Poorly Controlled Lower HbA1c in Diabetic Patients Due to Haemolytic Anemia

Kötü Kontrollü Diyabetik Bir Hastada Hemolitik Anemiye Bağlı Düşük HbA1c Değeri

Hemolitik Anemi HbA1c / Hemolytic Anemia HbA1c

Bünyamin Aydın[1], Oğuzhan Aksu[1], Burçin Özkart[2], Banu Kale Köröğlu[1], Mehmet Numan Tamer[1]
[1]İç Hastalıkları ABD, Endokrinoloji ve Metabolizma BD, [2]İç Hastalıkları ABD,
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Isparta, Türkiye

Özet

Diyabetik hastaların glisemik durumlarının takibinde en yaygın kullanılan test glikozile hemoglobin (HbA1c) ölçümüdür. Diyabetik hastalarda hedef HbA1c değerine ulaşmak mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların önlenmesinde önemli olduğu için, HbA1c ölçümünde hatalı sonuçlara neden olan durumlar göz önünde bulundurulmalıdır. Bu yazıda tip 1 diyabetes mellitus tanısı olan, hiperglisemilerinin olmasına rağmen düşük HbA1c ölçülen bir olgu tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler

Diyabetes Mellitus; Glikolize Hemoglobin; Hemolitik Anemi

Abstract

In monitoring the glycemic status of diabetic patients with the most commonly used test glycosylated hemoglobin (HbA1c) measurement. Conditions that can cause incorrect results in the prevention of HbA1c in diabetic patients with microvascular and macrovascular complications should be considered. In this paper, the diagnosis of type 1 diabetes mellitus, although a measure of hyperglycemia, low HbA1c measured phenomenon is discussed.

Keywords

Diabetes Mellitus; Glycosylated Hemoglobin; Hemolytic anemia

DOI: 10.4328/JCAM.3312 Received: 12.02.2015 Accepted: 19.02.2015 Printed: 01.08.2014 J Clin Anal Med 2014;5(suppl 4): 457-9
Corresponding Author: Bünyamin Aydın, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabilizma Hastalıkları, 3200, Isparta, Turkiye.
T.: +90 2462119221 GSM: +905056790625 E-Mail: aydinbunyamin@yahoo.com

Giriş

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 [1]. HbA1c testi DM tanısı ve takibinde kullanılmaktadır. HbA1c; geçmiş 2-3 aylık dönemdeki ortalama glukoz değerini yansıtır ve diyabet komplikasyonlarının gelişme riskinin bir göstergesidir. Demir, vitamin B12 ve folat eksikliğine bağlı anemilerde ve anormal hemoglobinopatilerde (HbF ve HbS gibi) hatalı yüksek HbA1c seviyeleri olabilirken, hemolitik anemilerde ve Demir, vitamin B12 ve folat eksikliğine bağlı anemilerin tedavisinde yanlış düşük HbA1c seviyeleri görülebilir [2]. Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz (G6PD) eksikliği sık görülen eritrosit enzim eksikliğidir ve X'e bağlı resesif kalıtım gösterir. Bununla birlikte bu hastalık hem erkeklerde hemde kadınlarda görülebilmektedir. G6PD eksikliği prevalansı Afrika ve Orta Doğu'nun bazı bölgelerinde %15-25, Kuzey Amerika ve Avrupa'da %3 arasında değişmektedir. G6PD eksikliği erkeklerde (%6.6), kadınlara göre (%1.9) daha sık görülmektedir. G6PD enzim eksikliğinin Türkiye' de görülme oranı coğrafi bölgelere ve etnik gruplara göre farklılık göstermekte olup %0,25-18 oranında bildirilmekte ve en sık Çukurova bölgesinde görülmektedir [3]. Bu yazıda tip 1 DM tanısı almış fakat kan glukozunun yüksek seyretmesine rağmen, HbA1c düzeyi düşük olarak saptanan ve sonrasında G6PD enzim eksikliğine bağlı hemolitik anemi tanısı alan bir olgu sunulmaktadır.

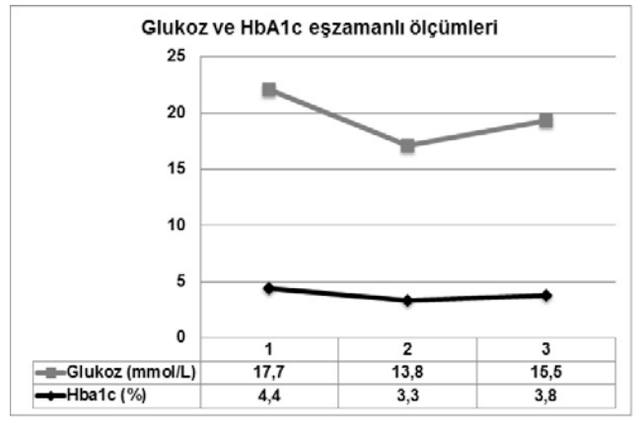
Olgu Sunumu

33 yaşında kadın hasta ağız kuruluğu ve sık idrara çıkma yakınmaları nedeniyle endokrinoloji polikliniğimize başvurdu. Açlık kan glukozu (AKŞ): 280 mg/dl (74-106), tokluk kan glukozu (TKŞ): 350 mg/dl, HbA1c: % 3.3 (4.6-6.1) saptanan hasta kan şekerinin düzenlenmesi amacıyla servisimize yatırıldı. Hastaya yaklaşık 4 yıl önce tip 1 DM tanısı almış olup dörtlü insülin tedavisi başlanmış ve halen sabah: 6 ünite, öğle: 8 ünite, akşam: 8 ünite insülin lispro ve gece 18 ünite insülin glarjin kullanmaktaydı. Hastanın ailesinde diyabet öyküsü yoktu. Kronik bir hastalığı veya sürekli kullanmış olduğu bir ilaç yoktu. Görme bozukluğu, el ya da ayaklarda uyuşma karıncalaşma gibi diyabetin komplikasyonlarına ait bir şikayet tariflemiyordu. Başvurusundaki fizik muayenede kan basıncı: 110/70 mm/Hg, nabız: 78 atım/dakika, solunum sayısı: 18 dakika, vücut sıcaklığı: 36,8°C idi, diğer sistem muayenelerinde patolojik bir bulgu saptanmadı.

Laboratuvar bulgularında, Hemoglobin (Hb): 12.7 g/dL (13.6-17.2), lökosit sayısı: 9300 mm3 (5200-12400), nötrofil: % 67.5 (41-73), lenfosit: % 23.8 (19.4-44.9), monosit: % 7.3 (5.1-10.9), eozinofil: %1.2 (0.9-6), kreatinin: 0.7 mg/dl (0.6-1.3), AST: 14 U/L (0-31), ALT: 11 U/L (0-34), total bilirubin: 1.98 mg/dL (0,3-1,2), direk bilirubin: 0.45 mg/dL (0-0.2), LDH: 174 U/L (0-247) idi. İdrar analizinde protein: +1, glukoz: +1 ve keton: negatifti. Mikroalbuminüri: 60 mg/gün olarak sonuçlandı. Göz dibi muayenesinde diyabetik retinopatisi yoktu.

Kliniğimizdeki takiplerinde hastanın AKŞ' lerinin 220-280 mg/dL, TKŞ' lerinin 250-350 mg/dL aralığında seyrettiği görüldü. Hastada kan glukozunun yüksek olmasına ve mikroalbüminüri bulunmasına rağmen HbA1c düzeyi % 3.3 (4.6-6.1) idi. Hasta özellikle son 6 aydır evde yapmış olduğu kan şekeri takiplerinin hep 200 mg/dL üzerinde olduğunu ifade ediyordu. Son bir yıl içinde bakılan iki adet HbA1c değerleri sırasıyla % 4.4 ve %3.8 idi (Grafik 1). Hastanın total bilirubini yüksekti. Hastanın anamnezinden, iki yıl önce idrar yolu enfeksiyonu nedeniyle kullanmış olduğu bir antibiyotikten sonra halsizlik başladığı, yapılan tetkiklerde anemisinin saptandığı ve hematoloji servisinde yatırılarak takip edildiği öğrenildi. Hastada G6PD enzim eksikliği olabileceği düşünüldü ve bu enzimin eksikliği kalitatif floresan spot testi ile pozitif olarak saptanıldı. Hastada G6PD enzim eksikliğine bağlı hemolitik anemi ve buna bağlı olarak da HbA1c seviyelerinde kan şekerleri ile orantısız yalancı bir düşüklük olduğu düşünüldü.

Grafik 1.



Tartışma

Glikolize proteinler diyabetik hastalarda kronik glisemik kontrolün göstergesi olarak kullanılır. Glikozile proteinler içerisinde en sık kullanılan ve kronik komplikasyonlarla ilişkili olduğu bilinen HbA1c'dir [4]. Eritrositler glukoza serbest geçirgen olduğundan HbA1c oluşma hızı, eritrositlerin dolaşımda bulunduğu sürece ortamda var olan glukoz konsantrasyonuna ve maruz kalma süresine bağlıdır [1]. Eritrositlerin yaşam süresi yaklaşık 2-3 ay olduğuna göre HbA1c 2-3 ay boyunca maruz kalınan ortalama glukoz düzeyini gösterir [5]. Ancak bilinmelidir ki HbA1c son haftalardaki glukoz düzeyleri ile daha yakın ilişkilidir. Son 1 aydaki glukoz düzeyi HbA1c' nin % 50' sini oluştururken 60- 120. günler %25' ini, 30-60. günler de diğer % 25' ini oluşturur [6].

Hemolitik anemiler eritrositlerin normal yaşam sürelerinin eritrosit dışı sebeplere veya eritrositlerin kendilerine ait yapısal değişikliklere bağlı olarak kısalmasından kaynaklanan bir anemi grubudur. Normal koşullarda eritrositlerin yaşam süresi 120 gündür. Hemolitik anemilerde bu süre kısalmıştır. G6PD enzim eksikliği en sık görülen enzim yetersizliğidir. Eritrositlerde oksidan hasara karşı savunma, asıl olarak G6PD aktivitesine bağlıdır. G6PD glutatyonun hücre içi düzeyinin normal tutulmasında gerekli olan nikotinamid adenin dinükleotit fosfat'ın (NADPH) yapımında rol almaktadır. Glutatyon ise ilaç veya enfeksiyonlar gibi dış faktörlerin etkisiyle eritrositler içinde oluşan oksidan maddelerin yok edilmesinden sorumludur. G6PD eksikliğinde eritrositler oksitleyici bir strese uğradıklarında glutatyonu indirgenmiş durumda tutamadıkları için hemoliz gelişir. Eritrositlerde oksidatif hasara karşı gelişen savunma, mevcut enzim aktivasyonu ile orantılıdır [3]. Oksidatif stres altında G6PD eksikliği olanlarda akut hemoliz gelişir. Enfeksiyonlar, ilaçlar ve diğer

ekzojen oksidan ajanlar en fazla tetik çekmektedir.

G6PD eksikliği, X'e bağlı resesif kalıtım gösterir. Bununla birlikte bu hastalık hem erkeklerde hem de kadınlarda görülebilmektedir. Erkekler tek bir X kromozomuna sahip oldukları için, ya normaldirler ya da varyant G6PD enzimine sahiptirler. Bu nedenle etkilenen erkeklerin hepsi hemolize karşı duyarlıdır. Kadınlar iki tane X kromozomuna sahip oldukları için ya heterozigot ya da homozigot varyant G6PD enzimine sahip olabilirler. Homozigot kadınlar ileri derecede etkilemişlerdir ve heterozigot erkelerle aynı kliniğe sahiptirler. Heterozigot kadınlar genellikle klinik olarak normaldirler. Heterozigot kadınlarda G6PD enzim seviyesi normal, orta veya aşırı derecede azalmış olabilir. Bundan dolayı gerçek heterozigot kadınlar DNA analizi yapılmadığı sürece tespit edilemez [7]. Bizim hastamızda 34 yaşında bir kadın hastaydı. Muhtemelen heterozigot G6PD enzim varyantına sahipti ve klinik olarak asemptomatikti.

Hastamızda da tip 1 DM tanısı mevcuttu, evdeki kan şekeri takiplerinin yüksek olmasına, sık idrara çıkma, ağız kuruluğu gibi hiperglisemi semptomlarının olmasına rağmen ölçülen HbA1c düzeyleri düşüktü. Diyabetik hastalarda kan şekeri takiplerinin yüksek olmasına rağmen, bununla orantısız HbA1c düzeyleri ölçülebilir (Tablo 1). Bu durumda, HbA1c sonucunu etkilediği bilinen hemolitik anemiler, üremi, demir eksikliği anemisi, hemoglobinopati ve benzeri hastalıklar açısından hastalar ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmelidir [2].

Tablo 1. HbA1c de hatalı sonuçlara yol açan nedenler

Hatalı düşük HbA1c nedenleri	Hatalı yüksek HbA1c nedenleri
1- Hemolitik anemiler	1- Demir eksikliği, vit B12 eksikliği ve folat eksikliği anemisi
2- Demir eksikliği, vit B12 eksikliği ve folat eksikliğine bağlı anemilerin tedavisinde	2- Hemoglobinopatile (HbF ve HbS gibi)
3- Eritropoetin tedavisi	3- Kronik böbrek yetmezliği
4- Hemodiyaliz	
5- Ciddi kan kayıpları	

HbA1c normal yaşam süresine sahip eritrositlerde değerlidir. Eritrosit yaşam süresinin arttığı demir eksikliği, vit B12 eksikliği ve folat eksikliğine bağlı anemilerde yanlış yüksek HbA1c değerleri saptanabilir. Diğer açıdan hızlı eritrosit turnoverinin olduğu, hemolitik anemilerde ve demir eksikliği, vit B12 eksikliği ve folat eksikliğine bağlı anemilerin tedavisinde yanlış düşük HbA1c seviyeleri saptanabilir. Ölçüm metoduna bağlı olarak anormal hemoglobinopatilerde (HbF ve HbS)' de hatalı yüksek HbA1c saptanılabilir. Böbrek hastalıklarında iki durum söz konusudur; 1- Üre yüksekliğine bağlı olarak karbamillenmiş hemoglobin düzeyi yükselir bu yanlış HbA1c yüksekliğine yol açabilir, 2- Eritropoetin tedavisi ve hemodiyalize bağlı olarakta yanlış düşük HbA1c düzeyleri görülebilir [2]. HbA1c ölçümünün kısıtlı değer taşıdığı bu tür durumlarda ve de diyabetik gebelerde daha sık takip yapılması gerektiğinden ortalama 2 hafta önceki glisemi düzeyini gösteren fruktozamin ölçümü gibi alternatif testlere gereksinim duyulabilir.

Sonuç olarak diyabetik hastalardaki mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların gelişmesinin ve ilerlemesinin önlenmesinde glisemik kontrol önemlidir. Kan şekerleri ile orantısız HbA1c seviyelerinin varlığında, HbA1c' de hatalı ölçümlere neden olabilecek durumlar göz önünde bulundurulmalı ve diyabetik hastaların tedavileri bunlara göre gözden geçirilmelidir.

Çıkar Çakışması ve Finansman Beyanı

Bu çalışmada çıkar çakışması ve finansman destek alındığı beyan edilmemiştir.

Kaynaklar

1. Krishnamurti U, Steeffes MW. Glycohemoglobin: A primary predictor of the development or reversal of complications of diabetes mellitus. Clin Chem 2001;47(7):1157-65.
2. Vikøren TB, Berg JP, Berg TJ. Sources of error when using haemoglobin A1c. Tidsskr Nor Laegeforen 2014;134(4):417-21.
3. Altay C, Gumruk F. Red cell glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Turkey. Turk JHematol 2008;25(1):1–7.
4. Koga M, Saito H, Mukai M, Matsumoto S, Kasayama S. Influence of iron metabolism indices on glycated haemoglobin but not glycated albumin levels in premenopausal women. Acta Diabetol 2010;47(1):65-9.
5. Saudek CD, Rastogi R, Derr RL. Assesment of glycemia in diabetes mellitus: Hemoglobin A1c. J Assoc Physicians India 2005;53(4):299-304.
6. Beach KW. A theoretical model to predict the behavior of glycosylated hemoglobin levels. J Theor Biol 1979;81(3):547-61.
7. Algur N, Avraham I, Hammerman C, Kaplan M. Quantitative neonatal glucose-6-phosphate dehydrogenase screening: distribution, reference values, and classification by phenotype. J Pediatr 2012;161(2):197.

How to cite this article:
Aydın B, Aksu O, Özkart B, Köröğlu BK, Tamer MN. Poorly Controlled Lower HbA1c in Diabetic Patients Due to Haemolytic Anemia. J Clin Anal Med 2014;5(suppl 4): 457-9.