



Çok Yüksek HbA1c Değerlerinin Diyabetik Komplikasyonlarla İlişkisinin Değerlendirilmesi

Zuhat Urakçı¹, Alpaslan Kemal Tuzcu², Zafer Pekkolay²

1 Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

2 Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

Geliş: 21.01.2025; Revizyon: 04.03.2025; Kabul Tarihi: 05.03.2025

Öz

Amaç: Bu çalışmada çok yüksek HbA1c değerlerinin diyabetik komplikasyonlarla ilişkisini incelemeyi amaçladık.

Yöntemler: Ocak 2008 ve Haziran 2009 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Kliniği'nde diyabetes mellitus tanısı ile takip edilen, HbA1c değeri %12 ve üzerinde olan 80 hasta (50 tip 2 DM ve 30 tip 1 DM) ile HbA1c değeri %7 ve altında olan 80 hasta (50 tip 2 DM ve 30 tip1 DM) diyabetin komplikasyonları açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: HbA1c değeri %12 ve üzerinde olan hastalarda retinopati, duyuşal nöropati, motor nöropati ve otonom nöropati HbA1c değeri %7 ve altında olan hastalara göre daha yüksek bulundu ($p<0.01$). Çok yüksek HbA1c değeri olan hastalarda mikroalbüminüri ve makroalbüminüri daha yüksek oranda bulundu ($p<0.01$). Düzeltilmiş QT aralığı süresinde uzama (>420 msn) çok yüksek HbA1c değerleri olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p<0.01$).

Sonuç: Kesitsel olarak bakılan çok yüksek HbA1c değerleri diyabetin komplikasyonları ile ilişkili bulundu. Üç aylık ortalama kan şekerinin takibinde önemli olan HbA1c diyabetin uzun dönem komplikasyonlarının izlemi açısından da önemli bir parametredir.

Anahtar kelimeler: Diyabetes mellitus, HbA1c, komplikasyon.

DOI: 10.5798/dicletip.1657582

Yazışma Adresi / Correspondence: Zuhat Urakçı, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Sur, Diyarbakır, Türkiye Posta kodu: 21280 e-mail: dr.zurak@hotmail.com

Evaluation of the Relationship of Very High HbA1c Values with Diabetic Complications

Abstract

Objective: In this study, we aimed to investigate the relationship between very high HbA1c values and diabetic complications.

Methods: 80 patients with HbA1c values of 12% and above (50 type 2 DM and 30 type 1 DM) who were followed up with the diagnosis of diabetes mellitus at the Dicle University Medical Faculty Endocrinology Clinic between January 2008 and June 2009 were compared with 80 patients with HbA1c values of 7% and below (50 type 2 DM and 30 type 1 DM) in terms of diabetes complications.

Results: Retinopathy, sensory neuropathy, motor neuropathy and autonomic neuropathy were found to be higher in patients with HbA1c values of 12% and above compared to patients with HbA1c values of 7% and below ($p<0.01$). Microalbuminuria and macroalbuminuria were found to be higher in patients with very high HbA1c values ($p<0.01$). Corrected QT interval prolongation (>420 msec) was significantly higher in patients with very high HbA1c values ($p<0.01$).

Conclusion: Very high HbA1c values examined cross-sectionally were found to be associated with complications of diabetes. HbA1c, which is important in monitoring three-month average blood sugar, is also an important parameter in terms of monitoring long-term complications of diabetes.

Keywords: Diabetes mellitus, HbA1c, complication.

GİRİŞ

Diyabetes Mellitus (DM) insülin rezistansı, insülin salgısında yetersizlik veya her ikisini içeren metabolik hastalıklar topluluğudur¹. Diyabetli hastaların yaklaşık %5-10'u tip 1 DM, %90-95'i ise tip 2 DM'li hastalardan oluşmaktadır. Diyabetin majör klinik bulgusu hiperglisemidir. Kronik hiperglisemi damarlar, göz, böbrek, sinirler ve kalp gibi çeşitli organlarda hasar ve yetmezliklere yol açar². Uzun süreli hiperglisemi nedeniyle diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları oluşmaktadır. Diyabete bağlı retinopati, nöropati ve nefropati gibi mikrovasküler komplikasyonlar gelişirken; kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık ve periferik arter hastalığı ise makrovasküler komplikasyonlar olarak görülmektedir³. Diyabetli hastalarda nefropati görülme sıklığı %20-40'tır⁴. Retinopati, tip 1 diyabetli hastaların yaklaşık %77,3'ünde ve tip 2 diyabetli hastaların ise %25,1'inde görülür⁵. Diyabete bağlı nöropati sıklığı ise %50 oranındadır⁶. Makrovasküler komplikasyonların sıklığı literatürlerde

diyabetli hastalarda yaklaşık %32,2 olarak bildirilmiştir⁷. Hemogloblin A1c (HbA1c), 3 aylık ortalama kan glukoz değerini göstermekte ve hastalarda ortalama kan glukoz takibinde kullanılmaktadır⁸. HbA1c düzeyi diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları ile ilişkili bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda HbA1c değeri yüksek olan hastalarda diyabete bağlı komplikasyonların daha fazla olduğu gösterilmiştir⁹. Bilimsel çalışmalarda bildirilen oranlar değişmekle beraber genel olarak HbA1c düzeyindeki %1'lik her artışın makrovasküler olay riskinde %38 ve mikrovasküler olay riskinde %40 oranında bir artışa sebep olduğu belirtilmiştir¹⁰. Bu çalışmamızda kesitsel olarak bakılan HbA1c değeri %12 ve üzerinde olan 80 diyabetik hasta grubunu HbA1c değeri %7 ve altında olan diğer 80 diyabetik hasta grubu ile diyabetin komplikasyonları açısından karşılaştırmayı amaçladık.

YÖNTEMLER

Ocak 2008 ve Haziran 2009 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Kliniği'nde diyabetes mellitus tanısı ile takip

edilen, 18-80 yaş arası hastalardan HbA1c değeri %12 ve üzerinde olan 80 hasta (50 tip 2 DM ve 30 tip 1 DM) ile HbA1c değeri %7 ve altında olan 80 hasta (50 tip 2 DM ve 30 tip1 DM) olmak üzere toplam 160 hasta çalışmaya alındı.

Dışlama kriterleri

1. 18 yaşından küçük veya 80 yaşından büyük olan hastalar
2. Çalışmanın sonucunu etkileyebilecek önemli hastalığı olanlar (malignite, psikiyatrik bozukluklar, imünolojik hastalığı olanlar v.s.)
3. Gestasyonel ve pregestasyonel diyabeti olanlar
4. Proteinüri yapabilecek diyabet dışı kronik hastalığı olanlar, fizyolojik proteinürisi olanlar (ağır egzersiz, ateş vs) veya proteinüri yapabilecek üriner enfeksiyonu olanlar
5. Diyabet dışı nöropati yapabilecek otoimmün hastalık, enfeksiyon, B vitamini eksikliği, tiroid veya paratiroid bezine bağlı bozukluğu olanlar
6. Diyabet dışı başka sebeplere bağlı retinopatisi olanlar
7. Diyabet öncesi kardiyak veya vasküler hastalık tanısı alanlar ve diyabet dışı sebeplere bağlı kardiyovasküler hastalığı olanlar
8. HbA1c düzeyini negatif etkileyebilecek hematolojik hastalığı olan (hemolitik anemi, orak hücreli anemi, herediter sferositoz vs) hastalar.

Hastaların bilgilerine hastanemiz otomasyon sistemi ve arşiv dosyalarından ulaşıldı. Hastaların anamnez ve fizik muayene bilgileri değerlendirildi. Tüm hastalar için yaş, cinsiyet, aile anamnezi, kronik bir hastalık olup olmadığına bakıldı. Fizik muayene bilgilerinden tansiyon, nabız, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), bel çevresi kayıtları incelendi. Hastaların en az 8 saat sonraki açlık ve 2. saat tokluk glukoz değerlerine bakıldı. Albümin, total protein, Na, K, Ca, lipid değerleri, CRP ve sedimantasyon

değerleri incelendi. Hastalarda açlık insülin ve c-peptid ölçümleri electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) yöntemi ile, HbA1c ise EDTA'lı venöz kanda HPLC yöntemi ile bakıldı. Nefropati açısından 24 saatlik idrarda bakılan protein/kreatinin ve idrarda mikroalbüminüri değerleri kaydedildi. Turbidimetrik yöntem ile idrarda bakılan protein değerleri incelendi. Dipstick ile ölçülen mikroalbüminüri değerleri kaydedildi. Retinopati açısından tüm hastalara göz konsültasyonu istenerek fundoskopik yöntemle bakılan göz dibi muayene kayıtlarına bakıldı. Nöropati açısından detaylı anamnezleri alınarak nöropatiye yol açabilecek nedenler dışlandıktan sonra hastaların yapılan motor, duyuşal, refleks ve otonom sinir sistemi muayene notları değerlendirildi. Motor muayene ile kas gücü değerlendirmesi ve refleks muayeneleri ile reflekslerin azalıp azalmadığına bakıldı. Duyusal kayıp için 120-200 Hz diyapazon ile yapılan vibrasyon kayıtları incelendi. Sıcaklık, soğukluk testi, dokunma testi ve ağrı eşiği kayıtları değerlendirildi. Kardiyak parasempatik hasarı değerlendirmek için valsalva manevrasına karşı kalp atışı cevabı, derin nefes esnasındaki kalp atım hızı değişkenliğine bakıldı. Kardiyak sempatik hasarı belirlemek için ayağa kalkma esnasında ani kalp hızı cevabı, ayağa kalkma esnasında kan basıncı cevabına bakıldı. Kardiyak açıdan yapılan fizik muayeneye ek olarak EKG, ekokardiyografileri ve tele grafileri incelendi. Periferik arter hastalığı için yapılan nabız muayenesi ve ABI (ayak bileği brakial indeksi) değerleri incelendi. HbA1c değeri %12 ve daha yüksek olan hastalar ile HbA1c değeri %7 ve altında olan hastalar diyabetin komplikasyonları açısından karşılaştırıldı.

İstatistiksel Analiz

Sonuçlar ortalama \pm SD (standart sapma) olarak verildi. Sayısal datalar Student's t testi kullanılarak analiz edildi. Gruplar arasında oranları karşılaştırmak için ki-kare testi yapıldı. İstatistiksel anlamlılık açısından %95 güven

aralığında, $p < 0.05$ bulunan sonuçlar anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Toplam 160 hastanın 82'si kadın ve 78'i erkek hastadan oluşmaktaydı. HbA1c değeri %12 ve üzerinde olan hastalar Grup 1, HbA1c değeri %7 ve altında olan hastalar ise Grup 2 olarak adlandırılarak diyabetin komplikasyonları açısından karşılaştırıldı. Cinsiyet ve diyabetin tipine göre hastalar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$). Yaş, hastalık süresi, boy, bel çevresi, sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı açısından hastalar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Grup 1'de vücut ağırlığı $65,16 \pm 17,55$, BMI (vücut kitle indeksi) $24,11 \pm 6,41$ ve nabız $80,93 \pm 6,76$ iken, Grup 2'de bu değerler sırası ile $76,70 \pm 16,98$, $28,92 \pm 6,96$, $76,75 \pm 5,29$ bulundu. Vücut ağırlığı, BMI ve nabız değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark bulundu ($P < 0,01$). Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri Tablo I'de gösterilmiştir.

Tablo I: Hastaların demografik bulguları

	Grup 1	Grup 2	P değeri
Yaş (yıl)	43,39±20,23	45,40±18,39	AD
Süre (yıl)	6,96±5,70	6,28±6,76	AD
Boy (cm)	162,96±10,59	162,47±9,50	AD
Vücut ağırlığı (kg)	65,16±17,55	76,70±16,98	<0,01
BMI (kg/m ²)	24,11±6,41	28,92±6,96	<0,01
Bel çevresi (cm)	92,72±18,47	101,44±18,60	AD
Sistolik kan basıncı (mmHg)	124,14±20,53	130,06±20,78	AD
Diastolik kan basıncı (mmHg)	78,22±11,06	79,81±13,03	AD
Nabız (atım/dk)	80,93±6,76	76,75±5,29	<0,01

AD: Anlamlı değil, BMI: Vücut kitle indeksi

Grup 1'de HbA1c $13,93 \pm 1,41$, ortalama kan şekeri $372,99 \pm 45,71$, açlık kan şekeri $286,11 \pm 56,41$, tokluk kan şekeri $473,26 \pm 94,88$ ve HOMA-IR $6,03 \pm 7,66$ iken, Grup 2'de sırası ile bu değerler $6,151 \pm 0,77$, $112,69 \pm 27,89$, $92,68 \pm 11,64$, $159,91 \pm 113,84$ ve $2,76 \pm 3,36$ bulundu. HbA1c, ortalama kan şekeri, açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri ve HOMA-IR (İnsülin Direncinin Homeostatik Model Değerlendirmesi) açısından istatistiksel anlamlı

fark bulundu ($P < 0,01$). Hastaların bakılan insülin ve C-peptid değerleri açısından ise istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo II).

Tablo II: Glisemik takibi gösteren parametreler

	Grup 1	Grup 2	P değeri
HbA1c (%)	13,93±1,41	6,151±0,77	<0,01
İnsülin (uU/ml)	8,38±10,36	9,79±10,50	AD
C-peptid (ng/mL)	1,946±1,95	3,31±5,88	AD
Ortalama kan şekeri (mg/dL)	372,99±45,71	112,69±27,89	<0,01
Açlık kan şekeri (mg/dL)	286,11±56,41	92,68±11,64	<0,01
Tokluk kan şekeri (mg/dL)	473,26±94,88	159,91±113,84	<0,01
HOMA-IR	6,03±7,66	2,76±3,36	<0,01

HOMA-IR: İnsülin Direncinin Homeostatik Model Değerlendirmesi, HbA1c: Hemoglobin A1c

Hastaların bakılan biyokimyasal parametrelerinden sodyum, total protein, total kolesterol ve LDL açısından istatistiksel anlamlı fark bulunurken ($P < 0,01$), diğer parametreleri açısından ise istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$). Hastaların bakılan hormonal değerlerinden tiroid hormonları ve ACTH açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$). Kortizol değerleri 1. grupta $22,27 \pm 10,14$ bulundu ve 2. gruba göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksekti ($P < 0,05$).

Hastaların mikrovasküler komplikasyonlar açısından bakılan mikroalbüminüri Grup 1'de %43,1 ve Grup 2'de %25 oranında saptandı. Mikroalbüminüri açısından hastalar arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu ($P < 0,01$). Makroalbüminüri Grup 1'de %37,6, Grup 2'de %18,7 idi ve istatistiksel açıdan anlamlı fark mevcuttu ($P < 0,01$). Retinopati Grup 1'de %58,2 ve Grup 2'de %27,5 bulundu. Grup 1'deki hastalarda retinopati oranı istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha fazla bulundu ($P < 0,01$). Grup 1'de duyuşal nöropati %56,9, motor nöropati %51,9, otonom nöropati %57,5 bulundu ve Grup 1'de Grup 2'ye göre nöropati açısından istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttu ($P < 0,01$). Grup 1 hastaların glomerüler filtrasyon hızı (GFR) değerleri $80,82 \pm 29,08$,

Grup 2 hastaların GFR değerleri $107,79 \pm 44,00$ bulundu ve GFR'de azalma açısından istatistiksel anlamlı fark bulundu ($P < 0,01$). Mikrovasküler komplikasyonlar Tablo III'te gösterilmiştir.

Tablo III: Diyabetin mikrovasküler komplikasyonları

	Grup 1	Grup 2	P değeri
GFR (ml/dk)	80,82±29,08	107,79±44,00	<0,01
Mikroalbüminüri (var/yok)	19/25(%43,1)	11/33 (%25)	<0,01
Makroalbüminüri (≥ 300 mg/gün)	26/43(%37,6)	6/26(%18,7)	<0,01
Retinopati (var/yok)	46/33(%58,2)	22/58(%27,5)	<0,01
Duyusal nöropati (var/yok)	45/34(%56,9)	24/56(%30)	<0,01
Motor nöropati (var/yok)	40/37(%51,9)	17/63(%21,2)	<0,01
Otonom nöropati (var/yok)	42/31(%57,5)	14/66(%17,5)	<0,01

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı

İki grup arasında bakılan ejeksiyon fraksiyonu ve ankle-brakiyal indeksler açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$). İki grup arasında sol ventrikül hipertrofisi, sistolik disfonksiyon, diyastolik disfonksiyon ve segmenter duvar hareket bozukluğu açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. İstirahat taşikardisi Grup 1'de %11,2 ve Grup 2'de %1,6 bulundu. İstirahat taşikardisi açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı ($P < 0,02$). Düzeltilmiş QT aralığı süresinde uzama Grup 1'de %54,2 ve Grup 2'de %29,2 olarak bulundu. QT'de uzama süresi açısından Grup 1'de Grup 2'ye göre istatistiksel anlamlı fark bulundu ($P < 0,01$). Grup 1'de 4 hastada miyokard infarktüsü (MI) öyküsü varken Grup 2'de MI öyküsü yoktu. MI öyküsü açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$) (Tablo IV).

Tablo IV: Hastaların ekokardiyografi ve elektrokardiyografi bulguları

	Grup 1	Grup 2	P değeri
Sol ventrikül hipertrofisi (var/yok)	20/46 (% 30,3)	16/49 (% 24,6)	AD
Sistolik disfonksiyon (var /yok)	3/63(% 0,45)	5/60 (% 0,80)	AD
Diyastolik disfonksiyon (var /yok)	28/37 (% 43,0)	22/43 (% 33,8)	AD
Segmenter duvar hareket bozukluğu (var /yok)	10/50 (% 16,6)	5/57 (% 8,0)	AD
İstirahat taşikardisi (var/yok)	7/55 (% 11,2)	1/60 (% 1,6)	$P < 0,02$
Düzeltilmiş QT aralığında uzama (var/yok)	32/27 (% 54,2)	19/46 (% 29,2)	$P < 0,01$
MI öyküsü	4/76 (% 5,2)	0/79 (% 0)	$P = 0,12$

MI: Miyokard infarktüsü

TARTIŞMA

Diyabetes mellitus, insülin sekresyonu ve/veya insülinin periferik hücrelere etkisinde meydana gelen bozukluklar sonucu ortaya çıkan hiperglisemi ile karakterize bir grup metabolik hastalıktır¹¹. DM uzun süren metabolik bozukluklar sonucunda makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlara neden olur. Bu komplikasyonların gelişmesi, hastalığın tanısının konulmasından yıllar önce (1-12 yıl) başlamaktadır.

Diyabetik hastalarda, mikrovasküler komplikasyonların (retinopati, nefropati, nöropati) gelişme ve ilerleme riskinin doğrudan glisemik kontrolün derecesi ile ilişkili olduğu

gösterilmiştir¹². Günlük glisemik kontrolün takibinde kan glukoz ölçümü kullanılırken, uzun dönem glisemik kontrolün takibinde HbA1c kullanılmaktadır. HbA1c non-enzimatik olarak hemoglobinin glikozillenmesi sonucu oluşur. HbA1c ortalama 3 aylık kan glukozu hakkında bilgi verir¹³. Diyabette mikrovasküler komplikasyonların gelişme riskinin tahmininde HbA1c ölçümünün yararlı olduğu ve glisemik kontrolün takibinin HbA1c ile yapılabileceği gösterilmiştir¹⁴. HbA1c gibi glikozillenen proteinler, HbA1c daha sonra normal seviyeye gelse bile bu ürünler vücutta kalmaya devam etmekte ve vücut fonksiyonlarını bozarak uzun dönem komplikasyonlara yol açmaktadır. Bu nedenle HbA1c'nin bir değerinin bile çok

yüksek saptanması komplikasyonların varlığı açısından uyarıcı olabilir.

Diyabetik nefropati, diyabetin en önemli komplikasyonlarından biri olup, son dönem böbrek yetmezliğine yol açan en sık nedendir. Son dönem böbrek yetmezliği proteinüri başladıktan sonraki 8-10 yıl içinde gelişir. Mikroalbuminüri riskinin, HbA1c %10,1 üzerine çıktıkça, diyabet süresinden bağımsız olarak arttığı gösterilmiştir. Tip 1 diyabetli hastalarda yoğun tedavi ile 9 yıllık takip sonunda HbA1c'si %7 olan hastalarda HbA1c'si %9 olan hastalara göre mikroalbuminüri %35-45 oranında azalmıştır¹⁵. Başka bir çalışmada HbA1c %8,8'in üzerine çıktığında mikroalbuminüri gelişme riskinin arttığı, HbA1c %7'nin altına indiğinde ise mikroalbuminürinin azaldığı gösterilmiştir¹⁶. Benzer şekilde Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması'nda (UKPDS), tip 2 diyabetiklerde 9 yıllık takipte HbA1c'si %7 olan hastalarda HbA1c'si %7,9 olan hastalara göre mikroalbuminüri gelişimi %25-30 daha az bulunmuştur¹⁷. Bizim çalışmamızda mikroalbuminürik ve makroalbuminürik hasta oranı HbA1c değeri %12'den yüksek olan grupta anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

Diyabetik retinopati, günümüzde görme problemleri ve körlüğün önemli bir nedenidir¹⁸. Retinopati sıklığı diyabetin süresi ve glukoz regülasyonundaki bozukluğa bağlı olarak artar. HbA1c'deki %1'lik bir düşüş mikrovasküler komplikasyonları %35 oranında azaltmıştır. Ferrer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada her iki cinsten, 40-65 yaşları arasındaki toplam 140 diyabetik hasta (%44 tip 1 DM ve %56 tip 2 DM) 5 yıl süreyle mikrovasküler komplikasyonlar açısından incelenmiş ve hastalar HbA1c değerlerine göre %8'den düşük ve yüksek olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Nitekim çalışmada tip 2 diyabetiklerde HbA1c değeri %8'den yüksek olanlarda retinopati anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur¹⁹. İki yıl boyunca 1362 diyabetik hastanın (389 tip 1 DM

ve 973 tip 2 DM) izlendiği bir çalışmada retinopatisi olan hastaların ortalama HbA1c değeri %8,6 ve retinopatisi olmayanların ortalama HbA1c değeri % 8,1 bulunmuştur²⁰. Başka bir çalışmada HbA1c düzeyinin %7'nin altında tutulması diyabetik retinopatinin ilerleme riskini azalttığı saptanmıştır²¹. Segato ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 1321 tip 2 diyabetli hasta incelenmiş ve genel olarak diyabetik retinopati %26,2 olarak bulunmuştur. Beş yıldan az hastalığı olanlarda retinopati %17,3 iken, 20 yıldan fazla hastalığı olanlarda bu oran %60,8 bulunmuştur²². Bizim çalışmamızda HbA1c'si %12 ve üzerinde olan hastalarda retinopatinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı.

Diyabetik nöropati diyabetik hastalarda önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Diğer mikrovasküler komplikasyonlar gibi hastalığın süresi ve kan glukoz düzeyi nöropati gelişiminde çok önemlidir²³. Diğer mikrovasküler komplikasyonlarda olduğu gibi kan glukoz düzeyi yüksekliği ile nöropati gelişimi orantılı bulunmuştur²⁴. UKPDS çalışmasında 10 yıldan fazla süren bir takipte HbA1c değeri %7 olan hastalarda HbA1c değeri %7,9 olan hastalara göre mikrovasküler komplikasyonlar önemli oranda daha az saptanmıştır¹⁷. Yapılan çalışmalarda diyabetli hastaların nöropati açısından periyodik olarak taranması ve kan glukoz takiplerinin önemli olduğu vurgulanmıştır²⁵. Çalışmamızda yüksek HbA1c değerlerinin olduğu hasta grubunda hem duysal hem motor hem de otonom nöropati anlamlı olarak daha yüksek saptandı.

Diyabet sadece metabolik bir hastalık değil, aynı zamanda vasküler bir hastalıktır. Diyabetes mellitus kardiyovasküler hastalığa ait iyi belirlenmiş bir risk faktörüdür. Diyabeti olan hastalarda, diyabeti olmayanlara göre kardiyovasküler ölüm riski iki kat daha yüksektir. Diyabetik hastalardaki ölümlerin %75'inden kardiyovasküler bozukluklar sorumludur⁷. Diyabet tanısı alan hastalarda

koroner arter hastalığı prevalansı %55 iken, diyabet tanısı olmayanlarda bu oran %4 civarındadır²⁶.

Diyabetik hastalarda morbidite ve mortaliteyi arttıran mekanizmalar arasında ventriküler aritmi, sessiz miyokard iskemisi, bozulmuş koroner regülasyon ve artmış istirahat kalp hızı yer alır. Ani kardiyak ölüm diyabetik hastalarda sık görülür. Diyabetik hastalarda QT mesafesinde uzama sık görülür ve ani kardiyak ölüm ile ilişkilidir²⁷. Diyabetli hastalarda periferik vasküler hastalık, konjestif kalp yetersizliği, koroner arter hastalığı, miyokard infarktüsü ve ani ölüm gibi birçok kardiyovasküler hastalıkta artış ortaya konulmuştur²⁸.

Selvin ve arkadaşlarının çalışmasında, HbA1c'deki %1'lik artışın kardiyovasküler hastalık riskini %18 arttırdığı ortaya konulmuştur. Bu çalışmada kardiyovasküler hastalık riski tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalarda aynı oranda bulunmuştur²⁹. HbA1c'nin düşürülmesi ve sıkı glisemik kontrol sağlanması mikrovasküler komplikasyonları belirgin oranda azaltmasına rağmen UKPDS çalışmasında makrovasküler komplikasyonlar açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır¹⁷. UKPDS'nin yaptığı başka bir çalışmada kardiyovasküler olayların orta derece azaldığı bulunmuştur³⁰. Nathan ve arkadaşlarının çalışmasında tip 1 diyabetli hastalarda sıkı glisemik kontrol ile intima-media kalınlığının ve kardiyovasküler mortalitenin azaldığı bildirilmiştir³¹. Diyabetli hastalarda sıkı glisemik kontrolün kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi azaltmada önemli olduğu vurgulanmıştır³². Çalışmamızda iki grup hastada ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül hipertrofisi, sistolik disfonksiyon, diyastolik disfonksiyon ve segmenter duvar hareket bozukluğu açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. Düzeltilmiş QT aralığı süresinde uzama (>420 ms) HbA1c yüksekliği ile ilişkili bulundu. İstirahat taşikardisi, yüksek HbA1c

değerleri olan grupta anlamlı olarak daha yüksekti. Çok yüksek HbA1c değerlerinin QT süresinde uzama ve istirahat taşikardisi ile ilişkili bulunması diyabetik hastalarda yüksek HbA1c değerinin mortalite ile ilişkisini ortaya koyması açısından önemlidir.

Periferik arter hastalığı alt ekstremitelerin aterosklerotik tıkaçıcı hastalığı ile karakterizedir. Diyabetik hastalarda yüksek kan glukoz düzeyleri periferik arter hastalığının oluşumu ve ilerlemesinde önemli rol oynamaktadır³³. Diyabetik hastalarda periferik arter hastalığı gelişimi alt ekstremitte amputasyonları için majör risk faktörü olup semptomatik kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıkla ilişkilidir. Hastaların çoğu asemptomatik olduğundan bu oranın daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir²⁸. Tanıda ankle-brakiyal indeks non-invaziv test olarak kullanışlıdır. Damarlarda kalsifikasyon olması durumu damara yapılan kompresyonda yetersizliğe ve bu da yanlılıkla yüksek ankle-brakiyal indeks değerlerine yol açabilmektedir. Bizim çalışmamızda iki grupta bakılan ankle-brakiyal indeksler açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı.

DM'li hastalarda lipid bozuklukları sık görülmektedir. Lipid bozuklukları artmış kardiyovasküler risk ile ilişkilidir. Diyabette lipid bozukluğu artmış trigliserit, VLDL, artmış veya normal LDL ve azalmış HDL ile karakterizedir. Diyabetiklerde LDL küçük çaplıdır ve sıklıkla okside olur. Glikozilasyon sonucu LDL daha aterojenik hal alır³⁴. Çalışmamızda yüksek HbA1c değeri olan grupta LDL ve total kolesterol açısından fark bulunurken, HDL, VLDL ve trigliserit açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı. Yüksek HbA1c değeri olan hastalarda aterosklerotik kalp hastalığında önemli bir rolü olan LDL'nin yüksek bulunması, glukoz regülasyon bozukluğunun LDL kolesterol düzeyleri üzerine de olumsuz etkileri olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda iki grup arasında yaş, cinsiyet, diyabetin tipi, boy, bel çevresi ve kan basıncı açısından istatistiksel fark bulunmadı. HbA1c değeri yüksek grupta vücut ağırlığı ve BMI istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. Bu düşüklük insülin etkisinde azalma sonucu vücudun enerji için glukozu yeterince kullanamaması, glukozun idrarla kaybı, lipoliz artması ve protein yıkımının artışına bağlanabilir.

Bakılan biyokimyasal parametrelerden HbA1c değeri yüksek grupta sodyum ve total protein istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulundu. Serum sodyum seviyeleri hiperglisemiye bağlı osmolarite artışı nedeniyle düşük bulunur. Glukoz değerindeki her 100 mg/dl'lık artış sodyum değerini 1,6 mEq/L daha düşük göstermektedir. Total protein azalması, diyabetik nefropati nedeni ile proteinlerin renal kaybına bağlanabilir.

İki grup arasında bakılan hormonal değerlerden ACTH ve tiroid hormonları istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmazken, kortizol açısından istatistiksel anlamlı farklılık bulundu. HbA1c değeri yüksek grupta komplikasyonların sık görülmesi ve buna bağlı olarak artan stres nedeni ile kortizol değerleri yükselmiş olabilir. Artmış kortizol değerleri diyabet regülasyonunu bozarak bu hastalardaki komplikasyonların daha da artmasından sorumlu olabilir.

Hasta sayısının az olması ve retrospektif bir çalışma olması çalışmamızın kısıtlılıklarıdır.

SONUÇ

Kesitsel olarak bakılan çok yüksek HbA1c değerleri diyabetin komplikasyonları ile ilişkili bulundu. Hastalarda herhangi bir zamanda çok yüksek HbA1c değeri ile karşılaşıldığında diyabetik hastalarda komplikasyonların olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Üç aylık ortalama kan şekerinin takibinde önemli olduğu düşünülen HbA1c diyabetin uzun dönem

komplikasyonlarının izlemi açısından da önemli bir parametredir.

Etik Kurul Onayı: Çalışma, hastanemiz girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurulu tarafından onaylanmış ve Helsinki Bildirgesine göre etik ilkelere uygun olarak yürütülmüştür (etik kurul izin tarih/numara: 12.06.2024/25).

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Declaration of Conflicting Interests: The authors declare that they have no conflict of interest.

Financial Disclosure: No financial support was received.

KAYNAKLAR

1. Timar B, Albai O. The Relationship Between Hemoglobin A1c and Chronic Complications In Diabetes Mellitus. Rom J Diabetes Nutr Metab Dis. 2012; 19(2): 115-22.
2. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care. 2016; 39(Suppl. 1): S4-S5.
3. Powers AC, Stafford JM, Rickels MR. Diabetes Mellitus: Complications. Harrison's Principles of Internal Medicine. 20th ed. New York: McGraw-Hill, 2019; Chapter 398: p.2875.
4. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 11. Chronic kidney disease and risk management: Standards of Care in Diabetes—2025. Diabetes Care. 2025; 48(Suppl. 1): S239-S51.
5. Kapa M, Koryciarz I, Kustosik N, Jurowski P, Pniakowska Z. Future Directions in Diabetic Retinopathy Treatment: Stem Cell Therapy, Nanotechnology, and PPAR α Modulation. J.Clin. Med. 2025; 14(3): 683.
6. Zilliox LA. Diabetes and Peripheral Nerve Disease. Clin Geriatr Med. 2021; 37: 253-67.
7. Dal Canto E, Ceriello A, Rydén L, et al. Diabetes as a cardiovascular risk factor: An overview of global trends of macro and micro vascular complications. Eur J Prev Cardiol. 2019; 26(2_suppl): 25-32.
8. American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes Care. 2021; 44(Suppl. 1): S73-S84.
9. Gorst C, Kwok CS, Aslam S, et al. Long-term Glycemic Variability and Risk of Adverse Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. Diabetes Care. 2015; 38(12): 2354-69.

10. S. Zoungas, J. Chalmers, T. Ninomiya, et al. Association of HbA1c levels with vascular complications and death in patients with type 2 diabetes: evidence of glycaemic thresholds. *Diabetologia*. 2012; 55: 636–43.
11. American Diabetes Association: Screening for diabetes. *Diabetes Care*. 2002; 25(Suppl.1): S21-S24.
12. Sartore G, Ragazzi E, Caprino R, Lapolla A. Long-term HbA1c variability and macro/microvascular complications in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis update. *Acta Diabetologica*. 2023; 60: 721–38.
13. Vivekanand, Ray S, Kumar S, Choudhury SP, Banerjee A. Awareness about Hba1c - in Diabetics with and without retinopathy. *South Eastern European Journal of Public Health*. 2025; 1184–90.
14. American Diabetes Association: Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care*. 2003; 26(Suppl. 1): S106-8.
15. Krolewski AS, Laffel LM, Krolewski M, Quinn M, Warram JH. Glycosylated hemoglobin and the risk of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1995; 332: 1251-5.
16. Hanssen KF. Blood glucose control and microvascular and macrovascular complications in diabetes. *Diabetes*. 1997; 46(Suppl 2): S101-S103.
17. 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 (UKPDS 33). *Lancet*. 1998; 352: 837–53.
18. Rahman MO, Kumar S. A Study on Association of HbA1c Levels and Severity of Diabetic Retinopathy in the Patients of Diabetes Mellitus. *EJCM*. 2025; 15(2): 163-9.
19. Ezcurra Ferrer EJ, Licea Puig M, Díaz Díaz O. Glycosylated hemoglobin as a prognostic index of appearance of vascular complications in diabetic patients. *Rev Clin Esp*. 1990; 187(3): 121-4.
20. Agardh E, Agardh CD, Koul S, Torffvit O. A four-year follow-up study on the incidence of diabetic retinopathy in older onset diabetes mellitus. *Diabet Med*. 1994; 11(3): 273-8.
21. Alswaina N. Association Between HbA1c Levels and the Severity of Diabetic Retinopathy. *Cureus*. 2024; 16(12): e76395.
22. Segato T, Midena E, Grigoletto F, et al. The epidemiology and prevalence of diabetic retinopathy in the Veneto region of North east Italy. *Venneto Group for Diabetic Retinopathy*. *Diabet Med*. 1991; 8: S11-S16.
23. Chawla A, Chawla R, Jaggi S. Microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: Distinct or continuum?. *Indian J Endocr Metab*. 2016; 20(4): 546-51.
24. Adler AI, Boyko EJ, Ahroni AJ, et al. Risk factors for diabetic peripheral sensory neuropathy. Results of the Seattle prospective diabetic foot study. *Diabetes Care*. 1997; 20(7): 1162-7.
25. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Summary of revisions: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care*. 2025; 48(Suppl. 1): S6–S13.
26. Fein F, Scheuer J. Heart Disease in diabetes mellitus: theory and practice. 4th ed. New York, NY: Elsevier Science Inc. 1990: 812-23.
27. Aburishah K, AlKheraiji MF, Alwalan SI, et al. Prevalence of QT prolongation and its risk factors in patients with type 2 diabetes. *BMC Endocrine Disord*. 2023; 23(1): 50.
28. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, et al. Diabetes and Cardiovascular disease: A statement for health care professionals from American Heart Association. *Circulation*. 1999; 100(10): 1134-46.
29. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2004; 141(6): 421-31.
30. 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.
31. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005; 353: 2643-53.
32. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular disease and risk management: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care*. 2025; 48(Suppl. 1): S207–S238.
33. Baty M, Chimoriya R, James S, et al. Diabetes in Peripheral Artery Disease: Prevalence, Complications, and Polypharmacy. *J. Clin. Med*. 2025; 14(4): 1383.
34. Warraich HJ, Rana S. Dyslipidemia in diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Cardiovascular Endocrinology*. 2017; 6(1): 27-32.