

แนวทางสากลสำหรับการตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ ในการวินิจฉัยโรคเบาหวานในปัจจุบัน

นวพรรณ จารุรักษ์*

Charuruks N. Current international laboratory guidelines for diagnosis of diabetes mellitus. Chula Med J 2006 Dec; 50(12): 873 - 86

As a major health problem worldwide, including in Thailand, several clinical practice guidelines are established to diagnosis and management of diabetes mellitus (DM). In order to perform laboratory tests to serve these practice guidelines, several clinical laboratory tests that play essential roles in the diagnosis and therapeutic monitoring of diabetes should be reviewed, and laboratory guidelines should be established. Laboratory tests were reviewed by experts then recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of DM based on available evidence derived from published data and expert consensus were drafted, published, and presented in the American Association of Clinical Chemistry Meeting in July 2000. The guidelines were also reviewed by the American Diabetes Association. Several recommendations were modified and should be considered by laboratories that provide services in order to support the clinician effectively. Here, a summary of the recommendations were reviewed and presented as current laboratory guidelines for diagnosis of DM.

Keywords : Laboratory guidelines, Diabetes mellitus, Diagnosis.

Reprint request: Charuruks N. Department of Laboratory Medicine, Faculty of Medicine,
Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. August 3, 2006.

วัตถุประสงค์ :

1. นำเสนอแนวทางสากลสำหรับการตรวจทางห้องปฏิบัติการในการวินิจฉัยโรคเบาหวาน

นพพรณ จารุรักษ์. แนวทางสากลสำหรับการตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการในการวินิจฉัยโรคเบาหวานในปัจจุบัน. จุฬาลงกรณ์เวชสาร 2549 ๕.ค;50(12): 873 - 86

เนื่องจากเบาหวานเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของโลกและของประเทศไทย ดังนั้นจึงมีการจัดทำแนวทางทางคลินิกในการวินิจฉัยและรักษาดูแลเป็นจำนวนมาก ฉะนั้นเพื่อให้การบริการทางห้องปฏิบัติการสามารถนำมาใช้สนับสนุนแนวทางการดูแลรักษาเบาหวานเหล่านี้ จึงได้มีการทบทวนรายการตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการสำหรับเบาหวานที่มีอยู่จำนวนมาก เพื่อจัดทำเป็นแนวทางสำหรับการตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการในการวินิจฉัยและดูแลโรคเบาหวาน กลุ่มผู้เชี่ยวชาญได้ร่วมกันทบทวนรายการตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ โดยใช้ข้อมูลการศึกษาที่มีการจัดพิมพ์ไว้และจากความพ้องกันของกลุ่มผู้เชี่ยวชาญเองด้วย และได้จัดทำร่างรวมทั้งพิมพ์แนวทางดังกล่าว พร้อมทั้งนำเสนอในที่ประชุมวิชาการของสมาคมเคมีคลินิกแห่งสหรัฐอเมริกา (the American Association of Clinical Chemistry, AACC) ในเดือนกรกฎาคม ค.ศ. 2000 รวมทั้งขอให้คณะกรรมการผู้ประกอบวิชาชีพของสมาคมโรคเบาหวานแห่งสหรัฐอเมริกา (the Professional Practice Committee of the American Diabetes Association) ได้แสดงความคิดเห็นและข้อเสนอแนะ ร่างแนวทางดังกล่าวได้รับการปรับปรุง และควรที่ห้องปฏิบัติการทั้งหลายจะได้พิจารณา เพื่อนำมาใช้ในการพัฒนาปรับปรุงการบริการให้สามารถสนับสนุนการดูแลรักษาผู้ป่วยอย่างมีประสิทธิภาพ บทความนี้ได้สรุปแนวทางที่ได้รับจากการทบทวน และนำเสนอเป็นแนวทางสำหรับการตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการสำหรับใช้ในการวินิจฉัยโรคเบาหวานในปัจจุบัน

คำสำคัญ : แนวทางการตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ, เบาหวาน, การวินิจฉัย

ในปัจจุบันโรคเบาหวานเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของโลกและประเทศไทย⁽¹⁻²⁾ การให้การวินิจฉัยโรคเบาหวานจำเป็นต้องใช้ผลการตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการยืนยัน นอกจากนี้ในการติดตามผลการรักษา การควบคุมรวมทั้งการพยากรณ์โรคล้วนต้องอาศัยผลการตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ ดังนั้นการดูแลรักษาผู้ป่วยเบาหวานให้ได้รับผลดี นอกจากจะเป็นเรื่องปฏิสัมพันธ์ระหว่างแพทย์และผู้ป่วยแล้ว ยังต้องเป็นการทำงานร่วมกันระหว่างแพทย์ผู้ดูแลและทีมงาน โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ที่ปฏิบัติงานในห้องปฏิบัติการที่เป็นผู้ทำงานอยู่เบื้องหลังความสำเร็จในการดูแลผู้ป่วย ที่จะต้องตระหนักในการทำงาน และพัฒนางานด้านการตรวจวิเคราะห์อย่างถูกต้องมีคุณภาพและสนับสนุนการทำงานของแพทย์ ดังนั้นเพื่อให้การดูแลรักษาผู้ป่วยได้รับผลดีที่สุด ผู้จัดทำจึงได้ทบทวนและนำเสนอแนวทางสำหรับการตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการที่ใช้ในการวินิจฉัย และดูแลโรคเบาหวานที่เกิดขึ้นจากการรวบรวมข้อคิดเห็นของผู้เชี่ยวชาญจำนวนมาก รวมทั้งคณะกรรมการผู้ประกอบวิชาชีพของสมาคมโรคเบาหวานแห่งสหรัฐอเมริกา (the Professional Practice Committee of the American Diabetes Association)⁽³⁾ นอกจากนี้ยังเป็นแนวทางที่ได้มีการสื่อสารไปยังผู้ปฏิบัติงานในห้องปฏิบัติการผ่านอินเทอร์เน็ตและที่ประชุมวิชาการ โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่ประชุมวิชาการของสมาคมเคมีคลินิกแห่งสหรัฐอเมริกา (the American Association of Clinical Chemistry, AACC) ซึ่งเป็นที่ประชุมวิชาการที่สำคัญและใหญ่ที่สุดของกลุ่มผู้ปฏิบัติงานในห้องปฏิบัติการทางด้านเคมีคลินิกของโลก ในเดือนกรกฎาคม ค.ศ. 2000

สำหรับในประเทศไทย ยังไม่มีการจัดทำแนวทางสำหรับการตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการในการวินิจฉัยโรคเบาหวานที่ชัดเจนและได้รับการยอมรับ แม้ว่าจะมีสมาคมวิชาชีพบางสมาคมได้จัดทำแนวทางในการดูแลรักษาโรคเบาหวานก็เป็นการยอมรับในระดับกลุ่มวิชาชีพ โดยส่วนใหญ่ผู้ที่เกี่ยวข้องยังนิยมใช้แนวทางที่ได้รับการยอมรับในระดับสากล อย่างไรก็ตามการดูแลรักษาผู้ป่วย

เบาหวานซึ่งเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญยิ่งของประเทศไทยนั้นมีความแตกต่างจากต่างประเทศ ทั้งนี้เนื่องจากปัจจัยที่เกี่ยวข้องมีความแตกต่างกัน ดังนั้นผู้ที่เกี่ยวข้องควรจะร่วมกันจัดแนวทางสำหรับการตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการในการวินิจฉัยโรคเบาหวาน ที่ได้รับการยอมรับสำหรับประเทศต่อไป

1. Glucose

1.1 การตรวจวิเคราะห์ในห้องปฏิบัติการ

การตรวจวิเคราะห์ glucose ในห้องปฏิบัติการมีแนวทางดังนี้

1.1.1 การวัดระดับ glucose ในเลือดเพื่อที่จะใช้เป็นการตรวจวิเคราะห์เพื่อการวินิจฉัยโรคเบาหวาน และเพื่อตรวจกรองในกลุ่มผู้มีความเสี่ยง⁽⁴⁻⁶⁾ ควรทำการตรวจวิเคราะห์ในห้องปฏิบัติการที่ได้รับการรับรองคุณภาพ (accredited laboratory) อย่างไรก็ตามในการตรวจวิเคราะห์ที่ใช้เพื่อการควบคุมติดตามผลการรักษาและสถานภาพของผู้ป่วย ไม่จำเป็นต้องทำในห้องปฏิบัติการที่ได้รับการรับรองคุณภาพ

1.1.2 การเก็บตัวอย่างเลือดควรทำในตอนเช้า หลังจากผู้ป่วยได้ทำการอดอาหารในช่วงกลางคืน (กำหนดให้ออดนาน 8 ชั่วโมง)⁽⁷⁾ ตัวอย่างเลือดที่ใช้ในการตรวจวิเคราะห์ควรใช้น้ำเลือด (plasma) และควรได้รับการแยกจากเซลล์เม็ดเลือดภายใน 60 นาที หากไม่สามารถทำได้ในเวลาดังกล่าว จะต้องเติมสารยับยั้งกระบวนการใช้น้ำตาล (glycolytic inhibitor) ลงในหลอดบรรจุเลือด⁽⁸⁾ เช่น สารโซเดียมฟลูออไรด์ เป็นต้น

1.1.3 วิธีที่ใช้ในการตรวจวิเคราะห์ glucose ที่ระดับที่ใช้เพื่อการวินิจฉัย^(4,9) ในน้ำเลือดหลังอดอาหาร (fasting plasma glucose, FPG) อย่างน้อย 8 ชั่วโมง คือ 7.0 mmol/L (126 mg/dL) และในน้ำเลือดหลังการได้รับน้ำตาลกลูโคส (post glucose load) คือ 11.1 mmol/L (200 mg/dL) มีความแม่นยำต่ำ เนื่องจากความผิดพลาดที่เกิดจากความแปรปรวนทางชีวภาพในแต่ละบุคคล (intra-individual biological variability) สูง โดยพบว่าอาจมีค่า

สัมประสิทธิ์ของความแปรปรวน (coefficient of variation, CV) สูงถึงร้อยละ 5 – 7⁽¹⁰⁻¹¹⁾ ดังนั้นในการตรวจวิเคราะห์ glucose จึงกำหนดให้มีค่า analytical imprecision \leq 3.3 %, bias \leq 2.5 %, และ total error \leq .9 %⁽¹²⁾

สำหรับเกณฑ์ทางห้องปฏิบัติการในการวินิจฉัยเบาหวานได้สรุปไว้ในตารางที่ 1⁽³⁾ ส่วนการตรวจทางห้อง

ปฏิบัติการที่สำคัญในผู้ป่วยเบาหวาน ค่าปกติ และค่าที่ใช้ในการติดตามควบคุมเบาหวานตามผลการรักษาตามแนวทางของสมาคมโรคเบาหวานแห่งสหรัฐอเมริกา (American Diabetes Association, ADA) แสดงไว้ในตารางที่ 2

ตารางที่ 1. เกณฑ์ในการวินิจฉัยเบาหวาน*

รายการ	เกณฑ์ในการวินิจฉัยเบาหวาน		
	ปกติ	ผิดปกติ	เป็นเบาหวาน
1. Symptoms of diabetes ^a plus casual plasma glucose ^b	≥ 200 mg/dL		
2. FPG (mg/dL)	<100	100-125 ^c	≥ 126
3. 2-hour postload glucose ^d (mg/dL) during Oral glucose tolerance test ^e (OGTT)	<140	140-199 ^e	≥ 200

* ค่าที่ใช้เป็นเกณฑ์ในการวินิจฉัยเบาหวาน ควรทำซ้ำในวันอื่นอีก 1 ครั้ง เพื่อยืนยันการวินิจฉัย ยกเว้นในกรณีที่ระดับน้ำตาลในเลือดสูงอย่างชัดเจน

^a อาการของโรคเบาหวานที่สำคัญ คือ บัสสาวะมากผิดปกติ (polyuria) กระหายน้ำมากกว่าปกติ (polydipsia) และน้ำหนักลดโดยไม่สามารถอธิบายได้ (unexplained weight loss)

^b ระดับน้ำตาลกลูโคส ณ เวลาใดก็ได้ของวันโดยไม่สนใจว่ารับประทานอาหารไปครั้งล่าสุดเมื่อใด

^c impaired fasting glucose, IFG

^d แนะนำให้รับประทานกลูโคส 75 กรัม

^e impaired glucose tolerance, IGT

^f ADA ไม่แนะนำให้ใช้ในการวินิจฉัยผู้ป่วยเบาหวานทั้งชนิดที่ 1 และ 2 เพราะยากในการทำซ้ำให้เหมือนเดิม (poor reproducibility) แต่องค์การอนามัยโลกยังให้การยอมรับ และยอมรับให้ใช้ในคนตั้งครรภ์เพื่อวินิจฉัยภาวะ GDM

ตารางที่ 2. การตรวจทางห้องปฏิบัติการในผู้ป่วยเบาหวาน ค่าปกติ และค่าที่ใช้ในการติดตามควบคุมเบาหวานตามผลการรักษาตามแนวทางของ ADA

รายการ	ค่าปกติ	ค่าที่ใช้ในการติดตามการรักษา		
		ดี	พอใช้	ต้องปรับปรุง
FPG (mg/dL)	70-99	80-120	121-140	>140
2-hour postprandial glucose (mg/dL)	70-120	100-160	161-200	>200
Fructosamine (mg/dL)	<258	259-279	280-320	>320
HbA1c (%)	<6	5-7	7-8	>8

1.2 การตรวจวิเคราะห์ด้วยเครื่องมือพกพา

แม้ว่าเทคโนโลยีในปัจจุบันจะมีความก้าวหน้าไปมาก ทำให้มีเครื่องวัดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดพกพาจำนวนมาก แต่เนื่องจากเครื่องมือพกพาที่ใช้ในการตรวจวิเคราะห์ glucose ยังมีข้อจำกัด ในเรื่องความถูกต้อง แม่นยำและความแตกต่างทางเทคนิคการวิเคราะห์ระหว่างเครื่องมือ⁽¹³⁾ จึงไม่ควรใช้เพื่อการวินิจฉัย และในขณะเดียวกันก็ยังเป็นวิธีที่มีข้อจำกัดในการใช้เพื่อการตรวจกรองการตรวจวิเคราะห์ glucose ด้วยเครื่องมือพกพา มีแนวทางดังนี้

1.2.1 ใช้ในการดูแลผู้ป่วยในกรณีเร่งด่วนหรือเรื้อรัง โดยบุคลากรทางการแพทย์ในคลินิกแพทย์⁽³⁻⁴⁾

1.2.2 ใช้เพื่อการควบคุมระดับน้ำตาลกลูโคสในเลือดด้วยตนเอง (self-monitoring of blood glucose, SMBG) ในผู้ป่วยเบาหวานที่ใช้อินซูลิน โดยควรใช้อย่างน้อย 3 ครั้งต่อวัน สำหรับผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ส่วนสำหรับผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 นั้นยังไม่มีกำหนดจำนวนครั้งในแต่ละวันที่ชัดเจน⁽¹⁴⁻¹⁶⁾

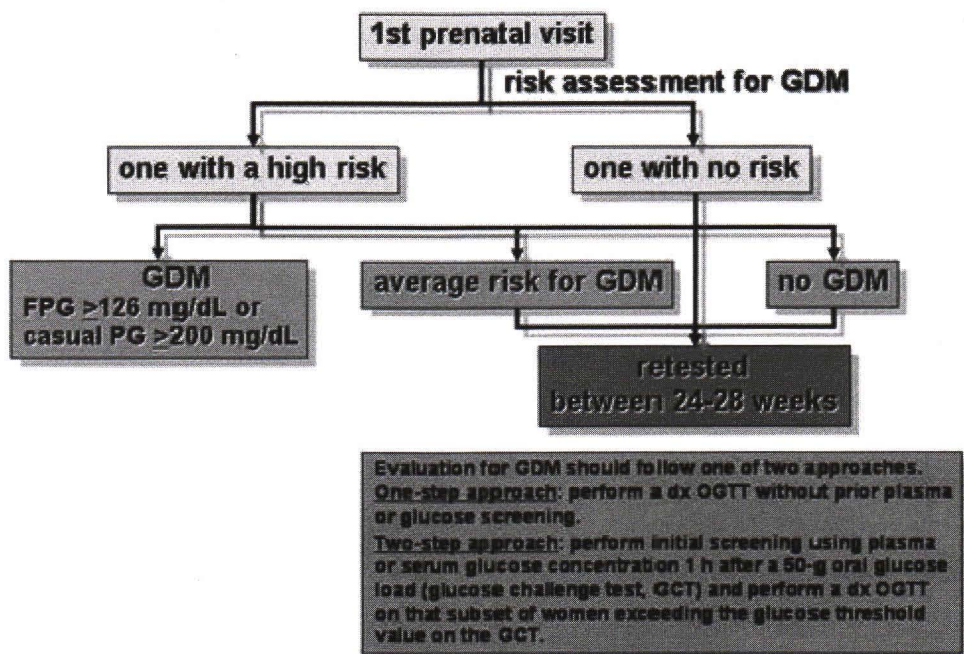
สำหรับเกณฑ์หรือข้อบ่งชี้ในการใช้นั้น ADA ได้แนะนำไว้ดังนี้⁽¹⁷⁾

- ก. ใช้เพื่อควบคุมและคงระดับน้ำตาลในเลือด
- ข. ใช้เพื่อป้องกันและระวังการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ (hypoglycemia)
- ค. ใช้เพื่อป้องกันการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูง (hyperglycemia)
- ง. ใช้เพื่อปรับหรือเปลี่ยนวิถีการดำรงชีวิต (change lifestyle)
- จ. ใช้เพื่อเริ่มให้อินซูลินในผู้ที่ เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์ (gestational diabetes mellitus, GDM)

สิ่งสำคัญในการควบคุมระดับน้ำตาลในผู้ป่วยเบาหวาน คือ การควบคุมให้ระดับน้ำตาลอยู่ในระดับที่ใกล้เคียงกับค่าปกติให้มากที่สุด⁽¹⁸⁾

1.3 การตรวจวิเคราะห์ความทนต่อการรับประทานกลูโคส

เนื่องจากยากในการทำซ้ำให้เหมือนเดิม (poor reproducibility)⁽¹⁹⁾ จึงไม่แนะนำให้ใช้การตรวจวิเคราะห์ความทนต่อการรับประทานกลูโคส (oral glucose tolerance test, OGTT) เป็นการตรวจวินิจฉัยเบาหวานทั้งชนิดที่ 1 และชนิดที่ 2 แต่ได้รับการยอมรับในการใช้เพื่อการวินิจฉัยใน GDM⁽²⁰⁾ ข้อดีของวิธีนี้คือมีความไวสูง



รูปที่ 1. แนวทางในการวินิจฉัย GDM ของ ADA²²

กว่าการตรวจ FPG⁽⁴⁾ ในปี ค.ศ. 2003 สมาคมโรคเบาหวานแห่งแคนาดา (Canadian Diabetes Association, CDA) แนะนำให้ใช้การตรวจ OGTT เป็นการตรวจวินิจฉัยในผู้ที่มีความเสี่ยง และผู้ที่มีผลการตรวจ FPG อยู่ระหว่าง 100-125 mg/dL (5.7-6.9 mmol/L)⁽²¹⁾ สำหรับแนวทางในการวินิจฉัย GDM ของ ADA ได้สรุปไว้โดยแผนภาพในรูปที่ 1⁽²²⁾

1.4 การตรวจวิเคราะห์น้ำตาลกลูโคสในปัสสาวะ

ในปัจจุบันไม่แนะนำให้ใช้การตรวจวิเคราะห์ glucose ในปัสสาวะ เพื่อการดูแลรักษาผู้ป่วยอีกต่อไป ยกเว้นเฉพาะในกรณีที่ผู้ป่วยปฏิเสธการใช้ SMBG ด้วยเครื่องมือพกพา เนื่องจากมีความถูกต้องแม่นยำต่ำ⁽²³⁾ อย่างไรก็ตามในบางประเทศรวมทั้งประเทศไทยยังคงนิยมใช้ในผู้ป่วยเด็ก

1.5 การตรวจวิเคราะห์ที่ไม่เจ็บหรือเจ็บน้อย

ในปัจจุบันการตรวจวิเคราะห์ glucose ที่ไม่เจ็บหรือเจ็บน้อย (noninvasive หรือ minimally invasive glucose analyses) ยังมีข้อจำกัดและยังไม่ได้รับการยอมรับ⁽²⁴⁾ เทคนิคที่นำมาใช้ในการผลิตอุปกรณ์ในกลุ่มนี้มีหลายเทคนิคดังได้สรุปไว้ในตารางที่ 3⁽²⁵⁾ สำหรับตัวอย่างของอุปกรณ์ที่ใช้ในกลุ่มนี้มีหลายแบบและที่ยังอยู่ในระหว่างพัฒนา อย่างไรก็ตามที่ได้รับการรับรองโดยองค์การ

อาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (the Food and Drug Administration, FDA) ได้แก่ Gluco Watch Biographer (Cynus), และ Continuous Glucose Monitoring System (MiniMed)⁽²⁶⁻²⁷⁾

ข้อที่น่าสังเกต: ค่าอ้างอิงของค่า FPG แปรตามอายุ พบว่าในเด็ก 60 -100 mg/dL (3.3-5.6 mmol/L) และในผู้ใหญ่ 74-106 mg/dL (4.1-5.9 mmol/L)⁽²⁸⁾ และที่สำคัญคือค่าอ้างอิงของ FPG ไม่ใช่ค่าที่จะใช้เพื่อวินิจฉัยการเป็นโรคเบาหวาน การวินิจฉัยให้ใช้เกณฑ์ตามที่แสดงในตารางที่ 1

2. Ketones

การวิเคราะห์ค่า ketones สามารถทำได้ทั้งในปัสสาวะและในเลือด เป็นการตรวจเพิ่มเติมหรือเสริมในการวินิจฉัยภาวะ diabetic ketoacidosis (DKA) สำหรับการวิเคราะห์ค่า ketones ในปัสสาวะ แนะนำให้ใช้เพื่อการตรวจติดตามควบคุมในผู้ป่วยเบาหวานโดยเฉพาะอย่างยิ่งในชนิดที่ 1 ในคนตั้งครรภ์ หลังจากการเป็นเบาหวาน (pregnancy with preexisting diabetes) และในผู้ที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์⁽⁵⁾ นอกจากนี้ผู้ป่วยเบาหวานควรทำการวิเคราะห์ค่า ketones ในปัสสาวะ

ตารางที่ 3. เทคนิคต่าง ๆ ที่นำมาใช้ในการผลิตอุปกรณ์ในกลุ่มการตรวจวิเคราะห์กลูโคสที่ไม่ใช้ตัวอย่างเลือด⁽²⁵⁾

Technology	Instruments
Transcutaneous needle-type enzyme electrodes	
Totally implanted sensors	<ul style="list-style-type: none"> • Enzyme electrodes • Near-infrared fluorescence-based
Sampling technologies	<ul style="list-style-type: none"> • Microdialysis • Reverse iontophoresis
Noninvasive technologies	<ul style="list-style-type: none"> • Near-infrared spectroscopy • Light scattering • Photoacoustic spectroscopy

เมื่อมีการเจ็บป่วยเฉียบพลัน เครียด มีภาวะน้ำตาลในเลือดสูง >16.7 mmol/L (300 mg/dL) อยู่นาน ตั้งครรภ์ หรือมีอาการของ DKA เช่น คลื่นไส้ อาเจียน หรือปวดท้อง⁽⁵⁾ วิธีการวิเคราะห์นั้นส่วนใหญ่ใช้ปฏิกิริยาการเกิดสี (colorimetric reaction) ที่เกิดจาก ketones ทำปฏิกิริยากับ nitroprusside (sodium nitroferricyanide) เกิดสีม่วง⁽²⁸⁾ การวิเคราะห์นี้แพร่หลายในรูปของเม็ด (tablet) หรือแถบจุ่มตรวจ (dipstick) สามารถใช้กับสิ่งส่งตรวจทั้งที่เป็นปัสสาวะและเลือด การรายงานผลรายงานได้เพียงบวกหรือลบหากต้องการทำเป็นเชิงปริมาณวิเคราะห์ สามารถทำโดยเก็บตัวอย่างเลือดโดยใช้สารกันเลือดแข็ง เช่น heparin, EDTA, fluoride, citrate, oxalate เป็นต้น ตัวอย่างเลือดที่เก็บนี้จะมีเสถียรภาพที่ 4°C ได้นาน 24 ชั่วโมง หากเก็บในรูปของ serum/plasma จะเก็บได้นานขึ้นเป็นเวลาถึงหนึ่งสัปดาห์ สำหรับวิธีการวิเคราะห์มีหลายวิธี ได้แก่ colorimetric, gas chromatography, capillary electrophoresis, enzymatic เป็นต้น อย่างไรก็ตามวิธี enzymatic เป็นวิธีที่ได้รับความนิยมมากที่สุดในห้องปฏิบัติการทั่วไป⁽²⁹⁾ ในปัจจุบันการตรวจวิเคราะห์สามารถพัฒนาจนทำได้ด้วยเครื่องมือขนาดเล็กหรือขนาดพกพา ที่สามารถให้ผลการวิเคราะห์ภายในเวลาประมาณเพียง 2 นาที โดยใช้เทคโนโลยีของ dry-chemistry test strip ซึ่งได้รับการยอมรับจาก FDA ได้แก่ Bioscanner Ketone ของ PolymerTechnology System และ MediSense Precision Xtra ของ Abbott Laboratories⁽³⁰⁾

ข้อที่น่าสังเกต: ไม่ควรใช้ค่า ketones ในปัสสาวะในการวินิจฉัยหรือควบคุมการเกิด DKA ทั้งนี้เพราะอาจพบผลบวกได้ในกรณีอื่น ๆ เช่น alcoholic acidosis, ผู้ตั้งครรภ์ เป็นต้น อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยเบาหวานผลบวกของ ketones ในปัสสาวะบ่งบอกถึง DKA ส่วนผลบวกในเลือดที่ใช้วิธีทำปฏิกิริยากับ nitroprusside สามารถใช้เป็น การตรวจเพิ่มเติมหรือเสริมในการวินิจฉัยภาวะ diabetic ketoacidosis (DKA) เท่านั้น ทั้งนี้เพราะไม่สามารถวิเคราะห์หา β -hydroxybutyrate (β -HBA) ที่เป็นสาร

สำคัญที่เกิดขึ้นในผู้ป่วย DKA ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ใช้เพื่อการติดตามการรักษา ในการใช้เพื่อการวินิจฉัยและติดตามการรักษาแนะนำให้ใช้วิธีเฉพาะที่สามารถวิเคราะห์ β HBA ได้ด้วย⁽³¹⁾ สำหรับค่าอ้างอิงของ β HBA ในคนที่มีสุขภาพแข็งแรง หลังการอดอาหาร มีค่า <0.5 mmol/L

3. Glycated Hemoglobin

ในปัจจุบัน ADA แนะนำให้ทำการวิเคราะห์ค่า glycated hemoglobin (GHb) โดยใช้ค่า HbA1c สำหรับค่า HbA1c นี้ ADA ไม่แนะนำให้ใช้เพื่อการวินิจฉัยหรือตรวจกรองโรคเบาหวาน⁽³²⁾ และกำหนดให้ทำการวิเคราะห์ค่า HbA1c นี้ ในผู้ป่วยเบาหวานทั้งชนิดที่ 1 และ 2 ทุกราย เพื่อประเมินระดับในการควบคุมระดับน้ำตาล และทำการตรวจติดตามอีกปีละ 2 ครั้ง เพื่อการติดตามผลการรักษาอย่างต่อเนื่อง (ตารางที่ 2)⁽¹⁸⁾ อย่างไรก็ตามจำนวนครั้งของการส่งตรวจ HbA1c ในทางปฏิบัติแล้ว ADA แนะนำให้แพทย์ประเมินผู้ป่วยเป็นราย ๆ ไป สำหรับค่า HbA1c ที่ได้จากการวิเคราะห์นี้ใช้เป็นค่าสำหรับติดตามภาวะแทรกซ้อนหรือการพยากรณ์โรคผู้ป่วยในระยะยาว⁽³³⁻³⁴⁾ และให้ใช้เป็นค่าเป้าหมายของการดูแลรักษาผู้ป่วยเบาหวาน (ตารางที่ 4) ที่สำคัญในสหรัฐอเมริกา ADA ยังคงให้ยึดวิธีวิเคราะห์ที่แนะนำโดย the National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) ซึ่งสามารถทวนสอบถึงวิธีอ้างอิงของ the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)^(18, 34) และยอมให้มีค่า CV $<3\%$ สำหรับ intra-laboratory และ $<5\%$ สำหรับ inter-laboratory⁽³⁵⁾ กำหนดให้ใช้สารควบคุมอย่างน้อย 2 ระดับ ที่มีค่าเฉลี่ยต่างกันเป็นค่าสูงและค่าต่ำทำการวิเคราะห์แยกกัน โดยทำการวิเคราะห์ในตอนเช้าเมื่อเริ่มทำงานและเมื่อเลิกการทำงานประจำวัน สารควบคุมคุณภาพให้แบ่งเป็น aliquots (แบ่งบรรจุลงในหลอดขนาดเล็ก) ใช้สำหรับการวิเคราะห์เพียงครั้งเดียวและเก็บที่ -70°C หรือเย็นกว่า แนะนำให้ห้องปฏิบัติการใช้ทั้งสารควบคุมคุณภาพที่ผลิตจำหน่าย (commercial controls) และที่เตรียมขึ้นเอง (in-house controls)

ตารางที่ 4. ค่าเป้าหมายของการดูแลรักษาผู้ป่วยเบาหวานขององค์กรต่าง ๆ

HbA1c (%)	AACE 2002 ⁽³⁶⁾	VA 2003 ⁽³⁷⁾	IFCC 2003 ⁽³⁸⁾	ADA 2004 ⁽³⁹⁾	DA/RACGP 2004 ⁽⁴⁰⁾
3.0-4.0			Normal		
4.0-5.0	Normal	Normal	Target <5.0	Normal	Normal
5.0-5.9	Normal	Normal		Normal	Normal
6.0-6.5	Target		Action >6.0		
6.6-6.9		Target A ^a		Target	Target
7.0-7.9	Action	Target B ^b			
8.0-8.9		Target C ^c		Action	Action
≥9.0		Action			

a, absent/mild microvascular complications and life expectancy >15 years

b, moderate microvascular complications and life expectancy at least 5 years, or absent/mild microvascular complications and life expectancy 5-15 years

c, advanced microvascular complications or life expectancy < 5 years

สำหรับค่าเป้าหมายที่แนะนำ ADA ยังคงใช้ค่าตามค่าที่ได้จากการศึกษาของ DCCT⁽¹⁵⁾ และ United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)⁽¹⁶⁾ นอกจากนี้แม้ว่าน้ำตาลในเลือดอาจทำปฏิกิริยากับสารโปรตีนอื่นที่อยู่ในเลือดที่อาจนำมาใช้ได้ เช่นค่า fructosamine แต่ค่าดังกล่าวไม่ได้รับการยอมรับ เนื่องจากขาดข้อมูลทางคลินิกที่จะสนับสนุนความสัมพันธ์ของ fructosamine กับภาวะแทรกซ้อนในระยะยาว⁽¹⁸⁾

ข้อที่น่าสังเกต: ADA ไม่แนะนำให้ใช้ค่า HbA1c นี้เพื่อการวินิจฉัยหรือตรวจกรองโรคเบาหวาน เพราะยังมีปัญหาในเรื่องการเทียบมาตรฐาน (standardization) ทั้งนี้ ADA เชื่อว่าวิธีที่จะใช้เพื่อการวินิจฉัยหรือตรวจกรองโรคเบาหวานควรมีความแม่นยำสูง ในปี ค.ศ. 1995 องค์กรสมาพันธ์เคมีคลินิกและเวชศาสตร์ชั้นสูงสากล (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, IFCC) ได้จัดตั้งคณะกรรมการ (IFCC-WG) เพื่อจัดการเรื่องการเทียบมาตรฐาน คณะทำงาน

ดังกล่าวมีผู้เกี่ยวข้องจาก NGSP และองค์กรอื่น ๆ และได้ผลิตสาร HbA1c และ HbA0 บริสุทธิ์ เพื่อใช้ผลิตสารอ้างอิงมาตรฐาน (reference materials) และกำหนดวิธีการทดสอบที่เป็นวิธีอ้างอิงมาตรฐาน (reference method) ขึ้นด้วย⁽³⁸⁾ วิธีของ IFCC นี้มีค่าต่ำกว่าวิธีเดิมของ DCCT ดังนั้น จึงคณะกรรมการจึงขอให้ใช้วิธีทดสอบของ IFCC และทำการเปลี่ยนค่าโดยใช้สมการที่บริษัทผู้ผลิตแนะนำให้ใช้ค่าใด อยู่ในช่วงการหาฉันทามติในระดับนานาชาติ⁽³⁾

4. Genetic Markers

ในปัจจุบันยังไม่แนะนำให้ทำการวิเคราะห์ด้านที่เกี่ยวข้องกับสารพันธุกรรม ในการวินิจฉัยและดูแลผู้ป่วยเบาหวาน อย่างไรก็ตามเชื่อว่ามีประโยชน์ในการดูแลรักษาโรคเบาหวานในอนาคต โดยเฉพาะอย่างยิ่งในเบาหวานชนิดที่ 1 (ตารางที่ 5)⁽⁴¹⁾

ตารางที่ 5. ความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 1 ในผู้สืบสันดานระดับที่หนึ่ง (first degree relatives) ของผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานชนิดที่ 1 ก่อนอายุ 20 ปี และบุคคลอื่น ๆ⁽⁴¹⁾

ผู้สืบสันดานและอื่น ๆ	อัตราความเสี่ยง (%)
Parents	2.2 ± 0.6
Children	5.6 ± 2.8
Siblings	
• HLA-nonidentical sibling	1.2
• HLA-haploidentical sibling	4.9
• HLA-identical sibling	15.9
Identical twin	6.9 ± 1.3
General population	0.3

5. Autoimmune Markers

แม้ว่าจะมี autoantibodies หลายชนิดที่พบได้ ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 แต่เทคนิคที่ใช้ตรวจหา นั้นยังขาดความจำเพาะ อีกทั้งประโยชน์ที่ได้จากการตรวจวิเคราะห์ก็ยังไม่มีความชัดเจน⁽⁴¹⁾ ในปัจจุบันการวิเคราะห์ autoimmune markers จึงยังคงอยู่ในระหว่างการศึกษา ค้นคว้าและพัฒนา ดังนั้นจึงยังไม่มีคำแนะนำให้ใช้ในการตรวจวินิจฉัยหรือตรวจกรองหรือตรวจติดตามสำหรับการดูแลรักษาในผู้ป่วยเบาหวานโดยทั่วไป แต่แนะนำให้ใช้ตรวจกรองในผู้ที่ประสงค์จะบริจาคตับอ่อนให้แก่ผู้รับที่เป็นญาติและป่วยเป็นเบาหวานชนิดที่ 1A ที่เกิดจากปัญหาเกี่ยวกับวิทยาภูมิคุ้มกัน (immune-mediated type 1A diabetes, IMD)⁽⁴²⁾

6. Microalbuminuria

เนื่องจากเบาหวานเป็นสาเหตุสำคัญของโรคไตระยะสุดท้าย (end-stage renal disease)⁽⁴³⁾ ดังนั้น ADA จึงแนะนำให้ทำการวิเคราะห์ microalbuminuria เพื่อเป็นการตรวจกรองอย่างน้อยปีละครั้ง ในผู้ป่วยที่ไม่มี clinical proteinuria (ตารางที่ 6)⁽¹⁸⁾ วิธีที่ใช้อาจเป็นวิธีกึ่งปริมาณวิเคราะห์ (semi-quantitative) หรือคุณภาพวิเคราะห์ (qualitative) ที่ควรมีความไวไม่น้อยกว่าร้อยละ 95 ใน

กรณีที่ให้ผลบวก และควรจะทำการวิเคราะห์ได้ในตั้งแต่ 20-50 mg/L ที่สำคัญในกรณีที่ได้ผลบวกจะต้องทำการตรวจซ้ำโดยวิธีปริมาณวิเคราะห์ (quantitative) ในห้องปฏิบัติการที่ได้รับการรับรองคุณภาพ

เนื่องจากในเบาหวานชนิดที่ 1 มักจะไม่พบ microalbuminuria ในระยะเริ่มแรกที่ได้รับการวินิจฉัย และกว่าจะเริ่มพบ microalbuminuria ก็มักจะย่างเข้าสู่วัยเจริญพันธุ์แล้ว ดังนั้นการตรวจในเบาหวานชนิดที่ 1 จึงแนะนำให้เริ่มทำสำหรับผู้ป่วยที่อยู่ในวัยเจริญพันธุ์หลังจากได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นเบาหวานชนิดที่ 1 แล้ว 5 ปี และสำหรับผู้ป่วยที่เริ่มเป็นเมื่อมีอายุน้อยแนะนำให้ทำการวิเคราะห์เมื่อเริ่มเข้าสู่วัยเจริญพันธุ์ ส่วนในเบาหวานชนิดที่ 2 นั้น กว่าที่จะวินิจฉัยว่าเป็นเบาหวานนั้น มักจะล่วงเลยมาระยะเวลาหนึ่งแล้ว จึงยากแก่การประมาณเวลาที่เริ่มเกิดโรคเบาหวานในผู้ป่วยได้ ดังนั้นจึงแนะนำให้ทำตั้งแต่เริ่มได้รับการวินิจฉัยครั้งแรก สำหรับเบาหวานทั้งสองชนิดหลังจากเริ่มทำการวิเคราะห์แล้ว แนะนำให้ตรวจวิเคราะห์อย่างต่อเนื่องปีละครั้ง การตรวจวิเคราะห์ และหากสามารถพบปัญหาได้แต่แรก จะช่วยชะลอการเกิดโรคไตจากเบาหวานได้ (clinical albuminuria หรือ overt diabetic nephropathy)⁽⁴³⁾

ตารางที่ 6. คำอธิบาย microalbuminuria และ clinical albuminuria⁽¹⁸⁾

	Albumin excretion		
	mg/24 hour	µg/min	µg/mg of creatinine
Normal	< 30	< 20	< 30
Microalbuminuria	30 - 300	20 - 200	30 - 300
Clinical albuminuria (overt nephropathy)	>300	>200	>300

สำหรับวิธีที่ใช้ในการวิเคราะห์ มีการกำหนดให้ใช้วิธีที่มีค่า CV <15 % และกำหนดให้เป็นตัวอย่างที่เก็บในช่วงเวลาที่กำหนด เช่น 12 ชั่วโมง หรือ 24 ชั่วโมง หากทำการวิเคราะห์เฉพาะค่า albumin แต่หากทำการวิเคราะห์เป็นอัตราส่วนของ albumin: creatinine จะทำให้สามารถใช้ตัวอย่างปัสสาวะที่เก็บช่วงเวลาใดก็ได้ (untimed samples)⁽⁴⁴⁾

7. Miscellaneous Potentially Important Analytes

เนื่องจากผู้ป่วยเบาหวานส่วนใหญ่จะมีปัญหา

ระดับไขมันในเลือดผิดปกติ⁽⁴⁵⁾ ส่วนใหญ่จะพบว่ามีไตรกลีเซอไรด์สูงกว่าปกติ (hypertriglyceridemia) และ high-density lipoprotein (HDL) ต่ำกว่าปกติ ดังนั้นโดยทั่วไปจึงแนะนำให้ทำการตรวจไขมัน ได้แก่ cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol (LDL-c), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-c) และ triglyceride ในผู้ป่วยเบาหวานอย่างน้อยปีละครั้ง สำหรับระดับไขมันและความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ (cardiovascular risk) ในผู้ป่วยเบาหวาน แสดงโดยตารางที่ 7⁽⁴⁶⁾

ตารางที่ 7. ระดับไขมันและความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจในผู้ป่วยเบาหวาน⁽⁴⁶⁾

รายการ	ระดับไขมัน (mg/dL)		
	LDL-c	HDL-c	triglyceride
กลุ่มที่มีความเสี่ยงต่ำ			
• ชาย	<100	>45	200-399
• หญิง	<100	>55	200-399
กลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงปานกลาง			
• ชาย	100-129	35-45	≥400
• หญิง	100-129	45-55	≥400
กลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง			
• ชาย	≥130	≤35	
• หญิง	≥130	≤45	

ส่วนรายการตรวจใหม่ ๆ สำหรับความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ เช่น lipid fractions (HDL₂, HDL₃), C-reactive protein (CRP), fibrinogen, apolipoprotein A-1 (apo A-1), apo B, homocysteine ในปัจจุบันยังไม่แนะนำให้ใช้เป็นรายการตรวจที่ต้องทำเป็นประจำสำหรับผู้ป่วยเบาหวาน⁽⁴⁷⁾

ส่วนการตรวจอื่น ๆ เช่น insulin, C-peptide, proinsulin, leptin เป็นต้น เป็นการตรวจวิเคราะห์ในงานวิจัยและไม่แนะนำให้ตรวจในการดูแลรักษาทั่วไปในผู้ป่วยเบาหวาน ที่สำคัญสำหรับการวิเคราะห์ในกลุ่มนี้ล้วนยังขาดวิธีอ้างอิงมาตรฐาน รวมทั้งประโยชน์ในทางคลินิกยังไม่มีความชัดเจน⁽³⁾

สรุป

ในปัจจุบันโลกาภิวัตรทำให้ความพยายามในการพัฒนาการด้านการแพทย์ ให้มีมาตรฐานใกล้เคียงกัน เป็นไปได้และเป็นรูปธรรม มีการกำหนดแนวทางหรือแนวปฏิบัติในการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคต่าง ๆ ช่วยให้การดูแลรักษาผู้ป่วยดำเนินไปในวิถีทางที่ใกล้เคียงกัน ภายใต้ความเชื่อในเรื่องของโลกไร้พรมแดนว่าผู้ป่วยในที่ต่าง ๆ ของโลกจะได้รับการดูแลที่เหมือนกัน สำหรับแนวทางสำหรับการตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการนั้นก็มีการพัฒนาการด้วยความเชื่อแบบเดียวกันว่าผู้ป่วยในที่ต่าง ๆ ของโลกจะได้รับการบริการทางห้องปฏิบัติการการแพทย์ที่มีแนวทางในการทำงานที่เหมือนกันและมีมาตรฐานเป็นที่ยอมรับสำหรับแนวทางการตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการในการวินิจฉัย และดูแลโรคเบาหวานนี้เป็นตัวอย่างหนึ่ง ในการสร้างความมั่นใจให้แก่ทั้งผู้ปฏิบัติงานและผู้ป่วยว่าในการดูแลรักษาเบาหวาน ผู้ป่วยเบาหวานจะได้รับการบริการทางห้องปฏิบัติการการแพทย์ที่มีแนวทางในการทำงานที่เหมือนกันและมีมาตรฐาน สำหรับในประเทศไทย การพัฒนาการดูแลรักษาเป็นไปอย่างรวดเร็ว ส่วนการพัฒนาด้านห้องปฏิบัติการยังขาดแนวทางในการทำงานที่ชัดเจนอีกมาก อย่างไรก็ตามระบบคุณภาพที่ได้เริ่มมีการพัฒนามาระยะหนึ่งแล้ว ได้ช่วยกระตุ้นให้ห้องปฏิบัติ

การพยายามปฏิบัติงานตามแนวทางที่เป็นมาตรฐานหรือได้รับการยอมรับมากขึ้น และแม้ว่าแนวทางการตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการในการวินิจฉัยและดูแลโรคเบาหวานนี้ จะเป็นแนวทางที่จัดทำขึ้นเพื่อเป็นแนวปฏิบัติในห้องปฏิบัติการ แต่เป็นแนวปฏิบัติที่ได้คำนึงถึงประโยชน์ของผู้ป่วย ดังนั้นจึงเป็นที่เชื่อได้ว่าแนวทางการตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการของโรคต่าง ๆ จะคำนึงถึงประโยชน์ของผู้ป่วยเป็นหลัก และทำให้การแพทย์มีการผสมผสานร่วมมือกัน โดยใช้ผู้ป่วยเป็นศูนย์กลางในการพัฒนา เป็นหลักต่อไป

ท้ายที่สุดนี้ แม้ว่าความรู้เกี่ยวกับเบาหวานและการรักษาเบาหวานจะมีความก้าวหน้าไปมากแต่อุบัติการณ์ของโรคเบาหวานกลับไม่ได้ลดลงซ้ำกลับพบว่ามีอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นและมีการประมาณว่าในอนาคตเบาหวานจะเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญยิ่งขึ้น ดังนั้นการกำหนดแนวทางในการวินิจฉัยและดูแลรักษาผู้ป่วยเบาหวานในอนาคตอาจไม่เพียงพอ และอาจจะต้องกำหนดมาตรการในการป้องกันการเกิดโรคเบาหวานด้วย

อ้างอิง

1. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998 Sep;21(9):1414-31
2. Aekplakorn W, Stolk RP, Neal B, Suriyawongpaisal P, Chongsuvatwong V, Cheepudomwit S, Woodward M. The prevalence and management of diabetes in Thai adults: the international collaborative study of cardiovascular disease in Asia. *Diabetes Care* 2003 Oct;26(10):2758-63
3. Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, Maclaren NK, McDonald JM, Parrott M. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes

- mellitus. Clin Chem 2002 Mar;48(3):436-72
4. American Diabetes Association. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1997 Jul;20(7):1183-97
 5. American Diabetes Association. Tests of glycemia in diabetes. Diabetes Care 2000 Jan; 23 Suppl 1:S80-S82
 6. American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents. Diabetes Care 2000 Mar;23(3):381-9
 7. Troisi RJ, Cowie CC, Harris MI. Diurnal variation in fasting plasma glucose: implications for diagnosis of diabetes in patients examined in the afternoon. JAMA 2000 Dec;284(24): 3157-9
 8. Chan AY, Swaminathan R, Cockram CS. Effectiveness of sodium fluoride as a preservative of glucose in blood. Clin Chem 1989 Feb;35(2):315-7
 9. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. Diabetes 1979 Dec;28(12):1039-57
 10. Widjaja A, Morris RJ, Levy JC, Frayn KN, Manley SE, Turner RC. Within- and between-subject variation in commonly measured anthropometric and biochemical variables. Clin Chem 1999 Apr;45(4):561-6
 11. Sebastian-Gambaro MA, Liron-Hernandez FJ, Fuentes-Arderiu X. Intra- and inter-individual biological variability data bank. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1997 Nov;35(11):845-52
 12. Ricos C, Alvarez V, Cava F, Garcia-Lario JV, Hernandez A, Jimenez CV, Minchinela J, Perich C, Simon M. Current databases on biological variation: pros, cons and progress. Scand J Clin Lab Invest 1999 Nov;59(7): 491-500
 13. American Diabetes Association buyer's guide. Diabetes forecast 2001 Jan;54(1):1-144
 14. Harris MI, Cowie CC, Howie LJ. Self-monitoring of blood glucose by adults with diabetes in the United States population. Diabetes Care 1993 Aug;16(8):1116-23
 15. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. 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 Sep;329(14):977-86
 16. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998 Sep;352(9131): 837-53
 17. American Diabetes Association. Clinical practice recommendations 1996. Diabetes Care 1996 Jan;19 Suppl 1:S1-118
 18. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. Diabetes Care 2000 Jan; 23 Suppl 1:S32-S42
 19. Ko GT, Chan JC, Woo J, Lau E, Yeung VT, Chow CC, Cockram CS. The reproducibility and usefulness of the oral glucose tolerance test in screening for diabetes and other cardiovascular risk factors. Ann Clin Biochem 1998 Jan;35 (Pt 1):62-7

20. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998 Jul;15(7):539-53
21. Lyon AW, Larsen ET, Edwards AL. The impact of new guidelines for glucose tolerance testing on clinical practice and laboratory services. *CMAJ* 2004 Oct;171(9):1067-9
22. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2006 Jan; 29 Suppl 1:S43-8
23. American Diabetes Association. Clinical practice recommendations 1999. *Diabetes Care* 1999 Jan;22 Suppl 1:S1-114
24. Bloomgarden ZT. American Diabetes Association Annual Meeting, 1999. New approaches to insulin treatment and glucose monitoring. *Diabetes Care* 1999 Dec;22(12):2078-82
25. Pickup J, Rolinski O, Birch D. In vivo glucose sensing for diabetes management: progress towards non-invasive monitoring. Interview by Judy Jones. *BMJ* 1999 Nov;319(7220):1289
26. Garg SK, Potts RO, Ackerman NR, Fermi SJ, Tamada JA, Chase HP. Correlation of fingerstick blood glucose measurements with GlucoWatch biographer glucose results in young subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999 Oct;22(10):1708-14
27. Arnold MA. Non-invasive glucose monitoring. *Curr Opin Biotechnol* 1996 Feb;7(1):46-9
28. Sacks DB. Carbohydrates. In: Burtis C, Ashwood E, eds. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1999: 750-808
29. Koch DD, Feldbruegge DH. Optimized kinetic method for automated determination of beta-hydroxybutyrate. *Clin Chem* 1987 Oct;33(10):1761-6
30. D'arrigo T. Beyond blood glucose. *Diabetes Forecast* 1999 Jan;52(1):37-8
31. Porter WH, Yao HH, Karounos DG. Laboratory and clinical evaluation of assays for beta-hydroxybutyrate. *Am J Clin Pathol* 1997 Mar; 107(3):353-8
32. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2000 Jan;23 Suppl 1:S4-19
33. American Diabetes Association. Tests of glycemia [Position Statement]. *Diabetes Care* 2000 Jan; 23 Suppl 1:S80-2
34. Implications of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2000 Jan; 23 Suppl 1:S24-S26
35. Marshall SM, Barth JH. Standardization of HbA1c measurements: a consensus statement. *Ann Clin Biochem* 2000 Jan;37(Pt 1):45-6
36. American College of Endocrinology. Consensus statement on guidelines for glycaemia control. *Endocr Pract* 2002 Jan-Feb; 8 Suppl 1: 5-11
37. Department of Veterans Affairs. Management of diabetes in primary care. Module G: glycaemic control [online]. November 2004 [Cited 2006 July 31]. Available from: URL: http://209.42.214.199/cpg/DM/DM3_cpg/content/ModG_fr.html
38. Miedema K. Laboratory tests in diagnosis and

- management of diabetes mellitus. Practical considerations. Clin Chem Lab Med 2003 Sep; 41(9):1259-65
39. Goldstein DE, Little RR, Lorenz RA, Malone JI, Nathan DM, Peterson CM. Tests of glycemia in diabetes. Diabetes Care 2004 Jan; 27 Suppl 1:S91-S93.
40. Harris P, Joyner B, Phillips P, Webster C, eds. Diabetes Management in General practice. 10th ed. Sydney: Diabetes Australia, 2004: 80
41. Harrison LC. Risk assessment, prediction and prevention of type 1 diabetes. Pediatr Diabetes 2001 Jun;2(2):71-82
42. Braghi S, Bonifacio E, Secchi A, Di C, V, Pozza G, Bosi E. Modulation of humoral islet autoimmunity by pancreas allotransplantation influences allograft outcome in patients with type 1 diabetes. Diabetes 2000 Feb;49(2): 218-24
43. American Diabetes Association. Diabetes nephropathy. Diabetes Care 1999 Jan; 22 Suppl 1:S1-114
44. Howey JE, Browning MC, Fraser CG. Biologic variation of urinary albumin: consequences for analysis, specimen collection, interpretation of results, and screening programs. Am J Kidney Dis 1989 Jan;13(1):35-7
45. Haffner SM. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. Diabetes Care 1998 Jan; 21(1):160-78.
46. Warnick GR. Measurement of cholesterol and other lipoprotein constituents in the clinical laboratory. Clin Chem Lab Med 2000 Apr; 38(4):287-300
47. Saito I, Folsom AR, Brancati FL, Duncan BB, Chambless LE, McGovern PG. Nontraditional risk factors for coronary heart disease incidence among persons with diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Ann Intern Med 2000 Jul;133(2): 81-91