

Glisemik Kontrolü Tayinde Kullanılabilecek Alternatif Yöntemler

Dr. Hüseyin Demirci

52. Ulusal Diyabet Kongresi

21 Nisan 2016, Antalya

DM ve HbA1c

TABLO 1.1: Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri⁽¹⁾

	Aşkar DM	İzole IFG ^(**)	İzole IGT	IFG + IGT	DM Riski Yüksek
APG (≥8 st açlık)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2.st (75 g glukoz)					
Rastgele					
A1C ^(***)	≥48 mmol/mol	-	-	-	(39-46 mmol/mol)

⁽¹⁾Glisemik venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile 'mg/dl' olarak ölçülür. 'Aşkar DM' tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken 'İzole IFG', 'İzole IGT' ve 'IFG + IGT' için her iki kriterin bulunması şarttır. ^(**)2006 yılı WHO/IDF Raporunda normal APG kesim noktasının 110 mg/dl ve IFG 110-125 mg/dl olarak korunması benimsenmiştir. ^(***)Standardize metotlarla ölçülmelidir.

DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: Glükosillenmiş hemoglobin A_{1c}, IFG: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose), IGT: Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance), WHO: Dünya Sağlık Örgütü, IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu.

TABLO 4.1: Glisemik kontrol hedefleri

	Hedef ⁽¹⁾	Gebelikte
A1C	≤%7	≤%6.5 (48 mmol/mol)
Öğün sonrası 2.st PPG	<160 mg/dl	<120 mg/dl

⁽¹⁾Glisemik hedefler bireyselleştirilmelidir. Hastanın yaşam beklenti süresi, diyabet yaşı, hipoglisemi riski, diyabet komplikasyonları ve eşlik eden diğer hastalıklarına göre belirlenmeli, gerekirse daha esnek glisemik kontrol hedeflenmelidir.

^(**)Gebelerde öğün sonrası 1.st PG takip edilmelidir.

ADA glisemik kontrol ve tedavinin etkinliğini izlemede HbA1c'yi standart laboratuvar değerlendirmesi olarak önermektedir

T1 ve 2 DM'de yapılmış olan geniş prospektif araştırmalar HbA1c düzeyinin mikro-makrovasküler komplikasyonlar ve mortalite riski ile doğrudan bağlantılı olduğunu göstermektedir

Tablo 4.3: A1C'yi %1 düşürmenin komplikasyon ve ölüm risklerini azaltma oranları

Tip 1 diyabet (DCCT)	Tip 2 diyabet (UKPDS)
Retinopati riski %35	Diyabete bağlı ölüm %25
Nefropati riski %24-44	Tüm nedenlere bağlı mortalite %7
Nöropati riski %30	Miyokard infarktüsü riski %18
-	Mikrovasküler kompl. riski %35

Kaynaklar: 1. DCCT Research Group. NEJM 1993;329:977.
2. UKPDS Group. Lancet 1998;352:837.

DM ve HbA1c

AVANTAJLARI

- ◆ Açlık gerektirmiyor
- ◆ Günün herhangi bir zamanında bakılabilir
- ◆ Tam kandan çalışılabilir
- ◆ Pre-analitik stabilite
- ◆ Biyolojik variabilitesi azdır
- ◆ Günler arası değişkenlik yok
- ◆ Stres ve egzersiz gibi akut faktörlerden etkilenmez
- ◆ Uzun dönem (2-3 ay) glisemiği yansıtır
- ◆ Tedaviyi yönlendirmek için kullanılır (Algoritmalar)

DEZAVANTAJLARI

- ◆ Maliyet
- ◆ Gelişmekte olan ülkelerde ulaşılabilirliği düşük ve standardizasyonu yok
- ◆ Eritrosit yaşam süresi, etnisite gibi faktörlerden etkilenebilir
- ◆ Hbpatiler, akut ve kronik kan kaybı gibi bazı durumlarda ölçümünde karışıklıklar olabilir
- ◆ Kan glukozundaki günlük veya kısa süreli oynamaları ve hipoglisemik atakları yansıtmaz

DM ve HbA1c

Table 2. Conditions Associated with Falsely Elevated or Lowered A1c

Condition	Effect on A1c	Comments
Anemias associated with decreased red cell turnover	False Increase	I.e., iron deficiency, vitamin B-12, folate deficiency anemias
Asplenia	False Increase	Increased erythrocyte lifespan
Uremia	False Increase	Formation and detection of carbamyl-hemoglobin
Severe hypertriglyceridemia	False Increase	When level >1,750 mg/dL
Severe hyperbilirubinemia	False Increase	When level >20 mg/dL
Chronic alcohol consumption	False Increase	Formation of acetaldehyde-HbA1 compound
Chronic salicylate ingestion	False Increase	Mechanism uncertain, may interfere with assay
Chronic opioid ingestion	False Increase	Mechanism uncertain
Lead poisoning	False Increase	Mechanism uncertain
Anemia from acute or chronic blood loss	False Decrease	Includes hemolytic anemia
Splenomegaly	False Decrease	Decreased erythrocyte lifespan
Pregnancy*	False Decrease	Decreased erythrocyte lifespan
Vitamin E ingestion	False Decrease	Reduced glycation
Ribavirin and interferon-alpha	False Decrease	Possibly due to hemolytic anemia
Red blood cell transfusion†	False Increase or False Decrease	High glucose concentration in storage medium (False Increase) Dilutional effect (False Decrease)
Hemoglobin variants	False Increase or False Decrease	Depends on method and assay used A1c generally reliable for heterozygous variants, but not homozygous variants (See Table 3)
Vitamin C ingestion	False Increase or False Decrease	May increase A1c when measured by electrophoresis May decrease levels when measured by chromatography due to competitive inhibition of glycosylation

*Expect falsely low A1c values through the 2nd trimester, but may rise during the 3rd trimester

†Typically reported to falsely elevate A1c, but may also result in false decrease

DM ve HbA1c

- ◆ HbA1c diyabet kontrol düzeyi ile uyumlu olmadığında, anormal Hb varyantları tarafından etkilenmeyen, alternatif bir değerlendirme metodunun seçilmesi önerilmektedir
- ◆ Tedavi modifikasyonu sonrası PG düzeylerindeki değişimi hızlı olarak yansıtan, metabolik olarak stabil, düşük biyolojik varyasyon gösteren ve kolay ölçülebilen alternatif biyobelirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır
- ◆ **Fruktozamin**
- ◆ **Glike Albumin (GA)**
- ◆ **1,5-Anhidroglusitol (1,5-AG)**

Fruktozamin (FA)

- Serum proteinlerinin (başlıca albumin) non-enzimatik glukozilasyonu sonucu ortaya çıkar
- Genellikle 2-3 haftalık glisemiği yansıtır
- Kısa süreli glisemik kontrolü yansıtmada HbA1c'ye üstün
- HbA1c ile genellikle iyi korelasyon gösterir ($HbA1c = 0,017 \times FA + 1,61$)
- Ancak HbA1c ve FA'nın birbirine dönüştürülebileceğinin söylenmesine yetecek tutarlı veri yok
- Ortalama PG'de her 60 mg/dl artış; HbA1c'yi %2, FA'yı 75 mmol artırmaktadır

Fruktozamin

- Standardizasyonu zor, bireysel, yaş ve cinsiyete bağlı farklılık
- Üremi, hemoliz, lipemi, hiperbil.emi ve C vit. kimyasal interferansa sebep olur
- C vit. ölçümünden önceki son 24 st. içinde kullanılmamalıdır
- Serum protein konsantrasyonu ve yarı ömrünü etkileyen durumlarda ölçüm sonucu yanıltıcı olabilir
- Serum alb. konsantrasyonu 3 gr/dl altında olan kişilere uygulanması önerilmez
- Serum alb.'e göre ayarlanmalıdır, klinik çalışmalar dışında sık yapılan bir şey değil (Düzeltilmiş FA (mmol/l)=[Ölçülen FA + 0.03 (4 - SA g/dl)])
- Anemi ve Hb varyantlarından etkilenmez

Armbruster DA. Clin Chem 1987;33(12):2153-63

Schnedl WJ. et al. Diabetes Care 2000;23:339-44

Mendlovic DB et al. Henry Ford Hosp Med J 1992;40:149-51

Howey JE et al. Clin Chem 1987;33:269-272

Fruktozamin (FA)

- ADA: "HbA1c ölçümünden güvenilir sonuç alınamadığı durumlarda kullanılabilecek bir analiz parametresi"
- FA'nın tercih edilebileceği 3 durum:
 - 1- Ortalama eritrosit ömrünü değiştiren durumlar ve Hb varyantı
 - 2- Tedavide yapılan değişikliklerin takibi
 - 3- Diyabetli gebelerin izlenmesi

Fruktozamin

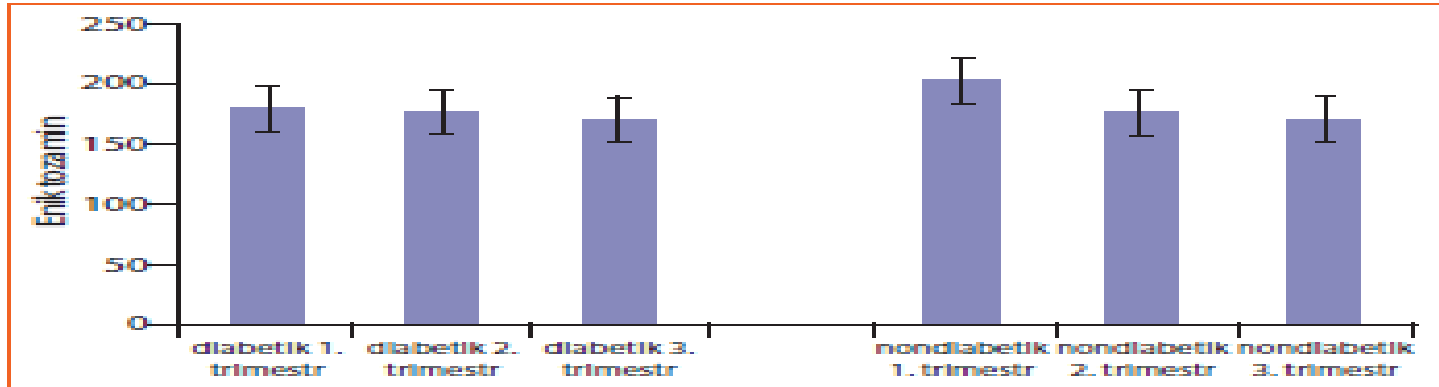
- Yanıltıcı düşük bulunabildiği başlıca durumlar:
- Malnutrisyon
- Şiddetli yanıklar ve protein kaybına sebep olan diğer durumlar (enteropati, NS)
- Hipertiroidizm
- Serum albumin konsantrasyonunda yükselme
- Başta IgA olmak üzere serum Ig konsantrasyonunda artışa neden olan hastalıklar (paraproteinemiler)
- Siroz ve kr. hepatit gibi KC hastalıkları
- Hipotiroidi yanıltıcı yüksek sonuçlara sebep olabilir

Gebelik Döneminde HbA1c ve Fruktozaminin Glisemik Kontrol Belirteci Olarak Önemi

- Diyabet kontrolü fetal malformasyon, intrauterin ölüm, makrozomi ve diğer komplikasyonlar nedeniyle gebelikte özellikle önemlidir
- HbA1c gebelikte glisemik kontrol indeksi olarak istenen özelliklere sahip değildir
- HbA1c'de artış tanımlanmış ve bunun PG'den bağımsız olduğu gösterilmiştir
- 3. trimesterde gebelerin çoğunda DEA gelişmektedir
- İlk trimesterde HbA1c normal bile olsa diyabetik gebelerde konjenital malformasyon oranı genel popülasyondan yaklaşık 2 kat daha yüksek

Gebelik Döneminde HbA1c ve Fruktozaminin Glisemik Kontrol Belirteci Olarak Önemi

- Fruktozaminin gebelikte albümine paralel, progresif azaldığını belirten çok sayıda çalışma vardır
- Bu da gebelikte gliseminin takibinde fruktozaminin yetersiz olduğunu destekler



Şekil 1. Diabetik ve nondiabetik gebe gruplarında trimestrlere göre fruktozamin ortalama değerlerinin dağılımı.

Fruktozamin ve Hemodiyaliz (HD)

- HD hastalarında fruktozamin kullanımı muhtemelen yararlı bir alternatif değildir
- Çünkü HD hastalarında plazma protein konsantrasyonlarında fluktuasyon ve değişiklikler görülür

Fruktozamin (FA)

- FA ile diyabetin kronik komplikasyonları arasında ilişki bulunduğunu gösteren yeterince RKÇ bulunmaması, takipte yaygın bir şekilde kullanılmasını engellemektedir
- Glisemik kontrolün tayininde, HbA1c'nin yerine, tek başına veya SMBG ile birlikte, FA'nın kullanılması için kesin bir kanıt bulunmamaktadır
- FA'nın güvenilirliğini araştıran başka çalışmalar gerekli

Glike Albumin (GA)

- Albumin ve glukozun non-enzimatik oksidasyon reaksiyonuyla bağlanmasıyla oluşan bir ketoamindir
- 2-3 haftalık kısa dönemli glisemik kontrolü gösterir
- DM tedavisinin başlaması veya değişmesine bağlı olarak kısa dönemdeki glisemik değişikliklerden HbA1c'ye göre daha çabuk etkilenir
- Albumin metabolizmasını etkileyen durumlar GA seviyelerini etkileyebilir (NS, hipertiroidi, glukokortikoid tedavi vb.)
- Obezite ve sigara içenlerde düşük okunmaya meyillidir
- Hb bozukluklarından etkilenmeyen, postprandial PG indeksidir
- Fulminan T1DM'de GA artışı HbA1c artışından daha fazladır
- $GA/HbA1c > 3.2$ olması, fulminan T1DM ile tedavi olmamış T2DM ayırıcı tanısında önemlidir (sensitivite % 97, spesifisite % 98)

Glike Albumin (GA)

- T1 ve T2DM'de HbA1c ile güçlü korele bulunmuştur
- Günlük 7 nokta KŞ ölçümlerinden belirlenen ortalama KŞ düzeyleri ile de iyi koreledir
- Diyabetli HD hastalarında HbA1c'den daha iyi bir glisemik belirteç
- DM'nin uzun dönem mikrovasküler komplikasyonları ile ilişkilidir
- GA ile KVH arasındaki ilişki anlamlı değildir

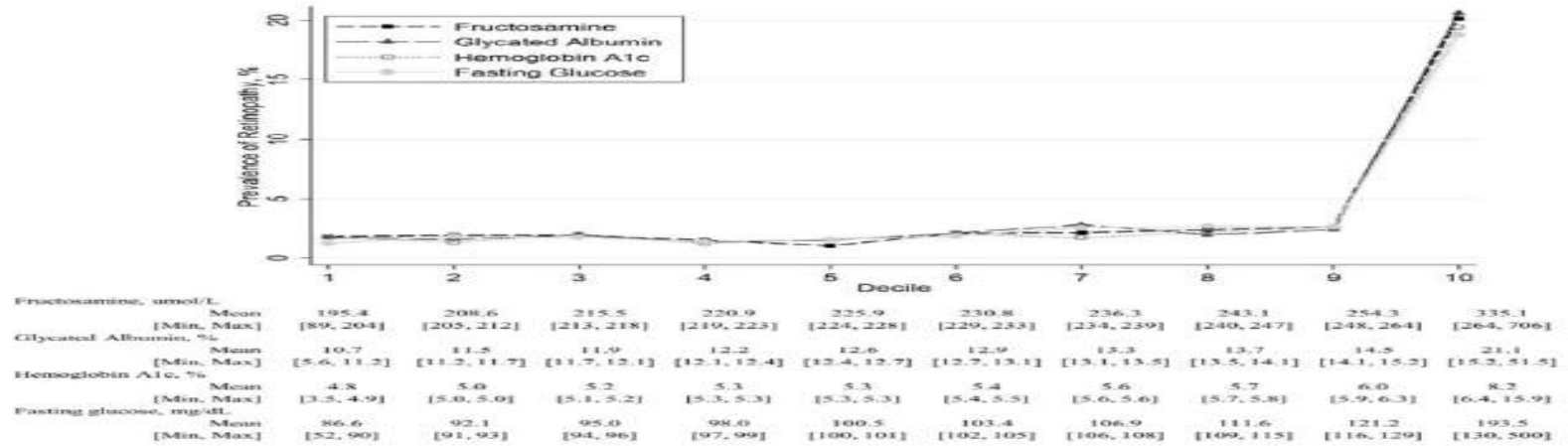


Figure.

Prevalence of retinopathy by deciles of fructosamine, glycated albumin, HbA1c, and fasting glucose, the Atherosclerosis Risk in Communities Study, N=9,445

Source: Selvin E, Rawlings AM, Grams M, et al. Fructosamine and glycated albumin for risk stratification and prediction of incident diabetes and microvascular complications: a prospective cohort analysis of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study.

Lancet Diabetes Endocrinol. 2014;2(4):279–288. doi:10.1016/S2213-8587(13)70199-2.

Yoshiuchi K et al. Endocrine Journal 2008;55:503-7

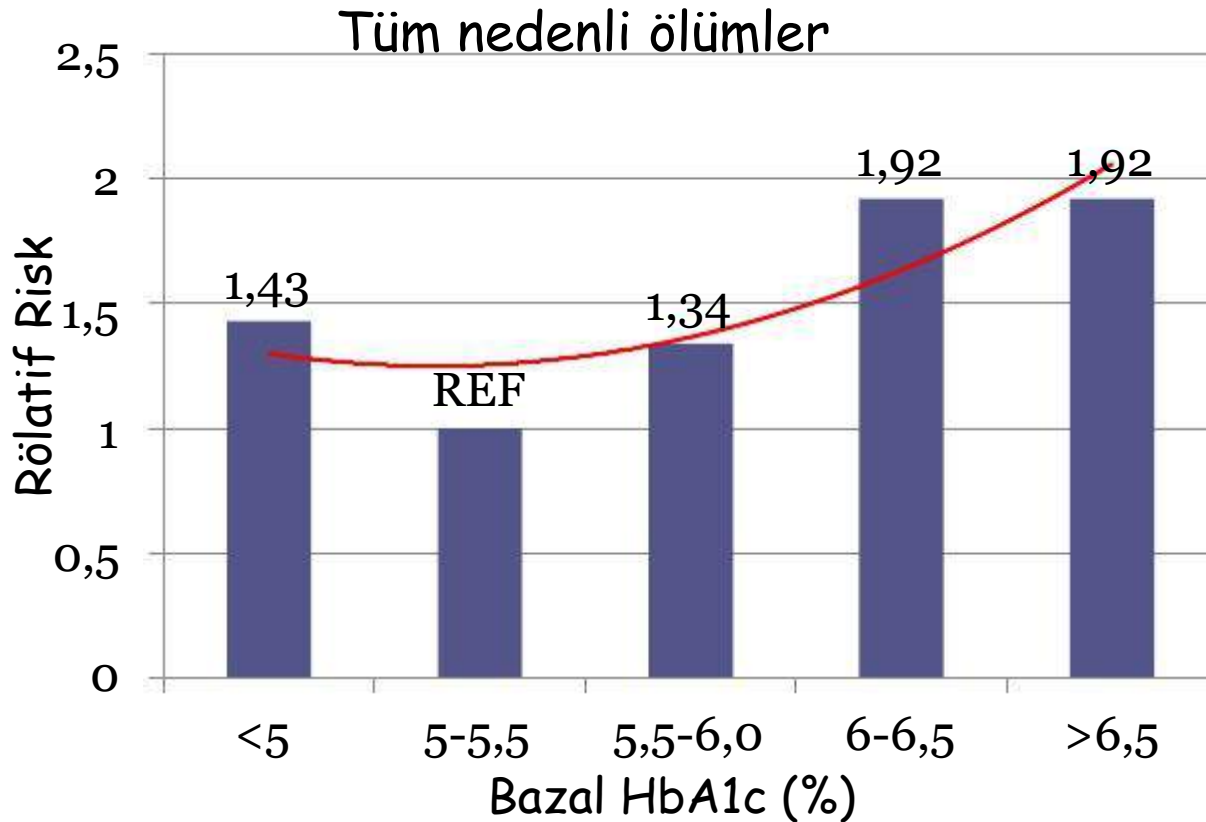
Masaaki I et al. J Am Soc Nephrol 2007;18:896-903

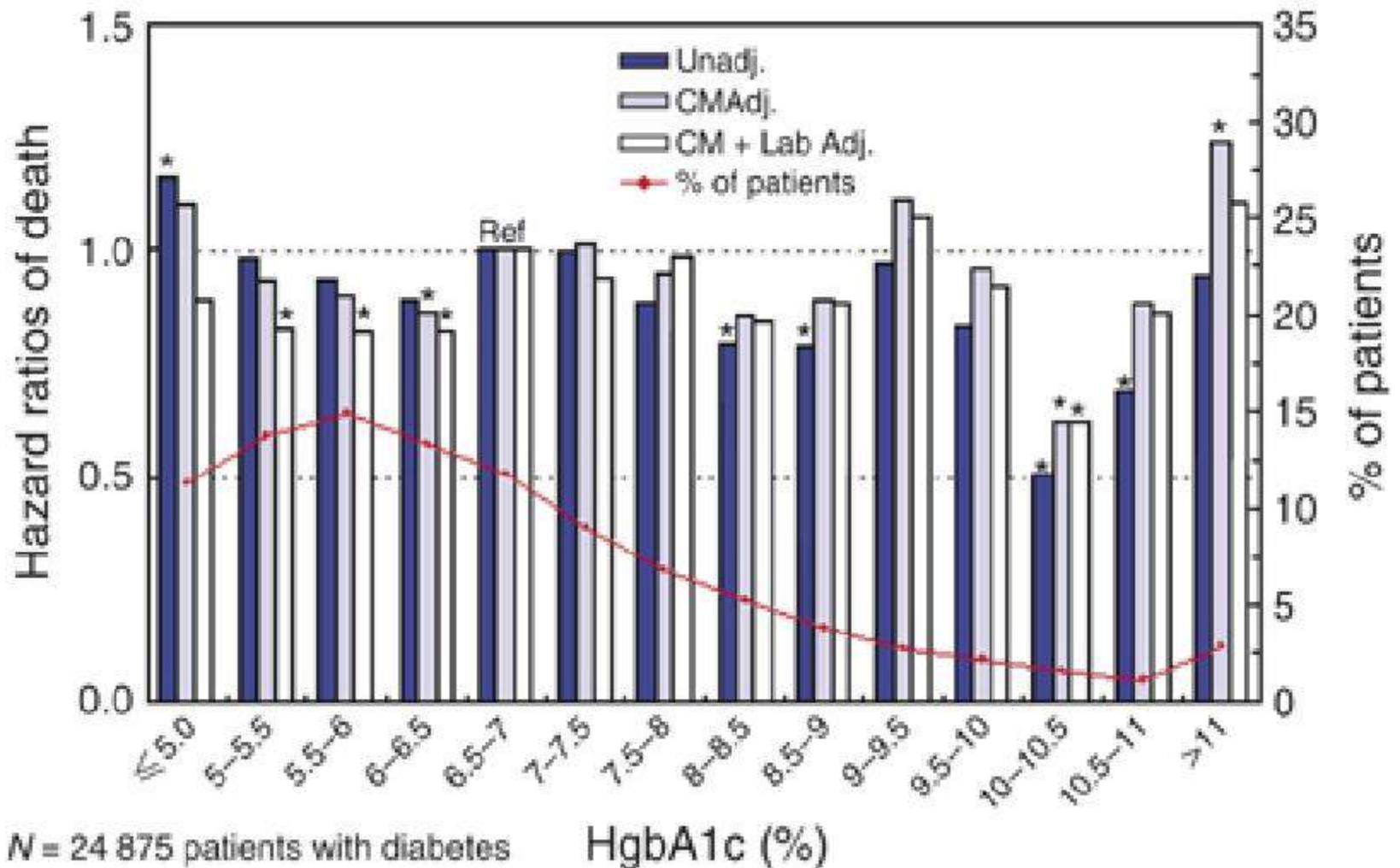
Selvin E et al. Diabetes Care 2011;34:960-7

Nathan DM et al. Diabetes 2014;63(1):282-90

HbA1c ve Hasta Sağkalımı

- Non-üremik popülasyonda
 - Nondiabetik 11.092 kişi, ortalama 14 yıl izlem
- Düşük ve yüksek HbA1c düzeyleri ve sağkalım





HbA1c ve sağkalım arasında ilişki yok

Hasta sağkalımı

	RR	P
Glukoz (10 mg/dl artış)	1.00 (0.99-1.02)	0.8
HbA1c (%1 artış)	0.96 (0.86-1.08)	0.5
GA (%5 artış)	1.14 (1.01-1.28)	0.03

1,5-Anhidroglusitol (1,5-AG) Fizyolojisi

- Diyetle doğal olarak bulunan bir polioldür
- Vücuttan tek atılım yolu renal yol ile olmaktadır
- Sağlıklı kişilerde tamamına yakını (%99.9) renal proksimal tubuldeki SGLT (sodyum glukoz kotransporter)-4 tarafından aktif olarak reabsorbe edilir

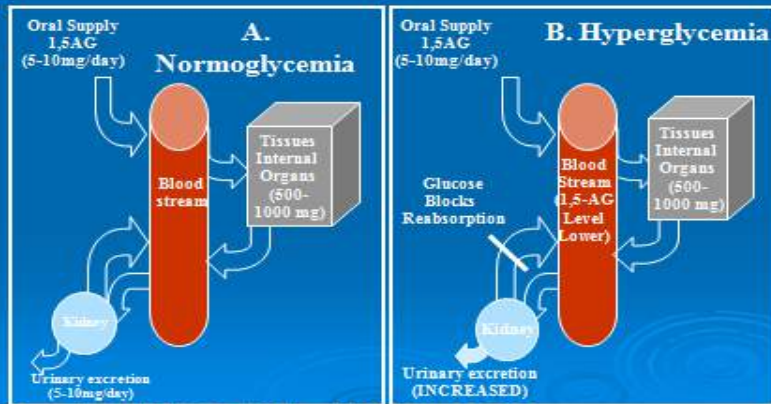


Polygala Senega (Sütotu)

1,5-AG Fizyolojisi

- Glukoz için renal eşik değeri aşıldığında, 1,5-AG'nin geri emilimi azalır ve idrarla atılır
- Serum düzeyleri 1-3 gün arasında anlamlı olarak düşer
- Normal seviyelerine dönmesi yaklaşık 2 hafta sürer
- Diyabetli hastalarda 2-14 günlük hiperglisemi varlığını göstermek için kullanılır

Physiology of 1,5-AG



Buse JB et al Diab Tech & Ther 2003. 5(3) : 355-363

Yamanouchi T et al. Biochim Biophys Acta 1996;29:1291(1):89-95
True MW. J Diabetes Sci Technol 2009;3(4):743-7

1,5-AG Fizyolojisi

- 1,5-AG reabsorbsiyonu mannoz, galaktoz ve fruktoz gibi SGLT4 tarafından reabsorbe edilen monosakkaritlerin varlığından etkilenebilir
- Günlük süt ürünleri kullanımı 1,5-AG düzeylerini anlamlı olarak düşürür
- Erkeklerde kadınlara göre daha yüksek (cinsiyetler arası renal atılım hızı farklı)
- Irk ve etnik köken 1,5-AG düzeylerini etkiler
- Tip 2 DM'li Asya ve Afrikalılarda 1,5-AG düzeyleri beyaz ırka göre anlamlı olarak daha yüksek

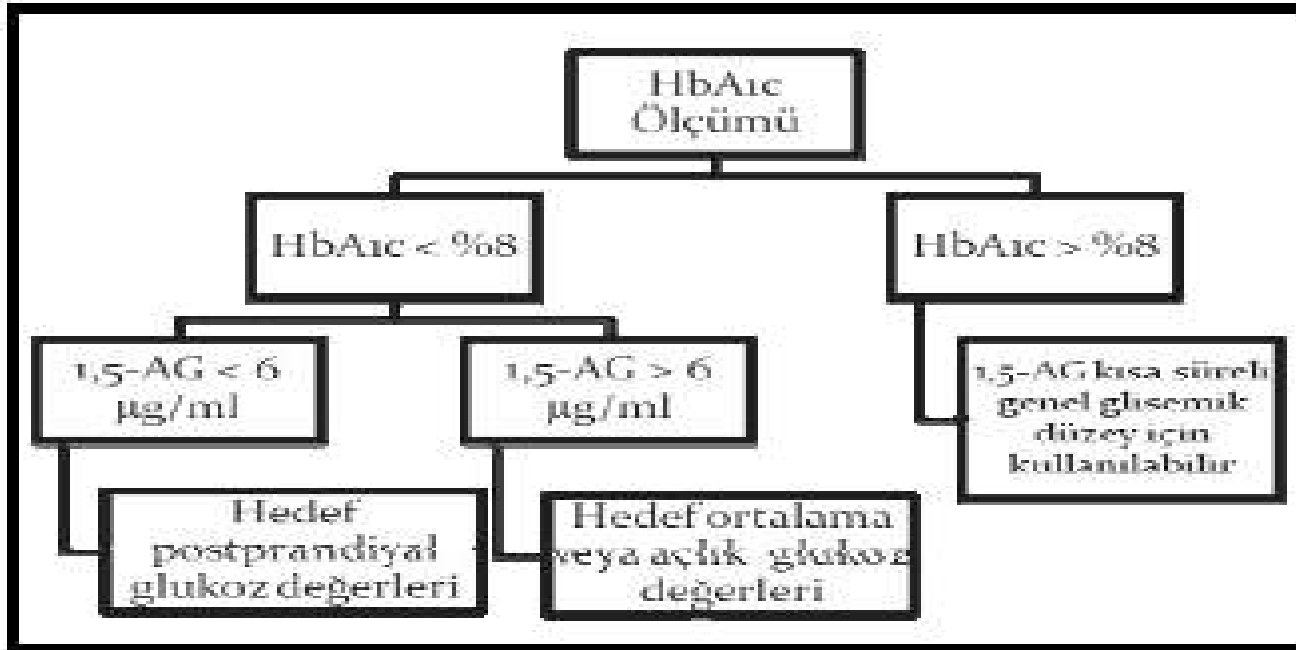
1,5-AG Klinik Uygulamalarındaki Yeri

- İyi kontrollü DM hastalarında, 1,5-AG düzeylerinin postprandiyal hiperglisemiye yansıttığı belirtilirken, HbA1c'nin bu dalgalanmayı tam olarak yakalayamadığı saptanmıştır

1,5 AG ($\mu\text{g/ml}$)	Yaklaşık Ortalama PP Max. KŞ (mg/dl)
>12	<180
10	185
8	190
6	200
4	225
<2	>290

1,5-AG Klinik Uygulamalarındaki Yeri

- Dungan ve ark. diyabet yönetiminde 1,5-AG ile HbA1c'nin birlikte kullanımını içeren bir algoritma önermiştir



Şekil 2. 1,5-AG kullanımı için önerilen algoritma

1,5-AG DM Tipleri ile İlişkisi

- T2DM ile karşılaştırıldığında fulminant T1DM'de 1,5-AG anlamlı düşük iken, HbA1c açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır
- T1DM'li gebelerde 1,5-AG'nin glisemik değişiklikleri göstermesi açısından çok iyi bir belirteç olduğu, HbA1c'nin aksine hiperglisemi ataklarını yakaladığı bildirilmiştir
- 3. trimesterdeki 1,5-AG makrozomi riski ile ilişkili
- OGTT'de benzer glukoz değerleri bulunan gebelerin, 1,5-AG düzeylerinin farklı olduğu gösterilmiştir
- Gebelikteki fizyolojik glukoz eşliğindeki değişimin bireyler arasında farklılık göstermesinden kaynaklanır

1,5-AG Tedavi İzleminde Kullanımı

- Seri 1,5-AG ölçümleri tedaviye uyum ve yanıtı takip etmede yararlı
- HbA1c düzeyleri $\geq 7\%$ olan T1 ve T2DM'lilerde yapılan bir çalışmada, tedavi sonucu serum 1,5-AG düzeyleri 2 hafta içinde anlamlı olarak yükselmiş, HbA1c düzeylerinde 4 haftaya kadar herhangi bir değişiklik olmamış

1,5 AG ($\mu\text{g/ml}$)	Diabetes
>10	İyi kontrollü
5-10	Orta derecede kontrollü
2-5	Kötü kontrollü
<2	Çok kötü kontrollü

Böbrek ve KC Fonksiyonları ile 1,5-AG İlişkisi

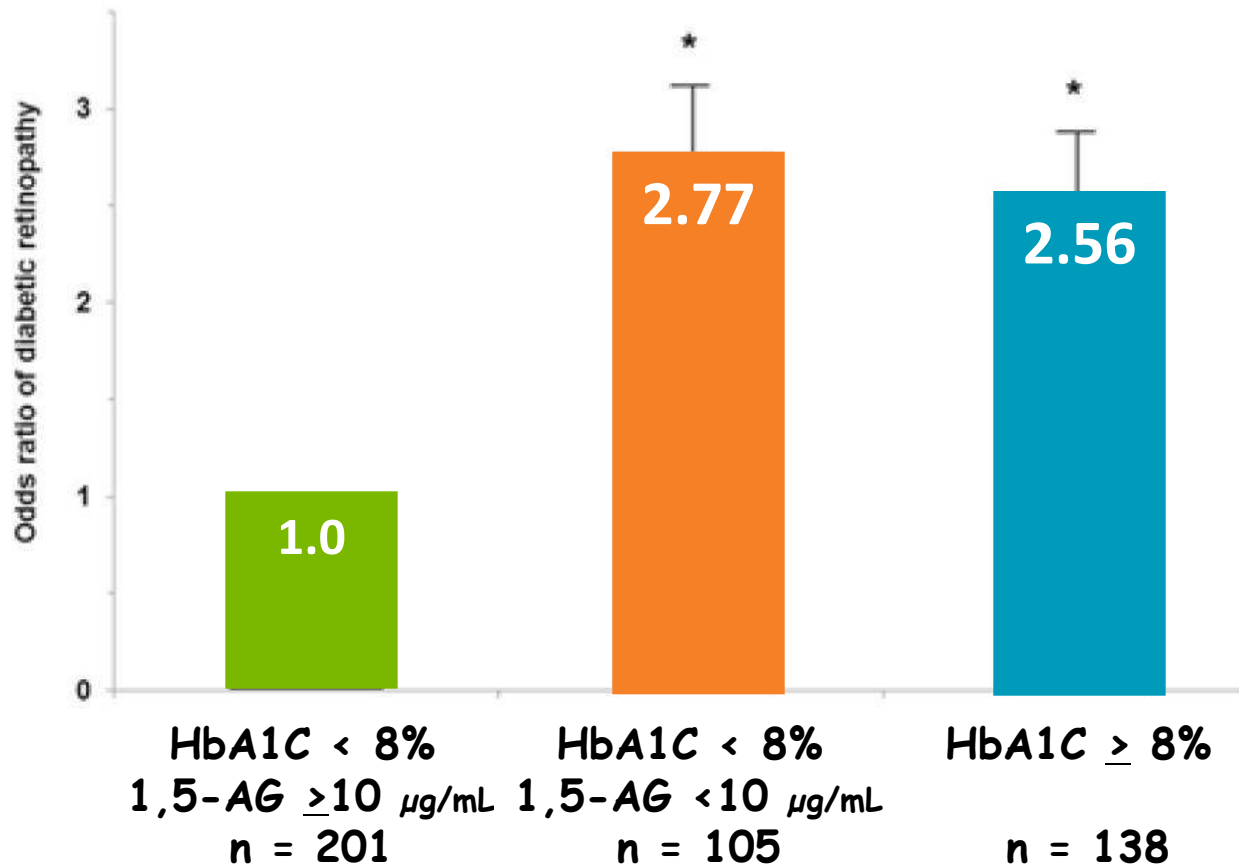
- KBY evre 4-5 ve RTA gibi durumlarda 1,5-AG kullanımında sınırlamaların olduğunu bildiren yayınlar mevcut olsa da, diyabete bağlı evre 1-3 KBY'de kullanımında sakınca olmadığı, bu hastalarda açlık PG ve HbA1c ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir
- KC sirozunda serum 1,5-AG düzeylerinin, glukoz değerlerinden bağımsız olarak düşük olduğu bildirilmiştir (KC'deki de novo sentezinin azalması ve KC hastalığına sekonder bozulan renal tubuler fonksiyon nedeniyle)

1,5-AG ve Diyabetik Komplikasyonlar

- Düşük 1,5-AG, DM ve komplikasyonları ile bağlantılıdır
 - Retinopati
 - Nefropati
 - İnme ve KAH
 - Makrozomi
 - Daha yüksek DM gelişme riski
 - Artmış koroner sertlik
- Yüksek 1,5-AG düzeyleri koruyucu rol oynayabilir

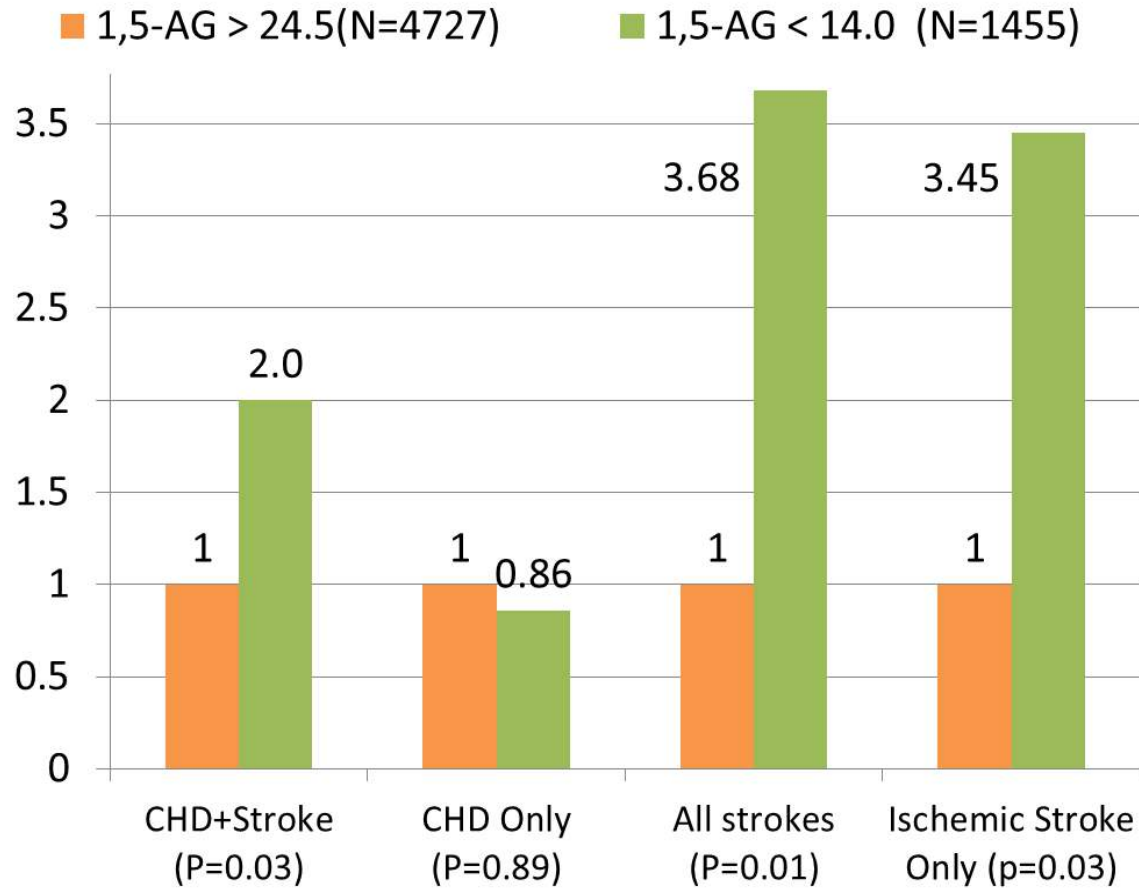
Kim WJ et al. Endocrine 2013;43(1):33-40
Ceriello A et al. Arch Intern Med 2004;25;164(19):2090-5
Kim WJ et al. Diabet Med 2012;29(9):1184-90
Selvin E et al. Diabetes Care 2011;34(4):960-7
Watanabe M et al. Atherosclerosis 2011;216(2):477-83
Ohira M et al. Metabolism 2011;60(1):78-85

Düşük 1,5-AG T2DM'de Artmış Retinopati Sıklığı ile Bağlantılıdır

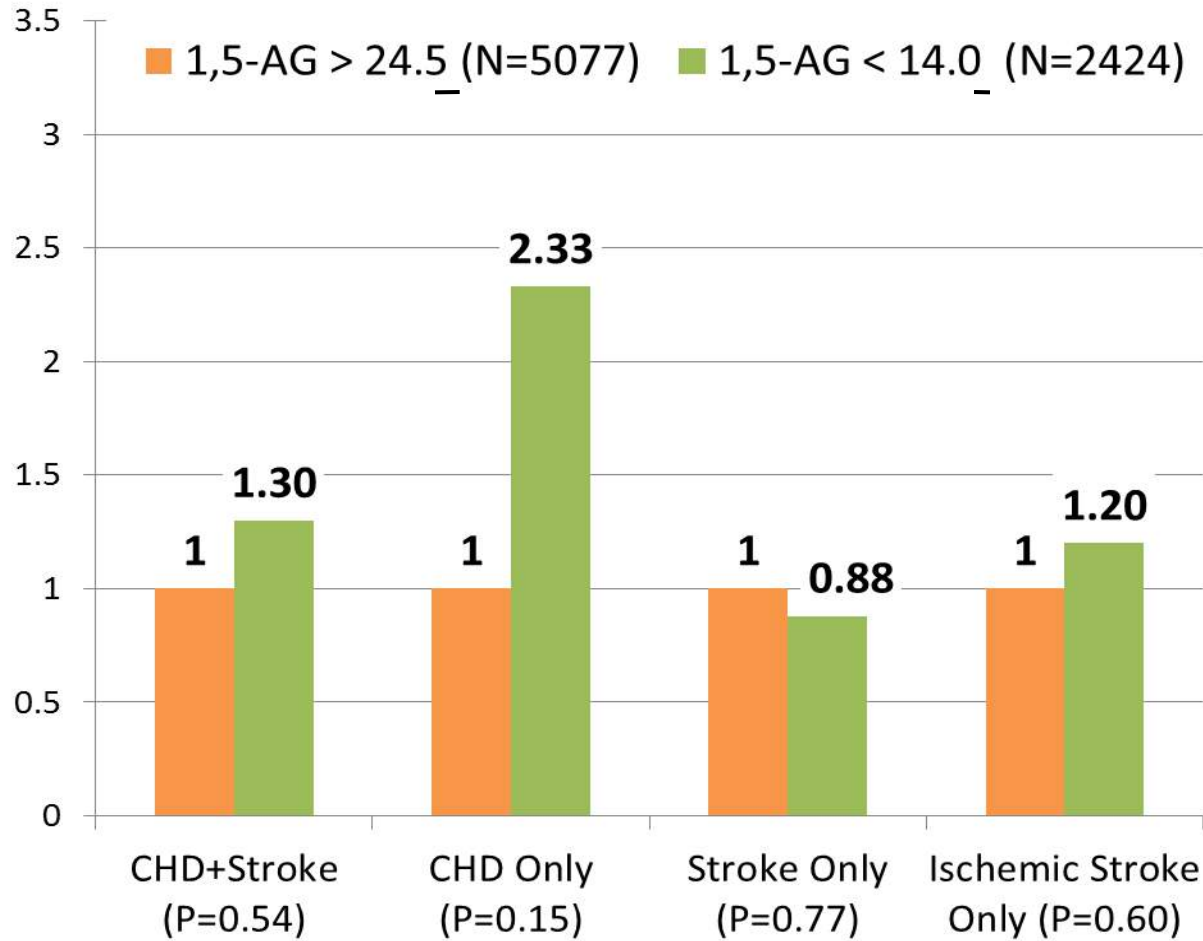


N=567
P<0.01

Düşük 1,5-AG Non-Diabetik Erkeklerde İnme Riski ile Anlamlı Olarak İlişkilidir

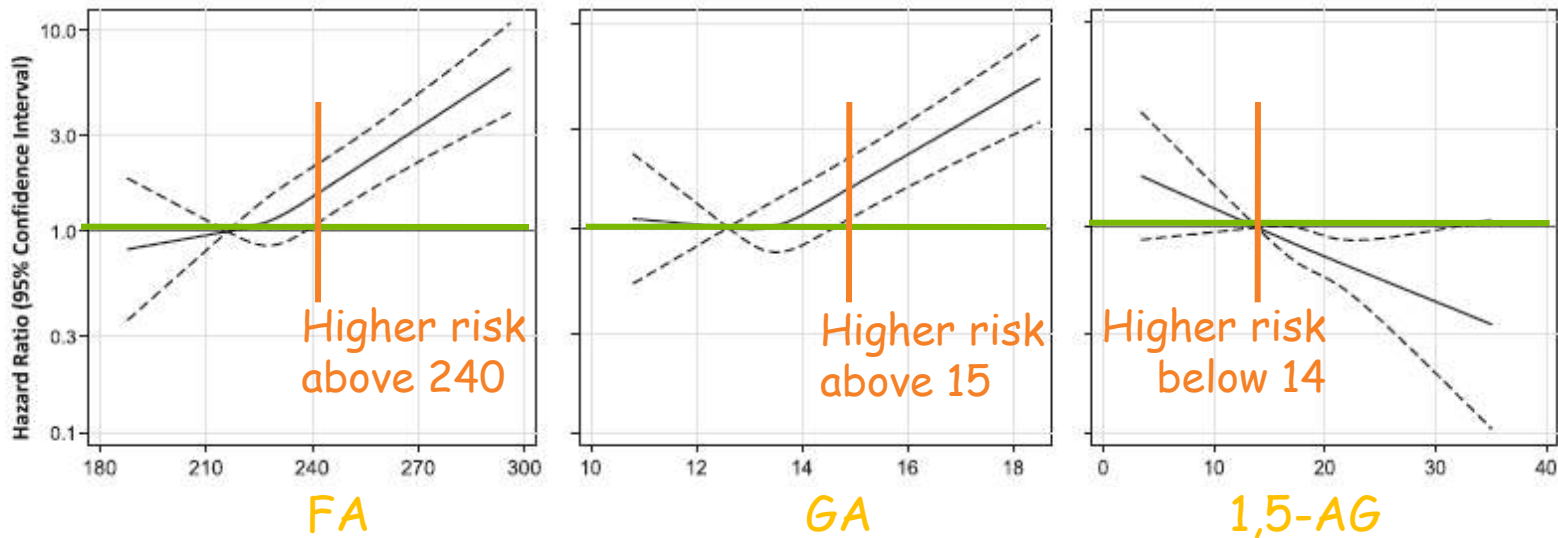


Düşük 1,5-AG Kadınlarda KAH Riskinde Artış ile Bağlantılıdır



DM Öngörmede Bağımsız Bir Risk Faktörü Olarak 1,5-AG

- 1,299 olgu - Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study
 - 3 marker test edilmiş - 1,5-AG, fruktozamin, GA
 - DM tanısı için 20 yıldır izlenen
 - 3 marker DM öngörmede birbirinden bağımsız olarak bulunmuştur
 - Yüksek 1,5-AG düzeyleri ($>22 \mu\text{g}/\text{mL}$) DM gelişim riskinde azalmayı öngörmüştür



Research Article

α -2-Macroglobulin in Saliva Is Associated with Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Juan Pablo Aitken,¹ Carolina Ortiz,² Irene Morales-Bozo,² Gonzalo Rojas-Alcayaga,^{1,2} Mauricio Baeza,³ Caroll Beltran,⁴ and Alejandro Escobar¹

¹Departamento de Patología y Medicina oral, Facultad de Odontología, Universidad de Chile, 8380492 Santiago, Chile

²Instituto de Investigación en Ciencias Odontológicas, Facultad de Odontología, Universidad de Chile, 8380492 Santiago, Chile

³Departamento de Odontología Conservadora, Facultad de Odontología, Universidad de Chile, 8380492 Santiago, Chile

⁴Hospital Clínico, Servicio de Gastroenterología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, 8300456 Santiago, Chile

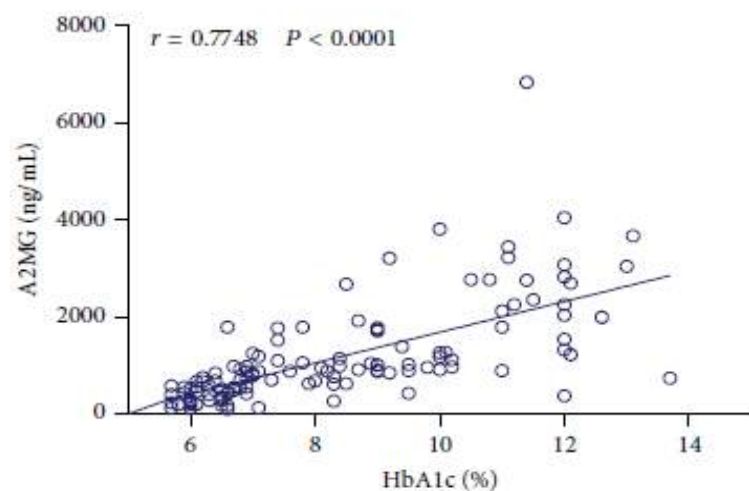


FIGURE 2: Scatter diagram showing the association between HbA1c percentage and saliva levels of A2MG based on Pearson's correlation analysis.

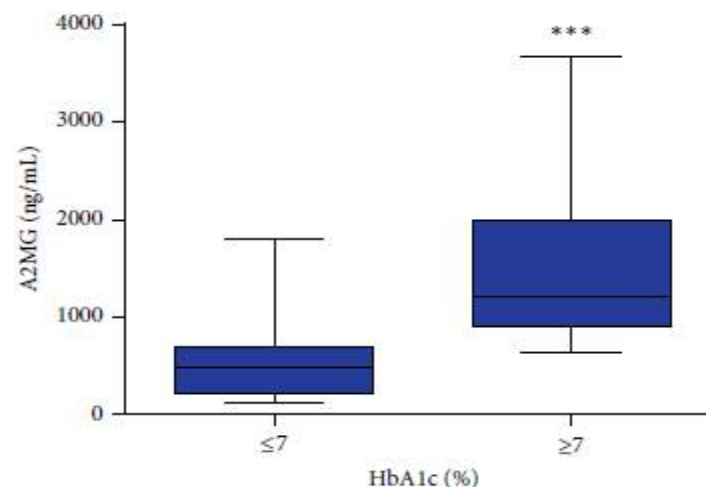


FIGURE 1: Box-plot showing the comparison of saliva levels of A2MG between patients with adequate and inadequate glycemic control (HbA1c percentages $<7\%$ and $>7\%$).

Sonuç

- HbA1c'nin glisemik geçmişi yansıtamayacağı birçok durum vardır
- Kısa dönem glukoz kontrolünün alternatif serum markerleri hiperglisemiye monitorize etme yeteneğimizi arttırabilir
- Her bir biyomarker spesifik sınırlamalara sahiptir ve hiçbiri tam olarak glisemik durumu yansıtmamaktadır
- HbA1c ortalama glukozla ve diyabetin komplikasyonları ile iyi korelasyon gösteren tek markerdir
- Alternatif biyomarker seçeneklerine rağmen HbA1c hala altın standardımızdır



23 NİSAN
ULUSAL EGEMENLİK VE ÇOCUK BAYRAMI
KUTLU OLSUN