

ORIGINAL ARTICLE

อุบัติการณ์ของการเกิดโรคเบาหวานรายใหม่ภายหลังการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ในโรงพยาบาลบางจาก

Incidence of New-onset Diabetes Mellitus after COVID-19 Infection in Bangchak Hospital

ธราวุฒิ เมฆธรา, พ.บ., ว.อายุรศาสตร์, อว.เวชศาสตร์ป้องกัน (สาธารณสุขศาสตร์)

Tharawut Mekthara, MD., Dip. Thai Board of Internal Medicine,

Dip. Thai Board of Preventive Medicine (Public Health)

กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลบางจาก จังหวัดสมุทรปราการ

Department of Internal Medicine, Bangchak Hospital, Samut Prakan Province

Received: April 23, 2024 Revised: June 26, 2024 Accepted: July 24, 2024

บทคัดย่อ

ที่มาของปัญหา: จากสถานการณ์การแพร่ระบาดของโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 พบว่ามีผู้ป่วยหลายรายที่เกิดโรคเบาหวานภายหลังการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาอุบัติการณ์ของการเกิดโรคเบาหวานรายใหม่ภายหลังการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ในโรงพยาบาลบางจาก

วิธีการศึกษา: การศึกษานี้เป็นการวิจัยโดยการสังเกตเชิงวิเคราะห์แบบย้อนหลัง (retrospective analytic study) จำนวนประชากรที่ใช้ในการวิจัยทั้งหมด 601 ราย ซึ่งเป็นผู้ป่วยโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ที่ได้พักรักษาในโรงพยาบาลบางจาก ตั้งแต่วันที่ 1 มีนาคม พ.ศ. 2564 ถึงวันที่ 30 กันยายน พ.ศ. 2565 และไม่เคยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาหวานมาก่อน โดยจะต้องได้รับการตรวจติดตามระดับน้ำตาลในเลือด Fasting Plasma Glucose หรือ HbA1c ภายในระยะเวลา 3 เดือน หลังจากการติดเชื้อ เพื่อติดตามการเกิดโรคเบาหวาน และวิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดโรคเบาหวาน

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ทั้งหมดจำนวน 601 ราย เป็นเพศหญิงร้อยละ 64.6 มีอายุเฉลี่ย 60.5 ± 18.7 ปี พบอุบัติการณ์ของการเกิดโรคเบาหวานรายใหม่จำนวน 63 ราย (ร้อยละ 10.5) และมีกลุ่มที่ไม่เกิดโรคเบาหวานจำนวน 538 ราย (ร้อยละ 89.5) โดยปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดโรคเบาหวาน ได้แก่ การได้รับยาสเตียรอยด์ (COR=5.08, 95%CI (2.27-11.36), $p<0.001$) ระยะเวลาที่ได้รับยาสเตียรอยด์มากกว่า 14 วัน (COR=3.46, 95%CI (1.48-8.10), $p=0.004$) ระยะเวลานอนโรงพยาบาลมากกว่า 14 วัน (COR=2.21, 95%CI 1.21-4.06, $p=0.01$) ค่าระดับน้ำตาล Random plasma glucose แรกวันที่สูง (COR=1.02, 95%CI 1.01-1.03, $p=0.003$) และค่า Serum creatinine ที่สูง (COR=1.38, 95%CI 1.00-1.91, $p=0.05$) โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่ได้รับยาสเตียรอยด์ (adj OR=4.58, 95%CI 2.02-20.36, $p<0.001$) พบว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคเบาหวาน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

สรุป: ผู้ป่วยโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ควรได้รับการตรวจติดตามระดับน้ำตาลภายหลังการติดเชื้อ เพื่อเฝ้าระวังการเกิดโรคเบาหวาน โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวาน

คำสำคัญ: เบาหวาน, สเตียรอยด์, โรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา, โควิด-19

ABSTRACT

BACKGROUND: During the COVID-19 pandemic, many patients were diagnosed with diabetes after COVID-19 infection.

OBJECTIVE: To study the incidence of new-onset diabetes after COVID-19 infection in Bangchak Hospital.

METHODS: This study was a retrospective analytic study. The population of the study consisted of 601 persons with COVID-19 infection who were admitted to Bangchak Hospital as non-diabetes patients from March 1, 2021 to September 30, 2022, and had their blood tested for fasting plasma glucose or HbA1c levels within 3 months after infection in order to monitor the occurrence of diabetes and analyze the factors involved with diabetes.

RESULTS: Regarding the 601 COVID-19 patients, 64.6% were female, and the mean age was 60.5 ± 18.7 years old. The incidence of new-onset diabetes was 63 cases (10.5%), while non-diabetes patients accounted for 538 cases (89.5%). The factors affecting the incidence of diabetes included receiving steroids (COR=5.08, 95%CI (2.27-11.36), $p < 0.001$), receiving steroids for more than 14 days (COR=3.46, 95%CI (1.48-8.10), $p = 0.004$), length of stay for hospitalization of more than 14 days (COR=2.21, 95%CI, 1.21-4.06, $p = 0.01$), a high initial random plasma glucose level (COR=1.02, 95%CI, 1.01-1.03, $p = 0.003$), and high serum creatinine (COR=1.38, 95%CI, 1.00-1.91, $p = 0.05$), especially among patients receiving steroids (adj OR=4.58, 95%CI, 2.02-20.36, $p < 0.001$). These factors were found to be related to diabetes with statistical significance.

CONCLUSIONS: The blood sugar levels of COVID-19 patients should be monitored after infection for observation of the occurrence of diabetes, especially among people with the risk factors for diabetes.

KEYWORDS: diabetes, steroids, coronavirus disease, COVID-19

Thaiclinicaltrials.org number, TCTR20240425002

บทนำ

จากสถานการณ์การแพร่ระบาดของโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ในประเทศไทย มีผู้ติดเชื้อแล้วกว่า 4 ล้านราย¹ และมีผู้เสียชีวิตกว่า 3 หมื่นราย² โดยโรงพยาบาลบางจากมีผู้ป่วยโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 เข้ารับการรักษาแล้วจำนวน 14,174 ราย พบว่ามีผู้ป่วยหลายรายที่มีปัญหาเรื่องการเกิดโรคเบาหวานภายหลังการเข้ารับการรักษาโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 โดยในปีงบประมาณ พ.ศ. 2562-2565 มีผู้ป่วยโรคเบาหวานรายใหม่เข้ารับการรักษา จำนวน 111, 170, 143, 153 ราย ตามลำดับ ซึ่งพบว่าเพิ่มสูงขึ้นกว่าช่วงที่ไม่มีการแพร่ระบาดของโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019

จากการศึกษาความสัมพันธ์ของการเกิดโรคเบาหวานกับการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 พบว่าโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 มีความสัมพันธ์โดยเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรคเบาหวานในผู้ป่วยที่รอดชีวิต³ เช่นเดียวกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่พบว่าการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ส่งผลกระทบบต่อ Pancreatic tissue นำไปสู่การเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 1 และชนิดที่ 2⁴ และยังมีการศึกษาที่ยังพบว่าการเกิดโรคเบาหวานรายใหม่ภายหลังการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ยังสัมพันธ์กับดัชนีมวลกายที่สูงขึ้น ระยะเวลาการใช้ออกซิเจน ระยะเวลาการได้รับยาสเตียรอยด์ ระดับน้ำตาลในเลือดขณะอดอาหาร และระดับน้ำตาลในเลือดหลังรับประทานอาหารเช้า⁵ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาถึงความเสี่ยงของการเกิดโรคเบาหวานภายหลังการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 พบว่าอุบัติการณ์ของการเกิดโรคเบาหวานภายหลังการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 คือ 15.53 ต่อ 1000 ราย/ปี และคิดเป็นความเสี่ยง 1.62 เท่า โดยความเสี่ยงของการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 1 คิดเป็น 1.48 เท่า และความเสี่ยงของการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 2 คิดเป็น 1.70 เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้ติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019⁶

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าหลังการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ผู้ป่วยทุุกวัย และทุกเพศมีอุบัติการณ์สูงขึ้น และมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวานรายใหม่ ซึ่งควรให้ความสนใจเป็นพิเศษในช่วง 3 เดือนแรกของการติดตามอาการหลังการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 สำหรับ

การเกิดโรคเบาหวานรายใหม่⁶ โดยกลไกของการเกิดโรคเบาหวานรายใหม่มีความเกี่ยวข้องกับความผิดปกติของเบต้าเซลล์ในตับอ่อน⁷⁻⁹ ภาวะดื้อต่ออินซูลิน⁸ (insulin resistance) การรักษา (เช่น glucocorticoids) การแพ้ภูมิตัวเอง (autoimmunity) การคงอยู่ของเชื้อไวรัสในอวัยวะต่างๆ อย่างต่อเนื่อง รวมถึงเนื้อเยื่อไขมัน (adipose tissue) ความผิดปกติของเยื่อบุหลอดเลือด (endothelial dysfunction) และสภาวะการอักเสบ (hyperinflammatory state)⁹ นอกจากนี้ยังพบว่า Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) เป็นปัจจัยเริ่มต้นที่สำคัญสำหรับการติดเชื้อ SARS CoV-2 โดย ACE2 จะจับกับ Spike protein ของ SARS CoV-2 ซึ่งอาจก่อให้เกิดกระบวนการสร้างความเสียหายในเนื้อเยื่อต่างๆ ในร่างกาย รวมไปถึง Metabolic tissue ด้วย ซึ่งกลไกนี้แสดงให้เห็นถึงความเป็นไปได้ของการเกิดโรคเบาหวาน เนื่องจาก ACE2 ได้รับการพิสูจน์แล้วว่ามียอยู่ใน Metabolic tissue ซึ่งหนึ่งในนั้นคือ Acini และ islets ในตับอ่อน โดย ACE2 ซึ่งเกี่ยวข้องกับโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 และโรคเบาหวานนี้ถือเป็นกลไกที่กระตุ้นให้เกิดโรคเบาหวานรายใหม่ในผู้ป่วยโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019¹⁰

จากข้อมูลการศึกษาข้างต้นพบว่ามีอุบัติการณ์ของการเกิดโรคเบาหวานภายหลังการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ในหลายประเทศ ส่วนในประเทศไทยเองเป็นหนึ่งในประเทศที่มีการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 เป็นจำนวนมาก รวมถึงโรงพยาบาลบางจากด้วยเช่นกัน ทางผู้วิจัยจึงได้ให้ความสนใจของสำคัญของการศึกษาอุบัติการณ์ของการเกิดโรคเบาหวานรายใหม่ภายหลังการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 เพื่อใช้เป็นข้อมูลในการตรวจติดตามและเฝ้าระวังการเกิดโรคเบาหวานในผู้ป่วยที่เคยติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ได้ต่อไป

การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาอุบัติการณ์ของการเกิดโรคเบาหวานรายใหม่ภายหลังการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ในโรงพยาบาลบางจาก และเพื่อศึกษาความแตกต่างของลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยที่เกิดโรคเบาหวานและไม่เกิดโรคเบาหวานภายหลังการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 รวมไปถึงปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคเบาหวาน

วิธีการศึกษา

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยแบบสังเกตเชิงวิเคราะห์แบบย้อนหลัง (retrospective analytic study) โดยเก็บรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ของผู้ป่วยโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ที่ได้พักรักษาในโรงพยาบาลบางจาก ตั้งแต่วันที่ 1 มีนาคม พ.ศ. 2564 ถึงวันที่ 30 กันยายน พ.ศ. 2565 และไม่เคยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาหวานมาก่อน ซึ่งจะต้องได้รับการตรวจติดตามระดับน้ำตาลในเลือด Fasting plasma glucose หรือ HbA1c ภายในระยะเวลา 3 เดือน หลังจากการติดเชื้อ โดยการศึกษานี้ได้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมวิจัยในมนุษย์ สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดสมุทรปราการ (COA No. 55/2566)

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

การศึกษานี้คำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่างโดยใช้สูตร Estimating an infinite population proportion formular^{11,12} โดยอ้างอิงจากการศึกษาเดิม⁵ กำหนดค่าความเชื่อมั่นที่ระดับนัยสำคัญ 0.05 จะได้จำนวนขนาดกลุ่มตัวอย่างที่ต้องใช้จำนวนไม่น้อยกว่า 545 ราย จึงได้ทำการคัดเลือกกลุ่มตัวอย่าง ซึ่งเป็นผู้ป่วยโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ที่ได้พักรักษาในโรงพยาบาลบางจาก ตั้งแต่วันที่ 1 มีนาคม พ.ศ. 2564 ถึงวันที่ 30 กันยายน พ.ศ. 2565 และไม่เคยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาหวานมาก่อน ซึ่งจะต้องได้รับการตรวจติดตามระดับน้ำตาลในเลือด Fasting plasma glucose หรือ HbA1c ภายในระยะเวลา 3 เดือน หลังจากการติดเชื้อ และมีอายุตั้งแต่ 18 ปี ขึ้นไป มีจำนวน 601 ราย

การเก็บรวบรวมข้อมูล: การวิจัยนี้เก็บรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ของผู้ป่วยโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ที่ได้พักรักษาในโรงพยาบาลบางจาก ตั้งแต่วันที่ 1 มีนาคม พ.ศ. 2564 ถึงวันที่ 30 กันยายน พ.ศ. 2565 และไม่เคยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาหวานมาก่อน โดยเก็บข้อมูลระดับน้ำตาลในเลือด Fasting plasma glucose ภายในระยะเวลา 3 เดือน หลังจากการติดเชื้อ รวมไปถึงข้อมูลทั่วไปทางคลินิกของผู้ป่วย ได้แก่ อายุ เพศ ดัชนีมวลกาย โรคประจำตัว ความอ้วนตัวของออกซิเจนในเลือด การใช้อุปกรณ์ให้ออกซิเจน การใช้ยาต้านเชื้อไวรัส การใช้ยาสเตียรอยด์ ระยะที่ได้รับ

ยาสเตียรอยด์ ระยะเวลานอนโรงพยาบาล ระดับน้ำตาล Random plasma glucose แกรับ Creatinine eGFR C-reactive protein D-dimer และ LDH บันทึกลงตามแบบบันทึกข้อมูล

การวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ข้อมูลทั้งหมดใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์สำเร็จรูป

ข้อมูลลักษณะทางคลินิกของกลุ่มตัวอย่าง แบ่งเป็น 2 ส่วน ตามประเภทของข้อมูล ดังนี้

ข้อมูลเชิงคุณภาพ ได้แก่ เพศ โรคประจำตัว การเกิดโรคเบาหวานรายใหม่ ค่าความอิ่มออกซิเจนในเลือด แกรับน้อยกว่าร้อยละ 96 การใช้ยาต้านเชื้อไวรัส การใช้อุปกรณ์ให้ออกซิเจน การได้รับยาสเตียรอยด์ การใช้ยาสเตียรอยด์มากกว่า 14 วัน การนอนโรงพยาบาลมากกว่า 14 วัน จะใช้การวิเคราะห์ และนำเสนอโดยการแจกแจง ค่าความถี่ และร้อยละ

ข้อมูลเชิงปริมาณ ได้แก่ อายุ ดัชนีมวลกาย ค่าความอิ่มออกซิเจนในเลือดแกรับ ระยะเวลาการได้รับยาสเตียรอยด์ ระยะเวลาอนโรงพยาบาล ระดับน้ำตาลในเลือด Random plasma glucose แกรับ ค่าการทำงานของไต (creatinine, eGFR) ค่า C-reactive protein (CRP) ค่า D-dimer และค่า Lactate dehydrogenase (LDH) จะใช้การวิเคราะห์ และนำเสนอโดย ค่าเฉลี่ย และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน หรือค่ามัธยฐานและพิสัยควอไทล์ ตามความเหมาะสมของข้อมูล

หาอุบัติการณ์ของการเกิดโรคเบาหวานรายใหม่ หลังหลังการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 จะใช้การวิเคราะห์ และนำเสนอโดย จำนวนและร้อยละ

วิเคราะห์ความแตกต่างของลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ระหว่างกลุ่มที่เกิดโรคเบาหวาน และกลุ่มที่ไม่เกิดโรคเบาหวาน โดยใช้ Chi-square หรือ Fisher's Exact test และ Independent t-test หรือ Mann-Whitney U test ในการวิเคราะห์ ตามความเหมาะสมของข้อมูล

วิเคราะห์หาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคเบาหวานรายใหม่ ในผู้ป่วยโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 แบบตัวแปรเดียว (univariate analysis) และแบบตัวแปรพหุคูณ (multivariate analysis) โดยใช้ตัวแบบถดถอย

โลจิสติกทวิ (binary logistic regression) ในการวิเคราะห์

โดยกำหนดค่านัยสำคัญทางสถิติ Confidence interval (CI) เท่ากับร้อยละ 95 และระดับนัยสำคัญทางสถิติเท่ากับ 0.05

ผลการศึกษา

ลักษณะของประชากร: จากการศึกษาอุบัติการณ์ของการเกิดโรคเบาหวานรายใหม่ภายหลังการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ในโรงพยาบาลบางจาก ตั้งแต่วันที่ 1 มีนาคม พ.ศ. 2564 ถึงวันที่ 30 กันยายน พ.ศ. 2565 มีผู้ป่วยโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ที่ไม่เคยเป็นโรคเบาหวานมาก่อน เข้าพักรักษาในโรงพยาบาลบางจาก จำนวน 601 ราย โดยมีอายุเฉลี่ย 60.5 ± 18.7 ปี เป็นเพศหญิงร้อยละ 64.6 ดัชนีมวลกายเฉลี่ย 24.8 ± 6.3 ไม่มีโรคประจำตัว ร้อยละ 39.4 มีโรคประจำตัว ได้แก่ โรคความดันโลหิตสูงร้อยละ 46.8 โรคไขมันในเลือดสูงร้อยละ 33.9 โรคหัวใจร้อยละ 9.8 โรคไตเรื้อรังระยะ 3b ขึ้นไปร้อยละ 4.2 โรคหลอดเลือดสมองร้อยละ 7 โรคหอบหืด/ปอดอุดกั้นเรื้อรังร้อยละ 6.7 โรคตับร้อยละ 1 โรคติดเชื้อเอชไอวีร้อยละ 1 โรคเมะเร็งร้อยละ 1.7 โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ร้อยละ 1 และโรคไทรอยด์เป็นพิษร้อยละ 1.2 (ตารางที่ 1)

การรักษาโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019: ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษามีความอัมต้วของออกซิเจนในเลือดเฉลี่ย

ร้อยละ 96.7 ± 3 มีความอัมต้วของออกซิเจนในเลือดน้อยกว่าร้อยละ 96 ร้อยละ 21.6 มีการใช้อุปกรณ์ให้ออกซิเจนชนิด Oxygen cannula ร้อยละ 17.5 ชนิด High flow nasal cannula ร้อยละ 5.2 การใช้ยาต้านเชื้อไวรัส มีผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านเชื้อไวรัสชนิด Favipiravir ร้อยละ 80 Molnupiravir ร้อยละ 15.1 Remdesivir ร้อยละ 4.3 ได้รับยาสเตียรอยด์ร้อยละ 35.9 โดยมีระยะเวลาที่ได้รับยาสเตียรอยด์เฉลี่ย 9.6 ± 4.6 วัน มีผู้ที่ได้รับยาสเตียรอยด์ระยะเวลามากกว่า 14 วัน ร้อยละ 8.3 มีระยะเวลานานโรงพยาบาลเฉลี่ย 10.8 ± 4.8 วัน มีผู้ที่ได้รับการนอนรักษาในโรงพยาบาลมากกว่า 14 วัน ร้อยละ 15.6 มีระดับน้ำตาล Random plasma glucose แรกรับเฉลี่ย 110.3 ± 22.6 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร การทำงานของไต มีค่า Serum creatinine เฉลี่ย 0.9 ± 0.6 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร มีค่า Estimated glomerular filtration rate (eGFR) เฉลี่ย 85 ± 28 มิลลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางมิลลิเมตร มีค่า C-reactive protein เฉลี่ย 31.4 ± 39.7 มิลลิกรัมต่อลิตร มีค่า D-dimer เฉลี่ย 1683 ± 4215.1 นาโนกรัมต่อมิลลิตร มีค่า LDH เฉลี่ย 473.5 ± 176.2 ยูนิตต่อลิตร ซึ่งพบว่าพบอุบัติการณ์ของการเกิดโรคเบาหวานเกิดขึ้นใหม่ภายหลังการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 มีจำนวน 63 ราย (ร้อยละ 10.5) และมีผู้ป่วยที่ไม่เกิดโรคเบาหวาน จำนวน 538 ราย (ร้อยละ 89.5) โดยเป็นผู้ที่มี Impaired fasting glucose จำนวน 269 ราย (ร้อยละ 44.8) (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ในโรงพยาบาลบางจาก (N=601)

ลักษณะทางคลินิก	N=601	เป็นโรคเบาหวาน (N=63)	ไม่เป็นโรคเบาหวาน (N=538)	p-value
อายุ, mean $\pm$ SD (ปี) ^A	60.5 $\pm$ 18.7	64.2 $\pm$ 14.3	60 $\pm$ 19.2	0.04
เพศ, ราย (ร้อยละ) ^B				
หญิง	388 (64.6)	38 (60.3)	350 (65.1)	0.46
ชาย	213 (35.4)	25 (39.7)	188 (34.9)	
ดัชนีมวลกาย, mean $\pm$ SD (kg/m ²) ^A	24.8 $\pm$ 6.3	25.2 $\pm$ 5.3	24.8 $\pm$ 6.4	0.58
ดัชนีมวลกาย ≥ 23 kg/m ² , ราย (ร้อยละ) ^B	334 (55.6)	39 (61.9)	296 (54.8)	0.29
โรคประจำตัว, ราย (ร้อยละ) ^B				
ไม่มีโรคประจำตัว	237 (39.4)	19 (30.2)	218 (40.5)	0.11
โรคความดันโลหิตสูง	281 (46.8)	35 (55.6)	246 (45.7)	0.14
โรคไขมันในเลือดสูง	204 (33.9)	22 (34.9)	182 (33.8)	0.86
โรคหัวใจ	59 (9.8)	6 (9.5)	53 (9.9)	0.93
โรคไตเรื้อรังระยะ 3b ขึ้นไป	25 (4.2)	2 (3.2)	23 (4.3)	0.68

ตารางที่ 1 ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ในโรงพยาบาลบางจาก (N=601) (ต่อ)

ลักษณะทางคลินิก	N=601	เป็นโรค เบาหวาน (N=63)	ไม่เป็นโรค เบาหวาน (N=538)	p-value
โรคหลอดเลือดสมอง	42 (7)	6 (9.5)	36 (6.7)	0.40
โรคหอบหืด/ปอดอุดกั้นเรื้อรัง	40 (6.7)	7 (11.1)	33 (6.1)	0.13
โรคตับ	6 (1)	0 (0)	6 (1.1)	0.40
โรคติดเชื้อเอชไอวี	6 (1)	0 (0)	6 (1.1)	0.40
โรคมะเร็ง	10 (1.7)	1 (1.6)	9 (1.7)	0.96
โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์	6 (1)	0 (0)	6 (1.1)	0.40
โรคไตเรื้อรังเป็นพิษ	7 (1.2)	1 (1.6)	6 (1.1)	0.74
ความอิ่มตัวของออกซิเจนในเลือด (%), mean±SD ^A	96.7±3.0	96.2±3.2	96.8±3	0.14
ความอิ่มตัวของออกซิเจนในเลือดน้อยกว่าร้อยละ 96, ราย (ร้อยละ) ^B	130 (21.6)	16 (25.4)	114 (21.2)	0.44
การใช้อุปกรณ์ให้ออกซิเจน, ราย (ร้อยละ) ^B				
ไม่ใช้อุปกรณ์ให้ออกซิเจน	465 (77.4)	47 (74.6)	418 (77.7)	0.25
ใช้ Oxygen cannula	105 (17.5)	10 (15.9)	95 (17.7)	
ใช้ Nasal high flow cannula	31 (5.2)	6 (9.5)	25 (4.6)	
การให้ยาต้านเชื้อไวรัส, ราย (ร้อยละ) ^B				
ไม่ได้รับยาต้านเชื้อไวรัส	3 (0.5)	0 (0)	3 (0.6)	0.35
Favipiravir	481 (80)	55 (87.3)	426 (79.2)	
Molnupiravir	91 (15.1)	5 (7.9)	86 (16)	
Remdesivir	26 (4.3)	3 (4.8)	23 (4.3)	
การได้รับยาสเตียรอยด์, ราย (ร้อยละ) ^B				
ไม่ได้รับยาสเตียรอยด์	216 (35.9)	7 (11.1)	209 (38.8)	<0.001
ได้รับยาสเตียรอยด์	385 (64.1)	56 (88.9)	329 (61.2)	
ระยะเวลาที่ได้รับยาสเตียรอยด์, mean±SD (วัน) ^A	9.6±4.6	10.7±4.8	9.4±4.5	0.06
ระยะเวลา 1-14 วัน, ราย (ร้อยละ) ^B	339 (56.4)	42 (75)	297 (90.3)	0.01
ระยะเวลามากกว่า 14 วัน, ราย (ร้อยละ) ^B	50 (8.3)	13 (23.2)	37 (11.3)	
ระยะเวลานอนโรงพยาบาล, mean±SD (วัน) ^A	10.8±4.8	13±5.8	10.5±4.6	<0.001
ระยะเวลา 1-14 วัน, ราย (ร้อยละ) ^B	507 (84.4)	46 (73)	461 (85.7)	0.009
ระยะเวลามากกว่า 14 วัน, ราย (ร้อยละ) ^B	94 (15.6)	17 (27)	77 (14.3)	
ระดับน้ำตาล Random plasma glucose แรกรับ, mean±SD (mg/dl) ^A	110.3±22.6	118.3±26.7	109.4±22	0.003
การทำงานของไต				
Serum creatinine, mean±SD (mg/dl) ^A	0.9±0.6	1.1±1.0	0.9±0.5	0.21
eGFR, mean±SD (ml/min/1.73m ²) ^A	85±28	77.3±26.2	85.8±28.1	0.02
C-reactive protein, mean±SD (mg/l) ^A	31.4±39.7	34.5±43.1	30.8±39.2	0.70
D-dimer, mean±SD (ng/ml) ^A	1683±4215.1	442.1±515.8	1867.9±4490.8	0.41
LDH, mean±SD (u/l) ^A	473.5±176.2	493±200.3	470.6±174.3	0.74
การวินิจฉัยโรคเบาหวานภายหลังการติดเชื้อ, ราย (ร้อยละ)				
ไม่เป็นโรคเบาหวาน	538 (89.5)			
ระดับน้ำตาลในเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติ	269 (44.8)			
Impaired fasting glucose	269 (44.8)			
เป็นโรคเบาหวาน	63 (10.5)			

คำย่อ: eGFR, estimated Glomerular Filtration Rate; LDH, lactate dehydrogenase สถิติที่ใช้ ^AIndependent t-test, ^BChi-square test

การเกิดโรคเบาหวานภายหลังการติดเชื้อ: จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่เกิดโรคเบาหวานจำนวน 63 ราย (ร้อยละ 10.5) และมีผู้ป่วยที่ไม่เกิดโรคเบาหวานจำนวน 538 ราย (ร้อยละ 89.5) และจากการศึกษาลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม พบว่าอายุเฉลี่ย (64.2 ± 14.3 , 60.0 ± 19.2 , $p=0.04$) การได้รับยาสเตียรอยด์มากกว่า 14 วัน ($p<0.001$) ระยะเวลาที่ได้รับยาสเตียรอยด์ ($p<0.001$) ระยะเวลานอนโรงพยาบาลเฉลี่ย (13 ± 5.8 , 10.5 ± 4.6 , $p=0.001$) ระยะเวลานอนโรงพยาบาลมากกว่า 14 วัน ($p=0.09$) ระดับน้ำตาล Random plasma glucose แรกรับ (118.3 ± 26.7 , 109.4 ± 22 , $p=0.003$) และค่าเฉลี่ย eGFR (77.3 ± 26.2 , 85.8 ± 28.1 , $p=0.02$) ของผู้ป่วยกลุ่มที่เกิดโรคเบาหวาน และกลุ่มที่ไม่เกิดโรคเบาหวานภายหลังการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ภายในโรงพยาบาล มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 1)

ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดโรคเบาหวาน: จากการวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดโรคเบาหวานภายหลังการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ด้วยการวิเคราะห์ข้อมูลแบบตัวแปรเดียว (univariate analysis) พบว่าการได้รับ

ยาสเตียรอยด์ (COR=5.08, 95%CI 2.27-11.36, $p<0.001$) ระยะเวลาที่ได้รับยาสเตียรอยด์มากกว่า 14 วัน (COR=3.46, 95%CI 1.48-8.10, $p=0.004$) ระยะเวลานอนโรงพยาบาลมากกว่า 14 วัน (COR=2.21, 95%CI 1.21-4.06, $p=0.01$) ค่าระดับน้ำตาล Random plasma glucose แรกรับที่สูง (COR=1.02, 95%CI 1.01-1.03], $p=0.003$) และค่า Serum creatinine ที่สูง (COR=1.38, 95%CI 1.00-1.91, $p=0.05$) มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคเบาหวานภายหลังการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และเมื่อนำปัจจัยดังกล่าวมาวิเคราะห์ข้อมูลแบบตัวแปรพหุนาม (multivariate analysis) โดยทำการคัดเลือกตัวแปรต้นที่ผ่านการตรวจสอบความเหมาะสมของข้อมูลเพื่อใช้ในการวิเคราะห์จำนวน 3 ตัวแปร ได้แก่ การได้รับยาสเตียรอยด์ ระยะเวลานอนโรงพยาบาล และค่าเฉลี่ย Serum creatinine เมื่อควบคุมอิทธิพลของตัวแปรอื่นๆ แล้ว พบว่ามีเพียงการได้รับยาสเตียรอยด์ (adj. OR=4.58, 95%CI 2.02-20.36, $p<0.001$) ที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคเบาหวานภายหลังการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 ความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะทางคลินิกกับการเป็นโรคเบาหวานในผู้ป่วยโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019

ลักษณะทางคลินิก	Univariate		Multivariate	
	Crude OR (95%CI)	p-value	Adjusted OR (95%CI)	p-value
อายุ	1.01 (1.00-1.03)	0.10		
เพศ				
หญิง	Reference	1		
ชาย	1.22 (0.72-2.09)	0.46		
ดัชนีมวลกาย ≥ 23 kg/m ²	1.33 (0.78-2.27)	0.30		
โรคประจำตัว				
ไม่มีโรคประจำตัว	0.63 (0.36-1.12)	0.11		
โรคความดันโลหิตสูง	1.48 (0.88-2.51)	0.14		
โรคไขมันในเลือดสูง	1.05 (0.61-1.82)	0.86		
โรคหัวใจ	0.96 (0.40-2.34)	0.93		
โรคไตเรื้อรังระยะ 3b ขึ้นไป	0.73 (0.17-3.19)	0.68		
โรคหลอดเลือดสมอง	1.47 (0.59-3.63)	0.41		
โรคหอบหืด/ปอดอุดกั้นเรื้อรัง	1.91 (0.81-4.53)	0.41		
โรคตับ	0 (0.00-1.00)	0.10		
โรคติดเชื้อเอชไอวี	0 (0.00-1.00)	0.10		
โรคมะเร็ง	0.95 (0.12-7.61)	0.96		
โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์	0 (0.00-1.00)	0.10		
โรคไทรอยด์เป็นพิษ	1.43 (0.17-12.07)	0.74		

ตารางที่ 2 ความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะทางคลินิกกับการเป็นโรคเบาหวานในผู้ป่วยโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (ต่อ)

ลักษณะทางคลินิก	Univariate		Multivariate	
	Crude OR (95%CI)	p-value	Adjusted OR (95%CI)	p-value
ความอึดตัวของออกซิเจนในเลือดน้อยกว่าร้อยละ 96	1.27 (0.69-2.32)	0.44		
การใช้อุปกรณ์ให้ออกซิเจน	1.19 (0.65-2.17)	0.58		
การใช้ยาด้านเชื้อไวรัส	1 (0.00-1.00)	0.10		
การได้รับยาสเตียรอยด์	5.08 (2.27,11.36)	<0.001	4.58 (2.02-20.36)	<0.001
ระยะเวลาได้รับยาสเตียรอยด์				
ระยะเวลา 1-14 วัน	Reference	1		
ระยะเวลามากกว่า 14 วัน	2.49 (1.22-5.05)	0.01		
ระยะเวลานอนโรงพยาบาล				
ระยะเวลา 1-14 วัน	Reference	1	Reference	1
ระยะเวลามากกว่า 14 วัน	2.21 (1.21-4.06)	0.01	1.48 (0.78-2.79)	0.23
ระดับน้ำตาล Random plasma glucose แรกรับ	1.02 (1.01-1.03)	0.003		
การทำงานของไต				
Serum creatinine	1.38 (1.00-1.91)	0.05	1.33 (0.95-1.87)	0.10
eGFR	0.99 (0.09-1.01)	0.20		

คำย่อ: eGFR, estimated Glomerular Filtration Rate

อภิปรายผล

การศึกษานี้เป็นการศึกษาอุบัติการณ์ของการเกิดโรคเบาหวานรายใหม่ภายหลังการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ซึ่งพบว่าผู้ป่วยที่เกิดโรคเบาหวานภายหลังการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ร้อยละ 10.5 แสดงให้เห็นถึงความเสี่ยงของการเกิดโรคเบาหวานรายใหม่ภายหลังการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 โดยสาเหตุและความเสี่ยงของการเกิดโรคเบาหวานนั้น ได้แก่ การถูกทำลายของเบต้าเซลล์ที่ตับอ่อน เนื่องจาก Angiotensin-converting enzyme (ACE)-2 receptor ซึ่งเป็นทางเข้าของ SARS-CoV-2 ซึ่งนอกจากพบได้ที่ Epithelial cells ในระบบทางเดินหายใจแล้ว ยังพบได้ที่ไต ระบบทางเดินอาหาร และตับอ่อน เมื่อมีการติดเชื้อจึงทำให้เกิดการแบ่งตัวที่ Endocrine และ Exocrine secretory cells ของตับอ่อนทำให้เกิดการทำลายเบต้าเซลล์ที่หลังอินซูลินของตับอ่อน อีกทั้ง SARS-CoV-2 ยังสามารถกระตุ้นให้เกิด Autoimmune response ต่อ Pancreatic beta-cell antigens ซึ่งเป็นหนึ่งในสมมติฐานของสาเหตุของการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 1 โดยตามทฤษฎีคือ Virus-mediated cytotoxicity ในตับอ่อนทำให้เกิดการกระตุ้น Autoreactive T lymphocytes ทำให้เกิด Autoimmune response

ทำลาย Beta cells ให้เกิดโรคเบาหวาน ซึ่งสามารถเกิดขึ้นได้ตั้งแต่ระยะเวลาเป็นสัปดาห์ถึงระยะเวลาเป็นเดือน ภายหลังการเกิดติดเชื้อ นอกจากนี้การติดเชื้อเฉียบพลันบางครั้งยังก่อให้เกิดการกระตุ้นกลไกของภูมิคุ้มกันแบบไม่จำเพาะเจาะจง ซึ่งเกิดขึ้นได้ในผู้ป่วยโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 แบบรุนแรง โดยเกิดการปล่อย Counter-regulation hormones และ Proinflammatory cytokines ได้แก่ IL-6 และ TNF- α ในลักษณะของ Cytokine storm ทำให้เกิดภาวะดื้ออินซูลิน และภาวะน้ำตาลในเลือดสูง ส่วนการใช้ยาสเตียรอยด์ นอกจากช่วยลดภาวะ Cytokine storm และลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่มีปอดติดเชื้อจากไวรัสโคโรนา 2019 และยังเป็น Diabetogenic drug อย่างมากอีกด้วย ซึ่งทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูงรวมไปถึงผู้ป่วยบางรายมีความเสี่ยงต่อการเป็นโรคเบาหวานอยู่เดิม ทำให้เพิ่มอุบัติการณ์ของการเกิดโรคเบาหวานในผู้ป่วยหลังการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ซึ่งอาจมีสาเหตุมาจากน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้น ระดับน้ำตาลที่เพิ่มจากลักษณะการใช้ชีวิต เช่น ขาดการออกกำลังกาย และการลดลงของกิจกรรมต่างๆ จากการถูกปิดพื้นที่ขณะมีการแพร่ระบาดของโรค การถูกกักตัว การเว้นระยะห่าง และการรับประทานอาหารที่ไม่ถูกต้อง ขณะเดียวกัน

Cytokine storm จากการติดเชื้อ SARS-CoV-2 ซึ่งทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของ Inflammatory markers ได้แก่ CRP, ESR และ Leukocyte รวมไปถึงภาวะ Cellular stress ระหว่างเกิดการอักเสบยังทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของกระบวนการ Lipolysis ดังนั้นการเพิ่มขึ้นของ Free fatty acid จึงทำให้เกิดภาวะขาดอินซูลิน (relative insulin deficiency) ตามมา¹³

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาที่ได้ทำการศึกษาพบพบ Methyglyoxal ในผู้ป่วยโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ที่ชักนำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูง และการเกิดเบาหวานรายใหม่ (new-onset diabetes) พบว่า Methyglyoxal (MGO) ที่เกิดจากการเพิ่มขึ้นของกระบวนการ Glycolysis ในตับอ่อน Macrophages และ เซลล์หรือเนื้อเยื่อ (peripheral cells/tissues) ที่ได้รับการติดเชื้อ ทำให้เกิดความบกพร่องของการสร้างอินซูลิน การหลั่งอินซูลิน และการส่งสัญญาณของอินซูลินทำให้ลดการดูดซึมกลูโคส¹⁴

จากการศึกษาพบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดโรคเบาหวานภายหลังการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ได้แก่ การได้รับยาสเตียรอยด์ ระยะเวลาที่ได้รับยาสเตียรอยด์มากกว่า 14 วัน ระยะเวลาอนโรพยาบาลมากกว่า 14 วัน ค่าระดับน้ำตาล Random plasma glucose แรกที่สูง และค่า Serum creatinine ที่สูง อาจเป็นผลมาจากผู้ป่วยกลุ่มที่เกิดโรคเบาหวานส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงมากกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดโรคเบาหวานเนื่องจากมีอายุเฉลี่ยที่มากกว่า มีการได้รับยาสเตียรอยด์ที่มากกว่า มีระยะเวลานอนโรพยาบาลที่นานกว่า และมีค่า Serum creatinine ที่สูงกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดโรคเบาหวาน ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้าที่พบว่าความรุนแรงของภาวะน้ำตาลในเลือดสูงในผู้ป่วยโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 สอดคล้องไปกับความรุนแรงของการติดเชื้อ ซึ่งมีความเกี่ยวข้องกับกระบวนการของ Stress response โดยเกี่ยวข้องกับการเจ็บป่วยที่รุนแรง (severe illness) Cytokine storm โดยมีการเพิ่มขึ้นของ Inflammatory markers (interleukin-6, tumor necrosis factor- α , C-reactive protein (CRP), lactate dehydrogenase (LDH) และ ferritin) การใช้สเตียรอยด์ขนาดสูง การถูกทำลายของ Beta-cell ในตับอ่อน ร่วมกับการเกิด

ภาวะดื้อต่ออินซูลิน (insulin resistance) และการรักษาสมดุลของระดับน้ำตาลที่ไม่เพียงพอ¹³

จากการศึกษานี้ทำให้ทราบอุบัติการณ์ของการเกิดโรคเบาหวานรายใหม่ภายหลังการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 รวมไปถึงลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ที่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่เกิดโรคเบาหวานและไม่เกิดโรคเบาหวาน และปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดโรคเบาหวาน จึงควรมีการเฝ้าระวังและตรวจติดตามระดับน้ำตาลในเลือด โดยเฉพาะกลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยง เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัย และเข้ารับการรักษาโรคเบาหวานได้เร็วขึ้น ซึ่งจะช่วยลดภาวะแทรกซ้อนจากโรคเบาหวานในระยะยาวได้

ข้อจำกัดของการวิจัย ได้แก่ การวิจัยนี้เป็นการศึกษาโดยการสังเกตเชิงวิเคราะห์แบบย้อนหลัง (retrospective analytic study) จึงไม่สามารถควบคุมปัจจัยกวน (confounding factor) ที่มีผลต่อการเกิดโรคเบาหวานได้ และมีผู้ป่วยบางรายที่ขาดการตรวจติดตามระดับน้ำตาลในเลือดภายหลังการติดเชื้อ เนื่องจากการส่งรักษาต่อโรงพยาบาลอื่น ขาดนัด หรือเสียชีวิต จึงทำให้ขาดข้อมูลของผู้ป่วยกลุ่มนี้ไป

ประโยชน์และการนำไปใช้ การศึกษานี้ทำให้ทราบอุบัติการณ์ของการเกิดโรคเบาหวานรายใหม่ภายหลังการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 รวมไปถึงปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดโรคเบาหวาน ทำให้สามารถนำข้อมูลมาใช้ในการเฝ้าระวังการเกิดโรคเบาหวานในผู้ป่วยโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 โดยเฉพาะกลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยง ทำให้ผู้ป่วยได้รับการติดตามเพื่อวินิจฉัย และเข้ารับการรักษาโรคเบาหวานได้เร็วขึ้น ซึ่งจะช่วยลดภาวะแทรกซ้อนจากโรคเบาหวานในระยะยาวได้

แหล่งเงินทุนสนับสนุน: ไม่มี

ผลประโยชน์ทับซ้อน: ไม่มี

เอกสารอ้างอิง

1. Department of Public Health. Corona virus disease (COVID-19) [internet]. 2022 [cited 2023 Feb 10]. Available from: <https://ddc.moph.go.th/covid19-dashboards/>
2. Department of Public Health. COVID-19 daily dashboard [internet]. 2022 [cited 2023 Feb. 10]. Available from: <https://public.tableau.com/views/SATCOVIDDashboard/1-dash-tiles?:showVizHome=no>

3. Ssentongo P, Zhang Y, Witmer L, Chinchilli VM, Ba DM. Association of COVID-19 with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep [Internet]*. 2022 [cited 2023 Feb 15];12(1):20191. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9684130/pdf/41598_2022_Article_24185.pdf
4. Burekovic A, Asimi ZV, Divanovic A, Halilovic D. Diabetes-a consequence of COVID-19 infection. *Mater Sociomed* 2022;34:4-7.
5. Keerthi BY, Sushmita G, Khan EA, Thomas V, Cheryala V, Shah C, et al. New onset diabetes mellitus in post-COVID-19 patients. *J Family Med Prim Care* 2022;11:5961-8.
6. Zhang T, Mei Q, Zhang Z, Walline JH, Liu Y, Zhu H, et al. Risk for newly diagnosed diabetes after COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med [Internet]*. 2022 [cited 2023 Feb 15];20(1):444. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9666960/pdf/12916_2022_Article_2656.pdf
7. Rizvi AA, Kathuria A, Al Mahmeed W, Al-Rasadi K, Al-Alawi K, Banach M, et al. Post-COVID syndrome, inflammation, and diabetes. *J Diabetes Complications [Internet]*. 2022 [cited 2023 Feb 15];36(11):108336. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9534783/pdf/main.pdf>
8. Chandrashekhar Joshi S, Pozzilli P. COVID-19 induced diabetes: a novel presentation. *Diabetes Res Clin Pract [Internet]*. 2022 [cited 2023 Feb 15];191:110034. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9355745/pdf/main.pdf>
9. Kim SH, Arora I, Hsia DS, Knowler WC, LeBlanc E, Mylonakis E, et al. New-onset diabetes after COVID-19. *J Clin Endocrinol Metab [Internet]*. 2023 [cited 2024 May 14];108(11):e1164-e1174. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11009784/>
10. Wihandani DM, Purwanta MLA, Mulyani WRW, Putra IWAS, Supadmanaba IGP. New-onset diabetes in COVID-19: the molecular pathogenesis. *Biomedicine (Taipei)* 2023;13:3-12.
11. Daniel WW. *Biostatistics: a foundation for analysis in the health sciences*. 10th ed. New York: John Wiley & Sons; 2013.
12. Ngamjarus C, Chongsuvivatwong V, McNeil E. 4Studies: sample size calculation for an epidemiological study on a smart device. *Siriraj Med J* 2016;68:160-70.
13. Gavkare AM, Nanaware N, Rayate AS, Mumbre S, Nagoba BS. COVID-19 associated diabetes mellitus: a review. *World J Diabetes* 2022;13:729-37.
14. Alomar FA. Methylglyoxal in COVID-19-induced hyperglycemia and new-onset diabetes. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2022;26:8152-71.