

تأثیر هموگلوبین Wayne بر روی دقت و درستی سنجش هموگلوبین A1c (گزارش چند مورد)

● دکتر محمود شکرآبادی

دکترای علوم آزمایشگاهی، کارشناس سابق
آموزشی دانشگاه علوم پزشکی ایران و
دانشگاه علوم پزشکی اردبیل



● دکتر محمد قهری

دکترای علوم آزمایشگاهی، Ph.D
قارچ شناسی پزشکی، استادیار بازنشسته
ghahri14@gmail.com



خلاصه

تشخیص داد. با این حال، مشخص است که انواع خاصی از هموگلوبین می‌توانند اندازه‌گیری‌های هموگلوبین A1c را از طریق مکانیسم‌های مختلف مخدوش کنند. واریانت هموگلوبین وین نادر و از نظر بالینی خاموش است و با برخی از سنجش‌های هموگلوبین A1c تداخل دارد و در نتیجه موجب می‌شود که نتایج به طور کاذب افزایش نشان دهند. در اینجا پنج مورد که در آن‌ها سطوح هموگلوبین به صورت کاذب افزایش نشان می‌داد مطرح می‌گردند. از این موارد، می‌توان درس‌های مهمی در مورد اینکه چگونه بیماران از نظر بالینی ارزیابی شوند گرفته شود و نیز می‌توان آگاهی خود را در مورد تفسیر نادرست نتایج هموگلوبین A1c بهبود بخشید.

کلمات کلیدی: هموگلوبین A1c، هموگلوبینوپاتی، دیابت ملیتوس، واریانت‌های هموگلوبین، الکتروفورز هموگلوبین

مقدمه

دیابت شیرین همچنان یکی از علل اصلی مرگ و میر در سراسر جهان است. از زمان معرفی آزمایش هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1c) در سال ۱۹۷۶ به عنوان نشانگر زیستی (بیومارکر) برای کنترل قند خون، همچنان یک روش مفید برای ارزیابی کنترل دیابت و عوارض طولانی مدت آن می‌باشد. در سال ۲۰۱۰، سازمان بهداشت جهانی

پنج بیمار مسن که در آن‌ها دیابت شیرین تشخیص داده شده بود از هیپوگلیسمی مکرر ناشی از افزایش دوز داروهای دیابت خود بر اساس هموگلوبین A1c بسیار بالا بیش از ۱۱٪ (با روش کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا-HPLC) شکایت داشتند. بین گلوکز خون آن‌ها و نتایج آزمایش هموگلوبین A1c مغایرت مشاهده گردید و در نهایت با آزمایش الکتروفورز هموگلوبین مشخص شد که هر دو دارای هموگلوبین ناهمگن وین بودند. با تکرار روش ایمنواسی مشخص شد که مقدار هموگلوبین A1c بسیار پایین و در محدوده ۵ تا ۶/۲ درصد است. برخی از این بیماران حتی معیارهای تشخیصی دیابت را نداشته‌اند.

آزمایش هموگلوبین A1c به دلیل عوامل تداخلی متعدد مستعد تفسیر نادرست است. هنگامی که بین سطوح گلوکز خون و هموگلوبین A1c مغایرت وجود دارد باید واریانت‌های هموگلوبین به صورت افتراقی در نظر گرفته شوند. در این رابطه اعتماد بین بیمار و پزشک در ایجاد سوءظن بالینی و جلوگیری از پیامدهای بالقوه مرگبار ضروری است.

بر طبق گزارش‌های سازمان جهانی بهداشت و انجمن دیابت آمریکا، دیابت شیرین را می‌توان بر اساس دو اندازه‌گیری متوالی هموگلوبین گلیکوزیله ($A1c \geq 6.5\%$)



نتایج آزمایش‌های بیوشیمی و تیروئید

دامنه نرمال (واحد)	نتایج مربوط به بیمار	آزمایش‌های بیوشیمی خون
۷۰-۱۰۰ (میلی گرم درصد)	۹۷	قند خون ناشتا
۱۰-۵۰ (میلی گرم درصد)	۱۶	اوره
۰/۶- ۱/۲ (میلی گرم درصد)	۰/۷	کراتینین
کمتر از ۲۰۰ (میلی گرم درصد)	۱۲۶	کلسترول تام
کمتر از ۱۵۰ (میلی گرم درصد)	۸۶	تری گلیسرید
۵-۴۰ (IU/L)	۲۹	ALT
۵-۴۰ (IU/L)	۱۳	ASt
۰/۴ - ۳/۵ (mIU/ml)	۱/۳۵	TSH
کمتر از ۵/۷٪	۸/۹	هموگلوبین A1c

در بررسی‌های بعدی نتایج آزمایش‌های وی در فاصله چند روز متوالی به شرح زیر بوده است: قند خون ناشتا: ۹۸ و ۹۲ میلی گرم در دسی لیتر قند خون دو ساعت بعد از صبحانه: ۱۲۲ و ۱۲۹ میلی گرم در دسی لیتر و هموگلوبین A1c: ۹/۸ و ۹/۶ درصد.

بیمار پیشینه دیابت ندارد و بنابراین از داروهای کاهش دهنده قند خون نیز استفاده نمی‌کند. با تکرار اندازه گیری هموگلوبین A1c با سه روش مختلف شامل الکتروفورز کاپیلری HPLC، (Sebia) و روش توربیدیمتری (Roche) مقدار عددی فوق (بیش از ۹٪) برای هموگلوبین A1c تأیید شد.

از حالات و شرایط زیر به عنوان علل بالقوه برای نتایج بالینی گمراه کننده هموگلوبین A1c نام برده شده است:

- از دست دادن حجم قابل توجه خون
 - بیماری همولیتیک (شامل موارد تحت بالینی)
 - هموگلوبینوپاتی و اختلالات گلبول‌های قرمز
 - بیماری میلودیسپلاستیک
 - باقی ماندن هموگلوبین جنینی
 - واریانت‌های هموگلوبین
 - هموگلوبین کاربامیله در بیماران اورمیک
 - فواصل کوتاه انجام آزمون (کمتر از ۲ ماه)
- با توجه به نتایج آزمایش‌های این بیمار، علتی برای

و انجمن دیابت آمریکا معیارهایی را برای تشخیص دیابت به کمک آزمایش HbA1c بیش از ۶/۵٪ تعریف کردند. با این حال، شرایط متعددی مانند کم خونی، اسپلنومگالی، آسپلنیا، الکلسم مزمن، مسمومیت با سرب، انتقال خون و هموگلوبینوپاتی‌ها می‌توانند در دقت روش‌های سنجش HbA1c اختلال ایجاد کنند. هموگلوبین وین (Hb Wayne) یک واریانت نادر و خاموش زنجیره آلفا است که به دلیل بروز یک جهش در ژن HbA2 ایجاد می‌شود. اگرچه این جهش از نظر بالینی خاموش است، اما ممکن است به طور کاذب مقادیر HbA1c را افزایش دهد. سایر شاخص‌های کنترل قند خون مانند داده‌های پایش مداوم گلوکز، مقادیر قند خون مویرگی و سطوح فروکتوزامین را می‌توان برای تأیید صحت روش‌های سنجش HbA1c مورد استفاده قرار داد.

شرح مورد

دوشیزه ۱۷ ساله‌ای برای انجام آزمایش‌های بیوشیمی خون، CBC و هورمون‌های تیروئید به آزمایشگاه مراجعه کرد و تنها یافته غیرنرمال آزمایش هموگلوبین A1c بود که ۸/۹ درصد به دست آمد.

نتایج آزمایش شمارش کامل خون بیمار

دامنه نرمال (متناسب با سن بیمار)	نتایج مربوط به بیمار	اجزای آزمایش شمارش کامل خون
۱۱۰۰۰ - ۴۱۰۰ در میکرولیتر	۸۶۲۰	شمارش لکوسیت‌ها
۵/۷ - ۳/۷ میلیون در میکرولیتر	۵۰۱۰۰۰۰	شمارش گلبول‌های قرمز
۱۲ الی ۱۵/۶ گرم درصد	۱۳/۷	هموگلوبین
۳۶ الی ۴۷ درصد	۴۱/۷	هماتوکریت
۴۵۰-۱۵۰ هزار در میکرولیتر	۳۶۶۰۰۰	شمارش پلاکت
تا ۱۵/۵ درصد	۱۳/۳	RDW
۷۹-۹۹ فمتولیت	۸۳/۲	MCV
نوتروفیل: ۵۶٪ لنفوسیت: ۳۴٪ مونوسیت: ۴٪	نوتروفیل: ۶۱٪ لنفوسیت: ۳۱٪ مونوسیت: ۸٪	شمارش افتراقی گلبول‌های سفید

افزایش مقدار هموگلوبین A1c یافت نشد. با بررسی و مطالعه موارد مشابه در تاریخچه پزشکی امکان اینکه این فرد دارای یکی از واریانت های کمیاب هموگلوبین نظیر هموگلوبین وین (Wayne) باشد مورد تردید قرار گرفت و بر این اساس نوشته حاضر که ترجمه چند مقاله مرتبط با این یافته است تنظیم گردید که در دسترس همکاران آزمایشگاهی قرار گیرد.

(توضیح: برای تأیید اینکه بیمار مورد بحث دارای واریانت هموگلوبین وین باشد نیاز به انجام آزمایش توالی یابی DNA است که در شرایط موجود انجام نگردید.)

□ تداخل واریانت هموگلوبین وین (Wayne) در آزمایش هموگلوبین A1c

آزمایش هموگلوبین A1c (HbA1c) به طور معمول برای تشخیص دیابت و نظارت بر درمان آن مورد استفاده قرار می گیرد. بنابراین، شناسایی عواملی که با دقت اندازه گیری HbA1c تداخل دارند، اهمیت دارد. هموگلوبین وین یک واریانت از هموگلوبین با تغییر در چارچوب زنجیره آلفا است که دو ایزوفرم به نام هموگلوبین وین I و II را تولید می کند. اگر چه از نظر بالینی بدون علامت و خاموش است، اما این واریانت می تواند با روش های کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا (HPLC) در اندازه گیری HbA1c تداخل ایجاد کند. ایزوفرم های Hb Wayne همراه با پیک های HbF و HbA1c از ستون خارج می شوند که منجر به افزایش کاذب HbA1c می شود. چند مورد از این حالت در مقالات گزارش شده است که اندازه گیری نادرست HbA1c به دلیل وجود Hb Wayne منجر به تشخیص اشتباه دیابت (یعنی نتایج $HbA1c < 6.5\%$) و درمان غیر صحیح شده است.

□ مورد اول

خانمی ۶۷ ساله برای اتخاذ تدابیر درمانی جهت دیابت کنترل نشده خود به کلینیک غدد درون ریز مراجعه کرد. او از ۹ سال قبل مبتلا به دیابت نوع ۲ تشخیص داده شده و درمان با گلیپیزید را توسط پزشک معالج خود شروع کرده و تا ۱۰ میلی گرم در روز افزایش داده بود. در ویزیت

اولیه توسط اندوکرینولوژیست، هموگلوبین A1c او بیش از 11.6% بود. تکرار چندین بار اندازه گیری هموگلوبین A1c به طور مداوم نشان داد که مقدار آن بیش از 11% است. به عنوان بخشی از برنامه درمانی دیابت از او خواسته شد تا سطح گلوکز خون خود را به طور منظم ثبت کند. دو مورد قابل توجه پس از بررسی وضعیت قند خون وی یافت شد. اولین نکته اپیزودهای هیپوگلیسمی مکرر بود و نکته دوم مغایرتی بین سطح هموگلوبین A1c و میزان گلوکز خون وی مشاهده گردید. میزان قند خون بین ۵۴ تا ۱۲۸ میلی گرم در دسی لیتر بود. به دلیل تکرار اپیزودهای هیپوگلیسمی، گلیپیزید روزانه به $2/5$ میلی گرم کاهش یافت و پس از گزارش چندین دوره هیپوگلیسمی شدید همراه با کاهش هوشیاری، تجویز آن به طور کامل متوقف شد.

داده های آزمایشگاهی از جمله هموگلوبین، آنزیم های کلیه و کبد و لیپیدها در حد نرمال بودند. سطح فروکتوزامین 254 میکرومول در لیتر (۰ تا 285 میکرومول در لیتر) بود. در تمام این ارزیابی ها، بیمار اصرار داشت که توصیه ها و نسخه های پزشک را به درستی دنبال می کند. در این مرحله بود که توجه به یک عامل مخدوش کننده بالقوه معطوف گردید. الکتروفورز هموگلوبین برای جستجوی نوع (واریانت) هموگلوبین درخواست شد. نتایج نشان داد که بیمار دارای نوعی از هموگلوبین بنام وین است. هنگامی که آزمایش هموگلوبین A1c با روش ایمونواسی تکرار شد (در حالی که بیمار همه داروهای دیابتی را قطع کرده بود) مشخص شد که میزان هموگلوبین A1c در واقع 6.2% است.

□ مورد دوم

مرد ۶۷ ساله ای که از ۹ سال قبل به دیابت نوع ۲ مبتلا شده و از آن زمان تحت درمان با متفورمین 1000 میلی گرم روزانه، گلیپیزید 10 میلی گرم و انسولین دتمیر (detemir) 10 واحد در روز بود برای کنترل دیابت ملیتوس به کلینیک غدد ارجاع داده شد. با توجه به هموگلوبین A1c بالای 12.2% پزشک دوز انسولین دتمیر بیمار را به 40 واحد در روز افزایش داد. در اولین ویزیت، بیمار رخدادهای هیپوگلیسمی متعدد کمتر از 50 میلی گرم در دسی لیتر



عمدتاً بر روی خوانش های قند خون ناشتا با رژیم فعلی خود گزارش کرد. پزشک دوز انسولین دتمیر را به ۱۵ واحد کاهش داد، با این حال، او همچنان به گزارش افت قند خون در مقادیر بین ۷۶ تا ۱۴۸ میلی گرم در دسی لیتر ادامه داد. این ارزیابی ها با سطوح ثابت هموگلوبین A1c بیش از ۱۱٪ همبستگی نداشت. داده های آزمایشگاهی از جمله اندازه گیری غلظت هموگلوبین، تست های کلیه و آنزیم های کبدی و لیپیدها در محدوده طبیعی بودند. احتمال یک عامل مخدوش کننده در نظر گرفته شده و بنابراین، آزمایش الکتروفورز هموگلوبین انجام شد و نتیجه هموگلوبین هتروزایگوت وین را نشان داد. در حالی که روزانه متفورمین ۱۰۰۰ میلی گرم، گلیپیزید ۱۰ میلی گرم و انسولین دتمیر ۱۵ واحد مصرف می کرد، هموگلوبین A1c با تکنیک ایمونواسی تکرار شد که نتیجه واقعی برابر ۵/۶٪ به دست آمد.

مورد سوم

یک مرد ۷۶ ساله با سابقه بیماری عروق کرونر که دیابت نوع ۲ به تازگی تشخیص داده شده بود به کلینیک دیابت ارجاع داده شد. نتایج آزمایش هموگلوبین A1c او به ۹/۹٪ تا ۱۰/۱٪ افزایش یافته بود. او در سال ۲۰۰۴ دارای هموگلوبین A1c نرمال ۵/۲٪ بود، اما به طور منظم از نظر دیابت غربالگری نمی شد تا اینکه به تازگی به پزشک مراقبت های اولیه مراجعه کرده بود. بیمار لاغر بود و هیچ ویژگی مقاومت به انسولین و سابقه خانوادگی دیابت نوع ۲ نداشت. او هیچ علامت یا نشانه ای که نشان دهنده دیابت نوع ۲ باشد را تجربه نکرده بود. بررسی تست های آزمایشگاهی نشان داد که عملکرد کلیوی و شمارش کامل خون در محدوده طبیعی است. گلوکز پلاسمای ناشتا ۸۲ تا ۹۴ میلی گرم در دسی لیتر و گلوکز تصادفی بعد از صبحانه ۸۹ میلی گرم در دسی لیتر بود. تست تحمل گلوکز دو ساعته (۹۰ ناشتا و دو ساعت بعد از ناشتایی ۹۹ میلی گرم در دسی لیتر) و سطح فروکتوزامین (۲۶۳ میکرومول در لیتر) نرمال بود. بر اساس اختلاف هموگلوبین A1c، گلوکز ناشتا و فقدان علائم، احتمال وجود یک عامل مخدوش کننده مانند هموگلوبینوپاتی بررسی شد. تکرار آزمایش

هموگلوبین A1c با روشی متفاوت (آزمایش آنزیمی) ۵/۴٪ به دست آمد. الکتروفورز هموگلوبین وجود هموگلوبین Wayne (۷/۷ درصد) را تأیید کرد. متعاقباً به بیمار اطلاع داده شد که هموگلوبین A1c وی به دلیل هموگلوبینوپاتی خاموش به طور کاذب افزایش یافته است. در مورد نوع هموگلوبین اطلاعات لازم به بیمار ارائه گردید و هیچ درمان دیگری برای دیابت در نظر گرفته نشد.

مورد چهارم

یک مرد سفید پوست ۷۰ ساله (از نژاد سفید پوست و بومی آمریکا) با سابقه پرکاری تیروئید تحت بالینی و بیماری عروق کرونری یک سال پیش به دیابت مبتلا شد. برنامه درمانی اولیه شامل اصلاح رژیم غذایی و شیوه زندگی بود. با توجه به مقادیر بالای هموگلوبین A1c از ۱۰/۳٪ تا ۱۰/۶٪، متفورمین ۱۰۰۰ میلی گرم دو بار در روز شروع شد و به کلینیک دیابت ارجاع شد. او روزانه ۱ یا ۲ بار گلوکز خون با انگشت خود (FSBG) را چک می کرد و گزارش گلوکز او خوانش قند خون مویرگی ناشتا طبیعی بین ۸۳ تا ۱۰۰ میلی گرم در دسی لیتر و قند خون مویرگی تصادفی بین ۱۰۰ تا ۱۱۰ را نشان می داد. بیمار همچنین دارای عملکرد کلیوی طبیعی و شمارش کامل خون وی نیز طبیعی بود. به دلیل اختلاف بین مقادیر هموگلوبین A1c و FSBG، اقدامات دیگری انجام شد. هر دو سطح فروکتوزامین (۲۳۵ میکرومول در لیتر) و هموگلوبین A1c (۵/۵٪) نرمال بودند. الکتروفورز هموگلوبین یک نوع آلفای غیر طبیعی مطابق با هموگلوبین Wayne را نشان داد. به بیمار در مورد وضعیت اطمینان داده و در مورد این نوع خاموش هموگلوبین آگاهی داده شد.

مورد پنجم

یک مرد سفید پوست ۶۶ ساله با سابقه بیماری عروق کرونری و هیپرلیپیدمی به دلیل اختلاف بین مقادیر بالای هموگلوبین A1c (۱۰/۶٪-۱۰/۴٪) و خوانش طبیعی گلوکز ناشتا بین ۷۴ و ۷۴ میلی گرم در دسی لیتر به کلینیک دیابت ارجاع شد. بیمار بسیار لاغر و عضلانی بود و هیچ ویژگی مقاومت به انسولین نداشت. تنها عضو خانواده مبتلا



به دیابت برادر بزرگترش بود که ۲۷ کیلوگرم سنگین تر از بیمار بود. بررسی بیشتر تست تحمل گلوکز خوراکی ۲ ساعته نتایج نرمال را نشان داد (ناشتا ۹۹ میلی گرم و ۲ ساعت پس از مصرف ۷۵ گرم گلوکز خوراکی ۱۰۷ میلی گرم در دسی لیتر). سطح فروکتوزامین (۲۱۴ میکرومول در لیتر) و تکرار آزمایش هموگلوبین A1c در یک آزمایشگاه مرجع نرمال بود (۵/۵٪). الگوی الکتروفورز هموگلوبین با هموگلوبین Wayne مطابقت داشت. این آزمایش تأیید کرد که بیمار دیابت ندارد و به پزشک مراقبت‌های اولیه توصیه شد که از روش سنجش هموگلوبین A1c متفاوتی برای تست‌های آزمایشگاهی آینده استفاده کند.

بحث

همولیزیت گلوبول قرمز انسان حاوی جزء اصلی هموگلوبین به نام هموگلوبین A0 است، این هموگلوبین ($\alpha 2\beta 2$) ۹۰ درصد کل پروتئین را تشکیل می‌دهد. چندین نوع هموگلوبین فرعی گلیکوزیله شده را می‌توان از نظر کروماتوگرافی از جزء اصلی هموگلوبین A0 جدا کرد. از جمله (Hb A1a1، A1a2، A1b و A1c). هموگلوبین A1c فراوان‌ترین جزء فرعی در گلوبول‌های قرمز انسان، یعنی حدود ۵ درصد از کل را شامل می‌شود. این جزء از هموگلوبین در بیماران مبتلا به دیابت ۲ تا ۳ برابر افزایش می‌یابد. این هموگلوبین از اتصال غیر آنزیمی گلوکز به گروه آمینه انتهایی زنجیره β تشکیل می‌شود. سرعت واکنش گلیکوزیله متناسب با غلظت گلوکز پلاسما است. در واقع هموگلوبین A1c افزایش یافته منعکس کننده میانگین غلظت افزایش یافته گلوکز پلاسما در طی تقریباً ۱۲۰ روز (میانگین طول عمر گلوبول قرمز) است. اگر چه هموگلوبین A1c به طور گسترده برای تشخیص دیابت ملیتوس و نظارت و پایش بر اثر داروها در این بیماران استفاده می‌شود، در بیماران مبتلا به هموگلوبینوپاتی یا شرایطی که بر روی گردش (turnover) گلوبول‌های قرمز تأثیر می‌گذارد- مانند آنمی همولیتیک یا از دست دادن حجیم خون و یا انتقال خون - مشکل ساز است.

هموگلوبینوپاتی‌ها با برخی از روش‌های سنجش هموگلوبین A1c با تغییر بقای گلوبول‌های قرمز یا

با تأثیر بر گلیکاسیون هموگلوبین تداخل دارند. در حال حاضر، بسیاری از روش‌های سنجش می‌توانند وجود شایع‌ترین انواع هموگلوبین غیرطبیعی (hemoglobin traits) را تصحیح کنند، این مسئله توسط برنامه ملی استانداردسازی گلیکوهموگلوبین (www.ngsp.org) توضیح داده شده است و ممکن است از سنجش میل ترکیبی که تحت تأثیر انواع (واریانت‌های) هموگلوبین قرار نگیرد، استفاده شود. بیشتر واریانت‌های هموگلوبین ناشی از جایگزینی یک اسید آمینه منفرد است. برخی از این جایگزینی‌ها موجب تغییر گسترده ساختار پروتئین می‌شود که منجر به ناهنجاری‌های ساختاری پیچیده و تفاوت‌های بیوشیمیایی قابل توجهی می‌شود. هموگلوبین وین یک نوع نادر هموگلوبین است که برای اولین بار در سال ۱۹۷۶ به عنوان یک جهش در ژن هموگلوبین A2 توصیف شد که منجر به یک واریانت از زنجیره آلفا هموگلوبین می‌شود.

پروتئین هموگلوبین وین در آسپاراژین ۱۳۹ تحت دامیناسیون قرار می‌گیرد و منجر به دو نوع مولکول مختلف هموگلوبین وین می‌شود که به آن‌ها هموگلوبین وین I (آسپاراژین در جایگاه شماره ۱۳۹) و هموگلوبین وین II (اسید آسپارتیک در جایگاه شماره ۱۳۹) گفته می‌شود. چهار نوع روش اساسی معمولاً برای اندازه‌گیری هموگلوبین A1c مورد استفاده قرار می‌گیرد: ایمونواسی، کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا تبادل یونی (HPLC)، HPLC میل ترکیبی بورونات ۲ (Boronate affinity HPLC)* و سنجش‌های آنزیمی. آنالیز هموگلوبین با الکتروفورز و HPLC رایج‌ترین روش‌های مورد استفاده برای تشخیص هموگلوبینوپاتی‌ها هستند. با این حال، انواع هموگلوبین کمیاب را می‌توان با این روش‌ها از دست داد و شناسایی آن‌ها نیاز به آزمایش‌های اضافی دارد. در هر دو بیمار، یک نوع هموگلوبین وین به دلیل تداخل با روش سنجش عمومی استفاده شده باعث عدم دقت شد. در مرکز ما (آزمایشگاه فارابی اردبیل)، هموگلوبین A1c توسط HPLC تبادل یونی با استفاده از آنالایزر Bio-Rad Variant اندازه‌گیری می‌شود. نشان داده شده است که این روش در حضور واریانت‌های هموگلوبین



غیر ضروری را موجب شود که به نوبه خود می‌تواند منجر به عوارض تهدید کننده زندگی مانند هیپوگلیسمی و کما شود. هموگلوبین Wayne می‌تواند اندازه گیری هموگلوبین A1c را از طریق برخی تکنیک‌های اندازه گیری مخدوش کند. بنابراین، هر زمان که بین هموگلوبین A1c و سایر شاخص‌های گلیسمی در بین بیماران بدون علامت ناسازگاری وجود داشته باشد، هموگلوبینوپاتی‌های خاموش از جمله نوع هموگلوبین Wayne باید در نظر گرفته شود. پس از تشخیص این نوع نادر هموگلوبین، آموزش بیماران و ارائه دهندگان مراقبت‌های بهداشتی آن‌ها در مورد تداخل نوع هموگلوبین خاموش آن‌ها در سنجش هموگلوبین A1c خاص آن‌ها نیز مهم است. همچنین باید به ارائه دهندگان مراقبت‌های بهداشتی اطلاع داده شود که از سنجش هموگلوبین A1c خاص بدون تأثیر هموگلوبین Wayne استفاده کنند. این چند مورد بر اهمیت استفاده پزشکان از هوش بالینی برای تفسیر نتایج آزمایشگاهی و یافتن ارتباط معنی دار بین ارزش‌های آزمایشگاهی و تصویر کلی بالینی تأکید می‌کنند.

نتیجه گیری

این موارد نه تنها این نوع نادر و جالب هموگلوبین را نشان می‌دهد، بلکه به پزشکان و پرستاران یادآوری می‌کند که آزمایش هموگلوبین A1c به دلیل عوامل تداخلی متعدد مستعد تفسیر نادرست است. استفاده از تست‌های آزمایشگاهی اضافی، مانند گلوکز ناشتا، در ترکیب با آزمایش هموگلوبین A1c می‌تواند به جلوگیری از خطاهای تشخیصی کمک کند. با آگاهی مناسب و بهبود ارتباط بیمار و پزشک، مراقبین سلامت ممکن است از مدیریت نادرست بیماران دیابتی و همچنین غیردیابتی و از خطر هیپوگلیسمی از طریق داروهای ضد قند خون غیر ضروری جلوگیری نمایند.

نکات مهم

- هموگلوبینوپاتی‌های نادر ممکن است بیشتر از آنچه قبلاً انتظار می‌رفت شایع باشند زیرا از نظر بالینی خاموش هستند و به راحتی نادیده گرفته می‌شوند.

مستعد عدم دقت است. هموگلوبین A1c با روش ایمونواسی Roche (Tina Quant) تکرار شد که نتایج دقیق‌تری در بیماران مبتلا به واریانت هموگلوبین Wayne می‌دهد. بیشتر هموگلوبینوپاتی‌های هتروژن خوش خیم و از نظر بالینی خاموش هستند و اگر به عنوان علت افزایش کاذب هموگلوبین A1c مشکوک نباشند، می‌توانند به راحتی از دست داده شده و ممکن است منجر به تشخیص اشتباه دیابت ملیتوس شود. برخی از مطالعات پیشنهاد کرده‌اند که وجود احتمالی انواع هموگلوبین باید در هنگام وجود اختلاف در سطح هموگلوبین A1c و گلوکز خون در نظر گرفته شود. در تمام این موارد، با بیماری مواجه شدیم که اصرار داشت برنامه درمان دیابت خود را به طور مناسب دنبال می‌کند و در عین حال دوره‌های هیپوگلیسمی را تجربه می‌کرده است.

در حالی که هموگلوبین A1c یک ابزار بالینی مهم برای تشخیص و مدیریت دیابت بوده است، پزشکان باید به دنبال دلایلی باشند که در صورت وجود هر گونه اختلاف بین هموگلوبین A1c و اندازه‌گیری‌های قند خون - از جمله گلوکز خون مویرگی، گلوکز پلاسما یا پایش مداوم گلوکز می‌تواند بر سنجش هموگلوبین A1c تأثیر بگذارد. نظارت مداوم گلوکز همچنین می‌تواند اطلاعات بیشتری را برای ارتباط با هموگلوبین A1c ارائه دهد. آزمایش‌های اضافی مانند الکتروفورز هموگلوبین، توالی یابی DNA و HPLC برای تعیین هر گونه (واریانت) هموگلوبینی باید دنبال شود. به طور کلی، واریانت‌های هموگلوبین باید در مقادیر شدید هموگلوبین A1c بیشتر از ۱۵٪ یا کمتر از ۴٪ مورد تردید قرار گیرند.

بیش از ۱۰۰۰ نوع هموگلوبین در حال حاضر کشف شده است و تعداد قابل توجهی از آن‌ها از نظر بالینی خاموش هستند. همچنین شایان ذکر است که انواع هموگلوبین خاموش از نظر بالینی از جمله Hb O Padova، Hb Graz، Hb Sherwood Forest، Hb D مانند HbA1c در کروماتوگرام حرکت می‌کنند و همچنین بسته به روش سنجش می‌توانند مقادیر نادرست هموگلوبین A1c را موجب شوند.

افزایش کاذب هموگلوبین A1c می‌تواند درمان



که پزشکان از قضاوت بالینی خود برای ارتباط هموگلوبین A1c با سایر پارامترهای بالینی مانند داده‌های پایش مداوم گلوکز، آلبومین گلیکوزیله، ۱،۵ آنهیدروگلوکوسیتول FSBG، (1,5-AG)، گلوکز پلاسما و مقادیر فروکتوزامین استفاده کنند.

•ستون آنالیتیکی حاوی اسید آمینوفنیل بورونیک است که به یک تکیه گاه پلیمری متخلخل (ژل) متصل شده و معرفها و نمونه‌های بیمار را از طریق ستون آنالیتیکی پمپ می‌کند.

• برخی از هموگلوبینوپاتی‌ها می‌توانند بر روش‌های آزمایش هموگلوبین A1c که به طور گسترده مورد استفاده قرار می‌گیرند مانند CE-HPLC تأثیر بگذارند. تأثیر بر مقادیر هموگلوبین A1c بسته به نوع هموگلوبین و روش و سنجش خاص مورد استفاده متفاوت خواهد بود.

• با توجه به محدودیت‌های آزمایش هموگلوبین A1c، پزشکان باید از اتکای شدید به مقادیر هموگلوبین A1c در مدیریت و تشخیص دیابت اجتناب کنند. بسیار مهم است

References:

1- Maali Milhem, Mose Joly, Shahed Elhamdani, Nesreen BenHamed. Hemoglobin Wayne variant interfering with Hemoglobin A1c measurement. *AAACE Clinical Case Reports* Vol 5 No. 1 January/February 2019

2- Neha Mulpuri, Ananda Bryant, Daryoush Shahin, Kyaw Soe. The Hemoglobin Wayne Variant and Association With Falsely Elevated HbA1c. *JCEM Case Reports*, Volume 1, Issue 3, May 2023

۳- منابع برای مطالعات بیشتر:

• Ao et al. Hemoglobin Wayne: A Rare Variant That Can Cause Falsely Elevated Hemoglobin A1c., *Cureus* 14(7), 2022

• Michael S. Radin., *Pitfalls in Hemoglobin A1c Measurement: When Results May be Misleading.*, *J Gen Intern Med* 29(2): 388-94

• Randie R. Little et al., *Effects of 49 Different Rare Hb Variants on Hb A1c Measurement in Eight Methods.*, *J Diabetes Science and Technology*, 9(4): 849-856, 2015

