



LABQUIZ HbA_{1c}

Michel J. Vos, Erna Lenters-Westra en Henk J.G. Bilo

CASUS 1 **Patiënt A**, een 62-jarige vrouw met diabetes mellitus type 2 sinds 3 jaar, heeft recentelijk haar halfjaarlijkse HbA_{1c}-bepaling laten doen. Zij gebruikt insuline ter behandeling van haar diabetes mellitus. De HbA_{1c}-uitslag is 58 mmol/mol (7,5%). De voorgaande uitslag was 51 mmol/mol (6,8%). De nuchtere glucosewaarden die patiënte dagelijks zelf mat, waren niet afwijkend. Overige laboratoriumwaarden staan vermeld in tabel 1.

TABEL 1 Laboratoriumuitslagen van patiënt A en B

bepaling	patiënt A	patiënt B	referentiewaarde
Hb (man)		7,9	8,5 – 11,0 mmol/l
Hb (vrouw)	8,9		7,5 - 10,0 mmol/l
MCV	91	78	80-100 fl
ferritine	122	5	10-150 mg/l
CRP	1	2	<5 mg/l
HbA _{1c}	58	52	20-42 mmol/mol
	7,5	6,9	4,0-6,0%
HbA _{1c} gemeten ter plaatse*	-	46	20-42 mmol/mol
		6,4	4,0-6,0%
glucose gemeten ter plaatse*	-	14,6	3,3-5,6 mmol/l

* Bepaling op de plaats waar de zorg verleend wordt ('point of care'), bijvoorbeeld in de huisartsenpraktijk.

ZIJN DE ONDERSTAANDE BEWERINGEN JUIST OF ONJUIST?

- 1a Bij discrepantie tussen HbA_{1c}- en glucosewaarden geeft de HbA_{1c}-waarde in de regel het juiste resultaat.
- 1b Een verschil van ten minste 5 mmol/mol (0,5%) ten opzichte van een vorige HbA_{1c}-waarde kan als significant worden beschouwd.
- 1c Een aanpassing in de behandeling moet overwogen worden.

CASUS 2 **Patiënt B**, een 43-jarige man, heeft last van moeheid, polydipsie en polyurie. De huisarts besluit ter plekke een glucose- en HbA_{1c}-meting uit te voeren. De HbA_{1c}-waarde is 49 mmol/mol (6,7%) met een niet-nuchtere glucoseconcentratie van 14,6 mmol/l. Overige laboratoriumwaarden staan vermeld in tabel 1.

ZIJN DE ONDERSTAANDE BEWERINGEN JUIST OF ONJUIST?

- 2a De patiënt heeft op grond van de HbA_{1c}-waarde diabetes mellitus.
- 2b Instrumenten voor HbA_{1c}-bepalingen in een praktijk ('point of care') zijn even betrouwbaar als laboratoriummethoden.
- 2c Bij een verlaagde hemoglobineconcentratie is de HbA_{1c}-uitslag minder betrouwbaar.

[▶ Antwoorden en uitleg elders in dit nummer](#)

ANTWOORD CASUS 1: BEWERING 1A IS JUUST, 1B IS JUUST EN 1C JUUST

Bij patiënt A was 3 jaar eerder de diagnose ‘diabetes mellitus type 2’ gesteld, waarop zij insuline kreeg voorgeschreven. Bij een bezoek aan de huisarts bleek dat de HbA_{1c}-waarde, bepaald door het klinisch-chemisch laboratorium, 7 mmol/mol (0,7%; zie uitlegkader) hoger was dan een half jaar daarvoor. Volgens patiënte hadden haar nuchtere glucosemetingen echter geen afwijkingen laten zien in de afgelopen periode. Dit zou kunnen duiden op verkeerd gebruik van de glucosemeter of een fout in de meting. Een foutieve HbA_{1c}-uitslag valt niet uit te sluiten, maar is minder waarschijnlijk. Het klinisch-chemisch laboratorium of de apotheek zal in dit geval de glucosemeter moeten controleren.

Het verschil van 7 mmol/mol (0,7%) is in ieder geval significant. Een verandering tot 5 mmol/mol (0,5%) kan nog binnen de variatie van de bepaling vallen bij een deel van de laboratoria; een verschil van 5 mmol/mol (0,5%) of hoger is meestal echter een significante én relevante verandering.

De verhoogde HbA_{1c}-waarde van patiënt A duidt mogelijk op slecht gereguleerde plasmaglucosecconcentraties. Hierbij is het controleren van glucosecconcentraties op andere tijdstippen van de dag van belang. Met andere woorden: er zou een glucosedagcurve gemaakt moeten worden. Het meten van nuchtere glucosewaarden is bij insulinegebruik onvoldoende om de regulatie goed te kunnen beoordelen. Daarnaast is het goed om na te gaan of er redenen zijn voor deze duidelijke stijging: is er een gelijktijdige ziekte die de glucosewaarden beïnvloedt, is de leefstijl of het gewicht veranderd, is er sprake van lipodystrofie? Of en hoe de behandelstrategie voor deze patiënt dient te worden aangepast is afhankelijk van bovengenoemde factoren.

Isala Klinieken, Zwolle.

Afd. Klinisch Chemisch Laboratorium: dr. M.J.

Vos, klinisch chemicus in opleiding; dr. E. Lenters-

Westra, onderzoeksanalist.

Afd. Interne Geneeskunde: prof.dr. J.G. Bilo,

internist-diabetoloog.

Contactpersoon: dr. M.J. Vos (M.J.Vos@isala.nl).

ANTWOORD CASUS 2: BEWERING 1A IS ONJUUST, 1B IS ONJUUST, 1C IS JUUST

Patiënt B presenteerde zich bij de huisarts met klachten van moeheid, polydipsie en polyurie. Een aanvullende anamnese liet geen bijzonderheden zien. De door de huisarts uitgevoerde HbA_{1c}-meting op een instrument in zijn praktijk gaf een waarde van 49 mmol/mol (6,6%). De HbA_{1c}-waarde die in het laboratorium was gemeten bedroeg 52 mmol/mol (6,9%) (zie tabel 1 bij de quizvragen). Buiten Nederland wordt de HbA_{1c}-bepaling als diagnosticum gebruikt voor diabetes (HbA_{1c} ≥ 48 mmol/mol (≥ 6,5%), gemeten met een laboratoriummethode.¹ Gezien de biologische variatie in HbA_{1c} en de invloed van fysiologische veranderingen op HbA_{1c} valt echter te betwijfelen of een diagnosestelling op basis van een HbA_{1c}-waarde wel verantwoord is.

In Nederland mag op grond van de HbA_{1c}-meting niet worden gesteld dat er sprake is van diabetes mellitus, ongeacht of de bepaling met een laboratoriummethode of met een apparaat bestemd voor de huisartspraktijk werd verricht. Gezien de klachten van patiënt B moet men ervan uitgaan dat het hier een recent ontstane diabetes mellitus betreft. De niet-nuchtere glucosewaarde van 14,6 mmol/l, ter plekke gemeten in de huisartspraktijk, in combinatie met de klachten is sluitend voor de diagnose ‘diabetes mellitus’.

In vergelijking met laboratoriummethoden kent de huidige generatie instrumenten voor HbA_{1c}-bepalingen buiten het laboratorium vaak een hoge analytische variatiecoëfficiënt, dat wil zeggen: een grote spreiding in de uitkomsten. Sommige van deze instrumenten (DCA Vantage van Siemens en Afinion van Axis-Shield) zijn overigens betrouwbaarder dan andere.^{2,3} Echter, een sterk verhoogde HbA_{1c}-waarde verkregen door een minder nauwkeurige meting kan wel degelijk klinisch relevant zijn.


Eenheid HbA_{1c}

In 2010 is een nieuwe eenheid voor de HbA_{1c}-waarde ingevoerd. De eenheid ‘%’ is vervangen door ‘mmol/mol’; de omrekenformule (HbA_{1c} (mmol/mol) = [HbA_{1c} (%) - 2,15] x 10,929) kan worden gebruikt om een schatting van de waarde in mmol/mol te verkrijgen. Dit betekent dat een daling van de HbA_{1c}-waarde met 1% tegenwoordig overeenkomt met een daling van 11 mmol/mol. Een online omrekeningsapplicatie is te vinden op www.diabetes2.nl/.

Anemie kan effect hebben op de gemeten hoeveelheid HbA_{1c}. Patiënt B had een microcytaire anemie die mogelijk de HbA_{1c}-waarde heeft verhoogd. De gemeten waarde is dus minder betrouwbaar, maar er is geen reden om de sterk verhoogde HbA_{1c}-uitslag volledig te verwerpen. Mocht er al gebruik worden gemaakt van een HbA_{1c}-meting voor de diagnosestelling of de beoordeling van de glucoseregulatie bij een patiënt met reeds bekende diabe-

tes mellitus, dan zal bij voorkeur eerst de anemie moeten worden behandeld.

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2012;156:A4554

 **Voor verdieping en achtergronden, zie www.ntvg.nl, zoeken op A4554**

LITERATUUR

- 1 The American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2012. *Diabetes Care*. 2012;35:S11-63.
- 2 Little RR, Linters-Westra E, Rohlfing CL, Slingerland R. Point-of-care assays for hemoglobin A(1c): Is performance adequate? *Clin Chem*. 2011;57:1333-4.
- 3 Linters-Westra E, Slingerland RJ. Six of eight hemoglobin A_{1c} point-of-care instruments do not meet the general accepted analytical performance criteria. *Clin Chem*. 2010;56:44-52.

ACHTERGROND

Bepaling van de HbA_{1c}-waarde wordt gezien als de betrouwbaarste manier om de glykemische status van een diabetespatiënt te controleren. Dit geeft een weerspiegeling van de glucoseconcentraties in het bloed over de afgelopen periode, waarbij een verhoogde glucoseconcentratie zich zal vertalen in een stijging van de HbA_{1c}-gehalte. Voor veel artsen blijft de term HbA_{1c} echter een vaag begrip. Wat is het precies en waarom is het belangrijk om deze waarde binnen het referentiegebied te houden?

HbA_{1c} is hemoglobine waar glucose aan gebonden is. De binding van glucose aan hemoglobine (glycering) is een continu proces dat in de erythrocyten plaatsvindt. Deze reactie verloopt echter traag, waardoor de snelheid van de erythrocytenvernieuwing en hun blootstelling aan glucose in de maanden voorafgaande aan de meting de HbA_{1c}-waarde sterk beïnvloeden.⁴ De waarde van HbA_{1c} op een bepaald tijdstip is dus de weerspiegeling van de glykemische status en dynamiek van de erythrocytenpopulatie over een aantal maanden; de bijdrage gedurende die maanden aan de uiteindelijke HbA_{1c}-waarde verschilt per maand (figuur 1).

Het geglyceerde hemoglobine (HbA₁) kenmerkt zich door binding van een glucosemolecuul op de N-terminale valine van de β-keten. Het vormt een klein percentage (6%) van het totaal adulte hemoglobine (HbA) (figuur 2). Binnen het geglyceerde percentage zijn 3 vormen te onderscheiden (a, b en c), waarbij HbA_{1c} verhoogd aanwezig is bij mensen met diabetes. Glycering van eiwitten door een hoge glucoseconcentratie vindt niet alleen in de erythrocyten plaats, maar op eiwitten in het gehele lichaam.⁵ Deze overmatige glycering wordt in verband gebracht met nefropathie, retinopathie, neuropathie en atherosclerose.^{6,7}

De HbA_{1c}-waarde weerspiegelt dus de algehele glycering die in het lichaam plaatsvindt en vormt daarmee een handvat voor de behandeling van patiënten met diabetes mellitus. De verlaging van een verhoogd HbA_{1c} reduceert namelijk op langere termijn de kans op microvasculaire complicaties.^{8,9}

BEPALING

De HbA_{1c}-bepaling kan met verschillende analysetechnieken worden uitgevoerd. In het algemeen zijn de analy-

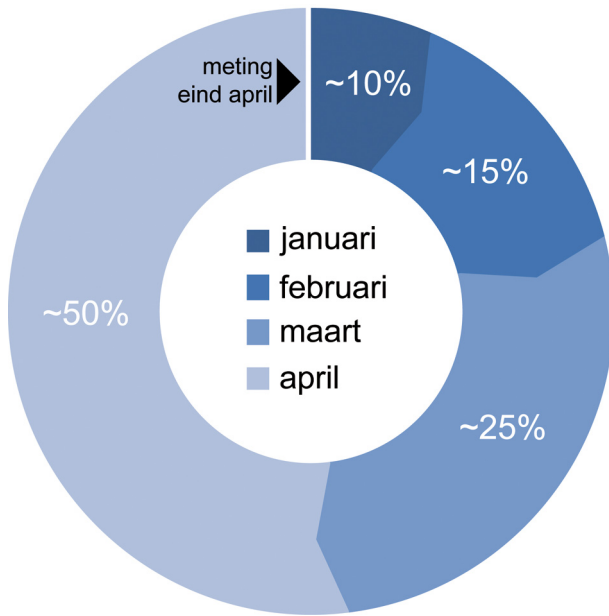
tische prestaties van methoden gebaseerd op kationuitwisselingschromatografie beter dan die van andere methoden. De analytische prestaties van instrumenten die in de huisartsenpraktijk en dergelijke worden gebruikt ('point-of-care'-methoden) zijn echter onvoldoende. Als men toch besluit zo'n methode te gebruiken, raden wij aan om contact op te nemen met het plaatselijke klinisch-chemisch laboratorium voor de juiste informatie over de analytische prestaties (variatioecoëfficiënt, wel of geen interferentie met hemoglobinevarianten).

DIAGNOSTIEK VAN DIABETES MELLITUS

De diagnostiek van diabetes mellitus in Nederland is gebaseerd op verhoogde bloed- of plasmaglucozewaarden, waarbij nuchtere glucozewaarden de voorkeur hebben. Daarnaast moeten afwijkingen van postprandiale bloedglucozewaarden worden herkend als een signaal van een zich ontwikkelende diabetes mellitus type 2. De waarde van HbA_{1c} speelt voor het stellen van de diagnose zelf geen rol, maar wordt in de praktijk toch vaak bepaald ter controle van de glykemische status en voor risicostratificatie. In Amerika hanteert men een HbA_{1c}-waarde van 48 mmol/mol (6,5%) als grenswaarde bij de diagnostiek van diabetes mellitus.¹ Het valt echter te betwijfelen of het stellen van de diagnose 'diabetes mellitus' op basis van de HbA_{1c}-waarde correct is, gezien de beïnvloeding van deze waarde door bepaalde fysiologische processen, mutaties in hemoglobinegenen en biologische variatie tussen individuen (tabel 2).^{10,11}

REFERENTIEWAARDEN, BESLISGRENZEN EN TESTEIGENSCHAPPEN

De referentiewaarde van HbA_{1c} is 20-42 mmol/mol (4,0-6,0%); voor patiënten met diabetes mellitus ligt de streefwaarde onder de 53 mmol/mol (7,0%). De afgelopen jaren is een grote vooruitgang geboekt in de juistheid van de HbA_{1c}-bepaling. Dit wordt weerspiegeld door de lage variatioecoëfficiënten (geringere spreiding van resultaten bij herhaalde meting) van zowel laboratoriummethoden als sommige kleine, handzame instrumenten.^{3,12} Dit houdt echter niet in dat een verhoging van 7 mmol/mol (0,7%) zoals bij patiënt A een absolute verhoging betekent. Voor een correcte controle van diabetespatiënten is het dan ook aan te bevelen om óf gebruik te maken van een door het laboratorium uitgevoerde HbA_{1c}-meting óf een weloverwogen keus te maken voor een point-of-care-



FIGUUR 1 Bijdrage van de erythrocytenproductie en glucoseblootstelling in de maanden vóór een HbA_{1c}-meting aan de uiteindelijke HbA_{1c}-waarde. De HbA_{1c}-waarde die aan het einde van de maand april wordt gemeten is voor ongeveer 50% bepaald door de dynamiek van de erythrocytenpopulatie en glycering in de 4 weken vóór de meting. Het resterende deel van de uiteindelijk gemeten waarde wordt bepaald in de 3 maanden daarvóór. De HbA_{1c}-waarde weerspiegelt dus de glykemische controle over een lange periode.

instrument met een lage variatiecoëfficiënt in het klinisch belangrijke meetgebied.

BEREKENING KLINISCH SIGNIFICANTE VERSCHIL

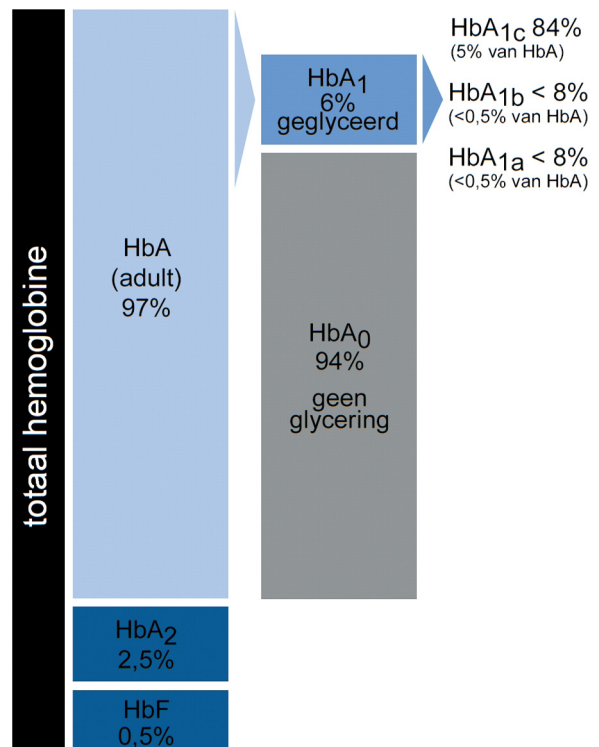
Het is niet eenvoudig te berekenen welk verschil in HbA_{1c}-waarden klinisch significant is, aangezien de analytische variatiecoëfficiënt van de diverse HbA_{1c}-bepalingmethoden en de intra-individuele biologische variatiecoëfficiënt van HbA_{1c} van persoon tot persoon behoorlijk verschillen. Een recent gepubliceerd artikel laat zien dat zelfs 1 op de 5 laboratoriummethoden een te hoge variatiecoëfficiënt heeft om een significant verschil van 5 mmol/mol (0,5%) aan te kunnen tonen.¹² De aanvrager moet daarom informeren bij het laboratorium waar het meetresultaat van afkomstig is naar de analytische variatiecoëfficiënt. Als de variatiecoëfficiënt hoger is dan 3% (gemeten in mmol/mol), is een verschil pas klinisch significant als het meer dan 8% van de gemeten waarde bedraagt; voor patiënt A betekent dat een verschil > 4,6 mmol/mol bij een HbA_{1c}-concentratie van 58 mmol/mol.

KOSTEN

Het tarief van het College Tarieven Gezondheidszorg voor de bepaling van HbA_{1c} is € 9,54 (NZA-tarieven, februari 2012).

VALKUILEN

Regelmatig stellen beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg vragen over HbA_{1c}-resultaten die niet overeenstemmen met de gemeten glucosewaarden van een patiënt. Soms kan dit probleem worden opgelost door het controleren van de glucosemeter, maar meestal dient de verklaring te worden gezocht in de fysiologische en metabole veranderingen die de HbA_{1c}-waarde beïnvloeden. Een van de verklaringen is dat de gemiddelde leeftijd van circulerende erythrocyten varieert – en daarmee de mate van glycering die kan plaatsvinden in de tijd. Op dit moment wordt aangenomen dat de levensduur van erythrocyten bij ieder individu min of meer hetzelfde is, maar een recente studie heeft aangetoond dat dit niet het geval is.¹⁰ Daarnaast zal een fysiologisch proces waarbij de vervangingssnelheid van



FIGUUR 2 Opbouw van het totaal aan hemoglobine. Binnen het totaal aan adult hemoglobine (HbA) wordt maar een klein deel in glycosylated toestand aangetroffen. Het grootste deel van het glycosylated hemoglobine bestaat uit de HbA_{1c}-vorm.

erythrocyten verhoogd is, in de regel leiden tot een foutief verlaagde HbA_{1c}-waarde, terwijl een aanmaakstoornis van erythrocyten in de regel leidt tot een foutief verhoogde HbA_{1c}-waarde. Een HbA_{1c}-bepaling is dus met name betrouwbaar als het hemoglobine en de hemoglobineconcentratie niet afwijkend zijn en als de erythrocytenyclus binnen de normale grenzen valt.

Een ijzergebreksanemie zoals bij patiënt B gaat vaak gepaard met een verhoging van de HbA_{1c}-waarde.^{13,14} De reden voor deze verhoging kan samenhangen met een verandering in de levensduur van de erythrocyten of met veranderingen van het hemoglobinemolecuul zelf. IJzersuppletie bij deze groep patiënten blijkt te worden gevolgd door een daling van het HbA_{1c}, zonder een effect op de gemiddelde glucoseconcentratie voor of na behandeling.¹³⁻¹⁵ Het is dan ook aan te bevelen om bij patiënten met een vastgestelde ijzerdeficiëntie de HbA_{1c}-waarde met voorzichtigheid te interpreteren en voor glykemische controle uit te gaan van de gemeten glucosewaarden totdat de anemie is hersteld.

Sommige bepalingmethoden geven een foutief te lage of te hoge HbA_{1c}-waarde als de patiënt drager is van een hemoglobinevariant zoals HbE. Dit kan leiden tot over- of onderbehandeling van de patiënt. Als de patiënt drager zou kunnen zijn van een Hb-variant is het belangrijk om dit te laten onderzoeken. Aangezien laboratoria gebruik maken van verschillende meetmethoden, die verschillend worden beïnvloed door Hb-varianten, is het verstandig om voor deze groep patiënten op de hoogte te zijn van de gebruikte meetmethode. Deze informatie is verkrijgbaar bij het plaatselijke klinisch-chemisch laboratorium. Een actueel overzicht van verschillende meetinstrumenten en de interferentie door Hb-varianten is te vinden op www.ngsp.org/interf.asp. Als de patiënt drager is van een interfererende Hb-variant dient het bloed te worden opgestuurd naar een HbA_{1c}-referentielaboratorium waar men gebruikt maakt van een methode gebaseerd op affiniteitschromatografie; die methode heeft geen last van interferenties door Hb-varianten, met uitzondering van HbF > 20%.

Verder kunnen bij de patiënt in de loop der tijd veranderingen optreden waardoor een HbA_{1c}-waarde verandert terwijl nuchtere glucosewaarden binnen de referentiewaarden blijven. Dan kan een glucosedagcurve uitkomst bieden. Tot slot bestaan er genetische factoren die van invloed kunnen zijn op de inter-individuele variatie in de HbA_{1c}-waarde.¹⁶

ADVIEZEN VOOR GEBRUIK 'POINT-OF-CARE'-INSTRUMENTEN

Hoewel point-of-care-instrumenten voor de HbA_{1c}-bepaling mogelijk minder nauwkeurige meetresultaten geven, kent het gebruik ervan ook voordelen. Doordat

TABEL 2 Factoren die invloed hebben op de HbA_{1c}-waarde

erythrocyten	glycering	hemoglobine
toename HbA _{1c} ijzergebreksanemie vitamine B ₁₂ -deficiëntie afgenomen erythropoëse splenectomie	toename HbA _{1c} chronisch nierfalen alcoholisme	afwijkend HbA _{1c} toename HbF methemoglobinemie hemoglobinoopathieën
afname HbA _{1c} herstellende anemie door ijzer- of vitamine B ₁₂ - suppletie erythropoëtinetherapie chronische leverziekten bloedverlies hemolytische anemie na bloedtransfusie verkorte levensduur van erythrocyten	toename HbA _{1c} bepaalde hemoglobinoopathieën	

deze instrumenten snel een uitslag geven kunnen zij een extra bezoek van de patiënt aan een laboratorium of bloedafnamepost overbodig maken. Tevens is aangetoond dat onmiddellijke terugkoppeling van HbA_{1c}-resultaten naar de patiënt de glykemische controle verbetert van patiënten met diabetes mellitus type 1 of type 2 die behandeld worden met insuline.¹⁶⁻¹⁸

Bij de toepassing van point-of-care-instrumenten mag men een aantal praktische zaken niet uit het oog verliezen. Zo dient gekozen te worden voor een instrument met aanvaardbare analytische prestaties, moeten de gebruikers geschoold worden in correct gebruik, zijn controlemetingen van groot belang en dienen nieuwe teststrips getest te worden vóór ingebruikname. Ervaring binnen de Isala Klinieken heeft geleerd dat het plaatselijke klinisch-chemisch laboratorium een essentiële rol vervult voor de invoering van point-of-care-instrumenten binnen en buiten het ziekenhuis. Voor verantwoord en professioneel gebruik dienen deze instrumenten dan ook te vallen onder de verantwoordelijkheid van het klinisch-chemisch laboratorium.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 22 april 2012

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2012;156:A4554

 [Meer op www.ntvg.nl/verdiepinglabquiz](http://www.ntvg.nl/verdiepinglabquiz)

LITERATUUR

- 1 The American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2012. *Diabetes Care*. 2012;35:S11-S63.
- 2 Little RR, Linters-Westra E, Rohlfing CL, Slingerland R. Point-of-care assays for hemoglobin A(1c): Is performance adequate? *Clin Chem*. 2011;57:1333-4.
- 3 Linters-Westra E, Slingerland RJ. Six of eight hemoglobin A1c point-of-care instruments do not meet the general accepted analytical performance criteria. *Clin Chem*. 2010;56:44-52.
- 4 Tahara Y, Shima K. The response of GHb to stepwise plasma glucose change over time in diabetic patients. *Diabetes Care*. 1993;16:1313-4.
- 5 Wautier JL, Schmidt AM. Protein glycation: A firm link to endothelial cell dysfunction. *Circ Res*. 2004;95:233-8.
- 6 Stolar M. Glycemic control and complications in type 2 diabetes mellitus. *Am J Med*. 2010;123:S3-11.
- 7 Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): Prospective observational study. *BMJ*. 2000;321:405-12.
- 8 The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. the diabetes control and complications trial research group. *N Engl J Med*. 1993;329:977-86.
- 9 Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK prospective diabetes study (UKPDS) group. *Lancet*. 1998;352:837-53.
- 10 Cohen RM, Franco RS, Khera PK, et al. Red cell life span heterogeneity in hematologically normal people is sufficient to alter HbA1c. *Blood*. 2008;112:4284-91.
- 11 Bry L, Chen PC, Sacks DB. Effects of hemoglobin variants and chemically modified derivatives on assays for glycohemoglobin. *Clin Chem*. 2001;47:153-63.
- 12 Linters-Westra E, Weykamp C, Schindhelm RK, Siebelder C, Bilo HJ, Slingerland RJ. One in five laboratories using various hemoglobin A1c methods do not meet the criteria for optimal diabetes care management. *Diabetes Technol Ther*. 2011;13:429-33.
- 13 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.
- 14 Tarim O, Kucukerdogan A, Gunay U, Eralp O, Ercan I. Effects of iron deficiency anemia on hemoglobin A1c in type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Int*. 1999;41:357-62.
- 15 Gram-Hansen B, Eriksen J, Mourits-Andersen T, Olesen L. Glycosylated haemoglobin (HbA1c) in iron- and vitamin B12 deficiency. *J Intern Med*. 1990;227:133-6.
- 16 Cohen RM, Snieder H, Lindsell CJ, et al. Evidence for independent heritability of the glycation gap (glycosylation gap) fraction of HbA1c in nondiabetic twins. *Diabetes Care*. 2006;29:1739-43.