

BÖLÜM 27

ANEMİ VE GLİKOLİZE HEMOGLOBİN

Bünyamin AYDIN¹

GİRİŞ

Anemi hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde yaklaşık 1,62 milyar hastayı veya dünya nüfusunun yaklaşık dörtte birini etkileyen dünya çapında bir halk sağlığı sorunudur. Birçok farklı anemi türü vardır ve bunlar arasında en yaygın olanı demir eksikliği anemisidir (DEA). Dünya çapında DEA, anemi vakalarının üçte birini oluşturmaktadır (1).

Diyabetes Mellitus (DM) tüm dünyadaki en önemli sağlık problemlerinden birisidir. Diyabetik hastalardaki mortalite ve morbiditenin çoğundan uzun dönem içerisinde gelişen mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar sorumludur. Bu komplikasyonların gelişmesinin ve ilerlemesinin önlenmesi de glisemik kontrol ile ilişkilidir. Glikolize proteinler diyabetik hastalarda glisemik kontrolün göstergesi olarak kullanılır. Glikolize proteinler içerisinde en sık kullanılan ve komplikasyonlarla ilişkili olduğu bilinen glikozile hemoglobin (HbA1c)' dir. HbA1c DM tanısı ve takibinde kullanılmaktadır (2). Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) kılavuzlarına göre, diyabetin komplikasyonlarını önlemek için HbA1C seviyeleri %6,5'in altında tutulmalıdır (3).

HbA1c bir bireyin önceki üç aydaki kan şekeri seviyesinin klinik bir göstergesi olarak kullanılır. HbA1c' yi etkileyen ana faktör kan şekeri, ancak DEA, hemolitik anemi, alkol alımı, gebelik, kan kaybı, üremi gibi durumların glisemik durumdan bağımsız olarak HbA1c düzeylerini değiştirebileceğini düşündürmektedir (4).

Patogenezi

Yetişkinlerde bulunan hemoglobin tipleri arasında hemoglobin A (HbA) (%95-98), hemoglobin A2 (HbA2) (%2-3) ve fetal hemoglobin (HbF) (%1) bulunur. Ayrıca elektroforez ile tanımlanabilen HbA0, HbA1a1, HbA1a2, HbA1b ve HbA1c, HbA' nın alt tipleridir. HbA1c, HbA1' in %70-90' ını temsil eder ve HbA1' in glikozillenmiş formudur (5). Eritrositler (RBC) glukoza serbest geçirgen oldu-

¹ Dr. Öğr. Üyesi, KSBÜ Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları AD., Endokrinoloji ve Metabolizma BD., aydinbunyamin@yahoo.com

ğundan HbA1c oluşma hızı, RBC' lerin dolaşımında bulunduğu sürece ortamda var olan glukoz konsantrasyonuna ve maruz kalma süresine bağlıdır. RBC' lerin yaşam süresi 3 ay olduğuna göre HbA1c 3 ay boyunca maruz kalınan ortalama glukoz düzeyini gösterir (6).

DM' li hastalarda sadece HbA1c ölçümüne güvenmek tartışmalıdır ve çalışmalar DEA' nın HbA1c için yanlış yüksek değerlere yol açabileceğini göstermiştir, ancak bunun mekanizması belirsizliğini korumaktadır (7). HbA1c değerleri üzerindeki DEA etkilerinin altında yatan kesin mekanizma hala belirsizdir. Demir eksikliği durumu, kırmızı kan hücrelerinin ömrünü etkiler ve RBC sayısı azalır, bu da plazma glukozu ile daha uzun süre temasta olan daha yaşlı bir kırmızı kan hücresi popülasyonuna yol açar ve hatalı olarak daha yüksek HbA1c ölçümlerine neden olur (8). DEA'dan etkilenen hastalarda, çoklu doymamış yağ asitlerinin lipid peroksidasyonundan kaynaklanan ve oksidatif stresin bir biyolojik belirteci olarak kabul edilen malondialdehit (MDA) seviyeleri önemli ölçüde yüksek olarak saptanmıştır. İn vitro olarak, eritrositler MDA ile inkübe edildiğinde, MDA' nın aldehit grupları glikoz ve hemoglobin arasında köprü işlevi sağladığı için HbA1c seviyelerinde artışa neden olmaktadır (9). Demir takviyesinden sonra MDA seviyelerinde bir azalma olduğu saptanmıştır (10). MDA seviyeleri azalır, hemoglobinin glikasyonu azalma eğilimi gösterir ve HbA1c üzerindeki hatalı yüksek ölçümleri ortadan kalkmaktadır (9).

Sonuç olarak DEA daha uzun RBC sağkalımı ile ilişkilidir bu da HbA1c düzeyindeki artışa neden olmaktadır. Ek olarak IDA' da artan MDA hemoglobinin glikolizasyonunu arttırır. Bu iki mekanizmanın kombinasyonu DEA' sı olan hastalarda HbA1c düzeylerinde yanlış bir artışla sonuçlanacağı ileri sürülmektedir (11).

Bu Alanda Yapılmış Çalışmalar

DEA'nın HbA1c seviyeleri üzerindeki etkilerini araştıran ilk çalışma, 14 sağlıklı insanda ortalama HbA1c konsantrasyonu %5,3 iken, DEA' lı dört hasta için ortalama HbA1c konsantrasyonunu %4,9 olarak gösteren Horton ve Huisman tarafından yapılmıştır (12).

Yapılan çalışmalar genellikle normoglisemik hasta gruplarında yapılmış olup DEA ve HbA1c arasındaki ilişki araştırılmıştır. Diyabeti olmayan DEA si olan 50 hasta ile diyabeti ve DEA olmayan 50 sağlıklı gönüllünün bazal HbA1c düzeyleri karşılaştırılmış ve DEA olan grupta HbA1c' nin anlamlı bir şekilde yüksek olduğu gözlenmiştir (13). Benzer şekilde Son ve arkadaşlarının 112 DEA' sı olan ve 217 DEA' si olmayan sağlıklı bireylerde yaptıkları çalışmada; bazal HbA1c değerinin anemik olan grup için özgülüğünün az olduğunu, bu yüzden HbA1c'nin DM

tanısı koymada sınırlı bir parametre olabileceğini öne sürmüşlerdir (14). Demir tedavisi sonrası HBA1c seviyelerinin değerlendirildiği, yine diyabetik olmayan DEA' li hastalarda yapılan çalışmalarda, demir tedavisi sonrası HBA1c seviyelerinde anlamlı düşüşler saptanmış olup, DEA' si olan hastalarda HBA1c' nin yanlış DM tanısına neden olabileceği bildirilmiştir (15-19).

DEA' nin HBA1c üzerindeki etkisine yönelik olarak diyabetik hastalarda yapılmış kısıtlı çalışmalar vardır. İran' dan yapılan bir çalışmada 1023 tane diyabetik hasta retrospektif olarak değerlendirilmiş, bunların 120 tanesinde DEA saptanarak çalışmaya alınmış. DEA' olan grupta daha yüksek HBA1c düzeyleri saptanmış (20). Yine diyabetik hastalar üzerinde yapılmış çalışmalarda demir tedavisi sonrası HBA1c' nin düştüğü gösterilmiştir. (21,22).

2022 yılında diyabetik hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada DEA' si olan hastaların Hgb değerinin 2.2 mg/dl artmasının, HBA1c değerinde %0.4' lük bir azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (22). Bu çalışmada anemi ne kadar derin ise HbA1c' nin tanı ve tedavideki güvenilirliğini kayıp ettiği ileri sürülmüştür.

Burada anlatılan çalışmaların kurguları ve sonuçları birbirinden farklı olsa da araştırılma gerekçeleri benzerdir. Bu gerekçe kısaca HbA1c'nin diyabet tanı ve takibinde kullanılmasına karşı duyulan kuşku ve hata olasılığıdır. Uluslararası Uzman Komitesi klinisyenleri diyabetik hastaların takibinde, RBC' lerin turnoverini etkileyebilecek her türlü durumdan haberdar olmaları konusunda uyarmıştır (23). RBC turnoverini etkileyen en sık neden DEA' dir. HbA1c'nin hematolojik inceleme ve demir metabolizması indekslerinden elde edilen bilgilere dayalı olarak yorumlanması, yanlış tanı veya eksik tanının önlenmesine yardımcı olabilir ve DEA'lı hastalarda HbA1c, glisemik kontrolün bir parametresi olarak dikkatle değerlendirilmelidir (4). ADA DEA' sı olan hastalarda diyabet tanı kriteri olarak HBA1c' nin kullanılmamasını, sadece plazma glikoz kriterlerinin kullanılmasını önermiştir (3).

DEA' si özellikle doğurgan çağıdaki genç kadınlarda daha sık görülmektedir (1). Bu dönemdeki kadınlara HBA1c' ye göre diyabet tanısı koyarken ya da diyabetik bir hastayı takip ederken eş zamanlı olarak DEA' nin eşlik edip etmediğinin ayrı bir önem arz etmektedir. DEA eşlik ediyor ise öncelikli olarak demir eksikliğinin yerine konulduktan sonra bakılan HBA1c seviyesine göre diyabet tanı ve takibin yapılması daha uygun olacaktır. Yine benzer bir şekilde gebe bir hastada, demir eksikliği giderildikten sonra HBA1c değerine bakmak gestasyonel diyabetes mellitus mu? yoksa pregestasyonel diyabetes mellitus mu? tanılarının daha doğru bir şekilde konulmasını sağlayacaktır (22).

SONUÇ

HbA1c düzeyine göre herhangi bir teşhis veya tedavi kararı verilmeden önce demir eksikliğinin düzeltilmesi, hastaların yanlış diyabet tanısı almasını ve diyabetik hastaların diyabet tedavilerine ek gereksiz müdahaleyi engelleyecektir. DEA' si olan diyabetik hastalara HBA1c yüksekliğine göre ek tedavi vermek hastalarda hipoglisemi riskini artıracak hemde devlet ekonomilerine ek ilaç maliyetleri getirecektir. Diyabetik hastalarda DEA' nın erken teşhisi ve tedavisi, glisemik kontrolleri iyileştirebilir, komplikasyonları önleyebilir veya geciktirebilir.

KAYNAKLAR

1. Marton I, Agócs S, Babik B. Az anaemiák epidemiológiája [Epidemiology of anemia]. Orv Hetil. 2020;161(37):1569-73.
2. Harreiter J, Roden M. Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention (Update 2019) [Diabetes mellitus-Definition, classification, diagnosis, screening and prevention (Update 2019)]. Wien Klin Wochenschr. 2019;131(1):6-15.
3. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. Diabetes Care. 2020;43(1):14-31.
4. Guo W, Zhou Q, Jia Y, Xu J. Increased Levels of Glycated Hemoglobin A1c and Iron Deficiency Anemia: A Review. Med Sci Monit. 2019; 25: 8371-78.
5. Hanas R, John G: International HBA1c Consensus Committee. 2010 consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1C measurement. Diabetes Care, 2010; 33: 1903–4.
6. Saudek CD, Rastogi R, Derr RL. Assesment of glycemia in diabetes mellitus: He-moglobin A1c. J Assoc Physicians India 2005;53(4):299-304.
7. Soliman AT, De Sanctis V, Yassin M, Soliman N. Iron deficiency anemia and glucose metabolism. Acta Biomed. 2017 Apr 28;88(1):112-118.
8. Vikøren TB, Berg JP, Berg TJ. Sources of error when using haemoglobin A1c. Tidsskr Nor Laegeforen 2014;134(4):417-21.
9. Selvaraj N, Bobby Z, Sathiyapriya V. Effect of lipid peroxides and antioxidants on glycation of hemoglobin: an in vitro study on human erythrocytes. Clin Chim Acta. 2006; 366(1-2): 190-95.
10. Zaka-Ur-Rab Z, Adnan M, Ahmad SM, Islam N. Effect of oral iron on markers of oxidative stress and antioxidant status in children with iron deficiency anemia. J Clin Diagn Res. 2016; 10:13-19.
11. Intra J, Limonta G, Cappellini F, Bertona M, Brambilla P. Glycosylated Hemoglobin in Subjects Affected by Iron-Deficiency Anemia. Diabetes Metab J. 2019; 43 :539-44.
12. Skali H, Lin J, Pfeiffer MA, et al. Hemoglobin stability in patients with anemia, CKD, and type 2 diabetes: an analysis of the TREAT (Trial to Reduce Cardiovascular Events With Aranesp Therapy) placebo arm. Am J Kidney Dis. 2013;61(2):238-246.
13. Shanthi B, Revathy C, Manjula Devi AJ, Subhashree. Effect of iron deficiency on glycation of haemoglobin in nondiabetics. J Clin Diagn Res. 2013; 7: 15-17.
14. Son JI, Rhee SY, Woo JT, Hwang JK, Chin SO, Chon S, et al. Hemoglobin a1c may be an inadequate diagnostic tool for diabetes mellitus in anemic subjects. Diabetes Metab J. 2013; 37: 343-48.
15. Coban E, Ozdogan M, Timuragaoglu A. Effect of iron deficiency anemia on the levels of hemoglobin A1c in nondiabetic patients. Acta Haematol.2004; 112: 126-28.
16. Brooks AP, Metcalfe J, Day JL, Edwards MS. Iron deficiency and glycosylated haemoglobin A. Lancet.1980; 2: 141.
17. Madhu SV, Raj A, Gupta S, Giri S, Rusia U. Effect of iron deficiency anemia and iron supple-

- mentation on HbA1c levels – Implications for diagnosis of prediabetes and diabetes mellitus in Asian Indians. *Clin Chim Acta*. 2017; 468: 225-29.
18. Gram-Hansen P, Eriksen J, Mourits-Andersen T, Olesen L. Glycosylated haemoglobin (HbA1c) in iron – and vitamin B12 deficiency. *J Intern Med*. 1990; 227: 133-6.
 19. Pilla R, Palleti SK, Rayana R, Skss SR, Abdul Razzack A, Kalla S. Glycated Haemoglobin (HbA1c) Variations in Nondiabetics with Nutritional Anemia. *Cureus*. 2020; 12: e11479.
 20. Christy AL, Manjrekar PA, Babu RP, Hegde A, Rukmini MS. Influence of iron deficiency anemia on hemoglobin A1c levels in diabetic individuals with controlled plasma glucose levels. *Iran Biomed J*. 2014;18(2):88-93.
 21. Naslı-Esfahani E, Larijani B, Amini P, Ghodssi-Ghassemabadi R, Razmandeh R. Effect of treatment of iron deficiency anemia on hemoglobin A1c in type 2 diabetic patients. *Turk J Med Sci*. 2017; 47(5):1441-46.
 22. Aydın B, Özçelik S, Kilit TP, Eraslan S, Çelik M, Onbaşı K. Relationship between glycosylated hemoglobin and iron deficiency anemia: A common but overlooked problem. *Prim Care Diabetes*. 2022;S1751-9918(22)00002-X.
 23. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32: 1327-34.