

## Demir Eksikliği Anemisi ve HbA1c Düzeyi Arasındaki İlişki

### The Relation Between Iron Deficiency Anemia and HbA1c Levels

Dr. Gülden BAYRAK,<sup>a</sup>  
Dr. Özlem BARAK SERKANT,<sup>b</sup>  
Dr. Tevfik Tanju YILMAZER<sup>2, b</sup>  
Dr. Murat SUHER<sup>b</sup>

<sup>a</sup>İç Hastalıkları Kliniği,  
Kastamonu Devlet Hastanesi,  
Kastamonu

<sup>b</sup>İç Hastalıkları Kliniği,  
Ankara Atatürk Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi, Ankara

Bu makale 15-19 Ekim 2008 tarihleri  
arasında düzenlenen 10. Ulusal  
İç Hastalıkları Kongresinde yazılı poster  
olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Özlem BARAK SERKANT  
Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi,  
İç Hastalıkları Kliniği, Ankara,  
TÜRKİYE  
oybarak@yahoo.com

**ÖZET** Bu çalışmada, demir eksikliği anemili olgularda HbA1c düzeyleri ölçülerek tedavi sonrası değerlerle karşılaştırıldı. Demir eksikliği anemisi olan 65 olgu ve kontrol grubu olarak demir eksikliği anemisi olmayan 40 olgu çalışmaya dahil edildi. Son 6 ay içinde demir tedavisi alan, diyabetes mellitus veya bozulmuş açlık glukozu olan, eşlik eden başka sistemik hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Olguların tamamının hemogram, serum demir, demir bağlama düzeyleri, transferrin saturasyonları, ferritin, HbA1c, açlık kan glukozu düzeyleri kaydedildi. Anemili olguların tedavi başladıktan 6 ay sonra kontrolleri yapıldı. Demir eksikliği anemisi grubunda tedavi sonrasında HbA1c ortalamalarında tedavi öncesine göre anlamlı azalma gözlemlendi ( $p<0,001$ ). Tedavi sonrasında demir eksikliği anemisi grubu ile kontrol grubunun HbA1c düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu. ( $p=0,641$ ). Özellikle diyabetik ve demir eksikliği anemisi olan olguların HbA1c düzeyleri glisemik kontrolün takibi açısından yanıltıcı sonuçlara neden olabilir. Bu nedenle HbA1c temel alınarak yapılacak herhangi bir tetkik ya da tedavi uygulamasından önce demir eksikliğini düzeltilmesi uygun olacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Demir eksikliği anemisi, diyabetes mellitus, HbA1c

**ABSTRACT** In this study; HbA1c levels of iron deficiency anemic patients were measured and compared with after treatment values. Sixty five patients with iron deficiency anemia and forty patients as a control group who were not iron deficient were enrolled. Patients who had taken iron deficiency treatment last six months, who were diabetic or had impaired fasting glucose or having a concomitant disease were excluded from the study. Complete blood count, serum iron, iron binding levels, transferin saturation, ferritin, HbA1c levels, fasting glucose levels were recorded. The anemic patients who were given iron treatment were reevaluated after 6 months of therapy. Mean HbA1c levels of the case group was statistically significantly higher compared to the control group before iron treatment ( $p<0,001$ ). After iron treatment, mean HbA1c levels was found to be similar between the case and control groups ( $p=0,641$ ). Our data provide evidence that HbA1c levels might be misleading during the efforts to pursue glycemic control at patients who are both diabetic and iron deficient. For this reason it would be profitable to treat iron deficiency first before planning any tests or long term treatment modalities which are based on HbA1c levels.

**Key Words:** Iron deficiency anemia, diabetes mellitus, HbA1c

Turkish Medical Journal 2009;3(1):29-33

**D**emir eksikliği (DEA) dünyada anemi nedenleri arasında en sık görülenidir.<sup>1</sup> Ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde yaygın bir halk sağlığı sorunudur. Kronik demir eksikliği anemisinde eritrosit yaşam süresi uzamakta, kronik bir hipoksi söz konusu olmakta, demir eksikliği nedeni ile yeterince hemoglobin (Hb) sentez edilememektedir. Bu

nedenle nonenzimatik glikozillenme etkilenmekte ve glikozillenmiş hemoglobin (HbA1c) yüzdeleri artmaktadır.<sup>2</sup>

Demir eksikliği anemisinde artmış HbA1c'den sorumlu tutulan bir diğer mekanizma ise; demir eksikliğinin Hb'in quarterner yapısını bozması ve bozulan bu yapının  $\beta$  globülin zincirine daha kolay glukoz bağlanması neden olmasıdır.<sup>3</sup> Normoglisemik olgularda serum glukoz düzeyi sabit olduğundan, Hb miktarı azaldığı için glikozillenen Hb oranı artar ve HbA1c düzeyinde artış saptanır.<sup>4</sup>

Anemili olgulara verilen demir tedavisi sonrası HbA1c düzeyindeki düşme ise; demir tedavisinin kemik iliğindeki eritropoezi artırması sonucunda dolaşımda artan genç eritrosit üretimi ile açıklanır. Çünkü olgun eritrositler genç eritrositlere göre daha yüksek HbA1c düzeyine sahiptir. Artan genç eritrositler ile olgun eritrositler dilüe olur ve HbA1c düzeyinde düşme saptanır.<sup>2</sup>

Bu çalışmada amaç; demir eksikliği anemisi ile HbA1c düzeyini arasındaki ilişki ve demir tedavisinden sonra HbA1c düzeyindeki değişimin de incelenmesidir.

## ■ GEREÇ VE YÖNTEMLER

Ocak 2004 - Eylül 2007 tarihleri arasında Dr. Muhtetin Ülker Acil Yardım ve Travmatoloji Hastanesi ve Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğine başvuran veya klinikte yatarak tedavi gören demir eksikliği anemisi olan 35'i kadın 30'u erkek 65 olgu (demir eksikliği anemisi grubu) ile demir eksikliği olmayan 20'si kadın, 20'si erkek 40 olgu (kontrol grubu) çalışmaya alındı.

Hb düzeyi 13 g/dl altında olan erkekler ve 12 g/dl altında olan kadınlar anemik olarak kabul edildi. Demir eksikliği anemisi tanı kriterleri olarak; MCV'nin  $<80$  fl, MCH'nin  $<27$  pg, MCHC'nin  $<30$ , RDW  $\geq 13$  olması, serum demirinde azalma ( $<35$   $\mu\text{g/dl}$ ), total demir bağlama kapasitesinde artma ( $>450$   $\mu\text{g/dl}$ ), transferrin saturasyonunda ( $<16$ ) ve serum ferritin düzeyinde azalma ( $<12$  ng/ml) olması kabul edildi.

Son 6 ay içinde demir tedavisi alan, diyabetes mellitus veya bozulmuş açlık glukozu olan, eşlik

eden başka sistemik hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Açlık kan şekeri 100-126 mg/dl olan olgular bozulmuş açlık glukozu, açlık kan şekeri 126 mg/dl üzerinde (2 kez ölçüm sonucunda) olan olgular ise diyabetes mellitus olarak kabul edildi.

Kontrol grubu olarak ise son 6 ay içinde demir tedavisi almayan, demir eksikliği anemisi, bozulmuş açlık glukozu, diyabetes mellitus ve başka kronik sistemik hastalığı olmayan 40 kişi alındı.

Olguların yaş ve cinsiyetleri belirlendi. Tam kan sayımları (Hb, Hct, MCV, MCH, MCHC, RBC, RDW, platelet, beyaz küre), serum demir, demir bağlama düzeyleri, transferrin saturasyonları, ferritin, HbA1c seviyeleri, açlık kan glukozu düzeyleri kaydedildi. Anemili olguların tedavi başladıktan 6 ay sonraki kontrol hemogram, serum demir, demir bağlama düzeyi, transferrin saturasyonu, serum ferritin ve HbA1c düzeyleri de incelendi. Demir eksikliği anemisi ve demir tedavisi ile HbA1c düzeyi arasındaki ilişki araştırıldı.

Verilerin analizi SPSS 11.5 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma şeklinde, kategorik değişkenler içinse % olarak gösterildi. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın anlamlılığı Student's T veya Mann Whitney-U testiyle değerlendirildi. Demir eksikliği anemisi grubu içerisinde tekrarlayan ölçümler arasında anlamlı farkın olup olmadığı Bağımlı T testi veya Wilcoxon işaret testi ile incelendi. Kategorik karşılaştırmalar için Khi-Kare testi kullanıldı.  $p < 0,05$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## ■ BULGULAR

Demir eksikliği anemisi ve kontrol grupları arasında yaş ortalamaları benzerdi ( $p = 0.258$ ). Kadın ve erkeklerin gruplar içerisindeki dağılımları benzerdi ( $p = 0.702$ ) (Tablo 1).

Demir eksikliği anemisi grubu içerisinde tedavi öncesine göre tedavi sonrasında Hb, Hct, MCV, MCH ve eritrosit hücresi ortalamalarında anlamlı artışlar gözlemlendi ( $p < 0.001$ ). Tedavi öncesine göre tedavi sonrasında RDW ve trombosit ortalamalarında anlamlı bir azalma gözlemlendi ( $p < 0.05$ ). Tedavi öncesine göre tedavi sonrasında lökosit

**TABLO 1:** Olguların yaş ve cinsiyet dağılımı.

	Kontrol Grubu (n=40)	Demir eksikliği anemisi Grubu (n=65)	p
Yaş	47.2±8.41	49.2±8.49	0.258
Cinsiyet(Kadın/Erkek)	20 / 20	35 / 30	0.702

**TABLO 2:** Demir eksikliği anemisi grubu içerisinde anemi parametrelerinin tedavi ile değişimlerin değerlendirilmesi

	Tedavi Öncesi	Tedavi sonrası	p
HB	9.9±1.47	14.5±0.50	<0.001
HCT	30.1±3.83	43.2±1.50	<0.001
MCV	68.2±9.38	87.7±3.83	<0.001
MCH	23.3±3.84	29.4±1.04	<0.001
MCHC	31.4±1.55	33.3±1.04	<0.001
RDW	19.6±3.00	13.6±0.71	<0.001
WBC	6.8±1.60	6.6±1.22	0.526
PLT	317.4±71.08	290.0±59.76	0.028
RBC	4.2±0.24	5.6±0.25	<0.001

**TABLO 3:** Demir eksikliği grubu içerisinde anemi parametrelerinin tedavi ile değişimlerinin değerlendirilmesi.

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p
Fe	18.4±6.67	91.6±12.39	<0.001
DBK	462.3±41.53	321.2±34.69	<0.001
Transferrin saturasyonu	3.8±1.59	28.2±4.41	<0.001
Ferritin	7.1±5.15	77.9±12.88	<0.001

düzeyinde meydana gelen değişim ise anlamlı değildi (p= 0.526) (Tablo 2).

Demir eksikliği grubu içerisinde tedavi öncesine göre tedavi sonrasında serum Fe, transferrin saturasyonu ve ferritin ortalamalarında anlamlı artışlar gözlemlendi (p< 0.001). Ayrıca, tedavi öncesine göre tedavi sonrasında serum DBK ortalamasında anlamlı azalma gözlemlendi (p< 0.001) (Tablo 3).

Demir eksikliği anemisi grubu içerisinde tedavi öncesine göre tedavi sonrasında HbA1c ortalamalarında anlamlı azalma gözlemlendi (p< 0.001) (Tablo 4).

Tedavi öncesinde kontrol grubuna göre demir eksikliği anemisi grubunun HbA1c düzeyi anlamlı olarak yüksek bulundu (p< 0.001) (Tablo 5).

Tedavi sonrasında kontrol grubuyla demir eksikliği anemisi grubuna ilişkin HbA1c ortalamaları istatistiksel olarak benzerdi (p= 0.641).

## TARTIŞMA

Glikozile Hb'in eritrosit içerisindeki Hb ve glukoz arasındaki nonenzimatik reaksiyon ile oluştuğu, glikozillenmiş Hb konsantrasyonunun eritrositlerin gelişim evresi ile plazmadaki glukoz seviyesine bağlı olduğu yapılan çalışmalarda belirtilmektedir.<sup>5,6</sup> Normoglisemik kişilerde ise hemoglobin glikolizasyon hızının eritrosit yaşam süresine bağlı olduğu ve eritrosit yaşam süresinin tahmininde de HbA1c düzeylerinin kullanılabilirliği belirtilmektedir.

HbA1c'nin yorumu normal yaşama süresine sahip eritrositlere bağlıdır. Hemolitik hastalığı ya da eritrosit ömrünü kısaltan herhangi bir hastalığı

**TABLO 4:** Demir eksikliği anemisi grubu içerisinde HbA1c düzeylerinin değerlendirilmesi.

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p
HbA1c	6.1±0.43	4.3±0.19	<0.001

**TABLO 5:** Tedavi öncesinde gruplar arasında HbA1c düzeylerinin karşılaştırılması.

	Demir eksikliği anemisi grubu	Kontrol grubu	p
Tedavi öncesi HbA1c	6.1±0.43	4.3±0.22	<0.001

**TABLO 6:** Tedavi sonrasında gruplar arasında HbA1c düzeylerinin karşılaştırılması.

	Demir eksikliği grubu	Kontrol grubu	p
Tedavi sonrası HbA1c	4.3±0.19	4.3±0.22	0.641

olan bireylerde HbA1c düzeylerinde anlamlı düşmeler gözlenir. DEA'nde ise HbA1c oranları yüksek bulunmuştur. Bunun muhtemel nedeni dolaşımdaki yaşlı eritrositlerin oranının artması olarak gösterilmiştir.<sup>7,8</sup> Ancak DEA'nde yüksek HbA1c düzeyinin nedenleri için çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Bilindiği gibi; kronik demir eksikliği anemisinde eritrosit yaşam süresi uzamakta, kronik bir hipoksi söz konusu olmakta, demirin eksikliği nedeniyle yeterince Hb sentezi yapılamamaktadır.<sup>9</sup> Bu durumda ise nonenzimatik glikozillenme etkilenmekte ve genellikle hemoglobinin subgrupları artmaktadır. Sorumlu tutulan bir diğer mekanizma ise DEA'nde hemoglobin konsantrasyonundaki azalma nedeniyle glikozile fraksiyonunun artışıdır.<sup>10</sup> Eğer serum glukozu değişmiyorsa, hemoglobin konsantrasyonundaki azalma glikozile fraksiyonunun artışına neden olur.

Brooks ve ark. demir eksikliğini hemoglobinin quaterner yapısını değiştirdiğini ve bunun da  $\beta$  globülün zincirinin daha kolay glikolizasyonuna neden olduğunu belirtmişlerdir.<sup>3</sup> Ayrıca demir tedavisinden sonra dolaşımdaki genç eritrositlerin arttığı ve bunun da dilüsyona neden olduğu ve HbA1c düzeyindeki değişikliğin ölçüm metodu ile ilişkili olabileceği belirtmişler ancak; yapılan kolorimetrik, iyon-değişim kromatografisi ve affinite kromatografisi metodları arasında bir fark bulamamışlardır. Demir eksikliği anemili 25 hastada yaptıkları çalışmada yüksek HbA1c seviyelerini tespit etmişler ve aynı hasta grubunda demir tedavisi ile HbA1c düzeylerinde düşme olduğunu bildirmişlerdir.<sup>3</sup>

Gram-Hansen ve ark. demir eksikliği anemili 10 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada aneminin tedavisi ile HbA1c düzeyinde düşme belirlemişler ve eritrosit popülasyonundaki değişiklikleri tespit etmede önemli bir marker olduğunu bildirmişlerdir.<sup>10</sup>

Literatürde demir eksikliği anemili diyabetik hastalarda, yalnızca demir eksikliğini tedavisi ile HbA1c seviyesinde anlamlı düşme tespit edilmiştir.<sup>11</sup> Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak serum HbA1c düzeyi demir eksikliği anemili olgularda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır. Aneminin tedavisi ile tedavi öncesine göre HbA1c düzeyinde anlamlı düşüş izlenmiştir. Demir eksikliği anemisinin tedavisi sonrası HbA1c düzeyi ile kontrol grubu arasında HbA1c düzeyi açısından fark saptanmamıştır.

Ancak literatürde DEA'sinde HbA1c düzeyi ile ilgili farklı sonuçlar da bildirilmiştir. Heyningen ve ark. 14 demir eksikliği anemili hasta üzerinde yaptıkları çalışmada HbA1c seviyelerinde istatistiksel anlamda bir değişiklik tespit etmediklerini bildirmişlerdir.<sup>6</sup>

Rai ve ark. demir eksikliği anemili 15 hasta ile 12 kontrol vakasından oluşan bir seride yaptıkları HbA1c ölçümleri arasında istatistiksel anlamda bir farklılık olmadığını belirtmişlerdir.<sup>12</sup> Ancak Rai ve ark.'nın yaptığı bu çalışmada tedavi sonrası değer dikkate alınmamış ve kontrol grubu ile demir eksikliği anemili olguların HbA1c düzeyi karşılaştırılmış ve anlamlı fark saptanmamıştır.

## SONUÇ

Çalışmamız sonucunda demir eksikliği anemili grupta HbA1c düzeyi kontrol grubuna göre yüksek saptandı. Demir eksikliği tedavisinden sonra HbA1c düzeyinde tedavi öncesine göre anlamlı düşme belirlendi. Demir eksikliği anemili olguların tedavi sonrası HbA1c düzeyleri ile kontrol grubu HbA1c düzeyleri arasında fark saptanmadı.

Sonuç olarak demir eksikliği anemisinde HbA1c düzeyinde artış olmakta ve tedavi ile birlikte belirgin düşme ortaya çıkmaktadır. Diyabetik ve demir eksikliği anemisi olan olgularda ise HbA1c seviyeleri glisemik kontrolün takibi açısından yanıtıcı sonuçlara neden olabilir.

## KAYNAKLAR

1. Fairbanks VF, Beutler E. Iron Metabolism. In: Beutler E, Williams WJ, Erslev AJ, et al, eds. Williams Hematology. New York: McGraw Hill 1995; 34: 369-80.
2. Tarım O, Küçükerođan A, Günay U, Eralp O, Ercan I. Effects of iron deficiency anemia on hemoglobin HbA1c in type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Int* 1999; 41(4): 357-62.
3. Brooks AP, Metcalfe J, Day JL, Edwards MS. Iron deficiency and glycosylated hemoglobin A1. *Lancet* 1980; 2(8186): 141.
4. El- Agouza I, Abu Shohla 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: 285-9.
5. Ünal S, Yetgin S. Demir eksikliği anemisi. *Katkı Dergisi* 2003; 25: 327-45.
6. Heyningen C, Dalton R.G. Glycosylated hemoglobin in iron deficiency anemia. *Lancet* 1985; 13: 332-3.
7. Tietz Textbook of Clinical Chemistry. Carl A Burtis, Edward R. 3<sup>rd</sup> ed. 2003.790-6.
8. Harrison's Principles of Internal Medicine. Braunwald, Fauci, Kasper, Hause R, Lonto, Jameson 15<sup>th</sup> ed. 2003.2019-25.
9. Gram-Hansen P, Eriksen J, Mourits-Andersen T, Olesen L. Glycosylated haemoglobin (HbA1c) in iron and vitamin B12 deficiency. *Intern Med* 1990; 227(2):133-6.
10. Çoban E, Özdođan M, Timurađaođlu A. Effect of iron deficiency anemia on the levels of hemoglobin HbA1c in non-diabetic patients. *Acta Haematol* 2004; 112: 126-8.
11. Jialal I, Joubert SM, Kendall D. Fasting plasma glucose and glycosylated haemoglobin levels in the assessment of diabetic control in noninsulin-dependent diabetes in the young. *S Afr Med J* 1982; 62: 889-91.
12. Rai KB, Pattabiraman TN. Glycosylated hemoglobin levels in iron deficiency anemia. *Indian J Med Res* 1986; 83: 234-6.