



T.C.

ANKARAYILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**OBEZ VE OBEZ OLMAYAN BİREYLERDE  
PREDİABETİN SAPTANMASINDA KULLANILAN  
TESTLERİN KARŞILAŞTIRILMASI**

DOKTORA TEZİ

**Rovşen ABBASOV**

TIBBİ BİYOKİMYA PROGRAMI

Ankara, 2018

T.C.  
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**OBEZ VE OBEZ OLMAYAN BİREYLERDE  
PREDİABETİN SAPTANMASINDA KULLANILAN  
TESTLERİN KARŞILAŞTIRILMASI**

DOKTORA TEZİ

**Rovşen ABBASOV**

TIBBİ BİYOKİMYA PROGRAMI

Ankara, 2018

T.C.

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Obez ve Obez Olmayan Bireylerde Prediabetin Saptanmasında Kullanılan Testlerin  
Karşılaştırılması

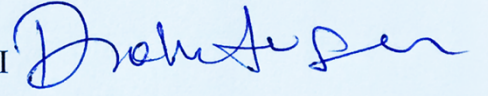
Rovşen ABBASOV

Doktora Tezi

12.11.2018

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Leyla Didem KOZACI



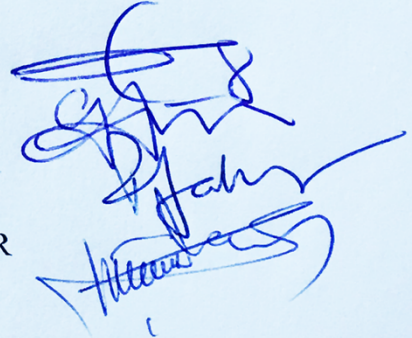
Jüri Üyeleri

Prof.Dr. Özcan EREL

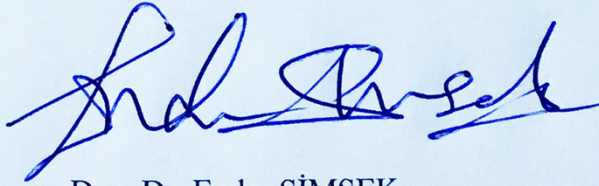
Prof. Dr. Gülsen YILMAZ

Doç. Dr. Fatih BAKIR

Dr. Öğr. Üyesi.Tuba ÇANDAR



Okuduğumuz ve Savunmasını dinlediğimiz bu tezin bir Doktora derecesi için  
gereken tüm kapsam ve kalite şartlarını sağladığını beyan ederiz.



Doç. Dr. Ender ŞİMŞEK

Enstitü Müdürü

Bu tezin Doktoraderecesi için tüm şartları sağladığını tasdik ederim.

## BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tezde kullanılmış olan tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim.  
12.11.2018

Rovşen ABBASOV İLHAM



## TEŞEKKÜR

Öncelikle böyle cennet bir vatani bize hediye eden Mustafa Kemal Atatürk ve silah arkadaşlarına sonsuz saygılar, rahmetler olsun.

Doktora eğitimim süresince desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden faydalanarak bugünlere gelmemi sağlayan değerli hocam, tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Leyla Didem KOZACI'ya teşekkür ederim.

Ayrıca eğitimim boyunca beni destekleyen ve eğitimime katkıda bulunan Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Özcan EREL ve Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Gülsen YILMAZ'a çok teşekkür ederim.

Doktora eğitimim boyunca çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan doktorlar özellikle asistan doktor Almila Şenat'a ve laboratuvar personeline teşekkür ederim.

Eğitimim boyunca bana inanan, güvenen ve destek çıkan annem Kemale AĞAYEVA, babam İlham ABBASOV ve kardeşlerime teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

|                                                    |             |
|----------------------------------------------------|-------------|
| <b>ÖZET .....</b>                                  | <b>iii</b>  |
| <b>ABSTRACT .....</b>                              | <b>iv</b>   |
| <b>SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ .....</b>           | <b>v</b>    |
| <b>ŞEKİLLER DİZİNİ.....</b>                        | <b>viii</b> |
| <b>TABLolar DİZİNİ.....</b>                        | <b>ix</b>   |
| <b>1. GİRİŞ .....</b>                              | <b>1</b>    |
| <b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>                      | <b>3</b>    |
| 2.1. Diyabet.....                                  | 3           |
| 2.1.1. Diyabet Tipleri .....                       | 3           |
| 2.2. Prediyabet .....                              | 5           |
| 2.2.1. Prediyabet Tanım ve Sınıflanması .....      | 5           |
| 2.2.2. Prediyabet Tanısı.....                      | 5           |
| 2.2.3. Prediyabet Epidemiyolojisi.....             | 6           |
| 2.2.4. Prediyabet Komplikasyonları.....            | 7           |
| 2.2.5. Diyabet Tanım ve Sınıflaması .....          | 7           |
| 2.2.6. Diyabet Epidemiyolojisi .....               | 8           |
| 2.2.7. Diyabet Patogenezi ve İnsulin Direnci ..... | 8           |
| 2.2.8. Diyabet Tanısı ve OGTT .....                | 9           |
| 2.3. HbA1c nin Klinik Önemi.....                   | 12          |
| 2.4. Obezite .....                                 | 15          |
| 2.4.1. Obezite Ölçümü .....                        | 16          |
| 2.4.2. Obezite Hesaplaması .....                   | 16          |
| 2.4.3. Obezitede VKİ'ya Dayalı Sınıflamalar.....   | 16          |
| 2.4.4. Obezitede Bel Çevresi .....                 | 17          |
| 2.4.5. Obezite Taraması .....                      | 18          |
| 2.4.6. Obezitenin Değerlendirilmesi .....          | 18          |
| 2.5. Vücut Kütle Endeksi (VKİ) .....               | 18          |
| 2.6. Diyabette Diğer Tanı Metodları .....          | 19          |
| 2.6.1. C-peptid Düzeyi .....                       | 19          |
| 2.6.2. Otoantikorlar .....                         | 19          |
| 2.7. Sialik Asit.....                              | 20          |

|                                                              |           |
|--------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.7.1. Hastalık Durumlarında Serum Sialik Asitin Önemi ..... | 21        |
| 2.8. Fruktozamin .....                                       | 22        |
| 2.9. Glikozile Albumin (GA).....                             | 24        |
| <b>3. MATERİYAL VE YÖNTEM .....</b>                          | <b>27</b> |
| 3.1. Çalışma Yeri .....                                      | 27        |
| 3.2. Olgular .....                                           | 27        |
| 3.3. Çalışmaya Alınma Kriterleri.....                        | 27        |
| 3.4. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri .....                 | 27        |
| 3.5. Yöntem .....                                            | 28        |
| 3.5.1.Sialik Asit Ölçüm Yöntemi .....                        | 30        |
| 3.5.2. Ayıraçların Hazırlanması.....                         | 30        |
| 3.5.3. Çalışmanın Basamakları.....                           | 30        |
| 3.5.4. İstatistiksel Analizler.....                          | 33        |
| <b>4. BULGULAR .....</b>                                     | <b>34</b> |
| <b>5. TARTIŞMA .....</b>                                     | <b>45</b> |
| <b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>                             | <b>53</b> |
| <b>7. KAYNAKLAR.....</b>                                     | <b>54</b> |
| <b>8. EKLER.....</b>                                         | <b>73</b> |
| EK-1. Etik Kurul Onay Belgesi .....                          | 73        |
| EK-2. Özgeçmiş.....                                          | 75        |

## ÖZET

### **Obez ve Obez Olmayan Bireylerde Prediabetin Saptanmasında Kullanılan Testlerin Karşılaştırılması**

Diyabet morbidite ve mortalite nedeni olan komplikasyonlu bir hastalıktır, Diyabetde erken tanı önemlidir. Prediyabet, normalden yüksek, ancak diyabet tanısı koyduracak kadar yüksek olmayan, kan glukoz seviyelerini tanımlar. Son yıllarda, farklı glikozile proteinlerin (fruktozamin, glikozile albümin) prediyabetli bireyleri saptamada, HbA1c değerlerine üstünlükleri tartışılmaktadır. Bu çalışmanın amacı obez olan/olmayan bireylerde glikozile albümin ve HbA1c değerlerinin prediyabet tanısında önemini değerlendirmektir.

Çalışmaya Atatürk EAH Endokrinoloji Kliniğine başvuran (01.06.2017-01.10.2017) bireyler (n=126; 72 kadın, 54 erkek) katıldı. Gruplar (prediyabet, diyabetli ve insülin dirençli) vücut kütle indekslerine (VKİ) göre obez olan/olmayan olarak alt gruplara ayrıldı. Serum glikozile albümin düzeyi spektrofotometrik yöntem ile çalışıldı. HbA1c ölçümleri: İyon exchange kromatografik HPLC yöntemiyle (Agilent 1100 Series), Abbott c8000 ve Roche Cobas 501 cihazları ile yapıldı.

Diyabetli hastalarda glikozile albümin(GA) değerleri diğer 2 gruba göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı ( $p<0.001$ ). İnsülin direnci ile prediyabet grupları arasında GA değerlerinde anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). VKİ ile HbA1c değerleri arasında pozitif yönlü korelasyon (0.065), GA değerleri arasında negatif korelasyon (-0.129) saptandı. HbA1c değerinin ölçümünde kullanılan yöntemlerin karşılaştırılmasında uyum katsayıları Roche Cobas-Abbott için 0.826, Roche Cobas-HPLC için 0.916, Abbott- HPLC için 0.773 olarak saptandı.

Prediabet tanısında VKİ'nin HbA1c ve glikozile protein değerleri üzerine etkisi göz önünde bulundurulmalıdır. HbA1c ölçümlerinde kullanılan yöntemler karşılaştırıldığında ROCHE Cobas cihazı ile elde edilen değerlerin altın standart HPLC testi uyumunun en iyi olduğu gözlemlendi.

**Anahtar Kelimeler:** Diyabet, glikozile albümin, obezite, prediyabet

## ABSTRACT

### **Comparison Of Tests Used To Detect Obese and Non-Obese Individuals With Prediabetes**

Diabetes mellitus (DM) has morbidity and mortality risks. Prediabetes indicates high blood glucose levels that aren't high enough to diagnose as diabetes. Early diagnosis of DM is important in preventing complications. Superiority of other glycosylated proteins (glycated albumin (GA), fructosamine) over HbA1c have been discussed in prediabetes diagnosis. Obesity, a risk factor for diabetes, influences the diagnostic and follow-up tests for prediabetes. We aimed to assess the value of glycated albumin and HbA1c values in obese and non-obese individuals in prediabetes diagnosis.

Individuals (126; 72 females, 54 males), admitted to the Endocrinology Clinic of AEAH (June 2017- June 2018), were included in this study. Groups (prediabetes, diabetes and insulin resistance) were sub-divided as obese and non-obese, according to their body mass index (BMI). GA levels were determined spectrophotometrically. HbA1c measurements were performed with (1) ion exchange chromatographic HPLC method (Agilent 1100 Series), (2) Abbott c8000 and (3) Roche Cobas 501 instruments.

Glycated albumin levels in diabetic patients were significantly higher than other groups ( $p < 0.001$ ). Glycated albumin values were similar between insulin resistance and prediabetes groups ( $p > 0.05$ ). There was positive correlation between BMI and HbA1c values (0.065) and negative correlation between BMI and glycated albumin values (-0.129). For HbA1c, the fit coefficients for Roche Cobas-Abbott, Roche Cobas-HPLC, and Abbott-HPLC were 0.826, 0.916 and 0.773, respectively. In evaluation of glycated protein results for diagnosis of prediabetes BMI should be considered. ROCHE Cobas instrument was found to have better concordance with the gold standard HPLC test, compared to the Abbott analyser for HbA1c analysis.

**Keywords:** Diabetes mellitus, glycated albumin, obesity, prediabetes

## SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

|          |                                                                                                                                                       |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| μmol     | : Mikromol                                                                                                                                            |
| ACC      | : Amerikan Kardioloji Birliği (American College Cardiology)                                                                                           |
| ADA      | : Amerikan Diyabet Birliği (American Diabetes Association)                                                                                            |
| AGES     | : İleri Glikasyon Son Ürünleri(Advanced Glycation End Products)                                                                                       |
| AHA      | : Amerikan Kalp Birliği (American Heart Association)                                                                                                  |
| ALP      | : Alkalen Fosfotaz                                                                                                                                    |
| ALT      | : Alanin Aminotransferaz                                                                                                                              |
| Anti-GAD | : Anti-Glutamik Asit Dekarboksilaz Antikoru                                                                                                           |
| APG      | : Açlık Plazma Glukozu                                                                                                                                |
| AST      | : Aspartat Aminotransferaz                                                                                                                            |
| BAG      | : Bozulmuş Açlık Glukozu                                                                                                                              |
| BGT      | : Glukoz İntoleransı                                                                                                                                  |
| BT       | : Bilgisayar Tomografi                                                                                                                                |
| BUN      | : Kan Üre Nitrojeni                                                                                                                                   |
| CRP      | : C-Reaktif Protein (C-Reactive Proteine)                                                                                                             |
| DCCT     | : Diabet Kontrol Ve Komplikasyon Çalışması (Diabetes Control And Complications Trial)                                                                 |
| DECODE   | : Avrupa Diyabet Epidemiyoloji Teşhis Kriterleri Kollaboratif Analizi (Diabetes Epidemiology Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe) |
| DK       | : Dakika                                                                                                                                              |
| DM       | : Diabetes Mellitus                                                                                                                                   |
| DSO      | : Doğru Sınıflama Oranı                                                                                                                               |
| DXA      | : Çift Enerjili Röntgen Absorbsiyometri                                                                                                               |
| EASD     | : Avrupa Diyabet Araştırma Birliği (European Association for the Study of Diabetes)                                                                   |
| ECLİA    | : Elektrokemilüminesan İmmünassay                                                                                                                     |
| ELBIA    | :Enzim İşaretli Boronat İmmünassay                                                                                                                    |
| GA       | : Glikozile Albumin                                                                                                                                   |
| GAD      | : Glutamik Asit Dekarboksilaz                                                                                                                         |
| GDM      | : Gestasyonel Diabetes Mellitus                                                                                                                       |

|                |                                                                                                                               |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| GGT            | : Gama Glutamil Transferaz                                                                                                    |
| HbA1c          | : Hemoglobin A1c                                                                                                              |
| HCT            | : Hemotokrit                                                                                                                  |
| HDL            | : Yüksek Dansiteli Lipoprotein(High Density Lipoprotein)                                                                      |
| HGB            | : Hemoglobin                                                                                                                  |
| HOMA           | : İnsülin Direnci Testi (Homeostasis Model Assessment)                                                                        |
| HOMA-IR        | : Homeostaz model insülin rezistans indeksi                                                                                   |
| HPLC           | : Yüksek Performanslı Likid Kromatografi (High Performance Likid Cromatography)                                               |
| IAA            | : İnsülin Otoantikor (Insulin Autoantibody)                                                                                   |
| IADPSG         | : Uluslararası Diyabetik Gebelik Çalışma Grupları Birliği<br>(International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group) |
| ICA            | : Adacık Hücresi Sitoplazmik Antikoru (Islet Cell Antibody)                                                                   |
| IDF            | : Uluslararası Diyabet Federasyonu(International Diabetes Federation)                                                         |
| IDF            | : Uluslararası Diyabet Federasyonu(International Diabetes Federation)                                                         |
| IFCC           | : Uluslararası Klinik Kimyacılar Federasyonu(International Federation Of Clinical Chemistry)                                  |
| IUPAC-IUB      | : Biyokimyasal Adlandırma Ortak Komisyonu                                                                                     |
| KVH            | : Kardiyovasküler Hastalık                                                                                                    |
| LADA           | : Latent Autoimmune Diabetes in Adult                                                                                         |
| LASA           | : Lipidle İlişkili Sialik Asit                                                                                                |
| LDL            | : Düşük dansiteli lipoprotein (Low density lipoprotein)                                                                       |
| m <sup>2</sup> | : Metrekare                                                                                                                   |
| MCV            | : Ortalama Eritrosit Hacmi(Mean Corpuscular Volume)                                                                           |
| Mg             | : Miligram                                                                                                                    |
| ml             | : Mililitre                                                                                                                   |
| mmol           | : Milimol                                                                                                                     |
| MODY           | : Gençlerde Görülen Erişkin Tipi Diyabet (Maturity Onset Diabetes Of The Young)                                               |
| MR             | : Manyetik Rezonans                                                                                                           |
| NANA           | : N – Asetilnöraminik Asit                                                                                                    |

|        |                                                                                                        |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| NGSP   | : Ulusal glikohemoglobin Standardizasyon Programı (National Glycohemoglobin Standardization Programme) |
| NHANES | : Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi (National Health and Nutrition Examination Survey)         |
| NIH    | : Ulusal Sağlık Enstitüsü(National Institutes of Health)                                               |
| OGTT   | : Oral glukoz tolerans testi                                                                           |
| PLT    | : Trombosit (Platelete)                                                                                |
| QUICKI | : Kantitatif insülin duyarlılık kontrol indeksi (Quantitative insulin sensitivity check index)         |
| SA     | : Sialik Asit                                                                                          |
| SPSS   | : Sosyal bilimler İstatistik Programı (Statistical Package for Social Sciences)                        |
| SSK    | : Sınıf İçi Kolerasyon Katsayısı                                                                       |
| Tg     | : Trigliserit                                                                                          |
| TSH    | : Tiroid Uyarıcı Hormon (Thyroid Stimulating Hormone)                                                  |
| TURDEP | : Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması            |
| u/U    | : Ünite                                                                                                |
| VKİ    | : Vücut Kitle İndeksi                                                                                  |
| WBC    | : Beyaz Kan Hücresi (White Blood Cell)                                                                 |
| WHO    | : Dünya Sağlık Örgüt (World Health Organization)                                                       |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

|                                                                                                                                                                                   |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Şekil 2.1.</b> Kalıcı hiperglisemi varlığında gelişmiş glikosilasyon son ürünlerinin oluşumunun şematik gösterimi. ....                                                        | 13 |
| <b>Şekil 2.2.</b> Sialik asitin yapısı.....                                                                                                                                       | 21 |
| <b>Şekil 2.3.</b> Albumin yapısı ve glikoz pozisyonları .....                                                                                                                     | 25 |
| <b>Şekil 3.1.</b> Serum TSA ölçümü kalibrasyon grafiği .....                                                                                                                      | 32 |
| <b>Şekil 3.2.</b> EMSA ölçümü kalibrasyon grafiği.....                                                                                                                            | 32 |
| <b>Şekil 4.1.</b> VKİ kategorileri ve toplamda HbA1c(%), GA(%) ve HbA1c(%) + GA(%) tarafından prediyabet ve diyabet gruplarına doğru sınıflama oranlarının karşılaştırılması..... | 43 |

## TABLÖLERİNİ

|                                                                                                                                                   |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 2.1.</b> Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması.....                                                                                 | 4  |
| <b>Tablo 2.2.</b> Standart 75 mg OGTT'ye göre glukoz tolerans durumlarının sınıflandırılması.....                                                 | 6  |
| <b>Tablo 2.3.</b> Diyabet tanısı için ADA kriterleri.....                                                                                         | 10 |
| <b>Tablo 2.4.</b> OGTT sonuçlarını etkileyen faktörler .....                                                                                      | 11 |
| <b>Tablo 2.5.</b> OGTT sonuçlarının yorumlanması.....                                                                                             | 11 |
| <b>Tablo 2.6.</b> HbA1c ile ortalama plazma glukoz değeri arasındaki ilişki.....                                                                  | 15 |
| <b>Tablo 2.7.</b> GA ölçümlerinin önerildiği hastalıklar ve patolojik durumlar .....                                                              | 26 |
| <b>Tablo 4.1.</b> Hastalara ait tanımlayıcı bilgiler .....                                                                                        | 34 |
| <b>Tablo 4.2.</b> Hastaların 0-120. dk OGTT (mg/dl) ve insülin (mikroU/ml) değerleri ...                                                          | 35 |
| <b>Tablo 4.3.</b> Hastalara ait belirtilen değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri .....                                                         | 35 |
| <b>Tablo 4.4.</b> Hastalara ait belirtilen değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri .....                                                         | 36 |
| <b>Tablo 4.5.</b> Hastalara ait belirtilen değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri .....                                                         | 36 |
| <b>Tablo 4.6.</b> VKİ kategorilerine göre bireylerin değerlerinin karşılaştırması .....                                                           | 38 |
| <b>Tablo 4.7.</b> Diyabet kategorilerine göre bireylerin değerlerinin karşılaştırması.....                                                        | 40 |
| <b>Tablo 4.8.</b> HbA1c(%), GA(%) ve HbA1c(%) + GA(%) tarafından elde edilen doğru sınıflama oranları.....                                        | 41 |
| <b>Tablo 4.9.</b> HbA1c(%), GA(%) ve HbA1c(%) + GA(%) tarafından elde edilen doğru sınıflama oranlarının VKİ gruplarında karşılaştırılması* ..... | 42 |
| <b>Tablo 4.10.</b> Yalnızca HbA1c ve yalnızca GA tarafından belirlenen hastaların özelliklerinin karşılaştırılması.....                           | 44 |

# 1. GİRİŞ

Günümüzde diyabet, sıklığı ve yarattığı sorunlar nedeniyle tüm dünyada önemi gittikçe artan bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Yaşam tarzındaki hızlı değişim ile birlikte gelişmiş/gelişmekte olan toplumların tümünde özellikle tip 2 diyabet prevalansı hızla yükselmektedir. 2013 yılı itibari ile dünyadaki diyabetli hasta sayısı 382 milyon iken bu sayının 2035 yılında %55 oranında artarak 592 milyona ulaşacağı öngörülmektedir (1). Bu artışın başlıca nedenleri nüfus artışı, yaşlanma ve kentleşmenin getirdiği yaşam tarzı değişimi sonucu obezite ve fiziksel inaktivitenin artmasıdır. Birçok toplumda tip 1 diyabet sıklığının da arttığı ve bu artışın okul öncesi çağlarda daha belirgin olduğu bildirilmektedir (2). 2013 yılında tüm dünyada 5.1 milyon insanın diyabet ve komplikasyonları nedeniyle hayatını kaybettiği rapor edilmiştir, insan sağlığını tehdit eden kronik bir hastalık olmasıyla beraber, diyabetin hem bireye hem de ülkelerin sağlık sistemlerine maliyeti oldukça yüksektir. Tüm dünyada diyabet ve ilişkili hastalıklar için harcanan para 2013 yılında 548 milyar Amerikan Doları olarak belirlenmiştir (1).

Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarının tanı ve sınıflamasında son 15 yılda değişiklikler yapılmıştır. Amerikan Diyabet Birliği (ADA) yeni tanı ve sınıflama kriterlerini yayınlamış ve daha sonra ardından 1999'da Dünya Sağlık Örgütü (WHO) bu kriterleri küçük revizyonlarla kabul etmiştir. Ardından 2003 yılında, bozulmuş açlık glukozu (BAG) tanısı için ADA tarafından küçük bir revizyon yapılmıştır. WHO ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından 2006 yılı sonlarında yayınlanan raporda ise 1999 kriterlerinin korunması kabul edilmiştir. Buna karşılık, ADA ve Avrupa Diyabet Çalışma Birliği (EASD) 2007 yılında yayınlanan son konsensus raporlarında ise 2003 yılındaki düzenlemenin değişmemesi gerektiğini savunmaktadır (3, 4).

Diyabet komplikasyonlarının önlenmesinde erken tanı önemlidir. Prediyabet, diyabet tanısı koydurmayacak kadar yüksek olan kan glukoz seviyelerini tanımlar ve tanısında oral glukoz tolerans testi (OGTT) ve HbA1c kullanılmaktadır. Son yıllarda, farklı glikozile proteinlerin (fruktozamin, glikozile albümin) prediyabetli bireyleri saptamada, HbA1c değerlerine üstünlükleri tartışılmaktadır. Diyabet

gelişimininönemli bir risk faktörlrinden biri de obezite olup, prediyabet tanısı ve takibinde kullanılan testler üzerine etki etmektedir. Bu çalışmanın amacı obez ve obez olmayan bireylerde glikozile albümin ve HbA1c değerlerinin prediyabet tanısında önemini değerlendirmektir.



## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Diyabet**

Diyabet insülin hormon sekresyonunun ve/veya insülin etkisinin mutlak veya göreceli azlığı sonucu karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklara yol açan, kronik hiperglisemik, bir grup metabolizma hastalığıdır. Amerikan Diyabet Derneği (ADA), araştırma ve klinik uygulamalardan elde edilen yeni bilgileri inceleyerek diyabetin sınıflandırılması, teşhisi ve taranması için güncel önerileri yeniden değerlendirir. Amerikan Diyabet Derneği (ADA), diyabet için teşhis kriterlerini en son 2018’de revize etti (4). Diabetes Mellitus insülin hormon sekresyonunun ve/veya insülin etkisinin mutlak veya göreceli azlığı sonucu karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklara yol açan, kronik hiperglisemik, bir grup metabolizma hastalığıdır (5).

#### **2.1.1.Diyabet Tipleri**

Diyabet; tip 1, tip 2, gebelik diyabeti (gestasyonel diabetes mellitus, GDM) ve spesifik nedenlere bağlı diyabet ve gebelik diyabeti gestasyonel diabetes mellitus (GDM) olmak üzere başlıca dört gruba ayrılır. Diyabetli hastaların çoğunluğunu tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalar oluşturmaktadır (6).

Tip 1 diyabette insülin sekresyonunda mutlak eksiklik vardır. Prevalansı çok daha fazla olan Tip 2 diyabette ise neden insülin direnci ve insülin sekresyonundaki yetersizliktir. Günümüzde diyabetin tanısı, açlık plazma glukozu, diyabet semptomları varlığında rastgele plazma glukoz ölçümü veya 75 gram OGTT sonrasında ikinci saat plazma glukoz ölçümü ile konur (6).

**Tablo 2.1.**Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması (7).

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>I. Tip 1 diyabet</b> ( $\beta$ -hücre yıkımı, mutlak insülin eksikliği vardır)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| A. immün aracılıktı<br>B. idiyopatik                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>II. Tip 2 diyabet</b> (Insülin direnci, ilerleyici insülin sekresyon defekti vardır)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>III. Diğer spesifik diyabet tipleri</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <p><b>A. <math>\beta</math>-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 20. Kromozom, HNF-4<math>\alpha</math> (MODY1)</li> <li>• 7. Kromozom, Gtükokinaz (MODY2)</li> <li>• 12. Kromozom, HNF-1 <math>\alpha</math> (MODY3)</li> <li>• 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4)</li> <li>• 17. Kromozom, HNF-1<math>\beta</math> (MODY5)</li> <li>• 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6)</li> <li>• 2. Kromozom, KLF11 (MODY7)</li> <li>• 9. Kromozom, CEL (MODY8)</li> <li>• 7. Kromozom, PAX4 (MODY9)</li> <li>• 11. Kromozom, INS (MODY10)</li> <li>• 8. Kromozom, BLK (MODY11)</li> <li>• Mitokondriyal DNA</li> <li>• 11. Kromozom, Neonatal DM (Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 • Diğerleri (post transplant diyabet) mutasyonu)</li> <li>• Diğerleri</li> </ul> <p><b>B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leprechaunizm</li> <li>• Lipoatrofik diyabet</li> <li>• Rabson-Mendenhall sendromu</li> <li>• Tip A insülin direnci</li> <li>• Diğerleri</li> </ul> <p><b>C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fibrokalkuloz pankreatopati</li> <li>• Hemokromatoz</li> <li>• Kistik fibroz</li> <li>• Neoplazi</li> <li>• Pankreatit</li> <li>• Travma/pankreatektomi</li> <li>• Diğerleri</li> </ul> <p><b>D. Endokrinopatiler</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Akromegali H. Enfeksiyonlar</li> <li>• Konjenital rubella</li> <li>• Sitomegalovirus</li> <li>• Koksaki B</li> <li>• Somatostatinoma</li> <li>• Diğerleri</li> </ul> | <p><b>E. ilaç veya kimyasal ajanlar</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atipik anti-psikotikler</li> <li>• Anti-viral ilaçlar</li> <li>• <math>\beta</math>-adrenerjik agonistler</li> <li>• Diazoksit</li> <li>• Fenitoin</li> <li>• Glukokortikoidler</li> <li>• <math>\alpha</math>-İnterferon</li> <li>• Nikotinik asit</li> <li>• Pentamidin</li> <li>• Proteaz inhibitörleri</li> <li>• Tiyazid grubu diüretikler •</li> <li>• Tiroid hormonu</li> <li>• Vacor</li> <li>• Diğerleri (post transplant diyabet) mutasyonu)</li> </ul> <p><b>F. İmmün aracılıktı nadir diyabet formları</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti--insülin reseptör antikorları</li> <li>• “Stiff-man” sendromu</li> <li>• Diğerleri</li> </ul> <p><b>G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alström sendromu</li> <li>• Down sendromu</li> <li>• Friedreich tipi ataksi</li> <li>• Huntington korea</li> <li>• Klinefelter sendromu</li> <li>• Laurence-Moon-Biedl sendromu</li> <li>• Miyotonik distrofi</li> <li>• Porfiriya</li> <li>• Prader-Willi sendromu</li> <li>• Turner sendromu</li> <li>• Wolfram (DIDMOAD) sendromu</li> </ul> <p><b>H. Enfeksiyonlar</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Konjenital rubella</li> <li>• Sitomegalovirus</li> <li>• Koksaki B</li> <li>• Diğerleri (adenovirus, kabakulak)</li> </ul> |
| <b>IV. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet vardır                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

## **2.2. Prediyabet**

### **2.2.1. Prediyabet Tanım ve Sınıflanması**

Normal glüköz toleransı üst sınırı ile aşikar diyabet arasındaki zaman “prediyabetik süreç” olarak adlandırılır. Prediyabet görülme oranlarının çocuk yaş grubundan itibaren arttığı ve bunun obezite ile ilişkili olduğu görülmektedir (8). Günümüzde prediyabet, diyabet tanısı koyduracak kadar yüksek olmayan fakat normalden yüksek kan glukoz seviyelerini belirtmek için kullanılan bir terimdir (9). Prediyabetin temel olarak iki alt sınıfı vardır. Bunlar bozulmuş açlık glukozu (BAG) ve bozulmuş glukoz intoleransıdır (BGT). BAG ve BGT ayrı ayrı olabileceği gibi birlikte de bulunabilir (10). BAG, 1997 ADA ve 1999 WHO sınıflandırmalarında açlık kan glukoz düzeyinin normalin üstünde fakat diyabet tanısı koyduracak seviyede olmadığı durumlar olarak tanımlanmıştır. BGT ise, glukoz toleransının normalin üstünde fakat diyabet tanısı koyduracak kadar yüksek olmadığı durum için kullanılan bir terimdir (11, 12).

### **2.2.2. Prediyabet Tanısı**

Prediyabet tanısı açlık plazma glukoz düzeyi ya da oral glukoz tolerans testi ile konur. Son yıllarda HbA1c düzeyi ölçümüne de tanı kriterleri içinde yer vermeye başlanmıştır. Açlık plazma glukoz düzeyi (APG) 100-125 mg/dl arasında olan değerler BAG olarak, 75 gram oral glukoz sonrası 2. saat plazma glukoz düzeyi 140-199 mg/dl olan değerler ise BGT olarak tanımlanır. Bu değerlere sahip hastalar prediyabetik gruba dahil edilir. Bunlara ek olarak HbA1c düzeyi %5.7-6.4 olan hastalar da prediyabetik olarak değerlendirilir. Her üç testte de risk giderek artmaktadır. Alt sınırlara yakın olanlardaki risk artışı en az, üst sınırlara yakın olanlarda risk en fazladır (13). Plazma glukozunu değerlendirmede kan örneği alma yeri önemlidir. Kapiller kan veya venöz plazmada, plazma glukoz ölçümleri venöz tam kan örneklerinden yaklaşık 20 mg/dl daha yüksektir. APG, 8-12 saat aç kaldıktan sonra sabah bakılan plazma glukozudur. APG'nin normal değeri 65-100 mg/dl'dir. Aşikar diyabet tanısı koyduracak değer, 126 mg/dl veya üzerinde açlık plazma glukozu değeri bulunmasıdır. Bu süreçte glukoz metabolizmasının ara bozuklukları olan “Bozulmuş Açlık Glukozu” (BAG: açlık kan glukozunun 100-125

mg/dl olması) ve “Bozulmuş Glukoz Toleransı” (BGT: Oral glukoz tolerans testinde 2.saat kan glukozunun 140-199 mg/dl olması) yer alır. Bu süreçteki kişiler “prediyabetik” olarak kabul edilmektedirler. Erken metabolik değişiklikleri oluşturan BAG ve BGT’den diyabete geçiş çoğu kez yıllar sürebilir. Çalışmalar, prediyabetik kişide izole BAG bulunması halinde takip eden 10 yıl içinde diyabet gelişme riskinin %10-15; izole BGT bulunması halinde ise riskin %35 düzeyinde olduğunu göstermektedir (14, 15). HbA1c değerleri 5.7 ve 6.4 (39 ila 46 mmol / mol) arasında diyabet riski olduğu düşünülmekte ve erişkinlerde prediyabet olarak görülmektedir; Pediyatrik hastalarda bu ılımlı HbA1c yükselmelerinin etkilerini belirlemek için ek testlere ihtiyaç vardır (16).

**Tablo2.2.**Standart 75 mg OGTT’ye göre glukoz tolerans durumlarının sınıflandırılması (17).

| <b>Durum</b>    | <b>APG mg/dL</b> | <b>OGTT 2.saat (mg/dL)</b> |
|-----------------|------------------|----------------------------|
| Normal          | <100             | <140                       |
| İzole BAG       | 100-125          | <140                       |
| İzole BGT       | <100             | 140-199                    |
| Kombine BAG/BGT | 100-125          | 140-199                    |

### 2.2.3. Prediyabet Epidemiyolojisi

Dünyada ve ülkemizde elde edilen epidemiyolojik veriler prediyabetik hastaların da çok sık karşımıza çıktığını ve tablonun görülme sıklığının hızla arttığını göstermektedir. Bununla beraber prediyabetik hastaların önemli bölümüne tanı konmadığı da bilinmektedir. Prediyabetik hastalarda klinik bulguların belirgin olmaması tanı koyma oranlarını düşürmekte ve bu nedenle çok sayıda hasta prediyabetik aşamada tanı konmadan diyabetik aşamaya geçmektedir. Diyabetik hastaların %46.5’unun hastalığının farkında olmadan yaşamlarını sürdürüyor oldukları göz önüne alındığında prediyabet tanısındaki yetersizlik çok daha iyi anlaşılmaktadır. Hastaların önemli bölümünde ise komplikasyonlar geliştikten sonra diyabet tanısı konmaktadır. Prediyabetik hastaların saptanması bu sorunun da çözümüne katkıda bulunacaktır. Prediyabetik hastalar eski dönemlerde latent diyabet,

şimik diyabet, sınırda diyabet gibi değişik şekillerde adlandırılmıştır. Günümüzde ise bu hastalar bozulmuş glukoz toleransı ve bozulmuş açlık glukozu olarak tanımlanmaktadır. Bozulmuş glukoz toleransı tanımı ilk olarak 1979'da kullanılırken bozulmuş açlık glukozu tanımı ise 1997'de kullanılmaya başlanmıştır. Uluslararası Diyabet Federasyonunun 2015 verilerine göre 318 milyon kişide (%6.7) BGT olduğu bildirilirken 2040'ta bu sayının 482 milyon'a (%7.8) ulaşacağını tahmin edildiği belirtilmektedir. Bu verilere göre bozulmuş glukoz toleransı olan hastaların %50.1'inin 50 yaş altında olduğu ve %29.8'inin 20-39 yaş grubunda olduğu görülmektedir (18).

#### **2.2.4. Prediyabet Kompikasyonları**

Diyabete dönüşme riski yanında prediyabetin önemli olmasının bir diğer nedeni, diyabete benzer şekilde prediyabetin de makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlarla ilişkili olmasıdır. Prediyabette makrovasküler komplikasyonlar BGT'da dolaşımda hücre adezyon moleküllerinin arttığı, nitrik okside vasoreaktivite cevabının azaldığı, reaktif oksijen türlerinin arttığı ve akım ilişkili dilatasyonun azaldığı gösterilmiştir (19). Bütün bunlar prediyabette oksidatif stres ve endotel disfonksiyonuna neden olmaktadır. Ayrıca fonksiyonel vasküler yoğunluk belirgin azalmış, ortalama damar çapı artmış ve özellikle küçük damarlarda perfüzyon kaybı saptanmıştır. Prediyabet ile kardiyovasküler hastalık (KVH) ilişkisinin ortaya konduğu birçok çalışma bulunmaktadır (20). 22 Avrupa ülkesinde 29714 Tip 2 diyabetli hastanın alındığı DECODE; Diabetes Epidemiology Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe (Diyabet Epidemiyolojisinin Avrupa'da Teşhis Kriterlerinin Ortak Analizi) çalışmasında glisemi ile KVH arasındaki ilişkinin normal kan glukozu aralığında başladığı ve artarak devam ettiği gösterilmiştir (21).

#### **2.2.5. Diyabet Tanım ve Sınıflaması**

Diyabet, hiperglisemi ile karakterize edilen anormal karbonhidrat metabolizmasının çeşitli hastalıklarını tanımlar. İnsülin salınımında görelî veya mutlak bir bozulma ve buna bağlı olarak insülin hareketine karşı çevresel direnç dereceleri değişir. Diyabet topluluğu, birkaç yılda bir, diyabetin sınıflandırılması, teşhisi ve taranması için mevcut önerileri yeniden değerlendirir ve araştırma ve klinik

uygulamalardan yeni bilgiler yansıtır. Amerikan Diyabet Derneği (ADA), diyabet için teşhis kriterlerinin son 2018’de revize etti (4, 22, 23).

#### **2.2.6. Diyabet Epidemiolojisi**

1990'ların başından bu yana, tip 2 diyabet insidansı çocuklarda ve ergende artmış ve çocuklukta şişmanlığın artışı ile bağlantılıdır. Tip 2 diabetes mellitus ve komorbiditeleri hayatın ilerleyen döneminde vasküler hastalık için risk faktörleridir. Sonuç olarak, sağlık hizmeti sunucuları bu bozukluğu olan çocukları ve ergenleri tanımlamak ve tedavi etmek zorunludur (24, 25). Dünyada diabetes mellitus sıklığı giderek artmıştır. 2000 yılında 150 milyon olan diyabetli hasta sayısının 2030 yılına kadar 500 milyonu geçeceği tahmin edilmektedir. Diabetes mellitus prevalansı 65-74 yaşları arasındaki kişilerde zirve yapmaktadır (26). En son 2010 yılında yayınlanan Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi çalışmasına göre Türkiye’de tip 2 diyabet prevalansı %13,7 ve BGT prevalansı ise %13,9 olarak saptanmıştır (27).

#### **2.2.7. Diyabet Patogenezi ve İnsulin Direnci**

Tip 2 diyabet, hiperglisemi, insülin direnci ve insülin sekresyonundaki görece bozulma ile karakterizedir. Obezitenin artması ile hastalıkta belirgin şekilde yükselen bir yaygınlık vardır (28). Son on yılda tip 2 diyabet prevalansında endişe verici artış, büyük oranda obezite eğilimlerine ve hareketsiz yaşam tarzına bağlıdır (29, 30). Tip 2 diyabet patogenezi çeşitli faktörlerle ilişkilidir (31). Hastalarda değişen derecelerde insülin direnci ve görece insülin eksikliğinin bir kombinasyonu bulunur ve her ikisi de tip 2 diyabete sebep olmaktadır (32, 33). Klinik özelliklerin her biri genetik veya çevresel etkiler yoluyla ortaya çıkabilir ve bu da hastadaki kesin nedeni belirlemeyi güçleştirir. Ayrıca, hiperglisemi doğrudan pankreatik beta hücre fonksiyonunu zayıflatabilir ve insülin direncini artırarak şiddetli hiperglisemi döngüsüne yol açarak metabolik durumu kötüleştirebilir (34). İnsülin direnci, tip 2 diyabetin en iyi öngörücüsü olabilir (32, 35). Hastaların büyük çoğunluğunun tip 2 diyabet için genetik bir riski var gibi görünmektedir. Örneğin, insülin direncinin yaş ve kilo arttıkça daha şiddetli hale gelmesi, böylece insülin sekresyonundaki eşzamanlı bir kusurun bozulmuş glukoz toleransına ve nihayetinde aşırı hiperglisemiye yol açması mümkündür. Tip 2 diyabet için normal ağırlıkta, diyabetik olmayan kişilerde açlık ve

toklukta hiperinsülinemi varlığı gelecekteki kilo alımını öngörür ve bu kilo artışı hiperglisemiye neden olur (36, 37).

İnsulin direnci varlığını göstermek için birçok yöntem bulunmaktadır. Bunlar arasında hiperinsülinemik öglisemik insülin klempi, Bergman'nın minimal modeli, açlık insülin düzeyi ölçümü, HOMA (Homeostasis model assessment) ve QUICKI (Quantitative insülin sensitivity check index) yöntemleri sayılabilir. Büyük nüfus epidemiyolojisi araştırmalarında, açlık insülini ve glikozdan (örneğin glukozdan insülin oranlarına, insülin direncinin homeostaz modelinin değerlendirilmesinden (HOMA-IR veya HOMA) türetilen basit oranlar yaygın olarak kullanılmaktadır. Zaman içinde beta hücre fonksiyonlarındaki izlenen değişiklikler, standart evrensel bir insülin testinin olmaması ve insülin direnci belirteçlerinin tedaviye cevabını gösteren verilerin eksikliği bu testlerin kullanımlarında sınırlamalar yaratmaktadır. Sonuç olarak, HOMA, kantitatif insülin duyarlılığı kontrol indeksi (QUICKI) gibi endeksler önerilerek kesitsel noktalar belirlenmiş ve bu testler tarama amaçlı kullanılmaktadır (38). Obezitenin vücut kütle indeksi (VKİ) artışı ve/veya abdominal obezitenin (artan bel çevresi) varlığı, artmış kan basıncı, açlık glikozu ve trigliserid düzeyleri ve düşük HDL, yüksek LDL, metabolik sendromun varlığını ortaya koymaktadır ve bu tablo insülin direnci ile yakından ilişkilidir (39). HOMA-IR: açlık plazma insülini ( $\mu\text{U/ml}$ ) x açlık plazma glukozu ( $\text{mg/dl}$ ) / 405 formülü, insülin direnci hesaplanmasında en sık kullanılan yöntemdir. HOMA-IR > 2,5 olduğunda insülin direnci tanısı konulmaktadır (40, 41).

#### **2.2.8. Diyabet Tanısı ve OGTT**

Günümüzde dünyada yaygın olarak kullanılan diyabet tanı kriterleri ADA tarafından belirlenmiştir. Teşhis dört anormalliklerden birine dayanır: glikozile hemoglobin (HbA1c), açlık plazma glikozu (APG), semptomları olan rasgele yükselmiş glukoz veya anormal oral glikoz tolerans testi (OGTT). Bozulmuş açlık glukozu (BAG) ve/veya bozulmuş glukoz toleransı (BGT) olan hastalara, diyabet veya prediyabet için artmış risk taşıdığı belirtilmektedir. Diyabet tanısı, bir hastada klasik hiperglisemi semptomları (susuzluk, poliüri, kilo kaybı, bulanık görme) ile ortaya çıktığında ve 200 mg / dL (11.1 mmol/L) veya daha yüksek rasgele bir kan

şekeri değerine sahip olduğunda kolayca tespit edilebilir. Asemptomatik bir bireyde diyabet tanısı aşağıdaki kriterlerden herhangi biriyle belirlenebilir (42).

**Tablo2.3.**Diyabet tanısı için ADA kriterleri (42).

- Açlık Plazma Glukozu (APG) Değerleri  $\geq 126$  mg / dL (7.0 mmol / L)
- İki Saatlik Plazma Glukoz Değerleri Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) Sırasında  $\geq 200$  mg / dL (11.1 mmol/L)
- HbA1c Değerleri  $\geq 6.5$  (48 mmol/L)

Tanı, bir sonraki günde tekrar ölçülerek, özellikle plazma glukoza ölçümlerine dayandığında teyit edilmesinin önemini, Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi (NHANES) III İkinci İnceleme Raporunda gösterilmiştir. Teşhiste tekrarlanan APG veya iki saatlik post-OGTT plazma glukoza konsantrasyonu ölçümlerinde aynı bireyde varyasyonların olması bu testlerin diyabet prevalansını saptamada farklı sonuçlar eldesine yol açtığını göstermektedir (43). Diyabet tanısında OGTT sık kullanılan yöntemlerden biridir. Yetişkin kişilerde OGTT için 75 gram glukoz uygulanmaktadır. Kişi testten önce 3 gün 300 gr karbonhidrat içeren beslenme programına alınmalı, 3. gün akşamından sonra 12 saatlik bir açlığı takiben OGTT yapılmalı. Kişide stres, enfeksiyon, akut kalp hastalığı gibi OGTT sonuçlarını etkileyebilecek bir sorun olup olmadığına dikkat edilmelidir. Diuretikler, oral kontraseptifler, tiroksin, nikotinik asit, beta blokerler gibi ilaç kullananlarda, testten 1 hafta öncesinden ara verilmeli. Böbrek yetmezliği, Addison hastalığı, Cushing sendromu, akromegali, feokromasitoma gibi hastalıkların aktif dönemlerinde OGTT yapılmamalıdır. 75 gr glukoz 300 ml suda eritilerek 5 dakika içerisinde kişiye içirilir. 2 saat aralıkla 30 dakikada bir kan alınır. 0, 30, 60, 90, 120 dakikalardaki kan şekeri hesaplanır (26).

**Tablo2.4.**OGTT sonuçlarını etkileyen faktörler (44).

| İlaçlar                 | Diğer faktörler                                                                                                                                                     |
|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fazla dozda salsilatlar | Emilim bozukluğu gibi gastrointestinal problemler                                                                                                                   |
| Antikonvülsanlar        | Gastrointestinal cerrahi                                                                                                                                            |
| Oral kontraseptifler    | Endokrin bozukluklar                                                                                                                                                |
| Kortikosteroidler       | Kusma                                                                                                                                                               |
| Diuretikler             | Test sırasında hastanın aktivitesi, teste başlama zamanı, test esnasında sigara içimi, test sırasında hastanın ruh hali (anksiyete), glukozun verilme hızı, miktarı |

**Tablo2.5.**OGTT sonuçlarının yorumlanması (45).

| Diyabet                                                                                                                 | Plazma (mg/dL) |                | Tam Kan (mg/dL) |                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|-----------------|----------------|
|                                                                                                                         | Venöz          | Kapiller       | Venöz           | Kapiller       |
| <b>Açlık</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Diyabet</li><li>• Bozulmuş Açlık Glikozu (BAG)</li></ul>           | > 125<br>> 110 | ≥ 125<br>≥ 110 | > 110<br>> 100  | ≥ 110<br>≥ 100 |
| <b>OGTT 2. Saat</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Diyabet</li><li>• Bozulmuş Glikoz Toleransı (BGT)</li></ul> | ≥ 200<br>140   | ≥ 220<br>≥ 160 | ≥ 180<br>120    | ≥ 200<br>≥ 140 |

Diyabet için risk faktörlerinin belirlenmesi, belirli hasta gruplarının tarama için hedeflenmesine yardımcı olabilir. Diyabet için risk faktörleri arasında şunlar bulunur:

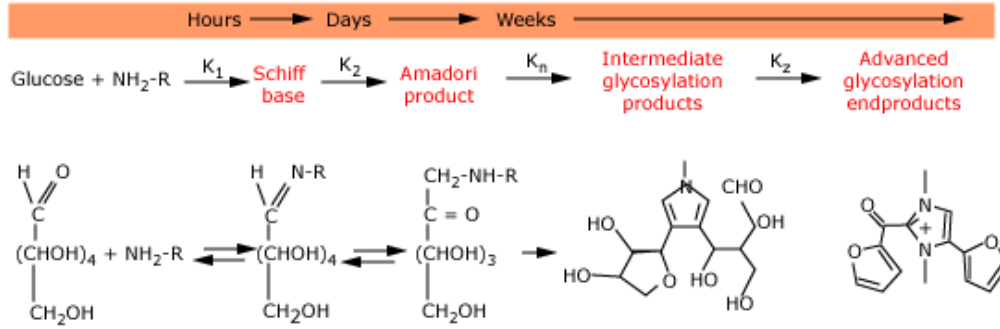
- 1) Yaş  $\geq 45$  yıl
- 2) Aşırı kilo (vücut kitle indeksi (VKİ)  $\geq 25$  kg / m<sup>2</sup>). Ağırlığı artan risk, obez bireyler için önemli derecede artmış risk (örneğin, VKİ  $\geq 30$  kg / m<sup>2</sup>) olan bir sürekliliktir
- 3) Birinci derece akrabasında diyabet öyküsü
- 4) Yerleşik yaşam tarzı
- 5) Yüksek riskli etnik veya ırksal grup (ör. Afrikalı Amerikan, Hispanik, Yerli Amerikalı, Asyalı Amerikalı ve Pasifik Adalıları)
- 6) Gestasyonel diyabet hikayesi
- 7) Hipertansiyon (kan basıncı  $\geq 140$  / 90 mmHg)

- 8) Dislipidemi (serum yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol konsantrasyonu  $\leq 35$  mg / dL (0.9 mmol / L) ve / veya serum trigliserid konsantrasyonu  $\geq 250$  mg / dL (2.8 mmol / L))
- 9) HbA1c  $\geq 5,7$ , bozulmuş glukoz toleransı (BGT) veya açlık glukozu bozulmuş (BAG)
- 10) Polikistik over sendromu
- 11) Vasküler hastalık öyküsü (46, 47).

### 2.3. HbA1c nin Klinik Önemi

HbA1c diyabetli hastaların tanı ve tedavisinde gliseminin değerlendirilmesi için kullanılır. Glikoz ve HbA1c birliktetamamlayıcı bilgi sağlar ve her ikisi de bir kişinin glisemik durumunu değerlendirmek için kullanılır. Kandaki glikoz konsantrasyonu, kan örneklemesinin zamana bağlı olarak hastanın glisemisini gösterir. Bununla birlikte, kan şekeri konsantrasyonları, gıda yeme ve egzersizinden strese ve ilaçlara kadar çok sayıda faktörle değişir (48). Yeni kırmızı kan hücrelerinde oluşan hemoglobin minimal glikoz ilavesiyle dolaşıma girer. Bununla birlikte, kırmızı hücreler serbestçe glukoz geçirgenliği gösterirler. Sonuç olarak, glikoz, geçerli kan şekeri konsantrasyonuna bağlı olarak bir oranda hemoglobine geri dönüşsüz şekilde bağlanır. Eritrositlerin yaklaşık yüzde biri her gün yok edilirken, eşit sayıda yenisi oluşur. Dolayısıyla HbA1c'nin ortalama miktarı dinamik bir şekilde değişir ve kırmızı hücrenin ömrü boyunca ortalama kan glikoz konsantrasyonunu gösterir (49, 50). HbA1c, kırmızı kan hücresinin 120 günlük ömrü boyunca ortalama kan glikozunu yansıtmaya karşın, önceki 8 ila 12 hafta boyunca ortalama kan şekeri ile en iyi korelasyon gösterir. Bu ilişki, sıklıkla ölçülen, genelde kılcal damar glikoz düzeylerine dayanılarak ortalama glikoz hesaplayan bazı çalışmalarda gösterilmiştir (49, 51, 52). 1970'lerden beri, glukozun enzimatik olmayan, posttranslasyonel bir süreçle birçok proteine bağlanabileceği bilinmektedir. Normal erişkin hemoglobini (HbA) dört polipeptit (2 $\alpha$  ve 2 $\beta$ ) zincirinden oluşur.  $\beta$  zincirinin N-terminal bölgesi ile glukoz arasında oluşan geri dönüşsüz nonenzimatik glikasyon reaksiyonu sonucu HbA1c oluşur. Bu iki aşamada gerçekleşir ilk basamakta hemoglobin ile glukoz birleşerek kararlı olmayan Schiff bazı yapısını (aldimin) oluşturur, ikinci basamakta ise oluşan Schiff bazı düşük kan şekeri düzeylerinde parçalanarak

ayrılırken, yüksek kan şekeri düzeylerinde Amadori yeniden düzenlenmesi ile kararlı bir ketoamin yapısındaki HbA1c'i oluşturur.



**Şekil 2.1.** Kalıcı hiperglisemi varlığında gelişmiş glikosilasyon son ürünlerinin oluşumunun şematik gösterimi (53).

Kan glikoz konsantrasyonunda geçici bir yükselme, çok miktarda aldiminin oluşmasına neden olabilir. Bu reaksiyon konsantrasyon normale dönerse ters döner. Bununla birlikte, ketoamin oluşumu geri döndürülemez çünkü glukoz, metabolize edilene kadar proteine kalıcı olarak kalır. Bu sekans, glikozlanmış proteinleri ölçen analizlerin anlaşılması ve yorumlanması açısından önemlidir. Ticari olarak bulunan glikatlanmış hemoglobin analizlerinin büyük çoğunluğu sadece kararlı ketoamini ölçmekte ve labil aldimin fraksiyonunu ölçmemektedir. Bu nedenle, bunlar, kısa bir süre önce (2 ila 3 ay) ortalama glisemiye yansıtırlar ve glikoz seviyelerindeki son akut dalgalanmalardan nispeten etkilenmezler (54).

Geçmişte, metodolojideki farklılıklar ve laboratuvarlar arasında standartlaşmanın eksikliği nedeniyle, DCCT'nin (Diabetes Control and Complications Trial) sonuçları kararlı olmamıştır. Ulusal Glukohemoglobin Standartlaştırma Programı (NGSP), Birleşik Devletlerde DCCT standardına yapılan tahlillerin yüzde 99'undan fazlasını standartlaştırmıştır (55). Sıkı bir kalite kontrol programı, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki tahlillerin doğruluğu ve doğruluğunu ve birçok uluslararası tahlilleri geliştirmiştir. Buna ek olarak, tüm HbA1c tahlillerinin daha güvenilir dünya çapında standardizasyonunu sağlayacak yeni bir referans yöntemi oluşturulmuştur (56).

2009 yılında, Uluslararası Uzmanlar Komitesi konsensüs raporunda diyabet teşhis etmek için  $\geq$ % 6.5'lik bir glikozillenmiş hemoglobin (HbA1c) seviyesinin kullanılmasını önerdi (57). Ardından Amerikan Diyabet Birliği (ADA) tarafından onaylandı . ADA, diyabet için artmış riski, tekrarlanan ölçümlerde HbA1c düzeyinin %5.7 ila %6.4 arasında belirledi (58).

Eritrositlerin yaklaşık yüzde 1'i her gün yok edilirken, eşit sayıda yenisi oluşur. Dolayısıyla HbA1c'nin ortalama miktarı dinamik bir şekilde değişir ve kırmızı hücrenin ömrü boyunca ortalama kan glikoz konsantrasyonunu gösterir (49, 50).

Standardizasyonundaki sorunlar ve tanı eşiğindeki belirsizlik nedeniyle, glikozillenmiş hemoglobin HbA1c'nin diyabet tanı aracı olarak kullanılması uzun yıllar önerilmemiştir. Son yıllarda tüm dünyada standardizasyon yönündeki çabalar ve prognostik önemine dair kanıtların artması sonucunda, HbA1c'nin de diyabet tanı testi olarak kullanılması kabul edilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm laboratuvarların kullandıkları HbA1c ölçüm yöntemlerinin Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı (NGSP: National Glycohemoglobin Standardization Program) tarafından sertifikalandırılması ve sonuçların DCCT çalışmasında kullanılan ve altın standart olarak kabul edilen HPLC (yüksek performanslı likid kromatografi) yöntemine göre kalibre edilmesi şart koşulmaktadır (59).

Avrupa Diyabet Çalışmaları Derneği European Association for the Study of Diabetes (EASD) Uluslararası Klinik Kimyacılar ve Laboratuvar Tıbbı Federasyonu (IFCC), ADA, ve IDF'in oluşturduğu Uluslararası Diyabet Uzmanlar Komitesi, diyabet tanısı için HbA1c kesim noktasını %6.5 (48 mmol/mol) olarak belirlemiştir (59).

**Tablo 2.6.** HbA1c ile ortalama plazma glukoz değeri arasındaki ilişki (52).

| <b>Hba1c</b> | <b>Ortalama Plazma Glukozu</b> | <b>Hba1c</b> | <b>Ortalama Plazma Glukozu</b> |
|--------------|--------------------------------|--------------|--------------------------------|
| <b>(%)</b>   | <b>(mg/dL)</b>                 | <b>(%)</b>   | <b>(mg/dL)</b>                 |
| 5            | 97 (76–120)                    | 13           | 326                            |
| 6            | 126 (100–152)                  | 14           | 355                            |
| 7            | 154 (123–185)                  | 15           | 384                            |
| 8            | 183 (147–217)                  | 16           | 413                            |
| 9            | 212 (170–249)                  | 17           | 441                            |
| 10           | 240 (193–282)                  | 18           | 470                            |
| 11           | 269 (217–314)                  | 19           | 499                            |
| 12           | 298 (240–347)                  |              |                                |

#### **2.4. Obezite**

Obezite, erişkinlerde, ergenlerde ve çocuklarda yaygınlık kazanmış ve şu anda küresel bir salgın olarak görülen kronik bir hastalıktır. Obezite, mortalitede ve diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, kalp hastalığı, inme, uyku apnesi, kanser gibi birçok bozukluk riski ile ilişkilidir. Obezitenin genetik nedenlerinin yanı sıra erişkinlerde obezitenin değerlendirilmesi, prevalansı ve tedavisi ayrı ayrı tartışılmaktadır. Obez kişilerde kilo vermenin tıbbi gerekçesi, obezitenin mortalitenin önemli bir artışı ve tip 2 diabetes mellitus, hipertansiyon, dislipidemi ve koroner kalp hastalığı gibi birçok sağlık riskiyle ilişkili olmasıdır. Vücut kütle indeksi (VKİ) ne kadar yüksek olursa, morbidite ve mortalite riski o kadar yüksektir. VKİ ve mortalite arasındaki ilişki tüm ırk ve etnik gruplar için benzer olabilir, ancak aşırı risk olarak Kabul edilen minimum VKİ değişebilir. Bu riskler ayrı ayrı incelenmektedir. Fazla kilolu veya obez olmakla ilişkili morbidite ve mortalite, Hipokrat döneminden 2500 yıl öncesinden beri tıp mesleği tarafından bilinmektedir. Aşırı kilo, "normal" aralığın üstündeki ağırlığı ifade eder; normal, aktüeryal veriler temelinde tanımlanır. Bu, vücut kütle indeksini (VKİ) hesaplayarak belirlenir. Şişmanlık, VKİ 25 - 29.9 kg / m<sup>2</sup> olarak tanımlanır; Obezite,  $\geq 30$  kg / m<sup>2</sup> VKİ olarak tanımlanır. Şiddetli obezite, VKİ  $\geq 40$  kg / m<sup>2</sup> (veya komorbiditeler varsa  $\geq 35$  kg / m<sup>2</sup>) olarak tanımlanır. Bu kategorik tanımlar klinik açıdan faydalı olmakla birlikte, artan vücut kitlesi tarafından verilen risklerin bir süreklilik izlediği açıktır (60).

Obezite diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, kalp hastalığı, felç, uyku apnesi ve kanser gibi ölüm oranlarında morbiditede belirgin bir artış ile direk ilişkilidir. Sağlık harcamaları kilolu ve obez bireyler için önemli derecede yüksektir. Buna ek olarak, kilo kaybı, obezite ile ilişkili morbiditede azalma ile ilişkilidir (61).

#### **2.4.1. Obezite Ölçümü**

Tüm yetişkin hastaların rutin fizik muayenesinin bir parçası olarak boy, kilo ve VKİ hesaplanarak obezite açısından taranması önerilmektedir. Buna ek olarak, VKİ değeri 25 - 35 kg/m<sup>2</sup> olanlarda bel çevresi ölçülmesini önerilir, bu VKİ aralığında abdominal adipozite ve ilişkili riskler saptanmayabilir (62).

#### **2.4.2. Obezite Hesaplaması**

VKİ aşırı kilo derecesini değerlendirmek için en pratik adımdır.

$$VKİ = \text{vücut ağırlığı (kg cinsinden)} \div \text{yükseklik (metre cinsinden)}^2$$
 VKİ, tablo veya hesap makinesinden de elde edilebilir (63, 65).

#### **2.4.3. Obezitede VKİ'ya Dayalı Sınıflamalar**

Vücut kütle indeksi (VKİ) sınıflandırmaları, kardiyovasküler hastalık (KVH) riskine dayanmaktadır. Kafkasya, İspanyol ve siyahi bireyler için Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından kabul edilen VKİ için önerilen sınıflandırmalar şunlardır: (63, 65).

1. Düşük ağırlık: <18.5 kg / m<sup>2</sup>
2. Normal ağırlık: ≥18.5 ila 24.9 kg / m<sup>2</sup>
3. Aşırı kilo: ≥25.0 ila 29.9 kg / m<sup>2</sup>
4. Obezite: ≥30 kg / m<sup>2</sup>
5. Sınıf I: 30.0 ila 34.9 kg / m<sup>2</sup>
6. Sınıf II: 35.0 ila 39.9 kg / m<sup>2</sup>
7. Sınıf III: ≥40 kg/m<sup>2</sup> (şiddetli, aşırı veya masif obezite olarak da adlandırılır).

Bazı popülasyonlarda, vücut yağ yüzdesi açısından risk seviyesi, beyazlardan çok daha düşük VKİ (örn. Güney Asyalılar) ve diğerlerinde ise beyazlardan (VKİ) daha yüksektir. Olumsuz bir metabolik profil, glikoz ve lipid metabolizması

belirteçleri tarafından tanımlanan gelişimi ile ilişkili ortalama VKİ, Güney Asyalılarda 21 kg / m<sup>2</sup> ve Avrupalılarda 30 kg / m<sup>2</sup> dir (66, 68).

#### 2.4.4. Obezitede Bel Çevresi

VKİ ölçümüne ek olarak, abdominal obeziteyi değerlendirmek için kilolu ve obez yetişkinlerde bel çevresini ölçmeyi önerilir. Erkekler için (102 cm) ve kadınlar için (88 cm) olması bel çevresinin artışı ifade eder ve kardiyometabolik riskin arttığını gösterir. VKİ  $\geq 35$  kg / m<sup>2</sup> olan hastalarda bel çevresi ölçümü gereksizdir, çünkü bu VKİ olan neredeyse tüm bireylerin anormal bir bel çevresi vardır ve zaten yağlanmasından dolayı yüksek bir risk altındadırlar (60).

Bel çevresi abdominal obezitenin bir ölçümüdür ve VKİ tarafından hesaplanmayan risk bilgileri sağlar. Karın obezitesi olan hastalar (merkezi adipozite, visseral, android veya erkek tipi obezite olarak da bilinir), kalp hastalığı, diyabet, hipertansiyon, dislipidemi ve alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı için artmış risk altındadır. Bel çevresi, özellikle VKİ 25-35 kg / m<sup>2</sup> aralığında, morbidite ve mortalite açısından artmış risk altındaki yetişkinlerin belirlenmesi için VKİ ile birlikte kullanılır. Belirtildiği gibi, VKİ  $\geq 35$  kg / m<sup>2</sup> olan hastalarda bel çevresi ölçümleri gereksizdir; çünkü ek risk bilgileri vermezler (69, 70).

Bel çevresi, iliak krest seviyesinde yatay bir düzlem üzerine yerleştirilen esnek bir bant ile ölçülür. Bel çevresi değerlerinde artışa bağlı risk etnik çeşitlilik gösterir. Örnek olarak, Amerika'ya gelen Japon ve Hint kökenli Amerikalılar daha fazla toplam yağ ve iç organ yağına sahiptir ve bu nedenle belirli bir VKİ için tip 2 diyabet geliştirme riski Beyaz Amerikalılardan daha yüksek olabilir. Çift enerjili röntgen absorpsiyometri (DXA), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MR), vücut yağ dağılımını değerlendirmek için bel çevresi ölçümünden daha doğrudan bir ölçüm sağlamakla birlikte, genellikle ek maliyete neden olmaktadır. Yine bel-kalça oranının ölçümü tek başına bel çevresine üstünlük sağlamakta ve klinisyenler tarafından nadiren kullanılmakta ve şu anda Amerikan Kalp Derneği (AHA)/American College of Cardiology (ACC) tarafından rutin obezite değerlendirmesinin bir parçası olarak önerilmemektedir (65, 66, 71).

#### 2.4.5. Obezite Taraması

Aşırı kilol ve obezitenin taranması ve değerdendirilmesi için Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü (NHLBI), Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ); ABD Koruyucu Hizmetler Görev Gücü (USPSTF) ve AHA da dahil olmak üzere bir kaç kuruluş tarafından klavuzlar yayınlanmıştır; NIH, VKİ, bel çevresi ve risk faktörü değerdendirmesi ile yetişkinlerin obezite taramasını önermektedir (60, 65, 72). USPSTF, "klinikyenlerin tüm yetişkin hastaları obezite açısından taramasını" önerir (73). Kanada Koruyucu Sağlık Hizmeti Üzerine Görev Görev Gücü (CTFPHC), tüm yetişkinlerde BMI ve bel çevresinin ölçülmesini önerir (74). Amerikan Kardeş Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı (ACOG) tüm yetişkin kadınlarda VKİ'nin ölçülmesini önerir (75).

#### 2.4.6. Obezitenin Değerdendirilmesi

Kilolu (VKİ)  $\geq 25$  kg / m<sup>2</sup> veya abdominal olarak obez bel çevresi kadınlarda  $\geq 88$  cm ve erkeklerde  $\geq 102$  cm bireylerde , kilo alma etyolojisinin değerdendirilmesi ve buna bağılı önlemler alınmalıdır. Kilolu veya obez hastanın değerdendirilmesi, anamnez, fizik muayene ve açlık glikozu veya HbA1c, tiroid uyarıcı hormonu (TSH), karaciğer enzimleri ve açlık lipidlerini taranmasını içerir. Sonraki adımlar, gerekirse, geçmişe dayalı anamnez, ve/veya laboratuvar sonuçlarının incelenmesine dayanır (70).

#### 2.5. Vücut Kütle Endeksi (VKİ)

VKİ hesaplanması kilolu olma derecesini belirlemek için ilk adımdır. VKİ ölçümü ile, vücut yağ yüzdesinin - vücut yağ kütlesi ile ilişkilendirilmesi güvenilir ve kolaydır. VKİ, tek başına vücut ağırlığına kıyasla toplam vücut yağının daha iyi bir tahminini sağlar. Klinikyenler, VKİ'nin yaşlanmayla ilişkili kas kütlesi kaybı nedeniyle kilolu ama çok kaslı olan bireylerde (örneğin profesyonel sporcular veya vücut geliştiricilerde) şişmanlık derecesini fazla tahmin edemediğinin ve yaşlı insanlarda olduğundan daha düşük görülebileceğinin farkında olmalıdır. VKİ ile birlikte bel çevresi ölçümü risk hakkında ek bilgi sağlayabilir (76, 77).

## 2.6. Diyabette Diğer Tanı Metodları

### 2.6.1. C-peptid Düzeyi

C-peptid düzeyiplazma proinsülinmiktarı hakkında bilgi verir. Plazma C-peptidi, endojen hiperinsükinemiye ekzojen tipden ayırır. Pankreas  $\beta$ -hücre (endojen insülin) rezervini yansıtır. Tip 1 diyabette rutin olarak ölçülmesine gerek yoktur. Yetişkinlerde gizli otoimmün diyabet (LADA; Latent Autoimmune Diabetes in Adult) gibi otoimmün diyabet formlarının tip 2 diyabetten ayrılmasında ve insülin tedavisine geçilecek tip 2 diyabet olgularının belirlenmesinde açlık ve uyarılmış C-peptid düzeyleri ölçülebilir. Ancak, aşırı hiperglisemi durumunda glukoz toksisitesinin pankreas  $\beta$ -hücrelerine etkisi nedeniyle, C-peptid düzeyi gerçek endojen insülin rezervini yansıtmayabilir (59).

Hiperinsülinemisi olan hipoglisemik hastalarda, insülinin belirlenmesi için kullanılan numunede plazma C-peptidinin ölçülmesiyle endojen veya ekzojen insülin kaynağı arasındaki ayırım yapılabilir. Plazma glukoz, insülin ve C-peptidin izole ölçümleri diagnostik olarak yetersizdir. Bu maddelerin herhangi biri için değerin yorumlanması diğer iki değere bağlıdır. İnsülin ve C-peptid ekimolar biçimde salgılanır; Bu nedenle, bu iki peptidin plazma konsantrasyonları, endojen hiperinsülinemi hastalarında birbirine paraleldir (78, 79).

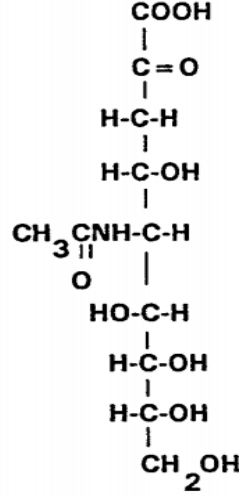
### 2.6.2. Otoantikörler

İslet (adacık) hücre antikörleri (ICA), insülin otoantikörleri (IAA), glutamik asit dekarboksilaz (GAD) antikörleri, insülinoma gibi tirozin fosfataz benzeri proteinlere karşı antikörler de dahil olmak üzere tip 1 diyabetin klinik öncesi safhasında klinik olarak faydalı serum otoantikörleri tespit edilebilir (IA-2, ICA512) ve çinko taşıyıcı 8'e (ZnT8) karşı antikörler bulunur (80, 81). Adacık otoantikörlerinin ölçümü, tip 1 diyabet gelişme riski taşıyan bireylerin taranması için bir ön şarttır. Bu adacık otoantikörlerinin ikisi veya daha fazlasının varlığı, TrialNet ağı tarafından desteklenen türler gibi tip 1 diyabet önleme çalışmaları için giriş kriterleri olarak kullanılmaktadır. Erken otoimmünite bulgusuna sahip çocuklar tip 1 diyabet gelişimine karşı en büyük riski altındadır ve bu çocuklarda diyabet daha hızlı ilerlemektedirler. Adacık otoantikörleri için periyodik test, tip 1 diyabetli

ebeveynlerin çocuklarında diyabet riskinin değerlendirilmesine yardımcı olduğu bildirilmiştir (82).

## 2.7. Sialik Asit

Sialik asit, 9 karbonlu nöraminik asitten elde edilen bileşikler ailesinin genel adıdır. İnsan dokularındaki en önemli sialik asit türevi N-asetilnöraminikasittir (NANA). SA, doğada yaygın olarak memelilerde bulunmakla beraber bazı virüs, bakteri ve protozoalarda da bulunmaktadır. İlk olarak Blix, 1936 yılında sığır submaksiller bezinden izole ettiği kristalize maddeye asidik yapıda olması ve tükürükten elde edilmesi nedeniyle Sialik Asit (SA) adını vermiştir. Daha sonra 1957 yılında Blix, Gottschalk ve Klenk, doğal materyallerden izole edilen ve nöraminik asitin tüm N ve O açıl derivelerini içeren moleküllerin oluşturduğu aileye genel olarak SA adı verilmesine dair ortak bir karar almışlardır (83). SA'nın 5. karbonundaki amino grubunun asetillenmiş hali N-Asetil Nöraminik Asit (NANA=Neu5Ac) olarak isimlendirilir ve insan dokularında en önemli SA türevidir; 2. karbonunda bir keto, 3. karbonunda ise bir deoksi grubu vardır. Asimetrik bir karbon atomu içerdiği için optik olarak aktiftir (84). Beşinci karbona bağlı amino grubunda asetil yerine glikolil taşırsa N-glikolil nöraminik asit (Neu5Gc) adı verilir. Beşinci karbondaki amino grubu yerine hidroksil grubu girerse Ketodeoksinonuluronik asit (Kdn) oluşur. NANA, Neu5Gc ve Kdn, SA'nın doğada en yaygın bulunan üç türevidir. Tüm memeliler, mantarlar ve protozoalarda NeuGc bulunurken, insanlarda NANA bulunur. Akvatik organizmalar ve bakterilerde ise yaygın olarak Kdn bulunur. NeuGc, serbest NANA'nın N-asetil kısmının CMP-NeuAc hidroksilaz ile enzimatik hidrolizi sonucu oluşur. İnsanlarda CMP-NeuAc hidroksilaz enzimi olmadığı için bu dönüşüm olmaz (85).



**Şekil 2.2.**Sialik asitin yapısı.

Sialik asitler, glikoproteinlerin ve glikolipidlerin oligosakarit zincirleri ve terminal selülozların önemli bileşenlerinden biri olan terminal şeker bileşenidir. Sialik asitler, negatif bir yüklenme edilebilen fizyolojik pH taşırlar ve glikokonjugatların konformasyonunu etkilerler ve hücre yüzeyi özelliklerinde önemli bir rol oynarlar: konakçı patojenin reaksiyonlarında ve hücre-hücre etkileşimlerinde tanıma belirleyicileri olarak etki ederler. Membran proteolizden korunma; Ve hormonlar tarafından reseptörlerin aktivasyonu için gereklidirler (86, 89).

### 2.7.1. Hastalık Durumlarında Serum Sialik Asitin Önemi

Bir çok çalışmalarda siyalik asitin (SA) çeşitli hastalıklarda saptanmasına değinilmiştir. Dolaşımdaki SA'nın belirgin yüksekliği, "çeşitli merkezi sinir sistemi bozukluklarında", bakteriyel enfeksiyonlarda ve inflamatuvar hastalıklarda böbrek hastalıklarında ve diyabetlerde bildiriler içeriyor" (90, 95).

Serum SA ve aynı zamanda lipidle ilişkili sialik asit (LASA), bronş kanseri, prostat, yumurtalık, göğüs, kolon ve malign melanoma da dahil olmak üzere birçok farklı kanser türü için tümör belirteçleri olarak kullanılmaktadır (96, 97).

Buna ek olarak, serum SA, akut faz protein yanıtını değerlendirmek için kullanılmıştır çünkü kronik karaciğer hastalıklarında, pnömonide, romatoid artritte, Behçet hastalığında ve Crohn hastalığında yükselir (98, 99, 101).

Sialik asit aterosklerozun bir belirteci olarak araştırılmaktadır. Artmış akut faz proteinleri ile artmış serum sialik asidinin ateroskleroza bağlı stresi yansıttığı hipotezi ileri sürülmüştür. Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar ve tip 2 diabetes mellitus, dislipidemi, artmış açlık insülini ve merkezi obezite gibi birçok risk faktörünü paylaşmaktadır ve bunlar akut faz yanıtının belirteçleriyle ilişkilidir (100, 103). Diyabet riski taşıyan bir popülasyondaki epidemiyolojik çalışmalar, iltihap belirteçlerinin orta yaşlı erişkinlerde diyabet gelişimi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (104, 105). Tip 1 veya 2 diyabetli hastalarda SA serum konsantrasyonları yükselmiş olup bunun, retinopati gibi diyabetik komplikasyonların şiddeti ile ilişkili olabileceğine dair çalışmalar vardır (106, 108). Şu ana kadar, oral glikoz testi uygulanan tip 2 diyabet tanısı konusunda sialik asit düzeyinde olası değişiklikler ve bozulmuş glikoz toleransı ele alınmış hiçbir çalışma yapılmamıştır (109). Çalışmalarda diyabette, kardiyovasküler hastalıklar ve kronik karaciğer hastalıkları sırasında artmış SA konsantrasyonları saptanmıştır (110, 113).

## **2.8. Fruktozamin**

Hemoglobin A1c (HbA1c) 1980'lerden beri şeker hastalığının tedavisinde glisemik kontrolün belirlenmesinin temel dayanak noktası olmuştur. Glikozile albumin (GA), fruktozamin ve 1,5-anhidrogliserit (1,5-AG) olmak üzere, glisemik kontrol için başka belirteçler de ileri sürülmüştür. HbA1c, geçmiş (2-3) ay boyunca glisemi tahmini verirken, glikozile albumin ve fruktozamin, geçmiş (2-3) hafta için glisemi durumunu gösterir ve 1,5-AG, geçmiş birkaç günde meydana gelen glisemik durumlarını göstermektedir (114, 120).

Diyabetik hastalarda çeşitli proteinlerin glikasyonunun diyabetik olmayan kişilerle karşılaştırıldığında arttığı bilinmektedir. Bu glikatlanmış proteinlerin bazılarının kronik diyabetik komplikasyonların gelişiminde ve ilerlemesinde rol oynamaları söz konusudur. Hemoglobine benzer şekilde pek çok protein aynı zamanda enzimatik olmayan glikasyona uğrar ve bu da diyabetik mikrovasküler komplikasyonların gelişiminde direct rol oynayan ileri glikozilasyon son ürünlerinin

oluşumuna neden olur (121, 122). "Fruktozamin" terimi literatürde GSP veya GPP (glikozlanmış serum veya plazma proteini), glikozile albumin ise GSA veya GPA (glikozlanmış serum veya plazma albumin) karşılık gelir. "Glikasyon" terimi, bir şekeri bir proteine bağlayan herhangi bir reaksiyon için Biyokimyasal Adlandırma Ortak Komisyonu (IUPAC-IUB) tarafından önerilmiştir. Bu nedenle, "glikozlanmış" protein, "glikozile edilmiş" veya "glikozile" proteinden daha tercih edilir, ancak bu terimlerin her ikisi de literatürde yaygındır. Johnson ve ark. (1983) 1983 yılında glikatlanmış protein için genel bir terim olarak fruktozamin klinik kimya literatürüne dahil etmişlerdir (123, 124). Daha geniş anlamıyla bir fruktozamin, bir şeker (genellikle glikoz) ve bir proteinin (genellikle albumin) enzimatik olmayan reaksiyon ürününün bir türevi olan ketoamindir. Glikatlanmış albumin veya protein terimleri, literatürde yaygın olarak kullanılır ve fruktozaminlerin örnekleridir. Tersine, bir glikoprotein, molekülün sentezi sırasında enzimatik olarak dahil edilmiş bir karbonhidrat kısmı içeren bir protein molekülü, tipik olarak bir globulindir. Fruktozaminler, enzimatik olmayan bir mekanizma içeren bir translasyon sonrası modifikasyondan kaynaklanır ve glikoproteinler ile karıştırılmamalıdır (125).

Bu proteinlerin bazılarının serum konsantrasyonu, glisemik kontrolü tahmin etmek için de kullanılabilir. Bu süreçte oluşan ketoaminlere fruktozamin terimi uygulanmıştır. Serum fruktozaminini ölçmek için çeşitli yöntemler mevcuttur. Tahlillerin bazıları HbA1c tahlilinden daha ucuz ve daha kolay gerçekleştirilebilir. Serum fruktozamin ve HbA1c değerleri arasında genellikle iyi bir korelasyon vardır. Bununla birlikte, serum fruktozamin ölçümlerinin kullanımıyla ilgili birkaç potansiyel problem vardır (121, 126, 129).

Serum fruktozaminin kandaki değişimi HbA1c için daha yüksektir; Sonuç olarak, HbA1c'de önemli bir değişikliğin ortaya çıkmasından önce serum fruktozamin konsantrasyonları daha fazla değişmelidir. Serum albuminin yarı ömrü hemoglobinkinden daha hızlıdır (120 güne kıyasla 28 gün). Böylece, serum fruktozamin değerleri, daha kısa bir süre boyunca bir-iki hafta boyunca ortalama kan glikozu değerlerini yansıtır. Serum albümin konsantrasyonu anormal ise serum fruktozamin değerleri ayarlanmalıdır. Ayrıca, protein kaybettirici enteropati veya nefrotik sendromlu hastalarda olduğu gibi hızlı albumin yarı ömrü ile ortalama kan şekeri değerlerine ilişkin yanlış düşük değerler ortaya çıkacaktır (129).

Fruktozamin, anormal hemoglobin metabolizması bozukluklarından etkilenmediğinden daha önce glisemik kontrol endeksi olarak kullanılmıştır. Fruktozamin, stabil ketoaminler haline gelmiş olan serum glikatlanmış proteinlerin tümünü temsil eder ve alkalın çözeltideki güçlü indirgeme gücü vasıtasıyla substrat olan nitro mavi tetrazolyum ile redüksiyon renklendirme reaksiyonu ile ölçülür. Fruktozamin, anemi veya varyant hemoglobin tarafından etkilenmez. Dahası, serum albüminin büyük bir kısmını oluşturan serum albümin metabolik ciroosu hemoglobinkinden daha hızlıdır ve bu nedenle fruktozamin, kısa dönem boyunca glisemik kontrol durumunu yansıttığı için HbA1c'den daha üstündür (121).

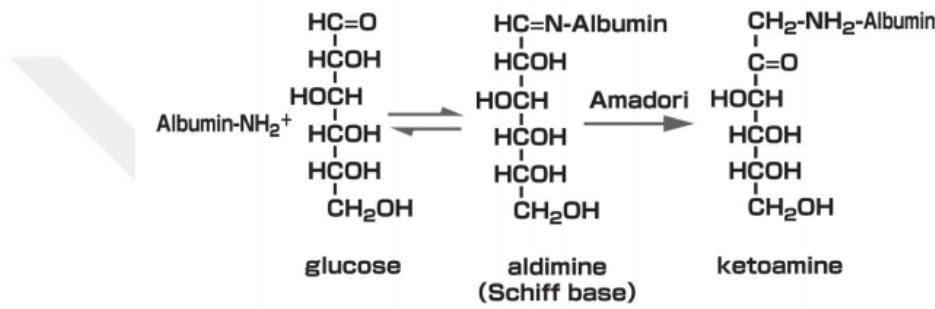
## **2.9. Glikozile Albumin (GA)**

Glikoz molekülleri, enzimatik olmayan bir mekanizma olan glikasyon yoluyla stabil ketoaminler oluşturmak üzere protein moleküllerine birleştirilir. Hemoglobin dışındaki birçok protein enzimatik olmayan glikasyona uğrar. Bu proteinlerin bazılarının serum konsantrasyonu, glisemik kontrolü tahmin etmek için kullanılabilir. Albüminin birincil yapısının yüksek lizin ve arginin kalıntı içeriği, bu proteini, glikasyon için potansiyel bir hedef yapar. GA, serum albumininin enzimatik olmayan bir glikasyon reaksiyonu vasıtasıyla oluşturulmuş bir ketoamindir (Şekil 2.3), (121, 130).

Glikasyon ve oksidasyon, enzimatik olmayan proteinlerin en yaygın glikozillenme mekanizmalardır. Enzimatik olmayan glikasyon (Maillard reaksiyonu), glikozun ve diğer şekerlerin, proteinler gibi amin içeren moleküller ile kendiliğinden reaksiyona girdiği bir süreçtir. Reaksiyon, glukozilaminler (Schiff bazları), fruktozaminler (Amadori bileşikler) ve aminoaldozlar (Heyn bileşikler) ile başlayarak birçok aşamadan geçmekte ve nihayetinde çapraz bağlar, aromatik heterosikller ve oksitlenmiş bileşikler içeren geri dönüşümsüz son ürünlerin oluşumuna neden olmaktadır. Bunlar topluca ileri glikasyon son ürünleri Advanced Glycation End Products (İleri Glikasyon Son Ürünleri AGES) olarak adlandırılır. Bu ürünlerin konsantrasyonları şeker hastalığında yüksektir ve sayısız çalışmadan elde edilen bulgular, enzimatik olmayan glikasyon ve AGES oluşumunun diyabet komplikasyonlarının etiyolojisinde önemli olabileceğini düşündürmektedir. Albüminin glikasyonunda, albümin serbest amin gruplarına glikoz veya türevlerinin

tutturulmasını içeren yavaş, enzimatik olmayan bir reaksiyonu içerir ve bu da stabil ketoamin oluşumuna yol açar (130).

Fruktozamin'e benzer şekilde, GA hemoglobin metabolizması bozukluklarından etkilenmeyen bir glisemik kontrol endeksidir. Buna ek olarak, HbA1c ile karşılaştırıldığında glisemik kontrolün kısa vadeli durumunu yansıtır. Dahası, GA serum albüminine oranlanarak hesaplanır. GA, yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) yöntemi ile ölçülebilir. Yakın zamanda otomatik genel biyokimyasal analiz cihazları için hızlı ve kolay bir enzimatik yöntem geliştirilmiştir (131, 132).



Şekil 2.3. Albumin yapısı ve glikoz pozisyonları.

Serum albumin'inin yarı ömrü eritrositlerinkinden daha kısadır: GA, kısa dönemde glisemik kontrol durumunun değiştiği vakalarda hızla değişir (133, 134).

Glisemik durumun ara bir göstergesi olarak GA'nın kullanımı üzerinde giderek artan bir oranda durulmaktadır. Albumin plazma proteinlerinin en büyük bileşenidir ve toplam moleküllerin %80'inden fazlasını ve toplam plazma protein konsantrasyonunun %60'ını temsil eder. Günümüzde GA'nın izolasyonu ve nicelenmesinde radyoimmünoassay ile nicelme dahil olmak üzere, enzimatik, analizler, yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ve afinite kromatografisi, immune-assay, enzime bağlı immünosorbent analiz (ELISA), Enzyme Linked Boronate İmmünoassay (ELBIA), kolorimetre ve elektrokimyasal yöntemler kullanılmaktadır (135).

**Tablo 2.7.**GA ölçümlerinin önerildiği hastalıklar ve patolojik durumlar (136).

1. Glisemik kontrol durumunun hızla gelişmesi veya şiddetlenmesinde
2. Fulminan tip 1 diabetes mellitus başlangıcında
3. Tip 1 diabetes mellitus
4. İnsülin tedavisi altında Tip 2 diabetes mellitus
5. Belirgin postprandial hiperglisemi (örn. Gastrektomi) olan hastalar,
6. Postprandiyal hiperglisemiyi hedef alan ilaçlarla tedavi edilen hastalar
7. Hemolitik anemi, kanama, kan nakli vb.
8. Varyant hemoglobin
9. Kronik böbrek yetmezliği (özellikle, hemodiyaliz tedavisi gören)
10. Karaciğer sirozu (CLD-HbA1c'nin hesaplanması)
11. Demir eksikliği anemisi, demir eksikliği durumu
12. Demir eksikliği anemisinin tedavi aşaması
13. Gebe kadınlar, menopoz öncesi kadınlar

### **3. MATERYAL VE YÖNTEM**

Bu çalışma obez olan/olmayan bireylerde glikozile albümin ve HbA1c değerlerinin prediyabet tanısında öneminin değerlendirildiği prospektif klinik bir çalışmadır. Ayrıca bu bireylerde sialik asit düzeyleri de ölçülerek diabet sürecinde sialik düzeylerinde değişiklik olup olmadığına bakılmıştır.

#### **3.1. Çalışma Yeri**

Çalışma, Yıldırım Beyazıt Tıp Fakültesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi'nde gerçekleştirilmiştir.

#### **3.2. Olgular**

Çalışmaya Haziran 2017-Ekim2017 tarihleri arasında diyabet, insulin direncli ve prediyabet teşhisi konulan 126 birey dahil edilmiştir. Olgular, OGTT yapılma endikasyonları dikkate alınarak İç hastalıkları ve Endokrinoloji polikliniklerine başvuran hastalardan seçilmiştir.

#### **3.3. Çalışmaya Alınma Kriterleri**

Çalışmaya alınma kriterleri şu şekilde belirlenmiştir:

1. Erişkin yaş grubunda olma (18 yaş ve üstü)
2. Diyabet teşhisi bulunması
3. Prediyabet teşhisi bulunması
4. İnsulin direnci bulunması (kontrol grubu)
5. 75 mg OGTT yapılma endikasyonu bulunması

#### **3.4. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri**

1. Gebelik,
2. Siroz ve karaciğer yetmezliği,
3. Malabsorpsiyon sendromu,
4. Steroid, polygala, tenuifolia, senega şurubu, alfa-glukozidaz inhibitörü

kullanımı öyküsü,

5. Gastrektomi öyküsü olan hastalar.

6. Tiroid hastalığı olanlar

7. Her hangi bir metabolik hastalık öyküsü olanlar.

### 3.5.Yöntem

Çalışmamız tek merkezli, randomize, prospektif klinik bir çalışma olarak planlandı. Çalışma için etik kurula başvuruda bulunuldu. Etik kurulun çalışmayı onaylamasının ardından çalışmaya başlandı. Çalışmaya katılan olgulara çalışma hakkında bilgi verildi ve aydınlatılmış onam alındı. Çalışmaya katılan olgular tanıtı değerlendirildi ve bel çevresi ölçüldü. Bireyler en az 10 saatlik açlığın ardından sabah 08.00-09.00 arasında sakin bir odaya alındı. Olgulardan ilk önce, açlık kan şekeri ve diğer parametreler için kan örnekleri alındı. İnsulin direneçli ve prediyabet olan olgulara ise örnek alındıktan 3 gün sonra endikasyonları dikkate alınarak OGTT yapıldı. Bireylerde 5-15 dakika içinde 300 ml suda eritilmiş 75 gram glukoz içirildi. Olgulardan sıra ile 0,30,60,90 ve 120. dakikada OGTT veeş zamanlı insülin için kanları alındı. Olguların OGTT sonuçları ADA kriterlerine göre değerlendirildi. Bireyler daha sonra obez olan ve obez olmayan olarak 2 gruba ayrıldı. Bu gruplar aşağıda gösterilmiştir:

1. Prediyabet grubu obez olan
2. Prediyabet grubu obez olmayan
3. İnsulin dirençli grup obez olan
4. İnsulin dirençli grup obez olmayan
5. Diyabet grubu obez olan
6. Diyabet grubu obez olmayan

Çalışmada olguların açlık kan örnekleri kullanıldı. Ayrıca ek tüpe kan alınarak HbA1c yöntem karşılaştırılması için HbA1c düzeyleri 3 ayrı yöntem ile saptandı. Serum kanlarından GA için, serum ayrılarak, -80°C’de analiz gününe kadar saklandı. EDTA-K<sub>3</sub> tüpüne alınan örneklerden, eritrosit membran izolasyonu ve eritrosit membranında protein ölçümleri aynı gün içerisinde yapıldı. İzole edilen eritrosit membranları analiz gününe kadar -80°C’de saklandı, Sialik asit ölçümleri yapıldı. Açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri, OGTT (0, 30, 60, 90, 120 dk), insülin düzeyi (OGTT ile eş zamanlı insülin ölçümü: 0, 30, 60, 90, 120 dk), Tam kan sayımı,

CRP, sedimentasyon,  $Fe^{+2}$ , transferrin ve ferritin, idrarda mikroalbümin, KC enzimleri (ALT, AST, GGT, ALP), üre, kreatinin, TSH, HbA1c çalışıldı.

Tüm olguların demografik bilgileri sorgulandı ve not edildi (yaş, cinsiyet, var olan hastalık). Bel çevresi ölçümü, mezuro yardımı ile, WHO tarafından önerilen bel çevresi ölçüm noktası olan kosta alt kenarı ile spina iliaca anterior superior arasındaki mesafenin ortasından yapıldı. Olguların boy, kilo ve bel çevresi ölçümü kaydedildi. Olguların vücut kitle endeksi tanita değerlendirilmesiyle ( $VKI=kg/m^2$  formülüyle) hesaplandı. Olguların insülin direnci, ( $HOMA-IR=Açlık plazma glukozu (mg/dl) \times açlık plazma insülini (mikroünite/ml) / 405$  formülü kullanılarak) hesaplandı.

Kan örneklerinin analizleri, Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Laboratuvarı, Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda ve ENDOTEM Semt Polikliniğinin Biyokimya Laboratuvarında yapıldı. Gliko Albumin için kan örnekleri 4000 rpm'de 10 dakika sentrifüj edildikten sonra eppendorf tüplere, serumlara ayrılarak -80 C'de analiz gününe kadar saklandı. Tam kan numunelerinden, iyon değişim kromatografik HPLC yöntemi ile, Agilent 1100 Series cihazı (NGSP-sertifikalı), immünolojik yöntemle Roche Cobas 501 ve enzimatik yöntem ile Abbott c8000 cihazında HbA1c ölçümü yapıldı, sonuçlar % Hb olarak verildi. Açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri, OGTT Roche Cobas 501 cihazında spektrofotometrik yöntemi ile ölçüldü. İnsülin düzeyi OGTT ile eş zamanlı olarak Roche Cobas 600 ECLIA yöntemi ile ölçüldü (0, 30, 60, 90, 120 dakika). Tam kan sayımı Sysmex 2100 cihazında empedans, flowcell yöntemi ile ölçüldü. CRP Siemens BN II cihazında neflometrik yöntemi ile ölçüldü. Sedimentasyon THERMA LINEAR cihazında Wintrobe yöntemi ile ölçüldü. Serum  $Fe^{+2}$ , transferrin ve ferritin Roche Cobas 6000 cihazında ECLIA yöntem ile ölçüldü. İdrar mikroalbümini Roche Cobas 501 cihazında immüntürbidimetrik yöntemi ile ölçüldü. Serum KC enzimleri ALT, AST, GGT, ALP Roche Cobas 501 cihazında kinetik yöntemi ile ölçüldü. Serum üre düzeyi Roche Cobas 501 cihazında üreaz, kinetik yöntemi ile ölçüldü. Serum kreatinin düzeyi Roche Cobas 6000 cihazında Jaffe yöntemi ile ölçüldü. Serum TSH Roche Cobas 6000 ECLIA yöntemi ile ölçüldü. Serum GA, DIAZYME Glike Serum Protein Assay (GSP; Glycated Albumin) kiti kullanılarak,

Spektrofotometrik yöntem ile Cobas 501 cihazında çalışıldı. Serum sialik asit düzeyi florometrik yöntem ile ölçüldü (Denny ve ark 1983).

### 3.5.1. Sialik Asit Ölçüm Yöntemi

TSA düzeyi, Denny ve ark.'nın (1983) kullandıkları periodat / tiyobarbiturat yönteminde bazı modifikasyonlar yapılarak ölçüldü (137). Bu yöntemde 5 µL örnek hacmine 95 µL 0.05 mol/L H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> eklenerek (total hacim 0.1 mL) karışım 1 saat inkübasyonda tutulmaktadır. Biz ise başlangıçta bu hacimleri 10'ar kat arttırdık (50 µL+950 µL H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, total hacim 1 mL).

### 3.5.2. Ayıraçların Hazırlanması

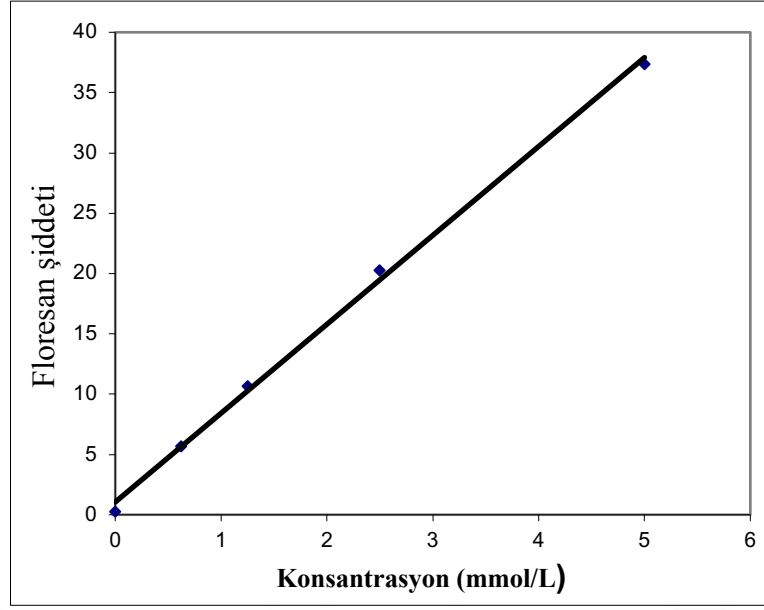
- A. 0.05 mol/L H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; 2.72mL H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> deiyonize su ile 1000 mL'ye tamamlanarak hazırlandı.
- B. 0.25 mol/L HCl; 2.08 mL HCl deiyonize su ile 100 mL'ye tamamlandı.
- C. 0.025 mol/L periodik asit; 0.596 g periodik asit tartılarak 100 mL 0.25 mol/LHCl içerisinde çözüldü.
- D. 50 g/L Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-5H<sub>2</sub>O; 5 g Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-5H<sub>2</sub>O tartılarak 100 mL'ye tamamlandı.
- E. 0.1 mol/L pH 5.5-7 tiyobarbütirik asit; 1.44 g 2-tiyobarbütirik asit tartılıp deiyonize suda çözüldü. 1 mol/L NaOH ile pH 5.5-7 aralığında ayarlanarak toplam hacim 100 mL'ye tamamlandı.
- F. 1-butanol / HCl (95/5 v/v); 950 mL 1-butanol 50 mL HCl ile karıştırıldı.

### 3.5.3. Çalışmanın Basamakları

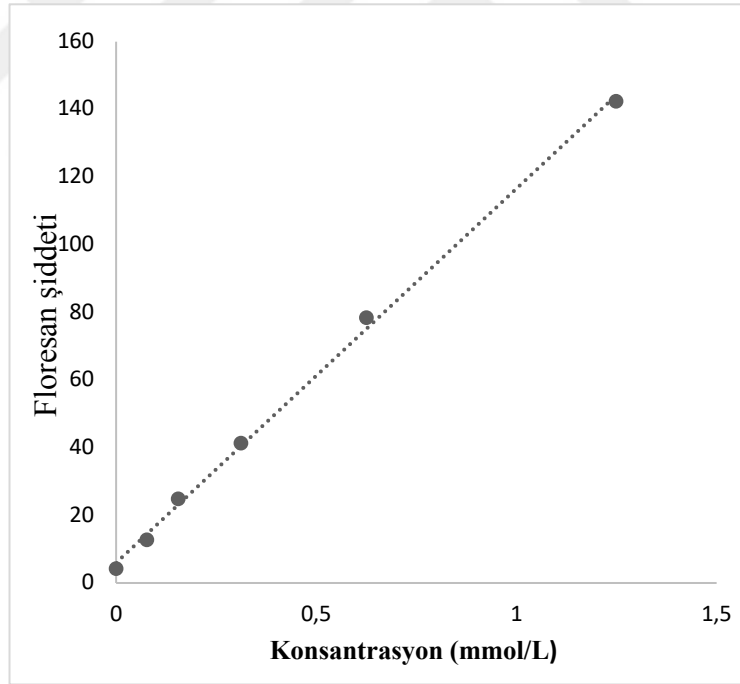
1. -80°C'de saklanan serum örnekleri oda sıcaklığında bekletilerek çözüldü, vorteks karıştırıcı ile karıştırıldı.
2. 50 µL seruma 0.95 mL 0.05 mol/LH<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> eklenerek 80°C de 1 saat inkübasyonda tutuldu.
3. Karışımdan 25 µL alınarak başka bir tüpe aktarıldı.
4. Üzerine 250 µL, 0.25 mol/LHCl içerisinde 0.025 mol/L periodik asit eklendi.

5. 37°C’de 30 dakika inkübasyonda tutuldu.
6. Üzerine 250 µL, Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-5H<sub>2</sub>O eklenip sarı renk kayboluncaya kadar acilen karıştırıldı.
7. 1.25 mL tiyobarbitürik asit eklendi.
8. Tüpler kapatılarak kaynar su banyosunda 15 dakika tutuldu.
9. Tüpler oda sıcaklığında soğutuldu.
10. %5 HCl (v/v) içeren 2.2 mL 1-butanol eklendi.
11. Vorteks karıştırıcı ile iyice karıştırıldıktan sonra 400 g’de 10 dakika santrifüj edilerek renk butanol tabakasına çekildi .
12. Butanol tabakası, interferansa neden olan herhangi bir floresan materyalden ve ışık saçılımına neden olan türbiditeden sakınmak için dikkatlice ayrıldı.
13. Eksitasyon dalga boyu 550 nm, emisyon dalga boyu 570 nm’de ve slit aralığı 10 nm’ye ayarlanarak spektroflorete ölçüldü.
14. Her çalışmada 0.0, 0.625, 1.25, 2.5 ve 5.0 mmol/L konsantrasyonlarda NANA içeren standartlar hazırlandı ve benzer prosedürle çalışılarak okutuldu.
15. Kalibrasyon grafiğı çizildi.TSA konsantrasyonu, numunelerden elde edilen floresan şiddeti değerlerine yakın standart üzerinden aşağıdaki formülle hesaplandı.

$$\text{TSA konsantrasyonu} = (\Delta F_{\text{örnek}} / \Delta F_{\text{Standart}}) \times \text{standart konsantrasyonu}$$



Şekil 3.1. Serum TSA ölçümü kalibrasyon grafiği.



Şekil. 3.2. EMSA ölçümü kalibrasyon grafiği.

### 3.5.4. İstatistiksel Analizler

Çalışmada incelenen sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks normallik testi ile incelendi. Değişkenlerin tanımlayıcı istatistiklerinin gösteriminde ortalama  $\pm$  standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerleri kullanıldı. Kategorik değişkenlerde sayı ve yüzde verildi.

ROCHE Cobas, ABOTT ve HPLC yöntemleri ile elde edilen HbA1c değerlerinin uyumlu olup olmadığı iki yönlü karma etkili model, tek ölçüm, mutlak uyum Sınıf İçi Korelasyon Katsayısı (SKK) ile değerlendirildi. SKK katsayısının 0.50' nin altında olması “zayıf”, 0.51-0.75 aralığında olması “orta”, 0.76-0.90 aralığında olması “iyi”, 0.90' nın üzerinde olması ise “mükemmel” uyum olarak değerlendirildi (138).

VKİ ile HbA1c (HPLC) ve Glikozile albumin (GA) arasındaki korelasyon Spearman Rho korelasyon katsayısı ile incelendi. Bağımsız iki grupta sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U, ikiden çok bağımsız grupta ise Kruskal Wallis testinden yararlanıldı. Kategorik değişkenlerde Pearson Korelasyon testi sonucu verildi.

GA ile her bir sınıfın ayırt edilebilirliği için kesim noktalarının belirlenmesinde R programında “HUM” paketinden yararlanıldı (139). GA için belirlenen ve HbA1c için belirtilen kesim noktalarına göre 3\*3' lük çapraz tablolardan gruplar için Doğru Sınıflama Oranları (DSO) ve %95 güven aralıkları elde edilmiştir. Hesaplanan DSO1 değeri insülin direnci olanları (seçicilik), DSO2 oranı prediyabetleri (orta sınıf oranı), DSO3 ise diyabet hastalarını (duyarlılık) belirleme oranlarıdır. GA ve HbA1c' nin birlikte kullanılması durumunda sınıfları belirleme becerisinin belirlenmesinde sıralı logistik model kullanıldı. Model sonucunda belirlenen sınıflara göre DSO ve %95 güven sınırları hesaplandı. Mc Nemar bowker test ile değişkenler tarafından belirlenen doğru sınıflama oranlarının karşılaştırılması gerçekleştirildi.

İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) ve MS-Excel 2007 programları kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmada yer alan 126 hastanın tanımlayıcı bilgileri Tablo 4.1’ de sunulmuştur. Hastaların %57.1’ i kadın, %56.3’ ü obezdir. Diyabet hastası 63 kişinin diyabet tipi Tip2’dir.

Glukoz ortancası 110.0 mg/dl (min= 65.0 mg/dl; maks= 322.0 mg/dl) olarak elde edilmiştir. Yapılan sınıflandırma sonucunda Glukoz değeri 100 mg/dl’ ün altında olan 48 (%38.1), 101-125 mg/dl arasında olan 39 (%31.0) ve 125 mg/dl’ den büyük olan 39 (%31.0) hasta bulunmaktadır.

**Tablo 4.1.** Hastalara ait tanımlayıcı bilgiler.

| Değişken        | n (%)     | Değişken          | Ort±SS     | Ortanca (min; maks) |
|-----------------|-----------|-------------------|------------|---------------------|
| Cinsiyet        |           | Yaş               | 47.6±12.9  | 49 (18; 76)         |
| Kadın           | 72 (57.1) | BMI               | 32.0±6.0   | 30.5 (19.6; 50.8)   |
| Obezite         |           | Glukoz            | 124.1±48.0 | 110 (65; 322)       |
| Nonobez         | 55 (43.7) | Tokluk kan şekeri | 165.8±85.9 | 135 (60; 521)       |
| Obez            | 71 (56.3) |                   |            |                     |
| Diyabet         |           |                   |            |                     |
| İnsulin direnci | 32 (25.4) |                   |            |                     |
| Pre diyabet     | 31 (24.6) |                   |            |                     |
| Diyabet         | 63 (50.0) |                   |            |                     |

Hastaların 0. dk OGTT ortancası 96 (26; 160), insülin değeri ortancası 11.58 (1.36; 41.31) olarak elde edilmiştir. Belirlenen 30., 60., 90. ve 120. dk ölçüm değerlerine ait tanımlayıcılar Tablo 4.2’ de belirtildiği gibidir.

**Tablo 4.2.** Hastaların 0-120. dk OGTT (mg/dl) ve insülin (mikroU/ml)değerleri.

|         | OGTT (n=53) |                     | İnsülin (n= 54) |                       |
|---------|-------------|---------------------|-----------------|-----------------------|
|         | Ort±SS      | Ortanca (min; maks) | Ort±SS          | Ortanca (min; maks)   |
| 0. dk   | 97.4±20.1   | 96 (26; 160)        | 13.19±8.12      | 11.58 (1.36; 41.31)   |
| 30. dk  | 162.2±37.8  | 159 (108; 272)      | 68.30±55.57     | 49.56 (6.99; 247.70)  |
| 60. dk  | 174.8±54.2  | 174 (66; 297)       | 107.03±78.00    | 93.87 (3.97; 335.70)  |
| 90. dk  | 148.9±59.7  | 140 (39; 344)       | 91.72±58.42     | 79.10 (7.47; 278.30)  |
| 120. dk | 117.7±44.0  | 116 (38; 296)       | 55.93±36.08     | 49.44 (11.10; 181.00) |

Çalışma kapsamında elde edilen bazı değişkenlere ait tanımlayıcılar Tablo 4.3.’te sunulmuştur. Bireylerin İnsülin resistance ortancası 2.60 (min= 0.27; maks= 9.33)’tür.

**Tablo 4.3.** Hastalara ait belirtilen değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri.

|                         | n   | Ort±SS        | Ortanca (min; maks)    |
|-------------------------|-----|---------------|------------------------|
| İnsulin direnci (>2.5)  | 52  | 3.09±1.99     | 2.60 (0.27; 9.33)      |
| Matsuda indeksi         | 52  | 0.0034±0.0103 | 0.0013(0.0001; 0.0746) |
| CRP(mg/dl)              | 126 | 5.21±5.03     | 3.14 (1.50; 35.00)     |
| Sedimentasyon(mm /saat) | 117 | 18.4±15.0     | 15 (3; 80)             |
| Demir(mcg/dl)           | 124 | 80.8±32.0     | 75 (19; 191)           |
| Transferrin(g/l)        | 116 | 2.59±0.45     | 2.53 (1.24; 3.96)      |
| Ferritin (ng/ml)        | 117 | 85.30±72.26   | 65.00 (5.19; 421.70)   |
| ALT (U/L)               | 126 | 24.4±12.6     | 20 (7; 71)             |
| AST (U/L)               | 126 | 20.0±7.6      | 18 (10; 65)            |
| GGT (U/L)               | 124 | 30.0±19.9     | 23.5 (6.0; 130.0)      |
| ALP (U/L)               | 124 | 78.1±20.2     | 76 (39; 142)           |
| ÜRE (mg/dl)             | 125 | 29.50±9.75    | 28.5 (11.0; 91.0)      |
| Kreatinin (mg/dl)       | 126 | 0.76±0.18     | 0.80 (0.40; 1.90)      |
| TSH(µU/ml)              | 126 | 2.40±1.47     | 2.04 (0.46; 10.70)     |

Hastaların HbA1c HPLC ortancası %5.88 (min= %3.96; mak= %11.4) olarak elde edilmiştir (Tablo 4.4). HbA1c değerinin değerlendirilmesinde kullanılan ROCHE Cobas, ABOTT ve HPLC yöntemleri arasında uyumu değerlendirmek amacıyla hesaplanan SKK değeri 0.842 (%95 GA: 0.599; 0.923) olarak elde edilmiştir (p<0.001). Yöntemler arasında iyi uyum olduğu belirlenmiştir. Yöntemler

arasında ikili karşılaştırma ile elde edilen uyum katsayıları sırası ile ROCHE Cobas - ABOTT için 0.826 (%95 GA: 0.386; 0.928); ROCHE Cobas - HPLC için 0.916 (%95 GA= 0.875; 0.943); ABOTT – HPLC için 0.773 (-0.006; 0.925) olarak elde edilmiştir.

**Tablo 4.4.** Hastalara ait belirtilen değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri.

| HbA1c (%)   | Tanımlayıcılar |                     | 3 yöntemden elde edilen ölçümler arası uyum |                       |
|-------------|----------------|---------------------|---------------------------------------------|-----------------------|
|             | Ort±SS         | Ortanca (min; maks) | SKK (%95 GA)*                               | F; p                  |
| ROCHE Cobas | 6.43±1.68      | 5.99 (4.21; 13.01)  | 0.842<br>(0.599; 0.923)                     | F= 31.365;<br>p<0.001 |
| ABOTT       | 7.04±1.19      | 6.80 (5.19; 11.42)  |                                             |                       |
| HPLC        | 6.25±1.44      | 5.88 (3.96; 11.45)  |                                             |                       |

\* SKK (%95 GA): İki yönlü karma etki, tek ölçüm, mutlak uyum Sınıf içi korelasyon katsayısı (%95 güven aralığı)

Hastaların serum glikozile albumin ortancası 302.4 (min= 174.5; maks= 1116.0)' dir (Tablo 4.5).

**Tablo 4.5.** Hastalara ait belirtilen değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri (n= 126).

|                                  | Ort±SS      | Ortanca (min; maks)   |
|----------------------------------|-------------|-----------------------|
| Serum Glikolize Albumin (mmol/l) | 336.1±140.2 | 302.4 (174.5; 1116.0) |
| Albumin(g/dl)                    | 4.64±0.31   | 4.65 (3.51; 5.41)     |
| Glikolize albumin (%)            | 16.57±5.68  | 14.74 (10.01; 48.07)  |
| Serum sialik asit (mmol/l)       | 6.441±5.255 | 5.118 (0.373; 35.268) |
| WBC (k/UL)                       | 7.38±1.82   | 7.18 (3.64; 14.03)    |
| RBC (m/UL)                       | 5.22±0.44   | 5.18 (4.20; 6.95)     |
| HGB (g/dl)                       | 14.6±1.4    | 14.6 (9.2; 17.5)      |
| HCT (%)                          | 44.0±3.5    | 44.0 (32.3; 50.6)     |
| MCV (fl)                         | 82.4±11.3   | 84.5 (25.1; 101.2)    |
| PLT (k/UL)                       | 279.4±67.2  | 274 (137; 513)        |
| İdrarda mikroalbumin (mg/dl)     | 2.5±6.9     | 0.9 (0.0; 64.9)       |

VKİ ile HbA1c HPLC arasındaki 0.065' lik pozitif yönlü korelasyon ve Glikozile albumin ile -0.129' luk negatif korelasyon istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi (sırasıyla,  $p= 0.468$  ve  $p= 0.149$ ).

Nonobez ve obez bireylerin cinsiyet dağılımında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık olduğu belirlendi ( $\chi^2= 14.329$ ;  $p<0.001$ ). Nonobezlerin %38.2' si ( $n= 21$ ), obezlerin % 71.8' i ( $n= 51$ ) kadındır (Tablo 4.6). VKİ kategorilerinde yaş ortancası benzerdir ( $Z= -0.342$ ;  $p= 0.733$ ). Nonobezlerde yaş ortancası 49.5 (min= 18; maks= 76) yıl, obezlerde yaş ortancası 49.0 (min= 18; maks= 71) yıl' dır.

Diyabet gruplarında dağılım benzerdir ( $\chi^2= 0.164$ ;  $p= 0.921$ ). VKİ ve bel çevresi değerleri obez olanlarda anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (sırasıyla,  $Z= -9.605$ ;  $p<0.001$  ve  $Z= -8.156$ ;  $p<0.001$ ). Obez ve nonobezlerde Glukoz ve tokluk kan şekeri değerleri farklılık göstermemektedir ( $p>0.05$ ).

**Tablo 4.6.** VKİ kategorilerine göre bireylerin değerlerinin karşılaştırması.

|                                 | Toplam                  | Nonobez                 | Obez                    | Test istatistiği* |        |
|---------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------|--------|
|                                 | Ortanca (min; maks)     | Ortanca (min; maks)     | Ortanca (min; maks)     | $\chi^2$ ; Z      | p      |
| Cinsiyet n(%)                   |                         |                         |                         |                   |        |
| Erkek                           | 54 (42.9)               | 34 (61.8)               | 20 (28.2)               | 14.329            | <0.001 |
| Kadın                           | 72 (57.1)               | 21 (38.2)               | 51 (71.8)               |                   |        |
| Diyabet n(%)                    |                         |                         |                         |                   |        |
| İnsülin direnci                 | 32 (25.4)               | 13 (23.6)               | 19 (26.8)               | 0.164             | 0.921  |
| Pre diyabet                     | 31 (24.6)               | 14 (25.5)               | 17 (23.9)               |                   |        |
| Diyabet                         | 63 (50.0)               | 28 (50.9)               | 35 (49.3)               |                   |        |
| Yaş                             | 49 (18; 76)             | 49.5 (18; 76)           | 49 (18; 71)             | -0.342            | 0.733  |
| VKİ(kg/m <sup>2</sup> )         | 30.5 (19.6; 50.8)       | 27.4 (19.6; 29.8)       | 35.1 (29.9; 50.8)       | -9.605            | <0.001 |
| Bel çevresi (cm)                | 103.5 (61; 139)         | 96 (61; 107)            | 111 (90; 139)           | -8.156            | <0.001 |
| Glukoz(mg/dl)                   | 110 (65; 322)           | 109 (65; 322)           | 112 (73; 320)           | -1.279            | 0.201  |
| Tokluk kan şekeri (mg/dl)       | 135 (60; 521)           | 141 (71; 521)           | 133 (60; 414)           | -0.620            | 0.535  |
| İnsülin direnci(>2.5)           | 2.60 (0.27; 9.33)       | 2.49 (0.27; 7.35)       | 2.84 (0.45; 9.33)       | -1.465            | 0.143  |
| Matsuda indeks                  | 0.0013 (0.0001; 0.0746) | 0.0018 (0.0001; 0.0746) | 0.0011 (0.0001; 0.0096) | -1.575            | 0.115  |
| CRP (mg/dl)                     | 3.14 (1.50; 35.00)      | 3.14 (1.5; 22.2)        | 3.3 (2; 35)             | -2.078            | 0.038  |
| Sedimentasyon(mm/saat)          | 15 (3; 80)              | 12.5 (4; 47)            | 15 (3; 80)              | -1.581            | 0.114  |
| Demir(mcg/dl)                   | 75 (19; 191)            | 88.5 (21; 191)          | 69.5 (19; 185)          | -3.019            | 0.003  |
| Transferrin (mg/dl)             | 2.53 (1.24; 3.96)       | 2.43 (1.24; 3.77)       | 2.56 (1.47; 3.96)       | -1.806            | 0.071  |
| Ferritin (ng/ml)                | 65.00 (5.19; 421.70)    | 64.77 (13.52; 309.5)    | 65.11 (5.19; 421.7)     | -0.650            | 0.516  |
| ALT(U/L)                        | 20 (7; 71)              | 20 (7; 65)              | 20 (10; 71)             | -0.987            | 0.324  |
| AST (U/L)                       | 18 (10; 65)             | 18 (11; 65)             | 19 (10; 42)             | -1.562            | 0.118  |
| GGT (U/L)                       | 23.5 (6.0; 130.0)       | 20 (6; 90)              | 25 (12; 130)            | -1.521            | 0.128  |
| ALP (U/L)                       | 76 (39; 142)            | 73.5 (39; 132)          | 77.5 (44; 142)          | -0.426            | 0.670  |
| ÜRE (mg/dl)                     | 28.5 (11.0; 91.0)       | 29 (14; 91)             | 27.5 (11; 53)           | -0.650            | 0.516  |
| Kreatinin (mg/dl)               | 0.80 (0.40; 1.90)       | 0.76 (0.51; 1.86)       | 0.74 (0.41; 1.12)       | -1.821            | 0.069  |
| TSH(Uiu/mL)                     | 2.04 (0.46; 10.70)      | 1.84 (0.6; 10.7)        | 2.11 (0.46; 8.6)        | -0.199            | 0.842  |
| HbA1c                           |                         |                         |                         |                   |        |
| ROCHECobas (%)                  | 5.99 (4.21; 13.01)      | 5.69 (4.73; 13.01)      | 6.18 (4.21; 11.83)      | -1.119            | 0.263  |
| HbA1c ABOTT (%)                 | 6.80 (5.19; 11.42)      | 6.56 (5.47; 10.74)      | 6.91 (5.19; 11.42)      | -1.663            | 0.096  |
| HbA1c HPLC (%)                  | 5.88 (3.96; 11.45)      | 5.76 (4.27; 10.35)      | 6.01 (3.96; 11.45)      | -1.552            | 0.121  |
| Serum Glikolize Albumin(mmol/l) | 302.4 (174.5; 1116.0)   | 302.4 (187.3; 1116)     | 302.4 (174.5; 856)      | -0.497            | 0.619  |
| Albumin (g/dl)                  | 4.65 (3.51; 5.41)       | 4.68 (4.12; 5.41)       | 4.63 (3.51; 5.36)       | -1.065            | 0.287  |
| Glikolize albumin (%)           | 14.74 (10.01; 48.07)    | 15.03 (10.35; 48.07)    | 14.61 (10.01; 38.43)    | -0.401            | 0.688  |
| Serum sialik asit (mmol/l)      | 5.118 (0.373; 35.268)   | 5.02 (0.4; 21.35)       | 5.23 (0.37; 35.27)      | -0.526            | 0.599  |
| WBC (k/UI)                      | 7.18 (3.64; 14.03)      | 6.56 (3.64; 11.65)      | 7.41 (3.88; 14.03)      | -2.460            | 0.014  |
| RBC (m/UI)                      | 5.18 (4.20; 6.95)       | 5.24 (4.21; 6.12)       | 5.11 (4.2; 6.95)        | -2.088            | 0.037  |
| HGB (g/dl)                      | 14.6 (9.2; 17.5)        | 15.2 (11.4; 17.2)       | 14.1 (9.2; 17.5)        | -3.752            | <0.001 |
| HCT (%)                         | 44.0 (32.3; 50.6)       | 45.3 (34.9; 50.3)       | 43 (32.3; 50.6)         | -3.067            | 0.002  |
| MCV (fl)                        | 84.5 (25.1; 101.2)      | 84.7 (25.1; 101.2)      | 84.2 (28; 94.8)         | -0.374            | 0.708  |
| PLT (k/UI)                      | 274 (137; 513)          | 261 (166; 420)          | 292 (137; 513)          | -1.847            | 0.065  |
| İdrarda mikroalbumin (mg/dl)    | 0.9 (0.0; 64.9)         | 0.7 (0.01; 26.6)        | 1 (0.2; 64.9)           | -2.128            | 0.033  |

\*Sayısal değişkenler için Mann Whitney U testi (Z), kategorik değişkenler için Pearson ki kare testi ( $\chi^2$ )

sonucu verildi.

Diyabet kategorilerinde cinsiyet dağılımı benzerdir ( $p= 0.131$ ). Yaş dağılımı farklılık göstermektedir ( $p<0.001$ ). Diyabet ve prediyabet hastalarının yaş ortancası insülin direnci olanlardan anlamlı düzeyde yüksek iken ( $p<0.05$ ), prediyabet ile diyabet arasında fark bulunmamıştır ( $p<0.05$ ) (Tablo 4.7).

GA ortancası insülin direnci olanlarda %12.36 (min= %10.01; maks= %15.28), prediyabetlerde %13.86 (%11.03; %17.83) ve diyabetlerde ise %18.08 (%12.73; %48.07) olarak elde edilmiştir ( $\chi^2= 71.478$ ;  $p<0.001$ ). Yapılan ikili karşılaştırma sonucunda; insülin direnci ile prediyabetler arasında GA açısından anlamlı düzeyde fark bulunamazken ( $p>0.05$ ), Diyabet hastalarında GA değerlerinin insülin direnci olanlardan ve prediyabeti olanlardan anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir ( $p<0.05$ ).

**Tablo 4.7.** Diyabet kategorilerine göre bireylerin değerlerinin karşılaştırması.

|                                  | İnsulin direnci                       | Prediyaabet                          | Diyabet                              | Test istatistiği* |                  |
|----------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|-------------------|------------------|
|                                  | Ortanca (min; maks)                   | Ortanca (min; maks)                  | Ortanca (min; maks)                  | Z, $\chi^2$       | p                |
| Cinsiyet n(%)                    |                                       |                                      |                                      |                   |                  |
| Erkek                            | 9 (28.1)                              | 16 (51.6)                            | 29 (46.0)                            | 4.066             | 0.131            |
| Kadın                            | 23 (71.9)                             | 15 (48.4)                            | 34 (54.0)                            |                   |                  |
| Yaş                              | 34 (18; 63) <sup>a</sup>              | 48 (32; 71) <sup>b</sup>             | 53 (37; 76) <sup>b</sup>             | 30.904            | <b>&lt;0.001</b> |
| VKİ (kg/m <sup>2</sup> )         | 33.95 (24.3; 45)                      | 30.4 (21.9; 47.7)                    | 30.2 (19.6; 50.8)                    | 3.876             | 0.144            |
| Bel çevresi (cm)                 | 106 (80; 132)                         | 102 (86; 127)                        | 103 (61; 139)                        | 1.371             | 0.504            |
| Glukoz (mg/dl)                   | 89 (65; 116) <sup>a</sup>             | 103 (80; 137) <sup>b</sup>           | 138 (89; 322) <sup>c</sup>           | 70.189            | <b>&lt;0.001</b> |
| Tokluk kan şekeri (mg/dl)        | 100 (68; 151) <sup>a</sup>            | 117 (60; 200) <sup>a</sup>           | 215 (75; 521) <sup>b</sup>           | 63.350            | <b>&lt;0.001</b> |
| İnsulin direnci(>2.5)            | 2.53 (0.27; 8.57)                     | 2.84 (0.59; 9.33)                    | -                                    | 1.987             | 0.159            |
| Matsuda indeks                   | 0.0015<br>(0.0002; 0.0746)            | 0.0009<br>(0.0001; 0.0075)           | -                                    | 2.310             | 0.129            |
| CRP(mg/dl)                       | 3.14 (2.4; 22.2)                      | 3.11 (1.5; 11.8)                     | 3.14 (2; 35)                         | 2.373             | 0.305            |
| Sedimentasyon (mm/saat)          | 15 (5; 80)                            | 10 (4; 47)                           | 15 (3; 80)                           | 3.051             | 0.217            |
| Demir (mg/dl)                    | 73 (31; 191)                          | 71 (21; 140)                         | 77 (19; 187)                         | 2.065             | 0.356            |
| Transferrin (g/l)                | 2.62 (1.47; 3.59)                     | 2.52 (1.87; 3.77)                    | 2.45 (1.24; 3.96)                    | 0.584             | 0.747            |
| Ferritin (ng/ml)                 | 51.13 (10.52; 248.2)                  | 64.83 (7.68; 421.7)                  | 69.97 (5.19; 290)                    | 1.712             | 0.425            |
| ALT (U/l)                        | 22 (7; 71)                            | 17 (10; 41)                          | 22 (9; 71)                           | 2.624             | 0.269            |
| AST (U/l)                        | 19 (11; 41)                           | 18 (12; 30)                          | 18 (10; 65)                          | 1.250             | 0.535            |
| GGT (U/l)                        | 20.5 (7; 130) <sup>a, b</sup>         | 19 (6; 88) <sup>a</sup>              | 27 (12; 90) <sup>b</sup>             | 7.480             | <b>0.024</b>     |
| ALP (U/l)                        | 75 (50; 117)                          | 81 (39; 132)                         | 73 (44; 142)                         | 1.136             | 0.567            |
| ÜRE (mg/dl)                      | 26.6 (14; 46) <sup>a</sup>            | 26.5 (14; 91) <sup>a, b</sup>        | 30 (11; 56) <sup>b</sup>             | 8.862             | <b>0.012</b>     |
| Kreatinin (mg/dl)                | 0.74 (0.49; 1.05)                     | 0.82 (0.51; 1.86)                    | 0.74 (0.41; 1.1)                     | 2.654             | 0.265            |
| TSH (Uiu/mL)                     | 2.65 (1.03; 8.6) <sup>a</sup>         | 1.61 (0.46; 5.49) <sup>b</sup>       | 1.9 (0.62; 10.7) <sup>a, b</sup>     | 7.497             | <b>0.024</b>     |
| HbA1c ROCHECobas (%)             | 5.09 (4.21; 6.18) <sup>a</sup>        | 5.48 (4.59; 7.58) <sup>a</sup>       | 7.1 (4.8; 13.01) <sup>b</sup>        | 67.548            | <b>&lt;0.001</b> |
| HbA1c ABOTT (%)                  | 6.04 (5.19; 7.12) <sup>a</sup>        | 6.43 (5.93; 7.45) <sup>b</sup>       | 7.38 (5.71; 11.42) <sup>c</sup>      | 61.791            | <b>&lt;0.001</b> |
| HbA1c HPLC (%)                   | 5.34 (3.96; 6.66) <sup>a</sup>        | 5.39 (4.46; 7) <sup>a</sup>          | 6.87 (4.49; 11.45) <sup>b</sup>      | 55.094            | <b>&lt;0.001</b> |
| Serum Glikozile Albumin (mmol/l) | 237.25<br>(180.8; 304.2) <sup>a</sup> | 270.6<br>(174.5; 373.1) <sup>a</sup> | 366.3<br>(244.1; 1116) <sup>b</sup>  | 71.388            | <b>&lt;0.001</b> |
| Albumin (g/l)                    | 4.69 (4.16; 5.36)                     | 4.63 (3.51; 5.32)                    | 4.63 (4.12; 5.41)                    | 0.454             | 0.797            |
| Glikolize Albumin (%)            | 12.36<br>(10.01; 15.28) <sup>a</sup>  | 13.86<br>(11.03; 17.83) <sup>a</sup> | 18.08<br>(12.73; 48.07) <sup>b</sup> | 71.478            | <b>&lt;0.001</b> |
| Serum sialik asit (mmol/l)       | 5.08 (1.45; 8.65)                     | 5.12 (1.54; 16.28)                   | 5.02 (0.37; 35.27)                   | 0.497             | 0.780            |
| WBC (k/UL)                       | 7.17 (4.33; 10.84)                    | 7.45 (3.88; 11.65)                   | 7.12 (3.64; 14.03)                   | 0.355             | 0.837            |
| RBC (m/UL)                       | 5.31 (4.48; 6.21)                     | 5.11 (4.21; 6.02)                    | 5.21 (4.2; 6.95)                     | 2.437             | 0.296            |
| HGB (g/dl)                       | 14.55 (12.4; 17.5)                    | 14.7 (11.4; 17)                      | 14.5 (9.2; 17.2)                     | 0.045             | 0.978            |
| HCT (%)                          | 44.8 (37.5; 50.6)                     | 44.03 (34.9; 50.3)                   | 43.8 (32.3; 49.5)                    | 1.660             | 0.436            |
| MCV (fl)                         | 84.15 (74.8; 94.8)                    | 85.2 (28.7; 90.4)                    | 84.2 (25.1; 101.2)                   | 0.255             | 0.880            |
| PLT (k/UL)                       | 291.5 (160; 420)                      | 267 (137; 413)                       | 264 (166; 513)                       | 0.662             | 0.718            |
| İdrarda mikroalbumin (mg/dl)     | 0.7 (0.1; 4.2)                        | 1 (0.1; 29.2)                        | 1 (0.01; 64.9)                       | 2.590             | 0.274            |

\*Sayısal değişkenler için Kruskal Wallis testi ( $\chi^2$ ), Mann Whitney U testi (Z), kategorik değişkenler için Pearson ki kare testi ( $\chi^2$ ) sonucu verildi.

Bireylerden elde edilen HbA1c-HPLC değeri <%5.7 ise “insulin direnci”, %5.7-6.4 arasında ise “prediyabet”,  $\geq$ %6.5 ise “diyabet” olarak sınıflandırılmıştır(140).Yapılan analiz sonucunda GA değeri <%12.81 ise “insulin direnci”, %12.81-16.06 arasında ise “prediyabet”,  $\geq$ %16.07 ise “diyabet” olarak belirlenmiştir. HbA1c+GA için sınıflar logistik regresyon modeli yardımı ile belirlenmiştir. Belirlenen sınıflarda doğru sınıflama oranları Tablo 4.8.’ de verilmiştir.

Mc Nemar bowker testi sonucunda p değeri <0.05 olan değişkenlerde hastalık tanısı sınıflamaları ile bilinen durum arasında uyum olmadığı anlaşılmaktadır. Gerçek durum ile uyumun toplamda HbA1c+GA bir arada kullanıldığında elde edildiği görülmektedir. Nonobez grupta her 3 durum için de uyum yokken ( $p < 0.05$ ), Obez grubunda her 3 durum içinde belirlenen sınıflar ile gerçek durum arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde uyum olduğu belirlenmiştir ( $p > 0.05$ ).

**Tablo 4.8.** HbA1c(%), GA(%) ve HbA1c(%) + GA(%) tarafından elde edilen doğru sınıflama oranları.

|         |          | Normal                         | Prediyabet                            | Diyabet                     | P*     |
|---------|----------|--------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|--------|
|         |          | Seçicilik<br>DSO 1 (%95<br>GA) | Orta sınıf oranı<br>DSO 2 (%95<br>GA) | Duyarlılık<br>DSO3 (%95 GA) |        |
| Toplam  | HbA1c    | 81.3 (67.7; 94.8)              | 29.0 (13.1; 45.0)                     | 58.7 (46.6; 70.9)           | <0.001 |
|         | GA       | 62.5 (45.7; 79.3)              | 74.2 (58.8; 89.6)                     | 74.6 (63.9; 85.4)           | 0.010  |
|         | HbA1c+GA | 62.5 (45.7; 79.3)              | 71.0 (55.0; 86.9)                     | 76.2 (65.7; 86.7)           | 0.057  |
| Nonobez | HbA1c    | 84.6 (65.0; 99.9)              | 28.6 (4.9; 52.2)                      | 42.9 (24.5; 61.2)           | 0.002  |
|         | GA       | 38.5 (12.0; 64.9)              | 64.3 (39.2; 89.4)                     | 67.9 (50.6; 85.2)           | 0.037  |
|         | HbA1c+GA | 38.5 (12.0; 64.9)              | 64.3 (39.2; 89.4)                     | 60.7 (42.6; 78.8)           | 0.017  |
| Obez    | HbA1c    | 78.9 (60.6; 97.3)              | 29.4 (7.8; 51.1)                      | 71.4 (56.5; 86.4)           | 0.053  |
|         | GA       | 78.9 (60.6; 97.3)              | 82.4 (64.2; 99.9)                     | 80.0 (66.8; 93.3)           | 0.155  |
|         | HbA1c+GA | 78.9 (60.6; 97.3)              | 76.5 (56.3; 96.6)                     | 88.6 (78.0; 99.1)           | 0.940  |

\*Mc Nemar bowker test sonucu.

Yalnız ve birlikte kullanımları durumunda doğru sınıflama oranlarının karşılaştırılması sonucu Tablo 4.9. da ve Şekil 4.1.’ de verilmiştir. Toplamda yalnızca GA kullanıldığında elde edilen sınıflama ile HbA1c+Ga kullanıldığında elde edilen sınıflamanın benzer olduğu belirlenmiştir ( $p = 0.317$ ).

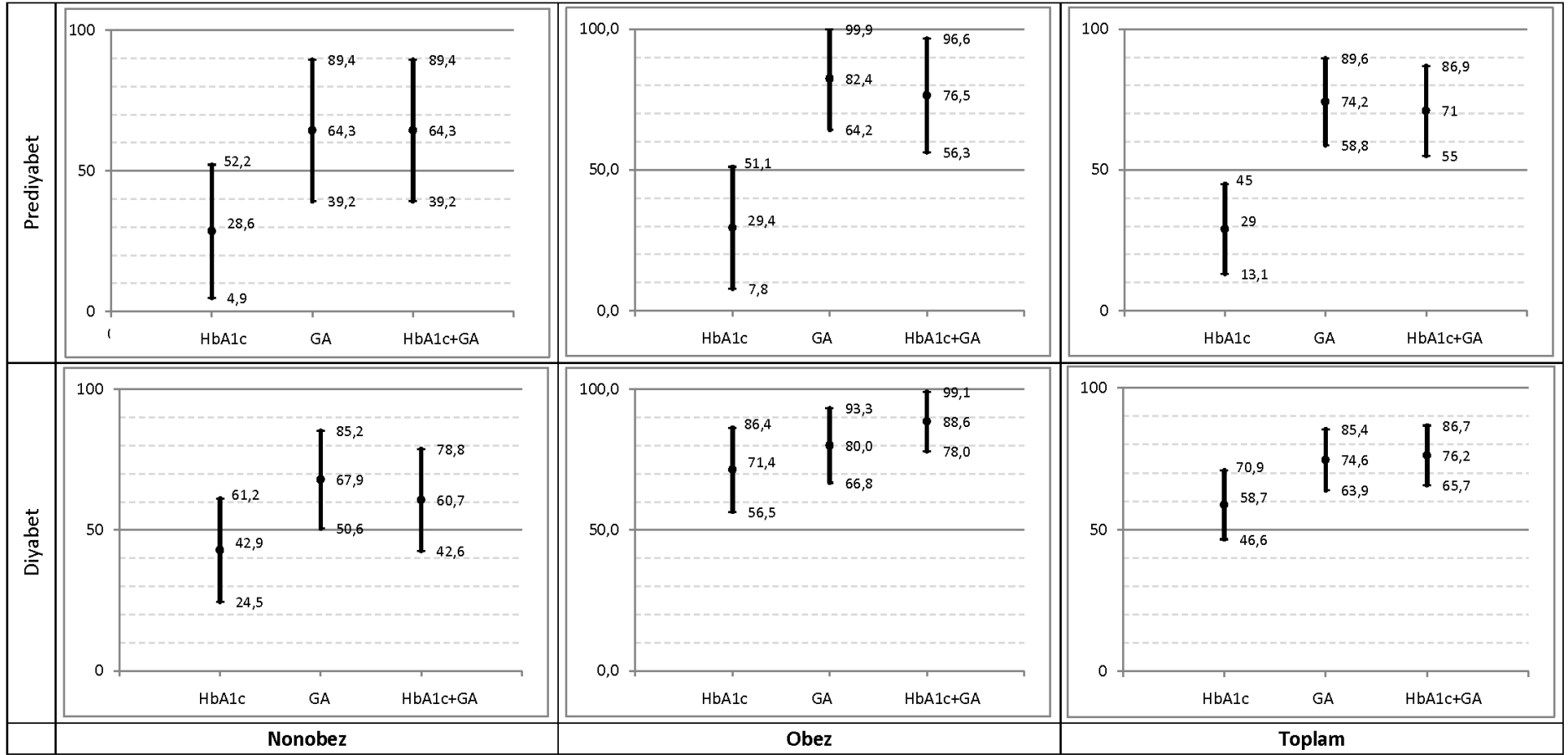
**Tablo 4.9.** HbA1c(%), GA(%) ve HbA1c(%) + GA(%) tarafından elde edilendoğru sınıflama oranlarının VKİ gruplarında karşılaştırılması\*.

|         | HbA1c - GA | HbA1c - HbA1c+GA | GA - HbA1c+GA |
|---------|------------|------------------|---------------|
|         | p          | p                | p             |
| Toplam  | <0.001     | <0.001           | 0.317         |
| Nonobez | <0.001     | <0.001           | 0.317         |
| Obez    | 0.064      | 0.003            | 0.025         |

\*Mc Nemar bowker test sonucu.

Yalnızca HbA1c veya HbA1c ve GA tarafından belirlenen prediyabetlilerin sayısı 9, yalnızca GA tarafından belirlenen prediyabetlilerin sayısı 16, benzer şekilde diyabetlilerin sayısı sırasıyla 37 ve 14' tür (Tablo 4.10).

Yalnızca HbA1c veya HbA1c ve GA tarafından belirlenen prediyabet hastaları ile yalnızca GA tarafından belirlenen prediyabet hastalarının özellikleri incelendiğinde, yalnızca HbA1c-HPLC değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık bulunmuştur ( $p < 0.001$ ). Yalnızca GA tarafından belirlenen prediyabet hastalarında HbA1c-HPLC değeri daha düşüktür.



**Şekil 4.1.** VKİ kategorileri ve toplamda HbA1c(%), GA(%) ve HbA1c(%) + GA(%) tarafından prediyabet ve diyabet gruplarına doğru sınıflama oranlarının karşılaştırılması.

**Tablo 4.10.** Yalnızca HbA1c ve yalnızca GA tarafından belirlenen hastaların özelliklerinin karşılaştırılması.

|                                        | Prediyabet (31)                                       |                                   | p                | Diyabet (63)                                           |                                   | p                |
|----------------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------|--------------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------|
|                                        | Hba1c veya HabA1c ve GA (n= 9)<br>Ortanca (min; maks) | GA (n= 16)<br>Ortanca (min; maks) |                  | Hba1c veya HabA1c ve GA (n= 37)<br>Ortanca (min; maks) | GA (n= 14)<br>Ortanca (min; maks) |                  |
| Cinsiyet n(%)                          |                                                       |                                   |                  |                                                        |                                   |                  |
| Erkek                                  | 3 (33.3)                                              | 9 (60.0)                          | 0.400            | 16 (43.2)                                              | 6 (42.9)                          | 0.999            |
| Kadın                                  | 6 (66.7)                                              | 6 (40.0)                          |                  | 21 (56.8)                                              | 8 (57.1)                          |                  |
| Yaş                                    | 48 (35; 68)                                           | 46 (32; 58)                       | 0.290            | 52 (40; 65)                                            | 58.5 (37; 76)                     | <b>0.027</b>     |
| VKİ (kg/m <sup>2</sup> )               | 29.9 (23.1; 47.7)                                     | 31.9 (25.4; 37.4)                 | 0.640            | 32.4 (19.6; 50.8)                                      | 27.6 (22.0; 39.3)                 | <b>0.023</b>     |
| Bel çevresi (cm)                       | 102 (89; 121)                                         | 103 (89; 127)                     | 0.953            | 105 (61; 139)                                          | 99 (90; 128)                      | <b>0.046</b>     |
| Glukoz (mg/dl)                         | 109 (86; 121)                                         | 98 (80; 117)                      | 0.108            | 168 (89; 322)                                          | 117 (100; 189)                    | <b>0.001</b>     |
| Tokluk kan şekeri (kg/m <sup>2</sup> ) | 124 (94; 194)                                         | 114 (60; 182)                     | 0.290            | 250 (83; 521)                                          | 189 (94; 311)                     | <b>0.014</b>     |
| İnsulin direnci (>2.5)                 | 2.66 (1.75; 7.35)                                     | 2.91 (1.27; 9.33)                 | 0.765            | -                                                      | -                                 | -                |
| Matsuda İndeksi                        | 0.0012 (0.0001; 0.0026)                               | 0.0011 (0.0001; 0.0059)           | 0.966            | -                                                      | -                                 | -                |
| HbA1c HPLC (%)                         | 5.95 (5.71; 6.43)                                     | 5.07 (4.46; 5.63)                 | <b>&lt;0.001</b> | 7.60 (6.63; 11.45)                                     | 6.11 (4.53; 6.47)                 | <b>&lt;0.001</b> |
| Glikozile albumin (%)                  | 13.89 (12.48; 16.85)                                  | 13.68 (12.95; 15.03)              | 0.519            | 19.92 (13.94; 48.07)                                   | 17.27 (16.07; 22.14)              | <b>0.020</b>     |
| Serum sialik asit (mmol/l)             | 5.12 (3.45; 11.32)                                    | 4.51 (1.54; 14.14)                | 0.519            | 3.88 (0.37; 35.27)                                     | 5.55 (0.49; 21.35)                | 0.924            |
| İdrarda mikroalbu min (mg/dl)          | 1.5 (0.4; 29.2)                                       | 0.7 (0.2; 3.9)                    | 0.084            | 1.7 (0.0; 64.9)                                        | 0.9 (0.2; 2.3)                    | 0.170            |

## 5.TARTIŞMA

Diyabet bütün dünyada ve toplumumuzda ıg gibi artan, çağımızın epidemisi sayılan bir sağlık sorunudur. Diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, böbrek hastalıkları, nöropati ve göz hastalıkları için önemli bir risk faktörü olup, yol açtığı hastalıklarla birlikte sağlık harcamalarında en önemli yeri tutmaktadır. Bu nedenle prediyabet ve diyabetin erken teğhisine, takibine ve tedavisine yönelik testlerin geliştirilmesi büyük önceliğe sahiptir.

Diyabet tanısı kan glukoz düzeyi ve OGTT testleri ile konulur. Prediyabetli bireyler normoglisemik ve diyabetik popülasyonun arasında kalan grubu oluşturur. Prediyabet tanısı bozulmuş açlık glukozu düzeyleri ve bozulmuş glukoz tolerans testi sonuçları ile konulur (32). Diyabet ve prediyabet tanısında kan glukoz düzeyi ve OGTT gibi testlerin yanı sıra kullanılan HbA1c, kandaki anlık glukoz düzeyinden ziyade geçmiş 2-3 ay boyunca ortalama glukoz seviyelerini yansıtır. HbA1c, OGTT ve açlık kan glukozu ölçümlerine göre tanıda daha duyarlı olmakla beraber cut-off değerleri konusunda tam bir konsensüs bulunmamaktadır.

HbA1c, glukozun hemoglobinin beta alt ünitesinin amino terminaline bağlanması sonucu oluşur. HbA1c uzun vadeli glisemik maruziyeti gösteren bir test olup hastalığın varlığı ve şiddeti için plazma glukoz konsantrasyonunun tek ölçümlerinden daha iyi bir belirteçtir. Son zamanlarda, HbA1c diyabet teğhisi için de test olarak kabul edilmiştir. ADAStandartlarına göre; HbA1c değerinin  $\geq 6,5\%$  olması durumunda diyabet,  $\geq 5,7\%$  ve  $< 6,5\%$  olması durumunda ise prediyabetten söz edilebilir (13).

HbA1c ölçümleri, dünya çapında tam olarak standartlaştırılmamıştır. Rutin klinik laboratuarlarda HbA1c'yi saptamaya yönelik piyasada mevcut yaklaşık 150 yöntem başlıca 2 prensip ile çalışmaktadır: 1) molekülün yk farklılıklarına dayanan yöntemler, 2) molekülün yapısal farklılıklarına dayanan yöntemler (141).

HbA1c'nin yk farklılığından yararlanan en sık kullanılan yöntem iyon-değişim yüksek performanslı sıvı kromatografisidir (HPLC). Molekln yapısal farklılıklarına dayanan yöntemler ise elektroforetik analizler, immünolojik testler, enzimatik analizler ve boronat afinite kromatografisinde kullanılır. IFCC alışma

grubu tarafından, hemoglobinin beta zincirinin N-terminalindeki valin aminoasidine glikozun kararlı olarak eklenmesi ile HbA1c'nin tanımlandığı bir referans sistemi geliştirmiştir. IFCC çalışma grubunun çok merkezili HbA1c çalışmaları sonuçlarının NGSP sertifikalı HbA1c ölçümünü önermektedir (142). Biz de çalışmamızda öncelikle HbA1C ölçümü yöntemlerinden immün türbidimetrik ve enzimatik yöntemleri NGSP sertifikalı HPLC iyon değişim yöntemi ile karşılaştırdık. Çalışmamızda immünolojik yöntemi ROCHE Cobas 501, enzimatik yöntemi ABOTT c8000 ve HPLC iyon değişim yöntemini Agilent 1100 Series (NGSP-sertifikalı) cihazları ile çalıştık. HbA1c'nin 3 farklı sistemle ölçülen değerlerinin uyumlu olup olmadığını iki yönlü karma etkili model, tek ölçüm, mutlak uyum sınıf içi korelasyon katsayısı (SKK) ile değerlendirdik. Çalışmamızda SKK katsayısının <0.50 olmasını “zayıf”, 0.51-0.75 aralığında olmasını “orta”, 0.76-0.90 aralığında olmasını “iyi”, >0.90 olmasını ise “mükemmel” uyum olarak kabul ettik (138).

Çalışmamızda üç yöntem arasındaki uyum katsayısını SKK değerini 0.842 (%95 GA: 0.599; 0.923) olarak saptadık. Bu değer çalışma yöntemlerimiz arasında iyi uyumu işaret ediyordu ( $p < 0.001$ ) (143). Yöntemleri ikili karşılaştırdığımızda elde ettiğimiz uyum katsayıları ise sırası ile şu şekildeydi: ROCHE Cobas-ABOTT için 0.826 (%95 GA: 0.386; 0.928); ROCHE Cobas- HPLC için 0.916 (%95 GA= 0.875; 0.943); ABOTT- HPLC için 0.773 (%95 GA=-0.006; 0.925).

Çalışma yöntemlerimiz arasındaki ölçüm farklılıkları çalışma gruplarımızdaki bireylerin farklı hemoglobin varyantlarına sahip olmaları ve yöntemlerin bu varyantları saptama kapasitelerindeki değişikliklere bağlı olabilir. Hemoglobinopatiler, HbA1c değerlerini esas olarak üç şekilde etkiler: glikozun hemoglobine bağlanmasını etkileyerek, kromatografi pikini etkileyerek ve hemoliz riskini arttırıp kırmızı kan hücrelerinin ömrünü kısaltarak. Biz çalışmamızda hastalarımızın hemoglobin varyant analizlerini yapmadık. Bu çalışmamızın bir eksikliğidir. Diğer yandan HPLC ve immünolojik analiz ile ölçülen HbA1c değerleri arasında güven aralığımızı 0.916 (%95 GA= 0.875; 0.943) olarak saptadık. Bizim çalışmamızda kullandığımız immünolojik yöntem  $\beta$ -zinciri N-terminal kısmında glikozillenmiş bölgeleri olan tüm hemoglobin varyantlarını tanımaktadır ve en sık görülen hemoglobinopatiler (HbAS, HbAC, HbAE) bu test kullanılarak tayin edilebilmektedir (144). Garry ve ark. (1993) da çalışmalarında enzim immünassay

yönteminin rutin kullanımda HbA1c ölçümünde güvenilir bir yöntem olduğunu bildirmişlerdir (145). Çalışmamıza benzer şekilde Lui ve ark. (2008) da direkt enzimatik HbA1c testinin daha iyi bir performansa sahip olduğunu ve mevcut diğer HbA1c yöntemlerine göre avantajlar sunduğunu bildirmişlerdir (146). Hemoglobin türevlerini ayırması nedeniyle yük farklılıklarına dayanan HPLC HbA1c ölçümü yöntemi ise hemoglobinopatili hastalarda anormal veya hatalı sonuçlar verebilir (147). Diğer yandan kullandığımız enzimatik yöntem ise HbA2, HbC ve HbS ile interferans vermemektedir. Yine de diğer 2 test ile uyumunu daha düşük saptadık.

Son yıllarda, HbA1c'nin klinik uygulamaları, diyabetin taranması, teşhisi ve prognozuna kadar genişlemiş ve HbA1c çeşitli işlevleri birleştiren bileşik bir belirteç haline gelmiştir. Bununla birlikte, HbA1c'nin hemoglobin yarı ömrü, ilaçlar ve ırktan etkilenmesi kullanımına sınırlamalar getirmektedir.

Eritrosit yaşam süresini etkileyen hastalıklar HbA1c değerlerinde değişikliklere yol açar. Hemolitik anemi, kan kaybı, splenomegali son evre böbrek hastalıklarında hatalı düşük, demir eksikliği anemisi, vitamin B12 yetmezliği, ciddi hipertrigliseridemi, ve üremilerde HbA1c düzeyleri hatalı yüksek ölçülebilir. Bu nedenle ölçümlerin bu gibi durumlarda farklı yöntemlerle doğrulanması veya farklı diyabet biyo-belirteçleriyle birlikte değerlendirilmesi gerekebilir. Koga ve ark. çalışmalarında HbA1c'nin her zaman ideal bir glisemik kontrol indeksi olmadığını ve plazma glukoz kontrolünün çeşitli patolojik koşullardaki durumunu doğru bir şekilde yansıtmadığını göstermiştir (148). Örneğin; HbA1c'nin prediyabet için belirlenen sınırında etnisite, VKİ, yaş gibi faktörler göz önüne alınmadığından dolayı bu değerde sapmalar olması olasıdır. Tip 2 diyabetin erken saptanması için HbA1c'nin bir tarama aracı olarak geçerliliğini değerlendirmek amaçlı Bennett ve arkadaşlarının (2007) yaptığı bir çalışma hem HbA1c hem de açlık kan glukozu düzeylerinin bozulmuş glukoz toleransının saptanması için düşük duyarlılığa sahip olduğu göstermiştir (~%50). HbA1c ve açlık kan glukozu, Tip 2 diyabetin saptanması için eşit derecede etkili tarama araçlarıdır (149).

Glikozile albumin (GA) ölçümü diyabetin izlenmesinde önemli potansiyele sahip diğer bir yöntemdir. Glikoz ve serum albümin arasındaki nonenzimatik glikasyon reaksiyonunun erken Amadori tipi glikasyon proteini olan GA, önceki 2 ila 3 hafta boyunca ortalama glikoz seviyesini yansıtan bir endekstir. Testin avantajı,

hem serum hem de plazma üzerinde taze veya dondurulmuş olarak kolayca gerçekleştirilebilmesidir. Yoshiuchi ve ark. GA'ninglisemik koşulları izlemek için A1c'den daha yararlı olabileceğini ve GA/HbA1c oranının açlık glukoz düzeylerine göre postprandiyal glikoz seviyelerinden daha fazla etkilendiğini bildirmişlerdir (150). GA düzeyi glikolizasyona uğramış albumin miktarının total albümine oranlanmasıyla yüzde oran şeklinde hesaplanır. Araştırmacılar glikozile albuminin kimi hasta gruplarında altın standart HbA1c ye göre glisemik kontrolü daha iyi yansıttığını ve diyabet taramasında daha iyi belirteç olduğunu bildirmişlerdir. Örneğin demir eksikliği olan gebelerde, diyalize giren böbrek hastalarında glikozile albumin değerleri HbA1c ye göre daha uygun bir belirteç olduğu yorumlar arasındadır (136, 151). Kegne ve ark (2017) orak hücre anemisi, HIV ve kronik böbrek hastalıklarının yaygın olduğu Afrika toplumunda prediyabet ve diyabet hastalarında OGTT, HbA1c, GA ve fruktozamin değerlerini inceledikleri çalışmalarında OGTT testi ile saptanan bozulmuş glukoz toleransı ile GA değerlerinin HbA1C'ye göre daha uyumlu olduğunu göstermişlerdir (152). Glikozile albumin seviyelerinin ayrıca kronik arter hastalığı (KAH) gibi diyabet komplikasyonları ile de önemli bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir (153). Kenji ve ark. glikozile albuminin rastgele tek bir ölçümünün popülasyonda diyabetin taranması için HbA1'den faydalı olduğunu ancak bu iki parametrenin de bozulmuş glukoz torensı olan kişileri saptamak için yeterince duyarlı olmadığını bildirmişlerdir (154). Öte yandan, ağır karaciğer, tiroid ve böbrek hastalıkları gibi albumin seviyelerinin azaldığı durumlarda (örn. serum veya plazma albumin seviyeleri <30g/L) veya artmış olduğunda (örn.>55g/L) glikozile albumin kullanılmamalıdır (155). Biz de çalışmamızda glikozile albuminin insülin direnci, prediyabet ve diyabet gruplarındaki değerlerini inceledik ve bu değerlerin HbA1c ile ilişkisine baktık. GA değerlerini diyabet grubunda diğer 2 gruba göre anlamalı yüksek saptadık ( $p<0,001$ ). GA değerlerimizi HbA1c sonuçlarımız ile uyumlu bulduk. Çalışmamızda GA ve HbA1c değerlerini VKİ'ni göz önüne almadan değerlendirdiğimizde her üç grupta da 2 test arasında pozitif bir korelasyon izledik (Tablo 4.6). Bizim çalışmamızla uyumlu olarak diyabet taraması için GA ve HbA1c'nin karşılaştırıldığı Powen ve ark'nın (2015) yaptığı bir çalışmada hastaların serum GA seviyelerinin yüksek performanslı bir sıvı kromatografisi (HPLC) analizi ile elde edilen HbA1c değerleri ile yüksek korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada açlık plazma glikozu ile GA düzeyleri arasında ( $r = 0.13$ ,  $p < 0.001$ ), HbA1c ve GA düzeyleri arasında ( $r = 0.80$ ,  $p$

<0.001) ve HbA1c düzeyleri ile açlık plazma glikoz konsantrasyonları arasında ( $r = 0.746$ ,  $p < 0.001$ ) anlamlı pozitif korelasyon gözlenmiştir (156). Biz de çalışmamızda açlık kan şekeri ve OGTT değerlerine göre oluşturduğumuz prediyabet ve diyabet gruplarındaki bireylerin HbA1c ve GA değerlerini tek başlarına veya birlikte inceledik. HbA1c sonuçlarıyla tanımlanan prediyabet grubu ve yalnız GA ile tanımlanan prediyabet grubu arasında VKİ, bel çevresi, açlık kan şekeri ve tokluk kan şekeri düzeyleri arasında anlamlı fark saptamadık. Diğer yandan diyabet grubunda, GA ölçümleriyle saptanan bireylerin açlık kan şekeri ( $p=0.001$ ) ve tokluk kan şekeri ( $p=0.014$ ) düzeylerini, VKİ ( $P=0.023$ ) ve bel çevresi ( $p=0.046$ ) değerlerini HbA1c ile diyabet tanısı konulan gruba göre anlamlı şekilde daha düşük saptadık. Çalışmamızda diyabet grubunda GA ölçümleriyle saptanan bireylerin HbA1c grubuna göre anlamlı şekilde daha yaşlı olduğunu gözlemledik ( $p=0.027$ ).

Çalışmamızdaki prediyabet grubundaki 31 bireyin yalnız GA ölçümleriyle 16'sını, yalnız HbA1c veya HbA1c ve GA ölçümleriyle 9'unu prediyabetik olarak saptadık. Geriye kalan 6 bireyden 3'ü bu testlerle diyabetik ve diğer 3'ü ise insülin dirençli olarak saptandı. Diyabet grubunda ise 63 bireyden yalnız GA ölçümleriyle 14'ünü, yalnız HbA1c veya HbA1c ve GA ölçümleriyle 37 bireyi diyabetik olarak saptadık. Bu gruptaki diğer 12 birey ise HbA1c yöntemiyle insülin direnci ( $n=6$ ) ve prediyabet ( $n=6$ ) olarak gruplandırılırken GA ölçümü ile aynı bireyler prediyabet ( $n=11$ ) ve insülin direnci ( $n=1$ ) olarak saptandı (Tablo 4.10). Sumner ve ark. (2016) yaptıkları benzer bir çalışmada GA değerlerinin esas alındığı prediyabet grubunun VKİ değerlerinin HbA1c değerlerinin esas alındığı gruba göre daha düşük saptamışlardır (157). Her iki çalışmadaki bu farklılık çalışmaların farklı ırkdaki popülasyonlarla yapılmasından kaynaklanıyor olabilir. Nitekim Wu ve ark. (2016) da çalışmalarında HbA1c ve GA değerlerinin prediyabet ve diyabetin tanısında kullanımında ırklara bağlı faktörlerin göze alınmasını gerektiğini bildirmekteydiler (158).

Obezite, günümüzde önlenabilir ölüm nedenleri sıralamasında sigaradan sonra gelen ikinci önemli nedendir ve giderek küresel bir epidemi halini almaktadır. ABD'de yetişkin nüfusun yaklaşık üçte ikisinin fazla kilolu veya obez olduğu düşünülmektedir (159). 2000-2010 yılları arasında yapılan bölgesel (Trabzon, Afyonkarahisar, Bursa, Tokat, Adana, Sivas vb.) çalışmalarda da Türkiye'de obezite

prevalansının çok hızlı bir şekilde arttığı gösterilmiştir. En az erişkin obezitesindeki artış kadar önemli bir artış da çocukluk ve adolesan dönemi obezitesinde yaşanmaktadır. Obeziteye eşlik eden sağlık sorunlarının başında tip 2 diyabet gelmektedir (160). Obez bireylerde, esterlenmemiş yağ asitleri, gliserol, hormonlar, sitokinler, proinflamatuvar belirteçler ve insülin direncinin gelişiminde ve diyabet patogeneğinde rol oynamaktadır. Çalışmalar vücut kitle indeksi ile diyabet ve insülin direnci arasında güçlü bir ilişki olduğu kanıtlanmıştır (161).

Bununla birlikte, Avrupa'da ve özellikle Asya ülkelerinde tip 2 diyabet hastalarının büyük bir kısmı obez değildir. Obez olmayan tip 2 diyabet fenotipi, tip 2 diyabet'li obez hastalarla karşılaştırıldığında, orantısız olarak azalmış insülin sekresyonu ve daha az insülin direnci ile karakterizedir. Obez olmayan tip 2 diyabet hastalar da obez tip 2 diyabet hastalarına benzer şekilde artmış kardiyovasküler hastalık riskine sahiptir (162). Hiperglisemisi olan obez hastaların obezite öyküleri ve glukoz intoleransı sürelerini saptamakta zorluklar yaşanmaktadır. Bu hastaların erken evrede saptanması önemlidir (161).

HbA1c ve GA diyabetiklerde yaygın olarak kullanılan glisemik kontrol belirteçleridir. Koga ve ark. (2007) obezite ile serum glikozile albumin arasında negatif bir ilişki, VKİ ve HbA1c arasında ise pozitif ilişkili olduğunu, diyabetik olmayan olgularda ise VKİ ve GA arasında negatif ilişki olduğunu göstermiştir (148). Aynı grup çok değişkenli regresyon analizleri ile VKİ'nin HbA1c için bağımsız bir değişken olmadığını, diğer yandan GA için en güçlü bir negatif değişken olduğunu ortaya koymuştur. VKİ'nin serum GA ile negatif ilişkisi, diyabetik olmayan çocuklarda ve yetişkinlerde ve diyabetik hastalarda yaygın olarak görülmektedir. Nishimura ve ark. (2006) da diyabetik olmayan obez çocuklarda serum GA düzeylerinin düşük olduğunu, diyabetik hastaların serum GA düzeylerinin ise VKİ tarafından etkilendiğini ortaya koymuştur (163). Aynı araştırmacılar VKİ ve HbA1c, bozulmuş glukoz toleransı (BGT) olan bireylerde normal glukoz toleransı (NGT) bireylere göre anlamlı yüksek iken, GA istatistiksel olarak farklı değildir. Diyabetik olmayan (NGT ve BGT) bireylerde, HbA1c ve GA arasında anlamlı bir korelasyon bildirmişlerdir. VKİ'nin HbA1c ve GA ile ilişkisini incelendiğinde, VKİ ve HbA1c arasında anlamlı pozitif korelasyon, VKİ ve GA arasında belirgin negatif korelasyon izlenmektedir. Literatürden farklı olarak bizim çalışmamızda GA

düzeyleri obez bireylerde nonobez bireylere göre daha düşük olmakla birlikte bu değer istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,688$ ). HbA1c değerleri ise her iki popülasyonda da benzerdi.

Diyabet, prediyabet ve insülin dirençli gruplarda HbA1c ve GA değerlerini incelediğimizde, nonobez bireylerde HbA1c ye göre GA'nın prediyabeti (%67.9 ve %42.9) ve diyabeti (%64.3 ve % 28.6) doğru saptama oranlarını (%95 güven aralığı) anlamlı şekilde daha yüksek saptadık (Tablo 4.4).

Obez bireylerde GA ve HbA1c testlerinin diyabeti saptama duyarlılığı arasında anlamlı fark gözlemlenmedi (sırasıyla %80 ve %71.4). Obez bireylerde GA değerleri prediyabeti %82.4 oranında (%95 güven aralığı) doğru sınıflandırırken HbA1c için bu oranı %29.4 olarak saptadık. HbA1c'nin seçiciliği nonobez bireylere GA'ye göre daha yüksek (sırasıyla %84.6 ve %38.5), obez grupta ise GA'ya benzerdi (Tablo 4.8). Nonobez grupta her 3 durum için de uyum yokken ( $p<0.05$ ), obez grubunda her 3 durum içinde belirlenen sınıflar ile gerçek durum arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde uyum olduğu saptadık ( $p>0.05$ ).

Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız ülkemizde prediyabet, diyabet ve insülin dirençli, nonobez ve obez bireylerde HbA1c, GA veya HbA1c ve GA testlerinin tanısal gücünün incelendiği ilk çalışmadır. Çalışmamızın bazı sınırlamaları mevcuttur. İlk olarak, çalışmamız kesitsel bir çalışma olup, bu çalışmadaki denek sayısı nispeten küçüktür. Diğer bir nokta da çalışmamız tek merkezde yürütülmüş olduğundan veriler bir bütün olarak popülasyonu temsil etmeyebilir. Yine de, bu çalışma, obez olan ve olmayan bireylerde prediyabet ve diyabet tanısı koymada seçilecek testler hakkında önemli bir bilgi sağlamaktadır.

Sonuç olarak, bu çalışma nonobez bireylerde tip 2'in diyabetin saptanmasında GA düzeylerinin HbA1c'ye göre duyarlılığının daha yüksek ve seçiciliğinin daha düşük olduğunu göstermektedir. GA, prediyabetik bireylerin saptanmasında HbA1c'ye göre VKİ'den bağımsız olarak, daha yüksek seçicilik ve duyarlılığa sahiptir. Non obez bireylerde prediyabet ve tip 2'in saptanmasında GA'nın tek başına ya da HbA1c ile potansiyel bir marker olarak rutinde kullanımına dair daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır. HbA1c ve glikozile albüminin birlikte kullanımıyla diyagnostik duyarlılığın birleştirilmesi ve diyabetin daha erken tespit edilmesini ve

önleyici tedbirlerin alınmasını mümkün kılabilir. Bununla birlikte, artan hassasiyet, yanlış pozitiflerin artış riskini taşımaktadır.

Sialik asit artan mortalite ile ilişkili kardiyovasküler bir risk faktörüdür. Sialik asit düzeylerinin inflamasyon ve VKİ ile orantili olarak arttığı bildirilmiştir (164, 165). Çalışmamızda serum sialik asit düzeylerinin prediyabet, diyabet ve insulin dirençli hasta grupları arasında anlamlı fark saptamadık. Ek olarak, obez ve nonobez bireylerin sialik asit düzeyleri arasında da farklılık gözlemlenemedi. Benzer şekilde Martin A. Crook, ve ark. (1993) çalışmalarında diyabetik hastalarda serum total sialik asit konsantrasyonlarının diyabetik olmayan kişilerdekine benzer olduğunu göstermişlerdir (166).



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız ülkemizde prediyabet, diyabet ve insülin dirençli, nonobez ve obez bireylerde HbA1c, GA veya HbA1c ve GA testlerinin tanısal gücünün incelendiği ilk çalışmadır.
2. Yöntemleri ikili karşılaştırdığımızda elde ettiğimiz uyum katsayıları ise sırası ile şu şekildeydi:
  - 1) ROCHE Cobas- ABOTT için 0.826 (%95 GA: 0.386; 0.928);
  - 2) ROCHE Cobas- HPLC için 0.916 (%95 GA= 0.875; 0.943);
  - 3) ABOTT- HPLC için 0.773 (%95 GA=-0.006; 0.925).
3. Çalışmamızın bazı sınırlamaları mevcuttur. İlk olarak, çalışmamız kesitsel bir çalışma olup, bu çalışmadaki denek sayısı nispeten küçüktür.
4. Diğer bir nokta da çalışmamız tek merkezde yürütülmüş olduğundan veriler bir bütün olarak popülasyonu temsil etmeyebilir.
5. Yine de, bu çalışma, obez olan ve olmayan bireylerde prediyabet ve diyabet tanısı koymada seçilecek testler hakkında önemli bir bilgi sağlamaktadır.
6. Sonuç olarak, bu çalışma nonobez bireylerde tip 2'in diyabetin saptanmasında GA düzeylerinin HbA1c'ye göre duyarlılığının daha yüksek ve seçiciliğinin daha düşük olduğunu göstermektedir.
7. GA, prediyabetik bireylerin saptanmasında HbA1c'ye göre VKİ'den bağımsız olarak, daha yüksek seçicilik ve duyarlılığa sahiptir.
8. Non obez bireylerde prediyabet ve tip 2'in saptanmasında GA'nin tek başına ya da HbA1c ile potansiyel bir marker olarak rutinde kullanımına dair daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.
9. HbA1c ve GA birlikte kullanımıyla diyagnostik duyarlılığın birleştirilmesi ve diyabetin daha erken tespit edilmesini ve önleyici tedbirlerin alınmasını mümkün kılabilir.
10. Bununla birlikte, artan hassasiyet, yanlış pozitiflerin artış riskini taşımaktadır.

## 7.KAYNAKLAR

1. International Diabetes Federation, *IDF Diabetes Atlas*,2013.
2. Green A, Sjølie AK, Eshøj O. Trends in the epidemiology of IDDM during 1970–2020 in Fyn County, Denmark. *Diabetes Care*. 1996,19(8):801-806.
3. Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C, Akalın S, Salman S, Dinççağ N. *Diabetes Mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu*. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Ankara Erişim: [http://www.turkendokrin.org/files/pdf/diabetes\\_klvz2011\\_web.pdf](http://www.turkendokrin.org/files/pdf/diabetes_klvz2011_web.pdf).Erişim tarihi:15 mayıs 2018:15-20.
4. Association AD. 15. Diabetes Advocacy: Standards of Medical Care in Diabetes-2018,*Diabetes care*. 2018,41(Suppl 1):152.
5. Sonmez A, Haymana C, Bayram F, Salman S, Dizdar OS, Gurkan E, et al. Turkish Nationwide Survey of Glycemic and Other Metabolic Parameters of Patients with Diabetes Mellitus (TEMD Study). *Diabetes research and clinical practice.*, 2018.
6. Association AD. Standards of Medical Care in Diabetes—2014. *Diabetes Care* 2014; 37 (Suppl. 1): S14–S80Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, *Diabetes Care* 2014, 37 (Suppl. 1): S81–S90. *Diabetes Care*. 2014,37(3):887-890.
7. Türkiye Endokrinoloji VE Metabolizma Derneği TTEvM. *Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu.*, Ankara: Arastirmalar BB, 2015.
8. Propst M, Colvin C, Griffin RL, Sunil B, Harmon CM, Yannam G, et al. Diabetes and Prediabetes Are Significantly Higher in Morbidly Obese Children Compared with Obese Children. *Endocrine Practice*. 2015,21(9):1046-1053.
9. Health USDoHaHSNIoHNNIo. Insulin Resistance and Pre-diabetes.*Diabetes Prevention Program*, 2008.

10. Sushma N, Raju A. Pre-diabetes: A review, *International Journal of Biomedical Research*. 2011,2(3):161-170.
11. Group WC. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, 2 nd ed. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: *World Health Organisation*, 1999.
12. Gavin JR AK, Davidson MB. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus,*Diabetes Care*.1997,20:1183-1197.
13. Association AD. 2. Classification and diagnosis of diabetes,*Diabetes Care*. 2017,40(Supplement 1):11-24.
14. Organization WH. Diabetes Mellitus: *Report of a WHO Study Group*, 1985.
15. Satman İ İŞ, Yılmaz C. TEMD Diabetes Mellitus Çalışma Grubu. TEMD *Diabetes 18. . Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu*. 2009:(4).
16. Standards of Medical Care in Diabetes—2011. *Diabetes Care*. 2011,34(Suppl 1):11-61.
17. Association AD. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus,*Diabetes Care*. 2013, January,67-74.
18. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*,2015.
19. Schaefer C, Biermann T, Schroeder M, Fuhrhop I, Niemeier A, Rütger W. Early microvascular complications of prediabetes in mice with impaired glucose tolerance and dyslipidemia. *Acta Diabetologica*. 2010,47(1):19-27.
20. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years,*Diabetes Care*. 1999,22(2):233-240.

21. Group DS. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? *Diabetes Care*. 2003;26(3):688-696.
22. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, *Diabetes Care*. 1997;20(7):1183-1197.
23. Association AD. Diagnosis and classification of diabetes mellitus, *Diabetes Care*. 2010:33-36.
24. Weiss R, Caprio S, Trombetta M, Taksali SE, Tamborlane WV, Bonadonna R.  $\beta$ -Cell function across the spectrum of glucose tolerance in obese youth, *Diabetes*. 2005;54(6):1735-1743.
25. Elder DA, Hornung LN, Herbers PM, Prigeon R, Woo JG, D'alessio DA. Rapid deterioration of insulin secretion in obese adolescents preceding the onset of type 2 diabetes, *The Journal of Pediatrics*. 2015;166(3):672-678.
26. *İlişin G BK, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları*. Ankara: Güneş Kitabevi, 2012:2078-2104.
27. Satman I, Alagöl F, Ömer B, Kalaça S, Tütüncü Y, Çolak N. Türkiye diyabet, hipertansiyon, obezite ve endokrinolojik hastalıklar prevalans çalışması-II. TURDEP II: *Ön sonuçlar Kronik hastalıklar oturumu*, 2010;13:18-22.
28. Harris MI. Impaired glucose tolerance in the U.S. population, *Diabetes Care*. 1989;12(7):464-474.
29. Engelgau MM, Geiss LS, Saaddine JB, Boyle JP, Benjamin SM, Gregg EW, et al. The evolving diabetes burden in the United States, *Annals of Internal Medicine*. 2004;140(11):945-950.
30. Sullivan PW, Morrato EH, Ghushchyan V, Wyatt HR, Hill JO. Obesity, inactivity, and the prevalence of diabetes and diabetes-related cardiovascular comorbidities in the U.S., 2000-2002. *Diabetes Care*. 2005;28(7):1599-1603.

31. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. *Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy*, Lancet (London, England). 2005;365(9467):1333-1346.
32. Beck-Nielsen H, Groop LC. Metabolic and genetic characterization of prediabetic states, Sequence of events leading to non-insulin-dependent diabetes mellitus,*The Journal of Clinical Investigation*. 1994;94(5):1714-1721.
33. Robertson RP. Antagonist: diabetes and insulin resistance--philosophy, science, and the multiplier hypothesis,*The Journal of laboratory And Clinical Medicine*. 1995;125(5):560-564.
34. Li Y, Xu W, Liao Z, Yao B, Chen X, Huang Z, et al. Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients is associated with improvement of beta-cell function,*Diabetes Care*. 2004;27(11):2597-2602.
35. Kahn CR. Banting Lecture. Insulin action, diabetogenes, and the cause of type II diabetes. *Diabetes*. 1994;43(8):1066-1084.
36. Sigal RJ, El-Hashimy M, Martin BC, Soeldner JS, Krolewski AS, Warram JH. Acute postchallenge hyperinsulinemia predicts weight gain: a prospective study. *Diabetes*. 1997;46(6):1025-1029.
37. Odeleye OE, de Courten M, Pettitt DJ, Ravussin E. Fasting hyperinsulinemia is a predictor of increased body weight gain and obesity in Pima Indian children. *Diabetes*. 1997;46(8):1341-1345.
38. Ascaso JFP, S.Real, J. T.Lorente, R. I.Priego, A.Carmena, R. Diagnosing insulin resistance by simple quantitative methods in subjects with normal glucose metabolism,*Diabetes Care*. 2003/11/25 Dec;26(12):3320-3325.
39. Barb D, Mantzoros, C. , Mantzoros, , Inc., Totowa, NJ . p.129. Diagnosing obesity, diabetes mellitus and the insulin resistance syndrome. In: *Obesity and Diabetes*. 2006:129-135.

40. Matthews D, Hosker J, Rudenski A, Naylor B, Treacher D, Turner R. Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man,*Diabetologia*. 1985,28(7):412-419.
41. Radziuk J. Insulin sensitivity and its measurement: structural commonalities among the methods, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000,85(12):4426-4433.
42. Classification and Diagnosis of Diabetes,*Diabetes Care*. 2016,40(Suppl 1):11-24.
43. Selvin E, Crainiceanu CM, Brancati FL, Coresh J. Short-term variability in measures of glycemia and implications for the classification of diabetes,*Archives of Internal Medicine*. 2007,167(14):1545-1551.
44. Sacks AB. Carbohydrates. In: Burtis C AE, Bruns DE, eds. . *Tietz Fundamental of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics.*, 6th edition. St. Louis M, editor: Elsevier Saunders; 2008: 373-401.
45. Durna Z. Diyabetin Sınıflandırılması ve Tanı Kriterleri. İçinde: Edit Erdoğan S,*Diyabet Hemşireliği Temel Bilgiler*,Yüce Yayım, İstanbul. 2002:11-21.
46. Herman WH, Smith PJ, Thompson TJ, Engelgau MM, Aubert RE. A new and simple questionnaire to identify people at increased risk for undiagnosed diabetes,*Diabetes Care*. 1995,18(3):382-387.
47. Bang H, Edwards AM, Bomback AS, Ballantyne CM, Brillon D, Callahan MA, et al. Development and validation of a patient self-assessment score for diabetes risk. *Annals of Internal Medicine*. 2009,151(11):775-783.
48. Sacks DB. A1C versus glucose testing: a comparison. *Diabetes Care*. 2011,34(2):518-523.
49. Nathan DM, Singer DE, Hurxthal K, Goodson JD. The clinical information value of the glycosylated hemoglobin assay,*The New England Journal of Medicine*.1984,310(6):341-346.

50. Goldstein DE. Is glycosylated hemoglobin clinically useful? *The New England Journal of Medicine*. 1984,310(6):384-385.
51. Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE. Defining the relationship between plasma glucose and HbA(1c): analysis of glucose profiles and HbA(1c) in the Diabetes Control and Complications Trial,*Diabetes Care*. 2002,25(2):275-278.
52. Nathan DM, Turgeon H, Regan S. Relationship between glycated haemoglobin levels and mean glucose levels over time. *Diabetologia*.,2007,50(11):2239-2244.
53. Bucala R, Vlassara H, Cerami A. Advanced glycosylation endproducts: Role in diabetic and non- diabetic vascular disease. *Drug Development Research*. 1994,32(2):77-89.
54. Bunn HF, Haney DN, Gabbay KH, Gallop PM. Further identification of the nature and linkage of the carbohydrate in hemoglobin A1c. *Biochemical and Biophysical Research Communications*.1975,67(1):103-109.
55. Steffes MW, Sacks DB. Measurement of circulating glucose concentrations: the time is now for consistency among methods and types of samples. *Clinical Chemistry*. 2005,51(9):1569-1570.
56. Hanas R, John G. 2010 consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1C measurement,*Diabetes Care*. 2010,33(8):1903-1904.
57. Committee IE. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes, *Diabetes Care*. 2009,32(7):1327-1334.
58. Diagnosis and classification of diabetes mellitus, *Diabetes Care*. 2010,33 Suppl 1:62-69.
59. Çalışma TDM, Grubu E. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu-2011, 5. Baskı, Ankara, Miki Matbaacılık. 2011:1-20.

60. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):102-138.
61. Finkelstein EA, Trogdon JG, Cohen JW, Dietz W. Annual medical spending attributable to obesity: payer-and service-specific estimates. *Health Affairs (Project Hope)*. 2009;28(5):w822-831.
62. Bardia A, Holtan SG, Slezak JM, Thompson WG. Diagnosis of obesity by primary care physicians and impact on obesity management. *Mayo Clinic Proceedings*. 2007;82(8):927-932.
63. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* (London, England). 2009;373(9669):1083-1096.
64. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obesity Research*. 1998;6 Suppl 2:51-209.
65. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organization technical report series*. 2000;894:i-xii, 1-253.
66. Deurenberg P, Yap M, van Staveren WA. Body mass index and percent body fat: a meta analysis among different ethnic groups, *International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity*. 1998;22(12):1164-1171.
67. Razak F, Anand SS, Shannon H, Vuksan V, Davis B, Jacobs R, et al. Defining obesity cut points in a multiethnic population. *Circulation*. 2007;115(16):2111-2118.

68. Hsu WC, Araneta MR, Kanaya AM, Chiang JL, Fujimoto W. BMI cut points to identify at-risk Asian Americans for type 2 diabetes screening, *Diabetes Care*. 2015,38(1):150-158.
69. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk, *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2004,79(3):379-384.
70. Tsai AG, Wadden TA. In the clinic: obesity. *Annals of Internal Medicine*. 2013,159(5):ITC3-1-ITC3-15; quiz ITC3-6.
71. Gallagher D, Heymsfield SB, Heo M, Jebb SA, Murgatroyd PR, Sakamoto Y. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. *The American journal of clinical nutrition*. 2000,72(3):694-701.
72. National Heart, Lung, and Blood Institute's (NHLBI) Obesity Education Initiative and the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) The practical guide: identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults, 2000.
73. Moyer VA. Screening for and management of obesity in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Annals of Internal Medicine*, 2012,157(5):373-378.
74. Lau DC. Synopsis of the 2006 Canadian clinical practice guidelines on the management and prevention of obesity in adults and children, *CMAJ: Canadian Medical Association journal = Journal de l'Association Medicale Canadienne*. 2007,176(8):1103-1106.
75. ACOG committee opinion. Number 319, October 2005. The role of obstetrician-gynecologist in the assessment and management of obesity. *Obstetrics and Gynecology*, 2005,106(4):895-899.
76. Mei Z, Grummer-Strawn LM, Pietrobelli A, Goulding A, Goran MI, Dietz WH. Validity of body mass index compared with other body-composition

- screening indexes for the assessment of body fatness in children and adolescents, *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2002,75(6):978-985.
77. Gallagher D, Visser M, Sepulveda D, Pierson RN, Harris T, Heymsfield SB. How useful is body mass index for comparison of body fatness across age, sex, and ethnic groups? *American journal of epidemiology*. 1996,143(3):228-239.
78. Pfutzner A, Lobig M, Fortunato A, Forst T. Evaluation of a new fully automated one-step C-peptide chemiluminescence assay (LIAISON C-Peptid). *Clinical Laboratory*. 2003,49(5-6):227-232.
79. Rubenstein AH, Block MB, Starr J, Melani F, Steiner DF. Proinsulin and C-peptide in blood. *Diabetes*. 1972,21(Supplement 2):661-672.
80. Pietropaolo M, Eisenbarth GS. Autoantibodies in human diabetes. *Current Directions in Autoimmunity*. 2001,4:252-282.
81. Wenzlau JM, Juhl K, Yu L, Moua O, Sarkar SA, Gottlieb P, et al. The cation efflux transporter ZnT8 (Slc30A8) is a major autoantigen in human type 1 diabetes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007,104(43):1704.1-5.
82. Mahon JL, Sosenko JM, Rafkin-Mervis L, Krause-Steinrauf H, Lachin JM, Thompson C, et al. The TrialNet Natural History Study of the Development of Type 1 Diabetes: objectives, design, and initial results. *Pediatric Diabetes*. 2009,10(2):97-104.
83. Schauer R. Chemistry, metabolism, and biological functions of sialic acids. *Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*. 1982,40:131-234.
84. Waters PJ, Lewry E, Pennock CA. Measurement of sialic acid in serum and urine: clinical applications and limitations. *Annals of Clinical Biochemistry*. 1992,29(6):625-637.

85. Irie A, Koyama S, Kozutsumi Y, Kawasaki T, Suzuki A. The molecular basis for the absence of N-glycolylneuraminic acid in humans, *The Journal of Biological Chemistry*. 1998,273(25):15:866-871.
86. Schauer R. Analysis of sialic acids. *Methods in enzymology*. 1987,138:132-161.
87. Paulson JC. Glycoproteins: what are the sugar chains for? *Trends in Biochemical Sciences*. 1989,14(7):272-276.
88. Gorog P, Pearson JD. Sialic acid moieties on surface glycoproteins protect endothelial cells from proteolytic damage, *The Journal of Pathology*. 1985,146(3):205-212.
89. Salhanick AI, Amatruda JM. Role of sialic acid in insulin action and the insulin resistance of diabetes mellitus, *The American Journal of Physiology*. 1988,255(2 Pt 1):E173-179.
90. Ozben T. Elevated serum and urine sialic acid levels in renal diseases. *Annals of Clinical Biochemistry*. 1991,28 ( Pt 1):44-48.
91. Tomino Y, Inoue W, Yagame M, Nomoto Y, Sakai H, Ito K, et al. Measurement of sialic acid and acute phase reactant proteins in sera of patients with diabetic nephropathy, *The Journal of diabetic complications*. 1988,2(4):175-178.
92. Bhide SV, Parekh AJ, Desai MP. Sialic acid levels in serum and cerebrospinal fluid (CSF) in infectious and noninfectious conditions. *Biochemical Medicine*. 1977,18(1):99-101.
93. Onat T, Eğılmez N, Cimrin A. Concentrations of sialic acid in serum in Behçet disease. *Clinical Chemistry*. 1990,36(2):393-395.
94. Stefenelli N, Klotz H, Engel A, Bauer P. Serum sialic acid in malignant tumors, bacterial infections, and chronic liver diseases, *Journal of Cancer Research And Clinical Oncology*. 1985,109(1):55-59.

95. Shamberger RJ. Serum sialic acid in normals and in cancer patients,*Journal of clinical chemistry and clinical biochemistry Zeitschrift fur klinische Chemie und Klinische Biochemie*. 1984,22(10):647-651.
96. Hogan-Ryan A, Fennelly JJ, Jones M, Cantwell B, Duffy MJ. Serum sialic acid and CEA concentrations in human breast cancer,*British journal of cancer*. 1980,41(4):587-592.
97. Mabry E, Carubelli R. Sialic acid in human cancer. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 1972,28(2):182-183.
98. Taniuchi K, Chifu K, Hayashi N, Nakamachi Y, Yamaguchi N, Miyamoto Y, et al. A new enzymatic method for the determination of sialic acid in serum and its application for a marker of acute phase reactants,*The Kobe journal of medical sciences*. 1981,27(3):91-102.
99. Stefenelli N, Klotz H, Engel A, Bauer P. Serum sialic acid in malignant tumors, bacterial infections, and chronic liver diseases,*Journal of Cancer Research And Clinical Oncology*. 1985,109(1):55-59.
100. Pickup JC, Mattock MB, Crook MA, Chusney GD, Burt D, Fitzgerald AP. Serum sialic acid concentration and coronary heart disease in NIDDM,*Diabetes Care*. 1995,18(8):1100-1103.
101. Crook M. Serum sialic acid and its relevance to diabetes mellitus. *Endocrinology And Metabolism-London*. 1996,3:207-213.
102. Pickup J, Mattock M, Chusney G, Burt D. NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. *Diabetologia*. 1997,40(11):1286-1292.
103. Pickup J, Crook M. Is type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system? *Diabetologia*. 1998,41(10):1241-1248.
104. Schmidt MI, Duncan BB, Sharrett AR, Lindberg G, Savage PJ, Offenbacher S, et al. Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults

- (Atherosclerosis Risk in Communities study): a cohort study. *The Lancet*. 1999,353(9165):1649-1652.
105. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus.*JAMA*.2001,286(3):327-334.
  106. Radhakrishnamurthy B, Berenson G, Pargaonkar P, Voors A, Srinivasan S, Plavidal F, et al. Serum-free and protein-bound sugars and cardiovascular complications in diabetes mellitus,*Laboratory Investigation; A Journal Of Technical Methods and Pathology*. 1976,34(2):159-165.
  107. Shvarts LS, Paukman LI. [Diabetic angiopathies and mucopolysaccharide metabolism]. *Problemy Endokrinologi*. 1971,17(1):37-41.
  108. Crook M, Tutt P, Pickup J. Serum sialic acid in non-insulin-dependent diabetes mellitus and its relationship to blood pressure and retinopathy,*Diabetes Care*. 1993,16:57-60.
  109. Ahotupa M, Vasankari TJ. Baseline diene conjugation in LDL lipids:: An indicator of circulating oxidized LDL. *Free Radical Biology and Medicine*. 1999,27(11):1141-1150.
  110. Yilmaz G, Yilmaz FM, Aral Y, Yucel D. Levels of serum sialic acid and thiobarbituric acid reactive substances in subjects with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus,*Journal of clinical laboratory analysis*. 2007,21(5):260-264.
  111. Serdar Z, Yeşilbursa D, Dirican M, Sarandöl E, Serdar A. Sialic acid and oxidizability of lipid and proteins and antioxidant status in patients with coronary artery disease. *Cell biochemistry and Function*. 2007,25(6):655-664.
  112. Cylwik B, Chrostek L, Zalewski B, Dabrowski A, Szmitkowski M. Serum total sialic acid in differential diagnostics of jaundice caused by malignant and nonmalignant diseases: a ROC curve analysis. *Digestive Diseases and Sciences*. 2007,52(9):2317-2322.

113. Kökoğlu E, Sönmez H, Uslu E, Uslu I. Sialic acid levels in various types of cancer. *Cancer Biochemistry Biophysics*. 1992,13(1):57-64.
114. Buse JB, Freeman JL, Edelman SV, Jovanovic L, McGill JB. Serum 1, 5-anhydroglucitol (GlycoMark™): a short-term glycemic marker. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2003,5(3):355-363.
115. McGill JB, Cole TG, Nowatzke W, Houghton S, Ammirati EB, Gautille T, et al. Circulating 1, 5-anhydroglucitol levels in adult patients with diabetes reflect longitudinal changes of glycemia, *Diabetes Care*. 2004,27(8):1859-1865.
116. Dungan KM, Buse JB, Largay J, Kelly MM, Button EA, Kato S, et al. 1, 5-anhydroglucitol and postprandial hyperglycemia as measured by continuous glucose monitoring system in moderately controlled patients with diabetes, *Diabetes Care*. 2006,29(6):1214-1219.
117. Kishimoto M, Yamasaki Y, Kubota M, Arai K, Morishima T, Kawamori R, et al. 1, 5-Anhydro-D-glucitol evaluates daily glycemic excursions in well-controlled NIDDM, *Diabetes Care*. 1995,18(8):1156-1159.
118. Yamanouchi T, Akanuma Y. Serum 1, 5-anhydroglucitol (1, 5 AG): new clinical marker for glycemic control. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 1994,24:261-268.
119. Yamanouchi T, Minoda S, Yabuuchi M, Akanuma Y, Akanuma H, Miyashita H, et al. Plasma 1, 5-anhydro-D-glucitol as new clinical marker of glycemic control in NIDDM patients. *Diabetes*. 1989,38(6):723-729.
120. Yamanouchi T, Ogata N, Tagaya T, Kawasaki T, Sekino N, Funato H, et al. Clinical usefulness of serum 1, 5-anhydroglucitol in monitoring glycaemic control, *The Lancet*. 1996,347(9014):1514-1518.
121. Armbruster DA. Fructosamine: structure, analysis, and clinical usefulness. *Clinical Chemistry*. 1987,33(12):2153-2163.

122. Vlassara H. Protein glycation in the kidney: role in diabetes and aging. *Kidney International*. 1996,49(6):1795-1804.
123. Roth M. " Glycated hemoglobin," not" glycosylated" or" glucosylated". *Clinical Chemistry*. 1983,29(11):1991:12-14.
124. Johnson RN, Metcalf PA, Baker JR. Fructosamine: a new approach to the estimation of serum glycosylprotein. An index of diabetic control. *Clinica Chimica Acta*. 1983,127(1):87-95.
125. Armbruster DA. Fructosamine: structure, analysis, and clinical usefulness. *Clinical Chemistry*. 1987,33(12):2153-2163.
126. Baker JR, Metcalf PA, Holdaway IM, Johnson RN. Serum fructosamine concentration as measure of blood glucose control in type I (insulin dependent) diabetes mellitus, *British Medical Journal (Clinical research ed)*. 1985,290(6465):352-355.
127. Pandya H, Livingstone S, Colgan ME, Percy- Robb I, Frier B. Serum fructosamine as an index of glycaemia: comparison with glycated haemoglobin in diabetic and non- diabetic individuals. *Practical Diabetes*. 1987,4(3):126-128.
128. Narbonne H, Renacco E, Pradel V, Portugal H, Vialettes B. Can fructosamine be a surrogate for HbA(1c) in evaluating the achievement of therapeutic goals in diabetes? *Diabetes & Metabolism*. 2001,27(5 Pt 1):598-603.
129. Howey JE, Bennet WM, Browning MC, Jung RT, Fraser CG. Clinical utility of assays of glycosylated haemoglobin and serum fructosamine compared: use of data on biological variation,*Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*. 1989,6(9):793-796.
130. Kim KJ, Lee B-W. The roles of glycated albumin as intermediate glycation index and pathogenic protein,*Diabetes & Metabolism Journal*.2012,36(2):98-107.

131. Kouzuma T, Usami T, Yamakoshi M, Takahashi M, Imamura S. An enzymatic method for the measurement of glycated albumin in biological samples. *Clinica Chimica Acta*. 2002,324(1):61-71.
132. Kouzuma T, Uemastu Y, Usami T, Imamura S. Study of glycated amino acid elimination reaction for an improved enzymatic glycated albumin measurement method. *Clinica Chimica Acta*. 2004,346(2):135-143.
133. Tahara Y, Shima K. Kinetics of HbA1c, glycated albumin, and fructosamine and analysis of their weight functions against preceding plasma glucose level, *Diabetes Care*. 1995,18(4):440-447.
134. Takahashi S, Uchino H, Shimizu T, Kanazawa A, Tamura Y, Sakai K, et al. Comparison of glycated albumin (GA) and glycated hemoglobin (HbA1c) in type 2 diabetic patients: usefulness of GA for evaluation of short-term changes in glycemic control, *Endocrine Journal*. 2007,54(1):139-144.
135. Johnson RN, Baker JR. Inaccuracy in measuring glycated albumin concentration by thiobarbituric acid colorimetry and by boronate chromatography. *Clinical Chemistry*. 1988,34(7):1456-1459.
136. Koga M, Kasayama S. Clinical impact of glycated albumin as another glycemic control marker, *Endocrine Journal*. 2010,57(9):751-762.
137. Denny PC, Denny PA, Allerton SE. Determination of sialic acid using 2-thiobarbituric Acid In The Absence Of Hazardous Sodium Arsenite, *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*. 1983,131(3):333-336.
138. Koo TK, Li MY. A guideline of selecting and reporting intraclass correlation coefficients for reliability research, *Journal of chiropractic medicine*. 2016,15(2):155-163.
139. Novoselova N, Della Beffa C, Wang J, Li J, Pessler F, Klawonn F. HUM calculator and HUM package for R: easy-to-use software tools for multicategory receiver operating characteristic analysis. *Bioinformatics*. 2014,30(11):1635-1649.

140. Association AD. Erratum. Classification and diagnosis of diabetes. Sec. 2. In Standards of Medical Care in Diabetes–2016, *Diabetes Care* 2016, 39 (Suppl. 1): S13–S22. *Diabetes Care*. 2016,39(9):1653-1661.
141. Teodoro-Morrison T, Janssen MJ, Mols J, Hendrickx BH, Velmans MH, Lotz J, et al. Evaluation of a next generation direct whole blood enzymatic assay for hemoglobin A1c on the ARCHITECT c8000 chemistry system. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2015,53(1):125-132.
142. Weykamp C, John WG, Mosca A, Hoshino T, Little R, Jeppsson J-O, et al. The IFCC Reference Measurement System for HbA1c: a 6-year progress report. *Clinical Chemistry*., 2008,54(2):240-248.
143. Hoelzel W, Weykamp C, Jeppsson J-O, Miedema K, Barr JR, Goodall I, et al. 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. *Clinical Chemistry*. 2004,50(1):166-174.
144. Frank EL, Moulton L, Little RR, Wiedmeyer H-M, Rohlfing C, Roberts WL. Effects of hemoglobin C and S traits on seven glycohemoglobin methods. *Clinical Chemistry*. 2000,46(6):864-867.
145. John WG, Gray MR, Bates DL, Beacham JL. Enzyme immunoassay--a new technique for estimating hemoglobin A1c. *Clinical Chemistry*. 1993,39(4):663-666.
146. Liu L, Hood S, Wang Y, Bezverkov R, Dou C, Datta A, et al. Direct enzymatic assay for% HbA1c in human whole blood samples. *Clinical Biochemistry*. 2008,41(7-8):576-583.
147. Lorenzo-Medina M, De-La-Iglesia S, Ropero P, Nogueira-Salgueiro P, Santana-Benitez J. Effects of hemoglobin variants on hemoglobin a1c values measured using a high-performance liquid chromatography method,*Journal Of Diabetes Science and Technology*. 2014,8(6):1168-1176.

148. Koga M, Otsuki M, Matsumoto S, Saito H, Mukai M, Kasayama S. Negative association of obesity and its related chronic inflammation with serum glycated albumin but not glycated hemoglobin levels. *Clinica Chimica Acta*. 2007,378(1-2):48-52.
149. Bennett C, Guo M, Dharmage S. HbA1c as a screening tool for detection of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetic Medicine*. 2007,24(4):333-343.
150. Yoshiuchi K, Matsuhisa M, Katakami N, Nakatani Y, Sakamoto K, Matsuoka T, et al. Glycated albumin is a better indicator for glucose excursion than glycated hemoglobin in type 1 and type 2 diabetes, *Endocrine Journal*. 2008,55(3):503-507.
151. Hashimoto K, Osugi T, Noguchi S, Morimoto Y, Wasada K, Imai S, et al. A1C but not serum glycated albumin is elevated because of iron deficiency in late pregnancy in diabetic women, *Diabetes Care*. 2010,33(3):509-511.
152. Kengne AP, Erasmus RT, Levitt NS, Matsha TE. Alternative indices of glucose homeostasis as biochemical diagnostic tests for abnormal glucose tolerance in an African setting. *Primary Care Diabetes*. 2017,11(2):119-131.
153. Roohk HV, Zaidi AR. A review of glycated albumin as an intermediate glycation index for controlling diabetes, *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2008,2(6):1114-1121.
154. Shima K, Abe F, Chikakiyo H, Ito N. The relative value of glycated albumin, hemoglobin A1c and fructosamine when screening for diabetes mellitus. *Diabetes Research And Clinical Practice*. 1989,7(4):243-250.
155. Furusyo N, Hayashi J. Glycated albumin and diabetes mellitus. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*., 2013,1830(12):5509-5514.
156. Hsu P, Ai M, Kanda E, Yu N-C, Chen H-L, Chen H-W, et al. A comparison of glycated albumin and glycosylated hemoglobin for the screening of diabetes mellitus in Taiwan. *Atherosclerosis*. 2015,242(1):327-333.

157. Sumner AE, Duong MT, Aldana PC, Ricks M, Tulloch-Reid MK, Lozier JN, et al. A1C Combined With Glycated Albumin Improves Detection of Prediabetes in Africans: *The Africans in America Study*. *Diabetes Care*. 2016,39(2):271-277.
158. Wu W-C, Ma W-Y, Wei J-N, Yu T-Y, Lin M-S, Shih S-R, et al. Serum glycated albumin to guide the diagnosis of diabetes mellitus. *PloS One*. 2016,11(1):e0146(7):80-85.
159. Tsai AG, Williamson DF, Glick HA. Direct medical cost of overweight and obesity in the USA: a quantitative systematic review. *Obesity Reviews*. 2011,12(1):50-61.
160. Tanı O, Kılavuzu T. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Baskı, Pelin Ofset Matbaacılık Ltd Şti, Ankara, 2015.
161. McDonald SD. Management and prevention of obesity in adults and children. *Canadian Medical Association Journal*. 2007,176(8):1109-1110.
162. Vaag A, Lund SS. Non-obese patients with type 2 diabetes and prediabetic subjects: distinct phenotypes requiring special diabetes treatment and (or) prevention? *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2007,32(5):912-920.
163. Nishimura R, Kanda A, Sano H, Matsudaira T, Miyashita Y, Morimoto A, et al. Glycated albumin is low in obese, non-diabetic children. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2006,71(3):334-338.
164. Lindberg G, Eklund GA, Gullberg B, Råstam L. Serum sialic acid concentration and cardiovascular mortality. *BMJ*. 1991,302(6769):143-146.
165. Crook M, Miell J, Ameerally P, Lumb P, Singh N, Russell-Jones D, et al. Serum sialic acid, a reputed cardiovascular risk factor, is related to serum leptin concentrations in Fijians. *Clinica Chimica Acta*. 2003,331(1-2):1-5.

166. Crook MA, Tutt P, Simpson H, Pickup JC. Serum sialic acid and acute phase proteins in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clinica Chimica Acta*. 1993;219(1-2):131-140



## 8. EKLER

### EK-1. Etik Kurul Onay Belgesi

#### KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

|                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                  |                   |                                                                                                   |
|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Obez ve obez olmayan bireylerde prediabetin saptanmasında kullanılan testlerin karşılaştırılması |                   |                                                                                                   |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 2017/23                                                                                          |                   |                                                                                                   |
| DEĞERLENDİRİLEN BELGELER         | Belge Adı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Tarihi                                                                                           | Versiyon Numarası | Dili                                                                                              |
|                                  | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                  |                   | Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |
|                                  | BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                  |                   | Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |
|                                  | OLGU RAPOR FORMU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                  |                   | Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |
|                                  | ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                  |                   | Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |
| DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER   | Belge Adı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Açıklama                                                                                         |                   |                                                                                                   |
|                                  | SIGORTA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <input type="checkbox"/>                                                                         |                   |                                                                                                   |
|                                  | ARAŞTIRMA BÜTÇESİ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <input type="checkbox"/>                                                                         |                   |                                                                                                   |
|                                  | BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <input type="checkbox"/>                                                                         |                   |                                                                                                   |
|                                  | İLAN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <input type="checkbox"/>                                                                         |                   |                                                                                                   |
|                                  | YILLIK BİLDİRİM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <input type="checkbox"/>                                                                         |                   |                                                                                                   |
|                                  | SONUÇ RAPORU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <input type="checkbox"/>                                                                         |                   |                                                                                                   |
|                                  | GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <input type="checkbox"/>                                                                         |                   |                                                                                                   |
| KARAR BİLGİLERİ                  | Karar No: 2017/06/05                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Tarih: 10.08.2017                                                                                |                   |                                                                                                   |
|                                  | Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir. |                                                                                                  |                   |                                                                                                   |

|                                 |                                                                                                        |
|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU |                                                                                                        |
| ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI      | İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu |
| BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI: | Prof. Dr. Seyfullah Oktay ARSLAN                                                                       |

| Unvanı/Adı/Soyadı                | Uzmanlık Alanı                             | Kurumu                                 | Cinsiyet                                                         | Araştırma ile ilişkisi                                           | Katılım *                                                        | İmza |
|----------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------|
| Prof. Dr. Seyfullah Oktay ARSLAN | Tıbbi Farmakoloji                          | Yıldırım Beyazıt Üniversitesi          | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |      |
| Prof. Dr. Fahri BAYIROĞLU        | Fizyoloji                                  | Yıldırım Beyazıt Üniversitesi          | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |      |
| Prof. Dr. Selim Yavuz SANISOĞLU  | Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim            | Yıldırım Beyazıt Üniversitesi          | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |      |
| Prof. Dr. Kadir DESDİCİOĞLU      | Anatomi                                    | Yıldırım Beyazıt Üniversitesi          | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Doç. Dr. Esra ÇÖP                | Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları | Ankara Çoc. Sağ Hast. Hem. Onk. EAH    | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |      |
| Doç. Dr. Sonay İNCESÖY ÖZDEMİR   | Çocuk Onkoloji                             | Yıldırım Beyazıt Üniversitesi          | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |      |
| Yrd. Doç. Dr. Atilla ÇİFÇİ       | Çocuk Sağ. ve Hast.                        | Yenimahalle Eğitim Araştırma Hastanesi | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |      |
| Uzm. Dr. Serdar BULUT            | Ruh Sağ. ve Hastalıkları                   | Yenimahalle Eğitim Araştırma Hastanesi | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Uzm. Dr. Filiz Banu ETHEMOĞLU    | Anesteziyoloji ve Reanimasyon              | Yenimahalle Eğitim Araştırma Hastanesi | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |      |
| Av. Sabri HAFİF                  | Hukuk                                      | Özel                                   | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |      |
| Muhtar Fatma BAL                 | Emekli Bankacı                             | Serbest                                | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> |      |

\*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Seyfullah Oktay ARSLAN

İmza

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

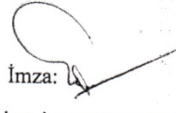
## KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

|                                  |                                                                                                  |
|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI            | Obez ve obez olmayan bireylerde prediabetin saptanmasında kullanılan testlerin karşılaştırılması |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU | 2017/23                                                                                          |

|                      |                  |                                                                            |
|----------------------|------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| ETİK KURUL BİLGİLERİ | ETİK KURULUN ADI | YBÜ Yenimahalle Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu |
|                      | AÇIK ADRESİ:     | Yeni Batı Mh. 2026 Cd. Batıkent/Yenimahalle/ANKARA                         |
|                      | TELEFON          | 0312 587 20 67                                                             |
|                      | FAKS             | 0312 587 20 68                                                             |
|                      | E-POSTA          | yenimahalleeah.etikkurul@gmail.com                                         |

|                   |                                                                                        |                                                                                |                                     |              |                          |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------|--------------------------|
| BAŞVURU BİLGİLERİ | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI                                      | Prof. Dr. Leyla Didem KOZACI                                                   |                                     |              |                          |
|                   | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI                                      | Tıbbi Biyokimya                                                                |                                     |              |                          |
|                   | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ                                    | Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD                 |                                     |              |                          |
|                   | VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI                                                  | -                                                                              |                                     |              |                          |
|                   | DESTEKLEYİCİ                                                                           | -                                                                              |                                     |              |                          |
|                   | PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için) | -                                                                              |                                     |              |                          |
|                   | DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ                                                       | -                                                                              |                                     |              |                          |
|                   | ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ                                                              | FAZ 1                                                                          | <input type="checkbox"/>            |              |                          |
|                   |                                                                                        | FAZ 2                                                                          | <input type="checkbox"/>            |              |                          |
|                   |                                                                                        | FAZ 3                                                                          | <input type="checkbox"/>            |              |                          |
|                   |                                                                                        | FAZ 4                                                                          | <input type="checkbox"/>            |              |                          |
|                   |                                                                                        | Gözlemsel ilaç çalışması                                                       | <input type="checkbox"/>            |              |                          |
|                   |                                                                                        | Tıbbi cihaz klinik araştırması                                                 | <input type="checkbox"/>            |              |                          |
|                   |                                                                                        | İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları | <input type="checkbox"/>            |              |                          |
|                   |                                                                                        | İlaç dışı klinik araştırma                                                     | <input checked="" type="checkbox"/> |              |                          |
|                   |                                                                                        | Diğer ise belirtiniz                                                           |                                     |              |                          |
|                   | ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER                                                          | TEK MERKEZ                                                                     | <input checked="" type="checkbox"/> | ÇOK MERKEZLİ | <input type="checkbox"/> |
|                   |                                                                                        | ULUSAL                                                                         | <input type="checkbox"/>            | ULUSLARARASI | <input type="checkbox"/> |

Etik Kurul Başkanı

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Seyfullah Oktay ARSLAN İmza: 

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

**EK-2. Özgeçmiş**

|               |                                                                                          |
|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| Adı Soyadı    | : Rovşen Abbasov                                                                         |
| Doğum tarihi  | : 23.06.1986                                                                             |
| Doğum yeri    | : Bakü                                                                                   |
| Medeni hali   | : Bekar                                                                                  |
| Uyruğu        | : Azerbeycan                                                                             |
| Adres         | : Erzurum Mah. Ecabat Sok. No: 8/5 Ankara - ÇANKAYA                                      |
| Tel           | : 0538 213 89 63                                                                         |
| E-mail        | : rovsenabasov@yahoo.com                                                                 |
| <b>EĞİTİM</b> |                                                                                          |
| Lise          | : Azerbeycan 135 Nolu Okul                                                               |
| Lisans        | : Azerbeycan Üniversitesi Tıp Fakültesi                                                  |
| Doktora       | : Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı |