

## ความสัมพันธ์ของระดับแอลดีแอลขนาดเล็กที่มีความหนาแน่นมากกับค่าคะแนนความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2

อภิศักดิ์ ทองศรี<sup>1</sup>, เยาวลักษณ์ อีระเจตกุล<sup>2\*</sup>

Received: April 19, 2019

Revised: May 22, 2019

Accepted: July 14, 2019

### บทคัดย่อ

โรคหัวใจและหลอดเลือด (Cardiovascular disease; CVD) เป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับต้นๆ ของโลกและประเทศไทย โดยผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 (Type 2 DM; T2DM) มักพบภาวะไขมันในเลือดผิดปกติที่ทำให้เกิดคุณลักษณะของ small dense low density lipoprotein (sdLDL) ที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรค CVD และเป็นกลุ่มเป้าหมายที่มีการคำนวณ cardiovascular risk score เพื่อประเมินความเสี่ยงต่อโรค CVD การศึกษาครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของระดับ sdLDL-cholesterol (sdLDL-C) กับ cardiovascular risk score ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 และคนสุขภาพดี (healthy) โดยการประมาณค่า sdLDL-C ตามสูตรที่พรเพ็ญ ศรีสวัสดิ์ และคณะได้ศึกษาไว้ และคำนวณ cardiovascular risk score จากสูตรของ Framingham risk score, RAMA-EGAT risk score, SCORE (Systematic coronary risk evaluation) และ QRISK2 (Absolute cardiovascular risk) ในตัวอย่างกลุ่มละ 40 ราย ผลการศึกษาพบว่า ระดับ sdLDL-C มีความสัมพันธ์กับ cardiovascular risk score และค่าทำนายความเสี่ยงต่อโรค CVD ใน 10 ปี (10-year cardiovascular risk) ที่คำนวณจากทั้ง 4 สูตรในทิศทางเดียวกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p\text{-value}<0.05$ ) ในกลุ่มตัวอย่าง ทั้ง 2 กลุ่ม โดยในกลุ่มคนสุขภาพดี ระดับ sdLDL-C สัมพันธ์กับ Rama-EGAT risk score และ 10-years RAMA-EGAT risk เท่ากับ 0.5345 และ 0.3407 และสัมพันธ์กับ Framingham risk score ในผู้ชายและ 10-year Framingham risk ในผู้หญิง เท่ากับ 0.5373 และ 0.5373 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p\text{-value}<0.05$ ) ส่วนกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 พบระดับ sdLDL-C สัมพันธ์กับ cardiovascular risk score และ 10-years cardiovascular risk ทั้ง 4 สูตรอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p\text{-value}>0.05$ ) แต่กลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ ( $HbA1c\leq 7\%$ ) พบระดับ sdLDL-C สัมพันธ์กับ Framingham risk score ในผู้หญิง และ 10-year Framingham risk ในผู้หญิง เท่ากับ 0.7311 และ 0.7311 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p\text{-value}<0.05$ ) จากการศึกษาสรุปได้ว่า ระดับ sdLDL-C สามารถประยุกต์ใช้ร่วมกับ cardiovascular risk score เพื่อประเมินความเสี่ยงต่อโรค CVD ได้ โดยกลุ่มคนสุขภาพดี ใช้ระดับ sdLDL-C ร่วมกับ RAMA-EGAT risk score และ 10-years RAMA-EGAT risk ส่วนกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ควบคุมระดับน้ำตาลได้ในเพศหญิง ใช้ระดับ sdLDL-C ร่วมกับ Framingham risk score ในผู้หญิง และ 10-year Framingham risk ในผู้หญิงเพื่อคัดกรองโอกาสเสี่ยงต่อโรค CVD ได้

**คำสำคัญ :** แอลดีแอลขนาดเล็กที่มีความหนาแน่นมาก, การประมาณค่า sdLDL-C, ค่าคะแนนความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือด, โรคเบาหวานชนิดที่ 2

<sup>1</sup>นักศึกษาระดับปริญญาโท สาขาพยาบาลวิชาชีพและการจัดการ คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

<sup>2</sup>กลุ่มวิชาเคมีคลินิก คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

\*ผู้รับผิดชอบบทความ

## Correlation of small dense low-density lipoprotein cholesterol level and cardiovascular risk score in type 2 diabetic patient

Apisak Tongsril<sup>1</sup>, Yaovalak Teerajetgul<sup>2\*</sup>

### Abstract

Cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of morbidity and mortality in the world including Thailand. Major risk factors of CVD comprised of hypertension (HT), dyslipidemia and diabetes mellitus (DM). Dyslipidemia is a complication commonly found in T2DM which affecting low-density lipoprotein (LDL) and small dense LDL (sdLDL) levels, thus CVD risk assessment by cardiovascular risk score in T2DM patients is highly recommended. This study aimed to correlate sdLDL cholesterol (sdLDL-C) level and cardiovascular risk score in type 2 diabetic patients and healthy subjects. Plasma sdLDL-C level was estimated using the formula established by Srisawasdi P, et al., while the cardiovascular risk score were calculated according to the formula of Framingham risk score, RAMA-EGAT risk score, SCORE (Systematic coronary risk evaluation) and QRISK2 (Absolute cardiovascular risk) of T2DM and healthy subjects (n = 40 for each group). The results showed that estimated sdLDL-C level was significantly related with all of these cardiovascular risk scores and 10-year cardiovascular risk ( $p\text{-value}<0.05$ ) in both groups. For healthy group, sdLDL-C level was significantly correlated with Rama-EGAT risk score, 10-years RAMA-EGAT risk, Framingham risk score in men and 10-year Framingham risk in men with correlation coefficient (r) of 0.5345, 0.3407, 0.5373, and 0.5373, respectively ( $p\text{-value}<0.05$ ), whereas no significant correlation of sdLDL-C and all of these cardiovascular risk scores and 10-year cardiovascular risk ( $p\text{-value}>0.05$ ) for T2DM subjects. However, in well-controlled T2DM patients ( $\text{HbA1c}\leq 7\%$ ), the sdLDL-C level was significantly correlated with Framingham risk score in female and 10-year Framingham risk in female ( $r= 0.7311$  and  $0.7311$ ,  $p\text{-value}<0.05$ ). In conclusion, estimation of sdLDL-C level together with cardiovascular risk score is suitable in assessing the risk for CVD in both healthy subjects and patients with T2DM; by using the sdLDL-C level, RAMA-EGAT risk score and 10-year RAMA-EGAT risk in healthy subjects, while sdLDL-C level, Framingham risk score in female and 10-year Framingham risk in female should be used for CVD risk assessment in well-controlled T2DM female patients.

**Keywords:** Small dense low-density lipoprotein cholesterol, Estimated sdLDL-C, Cardiovascular risk score, Type 2 diabetes

<sup>1</sup>Master degree student, Clinical Pathology and Management program, Faculty of Associated Medical Sciences, Khon Kaen University

<sup>2</sup>Department of Clinical Chemistry, Faculty of Associated Medical Sciences, Khon Kaen University

\*Corresponding author (e-mail: yaotee@kku.ac.th)

## บทนำ

โรคหัวใจและหลอดเลือด (Cardiovascular disease; CVD) เป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับต้นๆ ของโลก โดยองค์การอนามัยโลก (World Health Organization; WHO) รายงานเมื่อปี ค.ศ. 2017<sup>[1]</sup> ได้ระบุว่า มีผู้เสียชีวิตจากโรค CVD จำนวน 17.7 ล้านคนต่อปี และคิดเป็นร้อยละ 31 ของการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุทั่วโลก สำหรับประเทศไทยจากข้อมูลของสำนักงานนโยบายและยุทธศาสตร์กระทรวงสาธารณสุข ที่รายงานเมื่อปี พ.ศ. 2559<sup>[2]</sup> พบว่าผู้ป่วยและผู้เสียชีวิตด้วยโรค CVD เพิ่มขึ้นทุกปี โดยปัจจัยเสี่ยงหลักต่อการเกิดโรค CVD ที่สำคัญ ได้แก่ ภาวะความดันโลหิตสูง (hypertension; HT) ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ (dyslipidemia) เบาหวาน (diabetes mellitus; DM) การสูบบุหรี่ (smoking) ภาวะอ้วน (obesity) และการมีประวัติโรค CVD ในครอบครัว สำหรับโรค DM และโรค HT ที่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรค CVD มีแนวโน้มผู้ป่วยและผู้เสียชีวิตสูงขึ้นทุกปีเช่นกัน<sup>[2]</sup> การประเมินความเสี่ยงต่อโรค CVD ในผู้ป่วยมักใช้ผลการตรวจชุดไขมัน (lipid profile) ในเลือดซึ่งประกอบด้วย คอเลสเตอรอลรวม (total cholesterol; TC), ไตรกลีเซอไรด์ (triglyceride; TG), คอเลสเตอรอลในไลโปโปรตีนที่มีความหนาแน่นสูง (high-density lipoprotein cholesterol; HDL-C) และคอเลสเตอรอลในไลโปโปรตีนที่มีความหนาแน่นต่ำ (low-density lipoprotein cholesterol; LDL-C) โดยเกณฑ์ของ National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) มุ่งเน้นการรักษาเพื่อลดระดับ LDL-C เพราะเป็นหนึ่งในสาเหตุที่ก่อให้เกิดโรค CVD<sup>[3]</sup>

จากการศึกษาของ Koba S et al. (ค.ศ.2002) พบว่า small dense low density lipoprotein cholesterol (sdLDL-C) ใน severe coronary heart disease (CHD) มีค่าสูงกว่า moderate CHD และระดับ sdLDL-C จะสัมพันธ์กับความรุนแรงทางคลินิกของ CHD โดยไม่ได้ขึ้นอยู่กับระดับ LDL-C, HDL-C และ Apoprotein-B<sup>[4]</sup> และการศึกษาของ Nozue S et al. (ค.ศ. 2007) พบว่าในผู้ป่วย coronary artery disease (CAD) ที่มีภาวะ metabolic syndrome (MetS) จะมีระดับ sdLDL-C สูง

กว่ากลุ่มโรค CAD ที่ไม่มีภาวะ MetS และใช้ระดับ sdLDL-C แยกภาวะ MetS ในผู้ป่วย CAD ได้<sup>[5]</sup>

sdLDL เป็นอนุภาคของ LDL ที่มีขนาดเล็กและมีความหนาแน่นมากซึ่งมีความสามารถในการแทรกเข้าผนังหลอดเลือดได้ดี มีความสามารถในการจับกับ LDL receptor ได้น้อย จึงทำให้ไหลเวียนอยู่ในกระแสเลือดได้นานและถูกออกซิไดซ์ได้ง่ายเพราะมีความไวต่อสาร oxidative<sup>[6]</sup> ดังนั้น sdLDL-C จึงเป็น risk marker ที่ใช้ทำนายการเกิดโรค CVD ที่มีความจำเพาะและความไวกว่า LDL-C<sup>[7]</sup> การตรวจวัดขนาดของอนุภาค LDL มักตรวจโดยวิธี density gradient ultracentrifugation (DGUC)<sup>[8]</sup>, gradient gel electrophoresis (GGE)<sup>[9]</sup>, nuclear magnetic resonance (NMR)<sup>[10]</sup> และวิธีมาตรฐานการแยกส่วนของ sdLDL-C คือ ultracentrifugation แต่วิธีเหล่านี้จะใช้เวลาตรวจนาน มีขั้นตอนยุ่งยาก และราคาแพง จึงไม่เป็นที่นิยมในการตรวจหา sdLDL-C เชิงปริมาณ และไม่สามารถนำมาใช้ในห้องปฏิบัติการทั่วๆ ไปได้ ในปี ค.ศ. 2003 Hirano T et al.<sup>[11]</sup> ได้ศึกษาวิธีการที่ใช้ในการตรวจวัดระดับ sdLDL-C ในซีรัมโดยการตกตะกอนไลโปโปรตีนด้วย heparin magnesium โดยส่วนไลดันบนจะประกอบด้วย sdLDL-C และ HDL-C แล้วทำการตรวจวัด TC และ HDL-C ในน้ำไลดันบนและนำค่า TC ลบด้วยค่า HDL-C จะได้ค่า sdLDL-C หน่วยเป็น mg/dL ต่อมาในปี ค.ศ. 2011 Ito Y et al.<sup>[12]</sup> ได้พัฒนาวิธีการตรวจ sdLDL-C โดยตรงเรียกว่า a novel homogenous assay ใช้หลักการ homogenous enzymatic colorimetric แต่ค่าใช้จ่ายในการตรวจวัดด้วยวิธีนี้ยังมีราคาแพง จึงมีการศึกษาเพื่อหาสูตรในการประมาณค่า sdLDL-C แทนการตรวจวัดโดยตรง โดย Srisawasdi P et al.<sup>[13]</sup> ได้ศึกษาการประมาณค่า sdLDL-C จากผลการตรวจชุดไขมันทั่วไปในปี ค.ศ. 2011 โดยใช้ค่า non HDL-C และค่า LDL-C ที่ได้จากวิธีการตรวจวัดโดยตรง (direct LDL-C; dLDL-C) และที่ได้จากวิธีการคำนวณ (calculated LDL-C; cLDL-C) ร่วมกันโดยได้สูตรคำนวณดังนี้

$$\text{sdLDL-C (mg/dL)} = 0.580 (\text{non-HDL-C}) + 0.407 (\text{dLDL-C}) - 0.719 (\text{cLDL-C}) - 12.05$$

ผู้ป่วยโรค DM และโรค HT เป็นกลุ่มเป้าหมายของการประเมินความเสี่ยงต่อโรค CVD โดยใช้ cardiovascular risk score ร่วมกับการลดระดับ TC, TG, LDL-C และเพิ่มระดับ HDL-C<sup>[14]</sup> การศึกษานี้ต้องการทราบความสัมพันธ์ของระดับ sdLDL-C กับ cardiovascular risk score ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 (Type 2 DM; T2DM) ซึ่งเป็นกลุ่มเป้าหมายของการประเมินความเสี่ยงต่อโรค CVD โดยระดับ sdLDL-C จะใช้การประมาณค่าจากสูตรของ Srisawasdi P et al. และการคำนวณ cardiovascular risk score ที่นิยมใช้ คือ Framingham risk score, Rama-EGAT risk score และแบบอื่นๆ ได้แก่ SCORE (Systematic coronary risk evaluation) และ QRISK2 (Absolute cardiovascular risk)

### วัสดุและวิธีการ

**กลุ่มตัวอย่าง** ได้แก่ กลุ่มคนสุขภาพดีและกลุ่มผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่เข้ารับบริการที่โรงพยาบาลบุรีรัมย์ ระหว่างเดือนเมษายน พ.ศ. 2560 ถึงเดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2560 กลุ่มตัวอย่างละ 40 รายที่มีข้อมูลอายุ เพศน้ำหนัก ส่วนสูง ดัชนีมวลกาย เส้นรอบเอว ความดันโลหิต ประวัติการสูบบุหรี่และการดื่มแอลกอฮอล์ ประวัติการรักษาหรือการได้รับยาลดความดันโลหิตสูง ประวัติการได้รับยาลดไขมัน และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ fasting plasma glucose (FPG), blood urea nitrogen (BUN), creatinine (Cr), estimated glomerular filtration rate (eGFR), uric acid (uric), TC, TG, HDL-C, LDL-C, alkaline phosphatase (ALP), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT)

**วิธีการศึกษา** เป็นการศึกษาไปข้างหน้า (prospective study) โดยได้รับการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์มหาวิทยาลัยขอนแก่น เมื่อวันที่ 10 มีนาคม พ.ศ. 2560 เลขที่: HE602032 โดยนำผลตรวจ lipid profile มาประมาณค่า sdLDL-C ด้วยสูตรของ Srisawasdi P et al.<sup>[13]</sup>  $sdLDL-C \text{ (mg/dL)} = 0.580 \text{ (non-HDL-C)} + 0.407 \text{ (dLDL-C)} - 0.719 \text{ (cLDL-C)} - 12.05$  และคำนวณ cardiovascular risk

score จากสูตรของ Framingham risk score, Rama-EGAT risk score, SCORE (Systematic coronary risk evaluation) และ QRISK2 (Absolute cardiovascular risk) สำหรับ Framingham risk score มีการแยก risk point เป็น male และ female

**การวิเคราะห์ข้อมูล** แบ่งข้อมูลเป็น 3 กลุ่ม ดังนี้ กลุ่มคนสุขภาพดี กลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ควบคุมน้ำตาลได้ (well-controlled T2DM; HbA1c≤7%) และกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ควบคุมน้ำตาลไม่ได้ (uncontrolled T2DM; HbA1c>7%) และเปรียบเทียบข้อมูลแจกแจงระหว่างกลุ่มใช้สถิติ Fisher's Exact test เปรียบเทียบความแตกต่างของข้อมูลต่อเนื่องใช้สถิติ Mann-Whitney test และความสัมพันธ์ของ sdLDL-C กับ cardiovascular risk score ใช้สถิติ Spearman Rank test

### ผลการศึกษา

กลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 80 ราย แบ่งเป็นกลุ่มคนสุขภาพดี (healthy) 40 ราย และกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 (Type 2 diabetes mellitus; T2DM) จำนวน 40 ราย ข้อมูลทั่วไปพบว่า กลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 มีอายุ น้ำหนัก ดัชนีมวลกาย เส้นรอบเอว การรับประทานยาลดความดันโลหิตและการรับประทานยาลดไขมัน สูงกว่ากลุ่มคนสุขภาพดีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p<0.05$ ) (**ตารางที่ 1**) และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 มีระดับ FPG, BUN, Cr, Uric, TC, TG, cLDL-C, dLDL-C, non-HDL-C, TC/HDL-C ratio, ALP (ยกเว้น AST, ALT) มีค่าสูงกว่ากลุ่มคนสุขภาพดีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p<0.05$ ) และค่า eGFR และระดับ HDL-C พบในทางตรงกันข้ามคือ ในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 มีค่าต่ำกว่ากลุ่มคนสุขภาพดีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p<0.05$ ) (**ตารางที่ 2**)

เมื่อพิจารณาในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ตามการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดโดยพิจารณาจากผล HbA1c ตามสมาคมโรคเบาหวานแห่งประเทศไทย<sup>[18]</sup> แบ่งได้ 2 กลุ่มดังนี้ กลุ่มที่ควบคุมระดับน้ำตาลได้ (HbA1c≤7%) จำนวน 18 ราย และกลุ่มที่ควบคุมระดับน้ำตาลไม่ได้

(HbA1c>7%) จำนวน 22 คน พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ทั้ง 2 กลุ่ม มีอายุ น้ำหนัก ดัชนีมวลกาย และเส้นรอบเอว สูงกว่ากลุ่มคนสุขภาพดีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p<0.05$ ) ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่ากลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ควบคุมระดับน้ำตาลได้ มีระดับ FPG, BUN, Cr, Uric และ ALP สูงกว่ากลุ่มคนสุขภาพดีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p<0.05$ ) ค่า eGFR ต่ำกว่ากลุ่มคนสุขภาพดีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p<0.05$ ) สำหรับกลุ่มที่ควบคุมระดับน้ำตาลไม่ได้พบวาระดับ FPG, BUN, Cr, TC, TG, cLDL-C, dLDL-C, non-HDL-C, TC/HDL-C ratio, และ ALP (ยกเว้น Uric, AST, ALT) สูงกว่ากลุ่มคนสุขภาพดีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p<0.05$ ) ส่วนค่า eGFR และระดับ HDL-C พบในทางตรงกันข้ามคือ มีค่าต่ำกว่ากลุ่มคนสุขภาพดีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p<0.05$ ) และเมื่อพิจารณาระหว่างกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ทั้ง 2 กลุ่ม พบว่าในกลุ่มที่ควบคุมระดับน้ำตาลได้ มีระดับ FPG, HbA1c, TG, non-HDL-C, TC/HDL-C ratio ต่ำกว่ากลุ่มที่ควบคุมระดับน้ำตาลไม่ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p<0.05$ ) และระดับ HDL-C ในกลุ่มที่ควบคุมระดับน้ำตาลได้สูงกว่ากลุ่มที่ควบคุมระดับน้ำตาลไม่ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p<0.05$ ) (ตารางที่ 2)

ผลการศึกษาระดับ sdLDL-C พบว่ากลุ่มคนสุขภาพดี กลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 กลุ่มที่ควบคุมระดับน้ำตาลได้และกลุ่มที่ควบคุมระดับน้ำตาลไม่ได้ ได้ค่ากลางเท่ากับ 24, 30.5, 27 และ 33 mg/dL โดยมีช่วงค่าตั้งแต่ 9-33, 15-68, 15-43 และ 23-68 mg/dL ตามลำดับ โดยพบว่ากลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ควบคุมระดับน้ำตาลไม่ได้ มีค่า sdLDL-C สูงกว่ากลุ่มคนสุขภาพดีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p<0.001$ ) และเมื่อเปรียบเทียบในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 พบว่ากลุ่มที่ควบคุมระดับน้ำตาลไม่ได้มีค่า sdLDL-C สูงกว่ากลุ่มที่ควบคุมระดับน้ำตาลได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p<0.05$ ) (ตารางที่ 2)

ผลการศึกษาค่าคะแนนความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือด (Cardiovascular risk score) พบว่า Rama-EGAT, Total Framingham, Framingham in male และ Framingham in female ในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 มีค่าสูงกว่ากลุ่มคนสุขภาพดีอย่างมี

นัยสำคัญทางสถิติ ( $p<0.0001$ ) และพบว่ากลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ทั้ง 2 กลุ่ม มีค่า Cardiovascular risk score ดังกล่าวข้างต้นสูงกว่ากลุ่มคนสุขภาพดีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p<0.05$ ) ทั้ง 2 กลุ่ม และพบว่ากลุ่มที่ควบคุมระดับน้ำตาลได้และกลุ่มที่ควบคุมระดับน้ำตาลไม่ได้ มีค่า Cardiovascular risk score ดังกล่าวข้างต้นแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p>0.05$ ) สำหรับค่าทำนายความเสี่ยงต่อโรค CVD ใน 10 ปี (10-years cardiovascular risk) พบว่า 10-year cardiovascular risk ใน Rama-EGAT, Total Framingham, Framingham in male, Framingham in female, SCORE และ QRISK2 ในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 มีค่าสูงกว่ากลุ่มคนสุขภาพดีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p<0.001$ ) และกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ทั้ง 2 กลุ่ม มีค่า 10-year cardiovascular risk สูงกว่ากลุ่มคนสุขภาพดีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p<0.05$ ) และพบว่ากลุ่มที่ควบคุมระดับน้ำตาลได้และกลุ่มที่ควบคุมระดับน้ำตาลไม่ได้ มีค่า 10-year cardiovascular risk ไม่แตกต่างกันทางสถิติ ( $p>0.05$ ) (ตารางที่ 3)

ผลการศึกษาความสัมพันธ์ของระดับ sdLDL-C กับ Cardiovascular risk score และ 10-years cardiovascular risk ในกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด พบวาระดับ sdLDL-C มีความสัมพันธ์กับ cardiovascular risk score และ 10-year cardiovascular risk ในทิศทางเดียวกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p<0.05$ ) โดยมีความสัมพันธ์กับ RAMA-EGAT risk score มากที่สุด เท่ากับ 0.5321 ( $p<0.001$ ) และความสัมพันธ์กับ 10-year RAMA-EGAT risk เท่ากับ 0.4829 ( $p<0.001$ ) และในกลุ่มคนสุขภาพดีพบวาระดับ sdLDL-C มีความสัมพันธ์กับ RAMA-EGAT risk score และ 10-years RAMA-EGAT risk เท่ากับ 0.5345 และ 0.3407 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p<0.05$ ) และมีความสัมพันธ์กับ Framingham risk score in male และ 10-year Framingham risk in male เท่ากับ 0.5373 และ 0.5373 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p<0.05$ ) ในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 พบวาระดับ sdLDL-C มีความสัมพันธ์กับ Cardiovascular risk score และ 10-years Cardiovascular risk ไม่แตกต่างกันทางสถิติ ( $p>0.05$ ) และในกลุ่มที่ควบคุมระดับน้ำตาลได้พบวาระดับ

sdLDL-C มีความสัมพันธ์กับ Framingham risk score in female และ 10-year Framingham risk in female เท่ากับ 0.7311 และ 0.7311 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ ) แต่กลุ่มที่ควบคุมระดับน้ำตาลไม่ได้ พบความ

สัมพันธ์ระหว่างระดับ sdLDL-C มีความสัมพันธ์กับ Cardiovascular risk score และ 10-years Cardiovascular risk ไม่แตกต่างกันทางสถิติ ( $p > 0.05$ ) (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่าง

| Characteristics                      | Healthy<br>(n=40)  | T2DM<br>(n=40)     | ConT2DM<br>(n=18)  | UncT2DM<br>(n=22)  | p-value          |                     |                     |                     |
|--------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
|                                      |                    |                    |                    |                    | Healthy-<br>T2DM | Healthy-<br>ConT2DM | Healthy-<br>UncT2DM | ConT2DM-<br>UncT2DM |
| Age, year<br>(min, max)              | 43.0<br>(35,55)    | 58.0<br>(35,77)    | 61.0<br>(35,77)    | 56.5<br>(35,72)    | <b>&lt;0.001</b> | <b>&lt;0.001</b>    | <b>&lt;0.001</b>    | 0.0584              |
| Gender, number (%)                   |                    |                    |                    |                    | 1.000            | 0.385               | 0.583               | 0.194               |
| - Male                               | 14(35.0)           | 15(37.5)           | 9(50)              | 6(27.3)            |                  |                     |                     |                     |
| - Female                             | 26(65.0)           | 25(62.5)           | 9(50)              | 16(72.7)           |                  |                     |                     |                     |
| Current smoking,<br>number (%)       |                    |                    |                    |                    | 0.359            | 0.225               | 0.285               | 1.000               |
| - No smoking                         | 39(97.5)           | 36(90.0)           | 16(88.9)           | 20(90.9)           |                  |                     |                     |                     |
| - Smoking                            | 1(2.5)             | 4(10.0)            | 2( 11.1)           | 2(9.1)             |                  |                     |                     |                     |
| Alcohol drinking,<br>number (%)      |                    |                    |                    |                    | 0.263            | 0.581               | 0.174               | 0.673               |
| - No drinking                        | 38(95.0)           | 34(85.0)           | 16(88.9)           | 18(81.8)           |                  |                     |                     |                     |
| - drinking                           | 2(5.0)             | 6(15.0)            | 2( 11.1)           | 4(18.2)            |                  |                     |                     |                     |
| Antihypertensive<br>drug, number (%) |                    |                    |                    |                    | <b>&lt;0.001</b> | <b>&lt;0.001</b>    | <b>&lt;0.001</b>    | 1.000               |
| - No                                 | 40(100)            | 12(30.0)           | 5(27.8)            | 7(31.8)            |                  |                     |                     |                     |
| - Yes                                | 0(0)               | 28(70.0)           | 13(72.2)           | 15(68.2)           |                  |                     |                     |                     |
| Lipid-lowering<br>drugs. number (%)  |                    |                    |                    |                    | <b>&lt;0.001</b> | <b>&lt;0.001</b>    | <b>&lt;0.001</b>    | 0.155               |
| - No                                 | 40(100)            | 5(12.5)            | 4( 22.2)           | 1(4.5)             |                  |                     |                     |                     |
| - Yes                                | 0(0)               | 35(87.5)           | 14( 77.8)          | 21( 95.5)          |                  |                     |                     |                     |
| Body weight, Kg<br>(min, max)        | 62.5<br>(37,78)    | 68.0<br>(46,91)    | 63.5<br>(52,84)    | 69.0<br>(46,91)    | <b>0.003</b>     | <b>0.027</b>        | <b>0.011</b>        | 0.838               |
| Height, cm<br>(min, max)             | 158.5<br>(147,178) | 158.0<br>(145,174) | 159.5<br>(148,171) | 156.5<br>(145,174) | 0.791            | 0.533               | 0.341               | 0.164               |
| BMI, kg/m <sup>2</sup><br>(min, max) | 24.0<br>(16,30)    | 26.5<br>(21,36)    | 25.0<br>(22,33)    | 28.0<br>(21,36)    | <b>&lt;0.001</b> | <b>0.009</b>        | <b>0.002</b>        | 0.444               |
| Waist, cm<br>(min, max)              | 81.5<br>(62,101)   | 94.0<br>(72,119)   | 94.5<br>(72,107)   | 92.0<br>(72,119)   | <b>&lt;0.001</b> | <b>&lt;0.001</b>    | <b>0.001</b>        | 0.935               |
| SBP, mmHg<br>(min, max)              | 123.5<br>(97,139)  | 131.5<br>(98,160)  | 131.5<br>(102,158) | 130.0<br>(98,160)  | 0.062            | 0.260               | 0.062               | 0.568               |
| DBP, mmHg<br>(min, max)              | 74.5<br>(50,99)    | 74.5<br>(53,109)   | 68.5<br>(53,86)    | 77.5<br>(60,109)   | 0.510            | 0.168               | 0.842               | 0.145               |

ข้อมูลแจกแจงนับแสดงเป็น Number, (%), ข้อมูลต่อเนื่อง แสดงเป็น Median (min, max), ข้อมูลแจกแจงนับใช้ Fisher's Exact test, ข้อมูลต่อเนื่องใช้ Mann-Whitney test,  $p$ -value<0.05 แสดงว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ, ConT2DM-well-controlled T2DM (HbA1c≤7%), UncT2DM-uncontrolled T2DM(HbA1c>7%), Body Mass Index-BMI, SBP-systolic blood pressure, DBP-diastolic blood pressure

## ตารางที่ 2 ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของกลุ่มตัวอย่าง

| Parameters                                   | Healthy<br>(n=40)   | T2DM<br>(n=40)      | ConT2DM<br>(n=18)   | UncT2DM<br>(n=22)   | p-value           |                     |                     |                     |
|----------------------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|-------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
|                                              |                     |                     |                     |                     | Healthy -<br>T2DM | Healthy-<br>ConT2DM | Healthy-<br>UncT2DM | ConT2DM-<br>UncT2DM |
| FPG, mg/dL<br>(min, max)                     | 83<br>(69,109)      | 139<br>(85,331)     | 128.5<br>(85,262)   | 166<br>(106,331)    | <b>&lt;0.001</b>  | <b>&lt;0.001</b>    | <b>&lt;0.001</b>    | <b>0.001</b>        |
| HbA1c,%<br>(min, max)                        | ND                  | ND                  | 6.3<br>(5.4,6.8)    | 8.4<br>(7,12.5)     | NA                | NA                  | NA                  | <b>&lt;0.001</b>    |
| BUN, mg/dL<br>(min, max)                     | 11<br>(6,21)        | 14<br>(9,89)        | 12<br>(9,44)        | 14.5<br>(9,89)      | <b>&lt;0.001</b>  | <b>0.021</b>        | <b>&lt;0.001</b>    | 0.452               |
| Cr, mg/dL<br>(0.64,1.14)                     | 0.78<br>(0.64,1.14) | 0.96<br>(0.68,6.22) | 0.93<br>(0.70,2.68) | 0.99<br>(0.68,6.22) | <b>&lt;0.001</b>  | <b>0.001</b>        | <b>&lt;0.001</b>    | 0.935               |
| eGFR, mL/min/1.73 <sup>2</sup><br>(min, max) | 101.5<br>(76,118)   | 69<br>(5,111)       | 73<br>(18,111)      | 68.5<br>(5,107)     | <b>&lt;0.001</b>  | <b>&lt;0.001</b>    | <b>&lt;0.001</b>    | 0.870               |
| Uric acid, mg/dL<br>(min, max)               | 5.4<br>(3.3,10)     | 6.0<br>(3.1,11.7)   | 6.7<br>(3.2,11.3)   | 5.9<br>(3.1,11.7)   | <b>0.001</b>      | <b>0.0091</b>       | 0.096               | 0.422               |
| ALP, U/L<br>(min, max)                       | 53.5<br>(34,85)     | 72.5<br>(26,161)    | 75<br>(48,146)      | 71.5<br>(26,161)    | <b>0.001</b>      | <b>&lt;0.001</b>    | <b>0.002</b>        | 0.724               |
| AST, U/L<br>(min, max)                       | 20.5<br>(7,74)      | 19.5<br>(12,127)    | 21.5<br>(17,127)    | 18<br>(12,76)       | 0.657             | 0.195               | 0.648               | 0.060               |
| TC, mg/dL<br>(min, max)                      | 162.5<br>(108,188)  | 168.5<br>(123,279)  | 166<br>(123,200)    | 177.5<br>(137,279)  | <b>0.027</b>      | 0.317               | <b>0.012</b>        | 0.165               |
| ALT, U/L<br>(min, max)                       | 21.5<br>(6,62)      | 21.5<br>(11,63)     | 25.5<br>(12,53)     | 20.5<br>(11,63)     | 0.640             | 0.236               | 0.746               | 0.161               |
| TG, mg/dL<br>(min, max)                      | 109<br>(56,185)     | 125<br>(74,354)     | 94.5<br>(74,243)    | 145.5<br>(95,354)   | <b>0.006</b>      | 0.591               | <b>&lt;0.001</b>    | <b>&lt;0.001</b>    |
| HDL-C, mg/dL<br>(min, max)                   | 53.5<br>(38,82)     | 45<br>(25,81)       | 47<br>(37,81)       | 42<br>(25,80)       | <b>0.001</b>      | 0.1728              | <b>0.001</b>        | <b>0.0191</b>       |
| cLDL-C, mg/dL<br>(min, max)                  | 84.5<br>(35,116)    | 94<br>(58,192)      | 86<br>(61,137)      | 94.5<br>(58,192)    | <b>0.040</b>      | 0.501               | <b>0.011</b>        | 0.170               |
| dLDL-C, mg/dL<br>(min, max)                  | 88.5<br>(35,119)    | 96<br>(66,195)      | 91<br>(66,148)      | 99.5<br>(66,195)    | <b>0.033</b>      | 0.373               | <b>0.013</b>        | 0.253               |
| non-HDL-C, mg/dL<br>(min, max)               | 105<br>(54,133)     | 119<br>(80,240)     | 110.5<br>(80,156)   | 129<br>(102,240)    | <b>&lt;0.001</b>  | 0.313               | <b>&lt;0.001</b>    | <b>0.007</b>        |
| TC/HDL-C ratio                               | 3.0<br>(2,4.5)      | 3.7<br>(2.3,7.2)    | 3.1<br>(2.3,4.5)    | 3.9<br>(2.6,7.2)    | <b>0.001</b>      | 0.263               | <b>&lt;0.001</b>    | <b>0.003</b>        |
| sdLDL-C, mg/dL<br>(min, max)                 | 24<br>(8,33)        | 30.5<br>(15,68)     | 27<br>(15,43)       | 33<br>(23,68)       | <b>&lt;0.001</b>  | 0.172               | <b>&lt;0.001</b>    | <b>0.006</b>        |

ข้อมูลแจกแจงนับแสดงเป็น Number, (%), ข้อมูลต่อเนื่อง แสดงเป็น Median (min, max), ข้อมูลแจกแจงนับใช้ Fisher's Exact test, ข้อมูลต่อเนื่องใช้ Mann-Whitney test, p-value<0.05 แสดงว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ, ConT2DM-well-controlled T2DM (HbA1c≤7%), UncT2DM-uncontrolled T2DM (HbA1c>7%), FPG-fasting plasma glucose, BUN-blood urea nitrogen, Cr-creatinine, TC- total cholesterol, TG- triglyceride, HDL-C : high density lipoprotein cholesterol, cLDL-C calculated low density lipoprotein cholesterol, dLDL-C : direct low-density lipoprotein cholesterol, sdLDL-C: small dense low-density lipoprotein cholesterol, ALP- alkaline phosphatase, AST-aspartate aminotransferase, ALT-alanine aminotransferase

**ตารางที่ 3** Cardiovascular risk score และ 10-years cardiovascular risk ในกลุ่มตัวอย่าง

| Characteristics                 | Healthy<br>(n=40) | T2DM<br>(n=40)     | ConT2DM<br>(n=18)  | UncT2DM<br>(n=22)  | p-value          |                     |                     |                     |
|---------------------------------|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
|                                 |                   |                    |                    |                    | Healthy-<br>T2DM | Healthy-<br>ConT2DM | Healthy-<br>UncT2DM | ConT2DM-<br>UncT2DM |
| Cardiovascular risk score       |                   |                    |                    |                    |                  |                     |                     |                     |
| Rama-EGAT                       | (-1)<br>((-7),5)  | 4<br>((-2),11)     | 4.5<br>((-2),9)    | 4<br>((-1),11)     | <0.001           | <0.001              | <0.001              | 0.662               |
| Total Framingham                | 3<br>((-1),11)    | 16<br>(3,23)       | 16<br>(3,22)       | 15.5<br>(7,23)     | <0.001           | <0.001              | <0.001              | 0.763               |
| Framingham in male*             | 5<br>(1,11)       | 16<br>(9,22)       | 16<br>(9,22)       | 15<br>(9,18)       | <0.001           | <0.001              | 0.001               | 0.473               |
| Framingham in female*           | 2.5<br>((-1),7)   | 16<br>(3,23)       | 16<br>(3,22)       | 17<br>(7,23)       | <0.001           | 0.001               | <0.001              | 0.955               |
| 10-year cardiovascular risk (%) |                   |                    |                    |                    |                  |                     |                     |                     |
| Rama-EGAT                       | 2.0<br>(2,8)      | 7.0<br>(2,31)      | 7.5<br>(2,20)      | 7.0<br>(2,31)      | <0.001           | <0.001              | <0.001              | 0.642               |
| Total Framingham                | 2.4<br>(1,11.2)   | 21.5<br>(2,30)     | 20.1<br>(2,30)     | 21.5<br>(3.9,30)   | <0.001           | <0.001              | <0.001              | 0.445               |
| Framingham in male*             | 3.9<br>(1.9,11.2) | 25.3<br>(7.9,30.0) | 25.3<br>(7.9,30)   | 21.6<br>(7.9,30)   | <0.001           | <0.001              | 0.001               | 0.627               |
| Framingham in female*           | 1.9<br>(1,3.9)    | 15.9<br>(2,30)     | 15.9<br>(2,30)     | 18.7<br>(3.9,30)   | <0.001           | 0.001               | <0.001              | 0.977               |
| SCORE**                         | 0.0<br>(0,2)      | 2.0<br>(0,4)       | 2.0<br>(0,4)       | 2.0<br>(0,4)       | <0.001           | <0.001              | <0.001              | 0.306               |
| QRISK2**                        | 1.2<br>(0.3,6.7)  | 15.6<br>(1.4,62.6) | 16.6<br>(1.6,41.4) | 15.1<br>(1.4,62.6) | <0.001           | <0.001              | <0.001              | 0.505               |

ข้อมูลแจกแจงนับแสดงเป็น Number, (%), ข้อมูลต่อเนื่อง แสดงเป็น Median (min, max), ข้อมูลแจกแจงนับใช้ Fisher's Exact test, ข้อมูลต่อเนื่องใช้ Mann-Whitney test, p-value<0.05 แสดงว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ, ConT2DM-well-controlled T2DM (HbA1c≤7%), UncT2DM-Uncontrolled T2DM(HbA1c>7%), \*Framingham risk score มีการแยก risk point เป็น male และ female, \*\*SCORE และ QRISK2 มีแสดงเฉพาะ 10-year cardiovascular risk (%)

**ตารางที่ 4** ความสัมพันธ์ของ sdLDL-C กับ Cardiovascular risk score และ 10-years cardiovascular risk

| Parameters                       | r, (p-value)                      |                                           |                           |                                          |                          |
|----------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------|------------------------------------------|--------------------------|
|                                  | Total (n=80)                      | Healthy (n=40)                            | T2DM (n=40)               | ConT2DM (n=18)                           | UncT2DM (n=22)           |
| Cardiovascular risk score        |                                   |                                           |                           |                                          |                          |
| Rama-EGAT                        | 0.532<br>( <b>&lt;0.001</b> )     | 0.535<br>( <b>&lt;0.001</b> )             | 0.225<br>(0.1625)         | 0.347<br>(0.159)                         | 0.169<br>(0.453)         |
| Total Framingham                 | 0.433<br>( <b>&lt;0.001</b> )     | 0.040<br>(0.809)                          | 0.107<br>(0.511)          | 0.378<br>(0.122)                         | -0.040<br>(0.861)        |
| Framingham in male*              | 0.432,<br>( <b>0.019</b> ) (n=29) | <b>0.537</b> ,<br>( <b>0.048</b> ) (n=14) | -0.337,<br>(0.220) (n=15) | -0.084,<br>(0.831) (n=9)                 | -0.564,<br>(0.244) (n=6) |
| Framingham in female*            | 0.433,<br>( <b>0.002</b> ) (n=51) | -0.092,<br>(0.654) (n=26)                 | 0.290,<br>(0.160) (n=25)  | <b>0.731</b> ,<br>( <b>0.025</b> ) (n=9) | 0.092,<br>(0.735) (n=16) |
| 10-years cardiovascular risk (%) |                                   |                                           |                           |                                          |                          |
| Rama-EGAT                        | 0.483<br>( <b>&lt;0.001</b> )     | 0.341<br>( <b>0.031</b> )                 | 0.218<br>( 0.176)         | 0.347<br>(0.159)                         | 0.155<br>(0.490)         |
| Total Framingham                 | 0.423<br>(0.001)                  | 0.003<br>( 0.987)                         | 0.121<br>(0.457)          | 0.353<br>(0.151)                         | 0.027<br>( 0.904)        |
| Framingham in male*              | 0.447,<br>( <b>0.015</b> ) (n=29) | <b>0.537</b> ,<br>( <b>0.048</b> ) (n=14) | -0.314,<br>(0.254) (n=15) | 0.000,<br>(1.000) (n=9)                  | -0.564,<br>(0.244) (n=6) |
| Framingham in female*            | 0.436,<br>( <b>0.001</b> ) (n=51) | -0.082,<br>(0.691) (n=26)                 | 0.289,<br>( 0.161) (n=25) | <b>0.731</b> ,<br>( <b>0.025</b> ) (n=9) | 0.092,<br>(0.735) (n=16) |
| SCORE**                          | 0.347<br>( <b>0.002</b> )         | 0.113<br>(0.488)                          | 0.026<br>(0.876)          | 0.202<br>( 0.422)                        | -0.021<br>( 0.925)       |
| QRISK2**                         | 0.348<br>( <b>0.002</b> )         | -0.061<br>( 0.711)                        | -0.066<br>( 0.687)        | -0.013<br>(0.958)                        | -0.031<br>( 0.891)       |

ทดสอบโดยสถิติ Spearman Rank correlation, p-value<0.05 แสดงว่ามีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญ, ConT2DM-Controlled T2DM, UncT2DM-Uncontrolled T2DM, \*Framingham risk score มีการแยก risk point เป็น male และ female, \*\*SCORE และ QRISK2 มีแสดงเฉพาะ 10-year cardiovascular risk (%)

### สรุปและวิจารณ์ผลการศึกษา

จากการทดสอบการกระจายตัวของข้อมูลในแต่ละกลุ่มตัวอย่างพบว่า ข้อมูลส่วนใหญ่มีการกระจายตัวแบบไม่ปกติ (non-normal distribution) ดังนั้นในการวิเคราะห์ข้อมูลจึงใช้สถิติแบบไม่อิงค่าพารามิเตอร์ (nonparametric analysis)

ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง พบว่า กลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 มีน้ำหนัก ดัชนีมวลกายและเส้นรอบเอวสูงกว่ากลุ่มคนสุขภาพดีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p<0.05$ ) ทั้งนี้เพราะกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ถือเป็นกลุ่ม Metabolic Syndrome ที่มีความไม่สมดุลในการรับประทานอาหาร การเผาผลาญสารอาหารและการใช้

พลังงานของร่างกาย ทำให้มีการสะสมของน้ำตาลและไขมันในเลือดและอวัยวะต่างๆของร่างกาย โดยเฉพาะมีไขมันสะสมบริเวณหน้าท้องและภายในช่องท้องทำให้อ้วนลงพุง (obesity)

ข้อมูลผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ (ตารางที่ 2) พบว่า กลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 มีระดับ TG สูงขึ้น และ HDL-C ลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับคนสุขภาพดี ซึ่งเป็นรูปแบบระดับไขมันในเลือดผิดปกติที่ทำให้เกิดคุณลักษณะของไลโปโปรตีนที่มีความหนาแน่นต่ำ (low density lipoprotein; LDL) ชนิด small dense LDL (sdLDL) ซึ่งมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรค CVD ทำให้ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 โอกาสเกิดโรค coronary heart disease (CHD) เพิ่มขึ้นจากปกติ 2-4 เท่า<sup>[17]</sup>

ผลการเปรียบเทียบระดับ sdLDL-C ในกลุ่มตัวอย่าง (ตารางที่ 2) พบว่ากลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 มีค่าสูงกว่ากลุ่มคนสุขภาพดีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [median (min,max): 30.5 (15,68) vs 24 (8,33),  $p<0.001$ ] ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาของ Boonmak N et al. (ค.ศ.2015)<sup>[15]</sup> ที่พบระดับ sdLDL-C ที่ประมาณค่าได้ในเลือดของคนสุขภาพดี ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 และผู้ป่วยความดันโลหิตสูงมี mean $\pm$ SD เท่ากับ 20.2 $\pm$ 5.8, 34.7 $\pm$ 16.4 และ 35.8 $\pm$ 11.8 mg/dL ตามลำดับ โดยระดับ sdLDL-C เฉลี่ยของกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 และผู้ป่วยความดันโลหิตสูงมีค่าสูงกว่ากลุ่มคนสุขภาพดีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p<0.001$ ) และเมื่อเปรียบเทียบระดับ sdLDL-C ในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ (HbA1c $\leq$ 7) และกลุ่มที่ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดไม่ได้ (HbA1c $>$ 7) พบว่ามีระดับsdLDL-C เท่ากับ 27 และ 33 mg/dL ตามลำดับ ซึ่งกลุ่มที่ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดไม่ได้ มีระดับ sdLDL-C สูงกว่ากลุ่มที่ควบคุมระดับน้ำตาลได้ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.006$ ) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Namrata BK et al.(ค.ศ.2015)<sup>[16]</sup> ที่พบว่ามีระดับ sdLDL-C ในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ร่วมกับโรคความดันโลหิตสูงที่มี HbA1c $>$ 6.5% มีค่าสูงกว่าผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ร่วมกับโรคความดันโลหิตสูงที่มี HbA1c $\leq$ 6.5% อย่างมีนัยสำคัญ ( $p<0.02$ ) เมื่อพิจารณาในกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด พบว่ากลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ควบคุมระดับน้ำตาลได้ มีระดับ sdLDL-C ใกล้เคียงกลุ่มคนสุขภาพดี ทั้งนี้อาจเป็นเพราะผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ส่วนใหญ่จะมีภาวะไขมันผิดปกติซึ่งต้องรับประทานยาลดไขมันเพื่อควบคุมระดับไขมันในเลือดให้อยู่ในเกณฑ์ปกติ ซึ่งกลุ่มที่ควบคุมระดับน้ำตาลได้สามารถควบคุมระดับไขมันให้อยู่เกณฑ์ใกล้เคียงกับกลุ่มคนสุขภาพดีได้ เมื่อระดับ TG ในเลือดต่ำ ต่ำก็จะสร้าง VLDL ที่มี TG เป็นองค์ประกอบได้น้อยลง เมื่อถูก HL ย่อยสลาย TG จนได้ sdLDL จึงทำให้ระดับ sdLDL-C ในเลือดใกล้เคียงกับกลุ่มคนสุขภาพดี

ผลการศึกษาค่า cardiovascular risk score ในกลุ่มตัวอย่าง (ตารางที่ 3) พบว่าRama-EGAT, Total Framingham, Framingham in male และ Framingham in female ในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 มีค่าสูงกว่ากลุ่มคนสุขภาพดีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p<0.001$ ) และเมื่อพิจารณาในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ทั้ง 2 กลุ่ม ก็พบว่า cardiovascular risk score ดังกล่าวข้างต้น มีค่าสูงกว่ากลุ่มคนสุขภาพดีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p<0.05$ ) ทั้ง 2 กลุ่ม ซึ่งมีสัดส่วนของ cardiovascular risk score ในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 สูงกว่ากลุ่มคนสุขภาพดีประมาณ 3-5 เท่า สำหรับค่า 10-year cardiovascular risk ในกลุ่มตัวอย่าง (ตารางที่ 3) พบว่า Rama-EGAT, Total Framingham, Framingham in male, Framingham in female, SCORE และ QRISK2 ในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 มีค่าสูงกว่ากลุ่มคนสุขภาพดีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p<0.001$ ) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Namrata BK et al.(ค.ศ.2015)<sup>[16]</sup> ที่พบว่า 30-year Framingham risk score ในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ร่วมกับโรคความดันโลหิตสูงมีค่าสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ไม่มีโรคความดันโลหิตสูง, ผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงและกลุ่มคนสุขภาพดีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.001$ ) และเมื่อพิจารณาในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ทั้ง 2 กลุ่ม ก็พบว่า 10-year cardiovascular risk ดังกล่าวข้างต้น มีค่าสูงกว่ากลุ่มคนสุขภาพดีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p<0.05$ ) เช่นกัน

เมื่อคิดเป็นสัดส่วนพบว่าค่า 10-year RAMA-EGAT risk ค่า 10-year Framingham risk ค่า 10-year SCORE risk และค่า 10-year QRISK2 ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 สูงกว่าในกลุ่มคนสุขภาพดีอย่างมีนัยสำคัญ โดยมีค่าเท่ากับ 4, 9, 2 และ 13 เท่าตามลำดับ ( $p<0.001$ ) ถึงแม้การคำนวณค่า 10-year SCORE risk จะไม่นับปัจจัยเสี่ยง DM ซึ่งเป็นกลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้ มาใช้ในการหาค่าคะแนนความเสี่ยง (Risk Point) ก็ยังทำให้ค่า 10-year SCORE risk ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 สูงกว่ากลุ่มคนสุขภาพดีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p<0.001$ ) ทั้งนี้การคำนวณค่าทำนายความเสี่ยงต่อโรค

CVD ใน 10 ปี จากทั้ง 4 สูตร แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 มีโอกาสเสี่ยงที่จะเกิดโรค CVD สูงกว่าในกลุ่มคนสุขภาพดีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.001$ )

ผลการศึกษาความสัมพันธ์ของระดับ sdLDL-C กับ cardiovascular risk score (ตารางที่ 4) โดยกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด พบว่าระดับ sdLDL-C มีความสัมพันธ์กับ cardiovascular risk score และ 10-year cardiovascular risk ในทิศทางเดียวกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ ) โดยมีความสัมพันธ์กับ RAMA-EGAT มากที่สุด เท่ากับ 0.5321 ( $p < 0.001$ ) ในกลุ่มคนสุขภาพดีพบว่าระดับ sdLDL-C มีความสัมพันธ์กับ RAMA-EGAT risk score และ 10-years RAMA-EGAT risk เท่ากับ 0.5345 และ 0.3407 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.001$  และ  $p = 0.031$  ตามลำดับ) และ RAMA-EGAT risk score เป็นแบบประเมินที่สร้างขึ้นจากประชากรไทยและสามารถใช้คัดกรองกลุ่มคนสุขภาพดีเพื่อประเมินโอกาสเสี่ยงต่อโรค CVD ได้ และระดับ sdLDL-C มีความสัมพันธ์กับ Framingham risk score for male และ 10-year Framingham risk for male เท่ากับ 0.5373 และ 0.5373 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.048$  และ  $p = 0.048$  ตามลำดับ) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Namrata BK et al. (ค.ศ. 2015)<sup>[16]</sup> ที่ศึกษาในกลุ่มตัวอย่างจำนวน 144 ราย และพบระดับ sdLDL-C สัมพันธ์กับ 30-year Framingham risk ( $r = 0.62, p = 0.02$ )

สำหรับกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ควบคุมน้ำตาลได้โดยเฉพาะเพศหญิง สามารถใช้ Framingham risk score in female เพื่อประเมิน 10-year Framingham risk in female (%) ต่อโรค CVD ได้ เพราะค่า cardiovascular risk score สูงกว่ากลุ่มคนสุขภาพดีประมาณ 8 เท่า และยังสามารถใช้ระดับ sdLDL-C ร่วมกับ Framingham risk score in female ได้เนื่องจากพบว่าระดับ sdLDL-C มีความสัมพันธ์กับ Framingham risk score in female และ 10-year Framingham risk in female (%) แบบ strong เท่ากับ 0.731 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.025$ ) ทั้งนี้อาจจะเนื่องจาก Framingham risk score แบ่งค่าคะแนนความเสี่ยง (Risk Point) เป็นชาย (male) กับหญิง (female) โดยมีปัจจัยเสี่ยง (risk

factor) เช่น TC, BP และ DM ในเกณฑ์ระดับเดียวกันที่พบว่าในผู้หญิงมีค่าคะแนนความเสี่ยงสูงกว่าในผู้ชาย และเมื่อนำมาใช้ร่วมกับ sdLDL-C ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรค CVD ด้วย เมื่อนำมาใช้ร่วมกันจึงคัดกรองโอกาสเสี่ยงต่อโรค CVD ในเพศหญิงได้ดีกว่าเพศชาย ทั้งนี้ควรทำการศึกษาเพิ่มเติมในกลุ่มประชากรจำนวนมากขึ้นเพื่อให้ได้ข้อมูลที่มีข้อสรุปที่ชัดเจนมากยิ่งขึ้น เนื่องจากการศึกษานี้กลุ่มที่ควบคุมระดับน้ำตาลไม่ได้มีจำนวนเพศหญิงน้อย ( $n = 9$ )

### กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณผู้อำนวยการโรงพยาบาลบุรีรัมย์ ที่อนุญาตให้ใช้ข้อมูลเพื่อการศึกษาวิจัย ขอขอบคุณอาสาสมัครทุกท่านที่เข้าร่วมโครงการจนทำให้งานวิจัยครั้งนี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี และขอบคุณคณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ที่สนับสนุนงบประมาณในการวิจัย

### เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. (2007). World Heart Day 2017. WHO. Retrieved May 22, 2018. from [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/world-heart-day-2017](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/world-heart-day-2017)
2. Bureau of Non Communicable Disease. Department of Disease Control. (2016). Annual Report 2016. Retrieved May 4, 2018, Available from : <http://thaincd.com/document/file/download/paper-manual>
3. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. Circulation 2002; 106: 3143–243.
4. Koba S, Hirano T, Yoshino G, Sakai K, Sakaue T, Adachi M, et al. Remarkably high prevalence of small dense low-density lipoprotein in Japanese men with coronary artery disease. Atherosclerosis 2002; 160(1): 249–56.

5. Nozue T, Michishita I, Ishibashi Y, Ito S, Iwaki T, Mizuguchi I, et al. Small Dense Low-density Lipoprotein Cholesterol is a Useful Marker of Metabolic Syndrome in Patients with Coronary Artery Disease. *J Atherosclerosis Thromb* 2007; 14(4): 202–7.
6. Rizzo M, Berneis K. Low-density lipoprotein size and cardiovascular prevention. *Eur J Intern Med* 2006; 17(2): 77–80.
7. Hirayama S, Miida T. Small dense LDL: An emerging risk factor for cardiovascular disease. *Clin Chim Acta* 2012; 414: 215–24.
8. Griffin BA, Caslake MJ, Yip B, Tait GW, Packard CJ, Shepherd J. Rapid isolation of low density lipoprotein (LDL) subfractions from plasma by density gradient ultracentrifugation. *Atherosclerosis* 1990; 83(1): 59–67.
9. Krauss RM, Burke DJ. Identification of multiple subclasses of plasma low density lipoproteins in normal humans. *J Lipid Res* 1982; 23(1): 97–104.
10. Kuller L, Arnold A, Tracy R, Otvos J, Burke G, Psaty B, et al. Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy of Lipoproteins and Risk of Coronary Heart Disease in the Cardiovascular Health Study. *Arteriosclerosis, Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22(7): 1175–80.
11. Hirano T, Ito Y, Saegusa H, Yoshino G. A novel and simple method for quantification of small, dense LDL. *J Lipid Res* 2003; 44(11): 2193–201.
12. Ito Y, Fujimura M, Ohta M, Hirano T. Development of a Homogeneous Assay for Measurement of Small Dense LDL Cholesterol. *Clin Chem* 2011; 57(1): 57–65.
13. Srisawasdi P, Chaloeysup S, Teerajetgul Y, Pocathikorn A, Sukasem C, Vanavanan S, et al. Estimation of Plasma Small Dense LDL Cholesterol From Classic Lipid Measures. *Am J Clin Pathol* 2011; 136(1): 20–9.
14. Bureau of Non Communicable Disease. Department of Disease Control. Ministry of Public health. Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk. Bangkok: WVO officer of printing mill; 2010: 7-13.
15. Boonmak N, Teerajetgul Y. Estimation of small dense low-density lipoprotein cholesterol levels in patients with type 2 diabetes and hypertension. *J Med Tech Phy Ther* 2015; (27): 255–63.
16. Namrata BK. Meghana UG. Sanjay GG. Assessment of small, dense low density lipoprotein cholesterol as a marker of cardiovascular risk Indian patients with type 2 diabetes mellitus. *Indian J Appl Res* 2015; (5): 585-590.
17. American Diabetes Association. Management of Dyslipidemia in Adults with Diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26(S1): S83-86.
18. Diabetes Association of Thailand. Clinical Practice Guideline for Diabetes 2016. Bangkok: Sri Mueang Printing; 2016. 13-18.