

นิพนธ์ต้นฉบับ

Original Articles

อัตราการเสื่อมของไตในผู้ป่วยเบาหวานในกลุ่มคนไข้ที่มีฮีโมโกลบินผิดปกติชนิดอื้อ
และกลุ่มควบคุม ก่อนและหลังการใช้สมการประมาณการค่าระดับน้ำตาลสะสม
Rate of Decline in Kidney Function after Apply an Estimate HbA1c
Formula for Day-to-day Individual Capillary Blood Sugar control in
Hemoglobin E Homozygote Diabetes Patients And Control Group.

ภัตสร สื่อยรยงศิริ, พ.บ.*

Passorn Sueyanyongsiri, M.D.*

*กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลสุรินทร์ จังหวัดสุรินทร์ 32000

*Department of medicine, Surin Hospital, Surin 32000

Corresponding author, E-mail address: drpassorn@gmail.com

Received: 17 Dec 2022 Revised : 12 Feb 2023. Accepted: 23 Mar 2023

บทคัดย่อ

- หลักการและเหตุผล** : งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาอัตราการเสื่อมของไตในผู้ป่วยเบาหวานในกลุ่มคนไข้ที่มีฮีโมโกลบินผิดปกติชนิดอื้อ และกลุ่มควบคุม ก่อนและหลังการใช้สมการประมาณการค่าระดับน้ำตาลสะสม
- เป้าหมาย** : เพื่อชะลอการเสื่อมของไตในกลุ่มคนไข้ที่มีฮีโมโกลบินผิดปกติชนิดอื้อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม
- วิธีการทำวิจัย** : การวิเคราะห์ปัญหาเริ่มต้นงานวิจัยในปี พ.ศ.2552 มีการรวบรวมข้อมูลอัตราการเสื่อมของไตแบ่งเป็นคนไข้ 2 กลุ่มคือกลุ่มที่มีฮีโมโกลบินผิดปกติชนิดอื้อและกลุ่มควบคุม การวิเคราะห์ข้อมูลจึงเป็นการวิเคราะห์ข้อมูลแบบใช้ข้อมูลในอดีตเป็นการเปรียบเทียบใน 2 กลุ่ม นำข้อมูลความสัมพันธ์ของระดับความเข้มข้นของเลือดและระดับน้ำตาลปลายนิ้วขณะอดอาหารมากกว่า 6 ชั่วโมง มาพัฒนาสมการเพื่อใช้ในการประมาณการค่าระดับน้ำตาลสะสม การนำสูตรหรือสมการที่คำนวณได้นั้นมาใช้ในการควบคุมระดับน้ำตาลของผู้ป่วยในแต่ละบุคคล ตัวชี้วัดหรือผลลัพธ์ที่ใช้ในการประเมินการควบคุมน้ำตาล คืออัตราการเสื่อมของไตต่อ 365 วัน
- ผลการศึกษา** : ผู้ป่วยทั้งหมด 566 ราย ร้อยละ 32.2 เป็นผู้ชาย และร้อยละ 20.7 เป็นฮีโมโกลบินผิดปกติชนิดอื้อ การวิเคราะห์ถดถอยเชิงเส้นตรงพบว่า อัตราการเสื่อมของไตของผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดผิดปกติชนิดอื้อนั้นก่อนปี พ.ศ. 2552 พบว่า มีอัตราการเสื่อมของไตเฉลี่ยอยู่ที่ -3.41 หน่วยต่อปีหรือร้อยละ 95 CI: -4.67 ถึง -2.4 ค่า p-value <0.001 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมนั้น พบว่า ผู้ป่วยมีอัตราการเสื่อมของไตอยู่ที่ - 1.88 หน่วยต่อปีร้อยละ 95 CI:- 3.28 ถึง - 0.48 p-value=0.009 และหลังจากที่ผู้วิจัยปรับระดับน้ำตาลผู้ป่วยตามสูตรหรือสมการที่ใช้ในการประมาณการค่าระดับน้ำตาลสะสมตามระดับของความเข้มข้นของเลือด $Y=2.5+0.015 Dtx+0.06 Hct$ พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มของผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดผิดปกติชนิดอื้อนั้น มีอัตราการเสื่อมของไตอยู่ที่ 1.35 และ 0.097 หน่วยต่อปีหรือร้อยละ 95 CI: - 0.58 ถึง 3.29 p-value=0.169 และร้อยละ 95 CI: - 0.66 ถึง 0.44 p-value=0.737 ตามลำดับ
- สรุป** : ผู้ป่วยฮีโมโกลบินอื้อ โรงพยาบาลสุรินทร์มีเป้าหมายในการควบคุมน้ำตาลในเลือดที่แตกต่างกันไปตามระดับของความเข้มข้นของเลือด
- คำสำคัญ** : เบาหวาน ฮีโมโกลบินอื้อ โรงพยาบาลสุรินทร์

ABSTRACT

- Background** : This research aims to observe the rate of decline in kidney function after apply an estimate HbA1c formula for day-to-day individual capillary blood sugar control in hemoglobin E homozygote diabetes patients and control group.
- Objective** : To reduce rate of decline in kidney function in hemoglobin E homozygote diabetes patients.
- Methods** : Clinical intervention research was conducted from 2009. Patient's clinical information were collected from the first visit of year 2009, retrospective to year at diagnosis and once time per year until 2021 or loss follow up or dead and eGFR were collected and stratified into 2 groups, hemoglobin E homozygote and negative DCIP group. Target of diabetic control follow standard treatment and try to intensive control in hemoglobin EE by apply an estimate HbA1c formula for day-to-day individual capillary blood sugar control. The endpoint was rate of decline of eGFR per year. The hypothesis was that after apply an individual goal for diabetes control, the rate of decline in kidney function between 2 groups was not different.
- Results** : Of all the 566 patients enrolled in this study, 182 (32.2%) were male and 117 (20.7%) patients had HbEE. Multivariable analysis found a faster rate of decline eGFR in HbEE group, before 2009, $-3.41 \text{ mL/min/1.73m}^2/\text{year}$ (95% confidence interval $(-4.67) - (-2.14)$, $p\text{-value} < 0.001$) and significant slower in control group, $-1.88 \text{ mL/min/1.73m}^2/\text{year}$ (95% confidence interval $(-3.28) - (-0.48)$, $p\text{-value} = 0.009$). After apply an individual targets by formular $Y = 2.5 + 0.015D_{tx} + 0.06H_{ct}$, the rate of decline in eGFR were no significant difference between 2 groups, $1.35 \text{ mL/min/1.73m}^2/\text{year}$ (95% confidence interval $(-0.58) - 3.29$, $p\text{-value} < 0.169$) in HbEE group and $0.097 \text{ mL/min/1.73m}^2/\text{year}$ (95% confidence interval $(-0.66) - 0.44$, $p\text{-value} < 0.737$).
- Conclusions** : In endemic area of hemoglobinopathy is associated with high clinical variability HbA1c level are associated with Hct. level. HbEE diabetes patients should be used individual goal following the level of Hct. compare with blood test every 4 month.
- Keywords** : Diabetes mellitus, Hemoglobinopathy, Hemoglobin A1C, HbA1c, Surin hospital.

หลักการและเหตุผล

โรคเบาหวาน (Diabetes Mellitus: DM) เป็นภาวะที่ร่างกายมีน้ำตาลในเลือดสูงกว่าปกติ จากข้อมูลของสหพันธ์เบาหวานนานาชาติ (International Diabetes Federation: IDF) พบผู้ป่วยโรคเบาหวานทั่วโลกกว่า 425 ล้านคนในปี พ.ศ.2560 และคาดการณ์ว่าจะมีจำนวนผู้ป่วยด้วยโรคนี้มากถึง 629 ล้านคนในปี พ.ศ.2588 จำนวนมากกว่าครึ่งไม่ทราบว่าตนเองเป็นโรคเบาหวาน⁽¹⁻²⁾

ผู้ป่วยเบาหวานนั้นจะมีการเสื่อมของไตที่เร็วกว่าประชากรทั่วไปโดยปกติแล้วผู้ป่วยที่ไม่ได้มีโรคประจำตัวอะไรนั้นการเสื่อมของไตจะเป็นไปตามธรรมชาติตามอายุขัย แต่เมื่อมีโรคประจำตัวคือโรคเบาหวานหรือโรคความดันโลหิตสูงการเสื่อมของไตก็จะเร็วกว่าประชากรทั่วไป ซึ่งรายงานต่างๆ นั้นก็มีความเสื่อมของไตตั้งแต่ 2 ถึง 20 หน่วยต่อ ปัจจุบันสมาคมโรคไตของโลกได้ปรับเปลี่ยนการประเมินการทำงานของไตโดยใช้ค่าการทำงานของไต (eGFR) โดยแบ่งระยะของการเสื่อมของไตเป็น 5 ระยะ 1-5 อย่างไรก็ตามการประเมินการทำงานของไตนี้ทำให้วินิจฉัยการเสื่อมของไตได้เร็วขึ้นแต่การเปลี่ยนแปลงแต่ละระยะ ใช้ระยะเวลาอันทำให้เราเจอปัญหาของผู้ป่วยได้ช้าเกินไป การรักษาผู้ป่วยเบาหวานนั้นได้มีการทดลองขนาดใหญ่ สรุปว่าการควบคุมน้ำตาลให้ดีขึ้นสามารถที่จะช่วยชะลอการเสื่อมของหลอดเลือดขนาดเล็ก การเสื่อมของไต ตาและปลายประสาทที่เสื่อมได้⁽³⁻⁴⁾ โดยเกณฑ์มาตรฐานของการควบคุมคือการควบคุมระดับน้ำตาลสะสมให้น้อยกว่าร้อยละ 7.0⁽⁵⁻⁶⁾ แต่ในสถานการณ์ปัจจุบันผู้ป่วยที่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลได้ดิ่งนั้นน้อยกว่าร้อยละ 50 เท่านั้น⁽⁷⁻⁹⁾ ในประเทศไทยตามตัวเลขของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ก็ระบุพบว่าผู้ป่วยเบาหวานที่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลได้อยู่ที่ 35 เปอร์เซ็นต์เท่านั้น ซึ่งก็จะพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ยังไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลให้อยู่ในเกณฑ์เป้าหมายได้ในจังหวัดสุรินทร์นั้นมีผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดผิดปกติจำนวนมาก⁽¹⁰⁾ และมาตรฐานการรักษานั้นทั่วโลกใช้ค่าระดับน้ำตาลสะสม⁽¹⁰⁻¹⁶⁾ เกิดปัญหาในการประเมินว่าผู้ป่วยคุมน้ำตาลได้ดีหรือไม่เพราะอายุขัยของเม็ดเลือดแดงมีผลต่อการแปรผลระดับน้ำตาลสะสม⁽¹⁷⁻¹⁸⁾ ผู้ป่วยฮีโมโกลบินอี

จะมีระดับน้ำตาลสะสมต่ำกว่าความเป็นจริง แต่ระดับน้ำตาลปลายนิ้วขณะอดอาหารยังคงสูง การศึกษาอัตราการเสื่อมของไตในคลินิกเบาหวานในโรงพยาบาลสุรินทร์พบว่าผู้ป่วยที่มีความเข้มข้นของเลือดแตกต่างกันมีอัตราการเสื่อมของไตแตกต่างกันด้วย⁽¹⁹⁾ เป้าหมายที่เหมาะสมในการควบคุมระดับน้ำตาลในผู้ป่วยแต่ละรายอาจจะไม่เท่ากัน ซึ่งหากแพทย์ควบคุมเข้มงวดมากขึ้นก็จะเสี่ยงต่อภาวะน้ำตาลต่ำได้จากการควบคุมแบบเข้มงวด⁽²⁰⁾ ประเด็นของการวิจัยที่หาเป้าหมายของการควบคุมเบาหวานแบบเฉพาะรายตามระดับความเข้มข้นของเลือดยังไม่มีการศึกษาเรื่องนี้มาก่อนและเหมาะสมที่จะทำการวิจัยที่จังหวัดสุรินทร์เพราะมีผู้ป่วยที่มีแตกต่างของระดับความเข้มข้นของเลือดมาก และผู้วิจัยเลือกศึกษาเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยฮีโมโกลบินอี เพื่อให้เห็นผลที่ชัดเจน ดังนั้นในผู้ป่วยทุกรายที่เป็นเบาหวานในคลินิกเบาหวานของโรงพยาบาลสุรินทร์นั้นจะได้รับการตรวจเลือดเพื่อคัดกรองภาวะเม็ดเลือดผิดปกติชนิดอีทุกราย โดยทุกรายจะได้รับการตรวจเลือดประจำปีโดยมีการตรวจเพิ่มเติมคือเป็นการตรวจคัดกรองว่ามีเม็ดเลือดผิดปกติหรือไม่โดยใช้วิธีการตรวจ dichlorophenol-indolphenol (DCIP) test⁽²¹⁾ เป็นการตรวจคัดกรองก่อนและเมื่อผลตรวจเป็นบวก ลำดับต่อไปจะมีการตรวจเพิ่มเติมว่าเป็นฮีโมโกลบินชนิดไหนว่าเป็นชนิดอีหรืออีเอ ดังนั้นผู้ป่วยที่อยู่ในคลินิกเบาหวานในปีพ.ศ.2552 จึงได้รับการตรวจเลือดทุกราย

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

เพื่อชะลอการเสื่อมของไตของผู้ป่วยเบาหวานที่มีฮีโมโกลบินผิดปกติชนิดอี

วิธีการศึกษา

งานวิจัยนี้เป็นงานวิจัยแบบเชิงทดลอง โดยมีการปรับเป้าหมายในการควบคุมระดับน้ำตาล โดยในกลุ่มผู้ป่วยที่มีฮีโมโกลบินผิดปกติชนิดอีที่มีภาวะซีดความเข้มข้นของเลือดต่ำกว่าร้อยละ 34 นั้น จะได้รับการควบคุมน้ำตาลเข้มงวดมากขึ้น การทดลองมีขั้นตอนทั้งหมด 3 ขั้นตอน ขั้นตอนที่ 1 คือการวิเคราะห์ปัญหาเริ่มต้นงานวิจัยในปี พ.ศ.2552 มีการรวบรวมข้อมูลอัตราการเสื่อมของไตแบ่งเป็นคนไข้ 2 กลุ่มคือกลุ่มที่มีฮีโมโกลบิน

ผิดปกติชนิดอีอีและกลุ่มควบคุม งานวิจัยนี้เราเริ่มในปี พ.ศ.2552 ซึ่งมีการประชุมปรึกษาหารือกันในกลุ่มแพทย์พยาบาลและทีมงานที่ดูแลผู้ป่วยในคลินิกเบาหวานโรงพยาบาลสุรินทร์ว่า ในจังหวัดสุรินทร์นั้นผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดผิดปกติจำนวนมากดังนั้นผู้ป่วยทุกรายที่เป็นเบาหวานในคลินิกเบาหวานของโรงพยาบาลสุรินทร์นั้น ควรจะได้รับการตรวจเลือดเพื่อคัดกรองภาวะเม็ดเลือดผิดปกติทุกราย โดยทุกรายจะได้รับการตรวจเลือดประจำปีโดยมีการตรวจเพิ่มเติมคือการตรวจคัดกรองว่ามีเม็ดเลือดผิดปกติหรือไม่โดยใช้วิธีการตรวจ DCIP เป็นการตรวจคัดกรองก่อนและเมื่อผลตรวจเป็นบวก ลำดับต่อไปจะมีการตรวจเพิ่มเติมว่าเป็นฮีโมโกลบินชนิดไหนว่าเป็นชนิดอีอีหรืออีเอ ดังนั้นผู้ป่วยที่อยู่ในคลินิกเบาหวานในปีพ.ศ.2552 จึงได้รับการตรวจเลือดทุกราย ลักษณะงานวิจัยนี้จึงเป็นลักษณะงานวิจัยแบบงานประจำสู่งานวิจัย ก็คือผู้ป่วยทั้งหมดก็ได้รับการบันทึกข้อมูลย้อนหลังไปตามเวชระเบียนที่มีประวัติอยู่ซึ่งสามารถย้อนหลังไปได้ถึงปีพ.ศ.2544 แต่ว่าข้อมูลที่ก่อนหน้านั้นหากผู้ป่วยเป็นเบาหวานมาระยะเวลายาวนานกว่านั้นจะไม่มีข้อมูล หลังจากนั้นเราก็จะเก็บข้อมูลต่อไปจนถึงปีพ.ศ.2562 โดยผู้ป่วยเบาหวานทุกรายจะได้รับการตรวจเลือดประจำปีและคัดกรองภาวะแทรกซ้อนปีละ 1 ครั้งต่อราย การวิเคราะห์ข้อมูลจึงเป็นการวิเคราะห์ข้อมูลแบบใช้ข้อมูลในอดีตเป็นการเปรียบเทียบใน 2 กลุ่ม ในกลุ่มทดลองคือกลุ่มที่มีเม็ดเลือดผิดปกติชนิดอีอีและเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมคือกลุ่มที่มีฮีโมโกลบินปกติมี DCIP เป็นลบ แต่ว่าคนไข้ที่มีโรคธาลัสซีเมียชนิดอื่นเช่นฮีโมโกลบินเอช ก็อยู่ในกลุ่มของควบคุมด้วย ผู้ป่วยทุกรายในคลินิกเบาหวานหากมีภาวะซีดจะได้รับการคัดกรองภาวะขาดธาตุเหล็ก ผู้ป่วยจะได้รับการรักษาและวินิจฉัยภาวะขาดเหล็กทุกราย ดังนั้นในกลุ่มที่มีภาวะขาดเหล็กจะไม่ได้อยู่ในการทดลองนี้ แต่เพื่อให้เห็นผลจากการทดลองที่ชัดเจนขึ้นกลุ่มผู้ป่วยที่ถูกคัดออกประกอบด้วยกลุ่มผู้ป่วยที่มีฮีโมโกลบินผิดปกติชนิดอีเอ กลุ่มผู้ป่วยที่มีโรคธาลัสซีเมียชนิดฮีโมโกลบินเอชจะถูกคัดออกทั้งหมด และกลุ่มสุดท้ายที่มีการคัดออกคือกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่สมัครใจเข้าร่วมการวิจัย ผู้ป่วยที่ไม่สมัครเข้าร่วมการวิจัยจะได้รับการรักษาตามมาตรฐานเดิมและติดตามการรักษาในคลินิก

พิเศษเฉพาะโรคเบาหวานโดยแพทย์หลายท่าน หากเข้าร่วมการวิจัยจะได้รับการติดตามการรักษาและเฝ้าระวังโดยแพทย์ผู้วิจัย 1 ท่าน ดังนั้นผู้ป่วยที่มีฮีโมโกลบินผิดปกติชนิดอีอี จึงได้รับการรักษาและติดตามภาวะแทรกซ้อนเป็น 2 ส่วนตามความสมัครใจ นำข้อมูลความสัมพันธ์ของระดับความเข้มข้นของเลือดและระดับน้ำตาลปลายนิ้วขณะอดอาหารมากกว่า 6 ชั่วโมง มาพัฒนาสมการเพื่อใช้ในการประมาณการระดับน้ำตาลสะสม ขั้นตอนที่ 2 คือ ขั้นตอนการวิเคราะห์ว่าสูตรหรือสมการที่เราคิดขึ้นได้นั้นสามารถใช้ในการแปลผลระดับน้ำตาลสะสมได้ดีเพียงใด โดยการคำนวณความแปรปรวนเปรียบเทียบกับค่าที่วัดได้จริง ขั้นตอนที่ 3 คือการนำสูตรหรือสมการที่คำนวณได้นั้นมาใช้ในการควบคุมระดับน้ำตาลของผู้ป่วยในแต่ละบุคคล ตัวชี้วัดหรือผลลัพธ์ที่ใช้ในการประเมินการควบคุมน้ำตาล คืออัตราการเสื่อมของไตในต่อ 365 วัน การออกแบบการวิจัยคือเป็นการวิจัยแบบมีกลุ่มควบคุม โดยเปรียบเทียบระดับอัตราการเสื่อมของไตในกลุ่มผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดผิดปกติและกลุ่มผู้ป่วยที่มีnegative DCIP เป็นกลุ่มควบคุมและเปรียบเทียบกับอัตราการเสื่อมของไต โดยเปรียบเทียบกับอัตราการเสื่อมของไตในอดีตคือปี พ.ศ.2542 ถึงปี พ.ศ.2551 เปรียบเทียบกับอัตราการเสื่อมของไตในปี พ.ศ.2552 ถึงปี พ.ศ.2562 ว่ามีการเปลี่ยนแปลงอย่างไรคือเป็นการใช้อัตราการเปลี่ยนแปลงของไตในอดีตเป็นกลุ่มควบคุมและเปรียบเทียบกับกลุ่มเม็ดเลือดปกติ

สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลการออกแบบการวิจัยคือเป็นการวิจัยแบบมีกลุ่มควบคุม สถิติที่ใช้ในการประเมินคือใช้เป็นสมการถดถอยเชิงเส้นตรง⁽²¹⁾ โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 4 กลุ่ม กลุ่มฮีโมโกลบินผิดปกติชนิดอีอีก่อนและหลังการทดลองและกลุ่มควบคุมก่อนและหลังการทดลอง โดยควบคุมตัวแปรกว่า 8 ตัวแปร คือระดับน้ำตาลปลายนิ้วขณะอดอาหารมากกว่า 6 ชั่วโมง ระดับน้ำตาลสะสม ความดันโลหิตตัวบน ความดันโลหิตตัวล่าง ระดับคลอเรสเตอรอลรวม ไตรกลีเซอไรด์ HDL และ LDL การคำนวณขนาดตัวอย่างใช้ความสัมพันธ์ (correlation) ระหว่างอัตราเสื่อมของไตและระยะเวลา โดยคำนวณพลังของการทำนาย (power of sample size) เมื่อครบวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ.2562

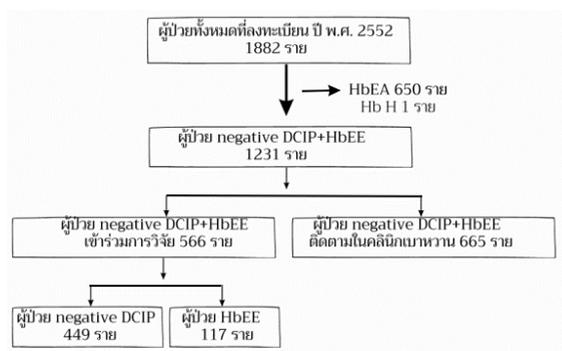
ผลการศึกษา

ผู้ป่วยทั้งหมด 566 ราย ร้อยละ 32.2 เป็นผู้ชาย และร้อยละ 67.8 เป็นผู้หญิง 449 รายหรือร้อยละ 79.3 เป็นกลุ่มควบคุม และร้อยละ 20.7 หรือ 117 ราย เป็น ฮีโมโกลบินผิดปกติชนิดอฮี อายุไขของประชากรอยู่ที่ 26-95 ปี ระยะการเป็นเบาหวาน 0-25 ปี ระดับความเข้มข้นของเลือดร้อยละ 20.9-48.1 ระดับของน้ำตาลสะสมร้อยละ 4.3-13.4 การทำงานของไต 20-131.6

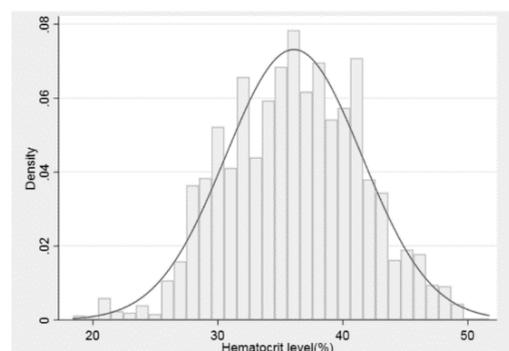
หน่วยต่อปี ข้อมูลพื้นฐานของประชากรในปี พ.ศ.2552 (ตารางที่ 1) จากข้อมูลพื้นฐานของประชากรในปี พ.ศ.2552 พบว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีความแตกต่างกัน ตั้งแต่อายุ ระยะของการเป็นเบาหวาน ระดับน้ำตาลปลายนิ้วขณะอดอาหาร 6 ชั่วโมง ระดับน้ำตาลสะสม ความเข้มข้นของเลือด ค่าครีเอตินิน และค่าการทำงานของไต

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย 2 กลุ่ม

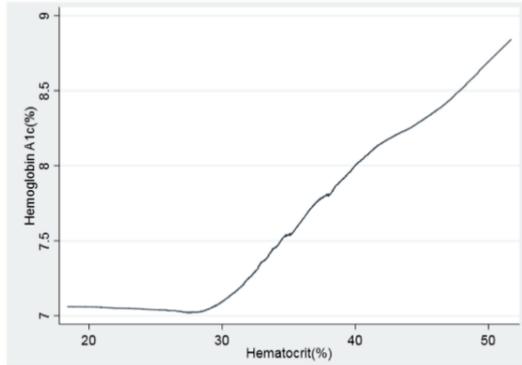
ปัจจัยที่ศึกษา	HbEE group Mean (±SD)	Control group Mean (±SD)	p-value
Sex, male, (n%)	55 (20.5%)	127 (32.0%)	0.003
Age (years)	58.6 (±9.5)	56.0 (±9.6)	0.002
Duration (years)	4.2 (±4.6)	5.4 (±5.2)	0.005
SBP (mmHg)	123.0 (±14.2)	124.7 (±17.0)	0.531
DBP (mmHg)	76.3 (±10.6)	76.8 (±11.8)	0.641
Dtx. (mg%)	164.0 (±68.5)	147.2 (±40.5)	0.001
HbA1c (%)	6.7 (±1.5)	7.7 (±2.0)	<0.001
Hct (%)	32.0 (±4.3)	38.2 (±3.9)	<0.001
CHO (mg/dl)	188.1 (±36.5)	195.7 (±43.9)	0.044
TG (mg/dl)	164.9 (±105.4)	180 (±107.4)	0.114
HDL (mg/dl)	44.9 (±10.3)	45.2 (±12.6)	0.757
LDL (mg/dl)	111.8 (±34.2)	117.5 (±36.2)	0.066
Proteinuria	10 (±4.6)	19 (±5.9)	0.564
eGFR (mg/dl)	85.6 (±19.6)	81.9 (±22.0)	0.041
Hypoglycemia, n(%)	1 (0.5%)	1 (0.3%)	0.858



ภาพที่ 1 แสดงแผนผังการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าสู่การวิจัย

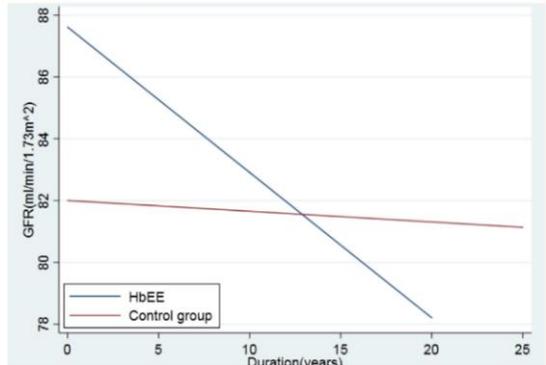


ภาพที่ 2 แสดงการกระจายของความเข้มข้นของเลือดของผู้ป่วยทั้งหมด



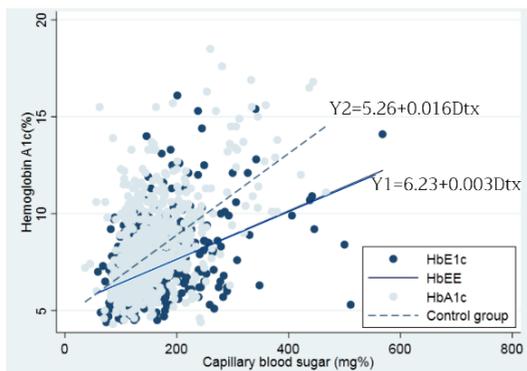
ภาพที่ 3 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของเลือดและระดับน้ำตาลสะสมของผู้ป่วยทั้งหมด

จากภาพที่ 3 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของเลือดและระดับน้ำตาลสะสมของผู้ป่วยโดยรวมทั้งหมดทั้งผู้ป่วยกลุ่มควบคุมและกลุ่มฮีโมโกลบินอื้อ จากข้อมูลรวม ความสัมพันธ์ระหว่างระดับน้ำตาลปลายนิ้วขณะอดอาหารและระดับน้ำตาลสะสมเท่ากับร้อยละ 47.1 (p-value < 0.001) ส่วนความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของเลือดและระดับน้ำตาลสะสมพบว่าความสัมพันธ์นั้นมีความสัมพันธ์ที่ร้อยละ 22.8 แต่มีนัยสำคัญทางสถิติ p-value<0.001

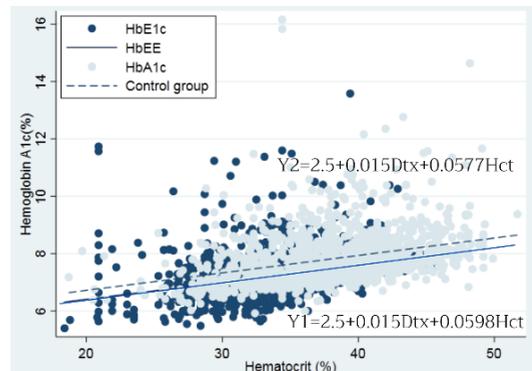


ภาพที่ 4 แสดงความอัตราการเสื่อมของไตต่อปีเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดผิดปกติชนิดอื้อและกลุ่มควบคุม

จากภาพที่ 4 แสดงความเร็วของการเสื่อมของไตเปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่มกับระยะเวลาการเป็นเบาหวานพบว่าผู้ป่วยที่มีฮีโมโกลบินอื้อมีอัตราการเสื่อมของไตที่เร็วกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากการทดสอบความชันของกราฟ p-value=0.007 และมีค่าการทำงานของไตในปีแรกของการวินิจฉัยที่แตกต่างกัน

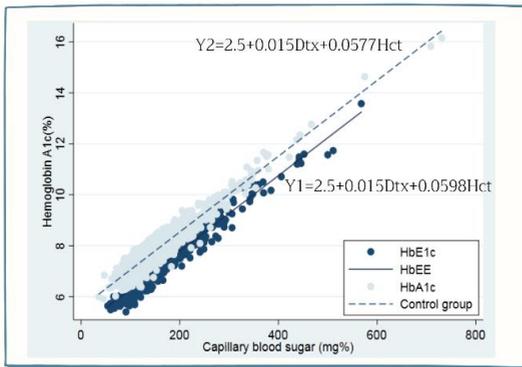


ภาพที่ 5 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับน้ำตาลปลายนิ้วขณะอดอาหารมากกว่า 8 ชั่วโมงกับระดับน้ำตาลสะสมเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดผิดปกติชนิดอื้อและกลุ่มควบคุม



ภาพที่ 6 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับความเข้มข้นของเลือดกับระดับน้ำตาลสะสมเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดผิดปกติชนิดอื้อและกลุ่มควบคุม

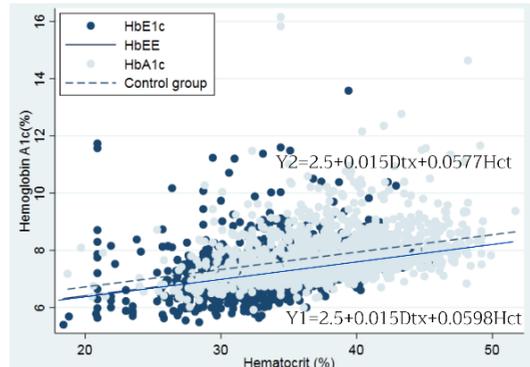
จากข้อมูลรวม ระหว่างความเข้มข้นของเลือด และระดับฮีโมโกลบินพบว่าความสัมพันธ์นั้นมีความสัมพันธ์ที่ร้อยละ 95.1 ส่วนระดับกลูโคสในพลาสมา และระดับน้ำตาลปลายนิ้วขณะอดอาหารเท่ากับร้อยละ 85.8 เนื่องจากตัวแปรทั้งคู่มีความสัมพันธ์มากกว่าร้อยละ 75 จึงเลือกตัวแปรใดตัวแปรหนึ่งเข้าสู่สมการผู้วิจัยเลือกความเข้มข้นของเลือดและระดับน้ำตาลปลายนิ้วขณะอดอาหารเป็นตัวแทนในการเข้าสมการ



ภาพที่ 7 แสดงค่าประมาณการระหว่างระดับน้ำตาลปลายนิ้วขณะอดอาหารมากกว่า 8 ชั่วโมงกับระดับน้ำตาลสะสมเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดผิดปกติชนิดฮีโมโกลบินอีและกลุ่มควบคุมเมื่อใช้ตัวแปรความเข้มข้นของเลือดร่วมกับค่าระดับน้ำตาลปลายนิ้วขณะอดอาหารมากกว่า 8 ชั่วโมง

การวิเคราะห์ถดถอยเชิงเส้นตรงพบว่า อัตราการเสื่อมของไตของผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดผิดปกติชนิดฮีโมโกลบินอีนั้นก่อนปี พ.ศ.2552 พบว่ามีอัตราการเสื่อมของไตเฉลี่ยอยู่ที่ (-3.41) หน่วยต่อปีหรือร้อยละ 95 CI อยู่ที่ (-4.67) ถึง (-2.4) ค่า p-value อยู่ที่น้อยกว่า 0.001 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมนั้น พบว่าผู้ป่วยมีอัตราการเสื่อมของไตอยู่ที่ (-1.88) หน่วยต่อปีหรือร้อยละ 95 CI อยู่ที่ (-3.28) ถึง (-0.48) p-value อยู่ที่ 0.009 จากการทดสอบความชันของกราฟพบว่ามี ความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ p-value=0.002 และหลังจากที่ผู้วิจัยปรับการรักษาตามระดับน้ำตาลผู้ป่วยตามสูตรหรือสมการที่ใช้ในการประมาณการค่าระดับน้ำตาลสะสมตามระดับของความเข้มข้นของเลือด (ตารางที่ 2) ในทางปฏิบัติคือควบคุมน้ำตาลโดยใช้ตัวแปร 2 ตัว คือระดับน้ำตาลปลายนิ้วขณะอดอาหารและระดับน้ำตาลสะสม หากระดับน้ำตาลสะสม ต่ำกว่าร้อยละ 7.0 แต่

ความสัมพันธ์เบื้องต้นของตัวแปรระหว่างระดับน้ำตาลปลายนิ้วขณะอดอาหารและระดับน้ำตาลสะสมเท่ากับร้อยละ 47.1 และความสัมพันธ์เบื้องต้นของตัวแปรระหว่างความเข้มข้นของเลือดและระดับน้ำตาลสะสมเท่ากับร้อยละ 22.8 เมื่อใช้ค่าประมาณการระดับน้ำตาลสะสมพบว่าความสัมพันธ์เพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 54.3 แสดงในภาพที่ 5,6,7 และ 8 ส่วนค่าความสัมพันธ์เบื้องต้นของตัวแปรระหว่างค่าการทำงานของไตและระยะเวลาเท่ากับร้อยละ -19.16 (p-value<0.001)



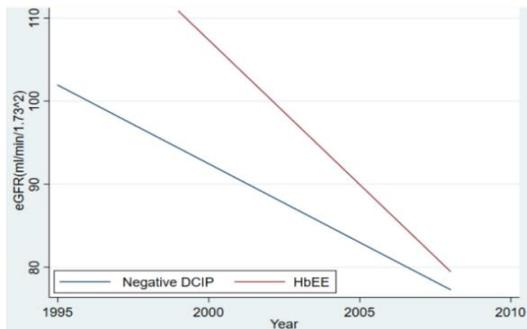
ภาพที่ 8 แสดงค่าประมาณการระหว่างความเข้มข้นของเลือดกับระดับน้ำตาลสะสมเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดผิดปกติชนิดฮีโมโกลบินอีและกลุ่มควบคุมเมื่อใช้ตัวแปรความเข้มข้นของเลือดร่วมกับค่าระดับน้ำตาลปลายนิ้วขณะอดอาหารมากกว่า 8 ชั่วโมง

ระดับน้ำตาลปลายนิ้วยังคงสูงกว่า 120 มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์ ผู้ป่วยต้องการการควบคุมอาหาร ออกกำลังกายหรือเพิ่มขึ้น เพื่อให้ได้เป้าหมายทั้ง 2 ตัวแปร หากใช้ตัวแปรระดับน้ำตาลสะสมเป็นหลักต้องคุมให้ได้ต่ำกว่า ร้อยละ 6.5 ในกลุ่มที่ความเข้มข้นของเลือดน้อยกว่าร้อยละ 34 ผลการดำเนินการพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มของผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดผิดปกติชนิดฮีโมโกลบินอีนั้น มีอัตราการเสื่อมของไตอยู่ที่ 1.35 หน่วยต่อปีหรือร้อยละ 95 CI อยู่ที่ (-0.58) ถึง (3.29) p-value อยู่ที่ 0.169 และในกลุ่มควบคุมอัตราการเสื่อมของไตอยู่ที่ 0.097 หน่วยต่อปีหรือร้อยละ 95 CI คือ (-0.66) ถึง (0.44) p-value = 0.737 โดยควบคุมตัวแปร กวน 8 ตัวแปร คือ ระดับน้ำตาลปลายนิ้วขณะอดอาหารมากกว่า 6 ชั่วโมง ระดับน้ำตาลสะสม ความดันโลหิตตัวบน ความดันโลหิตตัวล่าง ระดับคลอเรสเตอรอลรวม ไตรกลีเซอไรด์ HDL และ LDL

ตารางที่ 2 แสดงอัตราการเสื่อมของไตต่อปีเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดผิดปกติชนิดฮีอี และกลุ่มควบคุม ในปีพ.ศ.2544-2551 และปีพ.ศ. 2552-2564 ก่อนและหลังควบคุมตัวแปรกวน

จากการทดสอบความชันของกราฟพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ p-value=0.580 (ตารางที่ 2) (ภาพที่ 9-10)

ระยะเวลา	HbEE group			Control group		
	Coefficient	ร้อยละ 95 CI	p-value	Coefficient	ร้อยละ 95 CI	p-value
Univariable analysis						
2544-2551	-1.9	(-2.96)-(-1.25)	0.004	-2.27	(-3.44)-(-1.1)	<0.001
2552-2564	-0.11	(-0.83)-(0.60)	0.753	-0.24	(-0.90)-(0.43)	0.485
Multivariable analysis						
2544-2551	-3.41	(-4.67)-(-2.14)	<0.001	-1.88	(-3.28)-(-0.48)	0.009
2552-2564	1.35	(-0.58)-(3.29)	0.169	0.097	(-0.66)-(0.47)	0.737

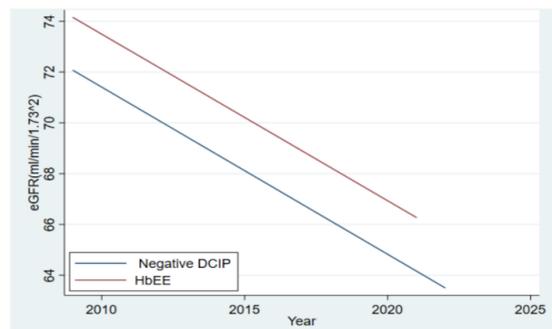


ภาพที่ 9 แสดงอัตราการเสื่อมของไตต่อปีเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดผิดปกติชนิดฮีอีและกลุ่มควบคุม ในปีพ.ศ.2544-2551 หลังจากควบคุมตัวแปรกวน

ปัญหาของการเกิดภาวะน้ำตาลต่ำแบบมีอาการพบว่าเกิดทั้งสองกลุ่มแบบไม่แตกต่างกัน p-value=0.765 โดยเกิดในกลุ่มฮีโมโกลบินฮีอี 5 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 0.82 และเกิดในกลุ่มควบคุม 7 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 0.60 การทดสอบพลังของกลุ่มตัวอย่าง (Power of sample size) จากความชันของกราฟและความสัมพันธ์ระหว่างค่าการทำงานของไตและระยะเวลา (Correlation) เท่ากับร้อยละ 95.51

อภิปราย

ในจังหวัดสุรินทร์นั้นมีผู้ป่วยเม็ดเลือดผิดปกติจำนวนมาก ผู้ป่วยแต่ละรายยังมีความแตกต่างกันมาก ตั้งแต่ความเข้มข้นเลือดปกติ จนถึงผู้ป่วยที่มีภาวะซีด



ภาพที่ 10 แสดงอัตราการเสื่อมของไตต่อปีเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดผิดปกติชนิดฮีอีและกลุ่มควบคุม ในปีพ.ศ.2552-2564 หลังจากควบคุมตัวแปรกวน

ปานกลาง ซึ่งผู้ป่วยเหล่านี้ไม่มีอาการ จึงไม่ต้องรับเลือดบ่อยๆ แต่ผู้ป่วยเหล่านี้จะมีระดับน้ำตาลสะสมค่อนข้างต่ำ ขณะที่ระดับน้ำตาลขณะอดอาหารยังคงค่อนข้างสูง ทำให้แพทย์อาจจะวางใจคิดว่าผู้ป่วยควบคุมเบาหวานได้ดีแล้ว แต่เมื่อติดตามผู้ป่วยไประยะเวลาหนึ่งก็พบประเด็นที่น่าสนใจก็คือ ผู้ป่วยกลุ่มที่มีเม็ดเลือดผิดปกติที่นั้นเข้าสู่ระบบได้เร็วกว่า เมื่อใช้เกณฑ์ในการวินิจฉัยเบาหวานคือระดับน้ำตาลขณะอดอาหารมากกว่า 6 ชั่วโมงนั้น ผู้ป่วยมีค่าการทำงานของไตที่สูงกว่าผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดปกติ แต่เมื่อติดตามการทำงานของไต กลับพบว่าผู้ป่วยมีอัตราการเสื่อมของไตที่เร็วกว่า โดยเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเข้มข้นของเลือดต่ำๆ⁽¹⁹⁾ จึงนำมาสู่สมมุติฐานที่น่าจะเกิดจากการแปลผลของค่าระดับน้ำตาลสะสม

ผิดเพี้ยนไป⁽¹⁷⁻¹⁸⁾ หลังจากที่ผู้วิจัยได้ควบคุมน้ำตาลแบบเข้มงวดในกลุ่มผู้ป่วยบางราย ไม่ใช่ทุกกลุ่มคือกลุ่มที่มีความเข้มข้นเลือดต่ำมาก ได้มีการควบคุมให้ระดับน้ำตาลสะสมน้อยกว่าร้อยละ 6.5 และต้องมีระดับน้ำตาลปลายนิ้วขณะอดอาหารอยู่ในเกณฑ์น้อยกว่า 120 หรือต้องใช้เกณฑ์ควบคู่กัน 2 ตัวแปร หมายความว่า ถ้าผู้ป่วยมีระดับน้ำตาลสะสมน้อยกว่าร้อยละ 7.0 แล้วแต่ยังมีระดับน้ำตาลปลายนิ้วขณะอดอาหารมากกว่า 120 มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์ ต้องการการควบคุมที่เพิ่มมากขึ้น ตั้งแต่ควบคุมอาหารออกกำลังกายหรือเพิ่มยาเพื่อให้ได้เป้าหมายที่เข้มงวด ผลของการทดลองพบว่าอัตราการเสื่อมของไตนั้นดีขึ้นจากเดิม และเมื่อทดสอบทางสถิติแล้วเราก็พบว่าอัตราการเสื่อมของไตนั้นดูเหมือนจะดีขึ้นไปทางเป็นบวก แต่เมื่อคำนวณสถิติแล้วก็พบว่า p-value นั้นมากกว่า 0.05 หมายความว่าไม่มีนัยยะสำคัญทางสถิติ แปลผลว่ามีอัตราการเสื่อมของไตที่ช้าลงและที่สำคัญคือไม่มีความแตกต่างกันใน 2 กลุ่ม คือทั้งกลุ่มผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดผิดปกติชนิดอีอีและผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดปกติที่มีอัตราการเสื่อมของไตที่ไม่แตกต่างกัน หลังจากที่ผู้ป่วยได้รับการควบคุมเบาหวานแบบเข้มงวดแต่อย่างไรก็ตามสิ่งที่น่าสนใจในการออกแบบการวิจัยการที่ผู้วิจัยเปรียบเทียบกับกลุ่มที่มี negative DCIP นั้นเป็นกลุ่มควบคุมที่ดีที่สุดแล้วหรือไม่ เพราะผู้วิจัยไม่ได้เปรียบเทียบกับประชากรกลุ่มที่ไม่มีโรคประจำตัว ผลของการเสื่อมของไตที่ได้นั้นอาจจะไม่ใช่กลุ่มควบคุมที่ดีเพียงพอ เป็นประเด็นที่จะต้องทำการศึกษาต่อไปเพิ่มเติมว่าอัตราการเสื่อมของไตที่เหมาะสมในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานนั้นควรอยู่ที่เท่าไร เป้าหมายในการควบคุมระดับน้ำตาลหรือชะลอการเสื่อมของไตนอกเหนือจากการควบคุมระดับน้ำตาลแล้วอาจจะต้องมีการควบคุมปัจจัยอื่นร่วมไปด้วย เพราะผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมีความแตกต่างกันในหลายตัวแปร ตั้งแต่เพศ อายุ ระยะเวลาการเป็นเบาหวาน ระดับน้ำตาล น้ำตาลสะสมและความเข้มข้นของเลือด แต่งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์ในการศึกษาอัตราการเสื่อมของไตในผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดผิดปกติเป็นสำคัญ ตัวแปรอื่นๆจึงถือว่าเป็นตัวแปรกวนที่ต้องการการควบคุมทางสถิติให้ไม่แตกต่างกัน จุดเด่นของงานวิจัยนี้คือเป็นงานวิจัยที่ไม่มีความขัดแย้งทางผลประโยชน์

ไม่มีทุนวิจัยทั้งจากบริษัทเอกชนหรือรัฐบาล ผู้วิจัยสามารถสรุปผลตามความเป็นจริง ไม่มีผลประโยชน์มาเกี่ยวข้อง จุดเด่นที่ 2 คือพื้นที่ที่ทำการวิจัยนั้น อยู่ในพื้นที่ที่มีผู้ป่วยเม็ดเลือดผิดปกติจำนวนมากที่สุดในโลก จำนวนตัวอย่างประชากรมากพอที่จะอธิบายความผิดปกติที่เกิดได้ดี จุดเด่นที่ 3 ผู้วิจัยทำงานที่โรงพยาบาลแห่งนี้มาเป็นเวลานานทำให้สามารถติดตามผู้ป่วยได้เป็นเวลานานพอที่จะสรุปปัญหาของผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดผิดปกติได้ จุดเด่นที่ 4 การแบ่งผู้ป่วยเป็นกลุ่มย่อยทำให้เห็นความแตกต่างของการวินิจฉัยเบาหวาน ในกลุ่มผู้ป่วยเม็ดเลือดปกติมีค่าการทำงานของไตต่ำกว่าผู้ป่วยเม็ดเลือดผิดปกติมากในปีแรกของการวินิจฉัย ทำให้เกิดคำถามในการออกแบบการวิจัยต่อไปว่า เพราะเหตุใดเกณฑ์การวินิจฉัยเดิมนั้นมีความเหมาะสมหรือไม่ หรือควรใช้เกณฑ์ใหม่ในการคัดกรองโรคเบาหวาน

สรุป

ผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดผิดปกติชนิดอีอี การควบคุมน้ำตาลโดยใช้ระดับน้ำตาลสะสมเพียงอย่างเดียวนั้นอาจจะไม่เพียงพอ ควรใช้ระดับน้ำตาลปลายนิ้วขณะอดอาหารมากกว่า 6 ชั่วโมงร่วมด้วย หากใช้ระดับน้ำตาลปลายนิ้วเพียงอย่างเดียววันนระดับน้ำตาลปลายนิ้วในกลุ่มคนไข้ที่มีภาวะซีดความเข้มข้นเลือดต่ำกว่าร้อยละ 32 ต้องการการควบคุมที่เข้มงวดมากขึ้น โดยระดับน้ำตาลสะสมควรต่ำกว่าร้อยละ 6.5 หรือสรุปโดยรวมก็คือผู้ป่วยในแต่ละรายนั้นมีเป้าหมายในการควบคุมน้ำตาลในเลือดที่แตกต่างกันไปตามระดับของความเข้มข้นของเลือด

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. The World Health Organization Report. WHO : Geneva, Switzerland ; 2021.
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 2021. [Internet]. 2021. [cited 2022 Jan 21]. Available from:URL:https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/
3. [No authors listed]. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998; 352(9131):837-53.PMID: 9742976
4. Diabetes Control and Complications Trial Research Group Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, et al. 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(14):977-86. doi: 10.1056/NEJM199309303291401.
5. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2021. Diabetes Care 2020;44:S1-S2. doi:https://doi.org/10.2337/dc21-Sint
6. de Boer IH, Khunti K, Sadusky T, Tuttle KR, Neumiller JJ, Rhee CM, et al. Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Diabetes Care 2022;45(12):3075-90. doi: 10.2337/dci22-0027.
7. Winocour PH. Effective diabetes care: a need for realistic targets. BMJ 2002;324(7353): 1577-80. doi: 10.1136/bmj.324.7353.1577.
8. Eliasson B, Cederholm J, Nilsson P, Gudbjörnsdóttir S; Steering Committee of the Swedish National Diabetes Register. The gap between guidelines and reality: Type 2 diabetes in a National Diabetes Register 1996-2003. Diabet Med 2005;22(10):1420-6. doi: 10.1111/j.1464-5491.2005.01648.x.
9. Bryant W, Greenfield JR, Chisholm DJ, Campbell LV. Diabetes guidelines: easier to preach than to practise? Med J Aust 2006; 185(6):305-9. doi: 10.5694/j.1326-5377.2006.tb00583.x.
10. เฉลียว สัตตรัตน์มัย, สิริลักษณ์ ทองสุทธิ, ปัญญาพร สุจริตชีพ, เตือนรุ่ง ถึงแสง, สุรสิทธิ์ ชมชื่น. ความชุกของธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินผิดปกติในหญิงตั้งครรภ์โรงพยาบาลศูนย์สุรินทร์. วารสารการแพทย์โรงพยาบาลศรีสะเกษ สุรินทร์ บุรีรัมย์ 2543;15(1):1-12.
11. NGSP. Factors that interfere with HbA1c test results. [Internet]. Updated 06/17/2022 [cited 2022 Jan 21]. Available from:URL: NGSP: Factors that Interfere with HbA1c Test Results
12. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ, et al. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. Diabetes Care 2008;31(8):1473-8. doi: 10.2337/dc08-0545.
13. Sacks DB. A1C versus glucose testing: a comparison. Diabetes Care 2011;34(2): 518-23. doi: 10.2337/dc10-1546.
14. Selvin E, Crainiceanu CM, Brancati FL, Coresh J. Short-term variability in measures of glycemia and implications for the classification of diabetes. Arch Intern Med 2007;167(14): 1545-51. doi: 10.1001/archinte.167.14.1545.

15. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(7):1327-34. doi: 10.2337/dc09-9033.
16. NGSP. Factors that interfere with HbA1c test results. [Internet]. [cited 2022 Jan 21]. Available from:URL:NGSP: Factors that Interfere with HbA1c Test Results
17. ภัสสร สร้อยรยงศิริ. ปัจจัยทางด้านฮีโมโกลบินผิดปกติ ชนิดอี ที่มีผลต่อการวัดระดับน้ำตาลสะสมในผู้ป่วยเบาหวาน. *วารสารโรงพยาบาลศรีสะเกษ สุรินทร์ บุรีรัมย์* 2551;23(2):637-643.
18. Sueyanyongsiri P., Tangbundit P., Sueyanyongsiri S., Bunmee S., Khansri P. Artificially Low Hemoglobin A1C in Diabetic Patients with Hemoglobin E Disorder: Surin Hospital, Thailand. *Allergy drugs clin immunol* 2019; 3:117. Corpus ID: 212595460
19. Sueyanyongsiri P. Decline of Renal Function Stratified by Hematocrit Level in Hemoglobin E diabetic patients in Surin hospital, Thailand. [Internet]. [cited 2022 Jan 21]. Available from:URL: Decline of Renal Function Stratified by Hematocrit Level in Hemoglobin E diabetic patients in Surin hospital, Thailand (morressier.com)
20. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group; Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358(24):2545-59. doi: 10.1056/NEJMoa0802743.
21. Prayongratana K, Polprasert C, Raungrong morakot K, Tatone K, Santiwatanakul S. Low cost combination of DCIP and MCV was better than that of DCIP and OF in the screening for hemoglobin E. *J Med Assoc Thai* 2008; 91(10):1499-504. PMID: 18972891
22. VAN DONGEN S., MOLENBERGHS G., MATTHYSEN E. The statistical analysis of fluctuating asymmetry: REML estimation of a mixed regression model. *J EVOL BIOL* 1999; 12:94-102. <https://doi.org/10.1046/j.1420-9101.1999.0001>