

SO SÁNH XÉT NGHIỆM A1C VÀ GLUCOSE

Tiểu đường theo nguyên nghĩa là sự hiện diện của glucose trong nước tiểu. Cách đây gần 2.500 năm, người ta đã thấy hiện tượng kiến bu vào bãi nước tiểu. Trong thế kỷ 18 và 19, vị ngọt của nước tiểu được dùng để chẩn đoán trước khi có các phương pháp hóa học để phát hiện đường trong nước tiểu. Các xét nghiệm đo lường glucose trong máu được phát triển cách đây hơn 100 năm, và sau đó tăng đường huyết đã trở thành tiêu chí duy nhất được khuyến dùng để chẩn đoán tiểu đường. Những tiêu chí chẩn đoán ban đầu dựa trên sự đáp ứng với thử thách glucose bằng đường uống, rồi về sau số đo nồng độ glucose trong máu ở người nhịn đói cũng được chấp nhận. Các tiêu chí chẩn đoán dựa vào glucose được chấp nhận rộng rãi nhất là glucose huyết tương lúc đói (FPG-fasting plasma glucose) ≥ 126 mg/dL hoặc glucose huyết tương ≥ 200 mg/dL 2 giờ sau nghiệm pháp dung nạp bằng đường uống (OGTT- oral glucose tolerance test) trong hơn một lần đo. Trên bệnh nhân có các triệu chứng kinh điển của tiểu đường, một xét nghiệm glucose huyết tương ngẫu nhiên ≥ 200 mg/dL được xem là có giá trị chẩn đoán. Trước năm 2010, hầu hết các hội chuyên khoa tiểu đường đều khuyến nghị xét nghiệm glucose như là một phương pháp độc nhất để chẩn đoán tiểu đường. Bất chấp những hướng dẫn đó, trong những năm gần đây nhiều thầy thuốc đã dùng hemoglobin A1C để tầm soát và chẩn đoán tiểu đường (WHO, 2006). Tuy được xem là “tiêu chuẩn vàng” để chẩn đoán, nhưng việc đo đặc glucose trong máu có một số hạn chế. Đo A1C để chẩn đoán tỏ ra cuốn hút nhưng cũng có những hạn chế cố hữu. Những vấn đề này là trọng tâm chú ý trong một báo cáo gần đây của Ban Chuyên gia Quốc tế, trong đó khuyến nghị sử dụng A1C để chẩn đoán tiểu đường (International Expert Committee, 2009), một luận điểm được Hội Tiểu đường (ADA), Hội Nội tiết và vài hội chuyên khoa khác của Hoa Kỳ ủng hộ ở những mức độ khác nhau. Bài tổng quan này sẽ trình bày sơ lược các yếu tố ảnh hưởng đến việc xét nghiệm glucose và A1C.

Các yếu tố góp phần vào sự biến thiên kết quả

Trước khi bàn đến glucose và A1C, cần xem xét các yếu tố tác động đến kết quả của một xét nghiệm máu bất kỳ. Độ biến thiên trong các xét nghiệm máu là đề tài được bàn luận trong một số tạp chí xét nghiệm y khoa, nhưng đề tài này ít được chú ý trong

y văn lâm sàng. Các yếu tố góp phần gây biến thiên có thể tạm chia thành ba loại: sinh học, tiền phân tích và phân tích. Biến thiên sinh học bao gồm những sự khác biệt trong cùng một người (được gọi trong cá thể) và giữa hai hoặc nhiều người (gọi là giữa các cá thể). Biến thiên tiền phân tích liên quan đến những vấn đề của bệnh phẩm trước khi đo đạc. Biến thiên phân tích là hệ quả của bản thân qui trình đo đạc. Dưới đây sẽ đề cập chi tiết hơn về ảnh hưởng của những yếu tố này trên kết quả đo glucose và A1C.

Đo nồng độ glucose

Bảng 1. FPG trong chẩn đoán tiểu đường

Ưu điểm

- Xét nghiệm glucose dễ dàng tự động hóa
- Khả dụng rộng rãi
- Ít tốn kém
- Một mẫu thử duy nhất

Nhược điểm

- Bệnh nhân phải nhịn đói ≥ 8 giờ
- Độ biến thiên sinh học lớn
- Thay đổi trong ngày
- Mẫu thử không ổn định
- Nhiều yếu tố ảnh hưởng nồng độ glucose, ví dụ stress, bệnh cấp tính
- Không có sự hài hòa xét nghiệm glucose
- Nồng độ thay đổi theo nguồn gốc mẫu thử (máu tĩnh mạch, mao mạch, hoặc động mạch)
- Nồng độ trong máu toàn phần khác nồng độ trong huyết tương
- Tài liệu hướng dẫn khuyến dùng huyết tương, nhưng nhiều phòng xét nghiệm đo glucose huyết thanh
- FPG không liên kết chặt chẽ với các biến chứng tiểu đường (so với A1C)
- Phản ánh sự cân bằng nội môi của glucose ở một thời điểm đơn lẻ

FPG (glucose huyết tương lúc đói)

Đo nồng độ glucose trong huyết tương trên người nhịn đói thường được công nhận là một tiêu chí chẩn đoán tiểu đường. Ưu điểm của kỹ thuật này là xét nghiệm ít tốn kém trên máy tự động khả dụng ở phần lớn các phòng xét nghiệm trên thế giới (Bảng 1). Tuy vậy, FPG có một số hạn chế. Một báo cáo đã phân tích các số đo lặp lại từ 685 đối tượng nhịn đói không có chẩn đoán tiểu đường cho thấy chỉ 70,4% số người có FPG ≥ 126 mg/dL khi xét nghiệm lần đầu có kết quả FPG ≥ 126 mg/dL khi làm lại xét nghiệm vào ~2 tuần sau (Selvin E và cs, 2007). Nhiều yếu tố có thể góp phần vào sự thiếu khả năng tái hiện này. Cụ thể là:

Biến thiên sinh học. Nồng độ glucose lúc đói biến thiên rất lớn theo từng ngày ở cùng một người và giữa những đối tượng khác nhau. Trên một người khỏe mạnh, độ biến thiên trong cá thể là 5,7–8,3%, trong khi độ biến thiên giữa các cá thể lên đến 12,5% (Selvin E và cs, 2007; Lacher DA và cs, 2005). Với hệ số biến thiên (CV) là 5,7%, FPG có thể dao động từ 112–140 mg/dL trên một người có FPG = 126 mg/dL. (Nên lưu ý là khoảng tin cậy 95% nằm trọn trong dải trị số này, và chỉ có 5% số trị số nằm ngoài giới hạn đó).

Biến thiên tiền phân tích. Trước khi mẫu thử được đo, có thể xảy ra nhiều yếu tố ảnh hưởng đến xét nghiệm máu; ví dụ như thuốc dùng, ú trệ tĩnh mạch, tư thế bệnh nhân, và cách xử lý mẫu thử. Nồng độ glucose trong máu có thể thay đổi do việc ăn uống, nhịn đói kéo dài, hoặc vận động gắng sức (Young DS & Bermes EW, 2006). Sự hiện diện của bệnh gian phát trên đối tượng được đo cũng rất quan trọng, vì chúng thường gây tăng đường huyết tạm thời (Dungan KM và cs, 2009). Tương tự, tình trạng stress cấp thời (ví dụ không tìm được chỗ đậu xe hoặc phải chờ đợi) có thể ảnh hưởng nồng độ glucose trong máu. Mẫu máu thử glucose lúc đói phải được lấy sau khi nhịn đói qua đêm (không thu nạp kalori ít nhất 8 giờ), nhưng trong thời gian đó có thể uống nước thoải mái. Yêu cầu buộc bệnh nhân phải nhịn đói là một vấn đề lớn trong thực hành lâm sàng vì bệnh nhân thường không đề bụng đói khi tìm đến bác sĩ, và thật bất tiện nếu phải quay trở lại để lấy máu tĩnh mạch. Một ví dụ là tại một cơ sở y tế liên kết với một trung tâm đào tạo y khoa, 69% số đối tượng hợp lệ (5.752 trên 8.286 người) đã được tầm soát tiểu đường (Ealovega MW và cs, 2004). Tuy vậy, FPG chỉ được thực hiện trên 3% số đối tượng này (152 người), 95% số đối tượng (5.452 người) được tầm soát bằng cách đo glucose huyết tương ngẫu nhiên, một kỹ thuật không phù hợp với các khuyến nghị của ADA. Ngoài ra, máu còn được lấy vào buổi sáng tức là lúc FPG có sự biến thiên trong ngày. Phân tích 12.882 đối tượng từ 20 tuổi trở lên trong nghiên cứu NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) III không có chẩn đoán tiểu đường từ trước cho thấy FPG trung bình vào buổi sáng cao hơn rõ rệt so với trị số buổi chiều (Troisi RJ và cs, 2000). Tỷ lệ tiểu đường (FPG \geq 126 mg/dL) trên bệnh nhân được khám buổi chiều bằng phân nửa tỷ lệ trên bệnh nhân được khám buổi sáng. Các yếu tố khác liên quan với bệnh nhân có thể ảnh hưởng đến kết quả gồm có đã ăn dù được yêu cầu phải nhịn đói và dùng khẩu phần ăn ít kalori trong \geq 1 tuần trước khi xét nghiệm.

Trong ống nghiệm, nồng độ glucose giảm 5–7% mỗi giờ do hiện tượng đường phân (Sacks DB và cs, 2002). Do đó, một mẫu thử có nồng độ glucose thật sự là 126 mg/dL sẽ giảm còn \sim 110 mg/dL sau 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Các mẫu máu tăng nồng độ hồng cầu, bạch cầu, hoặc tiểu cầu thậm chí còn có tốc độ đường phân lớn hơn. Một quan niệm sai lầm hay gặp là natri florua, một chất ức chế đường phân, cản trở sự tiêu thụ glucose. Tuy florua làm giảm đường phân in vitro, nhưng nó không có ảnh hưởng nào trên tốc độ giảm nồng độ glucose trong 1–2 giờ đầu sau khi lấy máu, và hiện tượng đường phân tiếp diễn đến 4 giờ sau khi lấy mẫu máu (Chan AY và cs, 1989). Sự chậm trễ trong tác dụng ổn định glucose của florua rất có thể là hệ quả của sự chuyển hóa glucose ở gần enolase – đích tác động của fluorua (Bruns DE & Knowler WC, 2009). Sau 4 giờ, florua duy trì một nồng độ glucose ổn định trong 72 giờ ở nhiệt độ phòng. Một nghiên cứu gần đây cho thấy sự acid-hóa mẫu máu ức chế hiện tượng đường phân trong 2 giờ đầu sau khi trích máu tĩnh mạch (Gambino R và cs, 2009), nhưng ống nghiệm lấy máu được dùng trong nghiên cứu ấy không có bán trên thị trường. Đặt ống máu vào nước đá ngay sau khi lấy máu là phương pháp tốt nhất để ổn định glucose ngay từ đầu, nhưng đây không phải là một giải pháp thực hành trong phần lớn các bối cảnh lâm sàng. Tách tế bào ra khỏi huyết tương trong vòng vài phút cũng có hiệu quả nhưng không có tính thực tiễn.

Bản chất của bệnh phẩm xét nghiệm có thể ảnh hưởng lớn đến nồng độ glucose. Có thể đo glucose trong máu toàn phần, huyết thanh, hoặc huyết tương, nhưng huyết tương là bệnh phẩm được ADA và WHO khuyến dùng cho chẩn đoán. Tuy vậy, nhiều phòng xét nghiệm lại đo glucose trong huyết thanh, và những trị số đó có thể khác với glucose huyết tương. Trong y văn, chưa có sự đồng thuận về nồng độ glucose trong huyết tương là thấp hơn, cao hơn hay là giống như nồng độ trong huyết thanh. Điều quan trọng là nồng độ glucose trong máu toàn phần thấp hơn nồng độ trong huyết tương đến 11% vì hồng cầu có hàm lượng nước thấp hơn so với huyết tương (Sacks DB và cs, 2002). Biên độ khác biệt về glucose giữa máu toàn phần và huyết tương thay đổi theo hematocrit. Phần lớn các thiết bị (thường là máy đo cầm tay) đo glucose trong máu mao mạch đều sử dụng máu toàn phần. Trong khi đa số các thiết bị này được báo cáo là cho một trị số glucose tương đương với huyết tương (Steffes MW & Sacks DB, 2005), nhưng kết quả này không đúng

trên bệnh nhân bị thiếu máu (Tang Z và cs, 2000) (nếu không hiệu chỉnh với hematocrit).

Một biến số khác là nguồn máu. Nồng độ glucose trong máu mao mạch có thể cao hơn 20–25% (trung bình là 30 mg/dL) so với glucose tĩnh mạch trong OGTT (Larsson-Cohn U, 1976), tuy rằng ở trạng thái nhịn đói thì không có khác biệt lớn. Đây là một phát hiện có ý nghĩa thực hành đối với OGTT, đặc biệt vì WHO cho rằng có thể chấp nhận lấy các mẫu máu mao mạch để chẩn đoán tiểu đường.

Biến thiên phân tích. Các phòng xét nghiệm trung tâm hầu như chỉ dùng phương pháp enzym, chủ yếu là glucose oxidase hoặc hexokinase, để định lượng glucose. Để hiểu rõ kết quả đo đạc cần phân biệt giữa độ đúng (accuracy) và độ chính xác (precision). Độ đúng chỉ mức gần “trị số thực” của một lần đo duy nhất, còn độ chính xác (hoặc khả năng tái hiện) là sự khít khao tương hợp của các lần đo lặp lại trong cùng một điều kiện. Độ chính xác thường được biểu diễn bằng hệ số biến thiên (CV); CV càng thấp thì độ chính xác càng cao. Nhiều cải tiến trong việc định lượng glucose đã giúp đem lại một độ chính xác tốt hơn (CV <2,5%). Như vậy, biến thiên phân tích thấp hơn đáng kể so với biến thiên sinh học (lên đến 8,3%). Tuy vậy, độ đúng đo lường vẫn là một vấn đề. Không có một chương trình nào chuẩn hóa kết quả giữa các máy đo khác nhau và các phòng xét nghiệm khác nhau. Sai số hệ thống (sai lệch kết quả so với trị số thực) và sự biến thiên giữa các lô vật liệu kiểm định khác nhau có thể làm giảm độ đúng của kết quả đo glucose (vật liệu kiểm định là vật liệu có nồng độ đã biết, được dùng để điều chỉnh qui trình đo đạc). Một nghiên cứu so sánh các số đo glucose huyết thanh (trị số đích 98,5 mg/dL) đã được thực hiện ở ~6.000 phòng xét nghiệm với 32 dụng cụ đo lường khác nhau (Miller WG và cs, 2008). Phân tích cho thấy những khác biệt có ý nghĩa thống kê trong sai số hệ thống giữa các dụng cụ xét nghiệm lâm sàng, với sai số dao động từ -6 đến +7 mg/dL (-6 đến +7%) ở nồng độ glucose 100 mg/dL. Những khác biệt khá lớn này giữa các phòng xét nghiệm có thể dẫn đến tiềm năng phân loại sai đối với >12% số bệnh nhân. Tương tự, một điều tra của Hội Bác sĩ Giải phẫu Bệnh Hoa Kỳ (CAP) gồm >5.000 phòng xét nghiệm cho thấy một phần ba số lượt kết quả xét nghiệm trên những dụng cụ đo đạc cá nhân có thể dao động từ 141 đến 162 mg/dL (Gambino R, 2007). Mức biến thiên 6,9% (trên hoặc dưới trị số trung bình) này chứng tỏ một phần ba số lượt kết quả glucose trên một mẫu bệnh phẩm duy nhất của bệnh

nhân được đo ở hai phòng xét nghiệm khác nhau có thể khác nhau đến 14%.

Bảng 2. OGTT trong chẩn đoán tiểu đường

Ưu điểm

- Chỉ báo nhạy đối về nguy cơ phát bệnh tiểu đường
- Dấu ấn sớm của rối loạn hằng định nội môi glucose

Nhược điểm

- Thiếu khả năng tái hiện
- Bệnh nhân phải được chuẩn bị kỹ lưỡng
- Tốn thời gian và bất tiện cho bệnh nhân
- Khẩu vị khó chịu
- Đắt tiền
- Bị ảnh hưởng bởi nhiều loại thuốc
- Cũng có những hạn chế như FPG, cụ thể là mẫu thử không ổn định, cần thực hiện vào buổi sáng, v.v...

OGTT (nghiệm pháp dung nạp bằng đường uống)

OGTT đánh giá hiệu quả chuyển hóa glucose của cơ thể và đã được dùng làm “tiêu chuẩn vàng” để chẩn đoán tiểu đường trong nhiều năm nay. Tăng nồng độ glucose sau bữa ăn thường xảy ra trước khi tăng glucose lúc đói. Do đó, glucose sau bữa ăn là một chỉ báo nhạy của nguy cơ phát bệnh tiểu đường và là một dấu ấn sớm của rối loạn hằng định nội môi glucose (Bảng 2). Các bằng chứng đã công bố gợi ý rằng tăng glucose huyết tương 2 giờ sau OGTT là một yếu tố dự báo cho tử vong do mọi nguyên nhân lẫn biến chứng hoặc tử vong tim mạch tốt hơn là FPG (de Vegt F và cs, 1999; DECODE Study Group, 1999). OGTT đã được nhiều tổ chức công nhận dùng làm phương tiện chẩn đoán, trong đó có ADA, WHO/Liên đoàn Tiểu đường Quốc tế (IDF). Tuy nhiên để thực hiện OGTT, bệnh nhân cần được chuẩn kỹ. Các điều kiện quan trọng gồm có: khẩu phần ăn ít nhất phải có 150 g carbohydrate/ngày trong 3 ngày trước khi làm nghiệm pháp, nhịn đói từ 10 đến 16 giờ, và bắt đầu làm nghiệm pháp trong khoảng 7 đến 9 giờ sáng (Sacks DB, 2006). Ngoài tiểu đường, nhiều bệnh trạng khác có thể ảnh hưởng đến OGTT. Các bằng chứng đã công bố cho thấy OGTT có độ biến thiên trong cá thể khá cao, với CV = 16,7% lớn hơn nhiều so với độ biến thiên của FPG (Selvin E và cs, 2007). Những yếu tố trên khiến cho OGTT có khả năng tái hiện kém. Sự bất tiện, thiếu khả năng tái hiện, và chi phí của OGTT đã khiến FDA khuyến nghị nên ưu tiên dùng FPG làm công cụ chẩn đoán dựa vào nồng độ glucose. Cần lưu ý rằng đo glucose trong OGTT cũng có tất cả những điểm hạn chế như trong FPG (Bảng 1).

Đo A1C**Bảng 3. A1C trong chẩn đoán tiểu đường****Ưu điểm**

- Đối tượng không cần nhịn đói
- Có thể lấy mẫu thử bất kỳ lúc nào trong ngày
- Độ biến thiên sinh học rất nhỏ
- Mẫu thử ổn định
- Không bị ảnh hưởng bởi các yếu tố cấp thời, ví dụ stress, gắng sức
- Phản ánh nồng độ glucose dài hạn
- Thử nghiệm được chuẩn hóa cho tất cả các dụng cụ
- Độ đúng của xét nghiệm được theo dõi
- Một mẫu thử duy nhất là máu toàn phần
- Nồng độ dự báo sự phát triển các biến chứng vi mạch của tiểu đường
- Được dùng để hướng dẫn điều trị

Nhược điểm

- Có thể bị ảnh hưởng bởi các yếu tố ngoài glucose, ví dụ tuổi thọ hồng cầu, chủng tộc
- Một số bệnh trạng gây can nhiễu đo lường, ví dụ các bệnh của huyết sắc tố
- Có thể không khả dụng ở một số phòng xét nghiệm/ khu vực trên thế giới
- Tốn kém

A1C được hình thành là do glucose dính vào valin ở đầu tận N của chuỗi β trên phân tử hemoglobin. Hồng cầu có tuổi thọ ~120 ngày, và do đó A1C phản ánh sự phơi nhiễm đường huyết dài ngày, cho biết nồng độ glucose trung bình trong 8–12 tuần trước (Nathan DM và cs, 2008; Goldstein DE và cs, 2004). Các nghiên cứu quan sát (Sabanayagam C và cs, 2009) lần thử nghiệm lâm sàng có đối chứng (Nhóm Nghiên cứu DCCT, 1993; Nhóm UKPDS, 1998) đều cho thấy một sự tương quan mạnh giữa A1C và bệnh võng mạc, cũng như các biến chứng vi mạch khác của bệnh tiểu đường. Quan trọng hơn, trị số A1C còn dự báo nguy cơ biến chứng vi mạch, và việc hạ thấp nồng độ A1C (bằng cách kiểm soát chặt đường huyết) làm giảm có ý nghĩa tốc độ tiến triển của các biến chứng vi mạch.

Biến thiên sinh học. Trên người không bị tiểu đường, độ biến thiên trong cá thể của A1C không là bao (Bảng 3), với CV <1% (Rohlfing C và cs, 2002), nhưng độ biến thiên giữa các cá thể thì cao hơn. Số liệu của một số tác giả cho thấy trị số A1C có thể không hằng định trên tất cả mọi cá thể dù họ có nồng độ glucose hoặc fructosamin trong máu tương tự nhau (Cohen RM & Smith EP, 2008). Một số tác giả gọi đây là “độ chênh glycat-hóa” (glycation gap) và cho rằng có sự khác biệt về tỉ lệ glycat-hóa của hemoglobin (Hempe JM và cs, 2002). Nghiên cứu trên các cặp song sinh bị tiểu đường type 1 ủng hộ cho

vai trò của di truyền trong trị số A1C (Snieder H và cs, 2001), và khả năng di truyền của độ chênh glycat-hóa đã được nhận thấy trên các cặp song sinh nữ khỏe mạnh (Cohen RM và cs, 2006). Tuy nhiên, về cơ bản độ chênh glycat-hóa là một số đo A1C được hiệu chỉnh với fructosamin. Điều quan trọng là việc đo đặc fructosamin, vốn là albumin và protein glycat, cũng có nhiều điểm hạn chế. Ngoài ra, một số tác giả tỏ ra nghi ngờ phân tích thống kê được sử dụng trong việc xác định độ chênh glycat-hóa và đã nhận thấy sự lặp thừa thống kê (statistical tautology) trong đó kết quả có tương quan với phần dư của phương trình hồi qui tuyến tính (Lachin JM và cs, 2007). Quan trọng hơn, ý kiến đề xuất về độ chênh glycat-hóa vẫn chưa có số liệu chứng minh vì không thể đo đúng tỉ lệ glycat-hóa in vivo. Ngoài ra, chỉ số glycat-hóa hemoglobin (sự khác biệt giữa trị số A1C quan sát và trị số dự đoán từ đường huyết) không phải là yếu tố tiên đoán độc lập cho nguy cơ biến chứng vi mạch (Lachin JM và cs, 2007), và ý nghĩa lâm sàng có thể có của độ chênh glycat-hóa cũng không rõ ràng.

Bằng chứng hiện có ủng hộ giả thiết cho rằng chủng tộc ảnh hưởng đến A1C. Những nghiên cứu ban đầu trên bệnh nhân tiểu đường cho thấy nồng độ A1C có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các chủng tộc (Wisdom K và cs, 1997). Khi đã hiệu chỉnh với các yếu tố có thể ảnh hưởng đến đường huyết, thì những khác biệt này vẫn có thể tồn tại do những biến thiên trong việc kiểm soát đường huyết. Một bằng chứng thuyết phục nữa là trong nghiên cứu NHANES III, người Mỹ gốc Mexico và người da đen có trị số A1C trung bình cao hơn so với người da trắng. Những kết quả tương tự cũng được nhận thấy trên người lớn bị rối loạn dung nạp glucose trong Chương trình Phòng bệnh Tiểu đường (Herman WH và cs, 2007) và được kiểm định trong một phân tích hai nghiên cứu cắt ngang (Ziemer DC và cs, 2010). Gộp chung lại, những số liệu này gợi ý có sự khác biệt về nồng độ A1C giữa các nhóm chủng tộc. Tuy vậy, không rõ những khác biệt ấy có ý nghĩa lâm sàng gì không. Trong nghiên cứu ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities), A1C được đo ở 11.092 người lớn không có bệnh sử tiểu đường hoặc bệnh tim mạch (Selvin E và cs, 2010), cho thấy người da đen có trị số A1C trung bình cao hơn 0,4% so với người da trắng. Mặc dù vậy, chủng tộc không ảnh hưởng đến sự kết hợp giữa trị số A1C và các kết cục tim mạch bất lợi và tử vong. Vì theo dõi thấy người da đen có bệnh tiểu đường (theo định nghĩa sinh hóa) mới mắc được bác sĩ chẩn đoán với tần suất thấp hơn bệnh nhân da trắng, nên các tác giả cho

rằng sự chẩn đoán chậm trễ có thể giải thích trị số A1C cao hơn ở người da đen.

Cơ chế phân tử của sự khác biệt vì lý do chủng tộc vẫn chưa được biết rõ. Có thể đó là những khác biệt về tốc độ thu nạp glucose trong hồng cầu, tốc độ chuyển hóa glucose trong hồng cầu, tỉ lệ glucose dính vào hoặc được nhả ra từ hemoglobin hoặc tuổi thọ hồng cầu. Bất luận do cơ chế nào, những biến thiên của nồng độ A1C cũng tương đối nhỏ ($\leq 0,4\%$), và chưa có sự đồng thuận liệu có nên dùng những trị số điểm cắt (cutoff) khác nhau cho các chủng tộc khác nhau hay không.

Biến thiên tiền phân tích. Phần lớn các yếu tố làm thay đổi FPG không ảnh hưởng rõ rệt đến nồng độ A1C. Bệnh cấp tính, những thay đổi lối sống ngắn hạn (ví dụ gắng sức), mới ăn xong, và cách xử lý mẫu thử không ảnh hưởng nhiều đến trị số A1C (Bảng 3). Mẫu máu toàn phần ổn định trong 1 tuần ở 4°C và ít nhất 1 năm ở nhiệt độ 270°C hoặc lạnh hơn (Little RR và cs, 2007).

Kết quả đo A1C tùy thuộc vào tuổi thọ bình thường của hồng cầu. Bệnh nhân thiếu máu huyết tán hoặc có những bệnh khác với tuổi thọ hồng cầu bị rút ngắn sẽ có A1C thấp (Sundaram RC và cs, 2007). Tương tự, người bị mất máu cấp có trị số A1C thấp giả tạo vì tăng tỉ lệ hồng cầu non. Sự gia tăng giả tạo của A1C đã được báo cáo với một số phương pháp trên bệnh nhân có tăng triglyceride máu, tăng bilirubin máu, urê máu, nghiện rượu, hoặc sử dụng salicylat dài hạn (Sacks DB và cs, 2002). Vì phần lớn các can nhiễu có tính chuyên biệt theo phương pháp đo, mà trong nhiều trường hợp có thể khắc phục bằng cách lựa chọn phương pháp thích hợp không bị can nhiễu.

Nồng độ A1C và fructosamin tăng ở người bị thiếu máu thiếu sắt (Sundaram RC và cs, 2007), và giảm đi khi bệnh nhân được điều trị với sắt. Cơ chế tăng A1C gần đây đã được phát hiện qua việc chứng minh malondialdehyde – một dấu ấn của stress ôxy-hóa, tăng ở bệnh nhân thiếu máu thiếu sắt (Sundaram RC và cs, 2007) – tăng lên do sự glycat-hóa hemo-globin (Selvaraj N và cs, 2006). Tuy vậy, mức tăng A1C có lẽ là nhỏ. Khảo sát 10.535 người lớn tự báo không có bệnh tiểu đường trong nghiên cứu NHANES III cho thấy trong khi 13,7% số phụ nữ bị thiếu sắt, chỉ có 4,74% và 0,48% số đối tượng, theo thứ tự, có nồng độ A1C $\geq 5,5\%$ hoặc $\geq 6,5\%$ (Kim C và cs, 2010). Thiếu sắt ở phụ nữ kết hợp với A1C $\geq 5,5\%$ ở một xác suất nhỏ nhưng có ý nghĩa (OR = 1,39), nhưng không kết hợp có ý nghĩa với A1C $\geq 6\%$. Thiếu sắt hiếm gặp ở nam giới ($<0,5\%$). Mặc dù vậy, có lẽ nên thận trọng

chữa tình trạng thiếu sắt trước khi đo A1C ở người bị thiếu máu thiếu sắt nặng.

Biến thiên phân tích. Có khoảng 100 phương pháp khác nhau được dùng để đo A1C. Các phương pháp phổ biến nhất là dùng kháng thể (xét nghiệm miễn dịch) hoặc sắc ký trao đổi cation (phổ biến nhất là sắc ký lỏng hiệu năng cao) để tách hemoglobin glycat (A1C) khỏi hemoglobin không glycat-hóa. Chương trình Tiêu chuẩn hóa Glycohemoglobin Quốc gia (NGSP) đã có công chuẩn hóa việc xét nghiệm A1C ở các phòng xét nghiệm, đặc biệt là (nhưng không riêng gì) ở Hoa Kỳ. NGSP đã cải thiện đáng kể hiệu năng của việc xét nghiệm A1C. Hiện tại, đại đa số (93%) các phòng xét nghiệm lâm sàng tham gia các cuộc điều tra của CAP đang sử dụng các phương pháp có CV giữa các phòng xét nghiệm $<5\%$. Một số phương pháp có CV nội tại thấp $<0,5\%$. Ngoài ra, Liên đoàn Hóa học Lâm sàng Quốc tế (IFCC) đã phát triển một phương pháp tham chiếu sử dụng trắc phổ khối (hoặc điện di mao dẫn) để đo A1C, nhằm tiến đến sự hài hòa quốc tế vì nó tạo thuận lợi cho việc truy nguyên đến một trị số đúng về mặt đo lường. Cần nói rằng phương pháp IFCC khá phức tạp về mặt kỹ thuật, tốn thời gian, đắt tiền, và không được thiết kế để sử dụng trong xét nghiệm thường qui.

Các biến thể hemoglobin ảnh hưởng đến một số phép đo A1C. Những biến thể thường gặp nhất là HbS, HbE, HbC, và HbD. Việc đo lường A1C không thích hợp trên các đối tượng đồng hợp tử HbS hoặc HbC, có HbSC hoặc bất kỳ biến thể nào khác làm thay đổi tuổi thọ hồng cầu. Tuy vậy, có thể đo đúng trên người đồng hợp tử HbS, HbE, HbC, hoặc HbD và trên người tăng HbF, miễn là dùng một kỹ thuật xét nghiệm thích hợp (Little RR & Sacks DB, 2009). Chỉ khoảng 4% trong số 3.378 phòng xét nghiệm lâm sàng tham gia điều tra GH2 (đo A1C) 2010 của CAP sử dụng các phương pháp mà trong đó HbAS hoặc HbAC gây can nhiễu có ý nghĩa. Ngoài ra, nếu xét nghiệm bệnh phẩm bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao, khi quan sát kỹ sắc ký đồ thường phát hiện những đỉnh khác thường do biến thể hemoglobin tạo ra. Nên xét đến sự hiện diện của một biến thể hemoglobin nếu A1C $>15\%$ hoặc nếu có một sự thay đổi lớn của A1C xảy ra khi thay đổi phương pháp xét nghiệm A1C (Bry L và cs, 2001). Trong những trường hợp như vậy, nên làm điện di hemoglobin. Cần nhấn mạnh rằng như mọi xét nghiệm khác, nên thăm dò những kết quả A1C không tương thích với biểu hiện lâm sàng.

Triển vọng

Mặc dù glucose (FPG và/hoặc OGTT) được dùng như “tiêu chuẩn vàng” để chẩn đoán tiểu đường từ nhiều năm nay, nhưng xét nghiệm glucose có một số khuyết điểm. Việc yêu cầu đối tượng phải nhịn ăn từ trước và ở thời điểm lấy máu là một bất tiện lớn. Tuy khả năng đo lường glucose đã được cải thiện, nhưng sự biến thiên sinh học cố hữu có thể tạo ra những sai biệt rất lớn trong mỗi cá thể và giữa các cá thể. Cùng với sự thiếu độ ổn định của mẫu thử, vốn khó khắc phục trong thực hành lâm sàng, những yếu tố này làm cho việc xét nghiệm glucose trở nên thiếu khả năng tái hiện.

Là số đo phản ánh trị số glucose huyết dài hạn, A1C thường được dùng để theo dõi sự kiểm soát đường huyết và hướng dẫn điều trị. Biến chứng vi mạch giảm có ý nghĩa với những trị số A1C thấp và

tính ổn định của mẫu thử, cùng với những ưu điểm khác (Bảng 3), đã khiến một số tổ chức khuyến dùng A1C để tầm soát và chẩn đoán tiểu đường. Ngày càng có nhiều bằng chứng gợi ý rằng trị số A1C có thể có những khác biệt theo chủng tộc, và ý nghĩa lâm sàng của hiện tượng này cần được xác định. Cần lưu ý là có một vài bệnh trạng không thể đo A1C, tuy vậy có thể đo đúng A1C trên đại đa số đối tượng. Sự hiểu biết các yếu tố ảnh hưởng đến trị số A1C và những điều kiện không nên dùng trị số này sẽ đem lại những kết quả đúng đắn và có ý nghĩa lâm sàng. Sự tiện lợi của việc lấy mẫu bất kỳ lúc nào mà không cần để ý đến tình trạng no hay đói có nhiều khả năng cho thấy đo A1C sẽ phát hiện được hàng triệu người bị tiểu đường nhưng chưa được chẩn đoán.

Theo David B. Sacks. Diabetes Care 2011, 34: 518-523