AGREEMENT BETWEEN TWO HBA1C ASSAY METHODS AND PREVALENCE OF HEMOGLOBIN VARIANTS IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS AT NGUYEN TRI PHUONG HOSPITAL

Nguyen Minh Ha[1,2], Huynh Thach Thao[2]

[1]*Center for Biomedical Testing and Research, Pham Ngoc Thach University of Medicine - 02 Duong Quang Trung, Hoa Hung Ward, Ho Chi Minh City, Vietnam*

[2]*Department of Laboratory Medicine, Nguyen Tri Phuong Hospital - 468 Nguyen Trai, An Dong Ward, Ho Chi Minh City, Vietnam*

Received: 30/05/2026
Reviced: 20/07/2026; Accepted: 09/09/2026

ABSTRACT

Objectives: (1) To compare the agreement between two HbA1c measurement methods (boronate affinity chromatography and ion-exchange HPLC – IE-HPLC) in type 2 diabetic patients; (2) To determine the prevalence of hemoglobin (Hb) variants and associated clinical factors.

Methods: A cross-sectional study of 557 type 2 diabetic patients at Nguyen Tri Phuong Hospital from April to October 2025. Each sample was simultaneously assayed by affinity chromatography (A1c Hb9210 Premier, Trinity) and IE-HPLC (Adams A1c HA8190V, Arkray). Hb variants were suggested by abnormal IE-HPLC chromatograms; confirmation by hemoglobin electrophoresis or genotyping is required for definitive identification. Bland-Altman analysis and Lin's Concordance Correlation Coefficient (CCC) assessed method agreement. Multivariable logistic regression identified factors associated with Hb variants.

Results: Mean age was 60.6 ± 10.5 years; 61.8% female. Affinity chromatography HbA1c (7.98 ± 2.09%) was significantly higher than IE-HPLC (7.79 ± 1.97%; difference: 0.193 ± 0.265%, $p < 0.001$), with Pearson $r = 0.9934$ and Lin's CCC = 0.9870. The 95% limits of agreement (LoA) were −0.326% to 0.712%. Hb variant prevalence was 2.5% (95% CI: 1.4%–4.2%); the LoA was notably wider in this subgroup (−0.612% to 0.993%). Univariable analysis showed higher glucose and HDL-c in the variant group; in the multivariable model (exploratory, EPV = 2), red blood cell count (RBC) was the only independent factor (OR = 3.272; 95% CI: 1.439–7.444; $p = 0.005$).

Conclusions: Both methods showed good overall agreement with a low systematic bias; IE-HPLC additionally enabled Hb variant screening. Elevated RBC may be a suggestive sign of Hb variant presence, requiring confirmation in studies with larger sample sizes. Abnormal IE-HPLC chromatograms should be flagged and communicated to clinicians to support accurate HbA1c interpretation.

Keywords: HbA1c; Bland-Altman; boronate affinity chromatography; ion-exchange HPLC; hemoglobin variants; type 2 diabetes mellitus.

*Corresponding author
Email: nguyenminhha@pnt.edu.vn **Phone**: (+84) 989212392 **DOI:** 10.52163/yhc.v67iCD14.6558

MỨC ĐỘ PHÙ HỢP GIỮA HAI PHƯƠNG PHÁP ĐỊNH LƯỢNG HBA1C VÀ TỶ LỆ BIẾN THỂ HEMOGLOBIN Ở NGƯỜI BỆNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TÍP 2 TẠI BỆNH VIỆN NGUYỄN TRI PHƯƠNG

Nguyễn Minh Hà[1,2], Huỳnh Thạch Thảo[2]

[1]*Trung tâm Xét nghiệm và Nghiên cứu Y sinh, Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch - 02 Dương Quang Trung, phường Hòa Hưng, thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam*

[2]*Khoa Xét nghiệm, Bệnh viện Nguyễn Tri Phương - 468 Nguyễn Trãi, Phường An Đông, thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam*

Ngày nhận bài: 30/05/2026
Ngày chỉnh sửa: 20/07/2026; Ngày duyệt đăng: 09/09/2026

TÓM TẮT

Mục tiêu: (1) So sánh mức độ phù hợp giữa hai phương pháp định lượng HbA1c (sắc ký ái lực boronat và sắc ký trao đổi ion – IE-HPLC) ở người bệnh đái tháo đường típ 2; (2) Xác định tỷ lệ biến thể hemoglobin (Hb) và khảo sát yếu tố lâm sàng liên quan.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu cắt ngang trên 557 người bệnh đái tháo đường típ 2 tại Bệnh viện Nguyễn Tri Phương từ 04 - 10/2025. Mỗi mẫu được định lượng HbA1c đồng thời bằng sắc ký ái lực (A1c Hb9210 Premier, Trinity) và IE-HPLC (Adams A1c HA8190V, Arkray). Biến thể Hb gợi ý qua sắc ký đồ IE-HPLC bất thường, cần xác nhận bằng điện di hemoglobin hoặc genotyping. Phân tích Bland-Altman và hệ số tương quan phù hợp Lin (CCC Lin) đánh giá mức độ phù hợp. Hồi quy logistic đa biến xác định yếu tố liên quan đến biến thể Hb.

Kết quả: Tuổi trung bình 60,6 ± 10,5 năm, nữ 61,8%. HbA1c sắc ký ái lực (7,98 ± 2,09%) cao hơn có ý nghĩa so với IE-HPLC (7,79 ± 1,97%; chênh lệch: 0,193 ± 0,265%, p < 0,001). Hệ số Pearson r = 0,9934 và CCC Lin = 0,9870. Giới hạn phù hợp 95% (LoA) tổng thể: −0,326% đến 0,712%. Tỷ lệ biến thể Hb là 2,5% (KTC 95%: 1,4%–4,2%); khoảng LoA ở nhóm này rộng hơn đáng kể (−0,612% đến 0,993%). Trong phân tích đơn biến, glucose và HDL-c cao hơn có ý nghĩa ở nhóm biến thể; trong mô hình đa biến (mang tính khám phá do EPV = 2), số lượng hồng cầu (RBC) là yếu tố duy nhất liên quan độc lập (OR = 3,272; KTC 95%: 1,439–7,444; p = 0,005).

Kết luận: Hai phương pháp sắc ký có mức độ phù hợp tốt nhưng vẫn tồn tại sai lệch hệ thống; IE-HPLC có ưu điểm sàng lọc biến thể Hb. RBC tăng có thể là dấu hiệu gợi ý sự hiện diện biến thể Hb, cần được xác nhận bằng nghiên cứu có cỡ mẫu lớn hơn. Sắc ký đồ IE-HPLC bất thường cần được ghi nhận và thông báo bác sĩ lâm sàng để hỗ trợ giải thích kết quả HbA1c chính xác hơn.

Từ khóa: HbA1c; Bland-Altman; sắc ký ái lực boronat; sắc ký trao đổi ion; biến thể hemoglobin; đái tháo đường típ 2.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Xét nghiệm định lượng HbA1c là công cụ thiết yếu trong chẩn đoán, theo dõi điều trị và tiên lượng biến chứng của bệnh đái tháo đường (ĐTĐ) [1]. Tuy nhiên, độ chính xác của xét nghiệm này có thể bị ảnh hưởng bởi các biến thể hemoglobin (Hb) cấu trúc [2, 3]. Hai kỹ thuật sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) phổ biến nhất để định lượng HbA1c là sắc ký trao đổi ion (IE-HPLC) và sắc ký ái lực boronat. IE-HPLC phân tách dựa trên điện tích và có thể đồng thời phát hiện biến thể Hb qua sắc ký đồ bất thường; sắc ký ái lực đo toàn bộ HbA1c glycat hóa dựa trên liên kết cis-diol với boronat, ít bị nhiễu bởi biến thể Hb nhưng không sàng lọc được chúng [3, 4].

Việt Nam nằm trong khu vực Đông Nam Á, nơi có tần suất lưu hành các biến thể Hb cấu trúc, đặc biệt HbE, thuộc hàng cao nhất thế giới [5]. Các biến thể Hb có thể ảnh hưởng khác nhau đến kết quả HbA1c tùy phương pháp xét nghiệm [2, 3]. Tại thành phố Hồ Chí Minh, chưa có nghiên cứu nào đánh giá đồng thời hai kỹ thuật HPLC trên quần thể bệnh nhân ĐTĐ típ 2 trong bối cảnh có thể tồn tại biến thể Hb. Bệnh viện Nguyễn Tri Phương là bệnh viện hạng 1 tại thành phố Hồ Chí Minh, tiếp nhận khoảng 5.000 bệnh nhân ĐTĐ/tháng với khoảng 2.100 xét nghiệm HbA1c/tháng (số liệu trung bình 6 tháng trước khi tiến hành nghiên cứu của Khoa Xét nghiệm), đồng thời vận hành song song cả hai hệ thống IE-HPLC và sắc ký ái lực. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm: (1) so sánh mức độ phù hợp giữa hai phương pháp định lượng HbA1c; và (2) xác định tỷ lệ biến thể Hb và khảo sát các yếu tố lâm sàng liên quan.

2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu và đối tượng

Nghiên cứu cắt ngang, thực hiện tại Khoa Xét nghiệm, Bệnh viện Nguyễn Tri Phương, từ tháng 04-10/2025.

Tiêu chuẩn nhận vào: người bệnh đã được chẩn đoán ĐTĐ típ 2 theo tiêu chuẩn ADA 2025 [1], trên 18 tuổi, có chỉ định xét nghiệm HbA1c tại bệnh viện, đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ: phụ nữ có thai hoặc cho con bú; mất máu cấp hoặc truyền máu trong vòng 3 tháng; các bệnh lý ảnh hưởng đến đời sống hồng cầu (thiếu G6PD, hemophilia, vốn là rối loạn đông máu được đưa vào tiêu chuẩn loại trừ do nguy cơ lấy máu, không phải do ảnh hưởng HbA1c); bệnh thận mạn và các bệnh lý đã chẩn đoán ảnh hưởng đến số lượng/chất lượng hồng cầu (thalassemia, đa hồng cầu, thiếu máu); sử dụng thuốc

*Tác giả liên hệ
Email: nguyenminhha@pnt.edu.vn **Điện thoại**: (+84) 989212392 **DOI:** 10.52163/yhc.v67iCD14.6558

ảnh hưởng đến hemoglobin và hồng cầu trong vòng 3 tháng; dữ liệu không đầy đủ. Tiêu chuẩn loại trừ nhắm vào bệnh lý ảnh hưởng tuổi thọ hồng cầu, không loại trừ biến thể Hb cấu trúc dị hợp tử không triệu chứng.

2.2. Cỡ mẫu

Cỡ mẫu cho mục tiêu chính được tính theo công thức paired t-test: với giả định khác biệt có ý nghĩa lâm sàng d = 0,5% HbA1c, độ lệch chuẩn hiệu số ước tính σd = 1% (theo dữ liệu thực nghiệm sơ bộ), power 80%, α = 0,05, cần tối thiểu n = 32 cặp. Đánh giá mức độ phù hợp được thực hiện qua phân tích Bland-Altman và CCC Lin, trong đó ngưỡng sai khác chấp nhận lâm sàng d = 0,5% HbA1c được dùng để diễn giải LoA, trình bày chi tiết tại mục 4.1. Cho mục tiêu ước tính tỷ lệ biến thể Hb: sử dụng công thức ước tính tỷ lệ một quần thể với p = 0,15 [10], Z = 1,96, d = 0,05, cần n = 196. Cỡ mẫu thực tế (n = 557) vượt xa yêu cầu tối thiểu của cả hai mục tiêu. Kỹ thuật chọn mẫu: thuận tiện, thu tiến cứu.

2.3. Quy trình thu thập dữ liệu và kiểm soát chất lượng

Mẫu máu tĩnh mạch được thu thập buổi sáng sau nhịn ăn ≥ 8 giờ, vào ống EDTA, bảo quản 2–8°C, chuyển đến phòng xét nghiệm trong vòng 2 giờ. Mỗi mẫu được xét nghiệm HbA1c lần lượt bằng sắc ký ái lực boronat (A1c Hb9210 Premier, Trinity Biotech) và IE-HPLC (Adams A1c HA8190V, Arkray) trong vòng 60 phút. Biến thể Hb được gợi ý qua sắc ký đồ IE-HPLC bất thường. Để xác định chính xác loại biến thể, cần xác nhận bằng điện di hemoglobin hoặc genotyping. Cả hai thiết bị được bảo trì, hiệu chuẩn và thực hiện nội kiểm, ngoại kiểm theo quy định phòng xét nghiệm. Dữ liệu lâm sàng, cận lâm sàng được thu thập hồi cứu từ hồ sơ bệnh án.

2.4. Phân tích thống kê

Dữ liệu nhập bằng EpiData, xử lý bằng phần mềm R. Biến định lượng mô tả bằng trung bình ± SD hoặc trung vị [IQR] nếu phân phối không chuẩn; biến định tính bằng tần số và tỷ lệ (%). Sử dụng Wilcoxon Signed-Rank test so sánh cặp đôi HbA1c; hệ số Pearson và Spearman đánh giá tương quan; phân tích Bland-Altman và CCC Lin đánh giá mức độ phù hợp, với diễn giải LoA dựa trên ngưỡng sai khác chấp nhận lâm sàng ±0,5% HbA1c. So sánh đặc điểm giữa nhóm có và không có biến thể Hb bằng Mann-Whitney U test (biến liên tục) và Fisher exact test (biến phân loại). Hồi quy logistic đa biến xác định yếu tố liên quan độc lập. Ngưỡng ý nghĩa thống kê: p < 0,05.

2.5. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học của Bệnh viện Nguyễn Tri Phương chấp thuận (số 1069/NTP-HĐĐĐ, ngày 28/04/2025).

3. KẾT QUẢ

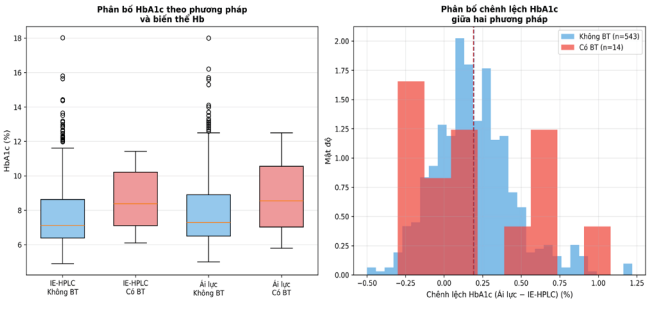
3.1. Đặc điểm chung của quần thể nghiên cứu

Tổng cộng 557 người bệnh ĐTĐ típ 2 đủ tiêu chuẩn được đưa vào phân tích (Bảng 1). Tuổi trung bình 60,6 ± 10,5 năm, đa số thuộc nhóm 60–69 tuổi (39,5%). Tỷ lệ nữ 61,8%, BMI trung bình 23,83 ± 3,41 kg/m^2. Tỷ lệ tăng huyết áp và rối loạn lipid máu lần lượt là 62,1% và 93,0%. HbA1c trung bình đo bằng IE-HPLC là 7,79 ± 1,97% và bằng sắc ký ái lực là 7,98 ± 2,09%; 42,0% bệnh nhân đạt mục tiêu HbA1c < 7%, trong khi 23,9% có HbA1c ≥ 9%. Hình 1 minh họa phân bố HbA1c theo phương pháp và theo nhóm biến thể Hb.

Bảng 1. Đặc điểm chung của quần thể nghiên cứu (n = 557)

Đặc điểm	Giá trị (TB ± SD)	n (%)
Tuổi (năm)	60,6 ± 10,5	
< 50 tuổi	—	71 (12,7%)
50 – 59 tuổi	—	156 (28,0%)
60 – 69 tuổi	—	220 (39,5%)
≥ 70 tuổi	—	110 (19,8%)
Giới nữ	—	344 (61,8%)
BMI (kg/m^2)	23,83 ± 3,41	
Thời gian mắc ĐTĐ, TB ± SD (năm)	5,3 ± 3,2	
Thời gian mắc ĐTĐ, trung vị [IQR] (năm)	6,0 [3,0 – 8,0]	
Tăng huyết áp	—	346 (62,1%)
Rối loạn lipid máu	—	518 (93,0%)
Glucose (mmol/L)	7,81 ± 3,07	
RBC (T/L)	4,67 ± 0,56	
Hb (g/L)	135,11 ± 14,84	
HbA1c IE-HPLC (%), TB ± SD	7,79 ± 1,97	
HbA1c sắc ký ái lực (%), TB ± SD	7,98 ± 2,09	
HbA1c < 7% (đạt mục tiêu)	—	234 (42,0%)
HbA1c 7 – 8,9%	—	190 (34,1%)
HbA1c ≥ 9%	—	133 (23,9%)

TB: trung bình; SD: độ lệch chuẩn; IQR: khoảng tứ phân vị; RBC: số lượng hồng cầu; Hb: hemoglobin; IE-HPLC: sắc ký trao đổi ion. Trung vị thời gian mắc ĐTĐ > trung bình phản ánh phân phối lệch trái nhẹ (skewness = −0,32).



Hình 1. Phân bố HbA1c theo phương pháp và nhóm biến thể Hb

(trái: boxplot; phải: histogram chênh lệch giữa hai phương pháp). BT: biến thể; IE-HPLC: sắc ký trao đổi ion.

3.2. Tỷ lệ biến thể Hb và đặc điểm nhóm có biến thể Hb

Có 14/557 trường hợp (2,5%; KTC 95%: 1,4%–4,2%) được phát hiện có biến thể Hb qua sắc ký đồ IE-HPLC bất thường. Bảng 2 trình bày các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng được so sánh giữa hai nhóm (tất cả biến số đều được phân tích; Bảng 2 chỉ trình bày các biến có khác biệt ý nghĩa thống kê và biến kết cục HbA1c; các biến còn lại bao gồm tuổi, giới, BMI, thời gian mắc ĐTĐ, tăng huyết áp, rối loạn lipid máu, creatinin, eGFR, cholesterol toàn phần, LDL-c, triglycerid và Hb không có sự khác biệt có ý nghĩa).

Bảng 2. So sánh một số đặc điểm giữa nhóm có và không có biến thể Hb

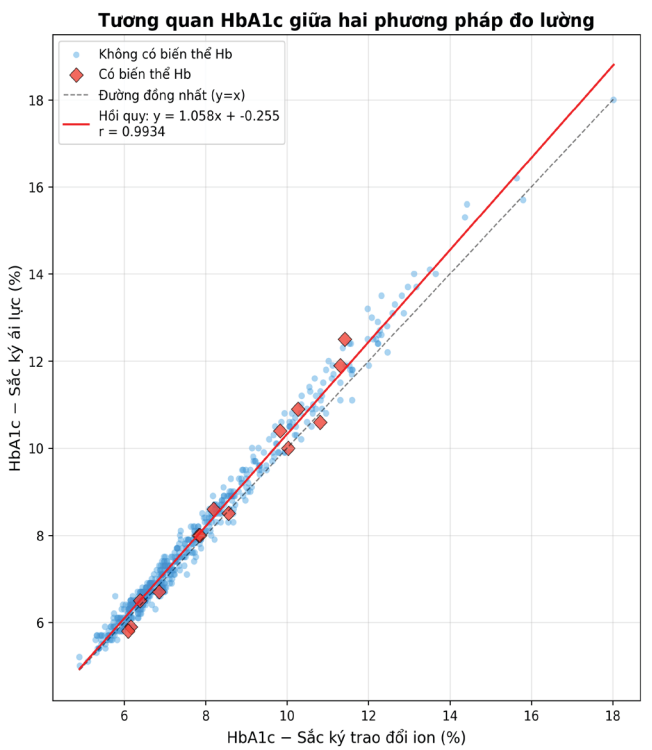
Đặc điểm	Có biến thể (n=14)	Không biến thể (n=543)	p	Kiểm định
Glucose (mmol/L)	8,94 ± 2,96	7,78 ± 3,07	0,034*	Mann-W
HDL-c (mmol/L)	1,37 ± 0,35	1,18 ± 0,26	0,020*	Mann-W
RBC (T/L)	5,03 ± 0,51	4,66 ± 0,55	0,009*	Mann-W
Hb (g/L)	130,21 ± 14,43	135,24 ± 14,84	0,186	Mann-W
HbA1c IE-HPLC (%)	8,69 ± 1,92	7,76 ± 1,96	0,063	Mann-W
HbA1c ái lực (%)	8,88 ± 2,21	7,96 ± 2,09	0,104	Mann-W

*p < 0,05. Mann-W: Mann-Whitney U. RBC: số lượng hồng cầu; Hb: hemoglobin.

3.3. So sánh HbA1c giữa hai phương pháp

Trên toàn bộ 557 bệnh nhân, sắc ký ái lực cho kết quả HbA1c cao hơn IE-HPLC có ý nghĩa thống kê (chênh lệch: 0,193 ± 0,265%, p < 0,001), với hệ số tương quan Pearson r = 0,9934. Lưu ý rằng tương quan cao không đồng nghĩa với mức độ phù hợp tốt giữa hai phương pháp; trọng tâm đánh giá agreement là bias và LoA từ phân tích Bland-Altman và CCC Lin. Hình 2 biểu diễn tương quan giữa hai phương pháp, phân biệt nhóm có và không có biến thể Hb. CCC Lin tổng thể đạt 0,9870. Giới hạn phù hợp 95% (LoA) tổng thể: −0,326% đến 0,712% trong đó giới hạn dưới nằm trong ngưỡng sai khác chấp nhận lâm sàng ±0,5% HbA1c, còn giới hạn trên 0,712% vượt nhẹ, gợi ý hai phương pháp có thể thay thế nhau trên đa số bệnh nhân nhưng cần thận trọng khi áp dụng ở mức cá thể (Bảng 3). Phân tích Bland-Altman theo nhóm biến thể Hb được minh họa trong Hình 3.

Ở nhóm có biến thể Hb (n = 14), chênh lệch tương tự (0,191%) nhưng không đạt ý nghĩa thống kê (p = 0,217) do cỡ mẫu nhỏ (công suất ước tính ~20–25%), phản ánh không đủ dữ liệu để kết luận chứ không phải hai phương pháp phù hợp tốt hơn. Khoảng LoA ở nhóm này rộng hơn đáng kể (−0,612% đến 0,993%, biên độ 1,605%) so với nhóm không có biến thể (−0,318% đến 0,704%, biên độ 1,022%). Phân tích phân nhóm với n = 14 mang tính mô tả thuần túy, ước lượng LoA không ổn định và chỉ nên diễn giải là tín hiệu khám phá.

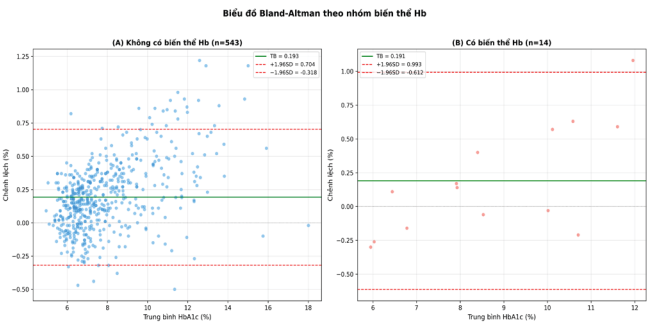


Hình 2. Tương quan HbA1c giữa sắc ký ái lực và sắc ký trao đổi ion (n = 557). Điểm đỏ (◆): nhóm có biến thể Hb (n = 14); điểm xanh (●): nhóm không có biến thể Hb (n = 543). Đường đứt nét: đường đồng nhất (y = x); đường liền nét đỏ: đường hồi quy (r = 0,9934).

Bảng 3. So sánh HbA1c và phân tích Bland-Altman giữa hai phương pháp

Nhóm	IE-HPLC (TB±SD)	Ái lực (TB±SD)	Chênh lệch (Bias)	LoA 95%	CCC Lin
Tổng thể (n=557)	7,79 ± 1,97	7,98 ± 2,09	0,193 ± 0,265*	−0,326 đến 0,712	0,9870
Có biến thể (n=14)	8,69 ± 1,92	8,88 ± 2,21	0,191 ± 0,409†	−0,612 đến 0,993	0,9763
Không biến thể (n=543)	7,76 ± 1,96	7,96 ± 2,09	0,193 ± 0,261*	−0,318 đến 0,704	0,9872

*p < 0,001; †p = 0,217 (Wilcoxon Signed-Rank). Giá trị p = 0,217 phản ánh công suất thấp (n = 14, EPV~20–25%), không nên diễn giải là bằng chứng phù hợp tốt. Chênh lệch = Ái lực − IE-HPLC. LoA: Limits of Agreement; CCC Lin: Lin's Concordance Correlation Coefficient.



Hình 3. Biểu đồ Bland-Altman theo nhóm biến thể Hb.

(A) Nhóm không có biến thể Hb (n = 543): bias = 0,193%, LoA −0,318% đến 0,704%. (B) Nhóm có biến thể Hb (n = 14): LoA rộng hơn đáng kể, −0,612% đến 0,993%.

3.4. Yếu tố liên quan đến biến thể Hb

Trong phân tích đơn biến, glucose (OR = 1,148; p = 0,034), HDL-c (OR = 7,621; p = 0,020) và RBC (OR = 3,272; p = 0,009) có mối liên quan có ý nghĩa với biến thể Hb. Mô hình hồi quy logistic đa biến được xây dựng với 7 biến dự đoán (tuổi, giới, BMI, glucose, Hb, RBC, thời gian mắc ĐTĐ) được chọn dựa trên ý nghĩa lâm sàng và kết quả phân tích đơn biến. Chỉ có 14 trường hợp có biến thể Hb và 7 biến dự đoán, tỷ lệ sự kiện trên biến (EPV = 2) thấp hơn nhiều so với ngưỡng khuyến nghị EPV ≥ 10.

Trong mô hình đa biến, số lượng hồng cầu (RBC) là yếu tố duy nhất có mối liên quan độc lập có ý nghĩa thống kê với biến thể Hb (OR = 3,272; KTC 95%: 1,439–7,444; p = 0,005), nghĩa là khi RBC tăng 1 T/L, nguy cơ có biến thể Hb tăng gấp 3,27 lần sau khi hiệu chỉnh các biến còn lại. Do EPV = 2, kết quả này mang tính thăm dò sơ bộ và cần được xác nhận trong nghiên cứu có cỡ mẫu nhóm biến thể Hb lớn hơn. Glucose và HDL-c không còn có ý nghĩa trong mô hình đa biến sau khi hiệu chỉnh RBC.

4. BÀN LUẬN

4.1. Mức độ phù hợp giữa hai phương pháp

Nghiên cứu ghi nhận sắc ký ái lực boronat cho kết quả HbA1c cao hơn IE-HPLC một cách có hệ thống (bias = 0,193%). Sự khác biệt này phù hợp với nguyên lý hoạt động: sắc ký ái lực đo toàn bộ glycated Hb kể cả labile fraction, trong khi IE-HPLC chỉ phân tách phân đoạn HbA1c ổn định theo điện tích [3, 4]. Kết quả nhất quán với ghi nhận của Vũ Đình Trung và cs (2022) tại Cần Thơ và tổng quan của Yadav và Kumar Mandal (2023) [3, 6].

Hệ số CCC Lin tổng thể 0,9870 đạt mức phù hợp tốt theo tiêu chí của Lin (1989) [7]. Khoảng LoA tổng thể (−0,326% đến 0,712%) được đối chiếu với ngưỡng sai khác chấp nhận lâm sàng ±0,5% HbA1c: giới hạn dưới nằm trong ngưỡng, còn giới hạn trên 0,712% vượt nhẹ. Điều này gợi ý hai phương pháp có thể thay thế nhau trên đa số bệnh nhân, nhưng

cần thận trọng ở mức cá thể, đặc biệt quanh các ngưỡng quyết định lâm sàng 7% và 9%. Về tương quan, r = 0,9934 chỉ phản ánh mức độ đồng biến tuyến tính, không đánh giá độ tương đồng (agreement), và không nên dùng làm bằng chứng chính để kết luận về khả năng thay thế nhau giữa hai phương pháp. Do đó, Bland-Altman và CCC Lin được sử dụng là công cụ chính trong nghiên cứu này [7].

Khoảng LoA ở nhóm có biến thể Hb rộng gần gấp 1,6 lần so với nhóm không có biến thể. Điều này phản ánh cơ chế ảnh hưởng khác nhau của biến thể lên từng phương pháp: IE-HPLC dễ bị nhiễu sắc ký khi biến thể đồng rửa giải với HbA1c, trong khi sắc ký ái lực ít bị ảnh hưởng hơn [2, 3]. Tuy nhiên, sự thay đổi này không theo một chiều nhất định, ở mức cá thể, biến thể Hb có thể làm IE-HPLC cho kết quả cao hoặc thấp hơn sắc ký ái lực tùy loại biến thể, phù hợp với nhận xét của Rohlfing và cs (2016) và Mitchai và cs (2021) [2, 8]. Về thực hành, IE-HPLC có lợi thế kép: vừa định lượng HbA1c, vừa sàng lọc biến thể Hb qua sắc ký đồ bất thường, tuy nhiên không thể xác định chắc chắn loại biến thể nếu không có xác nhận bằng điện di hemoglobin hoặc genotyping. Đây là chức năng sắc ký ái lực không thể đảm nhận.

4.2. Tỷ lệ biến thể Hb và yếu tố liên quan

Tỷ lệ biến thể Hb 2,5% thấp hơn so với các nghiên cứu được thực hiện trên quần thể đã chọn lọc mang gen hemoglobinopathy [9, 10], điều này hợp lý vì quần thể của chúng tôi là bệnh nhân ĐTĐ típ 2 nói chung, với tiêu chuẩn loại trừ đã loại đi các bệnh nhân thalassemia và thiếu máu đã chẩn đoán. Tuy nhiên, ước tính khoảng 52 trường hợp/tháng (2,5% × 2.100 xét nghiệm/tháng) là con số có ý nghĩa thực hành tại bệnh viện.

RBC tăng là yếu tố lâm sàng duy nhất liên quan độc lập đến biến thể Hb, có cơ sở sinh học: các biến thể Hb phổ biến ở Đông Nam Á (đặc biệt HbE trait) thường đi kèm hồng cầu nhỏ nhược sắc và tăng bù số lượng hồng cầu [8, 9]. Sự khác biệt về RBC mà không kèm khác biệt có ý nghĩa về Hb (p = 0,186) phản ánh bức tranh huyết học đặc trưng của biến thể Hb dị hợp tử không triệu chứng, trong đó số lượng hồng cầu tăng bù trừ nhưng tổng lượng Hb duy trì gần mức bình thường. Bức tranh huyết học đặc trưng này (RBC tăng kết hợp Hb bình thường thấp, p = 0,086) là tín hiệu cảnh báo hữu ích trong thực hành lâm sàng.

Glucose cao hơn ở nhóm có biến thể Hb (p = 0,034) có thể phản ánh tình trạng kiểm soát đường huyết kém hơn, hoặc liên quan đến khả năng HbA1c bị sai lệch thấp giả do biến thể, dẫn đến điều chỉnh thuốc không đầy đủ. Tuy nhiên, đây là mối liên hệ sinh học giả thuyết và nghiên cứu cắt ngang của chúng tôi không có đủ dữ liệu để xác nhận chuỗi nhân quả này. Về HDL-c cao hơn ở nhóm biến thể (p = 0,020), đây là phát hiện chưa có giải thích sinh học rõ ràng trong y văn: mối liên quan giữa biến thể Hb cấu trúc và chuyển hóa lipid chưa được thiết lập. Nhiều khả năng nhất đây là sai lệch ngẫu nhiên do cỡ mẫu nhỏ (n = 14); khoảng tin cậy rộng của ước lượng phản ánh sự bất định lớn. Phát hiện này cần được xác nhận trong nghiên cứu có cỡ mẫu lớn hơn với kiểm soát tốt hơn các yếu tố gây nhiễu.

4.3. Hạn chế

Nghiên cứu có một số hạn chế. Thứ nhất, chọn mẫu thuận tiện có thể gây sai lệch chọn mẫu. Thứ hai, cỡ mẫu nhóm biến thể Hb nhỏ (n = 14) hạn chế công suất thống kê cho phân tích phân nhóm; mô hình logistic đa biến với EPV = 2 thấp hơn nhiều so với ngưỡng EPV ≥ 10, dẫn đến nguy cơ overfitting cao, do đó kết quả OR của RBC mang tính thăm dò sơ bộ và cần được xác nhận trong nghiên cứu có ít nhất 100 trường hợp biến thể Hb. Thứ ba, chỉ sử dụng IE-HPLC để phát hiện biến thể Hb mà không có xác nhận phân tử, có thể bỏ sót một số biến thể hiếm và không xác định được loại biến thể cụ thể. Thứ tư, thiết kế cắt ngang không cho phép đánh giá quan hệ nhân quả. Thứ năm, sự phân tán của khoảng LoA có thể bị ảnh hưởng bởi tỷ lệ bệnh nhân có HbA1c cao, và phân tích phân nhóm biến thể Hb (n = 14) mang tính mô tả thuần túy, chỉ có giá trị khám phá. Kết quả cần thận trọng khi ngoại suy kết quả sang quần thể có mức độ kiểm soát đường huyết khác.

4.4. Hướng nghiên cứu tiếp theo

Nghiên cứu tiếp theo cần tăng cỡ mẫu nhóm biến thể Hb, kết hợp xác nhận bằng phương pháp phân tử để xác định chính xác loại biến thể và phân tích ảnh hưởng của từng loại lên kết quả HbA1c theo từng phương pháp đo. Mở rộng sang thiết kế đa trung tâm hoặc bổ sung quần thể không ĐTĐ sẽ cung cấp bức tranh toàn diện hơn về tỷ lệ biến thể Hb trong cộng đồng tại Việt Nam.

5. KẾT LUẬN

Trên 557 người bệnh ĐTĐ típ 2 tại Bệnh viện Nguyễn Tri Phương, sắc ký ái lực boronat và sắc ký trao đổi ion có mức độ phù hợp tốt (CCC Lin = 0,9870), sai lệch hệ thống 0,193%. IE-HPLC có thêm ưu điểm sàng lọc gợi ý biến thể Hb qua sắc ký đồ, tuy nhiên kết quả cần xác nhận bằng điện di hemoglobin hoặc genotyping để xác định loại biến thể. Tỷ lệ biến thể Hb là 2,5% và làm tăng sự phân tán kết quả giữa hai phương pháp. Trong phân tích đơn biến, glucose và HDL-c cao hơn ở nhóm biến thể; trong mô hình đa biến thăm dò, RBC là tín hiệu gợi ý mạnh nhất, song kết quả mang tính sơ bộ do EPV thấp và cần được xác nhận trong nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn. RBC tăng có thể là dấu hiệu gợi ý sự hiện diện biến thể Hb. Sắc ký đồ IE-HPLC bất thường cần được ghi nhận và thông báo bác sĩ lâm sàng để hỗ trợ giải thích kết quả HbA1c chính xác hơn.

6. TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2025. Diabetes Care. 2025;48(Suppl 1):S27-S49. doi: 10.2337/dc25-S002

[2] Rohlfing C, Hanson S, Weykamp C, et al. Effects of hemoglobin C, D, E and S traits on measurements of hemoglobin A1c by twelve methods. Clin Chim Acta. 2016;455:80-83. doi: 10.1016/j.cca.2016.01.031

[3] Yadav N, Kumar Mandal A. Interference of hemoglobin variants in HbA1c quantification. Clin Chim Acta. 2023;539:55-65. doi: 10.1016/j.cca.2022.11.031

[4] English E, Lenters-Westra E. HbA1c method performance: The great success story of global standardization. Crit Rev Clin Lab Sci. 2018;55(6):408-419. doi: 10.1080/10408363.2018.1480591

[5] Fucharoen S, Winichagoon P. Haemoglobinopathies in Southeast Asia. Indian J Med Res. 2011;134(4):498-506. PMID: 22089614

[6] Vũ ĐT, Lê THM, Nguyễn AT, et al. Sắc ký lỏng hiệu năng cao và điện di mao quản trong định lượng HbA1c trên mẫu máu bệnh hemoglobin. Tạp chí Y Dược học Cần Thơ. 2022;(51):82-89.

[7] Lin LI. A concordance correlation coefficient to evaluate reproducibility. Biometrics. 1989;45(1):255-268. PMID: 2720055. doi: 10.2307/2532051. PMID: 2720055

[8] Mitchai M, Suwansaksri N, Seanseeha S, et al. Misleading HbA1c Measurement in Diabetic Patients with Hemoglobin Variants. Med Sci. 2021;9(2):43. doi: 10.3390/medsci9020043

[9] Pratumvinit B, Reesukumal K, Hanyongyuth S, et al. Hemoglobin A1c Levels Are Slightly but Significantly Lower in Normoglycemic Subjects With the Hemoglobin E Phenotype. Ann Lab Med. 2019;39(2):209-213. doi: 10.3343/alm.2019.39.2.209

[10] Phạm Thị Xinh, Ngô Thị Huệ, Ngô Ngọc Hương, et al. Phổ đột biến gen HBB ở người bệnh và người mang gen β-thalassemia tại miền Nam Việt Nam. Tạp chí Y học Việt Nam. 2022;515(1):120-125.