

Düşük maliyetli bir fruktozamin testinin otomasyonu, laboratuvar performansı ve klinik yararlılığının değerlendirilmesi

AUTOMATION, EVALUATION THE LABORATORY PERFORMANCE AND CLINICAL USEFULLNESS OF A LOW COST FRUCTOSAMINE ASSAY

Tuncay KÜME¹, Canan ÇOKER¹, Abdurrahman ÇÖMLEKÇİ², Fırat BAYRAKTAR², Funda DOĞRUAK³, Banu ÖNVURAL¹

¹Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İzmir

²Endokrinoloji Bilim Dalı, Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İzmir

³Narlidere Dinlenme ve Bakımevi, İzmir

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı düşük maliyetli bir fruktozamin ölçüm yöntemini otoanalizöre uyarlamak ve optimize etmek; daha sonra serum fruktozamin seviyesi ile uzun dönemli komplikasyonlar arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Yaşları ortalama 60 ± 20 sağlıklı kontroller ($n = 146$) ile yaşları ortalama 61 ± 11 diyabetik deneklerde ($n = 353$) serum fruktozamin ve HbA1c düzeyleri ölçüldü. Fruktozamin ölçümü için "Nitrobluetetrazolium yöntemi" otoanalizöre uyarlandı ve diformazanın yeterli çözünmesinin sağlanması ile ürik asit interferansının matematiksel düzeltilmesi yapılarak optimizasyonu sağlandı. Otomatize yönetimin gün içi ve günler arası tekrarlanabilirliği sırasıyla %0.7 ($n=20$) ve %2.5 ($n=20$) olarak saptandı.

Bulgular: Ortalama fruktozamin konsantrasyonu DM'lerde ($342 \pm 74 \mu\text{mol/L}$) kontrol grubuna ($270 \pm 47 \mu\text{mol/L}$) göre belirgin yüksekti ($p < 0.01$). Bu kesitsel çalışma, DM'un uzun dönemli komplikasyonlarıyla ilgili olmadığını gösterdi ($p > 0.05$). Bununla beraber HbA1c ile korele bulundu ($r = 0.817$, $p < 0.01$).

Sonuç: Fruktozamin testi; ucuz, otomasyona uygun ve basit bir test olması yanında, gliseminin izlenmesinde yararlı bir laboratuvar parametresidir. Fakat fruktozamin seviyesi ile uzun dönemli komplikasyonlar arasındaki ilişkiyi belirlemek için prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Tip 2 diyabetes mellitus, diyabetik komplikasyonlar, nonenzimatik glikozilasyon, glisemik kontrol, glikozile serum proteinleri, fruktozamin.

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to optimise and automate a low cost fructosamine assay and then to investigate the relationship between serum fructosamine levels and long-term complications.

Material and Method: Serum fructosamine and HbA1c were measured in non-diabetic controls ($n = 146$) with a mean age of 60 ± 20 and diabetic subjects ($n = 353$) with a mean age of 61 ± 11 . The optimization of fructosamine analysis by nitrobluetetrazolium method requires the optimal solubility of diformazan and

Tuncay KÜME

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı,
Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
35340 İnciraltı-İZMİR

 <https://orcid.org/0000-0003-3440-3513>

mathematical correction of uric acid interference. The within-day imprecision and between-day imprecision of the automated method were 0.7% (n=10) and 2.5% (n=10) respectively.

Results: Mean fructosamine concentrations were significantly increased in DM ($342 \pm 74 \mu\text{mol/L}$) compared with control group ($270 \pm 47 \mu\text{mol/L}$) ($p < 0.01$). This cross-sectional study suggested that fructosamine concentration was not related to long-term complications of DM ($p > 0.05$). Yet, it is found to be highly correlated with HbA1c ($r = 0.817$, $p < 0.01$).

Conclusion: Fructosamine test may be a useful laboratory parameter for monitoring glycemia also being an inexpensive, appropriate for automation and relatively simple test. Thus prospective studies are necessary to determine the relationship between fructosamine levels and long-term complications.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus, diabetic complications, nonenzymatic glycation, glycemic control, glycated serum proteins, fructosamine.

Diabetes Mellitus (DM), uzun dönemde vücudun çeşitli organ ve sistemlerinde hasarlar, fonksiyon kusurları ve yetersizliklerle seyreder. DM'nin erken teşhisi ve sıkı hiperglisemi tedavisi DM'li hastaların morbidite ve mortalitesini düşürür. (1,2). Kan şekeri ve glikozile proteinler gibi tıbbi biyokimya testleri DM tanısı ve tedavi izlemi açısından önemli bir role sahiptir. Spesifik proteinlerin nonenzimatik glikozilasyonu, yarı ömürleri boyunca maruz kaldıkları glukozun konsantrasyonu ile orantılıdır; bu nedenle DM'de glisemik durumun izlenmesinde yararlıdır. Ayrıca tedavinin etkinliğini değerlendirmek, tedavideki ayarlamaları yönlendirmek ve mümkün olan en iyi kan şekeri kontrolünü sağlamak için de kullanılırlar (3-5).

Serumdaki proteinlerinin nonenzimatik glikozilasyonunu yansıtan fruktozamin, glisemik kontrolü değerlendirmek için yararlı olan basit bir testtir ve ilk olarak 1983 yılında Johnson ve arkadaşları tarafından bildirildi (6). Daha sonraki çalışmalarda, serum fruktozamin düzeylerinin HbA1c düzeyleri ile korele olduğu bildirilmiştir (7). Fruktozamin ölçümünün HbA1c'ye kıyasla birçok avantajı vardır; teknik basitlik, düşük maliyet ve daha kısa test süresi gibi. Aynı zamanda, ortalama glukoz seviyesinin daha kısa vadeli değişimlerini yansıttığı için de avantajlıdır. Fruktozaminin, HbA1c tahminine glisemik kontrolün bir göstergesi olarak güvenilir bir alternatif olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte diyabetik bakımdaki yararlılığı ve rolü tartışmalıdır; bu nedenle

günümüzde klinisyenler tarafından daha az kullanılmaktadır. (8,9).

Bu çalışmada "Nitrobluetetrozolum (NBT) Yöntemi" ile düşük maliyetli bir fruktozamin testinin otoanalizöre uyarlanmasını gerçekleştirmeyi ve testin laboratuvar performansını değerlendirdikten sonra tip 2 DM'nin uzun dönemli komplikasyonlarla ilişkisini ortaya koyarak klinik yararlılığını değerlendirmek amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Tasarımı

Bu çalışma; Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Endokrinoloji Polikliniği'nde izlenen hastalarda 9 aylık sürede gerçekleştirilecek şekilde kesitsel-gözlemsel bir araştırma olarak tasarlandı.

Olgu Seçimi ve Örnek Toplama

Çalışmaya olgu grubu olarak "American Diabet Assosiation (ADA)" kriterlerine göre T2DM tanısı alan 353 ve kontrol grubu olarak da diyabet olmayan 146 birey dahil edildi. Kontrol grubu için; Narlıdere Dinlenme ve Bakımevi sakini ve DEÜTF hastanesi çalışanı gönüllü bireylerden seçildi. Etik Kurul Onayı alındıktan sonra, çalışmaya alınacak tüm olgular çalışmadan yazılı olarak bilgilendirilerek imza ile onayları alındı. Olgu ve kontrol gruplarına ait demografik ve klinik özellikler Tablo I'de özetlenmiştir.

Tablo I: Olgu ve kontrol gruplarına ait demografik ve klinik özellikler

	Kontrol	Diyabetik
Sayı (n)	146	353
Demografik özellikler:		
Yaş (yıl)	60 ± 20	61 ± 11
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	62/ 84	126/ 227
Klinik özellikler:		
Vücut ağırlığı (kg)	69 ± 14	74 ± 11
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	25.4 ± 4.7	28.5 ± 5.0
Hastalık süresi (yıl)	-	10 ± 9
Ailesel diyabet	19 (13)	205 (58)
Sigara içme	37 (25)	49 (14)
Alkol	14 (10)	15 (4)
Egzersiz	28 (19)	85 (24)

Not: Veriler Ortalama ± SD veya Sayı (n) olarak gösterilmiştir

Kan örnekleri, gece açlığı sonrası venöz yolla vakumlu düz tüplere alındı, 30 dakika içinde santrifüj edildi, serumlar rutin testler için derhal analiz edildi ve bir porsiyon fruktozamin testi için -60 C° de analize kadar saklandı. 24 saatlik idrar örnekleri ise mikroalbumin tayini için idrar kaplarına toplandı.

Diabetik Komplikasyonlar

Tip 2 diyabetik hastalara ait makrovasküler (kardiyovasküler, serebrovasküler ve periferik vasküler hastalık) ve mikrovasküler (retinopati, nefropati, nöropati) uzun süreli komplikasyonlar hasta dosyalarından elde edilen verilere göre değerlendirildi.

Nefropati üriner mikroalbuminüriyle, retinopati göz hastalıkları uzmanı tarafından yıllık yapılan fundus muayenesiyle ve nöropati klinik nörolojik muayeneyle (periferik sensorimotor nöropati) değerlendirildi; makrovasküler hastalık ise hipertansiyon, hiperkolesterolemi, kardiyovasküler, serebrovasküler ve periferik vasküler olayların varlığı ile belirlendi.

Laboratuvar Analizleri

Fruktozamin, nitroblue tetrazolium (NBT)'nin alkali pH'ta indirgenmesine dayanan NBT yöntemiyle ölçüldü. Phillipou ve ark. NBT reaksiyon ürününün zayıf çözünürlüğünü bildirdi (10). Daha sonra, Taş ve ark. çeşitli deterjanları deneyerek çözünürlük için en uygun koşulları

belirlediler (11). Bu çalışmada; en yüksek rengin üretildiği deterjan konsantrasyonunu bulma deneylerini takiben Boehringer Mannheim/Hitachi 912 analizöründe fruktozamin analizi optimize edildi ve uyarlandı. Fruktozamin konsantrasyonları, 525 nm'de 10 ile 15 dakika arasında ölçülen absorbans aracılığıyla hesaplandı. Daha sonra, endojen ürat interferansı için fruktozamin sonuçları düzeltildi: "fruktozamin (µmol / L) = düzeltilmemiş-fruktozamin (µmol / L) - [ürat (µmol / L) × 0,817]". Otomatize yöntemin gün içi ve gün arası kesinliği, sırasıyla % 0,7 (n = 20) ve % 2,5 (n = 20) saptandı.

HbA1c, Cobas Integra 400 analizöründe Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı (NGSP) tarafından onaylanmış immünotürbidimetrik yöntemle ölçüldü. Gün içi ve günler arası kesinliği sırasıyla % 0,8 (n = 20) ve % 2,3 (n = 20) saptandı.

Serum glukoz, kolesterol, trigliserit, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, albümin, total protein, ürat ve idrar mikroalbumin konsantrasyonları da Boehringer Mannheim/Hitachi 747 analizöründeki Roche Diagnostics reaktif kitleri kullanılarak ölçüldü.

İstatistiksel Analizler

Fruktozamin ve HbA1c arasındaki ilişki doğrusal regresyon analiziyle elde edildi. Fruktozamin ve HbA1c ile uzun vadeli komplikasyon kategorileri arasındaki farklar

Student t testi ve sign testi ile test edildi. Tüm hesaplamalar kişisel bir bilgisayarda "SPSS® for Windows" istatistik yazılımı kullanılarak yapıldı. Tüm hipotez kontrollerinde önem seviyesi $p < 0,05$ olarak alındı.

BULGULAR

Olguların Özellikleri

Ailesel diyabet varlığı, diyabetik grupta kontrol grubuna göre daha fazla idi. Ayrıca diyabetik grupta kontrol grubuna göre; sigara içme ve alkol tüketim oranları daha düşük iken, egzersiz oranları daha yüksekti. (Tablo I). Bu

muhtemelen diyabetiklerin aldığı eğitiminden kaynaklanmaktadır.

DM' de Glisemik Kontrol Belirteçi Olarak Değeri

Sağlıklı ve diyabetiklerde serum fruktozamin konsantrasyonları Tablo II'de gösterilmiştir. Ürat interferansı için matematiksel olarak düzeltilmiş ve albümin için normalize edilmiş fruktozamin konsantrasyonları diyabetlerde sağlıklı kişilere göre anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla $p < 0,001$, $p < 0,001$).

Tablo II: Olgu ve kontrol gruplarına ait bazı biyokimyasal özellikler

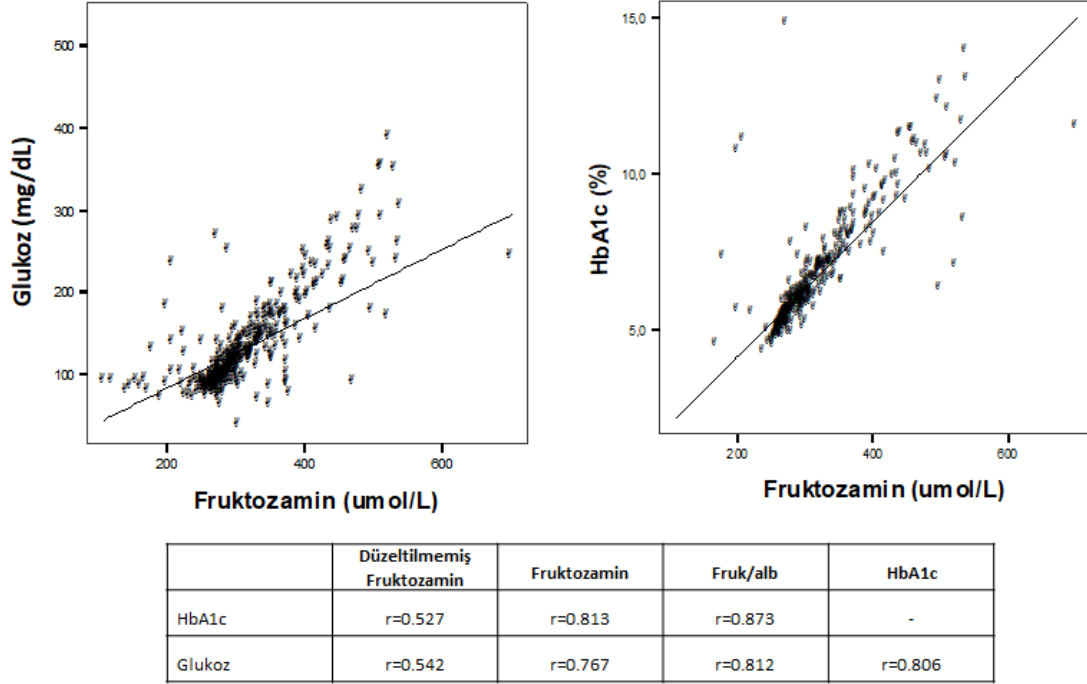
	Kontrol	Diyabetik	P değeri
Sayı (n)	146	353	
Glukoz (mg/dL)	91 ± 16	153 ± 61	<0,001
Ürat (mg/dL)	5,2 ± 1,7	5,2 ± 1,6	
Albumin (mg/dL)	4,4 ± 4	4,5 ± 4	
Düzeltilmemiş-Fruktozamin (µmol/L)	519 ± 73	590 ± 85	<0,001
Fruktozamin (µmol/L)	270 ± 48	342 ± 76	<0,001
Fruk/alb (µmol/g)	6,2 ± 1,4	7,8 ± 2,3	<0,001
HbA _{1c} (%)	5,5 ± 0,6	7,4 ± 1,9	<0,001

Not: Veriler Ortalama ± SD veya Sayı (%) olarak gösterilmiştir.

Fruktozamin, HbA_{1c} ve Glukoz Arası Uyumluluk

Fruktozamin ile HbA_{1c} konsantrasyonları ($r = 0,813$, $p < 0,001$) ve fruktozamin ile glukoz konsantrasyonları

($r=0,767$, $p < 0,001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı (Şekil 1). Regresyon doğrusunun denklemi "HbA_{1c} = (0,021 x fruktozamin) + 0,129" and "Glukoz = (0,57 x fruktozamin) - 49,6" idi.



Şekil 1: Fruktozamin, HbA_{1c} ve glukoz konsantrasyonları arasındaki korelasyon

Uzun Dönemli Diyabetik Komplikasyonlarla İlişkisi

Komplikasyonlu diyabetiklerde; hastalık süresi, sistolik ile diastolik kan basıncı, hipertergliseritemi, hiperkolesterolemi ile hiper LDL-kolesterolemi ve mikroalbuminüri

komplikasyonsuz diyabetiklere göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Komplikasyon varlığına göre tip 2 diyabetiklerin özellikleri Tablo III'de özetlenmiştir.

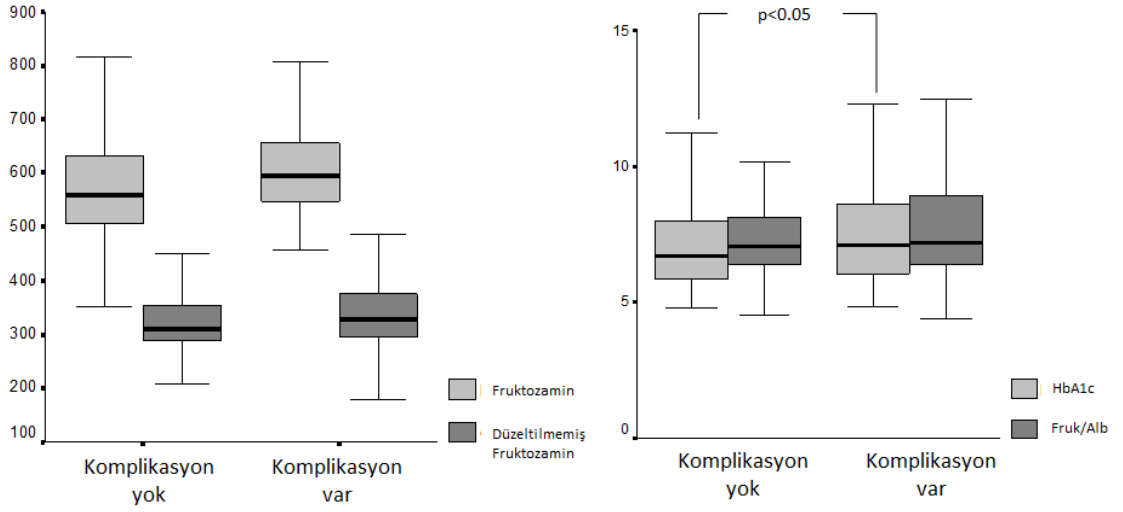
Tablo III: Komplikasyon varlığına göre tip 2 diyabetiklerin özellikleri

	Type 2 Diyabetik		P değeri
	Komplikasyon yok	Komplikasyon var	
Sayı (n)	102	251	
Hastalık süresi (yıl)	7,3 ± 6,1	10,5 ± 7,2	< 0,001
Vücut kitle indeksi (kg/ m ²)	27,8 ± 4,2	28,7 ± 5,2	
Sistolik kan basıncı (mmHg)	122 ± 18	143 ± 23	<0,001
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	75 ± 9	83 ± 13	<0,001
Trigliserit (mg/dL)	142 ± 79	176 ± 151	<0,05
Kolesterol (mg/dL)	170 ± 26	200 ± 42	<0,001
HDL-kolesterol (mg/dL)	44 ± 11	47 ± 16	
LDL-kolesterol (mg/dL)	99 ± 23	121 ± 33	<0,001
İdrarda albümin atılımı (mg/24-saat)	9,0 ± 16,0	121,5 ± 501,6	0,001

Not: Veriler Ortalama ± SD veya Sayı (n) olarak gösterilmiştir.

En az bir uzun süreli komplikasyona sahip diyabetik hastaların (n=251) herhangi bir komplikasyon olmaksızın (n=102) fruktozamin, c-fruktozamin konsantrasyonları ve fruk / alb oranı ile karşılaştırılma; bu iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığını gösterdi. Fakat HbA1c değerleri için, komplikasyonu olan veya olmayan diyabetikler arasında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde fark vardı (p<0,05) (Şekil 2).

Komplikasyona göre diyabetikler değerlendirildiğinde; hastalık süresine göre kısa, orta, uzun komplikasyonlara göre sınıflandırılan gruplarda da hiçbirinin fruktozamin konsantrasyonundaki artışın anlamlı olmadığını ortaya koymuştur (p> 0,05). Fakat glukoz ve HbA1c değerleri arasında anlamlı fark vardı (p<0,05) (Tablo IV).



Şekil 2: Serum fruktozamin konsantrasyonu ile uzun dönemli komplikasyonlar arasındaki ilişki.

Tablo IV: Komplikasyon varlığına göre diyabetlilerde fruktozamin ve HbA1c konsantrasyonları

	n	Hastalık süresi (yıl)	Glukoz (mg/dL)	HbA1c (%)	Fruktozamin (µmol/L)	Fruk/alb (µmol/g)
Komplikasyonsuz diyabet	102	7,3 ± 6,1	142 ± 51	7,0 ± 1,6	329 ± 68	7,4 ± 1,6
Komplikasyonlu diyabet	251	10,5 ± 7,2*	157 ± 65*	7,5 ± 2,0*	348 ± 79	7,9 ± 2,5
Kısa süreli komplikasyonlarla diyabet (<10 yıl)	125	8,5 ± 6,8	148 ± 56	7,2 ± 1,8	340 ± 79	7,5 ± 1,9
Orta süreli komplikasyonlarda diyabet (10-15 yıl)	77	11,1 ± 7,2*	151 ± 60	7,6 ± 2,0*	348 ± 78	7,9 ± 2,0
Uzun süreli komplikasyonlarda diyabet (≥15 yıl)	49	15,6 ± 5,9*	191 ± 85*	8,2 ± 2,2*	353 75	8,0 ± 3,9

Komplikasyonlar; hastalık süresine göre kısa süreli (dislipidemi, hipertansiyon gibi), orta süreli (koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı, serebrovasküler hastalık gibi) uzun süreli (nöropati, retinopati, nefropati gibi) olarak üç grupta değerlendirilmiştir.

*p<0,05

TARTIŞMA

Glisemik kontrol ve diyabetik komplikasyonlarla ilişkiyi ortaya koyan "Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)" ve "United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)" isimli iki büyük prospektif (kohort) çalışmada da kullanılan HbA1c, diabetes mellitusta glisemik kontrolün en iyi göstergesi olarak kabul edilir. Bu çalışmalar bilim dünyası tarafından kabul edilir ve tip 1 ile tip 2 diyabetiklerde terapötik strateji için kılavuz olarak kullanılırlar (1, 2). Bunlar ve daha sonra bunları destekleyen çalışmalara bağlı olarak HbA1c, ADA'nın önerdiği tanı ve tedavi kriterlerine de girmiştir. Fakat fruktozamin ölçümünün, diyabetin izlenmesi ve HbA1c ile korelasyonu konusunda literatürde farklı sonuçlar içeren birçok çalışma olduğundan klinik yararlılığı tam olarak ortaya konamamıştır (11-15). Narbone ve arkadaşları, fruktozamin ve HbA1c arasındaki yüksek korelasyonun, kullanılan testlerin kalitesi ve deneklerin dikkatli seçimi ile ilişkili olduğu ileri sürmüştür (12). Bu çalışmada, daha önce bildirilmiş bazı çalışmalarla paralel sonuçlar elde edilmiş ve fruktozaminin DM'de glisemik durum için güvenilir bir belirteç olduğu ve HbA1c ile yüksek korelasyon gösterdiği bulunmuştur (3-9). Geniş bir kohort çalışmasında (AMORIS), tip 1 veya tip 2 diyabetli olgularda fruktozamin, açlık kan şekeri ve HbA1c arasında güçlü korelasyon bulunmuş ve fruktozaminin klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda hipergliseminin yararlı bir biyobelirteci olabileceği vurgulanmıştır (16).

Hiperglisemi, kan ve dokularda protein glikozilasyonu ile sıkı şekilde bağlantılıdır. Bu nedenle kandaki glukoz seviyeleri, kanda HbA1c ve fruktozamin seviyeleri ile dokulardaki "İleri Glikozilasyon Ürünleri" düzeyleri arasında yüksek korelasyon gösterir. Diyabetik uzun süreli komplikasyonlar, dokularda uzun yaşam süresi olan glikozile proteinlerin birikmesiyle gelişir ve ilerler. Bu birikim, hipergliseminin süresi ve seviyesinin bir fonksiyonudur. Bunu göstermek amacıyla, uzun dönemli komplikasyonların daha yaygın görüldüğü T2DM'li hasta grubu üzerinde bu çalışma planlandı. T2DM'deki uzun dönem komplikasyonların mevcut olmasının, hipergliseminin süresi ve seviyesine göre belirlenen glikozile protein düzeyleri ile ilişkili olduğu bu çalışmada saptandı.

ADA, fruktozamin testinin HbA1c testine eşdeğer olmadığı düşünülmektedir. Bu görüşün en önemli dayanağı, fruktozamin ölçümlerinin spesifik bir analiz metoduyla elde edilememesidir (10). NBT indirgemesine dayalı fruktozamin ölçüm yöntemi, renkli ürünlerin (diformazanın) kötü çözünmesinden, spesifik olmayan indirgeyici ajanlar ile plazmadaki üratın interferansından ve plazmadaki albümin ile toplam protein konsantrasyonlarından önemli ölçüde etkilenir. Bu çalışmada; Taş ve arkadaşlarının önerdiği reaksiyonun 10 dakikasından sonra nonspesifik indirgeyici ajanlarının tüketilmesini, deterjanlarla optimal diformazan çözündürülmesini, reaksiyonda ürat etkileşiminin matematiksel olarak düzeltilmesini ve albümin ile total protein için normalizasyonu sağlayan yöntem kullanılmıştır (10). Rodriguez ve arkadaşlarının, 20.114 hastada ölçülen fruktozamin, HbA1c ve serum proteinleri sonuçlarını inceledikleri retrospektif çalışmada fruktozaminin albümin ve total protein ile korele olduğu ve fruktozaminin albümin veya total proteine göre düzeltilmesinin HbA1c ile olan korelasyonunu arttırdığı belirlenmiştir (17). Bunun ötesinde fruktozaminin bir negatif akut faz reaktanı niteliğinde olduğu ve bu nedenle özellikle akut hastalık durumlarında ancak albümine göre düzeltilmiş fruktozaminin kullanılabilceği bildirilmiştir (18).

Bu çalışmada; fruktozamin, düzeltilmemiş-fruktozamin konsantrasyonu ve fruk / alb oranının DM'nin uzun dönem komplikasyonlarıyla ilişkili olmamasına rağmen, HbA1c konsantrasyonunun DM'in uzun dönem komplikasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu gösterildi. Bu durum, nonenzimatik glikozilasyonu etkileyen; hipergliseminin şiddeti ve süresi, dokuların glukozu geçirgenliği, protein yarı ömrü ve proteinlerdeki serbest amino grubu sayısı gibi çeşitli faktörlerle ilişkili olabilir.

Diğer taraftan; literatürde kısa, orta, uzun süreli glisemik göstergeler (sırasıyla anlık gösterge glukoz, aylık gösterge fruktozamin ve 3-aylık gösterge HbA1c) arasındaki uyumsuzluk hakkında bazı çalışmalar mevcuttur. RM Cohen ve arkadaşları; HbA1c ile fruktozamin ölçümleri arasındaki uyumsuzluğu glikozilasyon boşluğu ("glycosylation gap") olarak adlandırarak bildirmişlerdir

(8). Ayrıca McCarter ve arkadaşları ise; HbA1c ile glukoz ölçümleri arasındaki uyumsuzluğu hemoglobin glikasyon indeksi ("hemoglobin glycation index") olarak adlandırarak bildirmişlerdir (9). Bu durum hücre içi (hemoglobin için) ile hücre dışı (plazma proteinleri için) arasındaki glikozilasyon farklılığıyla açıklanmaktadır. Hemoglobin bir doku proteini olarak kanda bulunan eritrosit içinde korunur ve kandaki herhangi bir faktör doğrudan etki edemez; fruktozamin ise kandaki herhangi bir faktörün etkisine açıktır.

Fruktozamin testi, uygun analiz yöntemi ve denekler seçilirse glisemiye izlemek için yararlı bir laboratuvar parametresi olarak kabul edilir. Fruktozamin ölçümü; cerrahi öncesi veya sonrası, gestasyon, glukokortikoid tedavi ve antidiyabetik tedavi değişimi gibi glisemik durumun kısa süreli izlenmesinin önem taşıdığı veya hemolitik anemiler gibi HbA1c'nin glisemik izlem için uygun olmadığı durumlarda HbA1c'ye alternatif olarak kullanılabilir. Ayrıca bu test; ortalama glukoz seviyesindeki daha kısa süreli değişimleri yansıtır, daha hızlıdır, teknik olarak yapması daha basittir ve maliyeti de HbA1c'den daha düşüktür.

Glikozile proteinlerin birikimi, dokuda belirli bir seviyeyi aştıktan sonra hücrelerin, dokuların ve organların işlevlerini etkiler. Hücre içi ve hücre dışı glikozilasyon varyasyonlarından sorumlu süreçlerin belirlenmesi, mümkün olan en iyi glukoz kontrolü ve diyabet komplikasyonlarının önlenmesi için de yeni tedavilerin geliştirilmesine yol açabilir.

SONUÇ

Bu çalışmada laboratuvar açısından; NBT yöntemiyle fruktozamin analizinde diformazan'ın optimal çözünürlüğünün sağlanmasının, ürik asid interferansının matematiksel olarak düzeltilmesinin, fruktozamin ölçümünün otomasyonu için açık ve 15.dk kadar absorbans okumaya uygun otoanalizörün ve birlikte rutinde ürik asid ile albumin ölçümünün gerekli olduğu saptandı. Klinik açıdan; fruktozamin düzeylerinin diyabetiklerde yüksek olarak saptandığı, diğer glisemi kontrol belirteçleri ile korele olduğunu ama uzun süreli komplikasyonlarla anlamlı ilişkisi olmadığı ortaya kondu. Gelecek prospektif (kohort) çalışmalar, fruktozamin düzeyleri ile uzun süreli

komplikasyonlar arasındaki ilişkiyi ve bu süreçlerden sorumlu mekanizmaları belirlemede yararlı olacaktır.

Teşekkür

Bilgi paylaşımı için S. Taş'a, laboratuvar olanakları için H. Abacıoğlu'na ve poliklinik olanakları için S. Yeşil'e teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med.*1993; 329: 977-986.
2. Irene M Stratton, Amanda I Adler, H Andrew W Neil, David R Matthews, Susan E Manley, Carole A Cull, David Hadden, Robert C Turner, and Rury R Holman. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405-412.
3. Baker JR, O'Connor JP, Metcalf PA, Lawson MR, Johnson RN. Clinical usefulness of estimation of serum fructosamine concentration as a screening test for diabetes mellitus. *Br Med J* 1983;287:863-867
4. Lim YS, Staley MJ. Measurement of plasma fructosamine evaluated for monitoring diabetes. *Clin Chem* 1985;31:731-733
5. Austin GE, Wheaton R, Nanes MS, Rubin J, Mullins RE. Usefulness of fructosamine for monitoring outpatients with diabetes. *Am J Med Sci* 1999; 318: 316-323
6. Johnson RN, Metcalf PA, Baker JR. Fructosamine: a new approach to the estimation of serum glycosylprotein. An index of diabetic control. *Clin Chin Acta* 1983; 127: 87-95
7. Cohen RM, Holmes YR, Chenier TC, Joiner CH. Discordance between HbA1c and fructosamine: evidence for a glycosylation gap and its relation to diabetic nephropathy. *Diabetes Care.* 2003; 26:163-7.
8. McCarter RJ, Hempe JM, Gomez R, Chalew SA. Biological variation in HbA1c predicts risk of retinopathy and nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27:1259-64.

9. Goldstein DE, Little RR, Lorenz RA, Malone JJ, Nathan D, Peterson CM, Sacks DB. Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27: 1761-73.
10. Phillipou G, Seaborn CJ, Phillips PJ. Re-evaluation of the fructosamine reaction. *Clin Chem*. 1988;34:1561-4.
11. Tas S, Zein El Din R. Automated fructosamine assay with improved accuracy used to quantify nonenzymatic glycation of serum proteins in diabetes mellitus and chronic renal failure. *Clin Chem* 1990; 36: 1825-1830
12. Narbonne H, Renacco E, Pradel V, Portugal H, Vialettes B. Can fructosamine be a surrogate for HbA(1c) in evaluating the achievement of therapeutic goals in diabetes? *Diabetes Metab*. 2001 ;27:598-603.
13. Furuseth K, Bruusgaard D, Rutle O, Vaaler S. Fructosamine cannot replace HbA1c in the management of type 2 diabetes (NIDDM). *Scand J Prim Health Care*. 1994; 12:219-24.
14. Jerntorp P, Sundkvist G, Fex G, Jeppsson JO. Clinical utility of serum fructosamine in diabetes mellitus compared with hemoglobin A1c. *Clin Chim Acta*. 1988;175:135-42.
15. Derr R, Garrett E, Stacy GA, Saudek CD. Is HbA(1c) affected by glycemic instability? *Diabetes Care*. 2003 ;26:2728-33.
16. Malström H, Walldius G, Grill V, Jungner I, Gudbjörnsdottir S, Hammor N. Fructosamine Is a Useful Indicator of Hyperglycaemia and Glucose Control in Clinical and Epidemiological Studies – Cross-Sectional and Longitudinal Experience from the AMORIS Cohort. *PLoS One*.2014; 9: e111463.
17. Rodríguez-Segade S, Rodríguez J, Camiña F. Corrected Fructosamine improves both correlation with HbA_{1c} and diagnostic performance. *Clin Biochem* 2017; 50:110-115.
18. Garman E, Chadburn AJ, Abbas R, et al. Fructosamine: A negative acute phase reactant. *J Diabetes Sci Technol*. 2018; 12:234-235.

