düzeyleri için en yüksek sensitivite ve spesifisiteye sahip olarak %5.8'in belirlendiği NHANES çalışmasındaki sonuçlarla benzerdi (62,63).

HbA1c düzeyi %7 ve üzerinde olan olguların hemen hemen tamamı diyabetik glukoz değerlerine sahip olduğu için HbA1c düzeyleri %7 ve üzerinde olan olgularda diyabet tanısı için ek bir glukoz testine gerek yoktur. NHANES çalışmasında gösterildiği gibi bu diagnostik kriterin kısıtlılığı düşük sensitivitesinin olmasıdır (62,63). Bu nedenle birçok olguda tanıyı doğrulamak için OGTT gerekir.

Ek olarak açlık plazma glukozu ve 2. saat plazma glukozunun ROC eğrisi altında kalan alanının daha büyük olması yeni diyabet olgularının saptanması noktasında açlık plazma glukozu ve 2. saat plazma glukozunun daha yüksek diagnostik değere sahip olduğunu göstermiştir.

OGTT ile karşılaştırıldığında diyabet tanısındaki kısıtlılıklarına rağmen HbA1c, OGTT'ye göre daha maliyet etkin ve klinik kullanım kolaylığına sahip olabilir. Çünkü OGTT'den daha kısa zamanda test yapılabilir ve açlık ölçümlerine gerek yoktur. Ek olarak HbA1c ileride gelişebilecek komplikasyonlar için iyi bir gösterge olabilir. Büyük ölçekli epidemiyolojik çalışmalar, kardiyovasküler hastalıklarda olduğu gibi A1C düzeylerinin non-diyabetik glukoz değerlerinde bile komplikasyonlarla ilişkili olduğunu göstermiştir (64,65).

Glukoz değerleri ve HbA1c arasında ılımlı bir ilişki saptanan bu çalışma belki de A1c ve glukoz değerlerinin farklı süreçleri yansıttığını göstermektedir (66). Olası mekanizmalar; genetik özellikler (67), yaş (68), eritrosit ortamındaki değişiklikler (69), eritrosit yaşam süresindeki farklılık (70) ve irksal değişikliklerdir (71).

Bizim çalışmamızda açlık plazma glukozu, OGTT'nin 1. ve 2. saat plazma glukozu ile HbA1c arasında pozitif korelasyon bulundu.

Çalışmamızda metabolik sendromu olanlarda ortalama HbA1c artma eğilimi göstermiştir. Bernal-Lopez MR ve arkadaşları (IMAP study. Multidisciplinary intervention in primary care) metabolik sendrom için glisemi düzeyini belirlemede APG yerine %5.7 A1c eşik değeri kullanıldığında metabolik sendrom prevalansında istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğunu göstermişlerdir.(72). Bu durum A1c'nin daha az pre-analitik değişiklik göstermesine ve özellikle diyabet için risk faktörü

olan metabolik sendrom ile A1c arasındaki pozitif ilişkiye bağlanabilir.

OGTT'nin özellikle 1. saat plazma glukozu dikkate alındığında 1. saat için 200mg/dl diyabet tanısı için eşik değer kabul edilirse bu eşik değer yeni tanı diyabet olgularının %69'unu saptayabilmektedir. Bu nedenle OGTT yapılan ve 1. saat plazma glukozu 200 mg/dl'nin üzerinde olup 2. saat plazma glukozu 200 mg/dl'nin altında olan olguların yakın takip edilmesi ve gerekirse pre-diyabet kabul edilip tedavi altına alınmaları gerekmektedir.

Bizim çalışmamızın popülasyonu randomize seçilen olgulardan oluşmaktadır ve A1c ile glukoz değerleri arasındaki ilişki değerlendirilmeye çalışılmıştır. Çalışmanın eksiklikleri arasında sürekli glukoz monitörizasyonu yerine tüm hastalara sadece OGTT uygulanmış olması sayılabilir. Ayrıca tüm olgular içinde OGTT'ye ve açlık plazma glukozuna göre DM kabul edilen 46 hasta için HbA1c'nin diyabet tanısındaki yeri belirlenebilmiştir.

Açlık plazma glukozu ve 2. saat plazma glukozu arasında kişisel değişikliklerin oldukça fazla olması A1c ve glukoz arasındaki bu ılımlı ilişkiyi açıklayabilir (73). Fakat Vegt ve arkadaşları (74) bu kişisel değişikliklerin glukoz toleransına göre katagorize edilmiş gruplarda ilerideki 6 yıl boyunca farklı sonuçlar doğurmadığını göstermiştir.

HbA1c ile glukoz arasındaki bu ılımlı ilişki temelinde A1c değerlerinin ortalama glukoz değerleriyle ilişkilendirilmesi önerilmemektedir. Ek olarak HbA1c'nin diyabet taraması ve tanısındaki yeri sınırlıdır ve hala ek bir glukoz ölçümünü gerektirmektedir (75). Buna rağmen HbA1c'nin maliyet etkin olması, kullanım kolaylığı ve gelecekteki komplikasyonlarla ilişkisi diyabet tarama ve tanısındaki yeri için daha ileri araştırmalara gereklilik doğurmaktadır.

Tek başına OGTT'nin 1. saati dikkate alındığında 1.saat plazma glukozunun 200mg/dl eşik değeri diyabet tanısı için kullanılmak istendiğinde bu değer diyabet olgularının %69'unu %73 spesifisite ile yakalayabilmiştir. Ayrıca OGTT ile 1. saat plazma glukozu 200 mg/dl ve üzerinde olup 2. saat plazma glukozu 200mg/dl altında olan 40 hasta saptanmış ve bu hastaların 14'ünün (%35) HbA1c'si %5.8 ve üzerinde bulunmuştur. Bu nedenle OGTT'nin 1. saat plazma glukozu 200mg/dl üzerinde olup 2. Saat plazma glukozu 200mg/dl'nin altında olan olgular yakın takibe alınmalıdır.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Sonuç olarak Uluslar arası Uzmanlar Komitesi'nin önerdiği ve ADA'nın kabul ettiği diyabet tanısında HbA1c  $\geq$ %6.5 eşik değerinin özellikle sensitivitesi bu çalışmada düşük bulunmuştur. Bu nedenle HbA1c'nin bu eşik değerinin diyabet tarama ve tanısındaki yeri sınırlıdır. Bizim çalışmamızdaki HbA1c eşik değeri %5.8 olarak saptanmıştır.

HbA1c ile glukoz arasındaki bu ılımlı ilişki temelinde A1c değerlerinin ortalama glukoz değerleriyle ilişkilendirilmesi önerilmemektedir. Ek olarak HbA1c'nin diyabet taraması ve tanısındaki yeri sınırlıdır ve hala ek bir glukoz ölçümünü gerektirmektedir (73). Buna rağmen HbA1c'nin maliyet etkin olması, kullanım kolaylığı ve gelecekteki komplikasyonlarla ilişkisi diyabet tarama ve tanısındaki yeri için daha ileri araştırmalara gereklilik doğurmaktadır.

Bizim çalışmamızda metabolik sendromu olanlarda ortalama HbA1c düzeyleri artış göstermiştir. Bu durum metabolik sendrom için glisemi düzeyini belirlemede APG yerine %5.7 HbA1c eşik değeri kullanıldığında metabolik sendrom prevalansında istatistiksel olarak anlamlı artış olduğunu gösteren IMAP çalışmasıyla paralellik oluşturmaktadır (70).

Bizim çalışmamızda OGTT'nin 1. saati 200mg/dl düzeyi diyabet tanısı için eşik değer kabul edildiğinde diyabet olgularının %69'unu tesbit edebilmiştir. OGTT ile 1. saat plazma glukozu 200 mg/dl ve üzerinde olup 2. saat plazma glukozu 200mg/dl altında olan 40 hasta saptanmıştır. Bu hastaların 14'ünün (%35) HbA1c'si %5.8 ve üzerinde bulunmuştur. Bu nedenle OGTT'nin 1. Saat plazma glukozu 200mg/dl üzerinde olup 2. saat plazma glukozu 200mg/dl'nin altında olan olgular yakın takibe alınmalıdır.

## 7. ÖZET

**Amaç:** Diabetes Mellitus (DM), hiperglisemi ile karakterize kronik sistemik bir hastalıktır. DM tanısındaki temel testlerden biri OGTT olmakla birlikte maliyet etkin değildir ve uygulamada zorluklar mevcuttur. Bu çalışmada HbA1c ve OGTT'nin 1.saatinin yeni diyabet olgularını tespit edebilmedeki değeri ve HbA1c düzeylerinin MS(Metabolik Sendrom) varlığı ile korelasyonunun belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya Kocaeli Üniversitesi Genel Dahiliye ve Diyabet Polikliniğine başvuran ve OGTT endikasyonu konulan 200 (141 erkek, 59 kadın) hasta alındı. APG'na göre normoglisemik olan 177 hastaya OGTT uygulandı. Hastalar ADA OGTT kriterlerine göre normoglisemik, BGT ve DM olarak gruplandırıldı. Tüm hastaların HbA1c düzeyi ölçüldü ve ADA kriterlerine göre < %6.5 değeri normal kabul edildi. MS varlığı IDF 2005 kriterlerine göre belirlendi. OGTT 1. saat plazma glukoz düzeyinin 200 mg/dl ve üzerinde olmasının tanıdaki yeri değerlendirildi.

**Bulgular:** Hastalar OGTT sonucuna göre normoglisemik (n=104), BGT (n=50) ve DM (n=46) olarak gruplandırıldı. ADA'nın kabul ettiği HbA1c eşik değeri  $\geq$ %6.5 değerinin bu çalışmada yeni diyabet olgularını tespit edebilme sensitivitesi %47 ve spesifisitesi %95 olarak saptandı. Bu çalışmada yeni diyabet olgularını saptamada en yüksek sensitivite (%84) ve spesifisite (%68)'ye sahip eşik değer %5.8 olarak bulundu. MS olan 145 (%72.5) hastanın ortalama HbA1c düzeyleri anlamlı olarak artmıştı (p=0.001). Diyabet tanısında OGTT 1. saat değerinin  $\geq$ 200 olmasının yeni DM olgularını saptamada sensitivitesi %69 ve spesifisitesi %73 olarak bulundu. OGTT ile 1.saat plazma glukozu 200mg/dl ve üzerinde olup 2. saat plazma glukozu 200mg/dl'nin altında olan 40 hastanın 14'ünün (%35) HbA1c değeri %5.8 ve üzerinde idi.

**Sonuçlar:** ADA önerdiği diyabet tanısında HbA1c  $\geq$ %6.5 eşik değer ile kullanılmasının özellikle sensitivitesi bu çalışmada düşük bulunmuştur. Çalışmamızda HbA1C'nin diyabet tanısında kullanılabileceği en yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olduğu eşik değer %5.8 olarak saptanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** HbA1c, D. Mellitus, OGTT

## 8. ABSTRACT

**Aim:** Diabetes Mellitus (DM) is a chronic systemic disease characterised with hyperglycemia. One of the main tests of the diagnosing of DM is OGTT. Since OGTT is not cost-effective and difficult, cheaper and easier tests are needed. We aimed in this study to research the ability of the HbA1C and 1.hour plasma glucose levels in OGTT in the diagnosis of DM and to define the correlation with the metabolic syndrome (MS).

**Materials and Methods:** The study group consisted of 200 patients (141 female, 59 male with mean age 46.3) who had OGTT indication from the Internal Medicine and Diabetes Mellitus Outpatient Clinics of Kocaeli University. 177 normoglycemic patients according to fasting plasma glucose were performed OGTT. The results were classified in three groups involved normoglycemia, IGT and DM according to the criteria of ADA. MS was defined with IDF 2005 criteria. All patients were performed the HbA1C analyze with the normal level <6.5% that ADA provided. We used as determinant for the 1.h plasma glucose level  $200 \geq$  mg/dl.

**Results:** 104 patients had normal glucose levels. 46 patients were classified as DM and 50 patients as IGT. In our study we found the sensitivity of the HbA1C levels for the diagnosis of DM 47% and the specificity was 95%. The most sensitivity and specificity having cut-off value of HbA1C was 5.8%. 145 patients of study group (72.5%) had metabolic syndrome. The HbA1C levels are statistically significant increased in MS group ( $p=0.001$ ; HbA1C:5.8 vs 5.2). The sensitivity and the specificity of the 1.hour plasma glucose levels in OGTT were 69%, 73%, respectively. Glucose levels of 40 patients (35%) were  $\geq 200$ mg/dl in 1. hour and <200 mg/dl in 2. hour 14 patients from this group(35%) had HbA1c values  $\geq 5.8\%$ .

**Conclusion:** In our study the ADA provided HbA1C levels (6.5%) for the diagnosing DM had low sensitivity. Our results show the highest sensitivity and specificity in the diagnosing of DM was with the cut-off value 5.8. The patients with the plasma glucose levels in OGTT 1.hour >200 and 2.hour<200 mg/dl should be monitored closely for the developing of DM.

**Key words:** HbA1c, Diabetes Mellitus, OGTT

## 9. KAYNAKLAR

1. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas*. 3rd ed. Brussels: International Diabetes Federation Publ; 2006.
2. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1c assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009;**32**:1327-1334.
3. Hilton DJ, O'Rourke PK, Welborn TA and Reid CM. Diabetes detection in Australian general practise: a comparison of diagnostic criteria. *Med J Aust* 2002;**176**:104-107.
4. Charles FB. (Ed.) *Tip 2 Diyabetin Tibbi Tedavisi*. (Çev. Ed: Özata M) 5. Baskı, İstanbul, American Diyabet Cemiyeti, 2004; 11-12.
5. Aslan M. Diyabetes Mellitusta Tanı ve Sınıflandırma. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S. *İç Hastalıkları*, 2. Baskı. Güneş Kitabevi, 2003; 2: 2279-95.
6. Atkinson MA, Maclaren NK. The pathogenesis of insülin dependent Diyabetes. *N Englandj Med* 1994;**331**:1428-1436.
7. Baekkeskov S, Neilsen JH, Marner B, Bilde T, Ludvigsson J, Lenmark A. Autoantibodies in newly diagnosed Diyabetic children with immunoprecipitate human pancreatic islet cell proteins. *Nature* 1982;**298**:167-169.
8. Cantor AB, Krischer JP, Cuthbertson DD, Schatz DA, Riley WJ, Malone J, Schwartz S, Quattrin T, Maclaren NK. Age and family relationship accentuate the risk of IDDM in relatives of patients with insülin dependent *Diyabetes J Clin Endocrinol Metab* 1995;**80**:3739-3743.
9. Zimmet PZ, Tuomi T, Mackay R, Rowley MJ, Knowles W, Cohen M, Lang DA. Latent autoimmune Diyabetes mellitus in adults (LADA): the role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insülin dependency. *Diyabet Med* 1994;**11**:299-303.
10. The Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus Report of the expert committee on diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diyabetes Care* **26**:S5-S20, 2003 ©2003 by the American Diyabetes Association.
11. Yenigün M. *Her Yönüyle Diyabetes Mellitus*. Nobel Tıp Kitabevi 2001 (2. Baskı);51-61, 63-67, 69-81, 215-217, 237-243, 382-389.

12. Goldstein JB, Müller-Wieland D. *Tip 2 Diyabet*. (Çev. Ed: Akman C), Martin Dunitz London and New York, 1. Baskı, 2004, 3-11.
13. Reardon W, Ross RJM, Sweeny MG. Diyabetes Mellitus associated with a pathogenic point mutation in mitochondrial DNA. *Lancet* 1992; **340**: 1376-1379.
14. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Diyabetes Mellitus. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 15. Edition McGraw-Hill 2001; **2**:2109-2138.
15. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of Diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007 Jan; **30**(Suppl 1):42-7.
16. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of Diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010 Jan; **33**(suppl 1):62.
17. Moyer JH, Womack CR. Glucose tolerance: comparison of four types of diagnostic tests in 103 control subjects and 26 patients with diabetes. *Am J Med* 1950; **219**:161– 173.
18. Mosenthal HO, Barre E. Criteria for and interpretation of normal glucose tolerance test. *Ann Intern Med* 1950; **33**:1175–1194.
19. Fajans SS, Conn JW. The early recognition of diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci* 1959; **82**:208–218.
20. Hayner NS, Kjelsberg MD, Epstein FH, Francis T. Carbohydrate tolerance and diabetes in a total community, Tecumseh, Michigan: effects of age, sex, and test conditions on one-hour glucose tolerance in adults. *Diabetes* 1965; **14**:413–423.
21. Sisk CW, Burnham CE, Steward J, McDonald GW. Comparison of the 50 and 100 gram oral glucose tolerance test. *Diabetes* 1970; **19**:852–862.
22. West KM. Substantial differences in the diagnostic criteria used by diabetes experts. *Diabetes* 1975; **24**:641–644.
23. Rushforth NB, Miller M, Bennett PH. Fasting and two-hour post-load glucose levels for the diagnosis of diabetes: the relationship between glucose levels and complications of diabetes in the Pima Indians. *Diabetologia* 1979; **16**:373–379.
24. Jarrett RJ, Keen H. Hyperglycemia and diabetes mellitus. *Lancet* 1976; **1**:1009–1011.
25. Sayegh HAI, Jarrett RJ. Oral glucose tolerance tests and the diagnosis of diabetes: results of a prospective study based on the Whitehall Survey. *Lancet*

1979;**2**:431–433.

**26.** Pettitt DJ, Knowler WC, Lisse, Bennett PH. Development of retinopathy and proteinuria in relation to plasma-glucose concentrations in Pima Indians. *Lancet* 1980;**2**:1050–1052.

**27.** Tapp RJ, Tikellis G, Wong TY, Harper C, Zimmet PZ, Shaw JE. Longitudinal association of glucose metabolism with retinopathy. *Diabetes Care* 2008;**31**:1349–1354.

**28.** Little RR, Rohlfing CL, Tennill AL, Connolly S, Hanson S. Effects of sample storage conditions on glycosylated hemoglobin measurement: evaluation of five different high performance liquid chromatography methods. *Diabetes Technol Ther* 2007;**9**:36–42.

**29.** Hoelzel W, Weykamp C, Jeppsson JO, Miedema K, Barr JR, Goodall I, Hoshino T, John WG, Kobold U, Little R, Mosca A, Mauri P, Paroni R, Susanto F, Takei I, Theinpont L, Umemoto M, Wiedmeyer HM. the IFCC Working Group on HbA1c Standardization. IFCC reference system for measurement of hemoglobin A1C in human blood and the national standardization schemes in the United States, Japan, and Sweden: a method-comparison study. *Clin Chem* 2004;**50**:166–174.

**30.** Consensus Committee. Consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1C measurement: American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, and the International Diabetes Federation. *Diabetes Care* 2007;**30**:2399–2400.

**31.** Weykamp C, John WG, Mosca A, Hoshino T, Little R, Jeppsson J-O, Goodall I, Miedema K, Myers G, Reinauer H, Sacks DB, Slingerland R, Siebelder C. The IFCC reference measurement system for HbA1c: a 6-year progress report. *Clin Chem* 2008;**54**:240–248.

**32.** Ollerton RL, Playle R, Ahmed K, Dunstan FD, Luzio SD, Owens DR. Day-to-day variability of fasting plasma glucose in newly diagnosed type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* 1999;**22**:394–398.

**33.** 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* 2002;**48**:436–472.



34. Petersen PH, Jorgensen LG, Brandslund I, Olivarius DF, Stahl M. Consequences of bias and imprecision in measurements of glucose and HbA1c for the diagnosis and prognosis of diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2005;**240**:51–60.
35. Jeppsson, JO, Kobold U, Ban J, et al. Approved IFCC reference method for the measurement of HbA1c in human blood. *Clin Chem Lab Med* 2002;**40**:78-89.
36. Sacks DB. Carbohydrates. In; Burtis CA, Edward RA editors. *Tietz Test Book of Clinical Chemistry*, Second Ed. USA: WB Saunders Company 980-981, 1994.
37. Süleyman Alici, H.Haluk Dülger. Hemoglobinlerin Nonenzimatik Glikozilasyonu *Van Tıp Dergisi*, Cilt:8, Sayı 3, Temmuz/2001.
38. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, et al. Does the Relationship Between Hemoglobin A<sub>1c</sub> and Mean Glucose Levels Differ by Race? *Diabetes Care* 2008;**31**:1473-8.
39. Sacks AB. Carbohydrates. In: Burtis C, Ashwood E, Bruns DE, eds. *Tietz fundamental of clinical chemistry and molecular diagnostics*. 6th edition. St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders; 2008. P:373-401.
40. American Diabetes Association, Standards of medical care in diabetes-2008. *Diabetes Care* 2008;**31**(Suppl 1):S12-20.
41. World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation. Geneva, Switzerland: WHO Press; 2006. P :1-50.
42. Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J. The Metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. *J Atheroscler Tromb* 2005;**12**:295-300.
43. Levesque J, Lamarche B, The metabolic syndrome: definition, prevalence and management. *J Nutrigenet Nutrigenomics* 2008;**1**:100-108.
44. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1993;**329**:977-986.
45. Hanssen KF. Blood glucose control and microvascular and macrovascular complications in diabetes. *Diabetes* 1997;**46** Suppl 2:S101-3.
46. Pirart J (1978) Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes Care*

1:168–188, 253–263.

47. UK Prospective Diabetes 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). *Lancet* 1998;**352**:837–53.

48. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;**339**:229-234.

49. National Diabetes Data Group. *Diabetes in America*. 2nd ed. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 1995.

50. Fein F, Scheuer J. *Heart Disease in diabetes mellitus: theory and practice*. 4th ed. New York, NY: Elsevier Science Inc;1990:812-823.

51. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, et al. Metaanalysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004;**141**:421-431.

52. Levitan EB, Song Y, Ford ES, Liu S. Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies. *Arch Intern Med* 2004; 164(19):2147-2155

53. Simten Mahan. Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi. Türkiye’de Tıp 2 Diyabet Komplikasyonlarının Maliyeti. 47. Türkiye Diyabet Kongresi Bildiri Sunumu

54. Edelman D, Olsen MK, Dudley TK, Harris AC, Oddone EZ. Utility of hemoglobin A1c in predicting diabetes risk. *J Gen Intern Med* 2004;**19**:1175–1180.

55. Pradhan AD, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Hemoglobin A1c predicts diabetes but not cardiovascular disease in nondiabetic women. *Am J Med* 2007;**120**:720–727.

56. Sato KK, Hayashi T, Harita N, Yoneda T, Nakamura Y, Endo G, Kambe H. Combined measurement of fasting plasma glucose and A1C is effective for the prediction of type 2 diabetes: the Kansai Healthcare Study. *Diabetes Care* 2009;**32**: 644–646.

57. Shimazaki T, Kadowaki T, Ohyama Y, Ohe K, Kubota K. Hemoglobin A1c (HbA1c) predicts future drug treatment for diabetes mellitus: a follow-up study using

routine clinical data in a Japanese university hospital. *Translational Research* 2007;**149**:196–204.

**58.** Geiss LS, Pan L, Cadwell B, Gregg EW, Benjamin SM, Engelgau MM. Changes in incidence of diabetes in U.S. adults, 1997–2003. *Am J Prev Med* 2006;**30**:371–377.

**59.** Droumaguet C, Balkau B, Simon D, Caces E, Tichet J, Charles MA, Eschwege E, the DESIR Study Group. Use of HbA1c in predicting progression to diabetes in French men and women: data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR) *Diabetes Care* 2006; **29**:1619–1625.

**60.** DCCT Research Group. The association between glycemic exposure and longterm diabetes complications in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1995;**44**:968–983.

**61.** Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes: prospective observational study (UKPDS 35). *BMJ* 2000;**321**:405–412.

**62.** Buell C, Kermah D, Davidson MB. Utility of A1C for diabetes screening in the 1999-2004 NHANES population. *Diabetes Care* 2007;**30**:2233-2235.

**63.** Rohlfing CL, Little RR, Wiedmeyer HM, England JD, Madsen R, Harris MI, Flegal KM, Eberhardt MS, Goldstein DE. Use of GHb (HbA1c) in screening for undiagnosed diabetes in the U.S. population. *Diabetes Care* 2000;**23**:187-191.

**64.** Khaw KT, Wareham N, Bingham S, Luben R, Welch A, Day N. Association of Hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk. *Ann Intern Med* 2004;**141**:413-420.

**65.** Barr EL, Boyko EJ, Zimmet PZ, Wolfe R, Tonkin AM, Shaw JE. Continuous relationships between non-diabetic hyperglycaemia and both cardiovascular disease and all-cause mortality: the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle (AusDiab) study. *Diabetologia* 2009;**52**:415-424.

**66.** Glümer C, Jorgensen T, Borch-Johnsen K. Targeted screening for undiagnosed diabetes reduces the number of diagnostic tests: Inter99 (8). *Diabet Med* 2004;**21**:874-880.

**67.** Cohen RM, Snieder H, Lindsell CJ, Beyan H, Hawa MI, Blinko S, Edwards R,

Spector TD, Leslie RD. Evidence for independent heritability of the glycation gap (glycosylation gap) fraction of HbA1c in nondiabetic twins. *Diabetes Care* 2006;**29**:1739-1743.

**68.** Pani LN, Korenda L, Meigs JB, Driver C, Chamany S, Fox CS, Sullivan L, D'Agostino RB, Nathan DM. Effect of aging on A1C levels in persons without diabetes: evidence from the Framingham Off spring study and the National Examination Survey 2001-2004. *Diabetes Care* 2008;**31**:1991-1996.

**69.** Khera PK, Joiner CH, Carruthers A, Lindsell CJ, Smith EP, Franco RS, Holmes YR, Cohen RM. Evidence for interindividual heterogeneity in the glucose gradient across the human red blood cell membrane and its relationship to hemoglobin glycation. *Diabetes* 2008; **57**:2445-2452.

**70.** Cohen RM, Franco RS, Khera PK, Smith EP, Lindsell CJ, Ciralo PJ, Palascak MB, Joiner CH. Red cell lifespan heterogeneity in hematologically normal people is sufficient to alter HbA1c. *Blood* 2008; **112**:4284-4291.

**71.** Herman WH, Ma Y, Uwaifo G, Haffner S, Kahn SE, Horton ES, Lachin JM, Montez MG, Brenneman T, Barrett-Connor E. The Diabetes Prevention Program Research Group. Differences in A1C by race and ethnicity among patients with impaired glucose tolerance in the Diabetes Prevention program. *Diabetes Care* 2007;**30**:2453-2457.

**72.** Bernal-Lopez MR, et al. Why not use the HbA1c as a criterion of dysglycemia in the new definition of the metabolic syndrome? Impact of the new criteria in the prevalence of the metabolic syndrome in a Mediterranean urban population from Southern Europe (IMAP study. Multidisciplinary intervention in primary care). *Diab Res Clin Pract* (2011), doi:10.1016/j.diabres.2011.02.024.

**73.** Selvin E, Crainiceanu CM, Brancati FL, Coresh J. Short-term variability in measures of glycemia and implications for classification of diabetes. *Arch Intern Med* 2007;**167**:1545-1551.

**74.** de Vegt F, Dekker JM, Stehouwer CD, Nijpels G, Bouter LM, Heine RJ. Similar 9-year mortality risks and reproducibility for the World organization and American Diabetes Association glucose tolerance categories: The Hoorn Study. *Diabetes Care* 2000; **23**:40-44.

**75.** Esther van't Riet, Marjan Alssema, Josina M Rijkelijhuizen, Piet J Kostens.

Relationship between A1C and glucose levels in the general Dutch population.  
*Diabetes Care* 2010;**33**:61-66.