

เบาหวานในผู้ป่วยธาลัสซีเมียรุนแรง

ลิ่งสิทธ์ แสงอุทอง พ.บ., สมชาย อินทรศิริพงษ์ พ.บ., รัชญา เชษฐากุล พ.บ.

กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลมหาสารคามราชสีมา อำเภอเมือง จังหวัดนครราชสีมา 30000

Abstract: Diabetes Mellitus in Severe Thalassemia Patients

Sanglutong L, Insiripong S, Chetthakul T

Department of Medicine, Maharat Nakhon Ratchasima Hospital, Nakhon Ratchasima 30000

(E-mail: lickhasit1986@gmail.com)

Introduction: Thalassemia is a genetic disease mainly characterized by microcytic anemia. In cases of severe thalassemia, the patients may be importantly complicated by the excess iron accumulation at the pancreas easily leading to the emergence of diabetes mellitus. The aim of this study was to describe the diabetes in cases with severe thalassemia. **Methods:** This retrospective study recruited the severe thalassemia patients who had diabetes if the fasting plasma glucose (FPG) > 126 mg% after fasting for 8 hours between 2012 and 2016. Thalassemia was diagnosed based on the hemoglobin electrophoresis using the high performance liquid chromatography, Bio-Rad®, and the patients needed regular blood transfusion. **Results:** There were seven diabetic patients, one male (14.3 %) and six females (85.7%), five with beta thalassemia / Hb E and two with Hb AEBart-Constant-Spring disease. Their age ranged from 34 to 51, mean 39.6 ± 5.6 years. The blood tests showed: FPG 205-696, mean 472.6 ± 150.0 mg%, HbA1c 6.5-10.5%, mean 8.6 ± 1.6 %, Hb concentration 5.5-8.3, mean 7.2 ± 1.0 g%, ferritin 2,898-7,591, mean 5,533 ± 1,889 ng/ml. Every patient was treated with insulin. **Conclusion:** Severe thalassemia that had diabetes mellitus was mostly beta thalassemia / Hb E disease. All patients had high FPG, but Hb A1c was only slightly increased, not proportional to FPG. So Hb A1c should not be used for diagnosing or monitoring diabetes in patients with severe thalassemia.

Keywords: Severe thalassemia, Diabetes mellitus

บทคัดย่อ

บทนำ: ธาลัสซีเมีย (thalassemia) เป็นโรคโลหิตจางกรรมพันธุ์ แบบเม็ดเลือดแดงเล็กเป็นหลัก ถ้าเป็นธาลัสซีเมียแบบรุนแรง อาจจะมีภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญ คือภาวะเหล็กสะสมเกินที่ตับอ่อน ทำให้เกิดเบาหวานได้ง่าย วัตถุประสงค์ของการศึกษานี้ คือ รายงานโรคเบาหวานในผู้ป่วยธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง **วิธีการ:** เป็นการศึกษาแบบทบทวนย้อนหลัง ในระหว่าง พ.ศ. 2555 - 2559 โดยเบาหวาน ซึ่งวินิจฉัยได้ด้วยการตรวจ fasting plasma glucose (FPG) ที่ > 126 มก% หลังอดอาหาร 8 ชั่วโมง ผู้ป่วยธาลัสซีเมียรุนแรง วินิจฉัยโดยวิธี high performance liquid chromatography, Bio-Rad® และผู้ป่วยต้องรับเลือดประจำ **ผล:** มีผู้ป่วยเบาหวาน 7 ราย เป็นชาย 1 ราย (ร้อยละ 14.3) และหญิง 6 ราย (ร้อยละ 85.7) อายุ 34 ถึง 51 ปี เฉลี่ย 39.6 ± 5.6 ปี เป็นโรค beta thalassemia / hemoglobin E 5 ราย และ โรค Hb AE-Bart-Constant-Spring 2 ราย, FPG ระหว่าง 205-696 เฉลี่ย 472.6 ± 150.0 มก%, HbA1c ร้อยละ 6.5-10.5 เฉลี่ยร้อยละ 8.6 ± 1.6, ความเข้มข้น ฮีโมโกลบิน 5.5-8.3 เฉลี่ย 7.2 ± 1.0 กรัม%, ferritin 2,898 - 7,591 เฉลี่ย 5,533 ± 1,889 นาโนกรัม/มล. ทุกรายได้รับการรักษาด้วย อินซูลิน ทั้งหมด **สรุป:** ธาลัสซีเมียรุนแรง ที่มีโรคเบาหวาน พบเป็นโรค beta thalassemia / Hb E มากที่สุด ทุกรายแม้ ระดับ FPG ค่อนข้างสูงเฉลี่ย 472.6 ± 150.0 มก% แต่ระดับ HbA1c กลับสูงแบบไม่ได้สัดส่วนตามไป HbA1c ไม่น่าจะเหมาะสมในการวินิจฉัยโรคเบาหวานหรือติดตามการรักษาเบาหวานในผู้ป่วยธาลัสซีเมียรุนแรง

คำสำคัญ: ธาลัสซีเมียรุนแรง เบาหวาน

บทนำ

ธาลัสซีเมีย (thalassemia) เป็นโรคโลหิตจางกรรมพันธุ์ เกิดจากการสร้างสายโซ่โกลบินลดลงแต่กำเนิด ซึ่งอาจจะเป็นสาย แอลฟา, เบต้า หรือ ทั้ง 2 สายในคนเดียวก็ได้ ผู้ป่วยจะมีอาการโลหิตจางแบบเม็ดเลือดแดงเล็กเป็นหลัก ความรุนแรงของภาวะโลหิตจางมีได้หลากหลาย ตั้งแต่ไม่มีอาการเลย จนถึงขั้นรุนแรงถึงแก่ชีวิตตั้งแต่แรกคลอดก็ได้ ถ้าโลหิตจางจนต้องมีการเติมเลือดประจำเรียกว่าธาลัสซีเมียแบบรุนแรง ที่อาจจะมีความรุนแรงที่ตับอ่อนอย่างหนึ่ง คือภาวะเหล็กสะสมเกินทั้งเหล็กที่มาจากเลือดที่เติมบ่อยๆ และจากการดูดซึมเหล็กในทางเดินอาหารเพิ่มขึ้น ถ้าเหล็กสะสมที่หัวใจ อาจจะทำให้เกิดภาวะหัวใจล้มเหลว หรือ หัวใจเต้นผิดจังหวะ ซึ่งเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย เหล็กสะสมที่ตับอ่อน¹ ทำให้ตับอ่อนเสื่อมจึงขาดอินซูลิน พร้อมกับน้ำย่อยต่างๆ² โดยทั่วไป เบาหวาน เป็นโรคทางเมตาบอลิซึมที่ร่างกายเผาผลาญน้ำตาลได้ไม่ดีพอ ทำให้มีน้ำตาลในเลือดมากกว่าปกติ ซึ่งเป็นโรคที่พบได้บ่อยมาก อาจเกิดจากการขาดอินซูลิน เนื่องจากมีการทำลายกลุ่มเซลล์เบต้า ของ islet of Langerhans ที่หลัง อินซูลิน ด้วยขบวนการ autoimmune เรียกว่าเบาหวานชนิดที่ 1 ซึ่งมีกพบในเด็ก และเกิดจากการที่เนื้อเยื่อเกิดการติดต่อ อินซูลิน และเซลล์เบต้า จะหลังอินซูลินได้ไม่พอแม้จะหลังเพิ่มแล้วก็ตาม เป็นเบาหวานชนิดที่ 2³ ซึ่งมีกพบในกลุ่มผู้ป่วยอายุมากกว่า ประมาณร้อยละ 90 ของผู้ป่วยเบาหวาน เป็นเบาหวานชนิดที่ 2 ถ้าเบาหวานเกิดจากสาเหตุอื่นๆ จัดเป็นเบาหวานชนิดอื่นๆ

ทั้งเบาหวานและธาลัสซีเมีย เป็นโรคที่พบได้บ่อยในคนไทย กล่าวคือ พบเบาหวานได้ร้อยละ 6.7 (ร้อยละ 6.0 สำหรับเพศชาย และ ร้อยละ 7.4 สำหรับเพศหญิง)⁴ และอินซูลินธาลัสซีเมียอย่างใดอย่างหนึ่งพบได้ประมาณหนึ่งในสามของคนไทย⁵ และโรคเบาหวานเป็นสิ่งที่แทรกซ้อนที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยธาลัสซีเมียรุนแรง นั่นคือประมาณร้อยละ 20-30⁷ ในรายงานนี้ เป็นการศึกษาโรคเบาหวานที่พบในผู้ป่วยธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง

วัตถุประสงค์และวิธีการ

เป็นการศึกษาแบบทบทวนย้อนหลัง ในระหว่าง พ.ศ. 2555 - 2559 โดยรวบรวมผู้ป่วยที่เป็นเบาหวาน ซึ่งวินิจฉัยได้ด้วยวิธีการตรวจพบ fasting plasma glucose (FPG) มากกว่า 126 มก% หลังอดอาหารอย่างน้อย 8 ชั่วโมง⁸ ทุกรายที่พบในผู้ป่วยธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงที่คลินิกโรคเลือดห้องตรวจผู้ป่วยนอก กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลมหาสารคามราชสีมา โดยผู้ป่วยเหล่านี้จะมี microcytic hypochromic anemia ซึ่งได้รับการตรวจแยกชนิดของฮีโมโกลบิน ด้วยวิธี high performance liquid chromatography ด้วยเครื่อง Bio-Rad[®] ซึ่งเป็นการตรวจวิเคราะห์ชนิดและปริมาณฮีโมโกลบินอัตโนมัติ อาศัยการแยกชนิดฮีโมโกลบินด้วยกระแสไฟฟ้าความต่างศักย์สูง ผ่านตัวกลางคือหลอดแก้ว นำไฟฟ้าขนาดเล็กมาก จะเกิดการเคลื่อนที่ของฮีโมโกลบินชนิดต่างๆ ที่มีประจุสุทธิแตกต่างกันไปตามแรงขับเคลื่อนไฟฟ้า แล้วรายงานผล electrophoregram แล้วพบว่า เป็นธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง⁹ ผู้ป่วยมารับการตรวจเลือด ตรวจร่างกายอย่างสม่ำเสมอ ถ้าความเข้มข้นฮีโมโกลบินน้อยกว่า 8 กรัม% ต้องเติมเลือดประจำ รวบรวมข้อมูลทั่วไป เช่น เพศ อายุ อาการที่นำมาโรงพยาบาล

ชนิดของธาลัสซีเมีย FPG และ HbA1c, CBC, serum ferritin, liver function test, creatinine และการรักษา นำเสนอในรูปแบบ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน และค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ เกณฑ์คัดออก คือ ผู้ป่วยตั้งครม

ผล

มีผู้ป่วยที่เข้าได้กับเกณฑ์การวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาหวาน 7 ราย เป็นชายเพียง 1 ราย (ร้อยละ 14.3) และหญิง 6 ราย (ร้อยละ 85.7) อายุระหว่าง 34 ถึง 51 ปี เฉลี่ย 39.6 ± 5.6 ปี ทุกรายไม่มีใครอ้วน ดัชนีมวลกายไม่เกิน 22 กิโลกรัม/ม² ทุกรายมีอาการปัสสาวะบ่อย ดื่มน้ำมาก น้ำหนักลด อ่อนเพลียมากกว่าปกติ 1 - 3 สัปดาห์ มี 1 รายมาพบแพทย์ด้วยภาวะแทรกซ้อนฉุกเฉินของเบาหวาน คือ diabetic ketoacidosis (DKA) พบว่า เป็นโรค beta thalassemia / hemoglobin E มากที่สุดคือ 5 ราย (ร้อยละ 71.4) และ โรค Hemoglobin AEBart-Constant-Spring 2 ราย ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของระดับ FPG, Hb A1c, Hb concentration, ferritin, creatinine, liver function test (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ค่า FPG, Hb A1c และ อื่นๆ ของผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่มีโรคเบาหวาน

	พิสัย	ค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน
Hb level (g%)	5.5 - 8.3	7.2 \pm 1.0
FPG (mg/dL)	205 - 696	472.6 \pm 150.0
Hb A1c (%)	6.5 - 10.5	8.6 \pm 1.6
Ferritin (ng/ml)	2,898 - 7,591	5,533 \pm 1,889
AST (U/L)	35 - 320	102.6 \pm 99.3
ALT (U/L)	31 - 99	62.1 \pm 21.0
Albumin (g/dL)	1.9 - 5.3	3.8 \pm 1.0
Globulin (g/dL)	3.4 - 6.0	4.3 \pm 0.8
Cholesterol (mg/dL)	76 - 214	128.3 \pm 43.1
HDL (mg/dL)	15.0 - 43	27.0 \pm 9.9
LDL (mg/dL)	10.0 - 132.0	73.7 \pm 39.8
Triglyceride (mg/dL)	100 - 302	158.4 \pm 68.5

ระดับ FPG สูง ระหว่าง 205-696 เฉลี่ย 472.6 ± 150.0 มก% ในขณะที่ระดับ HbA1c สูงขึ้นไม่มาก ประมาณร้อยละ 6.5-10.5 เฉลี่ย 8.6 ± 1.6 แต่ระดับ LDL ไม่สูง ส่วนค่า FPG อาจมีความสัมพันธ์กับปัจจัยต่างๆ เช่น HbA1c ferritin ฯลฯ แสดงให้เห็นโดยค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (correlation co-efficient, r) ระหว่างระดับ FPG กับปัจจัยต่างๆ (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ ระหว่างระดับ FPG กับปัจจัยต่างๆ ในผู้ป่วยเบาหวาน

ปัจจัย	r (correlation co-efficient)
HbA1c (%)	0.4987
Ferritin (ng/ml)	0.3221
Hb concentration (g%)	0.0378
Hb E (%)	0.4214

จากตารางที่ 2 พบว่า ความสัมพันธ์ไม่ชัดเจนระหว่าง FPG กับ HbA1c ferritin, ความเข้มข้น, ฮีโมโกลบิน และสัดส่วนของฮีโมโกลบิน อี ส่วนความสัมพันธ์ระหว่าง HbA1c กับ ร้อยละของฮีโมโกลบิน อี มีค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ คือ 0.48961

วิจารณ์

การวินิจฉัยโรคเบาหวานทุกรายในผู้ป่วยกลุ่มนี้ใช้ค่าน้ำตาลตอนเช้า หลังจากการอดอาหาร 8 ชั่วโมงเป็นหลัก (fasting plasma glucose) FPG ใช้วิธี Enzymatic (Hexokinase) การวินิจฉัยไม่ได้ใช้ HbA1C ซึ่งใช้วิธี high performance liquid chromatography (HPLC) เพราะเป็นที่ทราบกันดีว่า ค่า HbA1C ในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย หรือฮีโมโกลบินผิดปกติ นั้น อาจจะไม่แปรปรวนได้ขึ้นกับวิธีการตรวจ เช่น ในผู้ที่ เป็นเบาหวาน และมีฮีโมโกลบิน อี แฝง ถ้าวัดค่า HbA1C ด้วยวิธี high performance liquid chromatography จะได้อ้อยละ 6.04 ± 1.53 แต่ถ้าวัดด้วยวิธี immunoassay จะได้อ้อยละ 7.24 ± 1.67 ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และขึ้นกับชนิดของธาลัสซีเมีย และ/หรือฮีโมโกลบินผิดปกติชนิดต่างๆ ด้วย เช่น ในผู้ป่วย เบต้า ธาลัสซีเมีย / ฮีโมโกลบิน อี ที่เป็นเบาหวานด้วย จะวัดค่า HbA1C ได้เพียงร้อยละ 4.85 ± 0.78 เท่านั้น ซึ่งต่ำกว่าเกณฑ์การวินิจฉัยโรคเบาหวาน ที่ HbA1C ต้องมากกว่าร้อยละ 6.5 ขึ้นไป⁸

ค่า HbA1C กับค่า FPG ในคนทั่วไปจะมีความสัมพันธ์กันโดยมีค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (correlation coefficient) = 0.61, 95 % CI 0.48 - 0.72¹⁰ ซึ่งความสัมพันธ์นี้จะยังคงอยู่แม้แต่ในผู้ป่วยที่ค่าเอ็นไซม์ของตับสูงกว่าปกติก็ตาม¹¹ แต่ในผู้ป่วยของเรา ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ระหว่าง FPG กับ HbA1C มีเพียง 0.4987 ซึ่งต่ำกว่าของผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่ได้เป็นธาลัสซีเมียรุนแรงอย่างชัดเจน HbA1C จึงไม่เหมาะที่จะใช้ในการวินิจฉัยและติดตามการรักษาโรคเบาหวานในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย

ผู้ป่วยของเราทุกรายมาพบแพทย์ด้วยอาการที่เกี่ยวข้องกับภาวะน้ำตาลในเลือดสูง เช่น ปัสสาวะบ่อย กระหายน้ำ มีเพียง 1 ราย (ร้อยละ 14.3) เท่านั้น ที่มาด้วยภาวะแทรกซ้อนเฉียบพลัน ได้แก่ ภาวะ diabetic keto-acidosis (DKA) และเสียชีวิต เปรียบเทียบกับการศึกษาเบาหวานในประเทศมาเลเซีย พบว่า มีผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ประมาณร้อยละ 54.5 ถึง 75.0 ที่มาพบแพทย์ด้วย DKA¹² ที่สเปนพบประมาณ ร้อยละ 39.5¹³ ในคนจีน พบว่า จากผู้ป่วยที่เป็น DKA 263 ราย มี 41 ราย เป็นเบาหวานชนิดที่ 1 (ร้อยละ 15.5), 178 รายเป็นเบาหวานชนิดที่ 2 (ร้อยละ 67.6), 37 ราย ไม่สามารถแยกชนิดได้ เรียกว่า atypical (ร้อยละ 14.0), 2 รายเป็น gestational diabetes mellitus (GDM) และ 5 รายเป็นชนิดอื่นๆ โดยมีปัจจัยกระตุ้นที่สำคัญ คือ การติดเชื้อ¹⁴

โรคเบาหวานในกลุ่มผู้ป่วยธาลัสซีเมีย และ/หรือ ฮีโมโกลบินผิดปกติ พบมากกว่าในประชากรทั่วไป เช่น พบเบาหวานที่พึ่งอินซูลินในผู้ป่วยธาลัสซีเมียรุนแรง ร้อยละ 14.7¹⁵ - 15.4 อายุที่พบคือ 18.2 ± 3.6 ปี¹⁶ ส่วนในประเทศไทยทั่วไปที่อายุ 20 ปีขึ้นไปพบเบาหวานทุกชนิดรวมกันประมาณร้อยละ 7.5¹⁷ ส่วนผู้ป่วยของเรา มี 7 รายจากผู้ป่วยธาลัสซีเมียรุนแรงทั้งหมด 63 ราย หรือร้อยละ 11.1 จึงน่าจะกล่าวได้ว่า การเป็น

ธาลัสซีเมียเป็นความเสี่ยงอย่างหนึ่งในการเป็นเบาหวาน และน่าจะได้รวมโรคธาลัสซีเมียรุนแรงไว้ในรายการคำแนะนำในการตรวจคัดกรองโรคเบาหวานด้วย นอกเหนือจากที่ได้แนะนำไว้แล้วโดยสมาคมเบาหวานของอเมริกาที่แนะนำให้ตรวจเบาหวานในผู้ที่มีดัชนีมวลกายตั้งแต่ 25 กิโลกรัม/ม² หรือ 23 กิโลกรัม/ม² ขึ้นไปสำหรับชาวเอเชีย และมีปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ ไม่ออกกำลังกาย มีญาติรุ่นติดกันเป็นเบาหวาน หญิงที่คลอดทารกหนักกว่า 9 ปอนด์ หรือเป็นเบาหวานระหว่างตั้งครรภ์ มีความดันโลหิตมากกว่า 140/90 มม.ปรอท หญิงที่มีถุงน้ำหลายถุงในรังไข่ ผู้ที่เคยมี HbA1C ร้อยละ 5.7 ขึ้นไป ผู้ที่มี HDL < 35 มก% หรือ triglyceride > 250 มก% ผู้ที่มีปัจจัยที่ น่าจะติดอินซูลิน เช่น มี acanthosis nigricans และ ผู้ที่อายุ > 45 ปี ทุกคน⁸ ผู้ป่วยของเรามีปัจจัยเสี่ยงอย่างเดียวคือ HDL ต่ำ

ปัจจัยที่อาจจะเกี่ยวข้องกับการเกิดเบาหวานในผู้ป่วย เบต้า ธาลัสซีเมียรุนแรง คือ ภาวะเหล็กสะสมที่ตับอ่อนมากเกินไป จนมีการทำลาย islets cell จนหลังอินซูลินได้ไม่มากพอ ดังนั้นจึงพบในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ค่อยกินยาขับเหล็ก หรือเริ่มยาขับเหล็กช้าไป¹⁶ ผู้ป่วยเบาหวานของเรามีค่า ferritin สูงมาก ตั้งแต่ 2,898 ถึง 7,591 เฉลี่ย $5,533 \pm 1,889$ นาโนกรัม/มล. ซึ่งค่า ferritin ที่มากกว่า 1,000 นาโนกรัม/มล. ควรจะได้รับการรักษา¹⁸ ฉะนั้นการรักษาผู้ป่วยเบาหวานกลุ่มนี้ที่จัดเป็นเบาหวานในกลุ่มอื่นๆ⁸ จึงนอกจากต้องให้อินซูลินฉีดเป็นหลักแล้ว ยังต้องให้ยาขับเหล็กร่วมด้วยเสมอ แต่เนื่องจากผู้ป่วยทุกรายอายุมาก จึงเป็นไปได้ที่ผู้ป่วยอาจจะบังเอิญเป็นเบาหวานชนิดที่ 2 หรือมีการติดต่อ อินซูลินด้วย⁷ การศึกษาในประเทศจีน พบว่า ระดับ ferritin ในเลือดที่สูงขึ้นมีความสัมพันธ์กับการติดต่ออินซูลิน ในคนที่ไม่มีอ้วน¹⁹ ฉะนั้นควรจะได้มีการตรวจเลือด C-peptide ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ เพื่อให้แน่ใจได้ว่าผู้ป่วยเป็นเบาหวานชนิดที่พอจะใช้ยาอินซูลินได้หรือไม่²⁰ ผู้ป่วยของเราได้รับอินซูลินทุกรายตั้งแต่ต้น ด้วยความเชื่อว่าทุกรายน่าจะขาดอินซูลิน โดยไม่เคยได้ตรวจ C-peptide เลย

สรุป

รายงานผู้ป่วยโรคเบาหวานที่พบในผู้ป่วยธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง 7 ราย โดย 5 ใน 7 รายเป็นโรค เบต้า ธาลัสซีเมีย / ฮีโมโกลบิน อี ทุกรายมีปัจจัยเสี่ยงเหมือนกันคือ ภาวะเหล็กสะสมมากเกินไป และทุกรายให้การรักษาด้วย อินซูลิน เนื่องจาก HbA1C มีค่าสูงไม่ได้สัดส่วนกับ FPG จึงไม่ควรใช้ HbA1C ในการวินิจฉัย และติดตามการรักษาเบาหวาน ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ และควรจัดผู้ป่วยธาลัสซีเมียรุนแรงให้อยู่ในรายชื่อผู้ที่ควรได้รับการตรวจคัดกรองหาเบาหวานด้วย โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีเหล็กสะสมมากเกินไป ส่วนค่าของระดับ ferritin ที่ควรจะทำการศึกษาคัดกรองโรคเบาหวาน อาจจะต้องทำการศึกษาเพิ่มเติมในภายภาคหน้า

References

1. Marengo-Rowe AJ. The thalassemias and related disorders. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2007; 20: 27-31.
2. Borgna-Pignatti C, Gamberini MR. Complications of thalassemia major and their treatment. *Expert Rev Hematol* 2011; 4: 353-66.
3. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014; 37 Suppl 1: S81-90.
4. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet* 2014; 383: 1068-83.
5. Aekplakorn W, Abbott-Klafter J, Premgamone A, Dhanamun B, Chaikittiporn C, Chongsuvivatwong V, et al. Prevalence and management of diabetes and associated risk factors by regions of Thailand: Third National Health Examination Survey 2004. *Diabetes Care* 2007; 30: 2007-12.
6. วิชัย เทียนถาวร, จินตนา พัฒนพงศ์ธร, สมยศ เจริญศักดิ์, รัตน์ดิกกา แซ่ตั้ง, พิมพ์ลักษณ์ เจริญขวัญ, ต่อพงษ์ สงวนเสริมศรี. ความชุกของพาหะธาลัสซีเมียในประเทศไทย. *วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต* 2549;16: 307-12.
7. Chatterjee R, Bajoria R. New concept in natural history and management of diabetes mellitus in thalassemia major. *Hemoglobin* 2009; 33: S127-30.
8. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2016; 39(Supplement 1): S13-S22. <http://dx.doi.org/10.2337/dc16-S005>
9. Wajcman H, Moradkhani K. Abnormal haemoglobins: detection and characterization. *Indian J Med Res* 2011; 134: 538-46.
10. Ketema EB, Kibret KT. Correlation of fasting and postprandial plasma glucose with HbA1c in assessing glycemic control; systemic review and meta-analysis. *Arch Public Health* 2015; 73: 43.
11. Christiansen R, Rasmussen LM, Nybo H, Steenstrup T, Nybo M. The relationship between HbA1c and fasting plasma glucose in patients with increased plasma liver enzyme measurements. *Diabet Med* 2012; 29: 742-7.
12. Hong J, Jalaludin MY, Mohamad Adam B, Fuziah MZ, Wu LL, Rasat R, et al. Diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes mellitus in Malaysian children and adolescents. *Malays Fam Physician* 2015; 10: 11-8.
13. Oyarzabal Irigoyen M, García Cuartero B, Barrio Castellanos R, Torres Lacruz M, Gómez Gila AL, González Casado I, et al. Ketoacidosis at onset of type 1 diabetes mellitus in pediatric age in Spain and review of the literature. *Pediatr Endocrinol Rev* 2012; 9: 669-71.
14. Tan H, Zhou Y, Yu Y. Characteristics of diabetic ketoacidosis in Chinese adults and adolescents - a teaching hospital-based analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2012; 97: 306-12.
15. Gamberini MR, De Sanctis V, Gilli G. Hypogonadism, diabetes mellitus, hypothyroidism, hypoparathyroidism: incidence and prevalence related to iron overload and chelation therapy in patients with thalassaemia major followed from 1980 to 2007 in the Ferrara Centre. *Pediatr Endocrinol Rev* 2008; 6: 158-69.
16. Gamberini MR, Fortini M, De Sanctis V, Gilli G, Testa MR. Diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in thalassaemia major: incidence, prevalence, risk factors and survival in patients followed in the Ferrara Center. *Pediatr Endocrinol Rev* 2004; 2: 285-91.
17. Aekplakorn W, Chariyalertsak S, Kessomboon P, Sangthong R, Inthawong R, Putwatana P, et al. Prevalence and management of diabetes and metabolic risk factors in Thai adults: the Thai National Health Examination Survey IV, 2009. *Diabetes Care* 2011; 34: 1980-5.
18. Khovich MA, Storey JA, Coffman LG, Torti SV, Torti FM. Ferritin for the clinician. *Blood Rev* 2009; 23: 95-104.
19. Liu BW, Xuan XM, Liu JR, Li FN, Yin FZ. The relationship between serum ferritin and insulin resistance in different glucose metabolism in non-obese Han adults. *Int J Endocrinol* 2015; 2015:642194.
20. Jones AG, Hattersley AT. The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes. *Diabet Med* 2013; 30: 803-17.