

ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการวินิจฉัยเบาหวานในผู้ใหญ่ชนิดที่พบแอนติบอดีต่อเซลล์ของตับอ่อน ในผู้ป่วยที่มีระดับน้ำตาลสะสมในเม็ดเลือดแดง $\geq 10\%$ ในคลินิกต่อมไร้ท่อ

รุ่งไพลิน บุรณากาญจน์, พ.บ.*

Received: 6 มิ.ย.66
Revised: 26 ก.ค.66
Accepted: 24 ส.ค.66

บทคัดย่อ

เพื่อหาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการวินิจฉัยเบาหวานในผู้ใหญ่ชนิดที่พบแอนติบอดีต่อเซลล์ของตับอ่อน (Latent Autoimmune Diabetes in Adults) ในผู้ป่วยที่มีระดับน้ำตาลสะสมในเม็ดเลือดแดง $\geq 10\%$ ในคลินิกต่อมไร้ท่อ เป็นการศึกษา Cross-sectional study รวมข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับการตรวจในคลินิกต่อมไร้ท่อ ที่มีน้ำตาลสะสม (HbA1c) มากกว่า 10% ในช่วงระยะเวลา 2 ปี วิเคราะห์ข้อมูลด้วย PASW Statistic (SPSS) 18.0 บรรยายสถิติเชิงพรรณนา สถิติเชิงอนุมานโดยวิเคราะห์ความสัมพันธ์แบบตัวแปรเดียวและวิเคราะห์ความสัมพันธ์แบบตัวแปรพหุ

ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับการตรวจในคลินิกต่อมไร้ท่อ ที่เข้าเกณฑ์คัดเข้า มีจำนวนทั้งสิ้น 62 ราย พบว่าเป็นเบาหวานในผู้ใหญ่ชนิดที่พบแอนติบอดีต่อเซลล์ของตับอ่อน(LADA) 15 ราย คิดเป็นร้อยละ 24 เปรียบเทียบปัจจัยระหว่างกลุ่มเบาหวานชนิดที่ 2 และ LADA พบมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทางสถิติ (P -value < 0.05) ได้แก่ ประวัติโรคภูมิคุ้มกันตนเอง พบใน LADA ร้อยละ 33 และ T2DM ร้อยละ 4 ($P = 0.016$) ระดับซีเปปไทด์ ใน LADA = 0.03 และ T2DM = 0.35 มิลลิโมล/ลิตร ($P = 0.003$) และประวัติการใช้ยา sulfonylurea ร้อยละ 44 ใน T2DM และ ร้อยละ 13.3 ใน LADA ($P = 0.029$) และ LADA มีอาการน้ำตาลสูงมากเมื่อวินิจฉัย ร้อยละ 86 มากกว่ากลุ่ม T2DM ร้อยละ 59 ($P = 0.054$) เมื่อนำตัวแปรที่มีค่า p -value <0.2 มาทำการวิเคราะห์การถดถอยพหุโลจิสติก พบว่า มี 3 ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับ LADA ได้แก่ ประวัติโรคภูมิคุ้มกันตนเอง OR = 8.91, 95% CI = 1.30-61.35, $p = 0.026$ ระดับซีเปปไทด์ OR = 0.10, 95% CI = 0.10-0.96, $p = 0.046$ และ ระดับน้ำตาลเมื่ออดอาหาร OR = 0.99, 95% CI = 0.98-1.00, $p = 0.053$ แต่ไม่พบนัยสำคัญทางสถิติ ($P > 0.05$)

ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับการตรวจในคลินิกต่อมไร้ท่อ ที่มีน้ำตาลสะสม (HbA1c) มากกว่า 10% พบว่ามี 2 ปัจจัย ที่มีความสัมพันธ์กับ LADA อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติได้แก่ ประวัติโรคภูมิคุ้มกัน ระดับซีเปปไทด์ที่ต่ำ ซึ่งสามารถนำมาเป็นแนวทางในการคัดกรองผู้ป่วยเพื่อส่งตรวจแอนติบอดี วินิจฉัยยืนยัน LADA ต่อไป ลดค่าใช้จ่ายในการส่งตรวจ และทำให้ได้รับการรักษาที่เหมาะสมในรายที่ผลวินิจฉัย LADA

คำสำคัญ: เบาหวานชนิดที่ 2, เบาหวานในผู้ใหญ่ชนิดที่พบแอนติบอดีต่อเซลล์ของตับอ่อน, แอนติบอดีต่อเซลล์ของตับอ่อน

* กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยภูธร, Email: zizzerfirefox@gmail.com

Factors Associated with Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) in Patients with HbA1C \geq 10% in Endocrine Clinic

Rungpailin Buranagan, M.D.*

Abstract

To identify factors associated with the diagnosis of latent autoimmune diabetes in adults in adult patients with diabetes presenting with HbA1c \geq 10% in Endocrine clinic. This cross-sectional study collected clinical data of T2DM patients who were tested in Endocrine clinic and had HbA1c greater than 10% for over a period of two years. Data were analyzed using descriptive statistics and inferential statistics with univariate and multivariate analysis through applications of SPSS 18.0.

Among diabetes patients who meet inclusion criteria, 62 cases were identified. It was found that 15 cases were diagnosed with LADA (24%). Significant statistical differences (P -value $<$ 0.05) were observed between LADA and T2DM group in the following factors: personal history of autoimmune diseases (33% vs. 4%, $P = 0.016$), C-peptide levels (0.03 vs. 0.35 millimoles/liter, $P = 0.003$), history of sulfonylurea use (13.3% vs. 44%, $P = 0.029$), and hyperglycemic symptoms (86% vs. 59%, $P = 0.054$). Multivariate logistic regression analysis using variables with a p -value $<$ 0.2, revealed three factors significantly associated with LADA: history of autoimmune diseases (OR = 8.91, 95% CI = 1.30-61.35, $p = 0.026$), C-peptide level (OR = 0.10, 95% CI = 0.10-0.96, $p = 0.046$), and fasting blood sugar level (OR = 0.99, 95% CI = 0.98-1.00, $p = 0.053$).

Among T2DM patients with more than 10% HbA1c in endocrine clinic, two factors significantly associated with LADA were history of autoimmune diseases and low C-peptide. These factors can be used as screening criteria to order Ab test and ensure appropriate treatment.

Keywords: Latent Autoimmune Diabetes in Adults, LADA, Type 2 Diabetes

*Medicine department, Chaoprayayommarach Hospital

บทนำ

โรคเรื้อรังชนิดไม่ติดต่อ (Non-communicable disease; NCD) โดยเฉพาะเบาหวานพบมากขึ้นทั้งในประเทศไทยและทั่วโลก ในปี พ.ศ. 2557 พบผู้เป็นโรคเบาหวานถึง 387 ล้านคนหรือคิดเป็นร้อยละ 8.3 ในประชากรผู้ใหญ่ทั่วโลก¹ สำหรับประเทศไทยจากการสำรวจประชากรไทยปี พ.ศ. 2557 ในประชากรผู้ใหญ่อายุมากกว่า 15 ปี พบผู้เป็นเบาหวานทั้งสิ้นร้อยละ 8.9² ผู้ป่วยเบาหวานที่ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดไม่ได้ตามเป้าหมายส่งผลให้เกิดภาวะแทรกซ้อนขึ้น เสียชีวิตสูงมากขึ้น รวมถึงทำให้ประเทศต้องเสียค่าใช้จ่ายเพิ่มมากขึ้นในการดูแลรักษา

โรคเบาหวานเป็นโรคทางเมตาบอลิกที่มีความซับซ้อน และมีความหลากหลายเป็นอย่างมาก การจำแนกชนิดโรคเบาหวานในปัจจุบันตามเกณฑ์ของสมาคมโรคเบาหวานประเทศสหรัฐอเมริกา³ แบ่งเบาหวานเป็น 4 ชนิด คือเบาหวานชนิดที่ 1 เบาหวานชนิดที่ 2 เบาหวานชนิดอื่นๆ และเบาหวานในหญิงตั้งครรภ์ โดยชนิดของโรคเบาหวานในผู้ใหญ่ที่พบเป็นส่วนใหญ่คือเบาหวานชนิดที่ 2 ส่วนเบาหวานลักษณะพิเศษชนิดอื่นนั้นพบได้ไม่บ่อย แต่พบว่ามีลักษณะทางคลินิกของโรคเบาหวานที่คล้ายคลึงกับเบาหวานชนิดที่ 2 และบ่อยครั้งไม่สามารถให้การวินิจฉัยชนิดของโรคเบาหวานได้ การวินิจฉัยชนิดของเบาหวานให้ถูกต้อง มีความสำคัญต่อการตัดสินใจให้การรักษา ส่งผลต่อการรักษาเบาหวานที่มีเป้าหมายคือควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้ได้ตามเกณฑ์ เพื่อลดภาวะแทรกซ้อนจากโรคเบาหวาน ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตดีขึ้น

Latent Autoimmune Diabetes in Adults หรือย่อว่า LADA เป็นเบาหวานที่อยู่ในกลุ่มเบาหวานชนิดอื่นๆ คือเป็นโรคเบาหวานเนื่องจากมีภูมิคุ้มกันต่อตนเอง (diabetes-associated autoantibodies) พบได้ราวร้อยละ 2-12 ของผู้เป็นเบาหวานในวัยผู้ใหญ่⁴ เกณฑ์ในการวินิจฉัยคือ 1. เป็นเบาหวานในผู้ใหญ่ ที่ได้รับการวินิจฉัย

หลังอายุ 30 ปี 2. ตรวจพบ islet-cell specific autoantibody เกิดโรคเบาหวานจากอิมมูนเหมือนเบาหวานชนิดที่ 1 ของเด็ก พบมากที่สุด คือ anti-GAD 3. สามารถใช้ยาเม็ดลดน้ำตาลได้ในช่วงแรก (อย่างน้อย 6 เดือน-1 ปี) หลังการวินิจฉัยเบาหวาน⁴

การที่มีระบบภูมิคุ้มกันตัวเอง สร้างออกโต้แอนติบอดีต่อ แอนติเจนบนเบต้าเซลล์ของตับอ่อนทำให้เกิดการทำลายเบต้าเซลล์ เกิดภาวะขาดอินซูลิน จึงเป็นเบาหวานต่อมา โดย Autoantibodies ที่ตรวจพบคือ islets cell antibody(ICA), insulin Autoantibody (IAA), Zinc transporter 8 (ZnT8) antibody, Islets antigen-2 (IA-2) antibody และ Glutamic acid decarboxylase (GAD) antibody โดยพบว่า GAD antibody พบได้บ่อยที่สุด คือร้อยละ 90 ของผู้ป่วย และตรวจพบได้นานที่สุด นอกจากนี้ระดับ titer ของ GADA สูงกว่าจะมีลักษณะผู้ป่วยคล้ายเบาหวานชนิดที่ 1 มากกว่า⁵

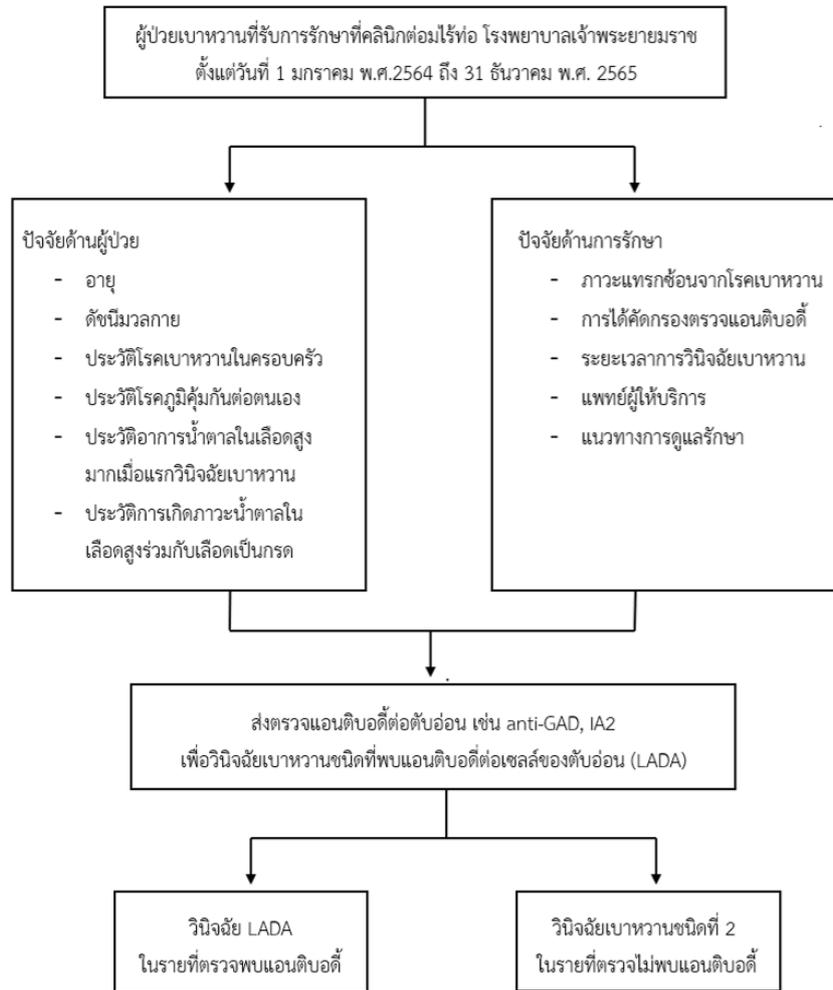
LADA มีลักษณะทางคลินิกได้หลากหลายมาก ตั้งแต่การเกิดภาวะ diabetic ketoacidosis หรือโรคเบาหวานสามารถควบคุมได้โดยการควบคุมอาหารเพียงอย่างเดียว พบว่าการควบคุมโรคเบาหวานมักไม่ดีเท่าผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 เนื่องจากเบต้าเซลล์ของตับอ่อนทำงานล้มเหลวอย่างช้าๆ ในระยะเวลา 5 ปี จึงมักต้องได้รับการรักษาด้วยอินซูลินเพื่อควบคุมโรคเบาหวานเร็วกว่า เป้าหมายในการรักษาผู้เป็นเบาหวานกลุ่มนี้คือการควบคุมเมตาบอลิก ร่วมไปกับการอนุรักษ์ความสามารถในการหลั่งอินซูลินที่เหลืออยู่ของตับอ่อนไว้ (preserve residual insulin secretory capacity) ล่าสุด International Expert Panel⁶ จึงได้ออกคำแนะนำเฉพาะของ LADA แยกออกมาต่างหากจากเบาหวานชนิดอื่นโดยการตัดสินใจทางเลือกการรักษาจะเน้นที่การประเมินค่าซีเปปไทด์ ซึ่งสะท้อนถึงการทำงานของเบต้าเซลล์ โดยมีแนวทางในการเลือกใช้ยาเบาหวานเพื่ออนุรักษ์การทำงานของเบต้าเซลล์ดังกล่าวข้างต้น

โดยยาเบาหวานชนิดกินที่แนะนำเช่น DPP4 inhibitor, metformin, GLP1 Receptor agonist และแนะนำให้ใช้อินซูลินโดยไม่ล่าช้าในกลุ่ม LADA ที่ระดับซีเปปไทด์ต่ำมากแล้ว นอกจากนี้ยังมีข้อมูลการใช้ยา GAD-alum ซึ่งเป็นวัคซีน (vaccine GAD-alum)⁷ ที่อาจจะนำมารักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดนี้ได้ในอนาคต

เนื่องจากลักษณะทางคลินิกของ LADA หรือ การตอบสนองต่อวิธีการรักษาที่มีความหลากหลาย⁴ ไม่สามารถนำมาใช้เป็นแนวทางคัดกรองเบื้องต้น เพื่อคัดแยกผู้ป่วยในการส่งตรวจแอนติบอดี เพื่อทำการวินิจฉัยโรคได้ มีการศึกษาก่อนหน้านี้^{8,9} ที่ทำการศึกษาความชุกและปัจจัยที่สัมพันธ์กับการวินิจฉัยเบาหวานชนิด LADA โดยการตรวจแอนติบอดีชนิด GAD ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ทุกรายที่เข้ารับการรักษา ข้อมูลแสดงจากการศึกษาแรกไม่พบปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการวินิจฉัยเบาหวานชนิด LADA ในขณะที่ การศึกษาที่ 2 พบปัจจัยที่มีความสำคัญทางสถิติคือ อายุต่ำกว่า ดัชนีมวลกายและรอบเอวน้อยกว่า ระดับน้ำตาลในเลือดขณะอดอาหารและน้ำตาลสะสมสูงกว่า มีภาวะเมตะบอลิกน้อยกว่า แต่การ

ส่งตรวจแอนติบอดี ในผู้ป่วยทุกรายก็ทำให้มี ค่าใช้จ่ายที่เพิ่มขึ้นมาก และปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการวินิจฉัย LADA จากวิจัยข้างต้นทั้ง 2 ฉบับ ก็ไม่สัมพันธ์กันชัดเจน ผู้วิจัยที่ดูแลผู้ป่วยเบาหวาน ในคลินิกต่อมไร้ท่อ ที่ซึ่งมีหน้าที่รับรักษาดูแลผู้ป่วยเบาหวานกลุ่มที่ควบคุมระดับน้ำตาลได้ยาก มีโอกาสพบเบาหวานชนิดอื่นนอกเหนือจากชนิดที่ 2 ทำให้ได้มีการส่งตรวจแอนติบอดี โดยคัดเลือกผู้ป่วยอ้างอิงจากการศึกษาก่อนหน้านี้¹⁰ ที่รวบรวม ลักษณะทางคลินิก 3 ข้อ ที่จะสงสัยโรคเบาหวาน ชนิด LADA คือ มีระดับ HbA1c มากกว่าหรือเท่ากับ 10% มีน้ำหนักลดมากกว่าหรือเท่ากับ 10% ในช่วง 3 เดือน หรือ BMI น้อยกว่า 25 kg/m² โดย positive predictive value เท่ากับ 0.32 ถ้าพบลักษณะคลินิكدังกล่าว 1/3 ข้อ ดังนั้นในรายที่ HbA1c มากกว่าหรือเท่ากับ 10% จะมีการส่งตรวจแอนติบอดี ในการศึกษาที่ผู้วิจัยจึงเก็บข้อมูลผู้ป่วยเบาหวานดังกล่าว เพื่อนำข้อมูลมาวิเคราะห์หาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการวินิจฉัยเบาหวานในผู้ใหญ่ ชนิด LADA เพื่อเป็นแนวทางในการคัดกรองผู้ป่วย เพื่อส่งตรวจแอนติบอดี วินิจฉัยยืนยัน LADA ต่อไป ลดค่าใช้จ่ายในการส่งตรวจ และทำให้ได้รับการรักษาที่เหมาะสมในรายที่ผลวินิจฉัย LADA

กรอบแนวคิดในการทำวิจัย



ภาพที่ 1 กรอบแนวคิดในการทำวิจัย

วัตถุประสงค์

1. เพื่อหาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการวินิจฉัยเบาหวานในผู้ใหญ่ชนิดที่พบแอนติบอดีต่อเซลล์ของตับอ่อน (Latent Autoimmune Diabetes in Adults) ในผู้ป่วยที่มีระดับน้ำตาลสะสมในเม็ดเลือดแดง ≥ 10 ในคลินิกต่อมไร้ท่อ

วิธีการศึกษา

เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์ (Analytical research) โดยใช้วิธีการศึกษาแบบ Cross-sectional study โดยเก็บรวบรวมข้อมูลจากการ

สืบค้นเวชระเบียนจากรหัส ICD 10 คือ E11 Type 2 diabetes mellitus เฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจในคลินิกต่อมไร้ท่อ ที่มีน้ำตาลสะสม (HbA1c) มากกว่า 10% ในช่วงระยะเวลา 2 ปี คือ 1 มกราคม 2564 ถึง 31 ธันวาคม 2565 โดยจะได้ข้อมูลเลขโรงพยาบาล (HN) และชื่อ/นามสกุลของผู้ป่วย จากนั้นผู้ทำการวิจัยจึงทบทวนประวัติการรักษา เมื่อเข้าเกณฑ์ตาม inclusion criteria จึงจะเก็บข้อมูลเพื่อทำการวิจัยต่อไป โดยจะไม่มี การบันทึก HN ชื่อ/สกุลผู้ป่วย ในแบบบันทึกข้อมูล (case record form)

กลุ่มประชากรที่ศึกษา

เกณฑ์การคัดเลือกผู้ร่วมวิจัย/อาสาสมัคร

(Inclusion criteria)

1. อายุ 30-60 ปี
2. ผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 มานานอย่างน้อย 6 เดือนและไม่นานกว่า 5 ปี

เกณฑ์การคัดออกผู้ร่วมวิจัย/อาสาสมัคร

(Exclusion criteria)

1. ได้รับการรักษาเบาหวานโดยใช้ยาฉีดอินซูลิน ภายใน 6 เดือนแรกหลังจากวินิจฉัย

การกำหนดขนาดตัวอย่าง

คำนวณกลุ่มตัวอย่างโดยใช้ความชุกของ LADA จากการศึกษาก่อนหน้านี้^{4,10} ร้อยละ 2-31.8 กำหนดค่านัยสำคัญทางสถิติ p-value น้อยกว่า 0.05

ปัจจัยที่จะนำเข้าสมการหาความสัมพันธ์กับ LADA คือ

1. อายุที่วินิจฉัยเบาหวาน (ตัวแปรต่อเนื่อง)
2. ดัชนีมวลกาย (BMI) (ตัวแปรต่อเนื่อง)
3. ประวัติโรคเบาหวานในครอบครัว (มี/ไม่มี)
4. ประวัติโรคภูมิคุ้มกัน ต่อตนเอง (autoimmune disease) อื่นๆ (มี/ไม่มี)
5. ประวัติอาการน้ำตาลในเลือดสูงมาก (hyperglycemic symptoms) แรกวินิจฉัย (มี/ไม่มี)
6. ประวัติการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูงและเลือดเป็นกรด (Diabetic Ketoacidosis) (มี/ไม่มี)

โดยใช้สัดส่วนของจำนวน ตัวอย่าง (n) ต่อตัวแปรต้น (independent variable) ในสมการต่ำสุดคือ 5:1 จากทั้งหมด 6 ตัวแปร ต้องใช้ขนาดตัวอย่าง อย่างน้อย $5 \times 6 = 30$ ราย

จากร้อยละการพบ LADA คือ 32 แปลว่า ถ้าพบ LADA 32 ราย จะมาจากทั้งหมด (LADA+non LADA) 100 ราย

ถ้าต้องการจำนวน LADA 30 ราย ต้องเก็บขนาดตัวอย่างคนที่ $HbA1C \geq 10\%$ ทั้งหมด

$(100/32) \times 30 = 93.75$ ราย และเพิ่มอีกร้อยละ 10 เพื่อข้อมูลขาดหาย

ดังนั้นการศึกษานี้ควรใช้ขนาดตัวอย่างทั้งหมด 103 คน

ประชากร คือ ผู้ป่วยที่มีระดับน้ำตาลสะสมในเม็ดเลือดแดง ≥ 10

กลุ่มตัวอย่าง คือ ผู้ป่วยที่มีระดับน้ำตาลสะสมในเม็ดเลือดแดง ≥ 10 ในคลินิกต่อมไร้ท่อโรงพยาบาลเจ้าพระยามรราช

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

ใช้การตรวจเลือดหาแอนติบอดีต่อเซลล์ของตับอ่อน 2 ชนิดคือ anti-GAD, IA2 ในการวินิจฉัยเบาหวานในผู้ใหญ่ชนิดที่พบแอนติบอดีต่อเซลล์ของตับอ่อน (Latent Autoimmune Diabetes in Adults) โดยทำการตรวจเลือดผู้ป่วยทุกราย

- Anti-GAD ส่งตรวจที่ห้องปฏิบัติการต่อมไร้ท่อและเมตาบอลิซึม ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล รายงานผลเป็นลบเมื่อ น้อยกว่า 5 U/ml

- GAD/IA2 ส่งตรวจที่ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์รามธิบดี รายงานผลเป็นลบเมื่อ น้อยกว่า 1

การพิจารณาด้านจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์

การศึกษานี้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลเจ้าพระยามรราช เลขที่โครงการวิจัย YM028/2565 ระยะเวลาดำเนินการรับรอง วันที่ 2 ธันวาคม 2565-2 ธันวาคม 2566

วิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)

การศึกษานี้ทำการวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรม PASW Statistic (SPSS) 18.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) ดังนี้

1. สถิติเชิงพรรณนา

ใช้ในการอธิบายลักษณะประชากร ได้แก่ ตัวแปรเชิงคุณภาพ เช่น เพศ, ประวัติโรคเบาหวานในครอบครัว, ประวัติโรคภูมิคุ้มกันต่อตนเองอื่นๆ

ประวัติการเกิดภาวะ DKA ประวัติอาการน้ำตาลในเลือดสูงมาก เป็นข้อมูลแรงจูงใจ นำเสนอเป็นความถี่และร้อยละ ส่วนตัวแปรเชิงปริมาณเป็นข้อมูลต่อเนื่อง เช่น อายุ, อายุที่วินิจฉัยเบาหวาน, ดัชนีมวลกาย, ระดับน้ำตาลสะสมในเม็ดเลือดแดง, ซีเปปไทด์ เป็นข้อมูลต่อเนื่อง นำเสนอด้วย ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน หากข้อมูลมีการแจกแจงปกติ ถ้าข้อมูลไม่มีการแจกแจงแบบปกติ นำเสนอด้วย ค่ามัธยฐาน ค่าเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 25- ค่าเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 75

2. สถิติเชิงอนุมาน

2.1 วิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรอิสระต่างๆ กับตัวแปรตามทีละตัว โดยข้อมูลแรงจูงใจเปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่มด้วยการใช้ Chi-Square test หรือ Fisher's exact test สำหรับข้อมูลต่อเนื่อง เปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่มด้วย

การใช้ Student t-test และ Mann Whitney test ตามลักษณะการกระจายของข้อมูล

2.2 วิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรตามกับตัวแปรต้น ตัวแปรเดียว ใช้สถิติการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติก (Logistic Regression Analysis) นำเสนอค่า crude odds ratio (OR) ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95% โดยคัดเลือกความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรตามกับตัวแปรต้น ที่มีค่า $p\text{-value} < 0.2$ นำมาวิเคราะห์การถดถอยพหุโลจิสติกแบบขจัดออกทีละตัวแปร (Backward elimination) ซึ่งขั้นตอนแรกจะนำตัวแปรต้นทุกตัวเข้าสมการถดถอย หลังจากนั้นตัดตัวแปรที่ไม่มีความสัมพันธ์กับตัวแปรตามออกจากสมการทีละตัว จนกระทั่งไม่สามารถตัดตัวแปรใดออกได้อีก นำเสนอค่า Adjusted (OR) พร้อมช่วงเชื่อมั่นที่ระดับ 95% (95% Confidence Interval) และ $p\text{-value}$ ที่ระดับนัยสำคัญ 0.05

ผลการศึกษา

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐาน

ข้อมูล	จำนวน(ร้อยละ)
กลุ่ม	
T2DM	47(75.8)
LADA	15(24.2)
เพศ	
ชาย	27(43.5)
หญิง	35(56.5)
อายุ(ปี), mean±SD	45.29±8.14
อายุวินิจฉัยเบาหวาน(ปี), mean±SD	40.50±8.42
มากกว่า 50 ปี	10(16.1)
น้อยกว่าหรือเท่ากับ 50 ปี	52(83.9)
น้ำหนัก (กก.), mean±SD	74.97±17.27
ส่วนสูง (ม.), mean±SD	1.62±0.08
ดัชนีมวลกาย (กก./ม. ²), mean±SD	28.42±6.22
มากกว่าหรือเท่ากับ 25	42(67.7)
น้อยกว่า 25	20(32.3)

ตารางที่ 1 (ต่อ) ข้อมูลพื้นฐาน

ข้อมูล	จำนวน(ร้อยละ)
ประวัติเบาหวานในครอบครัว	43(69.4)
ประวัติโรคภูมิคุ้มกันตนเอง (Graves' disease)	
ไม่มี	50(80.6)
มี	7(11.3)
อื่นๆ	5(8.1)
ประวัติการดื่มสุรา	12(19.4)
ประวัติการสูบบุหรี่	11(17.7)
ใช้ยาลดความดันโลหิต	11(17.7)
ใช้ยาลดไขมันในเลือด	51(82.3)
อาการน้ำตาลสูงมากเมื่อวินิจฉัย	41(66.1)
โรคประจำตัวอื่นๆ	
CA ampulla	1(1.6)
Coronary artery disease (CAD)	1(1.6)
Cirrhosis	1(1.6)
Human immunodeficiency virus (HIV)	1(1.6)
Hypertriglyceridemia	1(1.6)
Mental Retardation	1(1.6)
ระดับน้ำตาลเมื่ออดอาหาร (FBS) (มก./ดล.), mean±SD	367.55±174.96
ระดับน้ำตาลสะสม (HbA1c) (%), mean±SD	13.42±2.34
ระดับค่าการกรองของไต (eGFR) (มก./ดล.), mean±SD	105.60±26.90
ระดับซีเปปไทด์ (C-peptide) (นาโนโมล/ลิตร), median(P ₂₅ -P ₇₅)	0.30(0.03-0.56)
ระดับ GAD Ab (U/ml) (LADA group)	11.71-2000
ระดับ GAD/IA2 (LADA group)	2.71-22.7
ระดับคอเลสเตอรอล (chol) (มก./ดล.), mean±SD	208.63±70.20
ระดับไตรกลีเซอไรด์ (TG) (มก./ดล.), median(P ₂₅ -P ₇₅)	124.50(86.50-182.25)
ระดับเอชดีแอล (HDL) (มก./ดล.), mean±SD	47.64±15.55
ระดับแอลดีแอล (LDL) (มก./ดล.), mean±SD	124.74±51.59

ตารางที่ 1 (ต่อ) ข้อมูลพื้นฐาน

ข้อมูล	จำนวน(ร้อยละ)
ประวัติการใช้ยารักษาเบาหวาน	
Sulfonylurea	23(37.1)
Metformin	46(74.2)
Pioglitazone	34(54.8)
SGLT2i	4(6.5)
DPP4i	0(0.0)
GLP1RA	0(0.0)
Insulin	61(98.4)
ภาวะแทรกซ้อนหลอดเลือดขนาดเล็ก	
จอประสาทตาเสื่อมจากเบาหวาน	16(25.8)
โรคไตจากเบาหวาน	29(46.8)
เท้าเบาหวาน	3(4.8)
ภาวะแทรกซ้อนหลอดเลือดขนาดใหญ่	
โรคหลอดเลือดโคโรนารีตีบ	1(1.6)
โรคเส้นเลือดสมองตีบ	3(4.8)
โรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายอุดตัน	0(0.0)
การเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากคีโตน	34(54.8)

หมายเหตุ กก.= กิโลกรัม, ม.=เมตร, มก./ดล.=มิลลิกรัม/เดซิลิตร

จากตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐาน พบว่าผู้ป่วยเบาหวานที่ได้รับการตรวจในคลินิกต่อมไร้ท่อ ที่มีน้ำตาลสะสม (HbA1c) มากกว่า 10% ในช่วงระยะเวลา 2 ปี และเข้าเกณฑ์คัดเลือกคือ ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นเบาหวานชนิดที่ 2 ขณะอายุ 30-60 ปี และทำการคัดออกหากได้รับการรักษาเบาหวานโดยใช้ยาฉีดอินซูลิน ภายใน 6 เดือนแรก หลังจากวินิจฉัย มีจำนวนทั้งสิ้น 62 ราย เมื่อตรวจแอนติบอดีต่อเซลล์ของตับอ่อน (antiGAD, IA2) พบว่า เป็นเบาหวานในผู้ใหญ่ชนิดที่พบแอนติบอดี

ต่อเซลล์ของตับอ่อน 15 ราย คิดเป็นร้อยละ 24 เป็นเพศชายร้อยละ 43 อายุที่วินิจฉัยเบาหวานเฉลี่ย 40 ปี ดัชนีมวลกายเฉลี่ย 28 กก./ม² มีประวัติเบาหวานในครอบครัวร้อยละ 69 มีอาการน้ำตาลสูงมากเมื่อวินิจฉัยร้อยละ 66 ระดับน้ำตาลสะสมเฉลี่ย 13.42 มีประวัติใช้อินซูลินรักษาเบาหวาน ร้อยละ 98 และมีประวัติการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดร้อยละ 54 ส่วนประวัติโรคภูมิคุ้มกันตนเอง พบค่อนข้างน้อยคือร้อยละ 11

ตารางที่ 2 การศึกษาปัจจัยระหว่าง T2DM และ LADA

ข้อมูล	T2DM(n = 47)	LADA(n = 15)	p-value
เพศ			
ชาย	19(40.4)	8(53.3)	0.380
หญิง	28(59.6)	7(46.7)	
อายุ(ปี), mean±SD	45.49±7.63	44.67±9.83	0.736
อายุวินิจฉัยเบาหวาน(ปี), mean±SD	41.34±8.59	37.87±7.55	0.166
มากกว่า 50 ปี	8(17.0)	2(13.3)	1.00
น้อยกว่าหรือเท่ากับ 50 ปี	39(83.0)	13(86.7)	
น้ำหนัก (กก.), mean±SD	74.83±16.58	75.40±19.91	0.912
ส่วนสูง (ซม.), mean±SD	1.62±0.09	1.62±0.06	0.981
ดัชนีมวลกาย (กก./ม.2), mean±SD	28.35±5.79	28.64±7.62	0.877
มากกว่าหรือเท่ากับ 25	32(68.1)	10(66.7)	1.00
น้อยกว่า 25	15(31.9)	5(33.3)	
ประวัติเบาหวานในครอบครัว	35(74.5)	8(53.3)	0.197
ประวัติโรคภูมิคุ้มกันตนเอง(Graves' disease)			
ไม่มี	41(87.2)	9(60.0)	0.020
มี และ อื่นๆ	6(12.8)	6(40.0)	
ประวัติการดื่มสุรา	11(23.4)	1(6.7)	0.263
ประวัติการสูบบุหรี่	10(21.3)	1(6.7)	0.268
อาการน้ำตาลสูงมากเมื่อวินิจฉัย	28(59.6)	13(86.7)	0.054
ระดับน้ำตาลเมื่ออดอาหาร (FBS) (มก./ดล.), mean±SD	384.85±192.90	313.33±83.41	0.170
ระดับน้ำตาลสะสม (HbA1c) (%), mean±SD	13.64±2.38	12.71±2.14	0.180
ระดับค่าการกรองของไต (eGFR) (มก./ดล.), mean±SD	103.29±25.76	112.53±29.94	0.252
ระดับซีเปปไทด์ (C-peptide) (นาโนโมล/ลิตร), median(P ₂₅ -P ₇₅)	0.35(0.16-0.61)	0.03(0.03-0.17)	0.003
ประวัติการใช้ยารักษาเบาหวาน			
Sulfonylurea	21(44.7)	2(13.3)	0.029
Metformin	37(78.7)	9(60.0)	0.182
Pioglitazone	28(59.6)	6(40.0)	0.185
SGLT2i	4(8.5)	0(0.0)	0.564
Insulin	46(97.9)	15(100.0)	1.00

ตารางที่ 2 (ต่อ) การศึกษาปัจจัยระหว่าง T2DM และ LADA

ข้อมูล	T2DM(n = 47)	LADA(n = 15)	p-value
ภาวะแทรกซ้อนหลอดเลือดขนาดเล็ก			
จอประสาทตาเสื่อมจากเบาหวาน	13(27.7)		
โรคไตจากเบาหวาน	22(46.8)	7(46.7)	0.992
เท้าเบาหวาน	1(2.1)	2(13.3)	0.143
ภาวะแทรกซ้อนหลอดเลือดขนาดใหญ่			
โรคหลอดเลือดโคโรนารีตีบ	1(2.1)	0(0.0)	1.00
โรคเส้นเลือดสมองตีบ	3(6.4)	0(0.0)	1.00
โรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายอุดตัน	0(0.0)	0(0.0)	-
การเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากคีโตน (Diabetic ketoacidosis)	25(53.2)	9(60.0)	0.645

หมายเหตุ กก.= กิโลกรัม, ม.=เมตร, มก./ดล.=มิลลิกรัม/เดซิลิตร

เมื่อนำแต่ละปัจจัยมาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มเบาหวานชนิดที่ 2 และเบาหวานในผู้ใหญ่ชนิดที่พบแอนติบอดีต่อเซลล์ของตับอ่อน (LADA) ดังแสดงในตารางที่ 2 พบว่าปัจจัยที่มีความแตกต่างระหว่าง 2 กลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทางสถิติ (P-value < 0.05) ได้แก่ ประวัติโรคภูมิคุ้มกันตนเอง พบใน LADA ร้อยละ 33 และ T2DM ร้อยละ 4 (P-value = 0.016) ระดับซีเปปไทด์ ใน LADA จะมีระดับต่ำกว่าที่ 0.03

และ T2DM = 0.35 มิลลิโมล/ลิตร (P-value = 0.003) และประวัติการใช้ยา sulfonylurea ร้อยละ 44 ใน T2DM และ ร้อยละ 13.3 ใน LADA (P-value = 0.029) ส่วนเรื่องปัจจัยด้านอาการน้ำตาลสูงมากเมื่อวินิจฉัย ไม่พบนัยสำคัญทางสถิติ แต่ใน LADA มีอาการน้ำตาลสูงมากเมื่อวินิจฉัย ร้อยละ 86 มากกว่ากลุ่ม T2DM ที่มีอาการน้ำตาลสูงมากเมื่อวินิจฉัย ร้อยละ 59 (P-value = 0.054)

ตารางที่ 3 การศึกษาปัจจัยสัมพันธ์กับการเกิด LADA

ปัจจัย	Crude OR (95% CI)	P	Adjusted OR (95%CI)	P
อายุวินิจฉัยเบาหวาน(ปี)	0.95(0.88-1.02)	0.168	-	-
ประวัติโรคภูมิคุ้มกันตนเอง				
ไม่มี	1		1	
มี และ อื่นๆ	4.56(1.19-17.43)	0.027	8.91(1.30-61.35)	0.026
อาการน้ำตาลสูงมากเมื่อวินิจฉัย	4.41(0.89-21.82)	0.069	-	-
ระดับน้ำตาลเมื่ออดอาหาร (FBS)	0.99(0.99-1.001)	0.177	0.99(0.98-1.00)	0.053
ระดับน้ำตาลสะสม (HbA1c)	0.83(0.63-1.09)	0.180	-	-
ระดับซีเปปไทด์ (C-peptide)	0.14(0.01-1.54)	0.108	0.10(0.1-0.96)	0.046
ประวัติเบาหวานในครอบครัว	0.39(0.12- 1.31)	0.128	-	-

Multivariable logistic regression (Backward method). P-value(P), Odds Ratio (OR) and (95% Confidence Interval).

เมื่อทำการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรตามกับตัวแปรต้น ตัวแปรเดียว เมื่อนำตัวแปรที่มีค่า $p\text{-value} < 0.2$ คือ อายุที่วินิจฉัยเบาหวาน ประวัติโรคภูมิคุ้มกันตนเอง อาการน้ำตาลสูงมากเมื่อวินิจฉัย ระดับน้ำตาลเมื่ออดอาหาร ระดับน้ำตาลสะสม ระดับซีเปปไทด์ และประวัติเบาหวานในครอบครัว มาทำการวิเคราะห์ การถดถอยพหุโลจิสติก (multivariate logistic regression) เพื่อหาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับ LADA (independent predictors) โดยพบว่าในขั้นตอนสุดท้ายด้วยวิธีการ Backward stepwise มีเพียง 3 ปัจจัย ที่มีความสัมพันธ์กับ LADA ได้แก่ ประวัติโรคภูมิคุ้มกันตนเอง มีค่า odds ratio [OR] = 8.91, 95% confidence interval [CI] = 1.30-61.35, $p = 0.026$ ระดับซีเปปไทด์ มีค่า odds ratio [OR] = 0.10, 95% confidence interval [CI] = 0.10-0.96, $p = 0.046$ และ ระดับน้ำตาลเมื่ออดอาหาร odds ratio [OR] = 0.99, 95% confidence interval [CI] = 0.98-1.00, $p = 0.053$ ถึงแม้ว่า ปัจจัยระดับน้ำตาลเมื่ออดอาหาร ไม่พบนัยสำคัญทางสถิติ ($P > 0.05$) ดังแสดงในตารางที่ 3

วิจารณ์

จากการทบทวนวรรณกรรม ข้อมูลความชุกของโรคเบาหวานชนิด LADA ประมาณ 4-5% และลักษณะทางคลินิกของ LADA หรือการตอบสนองต่อวิธีการรักษามีความหลากหลาย ยังไม่สามารถนำมาใช้เป็นแนวทางคัดกรองเบื้องต้นเพื่อคัดแยกผู้ป่วยในการส่งตรวจแอนติบอดี เพื่อทำการวินิจฉัยโรคได้ การส่งตรวจแอนติบอดีในผู้ป่วยทุกรายก็ทำให้มีค่าใช้จ่ายที่เพิ่มขึ้น โดยการศึกษาก่อนหน้านี้ส่วนใหญ่แล้วเป็นการศึกษาในคลินิกเบาหวาน การศึกษานี้จึงได้ทำการเก็บข้อมูลผู้ป่วยเบาหวานในคลินิกต่อมไร้ท่อ ซึ่งมักเป็นผู้ป่วยเบาหวานที่ส่งต่อมาจากอายุรแพทย์

เนื่องจากควบคุมระดับน้ำตาลได้ยาก ทำให้มีความน่าจะเป็นที่จะพบผู้ป่วยที่ไม่ใช่เบาหวานชนิดที่ 2 สูงขึ้น และได้เพิ่มลักษณะทางคลินิกคือระดับน้ำตาลสะสมที่ $\geq 10\%$ เพื่อทำการคัดกรองผู้ป่วย ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยเบาหวานชนิด LADA ร้อยละ 24 ซึ่งสูงกว่าความชุกในคลินิกเบาหวานทั่วไป ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาของ Monge และคณะ¹⁰ ที่ทำการตรวจแอนติบอดีต่อเบต้าเซลล์ของตับอ่อน ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีปัจจัยดังต่อไปนี้อย่างน้อย 1 ใน 3 ข้อคือ 1. ระดับน้ำตาลในเลือดขณะอดอาหาร ≥ 270 mg/dl หรือ น้ำตาลสะสม $\geq 10\%$ หรือ 2. น้ำหนักตัวลดลง $\geq 10\%$ ในช่วง 3 เดือน หรือ 3. ดัชนีมวลกาย < 25 kg/m^2 พบว่ามีความชุกของ LADA เท่ากับร้อยละ 31.8

เมื่อนำข้อมูลมาวิเคราะห์เชิงอนุमानแบบตัวแปรเดียว (univariate) พหุตัวแปร (multivariate) หาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการวินิจฉัยเบาหวานในผู้ใหญ่ชนิด LADA ผลการวิเคราะห์การถดถอยพหุโลจิสติก (multivariate logistic regression) พบว่าปัจจัยที่มีความแตกต่างระหว่าง 2 กลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทางสถิติ ($P\text{-value} < 0.05$) ได้แก่ ประวัติโรคภูมิคุ้มกันตนเองพบมากกว่าใน LADA และระดับซีเปปไทด์ ใน LADA จะมีระดับต่ำกว่า ส่วนเรื่องปัจจัยด้านอาการน้ำตาลสูงมากเมื่อวินิจฉัย พบมากใน LADA แต่ไม่พบนัยสำคัญทางสถิติ

มีการศึกษาก่อนหน้านี้ที่พบว่าประวัติโรคภูมิคุ้มกันตนเองเป็นปัจจัยที่สัมพันธ์กับ LADA เช่นกัน คือ Fournalos และคณะ¹¹ พบว่าปัจจัยที่สัมพันธ์กับการวินิจฉัย LADA 5 ข้อคือ 1. อายุที่วินิจฉัยเบาหวานน้อยกว่า 50 ปี 2. มีอาการน้ำตาลในเลือดสูง 3. ดัชนีมวลกาย < 25 kg/m^2 4. มีประวัติโรคทางออโตอิมมูนร่วมด้วย 5. มีประวัติ

โรคคอโธอิมมูนในครอบครัว นอกจากนี้ก็มีคำแนะนำให้ตรวจเลือดดูการทำงานของไทรอยด์เนื่องจากพบโรคไทรอยด์จากการมีอิมมูนต่อไทรอยด์ได้เช่นกัน⁶ โดยมีข้อมูลพบความชุกของโรคคอโธอิมมูนไทรอยด์ร่วมกับเบาหวานชนิดที่ 1 ได้บ่อย อธิบายได้จากสาเหตุการเกิดโรคคือมีแอนติบอดีต่อเซลล์ที่คล้ายคลึงกัน¹²

ระดับซีเปปไทด์ บอกถึงความสามารถในการทำงานของเบต้าเซลล์ของตับอ่อน โดยในเบาหวานชนิดที่ 1 จะมีระดับที่ต่ำมาก และเบาหวานชนิดที่ 2 ที่วินิจฉัยไม่นาน ค่าจะปกติหรือสูง (ค่าปกติจะอยู่ในช่วง 0.2-0.6¹³ หรือ 0.3-0.7⁶ นาโนโมล/ลิตร) ส่วน LADA ค่าจะค่อนข้างต่ำแต่ยังสามารถตรวจพบได้ โดยในการศึกษานี้พบว่าใน LADA ค่าต่ำกว่าเบาหวานชนิดที่ 2 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (0.03 และ 0.35 นาโนโมล/ลิตร ตามลำดับ) ซึ่งมีการศึกษาของ Monge และคณะ¹⁰ เรื่องปัจจัยที่สัมพันธ์กับการวินิจฉัย LADA ก็พบมีข้อมูลค่าซีเปปไทด์ใน LADA เท่ากับ 0.53 นาโนโมล/ลิตร เทียบกับเบาหวานชนิดที่ 2 เท่ากับ 0.88 นาโนโมล/ลิตร

โดยสรุปจุดเด่นของวิจัยนี้ คือเป็นการศึกษาหาปัจจัยที่สัมพันธ์กับ LADA โดยมีวิธีการเลือกประชากรที่จำเพาะมากขึ้นคือเป็นผู้ป่วยเบาหวานที่ควบคุมระดับน้ำตาลยังไม่ดี HbA1c มากกว่า 10% และเกือบทั้งหมดได้รับการรักษาด้วยอินซูลินแล้ว (ร้อยละ 98) ภายหลังคัดกรองผลวินิจฉัย LADA เท่ากับร้อยละ 24 มีปัจจัยที่สัมพันธ์คือมีโรคโรคภูมิคุ้มกันตนเองเป็นโรคร่วม มีระดับซีเปปไทด์ที่ต่ำ โดยมีข้อเสนอแนะจากการวิจัยนี้คือหากนำประชากรลักษณะข้างต้นนี้คือวินิจฉัยเบาหวานมานานน้อยกว่า 5 ปี ควบคุมระดับน้ำตาลได้ไม่ดี HbA1c มากกว่า 10% โดยเฉพาะถ้ามีโรคภูมิคุ้มกันตนเอง (Graves' disease) ร่วมด้วยมาเป็นแนวทางในการคัดกรองผู้ป่วยเพื่อส่งตรวจ

แอนติบอดี เพื่อวินิจฉัยยืนยัน LADA จะส่งผลคัดเลือกผู้ป่วยได้แม่นยำมากขึ้น ลดค่าใช้จ่ายในการส่งตรวจ การตรวจวินิจฉัย LADA จะทำให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาที่เหมาะสมต่อไป

ข้อจำกัดของวิจัยนี้คือปริมาณประชากรที่นำมาเก็บข้อมูลได้ไม่ครบตามที่คำนวณด้วยวิธีการทางสถิติเนื่องจากปริมาณผู้ป่วยเบาหวานที่เข้าได้ตามเกณฑ์คัดเข้าไม่ครบ และข้อจำกัดด้านค่าใช้จ่ายในการส่งตรวจแอนติบอดี ทำให้ผลการศึกษายังไม่ได้พบปัจจัยอื่นที่สัมพันธ์กับ LADA ตามวิจัยก่อนหน้านี้ ของ Furlanos และคณะ¹¹ เช่น อายุน้อยกว่า 50 ปี อาการน้ำตาลในเลือดสูงดัชนีมวลกายที่ต่ำกว่า 25

ข้อเสนอแนะในการทำวิจัยครั้งต่อไปคืออาจจะเพิ่มจำนวนประชากรที่ศึกษาครอบคลุมผู้ป่วยเบาหวานทั้งหมด โดยใช้ inclusion criteria เดียวกัน เพื่อเพิ่มจำนวนประชากรในการศึกษา

เอกสารอ้างอิง

1. Federation ID. IDF Diabetes Atlas. 6th edition 2014.
2. วิชัย เอกพลากร, (บ.ก.), รายงานการสำรวจสุขภาพประชาชนไทยโดยการตรวจร่างกาย ครั้งที่ 5 พ.ศ. 2557.
3. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. Diabetes Care. 2022 Jan 1;45(Suppl 1):S17-S38.
4. Pozzilli P, Pieralice S. Latent Autoimmune Diabetes in Adults: Current Status and New Horizons. Endocrinol Metab (Seoul). 2018 ; 33(2):147-159.
5. ญัฐเชษฐ์ เปล่งวิทยา. (2558). What type of diabetes: Type 1, Type 2 or Other Type?. ใน ชัยชาญ ดีโรจน์วงศ์(บ.ก.), โรคต่อมไร้ท่อในเวชปฏิบัติ 2558 (น. 1-11). กรุงเทพมหานคร: สำนักพิมพ์ห้างหุ้นส่วนจำกัด เรือนแก้วการพิมพ์.

6. Buzzetti R, Tuomi T, Mauricio D, Pietropaolo M, Zhou Z, Pozzilli P, et al; Management of Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Consensus Statement From an International Expert Panel. *Diabetes*. 2020 Oct;69(10):2037-2047.
7. Ludvigsson J, Sumnik Z, Pelikanova T, Chavez L, Lundberg E, Rica I, et al; Intralymphatic Glutamic Acid Decarboxylase With Vitamin D Supplementation in Recent-Onset Type 1 Diabetes: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phase IIb Trial. *Diabetes Care* 1 July 2021; 44 (7): 1604–1612.
8. Manisha AM, Shangali AR, Mfinanga SG, Mbugi EV. Prevalence and factors associated with latent autoimmune diabetes in adults (LADA): a cross-sectional study. *BMC Endocr Disord*. 2022 Jul 8;22(1):175.
9. Al-Zubairi T, Al-Habori M, Saif-Ali R. Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) and its Metabolic Characteristics among Yemeni Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2021 Oct 13;14:4223-4232.
10. Monge L, Bruno G, Pinach S, Grassi G, Maghenzani G, Dani F, Pagano G. A clinically orientated approach increases the efficiency of screening for latent autoimmune diabetes in adults (LADA) in a large clinic-based cohort of patients with diabetes onset over 50 years. *Diabet. Med.* 21 (May (5)) (2004) 456–459.
11. Furlanos S, Perry C, Stein MS, Stankovich J, Harrison LC, Colman PG; A Clinical Screening Tool Identifies Autoimmune Diabetes in Adults. *Diabetes Care*. 2006; 29 (5): 970–975
12. Li L, Liu S, Yu J. Autoimmune thyroid disease and type 1 diabetes mellitus: same pathogenesis; new perspective? *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2020 Sep 14;11
13. Holt RI, DeVries JH, Hess-Fischl A, Hirsch IB, Kirkman MS, Klupa T, et al; The Management of Type 1 Diabetes in Adults. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 1 November 2021; 44 (11): 2589–262.