

# **Correlation of Fasting Plasma Glucose, Hemoglobin A1c and Estimated Average Glucose Levels in Diabetic Patients with Abnormal Hemoglobin in Sirindhorn Hospital**

Supattra Buangam and Thaval Rerksngarm\*

*Department of Medical Technology, Faculty of Allied Health Sciences, Thammasat University,  
Rangsit Campus, Pathum Thani Province, Thailand*

## **Abstract**

Fasting plasma glucose (FPG) and hemoglobin A1c (HbA1c) are laboratory tests for diabetic diagnosis and monitoring of diabetic control. HbA1c value is also used for estimating average glucose levels (eAG) in diabetic patients. However, HbA1c assay may be unreliable due to interference by abnormal hemoglobin or thalassemia. The objectives of this research were to study the correlation of FPG, HbA1c and eAG in diabetic patient with abnormal hemoglobin, and to study the effect of abnormal hemoglobin on detection of HbA1c. In this study, FPG and HbA1c, which were assayed using both ion exchange HPLC and turbidimetric inhibition immunoassay, showed significantly high correlation in diabetic patients with abnormal hemoglobin. However, eAG levels calculated from HbA1c values were significantly higher than FPG levels. Moreover, HbA1c assay by ion exchange HPLC was interfered by HbE. Therefore, this interference should be concerned for HbA1c assay in diabetic patients with HbE.

**Keywords:** HbA1c, Estimated average glucose, Diabetes mellitus, Thalassemia

---

\*Corresponding author E-mail address: thaval9@yahoo.com

# ความสัมพันธ์ระหว่างค่าน้ำตาลในพลาสมาหลังงดอาหาร ค่าน้ำตาลสะสมในเลือด และค่าประมาณการน้ำตาลในเลือด ในผู้ป่วยเบาหวานที่มีฮีโมโกลบินผิดปกติของโรงพยาบาลสิรินธร

สุภัทตรา บัวงาม และ ถวัลย์ ฤกษ์งาม\*

ภาควิชาเทคนิคการแพทย์ คณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ศูนย์รังสิต จังหวัดปทุมธานี

## บทคัดย่อ

ค่าน้ำตาลในพลาสมาหลังงดอาหาร (fasting plasma glucose (FPG)) และค่าน้ำตาลสะสมในเลือด (hemoglobin A1c (HbA1c)) เป็นการทดสอบเพื่อวินิจฉัยและติดตามผลการควบคุมน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยเบาหวาน ค่า HbA1c สามารถนำมาคำนวณหาค่าประมาณการน้ำตาลในเลือด (estimated average glucose (eAG)) เพื่อประเมินผลการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดในช่วง 2-3 เดือนที่ผ่านมา อย่างไรก็ตามการวิเคราะห์ HbA1c ยังมีความคลาดเคลื่อนจากผลกระทบของฮีโมโกลบินผิดปกติและธาตุซีเมีย การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างค่า FPG, HbA1c และ eAG ในเลือด และผลกระทบของฮีโมโกลบินผิดปกติต่อการตรวจวัดค่า HbA1c ในผู้ป่วยเบาหวานที่มีฮีโมโกลบินผิดปกติ พบว่า FPG, HbA1c รวมทั้ง eAG มีความสัมพันธ์กันในระดับสูงในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานที่มีฮีโมโกลบินผิดปกติ เมื่อวิเคราะห์ทั้งด้วยหลักการ ion exchange HPLC และ turbidimetric inhibition immunoassay แต่ eAG ที่คำนวณจาก HbA1c ยังมีค่าเฉลี่ยสูงกว่า FPG อย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ยังพบว่า HbE มีผลกระทบต่อการตรวจ HbA1c โดยหลักการ ion exchange HPLC ทำให้ผลตรวจยังมีข้อจำกัดในการนำมาใช้กรณีผู้ป่วยเบาหวานที่มีฮีโมโกลบินผิดปกติโดยเฉพาะ HbE

คำสำคัญ: ค่าน้ำตาลสะสมในเลือด ค่าประมาณการน้ำตาลในเลือด เบาหวาน ธาตุซีเมีย

---

\*ผู้รับผิดชอบบทความ E-mail address: thaval9@yahoo.com

รับบทความ: 10 กันยายน 2561

แก้ไขบทความ: 24 พฤศจิกายน 2561

รับตีพิมพ์บทความ: 16 มกราคม 2562

## บทนำ

สมาคมโรคเบาหวานแห่งประเทศไทยสหรัฐอเมริกา (American Diabetes Association; ADA) ได้แนะนำการตรวจค่าน้ำตาลสะสมในเลือดหรือฮีโมโกลบินเอวันซี (HbA1c) เพื่อใช้ในการวินิจฉัยเบาหวาน โดยระดับ HbA1c มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 6.5 ให้วินิจฉัยว่าเป็นเบาหวาน<sup>(1)</sup> HbA1c เป็นฮีโมโกลบินที่มีโมเลกุลของน้ำตาลกลูโคสจับอยู่ที่ส่วน N-terminal ของกรดอะมิโนวาลีนของสายบีตาโกลบิน<sup>(2)</sup> ซึ่งสะท้อนผลการควบคุมระดับน้ำตาลตลอดช่วงเวลา 2-3 เดือนที่ผ่านมา<sup>(3)</sup> Nathan D.M. และคณะ<sup>(4)</sup> ได้รายงานการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างค่า HbA1c กับค่าประมาณการน้ำตาลในเลือด (estimated average glucose, eAG) แสดงเป็นสมการความสัมพันธ์  $eAG \text{ (mg/dL)} = (28.7 \times \text{HbA1c}) - 46.7$  ซึ่ง ADA ได้แนะนำให้ใช้สมการนี้เพื่อคำนวณค่า eAG จาก HbA1c เพื่อประกอบการประเมินผลกรณีที่ผล HbA1c และ FPG ไม่สอดคล้องกัน<sup>(5)</sup>

แม้ว่าวิธีวิเคราะห์ HbA1c ที่นำมาใช้ในห้องปฏิบัติการในปัจจุบันจะเป็นวิธีที่ได้รับการรับรองจาก National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) และสอบกลับไปยัง The Diabetes Control and Complication Program (DCCT) reference assay ได้<sup>(6, 7)</sup> แต่ NGSP ได้รายงานการรบกวนวิธีวิเคราะห์เหล่านี้โดยฮีโมโกลบิน (hemoglobin, Hb) ผิดปกติหลายชนิด เช่น HbC, HbD, HbE, HbS นอกจากนี้ NGSP ยังได้รายงานระดับ HbF ที่สูงมาก และ carbamylated Hb ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของฮีโมโกลบินที่พบในผู้ป่วยไตวายสามารถรบกวนการวิเคราะห์ HbA1c หลายวิธี<sup>(8)</sup> HbE ซึ่งเป็นฮีโมโกลบินที่พบมากในประเทศไทยสามารถรบกวนการวิเคราะห์ HbA1c โดยหลักการ ion exchange high-performance liquid chro-

matography (ion exchange HPLC) ซึ่งเป็นหลักการที่อาศัยความแตกต่างด้านประจุในการตรวจ HbA1c โดย HbE ส่งผลให้ผลตรวจ HbA1c ลดต่ำลง<sup>(9)</sup> HbF ที่พบเพิ่มขึ้นในผู้ที่มียืนธาลัสซีเมียชนิดเบต้า จะรบกวนการวิเคราะห์ที่ใช้หลักการ immunoassay ซึ่งอาศัยความแตกต่างด้านโครงสร้างของฮีโมโกลบิน<sup>(8)</sup> เป็นต้น ในประเทศไทยมีฮีโมโกลบินผิดปกติไม่น้อยกว่า 20 ชนิด<sup>(10)</sup> และมีความหลากหลายของชนิดธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินผิดปกติที่ตรวจพบได้ทั้งชนิดและปริมาณซึ่งรบกวนการตรวจวัด HbA1c ได้เช่นเดียวกัน<sup>(11, 12)</sup> ดังนั้นเพื่อเฝ้าติดตามผลการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดในผู้ป่วยเบาหวานและสื่อให้ผู้ป่วยเข้าใจเป้าหมายของการควบคุมระดับน้ำตาลและแปลผลการควบคุมได้ดียิ่งขึ้น ในปี พ.ศ. 2550 ADA จึงได้แนะนำให้ใช้ค่า FPG และ HbA1c ในการติดตามควบคุมน้ำตาลในผู้ป่วยเบาหวาน ซึ่งต่อมา ADA รวมทั้งสมาพันธ์เบาหวานนานาชาติ (The International Diabetes Federation, IDF) และ วิทยาลัยแพทย์โรคต่อมไร้ท่อแห่งประเทศไทย (American College of Endocrinology, ACE) ได้แนะนำให้ใช้ค่า HbA1c ในการวินิจฉัยโรคเบาหวาน และใช้ค่า eAG ในการรายงานผลร่วมกัน<sup>(4, 5)</sup> แต่ในประเทศไทยยังไม่มีคำแนะนำให้ใช้ เนื่องจากมีความชุกของผู้ป่วยพาหะธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินผิดปกติจำนวนมาก<sup>(13)</sup>

โรงพยาบาลสิรินธร สำนักงานแพทย์กรุงเทพมหานคร มีผู้ป่วยเข้ารับการตรวจ FPG และ HbA1c เพื่อวินิจฉัยและติดตามผลการรักษาและควบคุมโรคเบาหวานปีละประมาณ 6,000 ราย ซึ่งมีผู้ป่วยโรคเบาหวานที่มีฮีโมโกลบินผิดปกติรวมอยู่ด้วยเพื่อให้ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการมีประโยชน์ต่อการตรวจวินิจฉัยและรักษาผู้ป่วยเบาหวาน การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างค่า FPG

และ HbA1c รวมทั้ง eAG ในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานที่มีฮีโมโกลบินปกติและผิดปกติที่มาตรวจรักษาโรคเบาหวาน ณ โรงพยาบาลสิรินธร เปรียบเทียบกับผลตรวจจากผู้ที่ไม่ได้ป่วยเป็นโรคเบาหวานที่มีฮีโมโกลบินปกติและผิดปกติ รวมทั้งศึกษาผลกระทบของธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินผิดปกติต่อการตรวจวัด HbA1c ด้วยหลักการ ion exchange HPLC ซึ่งเป็นหลักการที่ห้องปฏิบัติการใช้บริการตรวจวิเคราะห์อยู่ในปัจจุบัน โดยเปรียบเทียบกับการวิเคราะห์ด้วยหลักการ turbidimetric inhibition immunoassay (immunoassay)

### วัสดุและวิธีการ

การศึกษานี้ผ่านความเห็นชอบจากคณะกรรมการการจริยธรรมการวิจัยในคนของมหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ชุดที่ 3 รหัสโครงการวิจัยที่ 161/2559

### ตัวอย่างผู้ป่วย

ใช้ตัวอย่างเลือด NaF และ EDTA ชนิดละ 453 ตัวอย่าง จากผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาที่โรงพยาบาลสิรินธร สำนักการแพทย์ กรุงเทพมหานคร โดยแบ่งเป็น 4 กลุ่ม คือ กลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยเบาหวานที่มีชนิดฮีโมโกลบิน (hemoglobin, Hb) ปกติ กลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยเบาหวานที่มีชนิดฮีโมโกลบินผิดปกติ กลุ่มตัวอย่างผู้ที่ไม่ได้เป็นโรคเบาหวานที่มีชนิดฮีโมโกลบินปกติ (กลุ่มคนปกติ) และกลุ่มตัวอย่างผู้ที่ไม่ได้เป็นโรคเบาหวานแต่มีชนิดฮีโมโกลบินผิดปกติ

กลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยเบาหวานทั้งหมด จำนวน 213 ราย เป็นผู้ป่วยเบาหวานที่มีชนิดฮีโมโกลบินปกติ 96 ตัวอย่าง (โดยใช้เกณฑ์พิจารณา Hb type A2A, HbA2 = 2.5-3.5 % และ MCV > 80 fL) และผู้ป่วยเบาหวานที่มีฮีโมโกลบินผิดปกติ 117 ตัวอย่าง ซึ่งประกอบด้วยผู้ป่วยที่เป็น HbE heterozygote (Hb EA) 52 ราย HbE homozygote (Hb EE)

6 ราย  $\beta$ -thalassemia trait (Hb type A2A, HbA2 > 3.5 % และ MCV < 80 fL) 11 ราย  $\alpha$ -thalassemia trait (Hb type A2A, HbA2 < 3.0 % และ MCV < 80 fL) 42 ราย Hb Constant Spring trait (Hb CSA2A) 3 ราย Hb CSEA Bart's disease 1 ราย และ Hb EABart's disease 2 ราย) กลุ่มตัวอย่างผู้ที่ไม่ได้เป็นโรคเบาหวานจำนวน 240 ราย เป็นผู้ป่วยที่มีฮีโมโกลบินปกติ (โดยใช้เกณฑ์พิจารณา เพศหญิง Hb > 12 g/dL เพศชาย Hb > 13 g/dL มี Hb type A2A, HbA2 = 2.5-3.5 % และ MCV > 80 fL) 120 ตัวอย่าง ผู้ที่มีฮีโมโกลบินผิดปกติอีก 120 ตัวอย่าง ซึ่งประกอบด้วยผู้ที่เป็น HbE heterozygote (Hb EA) 70 ราย HbE homozygote (Hb EE) 9 ราย  $\beta$ -thalassemia trait (Hb type A2A, HbA2 > 3.5 % และ MCV < 80 fL) 5 ราย  $\alpha$ -thalassemia trait (Hb type A2A, HbA2 < 3.0 % และ MCV < 80 fL) 20 ราย Hb Constant Spring trait (Hb CSA2A) 8 ราย Hb CSEABart's disease 2 ราย และ Hb EABart's disease 2 ราย EFBart's disease 3 ราย และ  $\beta$ -thalassemia / HbE (Hb EF) 1 ราย (Table 1)

### การวิเคราะห์ตัวอย่างเลือด

ตัวอย่างเลือด NaF นำมาตรวจวัดค่า fasting plasma glucose (FPG) ด้วยหลักการวิเคราะห์โดยเอนไซม์ hexokinase (HK) (Cobas c501 analyzer, Roche Diagnostics, ประเทศเยอรมนี) ส่วนตัวอย่างเลือด EDTA นำมาตรวจวัดค่าน้ำตาลสะสมในเลือด (HbA1c) ด้วยเครื่องวิเคราะห์ที่มีหลักการแตกต่างกัน 2 หลักการได้แก่ ion exchange HPLC (Adams-A1c HA8180, Arkray Clinical Diagnostics, ประเทศสหรัฐอเมริกา) และ turbidimetric inhibition immunoassay (AU480 analyzer, Beckman Coulter, ประเทศสหรัฐอเมริกา)

**Table 1** Data of samples showing the FPG (mean  $\pm$  SD), HbA1c (mean  $\pm$  SD) values from ion exchange HPLC and immunoassay

| Group                                        | n   | FPG<br>(mean $\pm$ SD)mg/dL | HbA1c-HPLC<br>(mean $\pm$ SD) % | HbA1c-IA<br>(mean $\pm$ SD) % |
|----------------------------------------------|-----|-----------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| Group 1 DM with abnormal Hb                  | 117 | 209 $\pm$ 100               | 9.10 $\pm$ 1.90                 | 9.47 $\pm$ 2.28               |
| 1.1 HbE heterozygote                         | 52  | 217 $\pm$ 93                | 8.67 $\pm$ 1.43                 | 9.75 $\pm$ 1.81               |
| 1.2 HbE Homozygote                           | 6   | 220 $\pm$ 93                | -                               | 8.33 $\pm$ 2.08               |
| 1.3 $\alpha$ -thalassemia trait              | 42  | 205 $\pm$ 109               | 9.47 $\pm$ 2.21                 | 9.25 $\pm$ 2.65               |
| 1.4 $\beta$ -thalassemia trait               | 11  | 179 $\pm$ 41                | 9.27 $\pm$ 1.21                 | 9.18 $\pm$ 1.34               |
| 1.5 Hb Constant spring                       | 3   | 164 $\pm$ 36                | 8.97 $\pm$ 1.70                 | 8.80 $\pm$ 1.40               |
| 1.6 HbCSEABart's disease                     | 1   | 126                         | 8.40                            | 9.70                          |
| 1.7 HbEABart's disease                       | 2   | 365 $\pm$ 317               | 12.1 $\pm$ 6.79                 | 12.80 $\pm$ 8.06              |
| Group 2 DM with normal Hb                    | 96  | 169 $\pm$ 45                | 8.59 $\pm$ 1.73                 | 8.61 $\pm$ 1.92               |
| Group 3 non-DM with abnormal Hb              | 120 | 88 $\pm$ 7                  | 4.91 $\pm$ 0.38                 | 5.15 $\pm$ 0.51               |
| 3.1 HbE heterozygote                         | 70  | 87 $\pm$ 6                  | 4.83 $\pm$ 0.43                 | 5.29 $\pm$ 0.40               |
| 3.2 HbE homozygote                           | 9   | 88 $\pm$ 8                  | -                               | 4.97 $\pm$ 0.37               |
| 3.3 $\alpha$ -thalassemia trait              | 20  | 88 $\pm$ 7                  | 5.20 $\pm$ 0.43                 | 5.12 $\pm$ 0.44               |
| 3.4 $\beta$ -thalassemia trait               | 5   | 85 $\pm$ 4                  | 5.00 $\pm$ 0.26                 | 5.14 $\pm$ 0.34               |
| 3.5 Hb Constant spring                       | 8   | 93 $\pm$ 7                  | 5.01 $\pm$ 0.39                 | 4.94 $\pm$ 0.72               |
| 3.6 HbCSEABart's disease                     | 2   | 86 $\pm$ 0                  | 4.20 $\pm$ 0.14                 | 4.55 $\pm$ 0.21               |
| 3.7 HbEABart's disease                       | 2   | 84 $\pm$ 1                  | 4.85 $\pm$ 0.21                 | 5.50 $\pm$ 0.42               |
| 3.8 HbEF and HbEFA Bart's disease            | 4   | 83 $\pm$ 8                  | -                               | 3.90 $\pm$ 0.76               |
| Group 4 non-DM with normal Hb (normal group) | 120 | 89 $\pm$ 6                  | 5.30 $\pm$ 0.35                 | 5.24 $\pm$ 0.46               |

โดยวิเคราะห์ตัวอย่างเลือดหลังเครื่องตรวจวิเคราะห์ผ่านการประเมิน analytical performance verification แล้ว มีค่า % CV  $\leq$  2% ซึ่งเป็นเกณฑ์ที่ยอมรับได้ ค่า HbA1c จากผลตรวจวิเคราะห์ทั้ง 2 หลักการ

นำมาคำนวณหาค่าประมาณการน้ำตาลในเลือด (estimated average glucose, eAG) โดยคำนวณจากสมการของ Nathan และคณะ<sup>(4)</sup> ดังแสดง eAG (mg/dL) = (28.7  $\times$  HbA1c) - 46.7

## การวิเคราะห์ผลทางสถิติ

หาความสัมพันธ์ระหว่าง FPG และ HbA1c ด้วยสถิติสหสัมพันธ์ (correlation coefficient,  $r$ ) ถ้าข้อมูลกระจายตัวปกติใช้สถิติ Pearson correlation ถ้าข้อมูลกระจายตัวไม่ปกติใช้สถิติ Spearman correlation ในการประเมินความสัมพันธ์ที่นัยสำคัญ  $p$ -value < 0.05 การแปลผลสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ ( $r$ ) ใช้เกณฑ์ของ Cohen.1988<sup>(14)</sup> ดังนี้ ค่า  $r$  ระหว่าง 0.10-0.29 หมายถึงมีความสัมพันธ์ระดับต่ำ ค่า  $r$  ระหว่าง 0.30-0.49 หมายถึงมีความสัมพันธ์ระดับปานกลาง และ ค่า  $r$  ระหว่าง 0.50-1.00 หมายถึงมีความสัมพันธ์ระดับสูง

เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของ FPG กับค่า eAG ถ้าข้อมูลกระจายตัวปกติใช้สถิติ paired t-test ถ้าข้อมูลกระจายตัวไม่ปกติใช้สถิติ Wilcoxon Signed Rank test ที่นัยสำคัญ  $p$ -value < 0.05

เปรียบเทียบค่าเฉลี่ย HbA1c และหาความสัมพันธ์ระหว่างการวิเคราะห์ 2 หลักการ ถ้าข้อมูลกระจายตัวปกติใช้สถิติ paired t-test ถ้าข้อมูลกระจายตัวไม่ปกติใช้สถิติ Wilcoxon Signed Rank test ที่นัยสำคัญ  $p$ -value < 0.05

## ผลการวิจัย

### ความสัมพันธ์ระหว่างผลการวิเคราะห์ FPG และ HbA1c

ผลการวิเคราะห์ FPG ของเลือด NaF ด้วยวิธี HK และ HbA1c ของเลือด EDTA จำนวน 453 ตัวอย่าง โดยการวิเคราะห์ 2 หลักการ คือ ion exchange HPLC และ immunoassay พบความสัมพันธ์ระหว่าง FPG กับ HbA1c (Fig. 1) ในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานที่มีฮีโมโกลบินปกติอยู่ในระดับสูงกับวิธี ion exchange HPLC ( $r=0.520$ ,  $p < 0.001$ , Fig. 1a) และความสัมพันธ์อยู่ในระดับปานกลางกับวิธี immunoassay ( $r=0.477$ ,  $p < 0.001$ , Fig.1b)

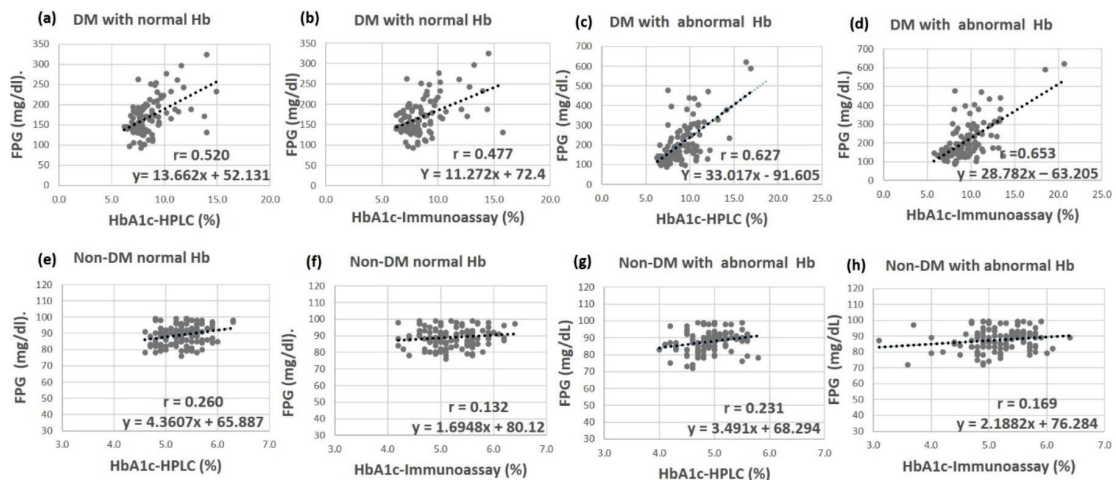
กลุ่มผู้ป่วยเบาหวานที่มีฮีโมโกลบินผิดปกติค่า FPG และ HbA1c มีความสัมพันธ์ระดับสูง ( $r = 0.627$ ,  $0.653$  ตามลำดับ Fig. 1c, 1d) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.001$ ) ทั้งสองหลักการ ส่วนกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นโรคเบาหวาน พบความสัมพันธ์ในระดับต่ำระหว่างค่า FPG และ HbA1c ทั้งกลุ่มที่มีฮีโมโกลบินปกติและผิดปกติ ทั้งการวิเคราะห์ โดยหลักการ ion exchange HPLC ( $r = 0.260$ ,  $0.231$ ,  $p = 0.004$ ,  $p = 0.017$  Fig. 1e, Fig. 1g ตามลำดับ) และหลักการ immunoassay ( $r = 0.132$ ,  $0.169$ ,  $p = 0.151$ ,  $p = 0.065$ , Fig. 1f, Fig. 1h ตามลำดับ)

### ความสัมพันธ์ระหว่างผลวิเคราะห์ FPG และ eAG

เมื่อนำผลการวิเคราะห์ HbA1c มาคำนวณค่า eAG พบว่าค่าเฉลี่ย eAG ที่คำนวณจาก HbA1c มีค่าสูงกว่าค่าเฉลี่ย FPG ของทุกกลุ่มที่ศึกษา ทั้งวิธี ion exchange HPLC (eAG-HPLC) และวิธี immunoassay (eAG-Immunoassay) (Table 1) เมื่อหาความสัมพันธ์ระหว่าง FPG กับ eAG ที่คำนวณได้ ผลการศึกษาพบความสัมพันธ์เช่นเดียวกับความสัมพันธ์ระหว่าง FPG กับ HbA1c ใน Fig. 1 งานวิจัยนี้พบว่า กลุ่มผู้ป่วยเบาหวานที่มีฮีโมโกลบินปกติ FPG กับ eAG-HPLC มีความสัมพันธ์อยู่ในระดับสูง ( $r = 0.521$ ,  $p < 0.001$ ) ส่วน FPG กับ eAG-Immunoassay พบความสัมพันธ์อยู่ในระดับปานกลาง ( $r = 0.476$ ,  $p < 0.001$ ) กลุ่มผู้ป่วยเบาหวานที่มีฮีโมโกลบินผิดปกติ FPG มีความสัมพันธ์อยู่ในระดับสูงกับ eAG-HPLC ( $r = 0.628$ ,  $p < 0.001$ ) และ eAG-Immunoassay ( $r = 0.653$ ,  $p < 0.001$ ) ส่วนผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นโรคเบาหวานและฮีโมโกลบินปกติ FPG มีความสัมพันธ์อยู่ในระดับต่ำกับ eAG-HPLC ( $r = 0.260$ ,  $p = 0.004$ ) และกับ eAG-Immunoassay ( $r = 0.132$ ,  $p = 0.151$ ) กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นเบาหวาน แต่มีฮีโมโกลบิน

ผิดปกติ FPG มีความสัมพันธ์อยู่ในระดับต่ำกับ eAG-HPLC ( $r = 0.231$ ,  $p = 0.017$ ) และ กับ eAG-Immunoassay ( $r = 0.169$ ,  $p = 0.065$ ) (Fig. 1)

ความสัมพันธ์ของการวิเคราะห์ค่า HbA1c ระหว่างหลักการ ion exchange HPLC และ immunoassay เมื่อเปรียบเทียบผลวิเคราะห์ HbA1c โดยหลักการ ion exchange HPLC และ immunoassay



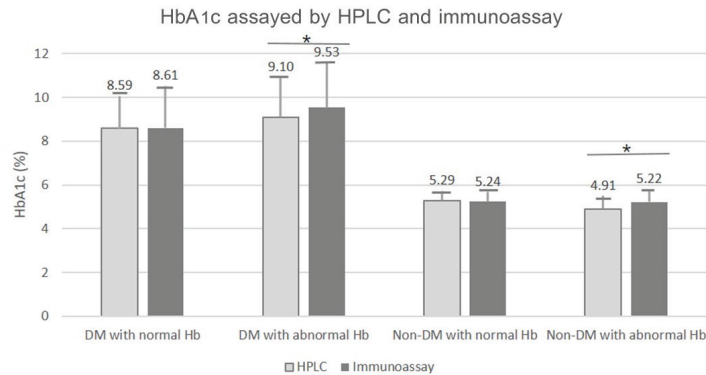
**Fig. 1** Correlation of FPG and HbA1c values assayed from ion exchange HPLC (a,c,e,g) and turbidimetric inhibition immunoassay (b,d,f,h) of diabetic patients (DM) with normal Hb type (a,b); DM with abnormal Hb type (c,d); non-DM with normal Hb type (e,f); non-DM with abnormal Hb type (g,h).

(Fig. 2) พบว่า HbA1c ในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานที่มีฮีโมโกลบินปกติมีค่าเฉลี่ย ( $8.59 \pm 1.73$  %,  $8.61 \pm 1.92$  % ตามลำดับ) ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.887$ ) แต่ในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานที่มีฮีโมโกลบินผิดปกติมีค่าเฉลี่ย HbA1c โดยหลักการ ion exchange HPLC ( $9.10 \pm 1.92$  %) และ immunoassay ( $9.53 \pm 2.28$  %) พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ ( $p < 0.001$ ) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นโรคเบาหวานและมีฮีโมโกลบินปกติ มีค่าเฉลี่ย ( $5.29 \pm 0.35$  %,  $5.24 \pm 0.46$  % ตามลำดับ) ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.055$ ) ส่วนกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นโรคเบาหวานและมีฮีโมโกลบินผิดปกติ มีค่าเฉลี่ย HbA1c แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.001$ )

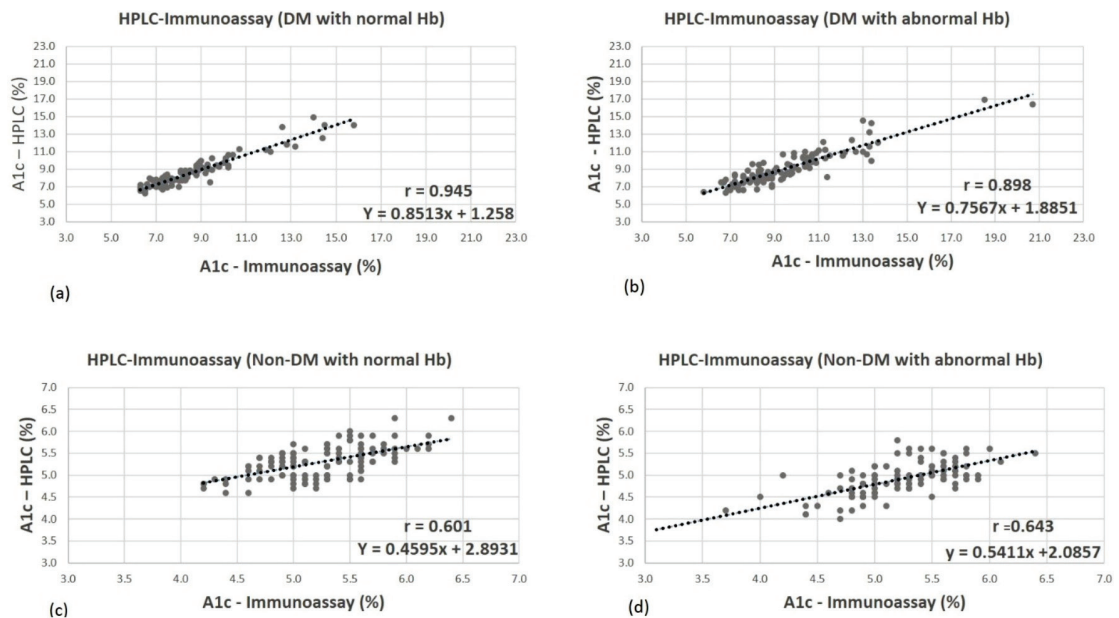
ระหว่างหลักการ ion exchange HPLC ( $4.91 \pm 0.3$  %) และ immunoassay ( $5.22 \pm 0.45$  %) ผลวิเคราะห์ HbA1c โดยหลักการ ion exchange HPLC และ immunoassay ของทุกกลุ่มตัวอย่างมีความสัมพันธ์ในระดับสูง ( $r > 0.50$ ) (Fig. 3) อย่างมีนัยสำคัญ ( $p < 0.05$ )

### ผลกระทบของฮีโมโกลบินผิดปกติต่อค่า HbA1c

ผลตรวจ HbA1c จากตัวอย่างเลือดที่มีชนิดฮีโมโกลบินปกติ โดย ion exchange HPLC และ immunoassay มีค่าแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p > 0.05$ ) (Fig. 2)



**Fig. 2** HbA1c obtained from ion exchange HPLC and turbidimetric inhibition immunoassay of DM or non-DM with normal Hb type or abnormal Hb types; \* significant difference,  $p < 0.001$



**Fig. 3** Correlation of HbA1c values from ion exchange HPLC and turbidimetric inhibition immunoassay with samples from DM with normal Hb (a), DM with abnormal Hb (b), Non-DM with normal Hb (c), Non-DM with abnormal Hb (d).

### ตัวอย่างตรวจที่มี HbE

ระดับ HbE ในตัวอย่างเลือด HbE homozygote มีค่าเฉลี่ย  $92.5 \pm 1.5$  % มีผลทำให้เครื่องไม่สามารถตรวจวัดค่า HbA1c โดยหลักการ

ion exchange HPLC เครื่องจึงไม่รายงานผล ส่วนการตรวจวัด HbA1c ด้วยหลักการ immunoassay ได้ค่าเฉลี่ย  $8.33 \pm 2.08$  % ในผู้ป่วยเบาหวานและ  $4.97 \pm 0.37$  % ในผู้ไม่เป็นเบาหวาน ผู้ป่วยเบาหวาน

ที่เป็น HbE heterozygote ซึ่งมีค่าเฉลี่ย HbE  $24.0 \pm 2.3\%$  ตรวจวัดค่า HbA1c โดยหลักการ ion exchange HPLC ( $8.67 \pm 1.43\%$ ) มีค่าต่ำกว่า โดยหลักการ immunoassay ( $9.75 \pm 1.81\%$ ) อย่างมีนัยสำคัญ ( $p < 0.001$ ) และในผู้ที่ไม่ได้เป็นโรคเบาหวานที่เป็น HbE heterozygote ตรวจวัดค่า HbA1c โดยหลักการ ion exchange HPLC ( $4.83 \pm 0.31\%$ ) ได้ต่ำกว่าการตรวจโดยหลักการ immunoassay ( $5.29 \pm 0.39\%$ ) อย่างมีนัยสำคัญ ( $p < 0.001$ ) (Fig. 4a)

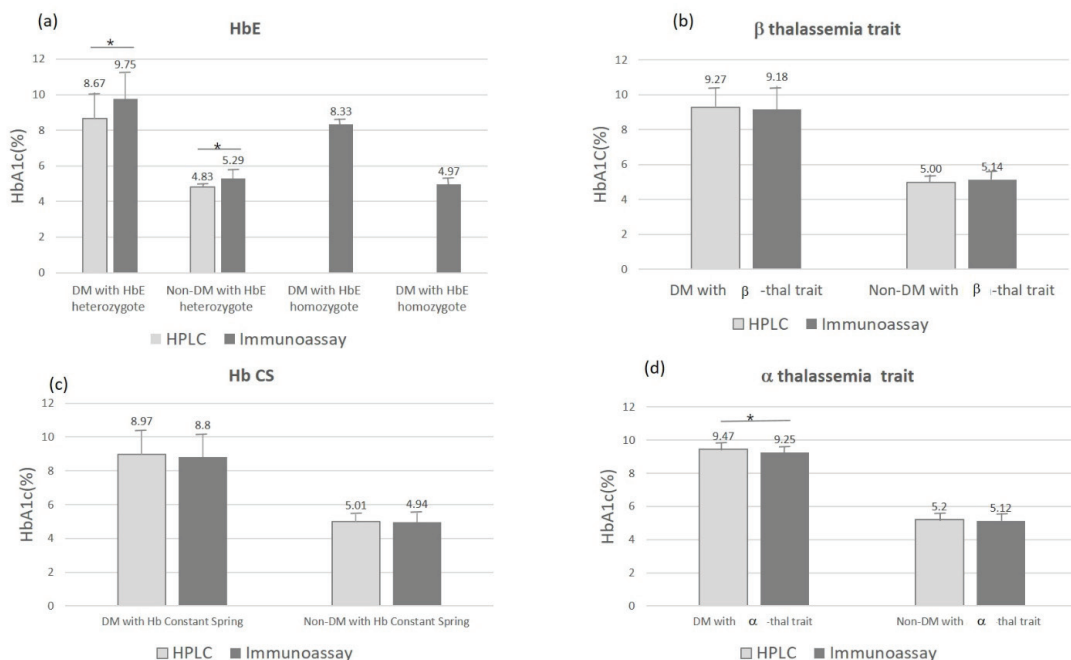
#### ตัวอย่างตรวจ $\beta$ -thalassemia trait

ผู้ป่วยเบาหวานที่เป็นพาหะ ของ  $\beta$ -thalassemia trait ซึ่งมีระดับ HbA2 เฉลี่ย  $5.6 \pm 0.7\%$  และ HbF (range 0.5-4.6%) ตรวจวัดค่า

HbA1c ด้วยหลักการ ion exchange HPLC ( $9.27 \pm 1.21\%$ ) มีค่าสูงกว่าด้วยหลักการ immunoassay ( $9.18 \pm 1.34\%$ ) แต่ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ( $p = 0.582$ ) ส่วนในผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นเบาหวานที่เป็นพาหะ ของ  $\beta$ -thalassemia ซึ่งมีระดับ HbA2 เฉลี่ย  $4.7 \pm 0.6\%$  และ HbF (range 0-1.9%) ตรวจวัดค่า HbA1c ด้วยหลักการ ion exchange HPLC ( $5.00 \pm 0.26\%$ ) มีค่าต่ำกว่าด้วยหลักการ immunoassay ( $5.12 \pm 0.44\%$ ) แต่ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ( $p = 0.311$ ) เช่นกัน (Fig. 4b)

#### ตัวอย่างตรวจที่มี Hb Constant Spring (HbCS)

ผู้ป่วยเบาหวานและที่ไม่ได้เป็นเบาหวานที่มี HbCS ซึ่งมี HbCS  $0.7 \pm 0.4\%$  พบว่าหลักการ ion exchange HPLC ( $8.97 \pm 1.70\%$ ,  $5.01 \pm$



**Fig.4** HbA1c obtained from ion exchange HPLC and turbidimetric inhibition immunoassay of DM or non-DM with HbE (a),  $\beta$  thalassemia trait (b), Hb Constant Spring (c),  $\alpha$  thalassemia trait (d); \*significant difference,  $p < 0.001$

0.39% ตามลำดับ) ได้ค่าสูงกว่าหลักการ immunoassay ( $8.80 \pm 1.40\%$ ,  $4.94 \pm 0.72\%$  ตามลำดับ) แต่ผลตรวจไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.818$ ,  $p = 0.689$ ) ทั้งสองกลุ่มตัวอย่าง (Fig. 4 c)

#### ตัวอย่างตรวจ $\alpha$ -thalassemia trait

ผู้ป่วยเบาหวานกลุ่ม  $\alpha$ -thalassemia trait ซึ่งมีระดับ HbA2 เฉลี่ย  $2.5 \pm 0.4\%$  ตรวจวัดค่า HbA1c ด้วยหลักการ ion exchange HPLC ( $9.47 \pm 2.21\%$ ) มีค่าสูงกว่าด้วยหลักการ Immunoassay ( $9.25 \pm 2.65\%$ ) อย่างมีนัยสำคัญ ( $p = 0.010$ ) ส่วนในผู้ที่ไม่ได้เป็นเบาหวานที่จัดอยู่ในกลุ่ม  $\alpha$ -thalassemia trait ซึ่งมีระดับ HbA2 เฉลี่ย  $2.5 \pm 0.3\%$  ตรวจวัดค่า HbA1c ด้วยหลักการ Ion exchange HPLC มีค่าสูงกว่าด้วยหลักการ Immunoassay แต่ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ( $5.20 \pm 0.42\%$ ,  $5.12 \pm 0.44\%$  ตามลำดับ  $p = 0.153$ ) (Fig. 4 d)

#### วิจารณ์

แม้ว่าสมาคมโรคเบาหวานแห่งประเทศไทย สหราชอาณาจักร (ADA) ได้แนะนำการวินิจฉัยโรคเบาหวานโดยการตรวจน้ำตาลในพลาสมาหลังอดอาหาร (FPG) อย่างน้อย 8 ชั่วโมง<sup>(13)</sup> ร่วมกับการตรวจ HbA1c<sup>(1)</sup> และแนะนำให้ใช้ค่าประมาณการน้ำตาลในเลือด (eAG) ที่คำนวณจากค่า HbA1c เพื่อประกอบการประเมินผลกรณีที่ผลตรวจ HbA1c และ FPG ไม่สอดคล้องกัน<sup>(5)</sup> แต่จากปัญหาความไม่สอดคล้องของผลตรวจที่เกิดจากการรบกวนการวิเคราะห์ HbA1c โดยฮีโมโกลบินที่ผิดปกติ ทางห้องชันสูตรโรคกลางและธนาคารเลือดโรงพยาบาลสิรินธร สำนักการแพทย์ กรุงเทพมหานคร จึงได้ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างค่า FPG, HbA1c และ eAG ใน

ผู้ป่วยที่มีฮีโมโกลบินผิดปกติที่มารับการตรวจรักษาที่โรงพยาบาลเพื่อศึกษาผลกระทบจากฮีโมโกลบินที่ผิดปกติต่อผลการตรวจวิเคราะห์ HbA1c ที่อาจส่งผลกระทบต่อความสัมพันธ์ระหว่างค่า FPG, HbA1c และ eAG ในผู้ป่วยโดยเฉพาะผู้ป่วยเบาหวาน ผลการศึกษาพบว่า HbA1c และ eAG มีความสัมพันธ์ในระดับสูงกับค่า FPG (Fig.1) ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาจากหลายโรงพยาบาล<sup>(11, 12)</sup> การศึกษาของ Bozakaya รายงานค่าสัมประสิทธิ์ความสัมพันธ์ ( $r$ ) อยู่ระหว่าง  $0.300-0.450$ <sup>(15)</sup> และการศึกษาของไทยรายงานค่า  $r$  อยู่ระหว่าง  $0.400-0.600$ ,  $p < 0.05$ <sup>(11, 16)</sup> แต่การคำนวณค่า eAG จาก HbA1c โดยสมการของ Nathan และคณะ<sup>(4)</sup> พบว่า eAG ยังมีค่าที่สูงกว่า FPG อย่างมีนัยสำคัญ (Table 2) โดยพบว่า eAG มีค่าสูงกว่าร้อยละ 10 ของ ค่า FPG ประมาณร้อยละ 60-70 แสดงถึงผลตรวจ FPG ของผู้ป่วยมีค่าต่ำกว่าที่ควรจะเป็น ซึ่งชี้ว่าการควบคุมน้ำตาลของผู้ป่วยยังไม่เพียงพอ ผู้วิจัยบางคณะจึงมีการเสนอแนะให้แสดงค่า eAG ร่วมกับ FPG เพื่อให้แพทย์ทราบเพื่อประกอบการประเมินการควบคุมน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วย วิชชุดา ป้อนทอง และคณะได้นำเสนอให้ใช้สมการความสัมพันธ์ระหว่าง eAG และ HbA1c ที่สร้างขึ้นจากข้อมูล FPG ของกลุ่มผู้ป่วยของโรงพยาบาลแทนการคำนวณจากสมการของ Nathan และคณะ<sup>(11)</sup> เพื่อป้องกันผลคลาดเคลื่อนจากค่า FPG ที่ต่ำกว่าค่า eAG แต่จากการศึกษานี้พบว่า ความสัมพันธ์ ( $y = bx + a$ ) ระหว่าง eAG และ HbA1c ที่สร้างขึ้นจากข้อมูล FPG และ HbA1c ของกลุ่มผู้ป่วยของโรงพยาบาลมีความแตกต่างกันในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานที่มีและไม่มีฮีโมโกลบินที่ผิดปกติ และรวมทั้งกลุ่มผู้ไม่มีเป็นเบาหวานที่มีและไม่มีฮีโมโกลบินที่ผิดปกติ (Fig. 1) แสดงถึงผลกระทบของฮีโมโกลบินผิดปกติที่มีต่อสมการความสัมพันธ์ดังกล่าว ปัจจัยอีกประการหนึ่งคือข้อมูลผู้ป่วยที่นำมาสร้างสมการความสัมพันธ์

**Table 2** Comparison of FPG and eAG calculated from HbA1c values from ion exchange HPLC and immunoassay

| Group                   | FPG<br>(Mean±SD)<br>mg/dL | eAG-<br>HPLC<br>(Mean±SD)<br>mg/dL | p-value | FPG<br>(Mean±SD)<br>mg/dL | eAG -<br>Immunoassay<br>(Mean±SD) mg/dL | p-value |
|-------------------------|---------------------------|------------------------------------|---------|---------------------------|-----------------------------------------|---------|
| DM with normal Hb       | 169±45                    | 200±50                             | < 0.001 | 169±55                    | 200±55                                  | < 0.001 |
| DM with abnormal Hb     | 209±100                   | 215±55                             | 0.030   | 209±100                   | 225±65                                  | 0.001   |
| Non-DM with normal Hb   | 89±6                      | 105±10                             | < 0.001 | 89±6                      | 104±13                                  | < 0.001 |
| Non-DM with abnormal Hb | 88±7                      | 94±11                              | < 0.001 | 88±7                      | 101±15                                  | < 0.001 |

จะต้องมีจำนวนมากเพียงพอที่จะสร้างสมการที่สามารถสอดคล้องกับภาวะที่ผู้ป่วยเป็นอยู่จริงได้

เครื่องวิเคราะห์ที่ใช้ตรวจ HbA1c ในโรงพยาบาลสิรินธรใช้หลักการ ion exchange HPLC ที่ได้รับการรับรองจาก NGSP ให้ตรวจวิเคราะห์ HbA1c ได้ วิธี ion-exchange HPLC อาศัยหลักการแยกชนิดฮีโมโกลบินผิดปกติจากประจุไฟฟ้าที่ต่างกัน ใช้เวลา elute ไม่เท่ากัน และใช้ buffer ที่มี ionic strength ต่างกัน แล้ววัดหาปริมาณด้วย spectrophotometer<sup>(17)</sup> การที่มี co-elution ของ ฮีโมโกลบินผิดปกติ ทำให้ได้ค่า HbA1c ที่สูงเกินจริงได้ ในทางกลับกัน ปริมาณฮีโมโกลบินผิดปกติในปริมาณสูง สามารถรบกวนให้ค่า HbA1c ต่ำกว่าค่าจริงได้เช่นกัน<sup>(18)</sup> ส่วนวิธี turbidimetric Immunoassay อาศัยหลักการวัดค่าการดูดกลืนแสง (absorbance) ที่เปลี่ยนไป HbA1c ที่อยู่ใกล้สังตรวจจับกับ HbA1c antibody เป็น antigen-antibody complex ซึ่งมีรายงานว่าวิธีนี้ไม่ได้รับผลกระทบจาก HbS, HbD, HbE, HbC และ HbF ที่มีปริมาณน้อยกว่าร้อยละ 10<sup>(19)</sup> คล้ายกับการศึกษาครั้งนี้ที่พบว่า HbE ไม่ได้รับผลกระทบเมื่อตรวจด้วยหลักการ immunoassay

การวิจัยนี้ได้ศึกษาผลกระทบของฮีโมโกลบินผิดปกติ ได้แก่ HbE, HbCS รวมทั้งพาหะและผู้ที่เป็น

เป็นโรคธาลัสซีเมียต่อการวิเคราะห์ค่า HbA1c แม้ว่า มีรายงานผลกระทบของฮีโมโกลบินเหล่านี้ต่อการวิเคราะห์ HbA1c โดยวิธี ion exchange HPLC และวิธี Immunoassay<sup>(7, 9, 20, 21)</sup> โดยมีรายงานผลตรวจ HbA1c จาก วิธี ion exchange HPLC จะได้ค่าต่ำกว่าวิธี Immunoassay ประมาณร้อยละ 2 ในกลุ่มผู้มีค่า HbA1c ในช่วงปกติ<sup>(21)</sup> ในการศึกษาครั้งนี้พบข้อมูลเพิ่มเติมว่าผลกระทบจาก heterozygote HbE (ปริมาณ HbE เฉลี่ยร้อยละ 24.1 ± 2.3) จะส่งผลให้ค่า HbA1c ลดลงร้อยละ 10 - 30 ในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวาน โดยผู้ป่วยเบาหวานจะมีน้ำตาลในเลือดสูงซึ่งส่งผลให้มีโมเลกุลน้ำตาลมาเกาะโมเลกุลฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้นทั้ง HbA และ HbE ทำให้มี HbA1c และ HbE1c เพิ่มขึ้นด้วย การเคลื่อนที่ของ HbE1c ในโครมาโตแกรมจะแยกออกจาก HbA1c<sup>(18, 22)</sup> เนื่องจากการวิเคราะห์ HbA1c รายงานเป็นร้อยละของปริมาณฮีโมโกลบินทั้งหมด ดังนั้น ถ้าปริมาณ HbE1c เพิ่มขึ้นมากจะทำให้สัดส่วน HbA1c ยิ่งลดลงได้ ธาลัสซีเมียเป็นความผิดปกติทางพันธุกรรมที่ส่งผลให้เซลล์เม็ดเลือดแดงตัวอ่อนมีการสร้างโปรตีนโกลบินลดลง ธาลัสซีเมียชนิดเบต้าเป็นความผิดปกติทางพันธุกรรมที่ทำให้มีการสร้างโกลบินเบต้าลดลงส่งผลให้เซลล์เม็ดเลือดแดงมีการสร้างโกลบินชนิดแกมมา (γ) และเดลตา (δ) เพิ่มขึ้น ผู้ที่เป็นธาลัสซีเมีย

ชนิดเบต้าจึงมีระดับ HbA2 ( $\alpha 2\delta 2$ ) และ HbF ( $\alpha 2\gamma 2$ ) เพิ่มขึ้น<sup>(23)</sup> ผู้ป่วย  $\beta$  thalassemia trait จำนวน 16 ราย มีปริมาณ Hb A2 ร้อยละ  $5.6 \pm 0.7$  และ HbF น้อยกว่าร้อยละ 5 ฮีโมโกลบินทั้งสองชนิดไม่รบกวนการตรวจ HbA1c โดยหลักการ ion exchange HPLC ในการศึกษา สอดคล้องกับการศึกษาของ Polage C และคณะ<sup>(24)</sup> วีรวรรณ ประเสริฐวัฒนากร และคณะ<sup>(21)</sup> การศึกษานี้มีตัวอย่างตรวจที่เป็น  $\beta$  thalassemia / HbE disease 1 ราย มีปริมาณ Hb F ร้อยละ 42.8 และ HbE ร้อยละ 48.1 เครื่องวิเคราะห์วิธี ion exchange HPLC ไม่รายงานผล ตัวอย่างตรวจที่เป็น EFBart's disease และ EABart's disease, CSEABart's Disease ซึ่งเป็น Hb H Disease ที่ได้รับ HbE มาด้วย รายงานการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า ผู้ป่วยที่มี Hb H จะรบกวนการตรวจด้วยหลักการ ion-exchange HPLC ซึ่งมีทั้งที่ทำให้ค่าสูงขึ้นหรือต่ำลงทั้งนี้ขึ้นกับตำแหน่งของ Hb H ในโครมาโตแกรมรบกวนตำแหน่งของ HbA1c อย่างไร<sup>(22, 25, 26)</sup> ในการศึกษา มีตัวอย่างกลุ่มนี้จำนวนน้อยจึงไม่สามารถศึกษาผลกระทบได้ ฮีโมโกลบิน Constant Spring (HbCS) เป็นความผิดปกติของโกลบินชนิดแอลฟาทำให้มีการสร้างกรดอะมิโนในสายแอลฟาโกลบินเพิ่มมากขึ้นอีก 31 เรสิดิวส์ HbCS heterozygote หรือ homozygote จะมีปริมาณ HbCS เล็กน้อยจึงไม่พบว่รบกวนการตรวจวิเคราะห์ HbA1c ในการศึกษาครั้งนี้

## สรุป

จากการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างค่า FPG และ HbA1c รวมทั้งค่า eAG ในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานที่มีฮีโมโกลบินปกติและผิดปกติ พบว่ามีความสัมพันธ์กันในระดับสูงอย่างมีนัยสำคัญ สามารถนำผลตรวจ FPG และ HbA1c มาใช้ประกอบกันในการวินิจฉัยและติดตามผลการรักษาผู้ป่วยเบาหวานในโรงพยาบาล

สิรินธร ส่วนในกลุ่มผู้ที่ไม่ได้เป็นเบาหวานที่มีฮีโมโกลบินปกติและผิดปกติพบว่ามีความสัมพันธ์กันในระดับต่ำ นอกจากนั้นยังพบว่ามีผลกระทบจาก HbE โดยเฉพาะการวิเคราะห์ HbA1c ด้วยหลักการ ion-exchange HPLC ทำให้ผลตรวจยังมีข้อจำกัดที่จะนำมาใช้ในกรณีผู้ป่วยเบาหวานที่มีฮีโมโกลบินผิดปกติโดยเฉพาะ HbE ร่วมด้วย ส่วนค่า eAG ที่คำนวณจาก HbA1c ยังมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญกับค่า FPG แสดงให้เห็นว่าการขึ้นเษผู้ป่วยในการควบคุมเบาหวานที่ผ่านมายังไม่ดีเท่าที่ควร

## กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ พลตรี โสภณ สิริสาดี และรองศาสตราจารย์ กุลนารี สิริสาดี ที่ให้คำแนะนำ วิเคราะห์สถิติ และช่วยเหลือในด้านต่างๆ ขอขอบพระคุณรองศาสตราจารย์ ดร.ปานทิพย์ วัฒนวิบูลย์ ที่ให้คำแนะนำในการทำวิจัยและการเขียนบทความ การศึกษานี้ได้รับทุนสนับสนุนการวิจัยจากกองทุนมหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ภายใต้ “ทุนบัณฑิต” สัญญาเลขที่ ทน 161/2559 ขอขอบคุณผู้อำนวยการสำนักงานการแพทย์ กรุงเทพมหานคร ผู้อำนวยการโรงพยาบาลสิรินธร หัวหน้ากลุ่มงานเทคนิคการแพทย์และเจ้าหน้าที่ทุกท่านที่อำนวยความสะดวกในการตรวจวิเคราะห์และเก็บข้อมูลต่างๆ สำหรับงานวิจัยในครั้งนี้

## เอกสารอ้างอิง

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2010; 33 Suppl 1: S62-9.
2. Little RR, Robert WL. A review of Variant Hemoglobins Interfering with Hemoglobin A1c Measurement. J Diabetes Sci Technol 2009; 3: 446-51.

3. Rahbar S. The discovery of glycated hemoglobin: a major event in the study of nonenzymatic chemistry in biological systems. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1043: 9-19.
4. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ. Translating the A1c assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care* 2008; 31: 1473-8.
5. International Expert Committee Report on the Role of the A1c Assay in the Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1327-34.
6. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-86.
7. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS33). *Lancet* 1998; 352: 837-53.
8. NGSP. [home-page on the Internet]. Factors that interfere with hemoglobin test results. [cited 2017 April 20]. Available from <http://www.ngsp.org/facter.asp>. (Last update 2017 March 11)
9. Little RR, Rohlfing CL, Hanson S, *et al*. Effect of Hemoglobin (Hb)E and HbD Traits on measurements of Glycated Hb (HbA1c) by 23 Methods. *Clin Chem* 2008; 54: 1277-82.
10. CPG\_Thalassemia\_2014. [internet]. Clinical practice guidelines for diagnosis and management of thalassemia syndromes. [cited 2017 April 20]. Available from [http://www.thalassemia.or.th/thal-book/CPG\\_Thalassemia\\_2014-content.pdf](http://www.thalassemia.or.th/thal-book/CPG_Thalassemia_2014-content.pdf)
11. Pongthong W, Kongkird A, Trakulthong J, Kangwantrakul W, Promdee L. Comparative Study of Estimated Fasting Plasma Glucose from HbA1c among Six Hospitals. *J Med Tech Assoc Thailand* 2014; 42: 4805-12. (in Thai)
12. Keowkarnkah W. Estimated plasma glucose from hemoglobin A1c of diabetic patients at Lampang Hospital. *J Med Tech Assoc Thailand* 2012; 40: 4236-43. (in Thai)
13. Diabetes Association of Thailand, The Endocrine Society of Thailand, Department of Medical Science Ministry of Public Health, National Health Security Office. Clinical practice Guideline for Diabetes 2017. Bangkok; Aroonkarnpim. (in Thai)
14. Cohen JW. Statistical power analysis for the behavioral sciences (2<sup>nd</sup> ed). New York: Academic Press. 1988.

15. Bozkaya G, Ozgu E, Karaca B. The association between estimated average glucose levels and fasting plasma glucose levels. *CLINICS* 2010; 65: 1077-80.
16. Kongkird A, Hong-ard P, Trakulthong J, Kangwantrakul W, Promdee L. Estimation of fasting plasma glucose from HbA1c in diabetic patients at Srinagarind Hospital. *J Med Tech Assoc Thailand* 2013; 26: 26-31. (in Thai)
17. Operating Manual. Automatic Glycohemoglobin Analyzer ADAMS<sup>tm</sup>A1c HA8180. ARKRAY, Inc. 2006.
18. Wong SC, Aw TC. HbE1c as an Indicator for the Presence of HbAE Phenotype in Diabetic Patients. *Clin Chem* 1998; 44: 660-2.
19. HbA1c (Hemoglobin A1c) [package insert]. Beckman Coulter Analyzers: Beckman coulter Inc. 2014.
20. Nasir NM, Thevarajah M, Yeah CY. Hemoglobin variants detected by hemoglobin A1c (HbA1c) analysis and the effects on HbA1c measurement. *Int J Diabetes Dev Ctries* 2010; 30: 86-90.
21. Prasertwatanakorn W, Vattanaviboon P, Rertsngarm T. The effect of Thalassemia and abnormal hemoglobins on HbA1c assay by Ion Exchange HPLC, boronate affinity chromatography and immunoassay. *J Med Tech Assoc Thailand* 2016; 44: 5842-56. (in Thai)
22. Robert WL, Frank EL, Moulton L, Papadia C, Noffsinger JK, Ou C. Effects of nine hemoglobin variants on five glycohemoglobin methods. *Clin Chem* 2000; 46: 569-72.
23. Weatherall DJ, Clegg JB. The thalassemia syndromes (4<sup>th</sup> ed.) Oxford UUK, Blackwell Science Ltd. 2001.
24. Polage C, Little RR, Rohlfing CL, Cole TG, Roberts WL. Effects of beta thalassemia minor on result of six glycated hemoglobin methods. *Clin Chim Acta* 2004; 350: 123-8.
25. Agilli M, Yaman H, Aydin FN, *et al.* Hb H interference on measurement of HbA1c with Ion-Exchange HPLC. *Acta Inform Med* 2013; 21: 216-8.
26. Zhang XM, Wen DM, Xu SN, Suo MH, Chen YQ. Effects of hemoglobin variants HbJ Bangkok, Hbe, HgG Taipei and HbH on analysis of glycated hemo-globin via ion-exchange high-performance liquid chromatography. *J Clin Lab Anal* 2018; 32: e22214