




Demir Eksikliği Anemisinin Normoglisemik Bireylerde Hemogloblin A1c Düzeylerine Etkisi Nasıldır?

How is Effect of Iron Deficiency Anemia on Hemoglobin A1c Levels in Normoglycemic Individuals?

 Murat AKŞİT,^a
 Merve ZEYTİNLİ AKŞİT,^a
 Giray BOZKAYA^b

^aTıbbi Biyokimya Bölümü,
 Sağlık Bilimleri Üniversitesi
 Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
^bTıbbi Biyokimya Bölümü,
 Sağlık Bilimleri Üniversitesi
 Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
 İzmir

Received: 31.01.2018
 Received in revised form: 02.07.2018
 Accepted: 11.07.2018
 Available online: 26.10.2018

Correspondence:
 Murat AKŞİT
 Sağlık Bilimleri Üniversitesi
 Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
 Tıbbi Biyokimya Bölümü, İzmir,
 TÜRKİYE/TURKEY

ÖZET Amaç: Demir eksikliği anemisi, ülkemizde ve tüm dünyada en sık rastlanan anemidir ve potansiyel bir interferans nedeni olması sebebiyle tanı ve tedavide hemogloblin A1c (HbA1c)'nin kullanımını kısıtlar. Bu çalışmada, glukoz düzeyleri referans aralığında olan kişilerde demir eksikliği anemisinin HbA1c düzeyleri üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntemler:** Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesine Ocak 2016-Haziran 2017 tarihleri arasında başvuruda bulunan; açlık kan glukozu, demir, doymamış demir bağlama kapasitesi, ferritin, HbA1c ve hemogram istemi yapılan ve açlık kan glukozu 70-100 mg/dL olan, 264 demir eksikliği anemisi, 502 kontrol grubu olmak üzere toplam 766 normoglisemik birey çalışmaya dâhil edildi. HbA1c düzeyleri iyon değişim yüksek performanslı sıvı kromatografisi yöntemiyle BIO-RAD Variant II cihazında analiz edildi. **Bulgular:** Çalışmaya dâhil edilen hastaların 586'sı kadın, 180'i erkek olup, yaş ortalaması 43,20±11,82 (18-65) yıl idi. HbA1c düzeyleri, demir eksikliği anemisi grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu. HbA1c ile demir ve hemogloblin arasında ise anlamlı negatif korelasyon saptandı (sırasıyla $r=-0,135$, $p<0,001$; $r=-0,071$, $p=0,049$). **Sonuç:** Verilerimiz, HbA1c düzeylerinin demir eksikliği anemisinde glisemik durumun değerlendirilmesinde yanıltıcı olabileceğini göstermektedir. Bu nedenle, diyabet tanısında HbA1c'nin kullanıldığı durumlarda demir eksikliği anemisinin varlığı sorgulanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: HbA1c; demir eksikliği anemisi; diabetes mellitus

ABSTRACT Objective: Iron deficiency anemia is the most common anemia in our country and around the world and restricts the use of hemogloblin A1c (HbA1c) in diagnosis and treatment as it is known to be a cause of potential interference. This study is aimed to analyze the effect of iron deficiency anemia on HbA1c levels in population having glucose levels in reference range. **Material and Methods:** A total of 766 normoglycemic individuals (fasting blood glucose 70-100 mg/dL), including 264 iron deficiency anemia and 502 control groups, who were admitted to the Bozyaka Training and Research Hospital between January 2016 and June 2017 with fasting glucose, iron, unsaturated iron binding capacity, ferritin, HbA1c levels and complete blood count were included in the study. HbA1c levels were measured by BIO-RAD Variant II HbA1c Analyzer using ion-exchange high performance liquid chromatography method. **Results:** The study included 586 women and 180 men and the mean age was 43.20±11.82 (18-65) years. HbA1c levels were significantly higher in the iron deficiency anemia group than in the control group. There was a significant negative correlation between HbA1c and hemoglobin, iron. (respectively $r=-0.135$, $p<0.001$; $r=-0.071$, $p=0.049$). **Conclusion:** Our data show that HbA1c levels may be misleading in assessing glycemic status in the iron deficiency anemia. Therefore, the presence of iron deficiency anemia should be questioned when HbA1c is used for diabetes diagnosis.

Keywords: HbA1c; iron deficiency anemia; diabetes mellitus

Amerikan Diyabet Birliği [American Diabetes Association (ADA)], hemogloblin A1c (HbA1c)'nin diabetes mellitus tanı kriteri olarak ve tedavinin izleminde kullanılmasını önermektedir.¹ Bununla birlikte, HbA1c düzeylerinde yanlış düşük veya yanlış yüksek sonuçlara neden olan interferansların klinik açıdan önemi daha da artmıştır.

HbA1c, eritrositlerin ortalama yaşam süresi olan yaklaşık 2-3 aylık glisemik durumu göstermektedir.² Ancak, HbA1c düzeyleri yalnızca kan glukoz düzeylerinden etkilenmez. Eritrosit; yaşam süresinde kısaltmaya neden olan aplastik anemi, hemolitik anemi, orak hücreli anemi, talasemi, akut ve kronik kan kaybı, splenektomi, gebelik, kronik böbrek hastalığı, B₁₂ vitamini ve folat eksikliği gibi durumlarda HbA1c düzeyleri artmaktadır.^{3,4} Alkolizm, hiperbilirubinemi ve demir eksikliği anemisi (DEA) dolaşımdaki eritrositlerin yaşam süresinde uzamaya yol açarak yanlış yüksek HbA1c düzeylerine neden olabilmektedir.^{5,6}

Ülkemizde ve tüm dünyada en sık rastlanan anemi olan DEA, özellikle gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sağlık sorunudur.⁷ DEA'da gözlenen yüksek HbA1c düzeylerine yol açan mekanizmalar henüz netlik kazanmamış olup, bazı teoriler ileri sürülmüştür.^{8,9} Bunlardan ilki globin zincirinin daha hızlı glikolizasyonuna yol açan hemoglobin (Hb)'in kuaterner yapısının değişmesidir.^{10,11} Başka bir teoriye göre, HbA1c total HbA'nın bir yüzdesi olarak ölçüldüğünden, sabit bir glukoz düzeyinde Hb konsantrasyonunun azalması glikozile fraksiyonda artışa neden olabilmektedir.¹² Bir diğer teori ise DEA'da eritrosit üretiminin azalması, dolaşımdaki eritrositlerin ortalama yaşam süresinde artışa yol açarak yüksek HbA1c düzeylerine sebep olabilesidir.¹⁰

Soliman ve ark.nın 2017 yılında yapmış oldukları çalışmada ise demir eksikliğinde glukoz homeostazının korunmasında rol oynayan glikoliz ve glukoneogenez gibi metabolik yollarla ilişkili genlerin hepatik ekspresyonunda önemli değişiklikler gözlemlendiği bildirilmiştir. Demir eksikliğinin glukoneogenezde rol alan enzimleri kodlayan genlerin ekspresyonunda artışa yol açarak, serum glukoz düzeylerinin yükselmesine neden olduğu öne sürülmüştür.¹³

DEA hastalarında HbA1c düzeylerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğunu ve demir tedavisi ile HbA1c düzeylerinde azalma görüldüğünü bildiren çalışmalar olduğu gibi, DEA ve kontrol grupları arasında HbA1c düzeyleri açısından bir fark bulunmadığını veya

DEA'da HbA1c düzeylerinin azaldığını ve demir tedavisi ile HbA1c düzeylerinde artış görüldüğünü öne süren çalışmalar da mevcuttur.^{3,4,8,12,14-20}

Yapılmış olan çalışmalara bakıldığında; örneklem sayısı genellikle az olup, DEA'da ve demir tedavisi sonrasında HbA1c düzeylerinde artma veya azalma görüldüğü yönünde birbiriyle oldukça çelişen sonuçlar görülmektedir. Uyumsuz sonuçların birçok nedeni olabileceği gibi bir nedeni de çalışmaların küçük örnek gruplarında yürütülmesi olabilmektedir. Bu yüzden, bu çalışmada, normoglisemik hastalarda DEA'nın HbA1c düzeyleri üzerindeki etkisinin daha büyük bir örneklem grubunda araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesine Ocak 2016-Haziran 2017 tarihleri arasında başvuruda bulunan, açlık kan glukozu (AKG) 70-100 mg/dL olup; demir (Fe), doymamış demir bağlama kapasitesi [unsaturated iron binding capacity (UIBC)], ferritin, HbA1c ve hemogram istemi yapılan 264 DEA, 502 kontrol grubu olmak üzere toplam 766 bireyin verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmamız Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne göre yürütülmüş ve etik kurul onayı Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır.

Hb düzeyleri erkekler için 13 g/dL, kadınlar için ise 12 g/dL'nin altında olup, ferritin düzeyi 15 ng/mL'den düşük olanlar DEA olarak kabul edilmiştir.²¹ Hb düzeyine göre anemik hastalar hafif anemi (erkeklerde 11,0-12,9 g/dL ve kadınlarda 11,0-11,9 g/dL), orta derecede anemi (her iki cinsiyet için 8,0-10,9 g/dL) ve şiddetli anemi (her iki cinsiyet için <8,0 g/dL) olarak sınıflandırılmıştır.²² Kontrol grubu için Hb düzeyleri erkeklerde 13-17 g/dL, kadınlarda 12-15 g/dL; Fe düzeyleri kadınlarda 60-180 µg/dL, erkeklerde 70-180 µg/dL; UIBC düzeyleri her iki cinsiyet için 155-355 µg/dL; ferritin düzeyleri kadınlarda 15-120 ng/mL, erkeklerde 15-250 ng/mL referans aralığında olanlar seçilerek çalışmaya dâhil edilmiştir. HbA1c (mmol/mol) =10,93×HbA1c (%)-23,52 formülü ile hesaplanmıştır.²³ ADA 2017 Diyabet Tanı ve Tedavi Kıla-

vuzu'nda belirtilen HbA1c değerlerine göre, hasta ve kontrol grubu normal (<%5,7), prediyabet (%5,7-6,4) ve diyabet (\geq 6,5) gruplarına ayrılmıştır.¹

Tam kan sayımı Mindray BC 5800 (Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd., Shenzhen, Çin) analizöründe, glukoz düzeyleri enzimatik heksokinaz yöntemi; UIBC ve Fe düzeyleri fotometrik renk testi yöntemi ile Beckman Coulter Olympus AU 2700 (Beckman Coulter, Inc., Fullerton, CA, ABD) cihazında, ferritin düzeyleri kemilüminesans yöntemiyle Beckman Coulter DXI 800 (Beckman Coulter, Inc., Fullerton, ABD) cihazında çalışılmıştır. HbA1c düzeyleri iyon değişim yüksek performanslı sıvı kromatografi yöntemiyle BIO-RAD Variant II (Bio-Rad Laboratories, Marnes-la-Coquette, Fransa) cihazında analiz edilmiştir.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışma verileri "The Statistical Package for Social Science for Windows (SPSS v21)" programı ile değerlendirildi. Çalışmada yer alan sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Değişkenlerin tanımlayıcı ista-

tistikleri ortalama±standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) şeklinde gösterildi. Veriler normal dağılım göstermediği için DEA ve kontrol gruplarının karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, anemi şiddetine göre değerlendirmede ise Kruskal Wallis-H testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde Spearman korelasyon analizi uygulandı. Tüm testler için $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dâhil edilen hastaların 586'sı kadın, 180'i erkek olup, yaş ortalaması $43,20\pm 11,82$ (18-65) yıl bulundu. DEA grubu 250 (%94,7) kadın, 14 (%5,3) erkek olmak üzere toplam 264 kişi; kontrol grubu ise 336 (%66,9) kadın, 166 (%33,1) erkek olmak üzere toplam 502 kişiden oluşmakta idi. DEA ve kontrol gruplarının demografik verileri ve biyokimyasal parametreleri Tablo 1'de görülmektedir.

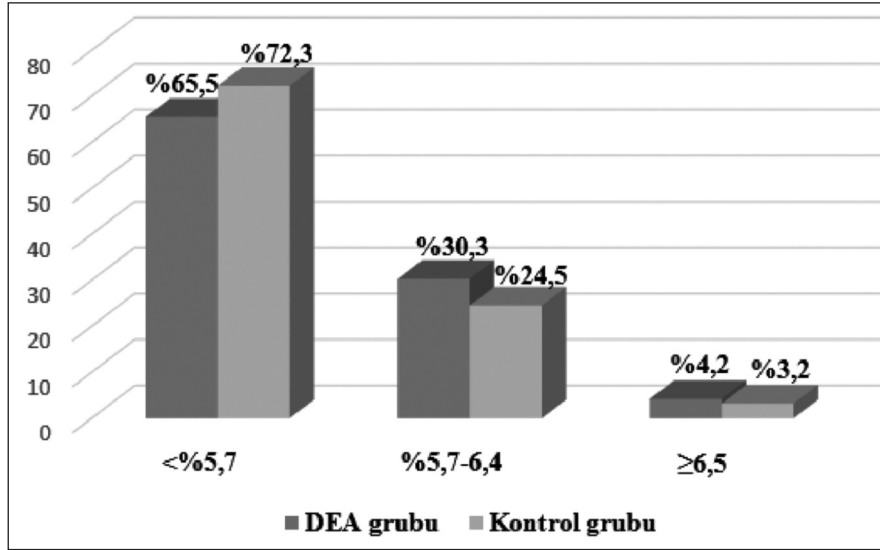
DEA grubunda Fe, ferritin ve Hb düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük, UIBC düzeyleri anlamlı yüksek bulunur

TABLO 1: Demir eksikliği anemisi ve kontrol gruplarının demografik verileri ve biyokimyasal parametreleri.

	DEA (n=264)	Kontrol (n=502)	p
Yaş (yıl)	42 ± 11 42 (18 - 65)	44 ± 12 44 (18 - 65)	0,054
AKG (mg/dL)	88 ± 6 89 (71 - 99)	89 ± 6 90 (70 - 99)	0,111
HbA1c (%)	5,6 ± 0,6 5,5 (4,6 - 10,9)	5,4 ± 0,5 5,5 (4,0 - 10,8)	0,001
HbA1c (mmol/mol)	37,8 ± 6,2 36,6 (26,7 - 95,6)	36,5 ± 5,7 36,6 (20,2 - 94,5)	0,001
Hb (g/dL)	10,5 ± 1,2 10,8 (6,1 - 12,9)	13,9 ± 1,1 13,8 (12,0 - 16,8)	<0,001
Demir (µg/dL)	28 ± 17 24 (4 - 95)	96 ± 25 91 (60 - 172)	<0,001
UIBC (µg/dL)	400 ± 64 393 (238 - 620)	255 ± 46 250 (157 - 355)	<0,001
Ferritin (ng/mL)	7,6 ± 3,4 7,4 (1,2 - 14,9)	63,6 ± 45,4 51,0 (15,0 - 245,0)	<0,001

Ortalama±standart sapma, Ortanca (minimum-maksimum).

DEA: Demir eksikliği anemisi; **AKG:** Açlık kan glukozu, **HbA1c:** Hemogloblin A1c; **Hb:** Hemogloblin; **UIBC:** Doymamış demir bağlama kapasitesi. Mann-Whitney U testi, $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



ŞEKİL 1: Demir eksikliği anemisi ve kontrol grubunda hemogloblin A1c'ye göre normal (<5,7), prediyabet (5,7-6,4) ve diyabet (≥ 6,5) yüzdeleri (DEA: Demir eksikliği anemisi).

iken; AKG düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmedi. HbA1c düzeyleri ise DEA grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı (Tablo 1). Hafif, orta ve şiddetli anemi gruplarının HbA1c düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,380$). DEA ve kontrol grubunda HbA1c'ye göre normal (<5,7), prediyabet (5,7-6,4) ve diyabet ($\geq 6,5$) yüzdeleri Şekil 1'de görülmektedir.

Korelasyon analizinde HbA1c ile ferritin düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Ancak HbA1c ile yaş, AKG ve UIBC arasında anlamlı pozitif (sırasıyla $r=0,416$, $p<0,001$; $r=0,265$, $p<0,001$; $r:0,122$, $p:0,001$), HbA1c ile Fe ve Hb arasında ise anlamlı negatif korelasyon bulundu (sırasıyla $r=-0,135$, $p<0,001$; $r=-0,071$, $p=0,049$) (Tablo 2).

TARTIŞMA

Diyabetik olmayan bireylerde DEA ile HbA1c ilişkisini inceleyen ilk araştırmalarda, DEA olan bireylerde HbA1c düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu bulunmuştur.^{3,24} 2013 yılında 112 anemik ve 217 sağlıklı bireyin dâhil edildiği bir çalışmada; prediyabet ve diyabeti olan anemik grupta, kontrol grubuna göre daha yüksek HbA1c düzeyleri görüldüğü; ancak normoglisemik anemik grupta kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı

TABLO 2: Tüm grupta hemogloblin A1c ile biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri.

HbA1c	r	p
Yaş (yıl)	0,416	<0,001
AKG (mg/dL)	0,265	<0,001
Hb (g/dL)	-0,071	0,049
Demir ($\mu\text{g/dL}$)	-0,135	<0,001
UIBC ($\mu\text{g/dL}$)	0,122	0,001
Ferritin (ng/mL)	-0,057	0,116

HbA1c: Hemogloblin A1c; **AKG:** Açlık kan glukozu; **Hb:** Hemogloblin, **UIBC:** Doymamış demir bağlama kapasitesi.

Spearman korelasyon testi, $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

bir fark gözlenmediği öne sürülmüş ve anemi varlığında diyabet tanısı için HbA1c'nin özgülüğünün azaldığı bildirilmiştir.²⁵ Christy ve ark. tarafından; 120 diyabet hastası, DEA ve kontrol gruplarına ayrılmış ve DEA olan bireylerde kontrol grubuna göre daha yüksek HbA1c düzeyleri saptanmıştır.²⁶ Benzer şekilde Madhu ve ark.nın 2017 yılında yaptıkları çalışmada da sağlıklı kontrollere kıyasla DEA olan hastalarda HbA1c düzeyleri anlamlı yüksek olup, üç aylık demir tedavisi sonrasında azalma gözlenmiştir.²⁷ Sinha ve ark.nın çalışmasında ise HbA1c düzeylerinin anemik hastalarda kontrol grubundan anlamlı düşük olduğu ve tedavi sonrasında HbA1c düzeylerinde anlamlı artış gözleendiği

yönünde bulgular elde edilmiştir.⁴ 2015 yılında yapılan bir sistematik derlemede, çalışmaların büyük bir kısmında DEA'nın HbA1c düzeylerinde artışa neden olduğu, sadece Sinha ve ark.nın çalışmasında literatürle uyumsuz olarak DEA'da HbA1c düzeylerinde azalma gözlemlendiği belirtilmiş ve bu durumun katılımcıların ortalama Hb seviyeleri düşük (6,2 g/dL) olduğundan aneminin şiddetine bağlı olabileceği öne sürülmüştür.²⁸ Silva ve ark.; DEA'nın HbA1c üzerindeki etkisinin anemi derecesine bağlı olduğunu, hafif anemisi olan hastalarda HbA1c sonuçlarının etkilenmediğini, orta ve şiddetli anemisi olan hastalarda ise HbA1c düzeylerinin daha yüksek gözlemlendiğini bildirmişlerdir.²⁹ Literatürdeki birçok çalışmaya benzer şekilde çalışmamızda da DEA grubunda HbA1c düzeyleri kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur. Anemi derecesine göre incelendiğinde ise hafif, orta ve şiddetli anemi gruplarının HbA1c düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

1980 yılında Brooks ve ark., DEA'da Hb molekülünün kuaterner yapısının değiştiğini ve bunun sonucunda beta globin zincirlerinin daha kolay glikozile olduğunu öne sürmüşlerdir. Ayrıca, Hb ve diğer proteinlerin glikozilasyonunun, mikroanjyopatik komplikasyonların gelişiminde önemli olduğu kanıtlanır ise, demir eksikliği olan diyabetiklerin daha fazla risk altında olacağını iddia etmişlerdir.³ Ardından Sluiter ve ark., Brooks ve ark.nın elde ettikleri bulgular için daha basit bir açıklama getirmeye çalışmışlar ve glikozile Hb oluşumunun geri dönüşsüz bir süreç olduğunu ve hücrenin yaşı arttıkça eritrositteki HbA1 konsantrasyonunun da artacağını belirtmişlerdir. Normal glukoz değerlerine sahip olan DEA hastalarında, eritrosit üretim hızının azalmasına bağlı olarak dolaşımdaki eritrositlerin ortalama yaşam sürelerinde görülen artışın HbA1 değerlerinde yükselmeye neden olduğu; demir tedavisi sonrasında ise kemik iliğinde eritropoezin uyarılması ile birlikte genç eritrosit sayısı arttığından, HbA1 konsantrasyonlarında düşme gözlemlendiği öne sürülmüştür. Dolayısıyla HbA1, yalnızca eritrosit ortalama yaşının sabit olduğu durumlarda bir glukoz metabolizması indeksidir.²⁴ Mitchell ve ark., aynı yıl içinde yapmış oldukları çalışmada, ortalama hücre hemoglobinine

dayanarak, demir tedavisi öncesinde ve 6 hafta sonrasında her bir eritrositteki mutlak HbA1 miktarını hesaplamışlar ve tedavi öncesi 1,90 pg olan HbA1 miktarını tedavi sonrası 1,95 pg bulmuşlardır. Bu sayede demir tedavisi öncesi ve sonrası HbA1 düzeylerinde anlamlı bir farklılık görülmediğini öne sürmüşlerdir.³⁰

Davis ve ark. tarafından, demir tedavisi sonrasında glikozile Hb değerinde %15,4'ten %7,4'e dramatik bir düşüş görülen Tip 2 diyabet ve demir eksikliği olan bir hasta bildirilmiştir.³¹ Daha sonra van Heyningen ve ark., diyabetik olmayan 14 DEA hastasında demir tedavisi öncesi ve sonrası HbA1c konsantrasyonlarında anlamlı bir fark olmadığını belirtmişlerdir. Demir takviyesinden önce ve sonra HbA1c konsantrasyonlarında farklı sonuçlar elde edilmesinin, HbA1c ölçümünde kullanılan laboratuvar yöntemlerindeki farklılıklardan kaynaklandığı ileri sürülmüştür. Daha önceki çalışmalarda rapor edilen, demir eksikliğindeki yüksek HbA1c düzeyleri, katyon değişim kromatografisi yönteminde glikozilasyon dışında posttranslasyonel modifikasyon ile ortaya çıkan modifiye Hb'nin, HbA1c ile birlikte elüe olmasına bağlanmıştır. Bu modifikasyonun, globin zincirlerindeki glukoz kalıntıları ile jel arasındaki bağlanmaya dayanan afinite jel kromatografisi yöntemini etkilemediği belirtilmiştir.¹⁶ Ancak, Rai ve Pattabiraman tarafından, Hindistan'da DEA'lı 15 diyabetik olmayan hasta ve 12 sağlıklı bireyin dâhil edildiği bir çalışmada; kolorimetri, iyon değişim kromatografisi ve afinite kromatografisi metodları ile yapılan analizlerde HbA1c sonuçları arasında anlamlı fark bulunmamıştır.¹⁸

El-Agouza ve ark. ile Çoban ve ark., DEA hastalarında HbA1c düzeylerinin daha yüksek olduğunu ve demir tedavisi ile birlikte HbA1c düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma görüldüğünü bildirmişlerdir.^{12,15} Benzer şekilde Shanthi ve ark., DEA'lı 50 hastanın ortalama HbA1c düzeylerini, aynı sayıda bireyden oluşan kontrol grubundan anlamlı yüksek bulmuşlardır.¹⁴ Hintli genç erişkinlerde, HbA1c konsantrasyonları üzerine glisemik ve glisemik olmayan parametrelerin etkisini araştıran Hardikar ve ark.; oral glukoz tolerans testine göre katılımcıların %7,8'inin

prediyabet, %2,6'sının diyabet olarak değerlendirildiğini; ancak HbA1c kriterine göre prediyabet ve diyabet oranlarının sırasıyla %23,3 ve %2,6 olduğunu belirtmişlerdir.³² Çalışmamızda da HbA1c'ye göre DEA grubundaki hastaların %30,3'ünün prediyabet, %4,2'sinin diyabet; kontrol grubunun ise %24,5'inin prediyabet, %3,2'sinin diyabet tanısı aldığı saptanmıştır. Ford ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise demir eksikliği olan ve olmayan grupların HbA1c konsantrasyonları arasında anlamlı bir fark bulunmadığı ve DEA'nın HbA1c konsantrasyonları veya diyabet prevalansı üzerine etkisinin fazla olmadığı öne sürülmüştür.³³

Davidson ve ark., yaş ve ırk/etnik kökenin HbA1c düzeylerine etkisini araştırdıkları çalışmada, her 10 yılda HbA1c düzeylerinde, normal glukoz toleransı olan bireylerde yaklaşık %0,1, bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı olanlarda ise %0,07'lik artış olduğunu göstermişlerdir.³⁴ Diyabet tanısı olmayan, yaş aralığı 18-99 yıl olan bireylerin dâhil edildiği retrospektif bir çalışmada, HbA1c ile yaş arasında pozitif korelasyon görüldüğü ve HbA1c düzeylerinin her 10 yılda %0,02 artış gösterdiği bildirilmiştir.³⁵ Yates ve ark., 191 sağlıklı diyabetik olmayan hastane personeliyle yapmış oldukları çalışmada, HbA1c ile yaş arasında zayıf bir korelasyon saptamışlardır.³⁶ Çalışmamızda da HbA1c ile yaş arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur.

Akkermans ve ark.'nın çalışmasında, HbA1c ile retikülosit sayısı ve eritrosit dağılım genişliği (RDW) arasında anlamlı korelasyon olduğu, ancak HbA1c ile Hb ve ferritin arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı bildirilmiştir.³⁷ Çalışmamızda da HbA1c ile ferritin arasında anlamlı ilişki bulunmazken; HbA1c ile Hb arasında negatif yönde zayıf bir ilişki saptanmıştır.

SONUÇ

DEA'nın HbA1c üzerindeki etki mekanizması tam olarak anlaşılammış olmakla birlikte, HbA1c düzeylerini artırdığı görülmüştür. Bu nedenle HbA1c, diyabet tanı ve tedavisinin izleminde kullanılırken DEA'nın HbA1c üzerindeki etkileri göz önünde bulundurulmalıdır. Çünkü demir eksikliği olan popülasyonlarda prediyabet ve diyabet tanısında HbA1c'nin kullanılması ile prevalans yanlış yüksek bulunabilmektedir. Özellikle diyabet ve prediyabet tanısında hastaların, demir eksikliği açısından incelenmesi ve demir eksikliği olanlarda HbA1c dışındaki diğer diyabet tanı kriterlerine göre değerlendirilmesi ile birlikte yanlış tanı ve gereksiz tedavilerin önüne geçilebileceği düşünülmektedir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Murat Akşit, Merve Zeytinli Akşit; **Tasarım:** Murat Akşit, Giray Bozkaya; **Denetleme/Danışmanlık:** Murat Akşit, Giray Bozkaya; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Murat Akşit, Giray Bozkaya; **Analiz ve/veya Yorum:** Murat Akşit, Merve Zeytinli Akşit; **Kaynak Taraması:** Murat Akşit, Merve Zeytinli Akşit; **Makalenin Yazımı:** Murat Akşit, Merve Zeytinli Akşit.

KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association. Classification and diagnosed of diabetes. *Diabetes Care* 2017;40(Suppl 1):S11-S24.
2. Saudek CD, Kalyani RR, Derr RL. Assesment of glycemia in diabetes mellitus: hemoglobin A1c. *J Assoc Physicians India* 2005;53:299-305.
3. Brooks AP, Metcalfe J, Day JL, Edwards MS. Iron deficiency and glycosylated haemoglobin A. *Lancet* 1980;316(8186):141.
4. Sinha N, Mishra TK, Singh T, Gupta N. Effect of iron deficiency anemia on hemoglobin A1c levels. *Ann Lab Med* 2012;32(1):17-22.
5. Ahmad J, Rafat D. HbA1c and iron deficiency: a review. *Diabetes Metab Syndr* 2013;7(2): 118-22.
6. Kim C, Bullard KM, Herman WH, Beckles GL. Association between iron deficiency and A1c levels among adults without diabetes in the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2006. *Diabetes Care* 2010; 33(4):780-5.
7. Akarsu S, Kilic M, Yilmaz E, Aydin M, Taskin E, Aygun AD. Frequency of hypoferritinemia, iron deficiency and iron deficiency anemia in outpatients. *Acta Haematol* 2006;116(1):46-50.
8. Rajagopal L, Ganapathy S, Arunachalam S, Raja V, Ramraj B. Does iron deficiency anaemia and its severity influence HbA1C level in non diabetics? An analysis of 150 cases. *J Clin Diagn Res* 2017;11(2):EC13-5.
9. Christy AL, Manjrekar PA, Babu RP, Hegde A, Rukmini MS. Influence of iron deficiency anaemia on haemoglobin A1c levels in diabetic individuals with controlled plasma glucose levels. *Iran Biomed J* 2014;18(2):88-93.
10. Kalasker V, Sudhamadhuri, Kodliwadmath MV, Bhat H. Effect of iron deficiency anaemia on glycosylated haemoglobin levels in nondiabetic Indian adults. *Int J Med Hlth Sci* 2014;3(1):40-3.
11. Shanthi B, Revathy C, Manjula Devi AJ, Subhashree AR. Effect of iron deficiency on glycation of haemoglobin in nondiabetics. *J Clin Diagn Res* 2013;7(1):15-7.
12. El-Agouza I, Abu Shahla A, Sirdah M. The effect of iron deficiency anaemia on the levels of haemoglobin subtypes: possible consequences for clinical diagnosis. *Clin Lab Haematol* 2002;24(5):285-9.
13. Soliman AT, De Sanctis V, Yassin M, Soliman N. Iron deficiency anemia and glucose metabolism. *Acta Biomed* 2017;88(1):112-8.
14. Shanthi B, Revathy C, Manjula Devi AJ, Subhashree. Effect of iron deficiency on glycation of haemoglobin in nondiabetics. *J Clin Diagn Res* 2013;7(1):15-7.
15. Coban E, Ozdogan M, Timuragaoglu A. Effect of iron deficiency anemia on level of haemoglobin A1c in non diabetic patients. *Acta Haematol* 2004;112(3):126-8.
16. van Heyningen C, Dalton RG. Glycosylated haemoglobin in iron deficiency anemia. *Lancet* 1985;1(8433):874.
17. Gram-Hansen P, Eriksen J, Mourits-Anderson T, Olesen L. Glycosylated haemoglobin (HbA1c) in iron and vitamin B12 deficiency. *J Intern Med* 1990;227(2):133-6.
18. Rai KB, Pattabiraman TN. Glycosylated haemoglobin levels in iron deficiency anemia. *Indian J Med Res* 1986;83:234-6.
19. Aslan D, Gursel T. The usefulness of glycosylated hemoglobin (HbA1c) in discriminating between iron deficiency and thalassemia. *Pediatr Hematol Oncol* 2006;23(4):307-15.
20. Oguz E, Ercan M, Yilmaz FM. [Effect of Iron deficiency anemia on the hemoglobin A1c levels in normoglisemic individuals]. *Ankara Med J* 2014;14(1):15-8.
21. Ünal S, Balci YI, Toprak SK. Eritrosit hastalıkları ve hemoglobin bozuklukları tanı ve tedavi kılavuzu. Bölüm III Yetişkinde Demir Eksikliği Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Ankara: Türk Hematoloji Derneği; 2011. p.23-33.
22. World Health Organization (WHO). Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and mineral nutrition information system. WHO Reference Number: WHO/NMH/NHD/MNM/11.1. Geneva: WHO; 2011. p.6.
23. Tominaga M, Makino H, Yoshino G, Kuwa K, Takei I, Aono Y, et al. Japanese standard reference material for JDS Lot 2 haemoglobin A1c. I: Comparison of Japan Diabetes Society-assigned values to those obtained by the Japanese and USA domestic standardization programmes and by the International Federation of Clinical Chemistry reference laboratories. *Ann Clin Biochem* 2005;42(Pt 1):41-6.
24. Sluiter WJ, van Essen LH, Reitsma WD, Doorenbos H. Glycosylated haemoglobin and iron deficiency. *Lancet* 1980;2(8193):531-2.
25. 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(5):343-8.
26. 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.
27. Madhu SV, Raj A, Gupta S, Giri S, Rusia U. Effect of iron deficiency anemia and iron supplementation on HbA1c levels-implications for diagnosis of prediabetes and diabetes mellitus in Asian Indians. *Clin Chim Acta* 2017;468:225-9.
28. English E, Idris I, Smith G, Dhataria K, Kilpatrick ES, John WG. The effect of anaemia and abnormalities of erythrocyte indices on HbA1c analysis: a systematic review. *Diabetologia* 2015;58(7):1409-21.
29. Silva JF, Pimentel AL, Camargo JL. Effect of iron deficiency anaemia on HbA1c levels is dependent on the degree of anaemia. *Clin Biochem* 2016;49(1-2):117-20.
30. Mitchell TR, Anderson D, Shepperd J. Iron deficiency, haemochromatosis, and glycosylated haemoglobin. *Lancet* 1980;2(8197):747.
31. Davis RE, McCann VJ, Nicol DJ. Influence of iron-deficiency anemia on the glycosylated hemoglobin level in a patient with diabetes mellitus. *Med J Aust* 1983;1(1):40-1.
32. Hardikar PS, Joshi SM, Bhat DS, Raut DA, Katre PA, Lubree HG, et al. Spuriously high prevalence of prediabetes and diagnosed by HbA(1c) in young Indians partly explained by hematological factors and iron deficiency anemia. *Diabetes Care* 2012;35(4):797-802.
33. Ford ES, Cowie CC, Li C, Handelsman Y, Bloomgarden ZT. Iron-deficiency anemia, non-iron-deficiency anemia and HbA1c among adults in the US. *J Diabetes* 2011;3(1):67-73.
34. Davidson MB, Schriger DL. Effect of age and race/ethnicity on HbA1c levels in people without known diabetes mellitus: implications for the diagnosis of diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;87(3):415-21.
35. Ma Q, Liu H, Xiang G, Shan W, Xing W. Association between glycated hemoglobin A1c levels with age and gender in Chinese adults with no prior diagnosis of diabetes mellitus. *Biomed Rep* 2016;4(6):737-40.
36. 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.
37. Akkermans MD, Mieke Houdijk ECA, Bakker B, Boers AC, van der Kaay DCM, de Vries MC, et al. Iron status and its association with HbA1c levels in Dutch children with diabetes mellitus type 1. *Eur J Pediatr* 2018;177(4):603-10.