

# Labil Hemoglobin A1c ve Tip II Diyabetik Retinopati Arasındaki İlişki

## The Association Between Labile Hemoglobin A1c and Type II Diabetic Retinopathy

Altan GÖKTAŞ<sup>1</sup>, Çiğdem KARAKÜKÇÜ<sup>2</sup>, Mustafa ATAŞ<sup>1</sup>, Süleyman DEMİRCAN<sup>1</sup>

### ÖZ

**Amaç:** Hemoglobin A1c (HbA1c) sentezi esnasında bir ön ürün olan Labil hemoglobin A1c (LHbA1c) ile diyabetik retinopati (DR) ve HbA1c arasındaki ilişkiyi araştırmak

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya, tip II diyabeti ve DR'si olan 32 hasta (grup 1), tip II diyabeti olan ve DR'si olmayan 30 hasta (grup 2) ve diyabeti olmayan 29 hasta (grup 3, kontrol grubu) olmak üzere, toplam 91 hasta dahil edildi. DR'si mevcut olan hastalar, proliferatif olmayan DR (grup 1A: 18 hasta) ve proliferatif DR (grup 1B:14 hasta) olmak üzere iki alt gruba ayrıldı. Hastaların açlık kan şekeri, HbA1c ve LHbA1c değerleri biyokimyasal analiz yöntemleriyle ölçüldü ve gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Ortalama HbA1c değerleri, grup 1'de %8.9±1.4 (6.5-12.2), grup 2'de %7.9±1.7 (5.3-11.9) ve grup 3'de %4.9±0.2 (4.3-5.2) idi (p<0.001). Ortalama LHbA1c değerleri, grup 1'de %3.1±0.4 (2.1-3.9), grup 2'de %2.8±0.5 (2.0-3.8) ve grup 3'de %1.8±0.1(1.6-2.0) idi (p<0.001). Ortalama HbA1c değerleri, grup 1A'da 8.2±1.0 (6.5-10.0) ve grup 1B'de 9.5±1.1 (8.2-12.0) tespit edildi (p=0.004). Ortalama LHbA1c değerleri, grup 1A'da 2.9±0.4 (2.1-3.4) ve grup 1B'de 3.3±0.4 (2.8-3.9) tespit edildi (p=0.039). HbA1c değerleri, retinopatili olan hastaların %93.7'sinde, olmayan hastaların %63.3'ünde %7.0 ve üzerinde idi. LHbA1c değerleri, retinopatili olan hastaların %62.5'inde ve olmayan hastaların %40'ında %3.0 ve üzerinde idi. LHbA1c ve HbA1c arasında pozitif bir korelasyon tespit edildi (r=0.87, p<0.001).

**Sonuç:** LHbA1c, HbA1c gibi diyabetik retinopati ve retinopati şiddetiyle ilişkilidir ve kan şekeri kontrolünde, HbA1c kadar önemlidir. Diyabetik retinopatide, hastaların metabolik kontrolünü takibi için kullanılabilir bir yardımcı parametre olarak görülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** HbA1c, Labil HbA1c, diyabetik retinopati.

### ABSTRACT

**Purpose:** To investigate the association of labile hemoglobin A1c (LHbA1c) that is formed as a pre-product during synthesis of hemoglobin A1c (HbA1c) with diabetic retinopathy (DR) and HbA1c.

**Materials and Methods:** A total of 91 patients were enrolled in the study which included 32 patients with type II diabetes and DR (group 1), 30 patients with type II diabetes and without DR (group 2) and 29 patients without diabetes and DR (group 3). The patients with DR were subdivided into two groups; those with non-proliferative DR (group 1A:18 patients) and those with proliferative (group 1B:14 patients). Fasting blood glucose, HbA1c and LHbA1c were measured with biochemical analysis and compared statistically between the groups.

**Results:** Mean HbA1c values were 8.9±1.4% (6.5-12.2) in group 1, 7.9±1.7% (5.3-11.9) in group 2 and 4.9±0.2% (4.3-5.2) group 3 (p<0.001). Mean LHbA1c values were 3.1±0.4% (2.1-3.9) in group 1, 2.8±0.5% (2.0-3.8) in group 2 and 1.8±0.1% (1.6-2.0) in group 3 (p<0.001). Mean HbA1c values were 8.2±1.0% (6.5-10.0) in group 1A and 9.5±1.1% (8.2-12.0) in grup1B (p=0.004). Mean LHbA1c values were 2.9±0.4% (2.1-3.4) group 1A and 3.3±0.4% (2.8-3.9) in group 1B (p=0.039). 93.7% of the patients with retinopathy and 63.3% of those without retinopathy had 7.0% and above HbA1c values. 62.5% of the patients with retinopathy and 40% of those without retinopathy had 3.0% and above LHbA1c values. There was a positive correlation between LHbA1c and HbA1c (r=0.87, p<0.001).

**Conclusion:** LHbA1c is associated with diabetic retinopathy and severity of retinopathy likewise HbA1c and as important as HbA1c in control of blood glucose. It seems as an auxiliary parameter which is useful for follow-up of metabolic control of the patients in diabetic retinopathy.

**Key Words:** HbA1c, Labile HbA1c, diabetic retinopathy.

- 1- M.D., Kayseri Training and Research Hospital, Eye Clinic, Kayseri/TURKEY  
GOKTAS A., altandr@hotmail.com  
ATAS M., atasmustafa12@hotmail.com  
DEMİRCAN S., dr.s.demircan@hotmail.com
- 2- M.D., Kayseri Training and Research Hospital, Biochemistry and Clinical Biochemistry Clinic, Kayseri/TURKEY  
KARAKUKCU C., ckarakukcu@hotmail.com

Geliş Tarihi - Received: 01.04.2011  
Kabul Tarihi - Accepted: 12.06.2012  
Ret-Vit 2012;20:124-128

Yazışma Adresi / Correspondence Adress: M.D., Altan GÖTAŞ  
Kayseri Training and Research Hospital, Eye Clinic,  
Kocasinan-Kayseri/TURKEY

Phone: +90 352 336 88 84  
E-Mail: altandr@hotmail.com

## GİRİŞ

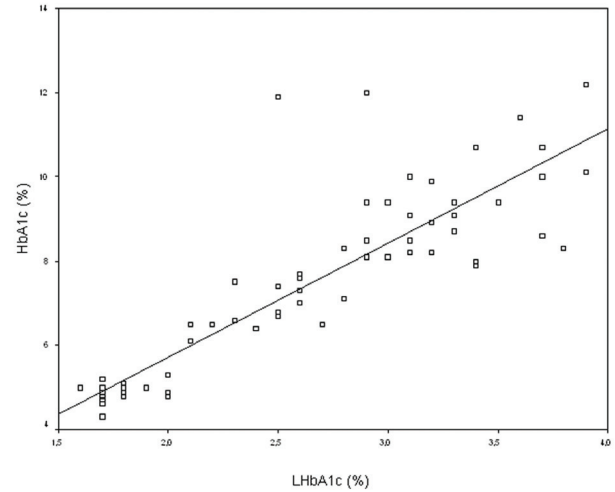
Tip II diyabet en sık görülen endokrin hastalıktır ve diyabetik retinopati (DR) gibi mikrovasküler komplikasyonlara neden olmaktadır.<sup>1</sup> 20 yılın üzerinde tip II diyabeti olan hastaların, %77'sinde DR mevcuttur.<sup>2</sup> Diyabetin süresi, serum glukoz seviyelerinin kontrolü ve hipertansiyon gibi birçok etken DR'nin şiddeti ve ilerlemesi ile ilişkilidir.<sup>3,4</sup> Bu etkenler içinde en önemlisi kan glukoz seviyelerinin kontrolüdür<sup>5</sup> ve bunu sağlamak DR'nin şiddetini ve ilerlemesini olumlu etkilemektedir.<sup>6</sup>

Hemoglobin A1c (HbA1c) son üç ay içindeki ortalama kan glukoz düzeylerinin takibinde altın standarttır.<sup>7</sup> Labil hemoglobin A1c (LHbA1c) ise, HbA1c sentezi esnasında oluşan bir ön üründür ve glukozun hemoglobine geri dönüşümlü bağlandığı bir Schiff bazı karakterindedir.<sup>8</sup> Bu erken glikasyon ürünü, daha ileri reaksiyon ve düzenlemelerle günler haftalar sonra oksidatif stres, tromboz, vasküler hasar gibi patolojik durumlardan sorumlu olduğu ileri sürülen ileri glikasyon ürünlerine dönüşebilir.

İleri glikasyon ürünlerinin diyabetik hastalarda makro ve mikrovasküler komplikasyon gelişiminde rol oynadıkları bilinmektedir.<sup>9</sup> Literatürde, yüksek HbA1c değerlerinin, DR gelişme riskini arttırdığına dair çalışmalar mevcuttur.<sup>10-12</sup> Ancak, LHbA1c ve DR arasında, böyle bir ilişkinin olup olmadığına dair veri yoktur. Bu çalışmanın amacı, LHbA1c ile DR ve HbA1c arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Ocak-Mart 2012 tarihleri arasında Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniğinde yapıldı. Çalışmaya, tip II diyabeti ve DR'si olan 32 hasta (grup 1), tip II diyabeti olan ve DR'si olmayan 30 hasta (grup 2) ve diyabeti olmayan 29 hasta (grup 3, kontrol grubu) olmak üzere, toplam 91 hasta dahil edildi. Grup 1 ve 2'de yer alan hastalar göz kliniği retina biriminde takip ve tedavileri devam eden hastalardan oluşurken, grup 3 bilinen sistemik bir hastalığı olmayan bireylerden oluşmaktaydı.



**Grafik:** LHbA1c ve HbA1c arasındaki pozitif korelasyonu gösteren grafik.

Hastaların DR teşhisi ve derecesi, 90 D lensle yapılan fundus muayenesi ve floresan anjiyografi ve optik koherens tomografi (Spectralis, Heidelberg, Almanya) tetkikleriyle belirlendi.

Bu değerlendirme sonucunda, DR mevcut olan hastalar, proliferatif olmayan DR (grup 1A: mikroanevrizmalar, kanamalar, sert ve yumuşak eksudalar) ve proliferatif DR (grup 1B: yeni damar oluşumu, vitreus içine kanamalar, traksiyonel retina dekolmanı) olmak üzere iki alt gruba ayrıldı.

Hastalara ait tüm işlemler 12 saatlik açlık sonrası alınan venöz tam kan örnekleri ile yapıldı. Biyokimyasal testler için jelli tüplere, HbA1c ölçümleri için K3EDTA içeren 4 mL'lik tüplere (Vacuette, Greiner Bio-One, Avusturya) örnekler alındı.

Glukoz düzeyleri otoanalizörlerde heksokinaz metodu ile (Abbott Architect C16000), HbA1c ölçümleri iyon değişim kromatografi yöntemiyle (TOSOH, G8) çalışıldı. LHbA1c ve HbA1c piklerine ait yükseklikler iki nokta kalibrasyonuna göre % değer şeklinde hesaplandı. Çalışma Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak yürütüldü ve katılan gönüllülerin sözel onamları alındı.

**Tablo 1:** Bireylerin demografik ve biyokimyasal özellikleri.

	Grup1 n:32	Grup 2 n:30	Grup3 n:30	p
Yaş	57±11(49-67)	55±10(47-61)	53±11(45-64)	>0.05
Cins (K/E)	18/14	16/14	16/13	
AKŞ	197.4±97.5	175.4±87.3	95.2±11.1	<0.05
HbA1c (%)	8.9±1.4 (6.5-12.2)	7.9±1.7 (5.3-11.9)	4.9±0.2 (4.3-5.2)	<0.001
LHbA1c(%)	3.1±0.4(2.1-3.9)	2.8±0.5 (2.0-3.8)	1.8±0.1(1.6-2.0)	<0.001

AKŞ: Açlık Kan Şekeri, K/E: Kadın / Erkek

**Tablo 2:** Bireylerin demografik ve biyokimyasal özellikleri.

	Grup 1A	Grup 1B	p
Yaş	55±10(49-63)	59±11(51-67)	>0.05
Cins (K/E)	10/8	8/6	
AKŞ	193.4±96.5	199.1±98.4	>0.05
HbA1c (%)	8.2±1.0 (6.5-10.0)	9.5±1.1 (8.2-12.2)	0.004
LHbA1c(%)	2.9±0.4(2.1-3.4)	3.3±0.4 (2.8-3.9)	0.039

AKŞ: Açlık Kan Şekeri, K/E: Kadın/Erkek

İstatistiksel analiz için SPSS 13.0 analiz programı kullanıldı. Veriler ortalama±standart sapma olarak verildi. Verilerin normallik varsayımını test etmek için Kolmogorov-Smirnov testi uygulandı ve normallik dağılımına göre tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Mann-Whitney testleri istatistiksel analiz için kullanıldı. Ayrıca, LHbA1c ile HbA1c arasındaki ilişkinin analizi için pearson korelasyon analizi kullanıldı. 0.05'in altındaki p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bu alt gruplarda, demografik ve biyokimyasal özellikler tablo II'de verilmiştir. Proliferatif retinopatisi olan hastalarda, proliferatif retinopatisi olmayan hastalara göre, HbA1c ve LHbA1c değerlerinin anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi (sırasıyla, p=0.004 ve p=0.039). Ancak, açlık kan şekerleri anlamlı bir fark göstermedi (p>0.05).Korelasyon analizinde, LHbA1c değerlerinin HbA1c değerleri ile anlamlı bir korelasyon gösterdiği tespit edildi (Grafik).

**Tablo 3:** HbA1c değerlerinin gruplara dağılımı.

HbA1c	Grup 1A	Grup 1 Grup 1B	Toplam	Grup 2
<6	-	-	-	3 (%10)
6.1-6.9	2 (%11.1)	-	2 (%6.3)	8 (%26.7)
7.0-9.9	15 (%83.3)	8 (%57.1)	23 (%71.9)	12 (%40.0)
=>10	1 (%5.6)	6 (%42.9)	7 (%21.8)	7 (%23.3)
<b>Toplam</b>	18 (%100)	14 (%100)	32 (%100)	30 (%100)

## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen bireylerin, demografik ve biyokimyasal özellikleri tablo 1'de verilmiştir. İstatistiksel analiz sonucunda, açlık kan şekeri, HbA1c ve LHbA1c değerlerinin grup 1'de en yüksek olduğu ve gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi (p<0.001).

Tip II diyabeti ve DR'si bulunan hastalar, proliferatif ve proliferatif olmayan DR olarak iki alt gruba ayrıldı.

Diğer bir ifadeyle, LHbA1c değerleri arttıkça, HbA1c değerleri de artmaktadır (r=0.87, p<0.001).

HbA1c değerlerinin gruplara dağılımı incelendiğinde, grup 1'de hastaların %93.7'sinin ve grup 2'de sadece %63.3'nün HbA1c değerlerinin 7.0 ve üzerinde olduğu belirlendi. Alt gruplar incelendiğinde, proliferatif retinopatisi olan hastaların tamamının, proliferatif olmayan retinopatisi olan hastaların ise %88.9'unun HbA1c değerlerinin 7.0 ve üzerinde olduğu tespit edildi (Tablo 3).

**Tablo 4:** LHbA1c değerlerinin gruplara dağılımı.

LHbA1c	Grup 1A	Grup 1 Grup 1B	Toplam	Grup 2
2-2.9	9 (%50)	3 (%21.4)	12(%37.5)	18 (%60)
3.0-3.9	9 (%50)	11 (%78.6)	20 (%62.5)	12 (%40)
<b>Toplam</b>	18 (%100)	14 (%100)	32 (%100)	30 (%100)

LHbA1c değerlerinin gruplara dağılımı incelendiğinde, grup 1'de hastaların %62.5'nin ve grup 2'de %40'nın LHbA1c değerlerinin 3.0 ve üzerinde olduğu belirlendi.

Alt gruplar incelendiğinde, proliferatif retinopatisi olan hastaların %78.6'sının, proliferatif olmayan retinopatisi olan hastaların ise %50'sinin LHbA1c değerlerinin 3.0 ve üzerinde olduğu gözlemlendi (Tablo 4).

## TARTIŞMA

Çalışmamızdaki veriler, HbA1c yanında, LHbA1c değerlerinin de DR mevcudiyeti ve şiddetiyle anlamlı derecede ilişkili olduğunu göstermektedir. Retinopatisi olan tip II diyabetli hastaların %93.7'sinin HbA1c değerlerinin %7.0 ve üzerinde olduğu ve %62.5'nin LHbA1c değerlerinin %3.0 ve üzerinde olduğu gözlemlendi. Ayrıca, LHbA1c ve HbA1c arasında anlamlı bir korelasyon olduğu tespit edildi.

Bu çalışmada, tip II diyabet hastalarında retinopati olsun ya da olmasın, HbA1c değerleri diyabeti olmayan kontrollere göre daha yüksek bulundu. Ayrıca, retinopatisi olan diyabet hastalarında HbA1c değerlerinin retinopatisi olmayan hastalara göre anlamlı olarak yüksek olduğu gözlemlendi.

Bu bulgular daha önceki çalışmalara ait verilerle uyumludur.<sup>10-12</sup> Diğer bir ifadeyle, HbA1c son üç ay içindeki ortalama kan glukoz düzeylerinin takibinde altın standart olduğundan,<sup>7</sup> diyabetik retinopati gelişen hastalarda HbA1c düzeylerinin yüksek olması beklenen bir sonuçtur.

Çalışmamızın özgün tarafı, literatürde ilk defa LHbA1c düzeyleriyle tip II diyabet ve retinopati arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermesidir. LHbA1c, HbA1c sentezi esnasında oluşan erken glikasyon ürünüdür.<sup>8</sup> Bu, daha ileri reaksiyon ve düzenlemelerle günler haftalar sonra oksidatif stres, tromboz, vasküler hasar gibi patolojik durumlardan sorumlu olduğu ileri sürülen ileri glikasyon ürünlerine dönüşebilir. İleri glikasyon ürünlerinin diyabetik hastalarda makro ve mikrovasküler komplikasyon gelişiminde rol oynadıkları bilinmektedir.<sup>9</sup>

Bu nedenle, tek başına yeterli olmamasına rağmen, kan şekeri regülasyonunun ve diyabete bağlı komplikasyonların gelişiminin takibinde AKŞ ve HbA1c yanında LHbA1c takibinin de önemli olabileceğini düşünmekteyiz. Ancak, bu durum ileri çalışmalarla desteklenmelidir. Çok merkezli, kontrollü, randomize çalışmalarda, hem kan şekeri düzenlenmesi hem de tedavi başlangıcı için geçerli HbA1c'nin %7 düzeyinde tutulması gerektiği, bu değer üzerinde mikro ve makrovasküler komplikasyonların insidansının arttığı gösterilmiştir.<sup>7,13,14</sup>

Çalışmamızda, HbA1c değerlerinin gruplara dağılımı incelendiğinde, retinopatisi olan hastaların %93.7'sinin, retinopatisi olmayan hastaların ise sadece %63.3'nün HbA1c değerlerinin %7.0 ve üzerinde olduğu belirlendi.

Alt gruplar incelendiğinde, proliferatif retinopatisi olan hastaların tamamının, proliferatif olmayan retinopatisi olan hastaların ise %88.9'unun HbA1c değerlerinin %7.0 ve üzerinde olduğu tespit edildi.

Ayrıca, LHbA1c değerlerinin gruplara dağılımı incelendiğinde, retinopatisi olan hastaların %62.5'nin ve retinopatisi olmayan hastaların %40'nın LHbA1c değerlerinin %3.0 ve üzerinde olduğu belirlendi.

Alt gruplar incelendiğinde, proliferatif retinopatisi olan hastaların %78.6'sının, proliferatif olmayan retinopatisi olan hastaların ise %50'sinin LHbA1c değerlerinin %3.0 ve üzerinde olduğu gözlemlendi. Bu durumda, kesin olmamakla birlikte LHbA1c için %3.0'luk değer retinopati için risk faktörü olarak görünmektedir. Ancak, bu bulgu ileri, randomize, kontrollü çalışmalarla desteklenmelidir.

HbA1c klasik modelinde, glukoz eritrosit içine girer ve hızlı ve geri dönüşümlü olarak hemoglobine bağlanır ve LHbA1c olarak bilinen yapıyı oluşturur. Uzun zaman dönemi içinde, geri dönüşümsüz yeniden yapılanmaya giden LHbA1c, HbA1c'yi oluşturur.

Bir kez oluştuktan sonra, HbA1c eritrositlerin yaşamı boyunca eritrosit içinde kalır.<sup>15</sup> Buna göre, LHbA1c ve HbA1c arasında bir korelasyon beklenir. Çalışmamızda, bu teorik bilgiyi doğrulayan, LHbA1c ve HbA1c arasında pozitif bir korelasyon tespit edildi.

Sonuç olarak, LHbA1c, HbA1c gibi diyabetik retinopati ve retinopati şiddetiyle ilişkilidir ve kan şekeri kontrolünde, HbA1c kadar önemlidir.

Ayrıca, LHbA1c ve HbA1c arasında pozitif bir korelasyon mevcuttur. Diyabetik retinopatide, hastaların metabolik kontrolünün takibi için, bir yardımcı parametre olarak görünmektedir.

## KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Pinhas-Hamiel O, Zeitler P. Acute and chronic complications of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *Lancet* 2007;369:1823-31.
2. Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047-53.
3. Rani PK, Raman R, Chandrakantan A, et al. Risk factors for diabetic retinopathy in self-reported rural population with diabetes. *J Postgrad Med* 2009;55:92-96.

4. Rodriguez-Fontal M, Kerrison JB, Alfaro DV, et al. Metabolic control and diabetic retinopathy. *Curr Diabetes Rev* 2009;5:3-7.
5. Fong DS, Aiello L, Gardner TW, et al. Retinopathy in diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:84-7.
6. Akaydın KC, Bilgin AB. Diyabetik retinopatide erken tanı ve medikal tedavi. *Ret-Vit* 2010;18:61-5.
7. Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
8. Bunn HF. Evaluation of glycosylated hemoglobin in diabetic patients. *Diabetes* 1981;30:613-7.
9. Singh R, Barden A, Mori T, et al. Advanced Glycation End-Products: A Review. *Diyabetologia* 2001;44:129-46.
10. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes* 1995;44:968-83.
11. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-12.
12. Yağcı R, Erdurmuş M, Demir N, Ove ark. Tip 2 diyabetin retinal vasküler komplikasyonları ile serum akut faz reaktanları ve lipid düzeyleri arasındaki ilişki. *T Oft Gaz* 2008;38:230-5.
13. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998;352:837-53.
14. American Diabetes association standards of medical care in diabetics. *Diabetes Care* 2004;27:15-35.
15. Bunn HF. Evaluation of glycosylated hemoglobin in diabetic patients. *Diabetes* 1981;30:613-7.