

Effect van ijzergebrek op HbA_{1c}

Casus A

Patiënt A is een 48-jarige vrouw die sinds drie jaar diabetes mellitus type 2 heeft. Ze gebruikt driemaal daags 500 mg metformine. Bij de jaarcontrole vorig jaar was haar glucose goed ingesteld (HbA_{1c} 53 mmol/l). Nu komt zij weer op jaarcontrole. Haar gewicht en leefstijl, en de dosering van de metformine zijn gelijk gebleven. Toch is haar HbA_{1c} gedaald naar 48 mmol/mol. Het blijkt dat zij sinds een half jaar last heeft van hypermenorroe, met ijzergebreksanemie als gevolg (Hb 6,8 mmol/l, MCV 79). Ze slikt hiervoor sinds twee maanden ferrofumaraat, driemaal daags 200 mg. De ijzergebreksanemie verdwijnt na drie maanden ijzersuppletie en behandeling van de hypermenorroe. Het HbA_{1c} is bij de eerstvolgende kwartaalcontrole iets gestegen (HbA_{1c} 51 mmol/mol).

INLEIDING

Om een goede glykemische instelling te bereiken moet de huisarts volgens de NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 zijn beleid bepalen aan de hand van bij voorkeur nuchtere glucosewaarden. Bepaling van het HbA_{1c} gebeurt vooral om

Samenvatting

Bakker SM, Hart B. Effect van ijzergebrek op HbA_{1c}. Huisarts Wet 2017;60(3):132-4.

In deze klinische les beschrijven we twee patiënten met diabetes mellitus type 2 bij wie ijzergebreksanemie effect heeft op het HbA_{1c}. Bij de eerste patiënt daalt het HbA_{1c} door het gebruik van ijzersuppletie. Dit fenomeen staat beschreven in de NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2. Het wordt verklaard door de komst van meer jonge cellen en daardoor een gemiddeld kortere leeftijd van de erythrocyten. Bij de tweede patiënt stijgt het HbA_{1c} door de aanwezigheid van ijzergebreksanemie. De gedachte is dat erythrocyten door ijzergebreksanemie langer in het bloed circuleren en zodoende langer glucose aan zich kunnen binden. Er zijn onderzoeken beschreven waarbij het HbA_{1c} hoger is bij patiënten met ijzergebreksanemie dan bij patiënten zonder ijzergebreksanemie. Het gemiddelde HbA_{1c} in de onderzoeken is laag omdat de onderzochte groepen uit zowel patiënten met, als patiënten zonder diabetes bestaan. Het is onduidelijk hoe sterk een laag Hb een al hoger HbA_{1c} laat stijgen. Bij diabetespatiënten met een bekende ijzergebreksanemie moet de huisarts bedacht zijn op een misleidend verhoogd HbA_{1c}. Het HbA_{1c} is alleen betrouwbaar bij een normaal Hb. Bij een onverklaarde discrepantie tussen nuchter glucose en HbA_{1c} is ijzergebreksanemie een van de verklaringen. Het is dan goed om het Hb te bepalen. Het is niet aan te bevelen om het Hb bij diabetespatiënten routinematig te bepalen. Wanneer het HbA_{1c} niet betrouwbaar is door ijzergebreksanemie, is een postprandiale glucose of een glucosedagcurve een alternatief voor de glykemische instelling.

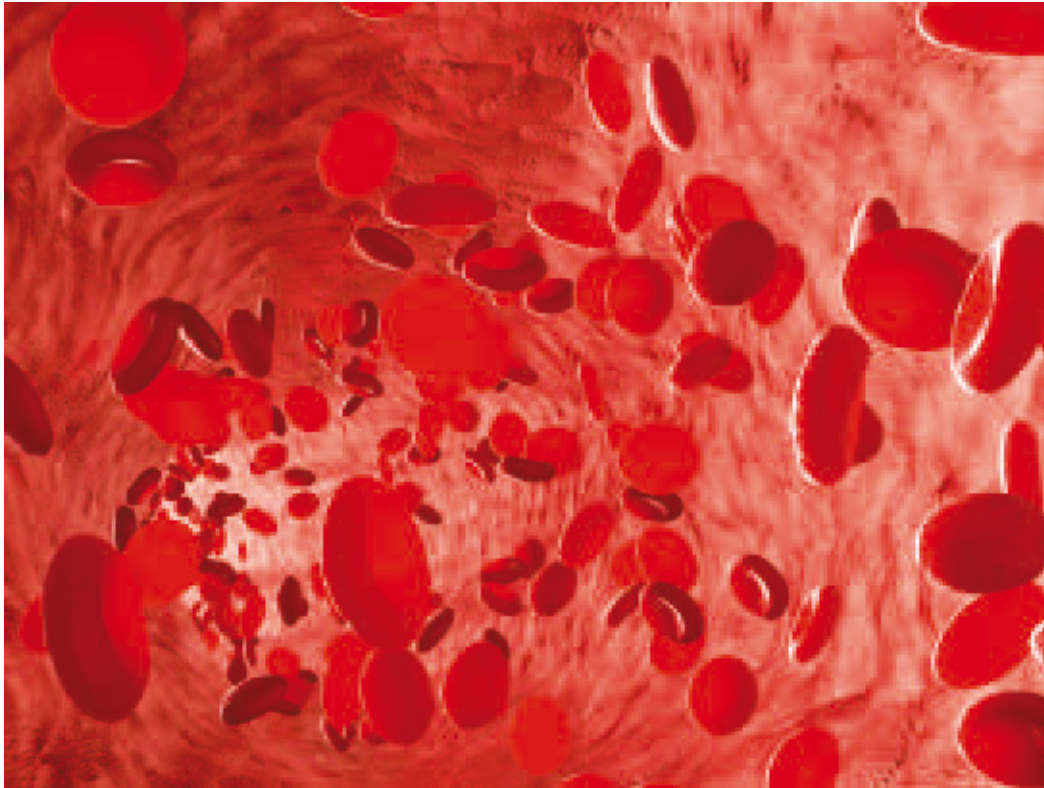
te controleren of de beoogde glykemische instelling is behaald of om te beoordelen of het beleid moet worden veranderd, bijvoorbeeld door de patiënt een nieuw oraal geneesmiddel voor te schrijven of met insuline te behandelen.¹

HbA_{1c} is geglyceerd hemoglobine. Hemoglobinemoleculen zitten in erythrocyten. De belangrijkste functie van hemoglobine is zuurstoftransport. Hemoglobine bestaat uit twee alfa- en twee bètaketen, waartussen vier heemgroepen zitten waar een ijzerion aan bindt. Zuurstof bindt in de longen aan dat ijzerion in het hemoglobine. Glucose in het bloed bindt aan de bètaketen van het hemoglobine, waardoor HbA_{1c} ontstaat. De binding van glucose aan het hemoglobine vindt plaats zolang de erythrocyten in het bloed circuleren. Eenmaal gebonden laat het glucose niet meer los. Erythrocyten met hemoglobine circuleren 80 tot 120 dagen in het bloed. HbA_{1c} zegt dan ook iets over de glucosestatus van de afgelopen 80 tot 120 dagen (twee tot drie maanden).²

Naast de hoogte van het glucose zijn er andere factoren die de hoogte van het HbA_{1c} beïnvloeden. Ten eerste heeft de levensduur van de erythrocyt effect op de hoogte van het HbA_{1c}. Wanneer de erythrocyten korter in het bloed circuleren dan normaal, is er minder tijd voor het glucose om aan het hemoglobine te binden, waardoor het HbA_{1c} daalt. Hemolyse, door ziekte of medicatie, verkort de levensduur van de erythrocyten en verlaagt daardoor het HbA_{1c}. IJzergebreksanemie kan samenhangen met een verlenging van de levensduur van de erythrocyt of met verandering van het hemoglobinemolecuul. Er zijn aanwijzingen dat inname van ascal, vitamine C, vitamine E en roken het gemak beïnvloedt waarmee glucose aan het hemoglobine kan binden. In welke mate dat gebeurt is nog niet duidelijk.^{3,4} Ook de aanwezigheid van een hemoglobinevariant als thalassemie verstoort de HbA_{1c}-bepaling. Bij thalassemie is de levensduur van de erythrocyt vaak verkort en de mate van glycering van het hemoglobine anders.⁵

De kern

- De aanwezigheid van ijzergebrek(sanemie) heeft invloed op de hoogte van het HbA_{1c}.
- Het HbA_{1c} komt door ijzergebrek(sanemie) hoger uit dan verwacht op basis van de glucosestatus.
- Ijzersuppletie maakt het HbA_{1c} tot zes maanden na suppletie juist lager dan verwacht op basis van de glucosestatus.
- Het HbA_{1c} is alleen betrouwbaar wanneer er geen afwijkingen in het hemoglobine of in de hemoglobineconcentratie zijn. De huisarts en praktijkondersteuner moeten hierop alert zijn bij een bekende ijzergebreksanemie of suppletie hiervan.
- Een onverklaarde discrepantie tussen het HbA_{1c} en het nuchter glucose/de glucosedagcurve kan veroorzaakt worden door ijzergebreksanemie.



Door ijzerebreksanemie kunnen erythrocyten mogelijk langer in het bloed circuleren en zodoende langer glucose aan zich binden.

In beide casus is er sprake van een relatie tussen HbA_{1c}-veranderingen en ijzerebreksanemie. De NHG-Standaard meldt dat HbA_{1c} beïnvloed wordt door een verkorte levensduur van de erythrocyten. Die situatie doet zich onder andere voor bij correctie van ijzerebreksanemie. Door het gebruik van ijzersuppletie zullen er dan veel jonge cellen bijkomen, waardoor het HbA_{1c} daalt.⁶

In deze klinische les kijken we uitgebreider naar de invloed

Casus B

Patiënt B is een 68-jarige man van Turkse afkomst. Hij heeft sinds zes jaar diabetes mellitus. Sinds twee jaar gebruikt hij insuline (basaal-bolusregime) en metformine (2 dd 850 mg). Verder heeft de patiënt hypercholesterolemie, hypertensie, perifere arterieel vaatlijden en een klein myocardinfarct gehad. De patiënt heeft moeite met de therapietrouw en het aanhouden van een regelmatig dieet. In de loop der jaren is hij eigenlijk nooit helemaal goed ingesteld. De laatste maanden heeft hij 'de knop omgezet'. Hij houdt zich goed aan zijn dieet en beweegt meer. Zijn gewicht daalt van 116 kg naar 112 kg. Zijn glucosedagcurves tonen een daling van het gemiddelde glucose van 12 mmol/l naar 10 mmol/l. Het HbA_{1c} blijft echter hoog (73 mmol/mol). Vanwege moeheidsklachten en de discrepantie tussen glucosewaarden en HbA_{1c} wordt er uitgebreider bloedonderzoek gedaan. Er blijkt sprake van een milde microcytaire anemie (Hb 7,8 mmol/l, MCV 78), die de patiënt niet eerder had. Uit analyse van de ijzerebreksanemie blijkt dat de patiënt een bloedende poliep in het colon had. Deze wordt verwijderd. Bij de volgende jaarcontrole is er geen sprake meer van anemie. De glucosedagcurves tonen nog steeds gemiddelde waarden van 10 mmol/l en het HbA_{1c} is nu 65 mmol/mol.

van ijzerebreksanemie op het HbA_{1c}. Verder gaan we in op de consequenties voor de dagelijkse praktijk.

EPIDEMIOLOGIE

Verschillende onderzoeken hebben aangetoond dat er een significante relatie bestaat tussen de hoogte van het HbA_{1c} en ijzerebreksanemie. Zo bleek uit een Amerikaans onderzoek bij ruim 8000 mensen (al dan niet met diabetes) dat mensen met ijzerebreksanemie een hoger HbA_{1c} hadden dan mensen met een anemie zonder ijzerebrek (33 mmol/mol versus 35 mmol/mol, $p < 0,001$). De mensen met diabetes uit dit onderzoek ($n = 818$) hadden een gemiddeld HbA_{1c} van 59 mmol/l. De groep diabetespatiënten met ijzerebreksanemie had een hoger gemiddeld HbA_{1c} dan de groep diabetespatiënten met een anemie zonder ijzerebrek (63 mmol/l versus 49 mmol/l). Dit verschil was echter niet significant.⁷ Bij een ander Amerikaans onderzoek bij een kleine 7000 vrouwen bleek dat de vrouwen met ijzerebrek (13,7%) gemiddeld een hoger HbA_{1c} hadden dan de vrouwen zonder ijzerebrek (35 mmol/mol versus 34 mmol/mol, $p = 0,002$). Bij vrouwen in de vruchtbare levensfase, bij wie de kans op ijzerebreksanemie groter is, gaf ijzerebrek een verschuiving van het HbA_{1c} van 37 mmol/mol tot 37-42 mmol/mol.⁸ Een klein onderzoek naar het effect van ijzerebreksanemie op het HbA_{1c} heeft een groep mensen met ijzerebreksanemie zonder diabetes ($n = 50$) vergeleken met een gezonde controlegroep. De HbA_{1c}-waarden bleken significant hoger in de groep met ijzerebreksanemie (60 mmol/

mol \pm 5,5 versus 37 mmol/mol \pm 8,7).⁹ Japans onderzoek bij premenopausale vrouwen heeft aangetoond dat ijzerebrek een kans geeft op een hoger HbA_{1c} (R = -0,309, p = 0,0014). Ook zou er een verband bestaan tussen erythrocytelindices en het HbA_{1c}. Bij ijzerebreksanemie zijn de erythrocytelindices mean corpuscular volume (MCV) en het mean corpuscular hemoglobine (MCH) verlaagd. Dit onderzoek heeft aangetoond dat een lager MCV en MCH samenhangt met een hoger HbA_{1c}. De onderzoekers zien in hun onderzoek dat een daling van elke 1 pg MCH correleert met 0,3 mmol/mol HbA_{1c}-stijging.^{10,11}

Een randomized controlled trial (n = 50) liet bij aanvang van het onderzoek zien dat patiënten met ijzerebrek een significant hoger HbA_{1c} hadden dan de mensen zonder ijzerebrek (57 mmol/mol \pm 8,7 versus 40 mmol/mol \pm 5, p < 0,0001). Na drie maanden ijzersuppletie was het gemiddelde HbA_{1c} gedaald naar 44 mmol/mol \pm 6,6.¹²

Een ander onderzoek vergeleek het HbA_{1c} tussen mensen (zonder diabetes) met en zonder ijzerebreksanemie. De ijzerebreksanemiegroep werd onderverdeeld in vier groepen, naar ernst van de anemie. Uit het onderzoek bleek dat het HbA_{1c} hoger is in de groep met ijzerebreksanemie. Deze stijging van het HbA_{1c} is hoger naarmate de anemie ernstiger is. De vier groepen hadden een gemiddeld Hb van 8,4, 7,3, 6,0, 4,1 mmol/l en een HbA_{1c} van respectievelijk 34, 37, 39 en 41 mmol/mol.¹³

Een Indiaas onderzoek bij patiënten uit een zeer lage sociaal-economische klasse met ernstige ijzerebreksanemie, zonder diabetes (gemiddeld Hb 3,9 mmol/l) laat in tegenstelling tot de andere onderzoeken een lager HbA_{1c} zien in vergelijking met de controlegroep (27 mmol/mol \pm 6,6 versus 37 mmol/mol \pm 6,6).¹⁴

BESCHOUWING

De meeste onderzoeken wijzen erop dat ijzerebrek een hoger HbA_{1c} geeft dan je op basis van het glucose mag verwachten. Ijzersuppletie geeft juist een lager HbA_{1c}. Waarden die beïnvloed worden door ijzerebrek, zoals MCV en MCH, hebben een negatieve correlatie met het HbA_{1c}. Zowel patiënt A als patiënt B heeft diabetes type 2 en ijzerebreksanemie. Bij beiden verandert hierdoor het HbA_{1c}.

Bij patiënt A daalt het HbA_{1c} omdat zij ijzersuppletie krijgt. Hierdoor stijgt de productie van jonge rode bloedcellen, wat een daling van de gemiddelde leeftijd van de erythrocyten veroorzaakt. Het hemoglobine dat in het bloed circuleert heeft minder tijd om te glyceren. Het duurt vaak zes maanden na ijzersuppletie voordat de celindices normaliseren en het HbA_{1c} weer betrouwbaar is.¹²

Patiënt B heeft een milde ijzerebreksanemie en misschien een hoger HbA_{1c} dan verwacht. Er zijn aanwijzingen dat de levensduur van de erythrocyten toeneemt bij langer bestaande ijzerebreksanemie.¹⁵ Het hemoglobine staat zo langer onder invloed van glucose, waardoor het HbA_{1c} hoger wordt. Bij ijzerebreksanemie is het HbA_{1c} dus geen goede afspiegeling van de glucosestatus van de afgelopen twee tot drie maanden.

De eerdergenoemde onderzoeken betroffen patiënten met en zonder diabetes, waardoor er steeds sprake was van een gemiddeld laag HbA_{1c}. Het is niet bekend hoe sterk een laag Hb, lage MCH of MCV een hoger HbA_{1c}, zoals die aanwezig is in een diabetespopulatie, laat stijgen. De stijging van het HbA_{1c} door ijzerebreksanemie bij diabetespatiënten in de onderzoeken is dusdanig groot dat het de keuze in behandeling ten onrechte kan beïnvloeden. De verwachte toename van obesitas in de toekomst en de aandacht voor vroegtijdige opsporing van diabetes maken dat de incidentie en prevalentie van premenopausale vrouwen met diabetes zullen toenemen. Deze groep heeft een hogere kans op ijzerebreksanemie en ijzerebrek.

Een alternatieve bepaling voor het HbA_{1c} is het geglyceerd albumine. Deze bepaling staat niet onder invloed van ijzerebreksanemie.¹⁶ Deze bepaling is echter lang niet in alle laboratoria uit te voeren en zijn er geen goede handvatten voor de dagelijkse praktijk. Wanneer het HbA_{1c} onbetrouwbaar is, is de postprandiale glucose of een dagcurve het beste alternatief.

CONCLUSIE

Ijzerebrek en ijzerebreksanemie hebben invloed op het HbA_{1c}. De precieze relatie is nog onduidelijk, maar het lijkt erop dat het HbA_{1c} hoger uitvalt wanneer er sprake is van ijzerebrek(sanemie). Het HbA_{1c} is alleen betrouwbaar wanneer het hemoglobine en de hemoglobineconcentratie normaal zijn. Bij mensen met diabetes met een bekende ijzerebreksanemie moet de huisarts bedacht zijn op een misleidend verhoogd HbA_{1c}. Een laag Hb kan een van de verklaringen zijn voor een discrepantie tussen nuchter glucose en het HbA_{1c}. Het is aan te raden om in zo'n geval het Hb te bepalen. Ijzersuppletie verlaagt het HbA_{1c} tot zes maanden na de start van de behandeling. Het is niet aan te bevelen om het Hb routinematig te bepalen bij mensen met diabetes. ■

LITERATUUR

De literatuurlijst van dit artikel is te vinden op www.henw.org, rubriek Klinische les.



LITERATUUR

- 1 Rutten GEHM, De Grauw WJC, Nijpels G, Houweling ST, Van de Laar FA, Bilo HJ, et al. NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 (derde herziening). *Huisarts Wet* 2013;56(10):512-25.
- 2 Koenig RJ, Peterson CM, Jones RL, Saudek C, Lehrman M, Cerami A. Correlation of glucose regulation and hemoglobin A1c in diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1976;295:417-20.
- 3 Gulliford MC, Ukoumunne OC. Determinants of glycated haemoglobin in the general population: associations with diet, alcohol and cigarette smoking. *Eur J Clin Nutr* 2001;55:615-23.
- 4 Camargo JL, Stiff J, Gross JL. The effect of aspirin and vitamins C and E on HbA1c assays. *Clin Chim Acta* 2006;372:206-9.
- 5 Little R, Roberts W. A review of variant hemoglobins interfering with hemoglobin A1c measurement. *J diabetes Sci Technol* 2009;3:446-51.
- 6 Tack CJ, Lutterman JA. Problemen bij de interpretatie van het percentage geglyceerd hemoglobine bij patiënten met diabetes mellitus. *Ned Tijdschr Geneesk* 1995;139:2289-92.
- 7 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;3:67-73.
- 8 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;33:780-5.
- 9 Shanthy B, Revathy C, Devi AJM, Subhashree. Effect of iron deficiency on glycation of haemoglobin in nondiabetics. *J Clin Diagn Res* 2013;7:15-7.
- 10 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(Suppl 1):65-9.
- 11 Koga M, Morita S, Saito H, Mukai M, Kasayama S. Association of erythrocyte indices with glycated haemoglobin in pre-menopausal women. *Diabet Med* 2007;24:843-7.
- 12 Coban E, Ozdogan M, Timuragaoglu A. Effect of iron deficiency anemia on the levels of hemoglobin A1c in nondiabetic patients. *Acta Haematol* 2004;112:126-8.
- 13 Silva JF, Pimentel AL, Camargo JL. Effect of iron deficiency anaemia on HbA1c levels is dependent on the degree of anaemia. *Clin Biochem* 2015;49:117-20.
- 14 Sinha N, Mishra TK, Singh T, Gupta N. Effect of iron deficiency anemia on hemoglobin A1c levels. *Ann Lab Med* 2012;32:17.
- 15 Higgins JM, Mahadevan L. Physiological and pathological population dynamics of circulating human red blood cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:20587-92.