



# HEMOGLOBİN A1c (HbA1c) DÜZEYLERİNİN YAŞ İLE KORELASYONUNUN ARAŞTIRILMASI

İnci KÜÇÜKERCAN<sup>1</sup>, Asuman ORÇUN<sup>1</sup>, Gülcan BALOĞLU<sup>1</sup>, Hatice GÖZAYDIN<sup>1</sup>, Buket TEKÇE<sup>1</sup>

Bu çalışmada normal glukoz toleransı olan bireylerde HbA1c düzeyinin yaş ile değişip değişmediğini araştırmayı amaçladık. Literatürlerde görülen farklı sonuçların, örnekleme grubunun belirlenmesindeki farklılıklardan ileri gelmiş olabileceğini düşünerek, çalışma grubumuz için Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) uygulanmış 204 kişiyi seçtik. OGTT uyguladığımız 204 kişinin sonuçlarını 1999 Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterlerine göre değerlendirerek 144 normal, 39 bozulmuş tolerans (IGT), 21 diyabetik (D) olmak üzere 3 grup oluşturduk. HbA1c düzeyini immünoturbidimetrik yöntem ile çalıştık. Normal grupta HbA1c-yaş arasında zayıf bir korelasyon saptadık ( $r=0.3990$ ,  $p<0.0001$ ). Diğer 2 grupta HbA1c-yaş arasında bir korelasyon saptayamadık (IGT:  $r=-0.306$ ,  $p=0.8531$ ; D:  $r=0.3424$ ,  $p=0.1287$ ). Elde ettiğimiz bulgulara göre, HbA1c ile yaş spesifik referans aralığı belirlenmesi için yeterli bir ilişki saptayamadık.

*Anahtar kelimeler: Hb A1c, referans aralığı, diabetes mellitus*

## HEMOGLOBİN A1c-AGE RELATIONSHIP IN HEALTHY SUBJECTS

In this study we evaluated the correlation between HbA1c levels-age. Thinking that contradictory conclusions in the literature may be because of different sampling techniques out of main population, we revised 204 subjects' Oral Glucose Tolerance Testing and HbA1c results. According to 1999 World Health Organization (WHO) criteria, these 204 patients were subdivided as 144 subjects as normal, 39 as impaired glucose tolerance and 21 as diabetic. HbA1c levels were determined with immuno turbidimetric assay. We found a weak correlation between HbA1c levels and ages of normal group ( $r=0.3990$ ,  $p<0.0001$ ), remaining two groups didn't show any significant correlation (IGT:  $r=-0.306$ ,  $p=0.8531$ ; Diabetes:  $r=0.3424$ ,  $p<0.1287$ ). According to these data we cannot say that HbA1c reference ranges that are still in use show age-related differences.

*Keywords: Hb A1c, reference ranges, diabetes mellitus*

HbA1c düzeyi son 2-3 aylık glukoz metabolizmasının yararlı bir göstergesidir. Bunun yanı sıra diyabetik komplikasyon prevalansı ile HbA1c arasında, açlık serum glukozuna ve 75 gr oral glukoz tarama testi 2. saat glukozuna benzer bir ilişki vardır. Bu nedenle HbA1c testi için normal aralık belirlenmesi önem kazanmaktadır<sup>1-5</sup>.

HbA1c ile yaş arasında lineer bir ilişki olup olmadığı üzerine çelişkili bir çok yayın vardır<sup>6</sup>. 50 yaş üstü 48 kişide yapılan bir çalışmada Arnetz ve arkadaşları, örnekleri yaşlarına göre 3 alt gruba ayırmışlar ve gruplar arasında anlamlı bir fark bulmuşlardır. En yaşlı grubun sonuçları en yüksek bulunmuştur<sup>6</sup>. 3240 kişiden oluşan geniş bir çalışmada da HbA1c'nin yaştan etkilendiği görülmüştür<sup>7</sup>. Kabadi ve arkadaşları ise HbA1c-yaş arasında anlamlı bir korelasyon bulmamışlardır<sup>8</sup>.

Biz çalışmamızda HbA1c ile yaş korelasyonunun olup olmadığını araştırmayı amaçladık. Eğer HbA1c ile yaş arasında lineer bir ilişki var ise, HbA1c referans aralıkları yaşa göre düzenlenmelidir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Normal grubun belirlenmesini kesin kriterlere dayandırmak amacıyla çalışma grubumuzu OGTT yapılan kişilerden seçtik. Hastanemiz Biyokimya laboratuvarında, rutin OGTT uygulanan ardışık 204 kişiyi çalışmamıza aldık.

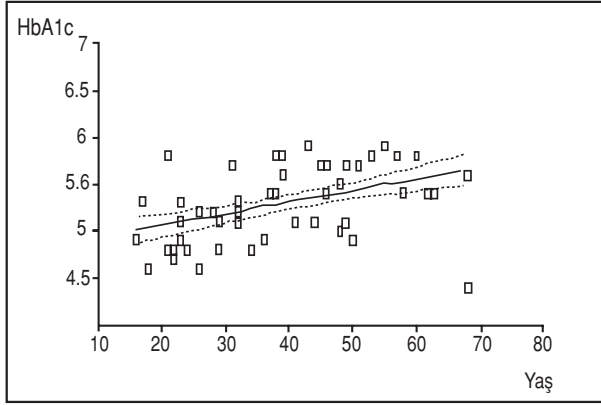
<sup>1</sup>Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Bölümü

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 1999 kriterlerini kullanarak çalışma grubumuzu OGTT sonuçlarına göre normal (N), bozulmuş tolerans (IGT) ve diyabetik(D) olarak 3'e ayırdık<sup>9,10</sup>. Bozulmuş açlık glisemisi olan kişileri normal gruba dahil ettik.

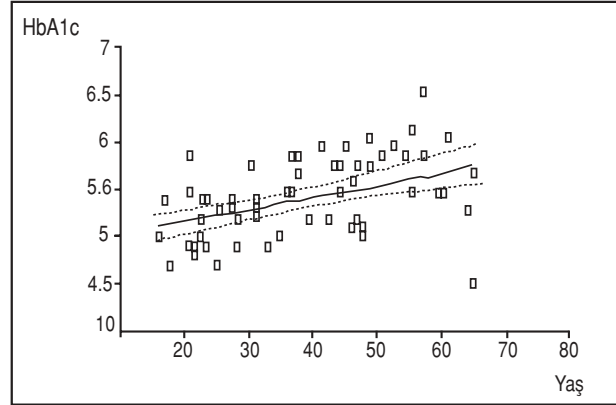
Glukoz testi, Roche Diagnostic'in Hitachi 911 cihazında, glukoz oksidaz yöntemi ile venöz kan örneklerinden ayrılan serum numunelerinden, bekletilmeden çalışıldı. HbA1c için EDTA'lı kan alındı ve hemolizat hazırladıktan sonra Roche'un immünoturbidimetrik metodu Hitachi 911 ile çalışıldı. HbA1c yöntemi için gün içi Coefficient Variation (CV) %2.9, günler arası CV %4 idi. Referans aralığı normal grup için %5.2+0.4 olarak bulundu. Çalışmamızda istatistik yöntem olarak Spearman-Rank korelasyon analizini kullandık.

## BULGULAR

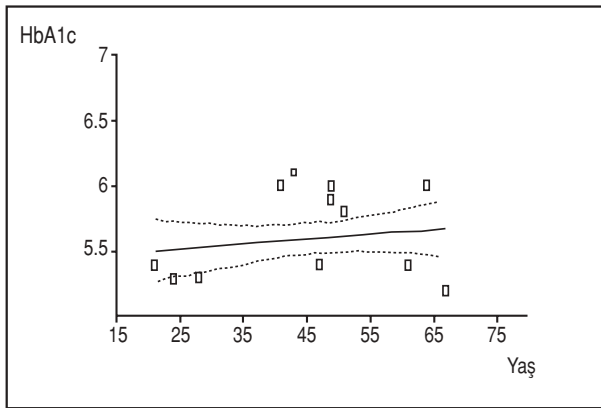
Çalışma grubumuzun OGTT ile yorumlanması sonucu, 144 normal, 39 IGT ve 21 diyabetik olmak üzere 3 grup oluşmuştur. Grafik 1'de normal, grafik 2'de IGT, grafik 3'de diyabetik grubun HbA1c-yaş karşılaştırmaları gösterilmiştir. Normal grupta yaş ile HbA1c arasında zayıf bir korelasyon bulunmuş ( $r=0.3990$ ,  $p<0.0001$ ) olup, diğer iki grupta herhangi bir korelasyon bulunmamıştır (IGT:  $r=0.3060$ ,  $p=0.8531$ ; D:  $r=0.3424$ ,  $p=0.1287$ ). Diyabetik grubun HbA1c ortalaması diğer iki gruptan daha yüksek bulunmuştur.



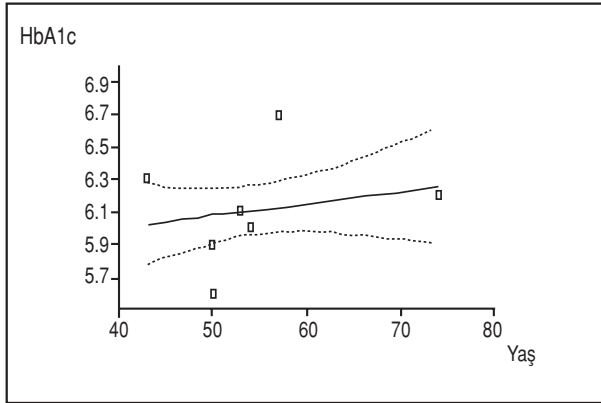
**Grafik 1.** Normal grupta HbA1c(%)-yaş ilişkisi (n=144, r=0.3990, p<0.0001)



**Grafik 4.** Açlık kan glukozu <115 mg/dl olan grubun HbA1c(%)-yaş ilişkisi (n=168, r=0.4378, p=0.0009)



**Grafik 2.** IGT'lı grubun HbA1c(%)-yaş ilişkisi (n=39, r=0.306, p=0.8531)



**Grafik 3.** Diyabetik grupta HbA1c(%)-yaş ilişkisi (n=21, r=0.3424, p=0.1287)

Eğer tüm bireyleri açlık glukozu<115 mg/dl sınır değer olarak (çalıştığımız kit referans aralığı) sağlıklı kabul edersek, normal grubumuz 168 kişi olur. Bu 168 kişilik grupta HbA1c-yaş ilişkisine baktığımızda r=0.4378, p=0.0009 bulunmuştur (Grafik 4). HbA1c-yaş değerlendirmesinde, sınır değer <115 mg/dl<sup>11,12</sup> alındığında aralarındaki ilişki daha anlamlı olmuştur.

Çalışma grubumuzda OGTT 2. saat glukoz değeri ile HbA1c arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur (r=0.4290, p=0.0006).

## TARTIŞMA

HbA1c, son 2-3 aylık ortalama kan şekerinin yararlı bir göstergesidir ve özellikle son 4-6 haftanın HbA1c üzerine etkisi daha fazladır<sup>2-5</sup>.

Çalışma bulgularımız, HbA1c için yaş spesifik referans aralığı belirlenmesine yetecek bir korelasyon olmadığını göstermiştir. Arnetz ve arkadaşları 50 yaş üstü 48 kişiden oluşan bir araştırmada, hastaları yaşlarına göre 3 gruba ayırmışlar ve gruplar arası yaş ile korelasyon bulmuşlardır. Normal grubu belirlerken sınır değer <130 mg/dl almışlardır<sup>6</sup>. Ancak normal grup aralığını bu kadar genişletince, yaş ile sıklığı artan insülin bağımsız diabet olguları da normal gruba alınabilir ve hata oranı artar. Çalışmamızda bu durumu sınır değeri <115 mg/dl aldığımızda ortaya çıkan değişim ile gösterdik. Normal grup %17 artarak 168 kişi oldu ve HbA1c-yaş korelasyonu anlamlı bir artış gösterdi. Yine aynı şekilde normal grup için sınır değer <115 mg/dl alan Kilpatrick ve arkadaşları IGT veya diyabetik olan bazı kişileri de normal grupta kabul etmek durumunda kalmış ve sonuçta HbA1c-yaş korelasyonu bulmuşlardır<sup>11</sup>. Simon ve arkadaşlarının 3240 Telekom çalışanı üzerinde yaptıkları çalışmada, HbA1c-yaş ilişkisi bulmaları, örnekleme grubunun belirlenmesindeki farklılıklardan kaynaklanmış olabilir<sup>7</sup>. Biz çalışmamızda OGTT sonucunu kriter olarak daha spesifik bir grup oluşturmayı hedefledik. Yates ve arkadaşları açlık kan glukozu <140 mg/dl değerini sınır değer olarak 191 sağlıklı, nondiyabetik hastane personeline yaptıkları çalışmada, HbA1c-yaş arasında zayıf bir korelasyon bulmuşlardır (r=0.307, p=0.0001)<sup>13</sup>.



Çalışma sonuçlarımız Kabadi ve Wiener'in çalışmaları ile uyumlu idi<sup>8,12</sup>. Wiener OGTT uygulanan 399 hastayı 127 normal, 94 IGT ve 178 diabetik olarak 3 gruba ayırmış ve gruplardan hiçbirinde yaş ile bir korelasyon bulamamıştır<sup>8</sup>. Normal grup–yaş karşılaştırmasında  $r=0.112$  bulmuştur. Çalışmamızda normal grup ile yaş arasında zayıf bir korelasyon bulmamız ( $r=0.3990$ ) denek sayısının daha az olmasından kaynaklanmış olabilir.

Sonuç olarak, yaş spesifik referans aralığı oluşturmayı gerektirecek bir HbA1c–yaş ilişkisi bulamadık. Sadece N, IGT ve D grup HbA1c ortalamaları, IGT ve D grupta giderek artmaktaydı.

#### KAYNAKLAR

1. Peters AL, Davidson MB, Schriger DL, Hasselblad V. A clinical approach for the diagnosis of diabetes mellitus: An analysis using glycosylated hemoglobin levels. Meta-analysis Research Group on the Diagnosis of Diabetes Using Glycated hemoglobin Levels. JAMA 1996 Oct 16; 276(15): 1246-52.
2. Tanaka Y, Atsumi Y, Matsuoka K, et al. Usefulness of stable HbA(1c) for supportive marker to diagnose diabetes mellitus in Japanese subjects. Diabetes Res Clin Pract 2001 Jul; 53(1): 41-5.
3. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of D.M. American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations 2002 Jan; 25 Suppl. 1: 1-147.
4. Deborah J, Hilton DJ, O'Rourke PK, Weborn TA, Reid CM. Diabetes Detection in Australian general practice: A comparison of diagnostic criteria. Med J Aust 2002; 176(3): 104-7.

5. Rohlfing CL, Little RR, Wiedmeyer HM, et al. Use of GHb (HbA1c) in screening for undiagnosed diabetes in the U.S. population. Diabetes Care 2000; 23(2): 187-91.
6. Arnetz BB, Kallner A, Theorell T. The influence of aging on Hemoglobin A1c (HbA1c). J Gerontol 1982; 37(6): 648-50.
7. Simon D, Senan C, Garnier P, Saint-Paul M, Papoz L. Epidemiological features of glycated HbA1c distribution in a healthy population. The Telecom Study. Diabetologia 1989; 32(12): 864-9.
8. Kabadi UM. Glycosylation of proteins. Lack of influence of aging. Diabetes Care 1988; 11(5): 429-32.
9. American Diabetes Association: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1997; 20(7): 1183-97.
10. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: Department of Noncommunicable Disease Surveillance, 1999; 1-59.
11. Kilpatrick ES, Dominiczak MH, Small M. The effects of ageing on glycation and the interpretation of glycaemic control in Type 2 Diabetes. QJM Med 1996; 89(4): 307-12.
12. Wiener K, Roberts NB. Age does not influence levels of HbA1c in normal subject. QJM 1999; 92(3): 169-73.
13. Yates AP, Laing L. Age-related increase in haemoglobin A1c and fasting plasma glucose is accompanied by a decrease in beta cell function without change in insulin sensitivity: evidence from a cross-sectional study of hospital personnel. Diabet Med 2002; 19(3): 254-8.