

## Diabetik Hastalarda Glikozillenmiş Hemoglobin İle Diabetik Retinopati Arasındaki İlişki

Nilüfer Demirel\*, Nurettin Karakaş\*\*, Özer Polat\*\*\*, Levent Erdinç\*\*\*

**ÖZET.** *Hipergliseminin kontrolü ile uzun süreli diabet komplikasyonlarının gelişmesi arasındaki ilişki üzerine tartışma birçok yayının konusu olmuştur. Diabetik hastaların metabolik kontrolünün ölçülebilmesi hakkında tam yeterli testlerin olmaması nedeni ile bu tartışmalar devam etmektedir. Glikozillenmiş hemoglobin (HbA1c) ölçümü son 2-3 aylık kan glükoz seviyesinin iyi bir indikatörüdür. Bu test diabetik hastaların uzun süreli glükoz kontrolünün en doğru ölçümünü sağlar.*

*Hiperglisemi ile nonenzimatik protein glikozilasyonunun derecesi arasındaki yakın ilişki nedeni ile HbA1c diabetin uzun süreli kontrolünde kullanılan bir testtir. Son yıllarda HbA1c ölçümleri diabet teşhis ve tedavilerinin yeterliliğinin kontrolünde, diabet komplikasyonlarının önlenmesinde ve uzun süreli kan şekeri seviyesinin takibinde kullanılan önemli bir testtir.*

*Bu çalışmamızda 52 diabetes mellituslu hastada HbA1c ölçümleri yapıldı. Bu hastalar diabetik retinopati açısından araştırıldı ve sonuçlar 28 kişiden oluşan kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Bulgularımız literatür bilgisi ışığı altında tartışıldı.*

**Anahtar Kelimeler .Glikozile hemoglobin .diabetik retinopati .diabetes mellitus.**

### The Association Between Retinopathy and Glycosylated Hemoglobin in the Diabetic Patients

**SUMMARY.** *The relationship between development of complication in long term Diabetes Mellitus and the control of hyperglycemia has been the subjects of argumentations of several reports<sup>1-2</sup>.*

*Because of lack of adequate tests for the metabolic control in diabetic patients this controversy continues. The measurement of HbA1c is a good indicator of the last 2-3 months's mean glycoze level.*

*This test provides the most accurate measurements of glycoze levels for long term control in diabetic patients. Assasment of HbA1c is used for longterm control of Diabetes Mellitus because of the close relationship between hyperglycemia and the nonenzymatic glycosylation proteins<sup>3</sup>.*

*Recently, measurements of HbA1c is an important test evaluation of efficiency of diagnosis, treatment, prevanition of the complications, and controlling the longterm blood glycoze level.*

*In the present study we measured the glycosylated hemoglobin levels in 52 patients with Diabetes Mellitus and comparated with 28 healty individual control group. The results were discussed in the light of literature knowledge.*

**Key Words .Glycosylated hemoglobin .retinopathy .diabetes mellitus.**

\* Yard. Doç. Dr.; Dicle Ü. Biyokimya ABD.

\*\* Yard. Doç. Dr.; Dicle Ü. Göz Hastalıkları ABD.

\*\*\* Araş. Gör.; Dicle Ü. Biyokimya ABD.

Geliş Tarihi: 7.5.1992

Kabul Tarihi: 5.5.1993

Canlılarda proteinlerin glikolizasyonu sonucu oluşan konjuge proteinler "gliko proteinleri" olarak adlandırılırlar. Glikozilasyon proteinlerin, translasyon sonrası bir modifikasyonu olup apoproteine farklı tür ve miktarda karbonhidratın kovalent olarak bağlanması olayıdır. İn vivo protein glikozilasyonu iki şekilde meydana gelir; enzimatik glikozilasyon, nonenzimatik glikozilasyon<sup>4</sup>. Nonenzimatik protein glikozilasyonu proteinlerin translasyon sonrası fizyolojik bir modifikasyonu olup; aşırı glikozilasyon esas olarak uzun süreli stabil hipergliseminin neden olduğu olaydır<sup>5</sup>.

Nonenzimatik glikozilasyonda glukoz molekülleri, proteinlerdeki amino grubu ile önce "schiff" bazı ara ürününü oluştururlar. Bu ara ürün yavaş bir hızla amodori tepkimesi diye tanımlanan bir tepkime ile stabil ketoamine çevrilir. Proteinlerin glikozillenmesi ile diyabetin makro ve mikro komplikasyonları arasında bir ilişki olduğu kabul edilmektedir.

Diabetik retinopati diyabetin en sık rastlanan ve görme kaybına yol açan komplikasyonlardan biridir. Diabetik retinopatide vasküler değişikliklerden önce fonksiyonel değişiklikler olduğu için nörosensöriyel bir bozukluk olarak kabul edilir. Uzun süreli hiperglisemi retinal vasküler hasarın başlamasında ve ilerlemesinde önemli bir risk faktörüdür<sup>6-7</sup>. Diabetik retinopati diyabetin en sık görülen komplikasyonudur<sup>6</sup>. Maküler ödem, vitreus kanaması ve retina dekolmanı ile görme kaybına yol açan bir hastalık olarak kabul edilir. Bu durum diyabetiklerde, diyabetik olmayanlara göre 20 kat daha fazladır<sup>8</sup>. Çalışmalar on yıllık diyabetlilerde diyabetik retinopatinin % 44-82 oranında geliştiğini göstermiştir.

### Gereç ve Yöntem

Bu çalışma 52 diyabetli hasta ile 28 kişilik sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu ile yapılmıştır. Çalışma grubundaki hastaların 15'i Tip I (IDDM), 37'si Tip II (NIDDM) idi.

Hastalar ve kontrol grubuna giren bireylerden 8-10 saatlik gece açlığını takiben sabah aç karnına çalışmalar için kan numuneleri alındı. HbA<sub>1c</sub> ölçümleri kolorimetrik tiobarbitürik asit yöntemi ile yapıldı<sup>10</sup>. Açlık kan şekeri tayini glikoz oksidaz metodu ile Beckman Synchron CX-5 otoanalizöründe çalışıldı.

Hasta ve kontrol grubunun görme dereceleri Snellen eşeli ile alınarak göz içi basınçları Schiötz tonometresi ile ölçüldü. Göz içi basınçları normal bulunan olguların pupillaları % 2'lik fenilefrin damlatılarak tam midriazis sağlandıktan sonra fundus muayeneleri yapılmıştır. Fundus muayeneleri direkt ve indirekt oftalmoskopi ile birlikte Goldman'ın üç aynalı kontak lensi kullanılarak detaylı olarak incelenmiştir.

İstatistik hesaplarında student's-t testi kullanıldı.

### Bulgular

HbA<sub>1c</sub> değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulundu ve bu yükseklik istatistiksel açıdan anlamlı idi ( $8.61 \pm 3.9 - 5.23 \pm 1.8$  p < 0.01).

**Tablo I-** Hasta ve kontrol grubumuzun bulguları

	Yaş (Yıl)	Diabet Yaşı (Yıl)	AKŞ (mg/dl)	HbA <sub>1c</sub> %*
Hasta Grubu n = 52	54,7±15,8	17,8±10,6	183±86,7	8,61±3,9**
Kontrol Grubu n = 23	51,3±17,2	—	89,7±8,2	5,23±1,8

\* Total hemoglobinin yüzdesi

\*\* P < 0,01

Diabetes mellituslu hastalarımız diyabetik retinopati açısından üç gruba ayrılmıştır. Diyabetik retinopatisi olmayan diyabetliler 1. grubu, nonproliferatif retinopatiler 2. grubu, proliferatif retinopatiler 3. grubu oluştururlar. Hasta grubuna ait bulgularımız Tablo II'de özetlenmiştir.

**Tablo II-** Hasta grubunun bulguları

	Diabet Yaşı (Yıl)	AKŞ (mg/dl)	HbA <sub>1c</sub> (%)*
Retinopatisi olmayan diyabetliler n:27	180,1±86,4	7,17±2,4	10,5
Nonproliferatif retinopatili diyabetliler n:18	187,6±91,2	9,36±3,1**	12,2
Proliferatif retinopatili n:7	183,5±82,6	11,4±4,3***	19,7

\* Total hemoglobinin % si olarak

\*\* P < 0,05

\*\*\* P < 0,05

Proliferatif retinopatisi olan diyabetli bireylerin HbA<sub>1c</sub> değerleri nonproliferatif retinopatili ve retinopatisi olmayan diyabetik bireylerden istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p < 0.05). Nonproliferatif retinopatisi olan diyabetliler retinopatisi olmayan diyabetlilere göre HbA<sub>1c</sub> değerleri yüksek bulunmuştur. Bu istatistiksel açıdan anlamlı idi (p < 0.05).

Diabetik hastalarımızı diyabetlerinin tipi açısından incelediğimizde; 15 kişilik Tip I DM lu, 37 kişi Tip II DM'li idi. Tip I ve Tip II diyabetlilerin HbA<sub>1c</sub> değerleri arasında istatistiksel bakımdan anlamlı olabilecek bir fark bulunamadı ( $9.7 \pm 3.4 - 8.1 \pm 4.1$ ).

Hastalarımızda retinopati dışı tespit ettiğimiz göz bulguları; 30 hastada lens kesafeti, 3 hastada kornea kesafetidir. Bunların HbA1c değerleri arasında herhangi bir ilişki bulunamadı.

### Tartışma

Çalışmamızda diabetik hastalarımızın HbA1c düzeyleri kontrol grubundaki nondiabetik bireylere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p < 0.01$ ). Bu bulgularımız Rahbar ve arkadaşlarının<sup>11</sup>, Schanzlin ve arkadaşlarının<sup>12</sup> ve Trivelli ve arkadaşlarının bulguları ile uyumlu idi<sup>13</sup>.

Yine bu çalışmamızda proliferatif ve nonproliferatif diabetik retinopatili hastalarımızın HbA1c düzeyleri retinopati gelişmeyen diabetik hastalarımıza göre istatistiksel bakımdan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p < 0.05$ ).

Diabetik hastalarda metabolik kontrolün retinopatinin başlamasına veya ilerlemesine olan etkisi tartışmalıdır. Bazı çalışmalar iyi kontrolün diabetik retinopatinin başlamasını geciktirdiğini veya ilerlemesini yavaşlattığını ileri sürmüştür<sup>5,6</sup>. Diğer bazı çalışmalarda diabetin metabolik kontrolü ile retinopati gelişmesi arasında ilişki bulunamamıştır<sup>7,8</sup>. Son yıllarda yapılan çalışmalarda metabolik kontrolü daha iyi olan gruplarda daha az ve şiddetli retinopati olduğu ileri sürülmektedir<sup>14</sup>.

Hastalarımızın diabet yaşlarını incelediğimiz zaman; proliferatif diabetik retinopatili hastalarımızın diabet yaşlarının diğer iki gruba göre yüksek olduğunu gördük (19,7 yıl). Nonproliferatif retinopatili ve retinopatisiz diabetik hastaların, diabet yaşları ise birbirine yakındı (12,2 - 10,5 yıl). Proliferatif retinopatilerde diabet yaşının yüksek oluşu tek başına retinopati oluşumu için bir etken olduğunu ileri süren araştırmalar vardır<sup>14</sup>. Ancak bulgularımızda da görüldüğü gibi özellikle nonproliferatif retinopatili grubun retinopatisiz diabetik gruba göre HbA1c düzeylerinin yüksek oluşu, HbA1c düzeylerinin retinopati oluşumunda önemini vurguladığı kanaatindeyiz. Glikozile hemoglobin düzeyi ile diabetik retinopati arasındaki ilişki olduğu bazı araştırmalarda vurgulanmıştır<sup>14,16</sup>. Doff ve arkadaşları diabetik hastalarda metabolik kontrol indeksi olarak HbA1c'yi almışlar ve HbA1c düzeyleri ile retinopati görülme insidansı arasında oldukça yüksek bir ko-

relasyon bulmuşlardır<sup>16</sup>. Klein ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada metabolik kontrolü iyi yapılmayan diabetiklerde retinopati riskinin yüksek olduğunu bildirmişlerdir<sup>15</sup>.

Diabetli hastaların metabolik kontrolünün takibinde HbA1c bugün için en iyi parametredir.

Yard. Doç. Dr. Nilüfer DEMİREL  
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Biyokimya ABD  
DİYARBAKIR

### Kaynaklar

1. Cahill GF, Etwilr DD & Frenlikal N: "Control and Diabetes" N Eng J Med, 294: 1004, 1976.
2. Ingelfinger F: Diabetes on Diabetes. N Eng J Med 296: 1228, 1977.
3. Koenig RJ, Cerami A: Hemoglobin A1c and Diabetes Mellitus. Ann Rev Med 31: 29-34, 1980.
4. Brownlee M, Vlassara H, Cerami A: Nonenzymatic glycosylation and the Pathogenesis of Diabetic Complication. Ann Intern Med 101: 527-537, 1984.
5. Higgins PJ, Bunn HF: Kinetic Analysis of the Nonenzymatic glycosylation of Hemoglobin J Biol Chem 256: 5204-5208, 1981.
6. Dietrich M: Prevention of Diabetic Retinopathy. Diabetes. 1001-1006, 1988.
7. David M, Howard AF: Role of Diabetology in Evaluation Diabetic Retinopathy. Diabetes Care 14, 26-33, 1991.
8. Cathelineau G: Diabetic Retinopathy, Methodological Practice. Diabetic Medicine-Symposium. 517: 22, 1991.
9. Frank RN, Hoffman WH: Retinopathy in Juvenil onset diabetes of Short Duration. Diabetes 31: 847-82, 1982.
10. Standefer JC, Eaton RF: Evaluation of Colorimetric Method For Determination of Glycosylated Hemoglobin. Clin Chem 29: 135-140, 1985.
11. Rahbar S: An Abnormal Hemoglobin Red Blood Cells of Diabetic. Clin Chim Acta 22-269, 1968.
12. Schanzlin SD, Walter MY, Karl J, Tripatns CR: Hemoglobin A and Diabetic retinopathy. Amer J Oph 88-6, 1979.
13. Trivelli LA, Rannay HM & Lei H: Hemoglobin Component in Patient with Diabetes Mellitus. N Engl J Med 284-353, 1971.
14. William EB, William T, Duane TD: Diabetic Retinopathy. Clinical Oph Vol III Chap 30 pp 1-25, 1984.
15. Klein R, Moss SE, Shrage ES, Spennetta TL: Glycosylated Hb in a Population Based Study of Diabetes. Am J Epidemi 126(3), 415-428, 1987.
16. Doff BH, Kingsley LA, Kuller L: The association Between Long-Term Diabetic Control and Early Retinopathy Optthalmology 91: 763-769, 1984.