

Tahmini Ortalama Glukoz Değerinin (eAG) "Diabetes Mellitus"da Kullanımı

The Use of Estimated Average Glucose Value (eAG) in "Diabetes Mellitus"

Gülsüm Feyza Altaş Sezer Uysal

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Başvuru Tarihi: 21 Haziran 2017

Kabul Tarihi: 21 Ağustos 2017

ÖZET

Amaç: Diabetes Mellitus izleminde glisemik belirteçlerin kullanımı komplikasyon gelişiminin önlenmesi açısından önemlidir. Günden güne değişkenlik göstererek anstabil bir belirteç olan açlık plazma glukozu (APG) anlık durumu yansıtırken gliko hemoglobin (HbA1c) daha stabil olup 8-12 haftalık glukoz durumunu göstermektedir. Bu yüzden takipte HbA1c güvenilir bir kontrol mekanizmasıdır. Ancak HbA1c ve APG arasında birim farklılığının olması karışıklığa neden olabilir. Bu durumu ortadan kaldırmak için APG ile aynı birimde raporlanan "tahmini ortalama açlık glukozu" (estimated Average Glucose, eAG) HbA1c'den hesaplanmıştır. Çalışmamızda eAG kullanımının faydalı olup olmadığını araştırdık.

Gereç ve Yöntem: Yapılan retrospektif çalışmada 75 gr Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) olan 690 hastanın (Non-Diabetes Mellitus, n=141; Prediabetes Mellitus, n=415; Diabetes Mellitus, n=134) sonucu laboratuvar bilgi sisteminden alındı. Hemoglobin sonucu olan 234 hastada hemoglobin konsantrasyonu <12 g/dL (kadın), <13 g/dL (erkek) olanlar anemi (n=40) olarak gruplandırıldı. eAG sonuçları $[(28,7 \times \text{HbA1c}) - 46,7]$ formülü ile hesaplandı. Glukoz ve HbA1c sırasıyla heksokinaz ve "high performance liquid chromatography" yöntemi ile ölçüldü.

Bulgular: Sadece HbA1c ile tanı alan 36 DM hastasının hemoglobin değerleri APG/OGTT ile tanı alan hastalardan düşük bulundu ($p < 0,05$). eAG ile APG düzeyleri arasında iyi derecede korelasyon ($r = 0,593$, $p < 0,05$) saptandı. APG, OGTT ve HbA1c'nin Prediabetes Mellitus ve Diabetes Mellitus tanısı konan hastalardaki uyumu %20,2 olarak bulundu.

Sonuç: eAG kullanımı HbA1c ve APG arasındaki birim farklılığını ortadan kaldıracığı için glisemik kontrolde fayda sağlayacaktır. Ancak HbA1c, dolayısıyla eAG anemiden ve eritrosit yaşam ömrünü değiştiren durumlardan etkilendiği için hastaları değerlendirirken hemoglobin değerlerine bakılabilir ve eritrosit yaşam ömrünü gösterebilecek belirteçlerle birlikte yeniden HbA1c ve eAG ilişkisi hesaplanabilir.

Anahtar Sözcükler: Diabetes mellitus, Açlık plazma glukozu, Tahmini ortalama glukoz, eAG, HbA1c, gliko hemoglobin, anemi

ABSTRACT

Objective: The use of glycemic markers in the follow-up of Diabetes Mellitus is important to prevent the development of complications. Glycated hemoglobin (HbA1c) is more stable and exhibits glucose status of 8-12 weeks, while fasting plasma glucose (APG) reflects the current situation, varies from day to day. Therefore, HbA1c is a reliable control mechanism. However, the difference in unit between HbA1c and APG can lead to confusion. To eliminate this condition "Estimated Average Glucose (eAG)" is reported in the same unit with APG, calculated from HbA1c. In our study, we investigated whether it is beneficial to use the eAG.

Material and Methods: In the retrospective study, 690 patients with 75 g Oral Glucose Tolerance Test (OGTT) were chosen from the laboratory information system. Hemoglobin concentrations <12 g/dL (female) and <13 g/dL (male) were grouped as anemia (n = 40) in 234 patients with hemoglobin result. The estimated glucose levels were calculated using the following formula: $[(28,7 \times \text{HbA1c}) - 46,7]$. Glucose and HbA1c were measured by hexokinase and "high performance liquid chromatography" methods, respectively.

Results: Hemoglobin values of 36 DM patients diagnosed only with HbA1c were found to be lower than those diagnosed with APG/OGTT ($p < 0.05$). A good correlation was found between eAG and APG levels ($r = 0.593$, $p < 0.05$). For APG, OGTT and HbA1c the agreement in diagnosing Prediabetes Mellitus and Diabetes Mellitus was only 20.2%.

Conclusion: eAG use will improve glycemic control by eliminating the unit difference between HbA1c and APG. However, since HbA1c and thereby eAG is affected by anemia and conditions that alter the life span of erythrocytes, hemoglobin values can be examined while patients are assessed and the HbA1c and eAG relationship can be calculated again by taking into account the markers that may indicate the erythrocyte life span.

Keywords: Diabetes mellitus, Fasting plasma glucose, Estimated average glucose, eAG, HbA1c, glycated hemoglobin, anemia

GİRİŞ

Diabetes Mellitus (DM); insülin hormonunun mutlak yokluğu ya da görece olarak insülin etkisinin azalması sonucu gelişen, akut komplikasyonlarıyla ölüme neden olan, kronik komplikasyonlarıyla da yaşam kalitesini azaltan, karbohidrat, protein ve yağ metabolizma bozukluklarıyla birlikte olan kronik metabolik bir hastalıktır (1). Prediabet ise Tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalıklar için artmış risk olarak tanımlanır. Tablo 1'de belirtilen "American Diabetes Association" (ADA) kriterlerine göre 2017 yılında belirlenen sınıflamada açlık plazma glukozu (APG), oral glukoz tolerans testi (OGTT) ve glikozillenmiş hemoglobin (HbA1c) kullanılmaktadır (2). ADA'ya göre eritrosit yaşam ömründe değişiklik yoksa DM tanı ve taraması HbA1c ile yapılabilir (3).

Standardizasyonundaki sorunlar ve tanı eşiğindeki belirsizlik nedeniyle HbA1c'nin diyabet tanı aracı olarak kullanılması uzun

yıllar önerilmemiştir (4). Son yıllarda tüm dünyada standardizasyonu yönündeki çabalar ve prognostik önemine dair kanıtların artması sonucunda HbA1c'nin de diyabet tanı testi olarak kullanılabilceği gündeme gelmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm laboratuvarların kullandıkları HbA1c ölçüm yöntemlerinin "National Glycohemoglobin Standardization Program" (NGSP) tarafından sertifikalandırılması ve sonuçların "Diabetes Control and Complications Trial" (DCCT) çalışmasında kullanılan ve altın standart olarak kabul edilen Yüksek Performanslı Likid Kromatografi (HPLC) yöntemine göre kalibre edilmesi şart koşılmaktadır (5).

Tanı için 75 g glukoz ile standart OGTT yapılması, APG'ye göre daha sensitif ve spesifik olmakla birlikte, bu testin aynı kişide günden güne değişkenliğinin yüksek, emek yoğun ve maliyetli olması rutin kullanımını güçleştirmektedir. OGTT hasta için külfetli bir tanı yöntemi olmakla birlikte preanalitik hata

Tablo 1. DM ve PDM Tanı Kriterleri
Table 1. The Diagnostic Criteria for DM and PDM

	Aşık DM	İzole IFG	İzole IGT	DM Riski Yüksek
APG (≥8 sa açlık)	≥ 126 mg/dL	100-125 mg/dL	<100 mg/dL	
OGTT 2.sa PG	≥200 mg/dL	<140 mg/dL	140-199 mg/dL	
Rastgele PG	≥200 mg/dL + DM semptomları			
HbA1C	≥ %6,5			%5,7-6,4

DM: Diabetes Mellitus, APG: Açlık Plazma Glukozu, 2.sa PG: 2. saat Plazma Glukozu, OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi, HbA1C: Glikozillenmiş Hemoglobini, IFG: Bozulmuş Açlık Glukozu (Impaired Fasting Glucose), IGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı (Impaired Glucose Tolerance),

bakımından da yüksek orana sahip olabilir. Diğer taraftan, APG'nin daha kolay uygulanabilmesi ve ucuz olması klinik pratikte kullanımını artırmaktadır. Kan glukoz konsantrasyonu egzersiz, yiyecek alımı ve diğer birçok faktörden ciddi şekilde etkilenmektedir (5). HbA1c ise kan glukoz düzeylerini yansıtmakta daha stabil bir testtir (6).

"United Kingdom Prospective Diabetes Study" (UKPDS)'ye göre HbA1c glisemik kontrol ve diyabetin komplikasyonlarının riskinin değerlendirilmesinde mihenk taşıdır (7,8). Total hemoglobini başına düşen gliko hemoglobini yansıtmaktadır(9). Ortaya çıkan % değer ile kullanılan açlık glukozu (mg/dL) arasındaki ilişkiyi kurmak hastalar için zor hale gelmiştir. Bu yüzden kendi kendilerine daha iyi bir glisemik kontrolü sağlamaları sıkıntılı olabilir. Bu amaçla HbA1c sonucundan hesaplanan ve glukozla aynı birimde raporlanan "tahmini ortalama açlık glukozu" (estimated Average Glucose, eAG) kullanımı önerilmektedir (10,9). DCCT, eAG kullanımı ile glisemik kontrolün daha etkili olabileceğini göstermiştir (11).

Çalışmamızda 2016 ADA kriterlerine göre tanı almış olgularda HbA1c ve eAG kullanımının faydalı olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Temmuz 2014 ile Ağustos 2016 tarihleri arasında 75 gr OGTT sonucu olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Mevcut retrospektif çalışmada bütün hastalar 18 yaşın üstün-

deydi. Bilgi işleminden alınan testler: açlık plazma glukozu, 75 gr Oral Glukoz Tolerans Testi (2. saat plazma glukoz değeri), HbA1c ve hemoglobindir. Gebe hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastalar 2016 ADA tanı kriterlerine göre nondiyabetik, prediyabetik ve diyabetik olarak sınıflandırıldı (Tablo 1). Hemoglobini konsantrasyonu <12 g/dL (kadın), <13 g/dL (erkek) olanlar anemi olarak gruplandırıldı (12).

HbA1c; NGSP'ye göre kalibre edilen HPLC Tosoh G8 analizörü ile çalışıldı. Plazma glukozu heksokinaz yöntemi ile Beckman Coulter AU5800 analizörü ile ölçüldü. Hemoglobini değeri empedans yöntemi ile Beckman Coulter LH780 analizörü ile ölçüldü. Bütün analitik ölçümler Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarında yapıldı.

Tahmini ortalama açlık glukozu (eAG); HbA1c'ye dayanarak ADA'nın önerdiği Nathan'ın regresyon eşitliği kullanılarak aşağıdaki formülle hesaplandı (13).

$$eAG = (28,7 \times HbA1c) - 46,7$$

İstatistiksel Analizler

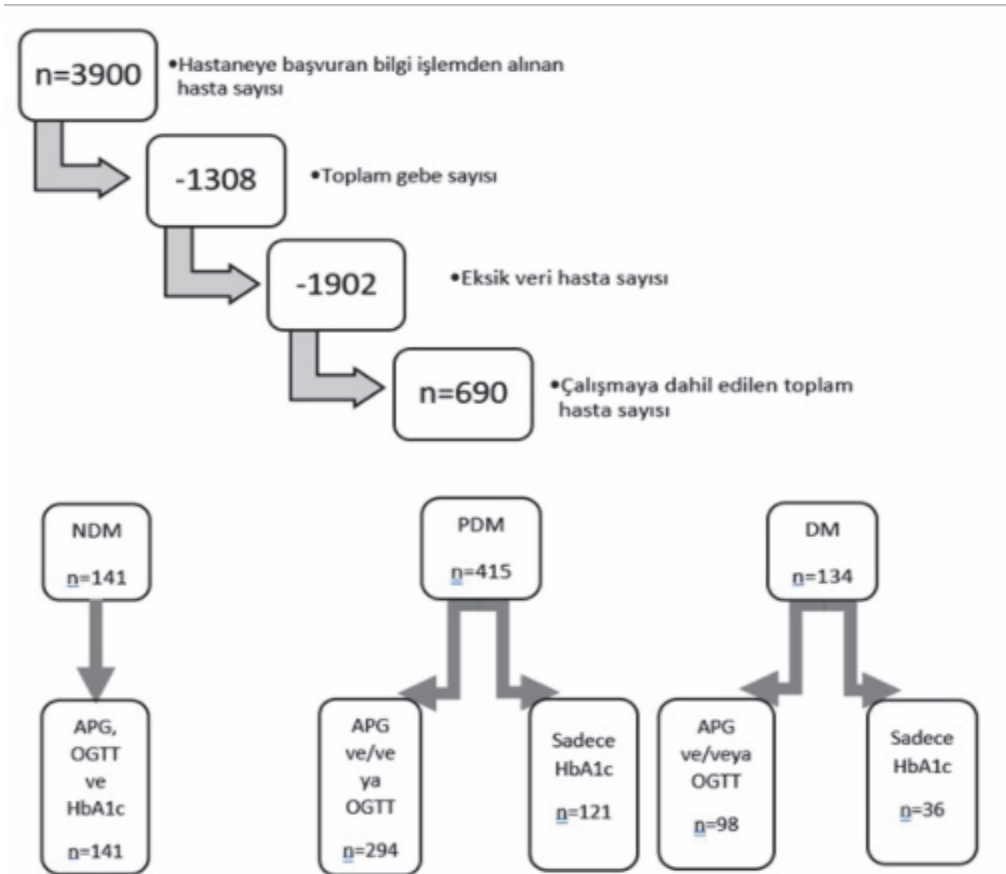
Normal dağılım analizleri Kolmogorov-Smirnov testi ile yapıldı. Yaş dışında verilerimiz normal dağılmıyordu. Gruplar arası farklılık için ANOVA ve Kruskal Wallis testleri uygulandı. Korelasyon için Spearman Korelasyon testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ kriteri alındı. Tüm istatistiksel analizler SPSS 22 (SPSS Inc., New York, USA) programı ile yapıldı.

BULGULAR

Başlangıçta 3900 hastanın verisi bilgi işleminden alındı. İlk etapta 1308 gebenin verisi, daha sonra 1902 eksik analitik verisi ve tekrar sonucu olan hastalar dışlandı. 690 hasta ile çalışmaya devam edildi (Figür 1). Hastaların ADA kriterlerine göre nondiyabetik, prediyabetik ve diyabetik hasta sınıflaması yapıldı. Hastaların tanılarına göre dağılımı ve tanısal parametrelerin değerleri Tablo 2’de gösterilmiştir. Gruplar tanılarına göre birbirleriyle karşılaştırıldığında, tanısal parametrelerin tümünde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Sadece hemoglobin değerlerinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı.

Hastalar cinsiyet açısından karşılaştırıldığında NDM grubunda kadın hasta oranının PDM ve DM grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı (sırasıyla $p=0,016$, $p<0,001$). PDM ve DM grupları arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,150$).

Hemoglobin sonucu olan 234 hastanın anemi durumuna göre glisemik belirteçlerinin düzeyleri Tablo 3’te görülmektedir. Anemi olanlarla olmayanlar arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark bulunmamaktadır. Anemi olanlarda olmayanlara göre APG, OGTT, HbA1c ve eAG değerleri arasında da anlamlı fark saptanmamıştır.



Şekil 1. Olgu akış şeması ve tanılarına göre kişi dağılımı
Figure 1. The flow diagram of participant selection and diagnostic results

Tablo 2. Hastaların tanılarına göre dağılımı ve tanısıl belirteçlerin değerleri**Table 2.** The Distribution of patients according to their diagnosis and values of diagnostic markers

	Total	Non-Diabetes Mellitus	Pre - Diabetes Mellitus	Diabetes Mellitus	P
Sayı n (%)	690	141 (%21)	415 (%60)	134 (%19)	
Cinsiyet Kadın n (%)	452 (65)	107 (76)	268 (64)	77 (57)	<0,05
Yaş*	51,5 (40-61)	38 (30-48)	53 (42-62)	57,5 (51-66)	<0,0001
APG (mg/dL) *	100 (92-111)	89 (85-93)	101 (94-107,5)	122 (111-134)	<0,0001
OGTT (mg/dL)*	126 (101-163)	97 (83-114)	127 (104-153)	209 (168-243)	<0,0001
eAG (mg/dL) *	123 (111-131)	108 (105-111)	123 (117-128)	143 (134-151)	<0,0001
HbA1c (%)*	5,9 (5,5-6,2)	5,4 (5,3-5,5)	5,9 (5,7-6,1)	6,6 (6,3-6,9)	<0,0001
Hb (g/dL) *	13,3(12,4-4,2)	13 (12,4-13,9)	13,4 (12,4-14,2)	12,9 (12,2-14,7)	0,556
Anemi n (%)	40	13 (%32,5)	20 (%50)	7 (%17,5)	0,879**

*Tüm sonuçlar medyan (25-75 percentil) olarak verildi. NDM-PDM-DM karşılaştırılması, Kruskal Wallis. **Ki-kare

Tablo 3. Anemi durumuna göre glisemik belirteçlerin düzeyleri**Table 3.** The levels of glycemetic markers according to anemia

	Anemi (n=40)	Anemi Olmayan (n=97)	p
Kadın n(%)	29 (77,5)	137 (67,5)	0,582
APG	96,5 (89-106)	96 (88-106)	0,904
OGTT	114 (102-140)	118 (93-152)	0,778
HbA1c	5,75 (5,5-6,1)	5,7 (5,5-6,1)	0,478
eAG	118 (111-128)	117 (111-128)	0,478

Glisemik belirteçler arasındaki korelasyon katsayıları Tablo 4'de görülmektedir. Yaş ile bütün glisemik belirteçler arasında orta düzeyde korelasyon bulundu. eAG ile APG düzeyleri arasında iyi, eAG ile OGTT arasında ise orta derecede korelasyon saptandı. Hemoglobün düzeyleri ile glisemik belirteçler arasında korelasyon saptanmadı. Analizler sadece DM hastalarında yapıldığında eAG ile APG ve OGTT korelasyonu daha zayıf bulundu (sırasıyla; $r=0,436$ ve $r=0,307$, $p<0,05$).

Glisemik belirteçler (APG, OGTT ve HbA1c) sınıflandırma açısından hastaların 111 (%20,2)'inde uyumlu idi. Bu 111 hastadan diyabetlilerin 33 (%18,7) ve prediyabetlilerin 78'inin (%32,4) gruplandırılması üç belirtecin birlikteliği ile saptandı.

Diabetes Mellitus tanısı alan 134 hastanın 11 (%8) tanesinin sadece APG ile, 25 (%17) tanesinin sadece OGTT ile, 36 (%27) tanesinin ise sadece HbA1c yüksekliği ile tanı aldığı saptandı. PDM tanısı alan 415 hastanın 35

(%8) tanesinin sadece APG ile, 20 (%4) tanesinin sadece OGTT ile, 121 (%29) tanesinin ise sadece HbA1c yüksekliği ile tanı aldığı saptandı.

HbA1c yüksekliği ile tanı alan PDM ve DM hastalarının diğer hastalarla cinsiyet ve hemoglobün düzeyleri açısından karşılaştırılmaları Tablo 5'te verilmiştir. Sadece HbA1c yüksekliği ile PDM olarak sınıflandırılan 121 hastanın hemoglobün değerleri ve cinsiyetleri diğer 2 belirteçle (APG ve OGTT) sınıflandırılan hastalarla karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark bulunmadığı saptandı (sırasıyla $p=0,452$ ve $0,573$).

Sadece HbA1c yüksekliği ile DM olarak sınıflandırılan 36 hastanın cinsiyetleri diğer 2 belirteçle (APG ve OGTT) sınıflandırılan hastalarla karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,322$). Sadece HbA1c ile DM tanısı alan hastaların hemoglobün değerleri diğerlerinden anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0,05$).

Tablo 4. Tüm gruplarda glisemik belirteçler arasındaki korelasyonlar
Table 4. The correlations between glyceemic markers in all groups

	Yaş	APG	OGTT	eAG	HbA1c	Hb
Yaş		r=0,423*	r=0,309*	r=0,396*	r=0,396*	r=0,031
APG	r=0,423*		r=0,586*	r=0,593*	r=0,593*	r=0,069
OGTT	r=0,309*	r=0,586*		r=0,477*	r=0,477*	r=0,091
eAG	r=0,396*	r=0,593*	r=0,477*		r=1,000*	r=0,007
HbA1c	r=0,396*	r=0,593*	r=0,477*	r=1,000*		r=0,007
Hb	r=0,031	r=0,069	r=0,091	r=0,007	r=0,007	

*p<0,05

Tablo 5. HbA1c yüksekliği ile tanı alan hastaların diğer hastalarla cinsiyet ve hemogloblin düzeyleri açısından karşılaştırılmaları

Table 5. The comparisons of patients diagnosed with HbA1c elevation in terms of gender and hemoglobin levels with other patients

	HbA1c ile PDM		HbA1c ile DM	
	Hb	Cinsiyet (Kadın)	Hb	Cinsiyet (Kadın)
APG ve OGTT (-)	13,3 (12,3-14,3)	81 (%67)	12,1(11,6-12,3)	23 (%64)
APG veya OGTT (+)	13,4 (12,6-14,4)	50 (%64)	13,3(12,5-15)	13 (%39)
p	0,452	0,573	<0,05	0,322

TARTIŞMA

Ulusal ve uluslararası toplumsal bazı alışmalar, HbA1c'ye göre diyabet tanısı alan kişilerin, APG veya OGTT ile tanı alan kişilere göre, metabolik açıdan (kilo, bel çevresi, lipid ve kan basıncı yönünden) daha olumsuz durumda olduklarını göstermektedir (14,15). "Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrin Hastalıklar Prevalans alışması" (TURDEP-II), HbA1c'ye göre 'Diyabet Riski Yüksek' (HbA1c: %5,7-6,4) kategorisinde tanımlanmış grubun metabolik risk profili, 'Kombine Glukoz Tolerans Bozukluğu' (IFG + IGT) saptanmış grubun risk profiline yakın lde bozulmuş bulunmuştur (16). Bu durum göz önüne alındığında, testin tanı amaçlı kullanılması, komplikasyonlara daha yatkın kişilerin tanınmasında ve tedavi edilmesinde yararlı olacaktır. Ayrıca kompli-kasyonların önlenmesi veya geciktirilmesi açısından da fayda sağlayabilir (5).

Dünya Sağlık rgt (WHO) 2011'de HbA1c'nin DM tanısı ve prediyabette kullanılmasını önermiştir (17). HbA1c'nin %95'i aşan zglkte duyarlılığı %40-60 arasında bulunmuştur ve farklı popülasyonlarda oldukça değişken değerler elde edilmiştir. Tek kestirim

noktasının bulunması ve düşük sensitivite nedeniyle birçok kişinin tanı almasını geciktirebileceği belirtilmiştir (18).

Çalışmamızda hastalara sadece APG ve OGTT ile tanı konulsaydı sadece HbA1c yüksekliği olan 121 PDM hastası NDM ve sadece HbA1c ile tanı konan 36 DM hastası PDM olarak sınıflandırılacaktı. Sadece HbA1c yüksekliği ile PDM olarak sınıflandırılan 121 PDM hastasının diğer iki belirteçle PDM olarak sınıflandırılanlara göre hemogloblin değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak sadece HbA1c ile tanı alan 36 DM hastasının hemogloblin değerleri diğer iki belirteçle tanı alan hastalardan düşük bulundu. Anemi yapan hastalıklarda, özellikle eritrosit yaşam ömrünü etkileyen durumların, kan şekerinden bağımsız olarak HbA1c'yi etkilediği gösterilmiştir (3,19). Hemogloblin düşüklüğünün anemi yokluğunda bile HbA1c yüksekliğine neden olduğu bildirilmiştir (20). Santiago ve arkadaşları demir eksikliği anemisinin HbA1c artışı ile ilişkili olabileceğini göstermişlerdir (3). Ancak cinsiyet, yaş, kreatinin ve karaciğer hastalığından bağımsız olarak hemogloblin düzeylerinin HbA1c üzerine etkisinin olmadığını saptamışlardır. Biz

de çalışmamızda sadece HbA1c yüksekliği ile DM tanısı alan hastalarda hemogloblin düzeylerinin düşük olduğunu saptadık. Toplumumuzda yaygın olarak görülen demir eksikliği anemisine bağlı HbA1c artışı hatalı olarak DM tanısı konulmasına neden olmuş olabilir.

Hematolojik hastalıkların olmadığı durumlarda eritrosit yaşam ömründeki varyasyonların HbA1c düzeylerini etkilediği saptanmıştır (21). Hemolitik anemilerde ise eritrosit yaşam ömrü azalarak HbA1c düşüklüğüne neden olmaktadır (22). Santiago ve arkadaşları eritrosit yaşam ömrünü etkileyen hastalıkları dışlayarak yaptıkları bir çalışmada; hem hematolojik belirteç hem de eritrosit yaşam ömrü göstergesi olan MCH ve MCV'nin artışına karşılık HbA1c düzeylerinin azaldığını göstermişlerdir (3). Ancak bu belirteçlerin açlık glukozu ile herhangi bir etkileşimi saptanmamıştır (3,18).

Çalışmamızda üç belirteç ile PDM ve DM sınıflandırmasında tam uyum, hastaların sadece %20,2 sinde saptandı. Bu oran literatürde verilen oranlara göre düşük bulunmuştur. Santiago ve arkadaşları yaptıkları çalışmada tam uyumun %51,4 hastada bulunduğunu belirtmişlerdir (23). Ancak belirtilen çalışmada hemogloblin bozukluğu olan hastalar dışlanmıştır. Biz çalışmamızda anemi ve hemogloblinopatiye göre bir dışlama yapmadık. Bu durum uyumun daha düşük olmasının nedeni olabilir.

OGTT APG'den daha sensitif olmasına rağmen birçok faktörden etkilenmektedir. Hastanın kaygılanması, sırt üstü yatarak dinlenmesi, inaktif yaşamı, akut hastalıklar, glukoz solüsyonunun yetersiz alınması ve öğleden sonra yapılan testlerin performansı OGTT sonuçlarının yanlış değerlendirilmesine neden olur. Ayrıca OGTT için testten önceki üç gün boyunca, günde en az 150 g karbonhidrat tüketilmeli ve testin uygulanacağı sabahın önceki 10-16 saat aç kalınmalı, sigara içiminden kaçınılmalıdır (24). Bu tür durumlar hastadan hastaya değişebileceği için standardizasyon problemleri yaşanmaktadır ve DM takibinde maliyetli ve külfetli bir yöntem olmaktadır. Bu yüzden HbA1c ile hasta takibi yapılması avantajlı olabilir.

Bizim çalışmamızda her üç grupta da hesaplanan eAG'lerin APG'den yüksek olduğu gözlemlendi. Daha önce yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Kriplani ve arkadaşlarının anemiyi dışlayarak yaptığı çalışmada bizim bulduğumuz değerlerle benzer sonuçlar bulunmuştur (25). Anemi, üremi, gebe hastalar dışlanan diğer çalışmada eAG ile APG arasında fark saptanmamıştır (26). Karşılaştırılan üç HbA1c yönteminde hesaplanan eAG'nin APG'den %1-10 arası yükseklikleri saptanmıştır (27). Sonuçlarımızdaki %20 fark kullandığımız yöntemle bağlı olabilir. Ayrıca etnik farklılıkların da etkili olabileceği bildirilmiştir (28). Bu durum hastaların değerlendirilmesinde farklılıklara neden olabilir. "The International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine" (IFCC) tarafından yürütülen HbA1c ölçüm standardizasyon çalışmaları bu farklılıkların ortadan kalkmasını sağlayabilir. Bu standardizasyon çalışmaları doğrultusunda referans materyal ve referans yöntemler oluşturulması ve sonuçların izlenebilirliğinin önemi vurgulanmıştır. HbA1c için "Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine" (JCTLM) veritabanında kabul edilmiş 3 tane referans yöntem bulunmaktadır(29). Diyabet tanı ve tedavisinde kritik karar limitleri bulunan ve hasta tedavisini büyük oranda etkileyen HbA1c testi farklı laboratuvarlarda farklı yöntemlerle çalışılsa da, analitik performansı, doğru ölçülmesi ve sonuçların diğer yöntemlerle karşılaştırılabilir olması önemlidir (30).

Çalışmamızda eAG ile APG arasında pozitif korelasyon bulundu. Ayrıca APG değerinin yüksek olduğu hastalarda eAG ile korelasyon azalmıştı. Yapılan bir çalışmada bütün hastalarda buldukları korelasyon bizimkine yakın düzeydeydi ve ayrıca düşük glukoz düzeylerinde korelasyonun daha yüksek olduğu saptanmıştır (25). APG o anki kan glukoz değerini, eAG ise geçmiş 8-12 haftalık glukoz değerlerinin ortalamalarını gösterir (11,25). APG düzeyleri daha yüksek olan hastaların kan glukozlarında uzun süreli dönemde daha fazla oynama olması korelasyonun azalmasına neden olabilir. APG düzeyleri çok çeşitli

faktörlerden etkilenip günden güne değişmektedir. HbA1c'nin glisemik kontrolünün güçlü olması ve DM komplikasyonlarıyla ilişkisi göz önüne alındığında özellikle DM hastalarında HbA1c'den hesaplanan ve APG ile aynı birime sahip olan eAG ile takip edilmesinin faydalı olabileceği düşünölmektedir.

"A1C-derived average glucose study group" (ADAG) çalışmasına göre yapılan eAG hesabında HbA1c ile ilişki sadece matematiksel olarak ele alınmıştır. Hemoglobin glikasyonunun etkilendiği durumlar hesaba katılmamıştır. Ayrıca ADAG çalışmasında çoğu olgu renal yetmezliği ve hemoglobinopatisi olmayan gebe dışındaki beyaz ırktan oluşmaktadır (13). Çalışmamızda anemi ya da hemoglobinopati olan hastaları dışlamadık. Sonuçlarımızdaki farklılık buradan kaynaklanıyor olabilir. Ancak amacımız rutin hasta değerlendirilmesinde eAG kullanımını araştırmak olduğu için tüm hastaları değerlendirdik.

DM tanısında HbA1c kullanımı glisemik kontrolde daha ileri bozulma ve komplikasyon riskini göstermesi açısından faydalıdır. Ayrıca HbA1c'nin açlık gerektirmemesi ve saklama koşullarının daha uzun süreli olması bir avantajdır. Ancak APG ile aradaki birim farklılığının hastaların glisemik kontrollerini negatif yönde etkileyebileceği düşünölmektedir. eAG kullanımı bu açıdan fayda sağlayacaktır. Ancak sadece HbA1c ile DM tanısı alan kişilerde gördüğümüz hemoglobin düşüklüğü nedeniyle eAG HbA1c' den etkilenen parametre olduğu için eAG değerlendirilirken hastaların hemoglobin düzeylerine de bakılması uygun olabilir. Toplumumuzda aneminin yaygın olması ve HbA1c'nin birçok durumdan etkilendiği göz önünde bulundurulduğunda eAG kullanımının sorun olabileceği, rapor edilmesinin yorum karışıklıklarına neden olabileceği düşüncesindeyiz. Eritrosit ortalama yaşam ömrünü yansıtabilecek bir formöl ile HbA1c ve eAG arasındaki ilişki yeniden hesaplanabilir. eAG formölünün bu şekilde gözden geçirilmesinin faydalı olacağını düşünöyoruz.

KAYNAKLAR

1. WHO. Definition,Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. 1999. p. 1–59.
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2017. 2017;40 (January) (Suppl. 1):P11-P24.
3. Rodriguez-Segade S, Garcia JR, Garcoa-Lopez JM, Gude F, Casanueva FF, RS-Alonso S, et al. Impact of mean cell hemoglobin on Hb A1c-defined glycemia status. Clin Chem. 2016;62(12):1570–8.
4. Genuth S, Alberti KGMM, Bennett P, Buse J, DeFronzo R, Kahn R, et al. Follow-up Report on the Diagnosis of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 2003;26(11):3160–7.
5. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu. 2015.
6. Little RR, Rohlfing CL, Tennill AL, Connolly S, Hanson S. Effects of Sample Storage Conditions on Glycated Hemoglobin Measurement: Evaluation of Five Different High Performance Liquid Chromatography Methods. Diabetes Technol Ther. 2007 Feb;9(1):36–42.
7. Home PD. Special Article – For Debate HbA1c: the case for using estimated average glucose (eAG). Diabet Med. 2008;895–8.
8. Stratton IM. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. Bmj. 2000;321(7258):405–12.
9. Ac H, Brick JC, Derr RL. A Randomized Comparison of the Terms Estimated Average Glucose Versus Hemoglobin A1C. Diabetes Educ. 2009;35(4):596–602.
10. Harwell TS, Dettori N, McDowall JM, Quesenberry K, Priest L, Butcher MK, et al. Do Persons With Diabetes Know Their (A1C) Number? Diabetes Educ. 2002 Jan 1;28(1):99–105.
11. Rohlfing CL, Wiedmeyer H-M, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE. Defining the Relationship Between Plasma Glucose and HbA 1c. Diabetes Care. 2002;25(2):275–8.
12. Report of a WHO scientific group. Nutritional anaemias. World Health Organization - Technical Report Series. No. 405. Geneva; 1968.
13. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ, et al. Translating the A1C Assay Into Estimated Average Glucose Values. Diabetes Care. 2008 Aug 1;31(8):1473–8.
14. Satman I, Yilmaz T, Sengöl A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). Diabetes Care. 2002 Sep;25(9):1551–6.
15. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J, et al. Glycated Hemoglobin, Diabetes, and Cardiovascular Risk in Nondiabetic Adults. N Engl J Med. 2010;9(4):800–11.

16. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dincçag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*. 2013 Feb 14;28(2):169–180.
17. Report A, Consultation WHO. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;93(3):299–309.
18. Cohen RM, Franco RS. Can red blood cell indices act as surrogate markers for discordance between hemoglobin A1c and fasting blood glucose? *Clin Chem*. 2016;62(12):1551–3.
19. Coban E, Ozdogan M, Timuragaoglu A. Effect of iron deficiency anemia on the levels of hemoglobin A1c in nondiabetic patients. *Acta Haematol*. 2004;112(3):126–8.
20. Ford Es, Cowie Cc, Li C, Handelsman Y, Bloomgarden Zt. Iron-deficiency anemia, non-iron-deficiency anemia and HbA1c among adults in the US*. *J Diabetes*. 2011 Mar;3(1):67–73.
21. Cohen RM, Franco RS, Khera PK, Smith EP, Lindsell CJ, Ciralo PJ, et al. Red cell life span heterogeneity in hematologically normal people is sufficient to alter HbA1c. *Blood*. 2008 Nov 15;112(10):4284–4291.
22. Lum G. Artefactually Low Hemoglobin A1C in a Patient with Hemolytic Anemia. *Lab Med*. 2010;41(5):267–270.
23. Rodriguez-Segade S, Rodriguez J, García-López JM, Casanueva FF, Coleman IC, Alonso de la Peña C, et al. Influence of the glycation gap on the diagnosis of type 2 diabetes. *Acta Diabetol*. 2015 Jun 26;52(3):453–9.
24. David BS. Diabetes. In: Burtis CA, Bruns DE, Barbara GS eds. *Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*, 7th ed. The United States of America: Elsevier Saunders; 2015:608-631
25. Kriplani D, Kriplani A, Bhake A. Association Of Plasma Glucose Levels With Estimated Average Glucose Levels In Diabetic Patients. *International Journal of Recent Scientific Research*. 2015;6(M):4653–5.
26. Bozkaya G, Ozgu E, Karaca B. The association between estimated average glucose levels and fasting plasma glucose levels. *Clinics*. 2010;65(11):1077–1080.
27. Ping T, Kumar S, Sim M, Tai ES, Ling S. Relationship between measured average glucose by continuous glucose monitor and HbA 1c measured by three different routine laboratory methods. *Clin Biochem*. 2015;48(7–8):514–8.
28. Herman WH, Cohen RM. Racial and ethnic differences in the relationship between HbA1c and blood glucose: implications for the diagnosis of diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Apr;97(4):1067–1072.
29. Armbruster D, Miller RR. The Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine (JCTLM): a global approach to promote the standardisation of clinical laboratory test results. *Clin Biochem Rev*. 2007 Aug;28(3):105–113.
30. Uysal S. HbA1c Standardizasyonu. *Türk Klin Biyokim Derg*. 2011;9(3):105–110.

Yazışma adresi:

Gülsüm Feyza Altaş
Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya AD
İzmir, Türkiye
E-mail: gfezyaa90@gmail.com
