

การประมาณค่าระดับแอลดีแอลขนาดเล็กที่มีความหนาแน่นมากในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 และความดันโลหิตสูง

ณัฐพันธ์ บุญมาก^{1,2}, เยาวลักษณ์ ธีระเจตกุล³ *

Received: July 14, 2015

Revised & Accepted: August 21, 2015

บทคัดย่อ

มีการศึกษาบ่งชี้ว่าการมีระดับ small dense low density lipoprotein (sdLDL) เพิ่มขึ้น เป็นผลมาจากการเปลี่ยนแปลงในความผิดปกติของ lipoprotein metabolism ซึ่งมีความสัมพันธ์อย่างมากกับความเสี่ยงที่จะเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือด ปัจจุบันเทคนิคในการตรวจหาอนุภาคของ sdLDL เช่น density gradient ultracentrifugation, gradient gel electrophoresis, nuclear magnetic resonance ยังมีราคาแพง ใช้เวลาในการตรวจนาน ต้องอาศัยเทคนิคซับซ้อนในการตรวจ จึงมีความยุ่งยากที่จะนำมาใช้ในงานประจำทางคลินิก หรือการคัดกรองในกลุ่มประชากรหลายๆ ได้มีการศึกษาเพื่อพัฒนาเทคนิคที่ง่ายในการตรวจวัด sdLDL-cholesterol โดยวิธี novel homogenous enzymatic ถึงแม้ว่าวิธีนี้จะง่ายต่อการนำไปใช้ แต่มีราคาแพงสำหรับการตรวจทั่วไปหรือใช้ในการคัดกรอง จึงมีการศึกษาเพื่อพัฒนาสูตรสำหรับการประมาณค่า sdLDL-C จากผลการตรวจชุดไขมันทั่วไป ซึ่งอาจจะนำมาใช้ในการคัดกรองหาผู้ป่วยที่เสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดร่วมกับผลการตรวจชุดไขมันที่ใช้อยู่เดิม การศึกษาครั้งนี้ได้นำสูตรดังกล่าวมาใช้ประมาณค่าของ sdLDL-C ในเลือดของคนสุขภาพดี เปรียบเทียบกับผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 และความดันโลหิตสูง ในกลุ่มตัวอย่างจำนวน 270 ราย (3 กลุ่มๆละ 90 ราย) ผลการศึกษาพบว่า ระดับ sdLDL-C ที่ประมาณค่าได้ในเลือดของคนสุขภาพดี ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 และความดันโลหิตสูง มีค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (95%CI) เท่ากับ 20.2 ± 5.8 (19.0-21.4), 34.7 ± 16.4 (31.3-38.2) และ 35.8 ± 11.8 (33.4-38.3) mg/dL ตามลำดับ โดยระดับ sdLDL-C เฉลี่ยของกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 และผู้ป่วยความดันโลหิตสูงมีค่าสูงกว่ากลุ่มคนสุขภาพดีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.0001$) จึงอาจใช้ระดับ sdLDL-C เป็นตัวแปรร่วมกับการตรวจชุดไขมันในการประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 และผู้ป่วยความดันโลหิตสูง ทั้งนี้ควรทำการศึกษาเพิ่มเติมในกลุ่มประชากรที่มากขึ้น

คำสำคัญ: แอลดีแอลขนาดเล็กที่มีความหนาแน่นมาก, การประมาณค่า, โรคเบาหวานชนิดที่ 2, โรคความดันโลหิตสูง

¹นักศึกษาระดับปริญญาโท สาขาวิชาพยาธิวิทยาคลินิกและการจัดการ คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

²กลุ่มงานเทคนิคการแพทย์ โรงพยาบาลปรางค์กู่ จังหวัดศรีสะเกษ

³กลุ่มวิชาเคมีคลินิก คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

* ผู้รับผิดชอบบทความ

Estimation of small dense low-density lipoprotein cholesterol levels in patients with type 2 diabetes and hypertension

Nathapat Boonmak^{1,2}, Yaovalak Teerajetgul^{3*}

Abstract

Many studies have indicated that increasing of small dense low-density lipoprotein (sdLDL) consequences of lipoprotein metabolism morbidity which corresponding to higher risk of cardiovascular diseases. Various methods for sdLDL particle determination have been developed; such as density gradient ultracentrifugation, gradient gel electrophoresis, nuclear magnetic resonance, etc. These methods are complicated, quite expensive which are not suitable for routine laboratory. Another simple novel homogenous enzymatic method for sdLDL-cholesterol (sdLDL-C) determination has been developed but is still expensive for routine application. Therefore, a formula for sdLDL-C estimation using classic lipid profile has been proposed. This study aimed to estimate sdLDL-C levels in 3 groups of subjects; healthy, type 2 diabetes, and hypertension (n = 270, 90 for each group) using this formula. We found that estimated sdLDL-C values of type 2 diabetes and hypertension were statistical significantly higher than healthy subject ($P < 0.0001$). Means and standard deviations (95%CI) were 20.2 ± 5.8 (19.0-21.4), 34.7 ± 16.4 (31.3-38.2), and 35.8 ± 11.8 (33.4-38.3) mg/dL for healthy, type 2 diabetes, and hypertension subjects, respectively. Estimation of sdLDL-C levels may be used as a covariate with routine lipid parameters in assessing the risk of cardiovascular disease in type 2 diabetes and hypertension patients. However, there should be further studies in larger populations.

Keywords: Small dense low-density lipoprotein cholesterol, Estimated sdLDL-C, Type 2 diabetes, Hypertension

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

²Division of Medical Technology, Prangku hospital, Sisaket province

³Department of Clinical Chemistry, Faculty of Associated Medical Sciences, Khon Kaen University

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

บทนำ

สถิติรายงานการเฝ้าระวังโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง พ.ศ. 2555 โดยสำนักกระบาดวิทยา กระทรวงสาธารณสุขได้ดำเนินการเฝ้าระวังโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง ตั้งแต่เดือนเมษายน พ.ศ. 2546 พบโรคที่เป็นปัญหาและนโยบายของกระทรวงสาธารณสุข 3 โรค ได้แก่โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง และโรคหัวใจขาดเลือด โดยจำนวนผู้ป่วยมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ ในปี พ.ศ. 2555 ผู้ป่วยรายใหม่โรคความดันโลหิตสูง มีอัตราป่วยสูงสุดจำนวน 602,548 ราย อัตราป่วย 937.58 ต่อประชากรแสนคน รองลงมาคือโรคเบาหวานจำนวน 336,265 ราย อัตราป่วย 523.24 ต่อประชากรแสนคน การเฝ้าระวังและดำเนินการเพื่อปรับเปลี่ยนพฤติกรรมของประชาชนในด้านการดูแลสุขภาพอย่างต่อเนื่องจึงเป็นสิ่งจำเป็น⁽¹⁾ ผู้ป่วยโรคเบาหวานและผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง มีโอกาสที่จะเกิดโรคแทรกซ้อนได้มาก โรคแทรกซ้อนที่สำคัญอย่างหนึ่งคือโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular disease; CVD) มีหลายๆการวิจัยที่รายงานว่าผู้ที่มีระดับความเข้มข้นของ small dense low density lipoprotein cholesterol (sdLDL-C) เพิ่มขึ้น จะมีความเสี่ยงต่อการเกิด CVD เพิ่มขึ้น 2-3 เท่า โดยไม่ขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของ low density lipoprotein cholesterol (LDL-C)⁽²⁻⁴⁾ อนุภาคของ LDL มีความแตกต่างกันมากทั้งขนาดและความหนาแน่นของไขมันที่เป็นส่วนประกอบ ซึ่งได้มีการแบ่งลักษณะของ LDL ตามขนาดเป็น 2 แบบ คือ pattern A จะเป็น LDL ที่มีขนาดใหญ่และจับกันแบบหลวมๆ เรียกว่า large, buoyant LDL particles (lbLDL) ส่วนอีกแบบคือ pattern B จะเป็น LDL ที่มีขนาดเล็กและมีความหนาแน่นมาก เรียกว่า sdLDL ซึ่ง sdLDL เป็นอนุภาคของ LDL ที่มีความสามารถในการแทรกเข้าผนังหลอดเลือดได้ดี แต่มีความสามารถในการจับกับ LDL receptor ได้น้อยกว่า จึงทำให้ไหลเวียนอยู่ในกระแสเลือดได้นานขึ้นและถูกออกซิไดส์ได้ง่ายเพราะมีความต้านทานต่อ oxidative stress ต่ำ ดังนั้น sdLDL-C จึงเป็น risk marker ที่ใช้ในการทำนายการเกิด CVD ที่มีความจำเพาะและมีความไวที่ดีกว่า LDL-C⁽⁵⁾

การตรวจวัดขนาดของอนุภาค LDL มักตรวจโดยวิธี density gradient ultracentrifugation (DGUC)⁽⁶⁾, gradient gel electrophoresis (GGE)⁽⁷⁾ และ nuclear magnetic resonance⁽⁸⁾ วิธีมาตรฐานในการแยกส่วนของ sdLDL คือ ultracentrifugation แต่วิธีเหล่านี้จะใช้เวลานาน มีความยุ่ง

ยาก ราคาแพง จึงไม่เป็นที่นิยมในการตรวจหา sdLDL เชิงปริมาณ และไม่สามารถนำมาใช้ในหองปฏิบัติการทั่วไป ในปี ค.ศ. 2003 Hirano T และคณะ⁽⁹⁾ ได้ศึกษาวิธีการที่ใช้ในการตรวจวัดระดับ sdLDL-C ในซีรัม โดยการตกตะกอนไลโปโปรตีนที่มีความหนาแน่น < 0.044 g/mL ด้วย heparin-magnesium ส่วนใสด้านบนจะประกอบด้วย sdLDL-C และ high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) แล้วทำการตรวจวัดระดับ total cholesterol (TC) และ HDL-C ในน้ำใสส่วนบน นำค่า TC ลบด้วยค่า HDL-C จะได้เป็นค่าความเข้มข้นของ sdLDL-C หน่วยเป็น mg/dL ต่อมาในปี ค.ศ. 2011 Ito Y และคณะ⁽¹⁰⁾ ได้พัฒนาวิธีการตรวจหา sdLDL-C โดยตรง เรียกว่า a novel homogenous assay ใช้หลักการ homogenous enzymatic colorimetric แต่ค่าใช้จ่ายในการตรวจวัดด้วยวิธีนี้ยังมีราคาแพง และในปี ค.ศ. 2011 เช่นกัน Srisawasdi P และคณะ⁽¹¹⁾ ได้ทำการศึกษาเพื่อประมาณค่า sdLDL-C จากผลการตรวจวัด lipid profile โดยใช้ค่า non HDL-C และค่า LDL-C ที่ได้จากวิธีการตรวจวัดโดยตรง (direct LDL-C; dLDL-C) และที่ได้จากวิธีการคำนวณ (calculated LDL-C; cLDL-C) ร่วมกัน โดยมีสูตรคำนวณดังนี้

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

ปัจจุบันการประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดโรค CVD ในผู้ป่วยของโรงพยาบาลชุมชนหรือโรงพยาบาลที่ไม่มีแพทย์เฉพาะทางด้านหัวใจและหลอดเลือด จะใช้ผลการตรวจร่างกาย การซักประวัติร่วมกับผลการตรวจชุดไขมัน [triglycerides (TG), TC, HDL-C และ LDL-C] ซึ่งเป็นที่ยอมรับและใช้กันอย่างแพร่หลาย⁽¹²⁾ การศึกษาครั้งนี้ต้องการทราบระดับของ sdLDL-C ที่ได้จากการคำนวณโดยใช้สูตรของ Srisawadi P และคณะ ในเลือดของผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 และโรคความดันโลหิตสูง เปรียบเทียบกับคนสุขภาพดี เพื่อนำมาประยุกต์ใช้ในการประเมินความเสี่ยงต่อ CVD ของผู้ป่วย เพื่อให้ได้รับการดูแลรักษาที่เหมาะสมต่อไป

วัสดุและวิธีการศึกษา

ตัวอย่าง ได้แก่ กลุ่มคนสุขภาพดี ผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 และผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง ที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลปรางค์กู่ จังหวัดศรีสะเกษ ระหว่างเดือนมีนาคมถึงเดือนมิถุนายน พ.ศ. 2557 กลุ่มละ 90 คน อายุ

ตั้งแต่ 35 ปีขึ้นไป ที่มีข้อมูลด้าน เพศ อายุ ประวัติการสูบบุหรี่ การรับประทานยาลดไขมัน ดัชนีมวลกาย โรคที่ได้รับการวินิจฉัยโดยแพทย์ ระยะเวลาที่เป็นโรค ค่าความดันโลหิต ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ fasting plasma glucose (FPG), blood urea nitrogen (BUN), Creatinine (Cr) และ lipid profile (TC, TG, HDL-C, LDL-C) โดยค่า LDL-C ที่นำมาใช้มี 2 ค่า คือ ค่าที่ได้จากการคำนวณ (cLDL-C) และค่าที่ได้จากการตรวจวัดโดยตรง (dLDL-C)

วิธีการศึกษา ศึกษาแบบมีกลุ่มควบคุม (case-control study) โดยได้รับการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น เมื่อวันที่ 6 มีนาคม 2557 เลขที่ HE572080 นำข้อมูลผลการตรวจ lipid profile มาคำนวณหาค่า sdLDL-C ด้วยสูตร⁽¹¹⁾

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

เมื่อ non HDL-C คำนวณจากค่า TC-HDL-C
dLDL-C คือ ค่า LDL-C ที่ได้จากการตรวจวัดโดยตรง

cLDL-C คือ ค่า LDL-C ที่ได้จากการคำนวณด้วยสูตร Friedewald's formula⁽¹³⁾ ดังนี้

$$\text{cLDL-C (mg/dL)} = \text{TC} - (\text{HDL-C}) - (\text{TG}/5)$$

การวิเคราะห์ข้อมูล เปรียบเทียบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยระดับ sdLDL-C ของกลุ่มตัวอย่างระหว่าง 2 กลุ่มโดยใช้สถิติ Mann-Whitney test สำหรับข้อมูลเชิงกลุ่ม เปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างกลุ่มโดยสถิติ Fisher's Exact test ใช้โปรแกรมสำเร็จรูป STATA version 10 โดยกำหนดนัยสำคัญทางสถิติที่ $P < 0.05$

ผลการศึกษา

ข้อมูลทั่วไปของผู้เข้าร่วมโครงการจำนวน 270 ราย แบ่งเป็น กลุ่มคนสุขภาพดี กลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 และกลุ่มผู้ป่วยความดันโลหิตสูง จำนวนกลุ่มละ 90 ราย พบว่าทั้ง 3 กลุ่มเป็นเพศหญิงมากกว่าเพศชาย อายุเฉลี่ยแตกต่างกันทั้ง 3 กลุ่ม โดยกลุ่มผู้ป่วยความดันโลหิตสูงมีอายุเฉลี่ยสูงสุด (58 ปี) อัตราการสูบบุหรี่ การรับประทานยาลดไขมัน และค่าดัชนีมวลกาย ของกลุ่มโรคเบาหวานชนิดที่ 2 และโรคความดันโลหิตสูงมีค่ามากกว่ากลุ่มคนสุขภาพดีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) ระยะเวลาเฉลี่ยที่เป็นโรคทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกัน และค่าความดันโลหิตเฉลี่ยในกลุ่มโรค

ความดันโลหิตสูงมีค่ามากกว่ากลุ่มคนสุขภาพดีและกลุ่มโรคเบาหวานชนิดที่ 2 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนผล FPG ในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 มีค่าสูงกว่ากลุ่มคนสุขภาพดี และกลุ่มโรคความดันโลหิตสูงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ระดับ BUN เฉลี่ยสูงสุดในกลุ่มโรคความดันโลหิตสูง ส่วนค่า Cr ทั้ง 3 กลุ่มไม่แตกต่างกัน (ตารางที่ 1)

ผลการตรวจวัด lipid profile พบว่าระดับ TC และ cLDL-C ในกลุ่มตัวอย่างทั้ง 3 กลุ่มมีค่าแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($P > 0.05$) กลุ่มคนสุขภาพดีมีค่า HDL-C เฉลี่ยสูงสุดและค่าต่ำสุดในกลุ่มโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ส่วนค่า TG, dLDL-C และ non HDL-C ให้ผลในทำนองเดียวกันคือ กลุ่มที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 และโรคความดันโลหิตสูงมีค่าเฉลี่ยสูงกว่ากลุ่มคนสุขภาพดีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ค่าเฉลี่ยของกลุ่มที่เป็นโรคทั้ง 2 กลุ่มมีค่าแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 2) ระดับ sdLDL-C ที่ได้จากการคำนวณให้ผลเหมือนกันกับผลของ TG, dLDL-C และ non HDL-C โดยกลุ่มที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 และโรคความดันโลหิตสูงมีค่าเฉลี่ยสูงกว่ากลุ่มคนสุขภาพดีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.0001$) แต่ค่าเฉลี่ยของกลุ่มที่เป็นโรคทั้ง 2 กลุ่มมีค่าแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.2596$) โดยค่าเฉลี่ยของกลุ่มโรคความดันโลหิตสูงมีค่าสูงกว่ากลุ่มโรคเบาหวานชนิดที่ 2 (ตารางที่ 2 และ รูปที่ 1)

เมื่อเปรียบเทียบระดับ sdLDL-C กับข้อมูลพื้นฐานในภาพรวมของอาสาสมัครทุกกลุ่ม ($n = 270$) พบว่า เพศชายกับเพศหญิง คนสูบบุหรี่กับคนไม่สูบบุหรี่ และระยะเวลาการเป็นโรค (แบ่งเป็น ≤ 5 ปี 6-10 ปี และ >10 ปี) มีระดับ sdLDL-C แตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($P > 0.05$) คนที่ได้รับยาลดไขมันมีระดับ sdLDL-C สูงกว่าคนที่ไม่ได้รับยาลดไขมันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.0001$) เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มอายุโดยแบ่งเป็นช่วงอายุ 35-45, 46-55, 56-65 และ 66-81 ปี พบว่า ในกลุ่มที่มีอายุมากกว่าจะมีแนวโน้มระดับ sdLDL-C สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.0057$) เมื่อแบ่งกลุ่มตามค่า BMI โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่มีค่า BMI < 18.5 , BMI = 18.5-24.9, BMI = 25.0-29.9, BMI = 30.0-39.9 และ BMI $> 40 \text{ kg/m}^2$ พบว่า ผู้ที่มีค่า BMI มากกว่ามีแนวโน้มจะมีระดับ sdLDL-C สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.0012$)

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่าง 270 ราย (กลุ่มละ 90 ราย)

Characteristics	Total (n=270)	Healthy (n=90)	T2DM (n=90)	HT (n=90)	P-value*		
					T2DM-Healthy	HT-Healthy	T2DM- HT
เพศ, จำนวน (%)							
ชาย	116 (43.0)	38 (42.2)	40 (44.4)	38 (42.2)	0.7640	1.0000	0.7640
หญิง	154 (57.0)	52 (57.8)	50 (55.6)	52 (57.8)			
อายุ, ปี	53.0±10.5 (51.7-54.3)	46±9 (44.2-47.8)	55±9 (52.8-56.7)	58±10 (56.2-60.4)	<0.0001	<0.0001	0.0136
การสูบบุหรี่, จำนวน (%)							
ไม่สูบ	240 (88.9)	90 (100)	72 (80)	78 (86.7)	<0.0001	<0.0001	0.2300
สูบ	30 (11.1)	0 (0)	18 (20)	12 (13.3)			
การรับประทานยาลด ไขมัน, จำนวน (%)							
ไม่ได้รับ	163 (60.4)	90 (100)	42 (46.7)	31 (34.4)	<0.0001	<0.0001	0.0959
ได้รับ	107 (39.6)	0 (0)	48 (53.3)	59 (65.6)			
ดัชนีมวลกาย, kg/m ²	23.8±3.9 (23.3-24.2)	22.8±3.0 (22.2-23.5)	24.2±4.2 (23.3-25.1)	24.2±4.3 (23.3-25.6)	0.0179	0.0158	0.9520
ระยะเวลาที่เป็น โรค, ปี	2.1±3.2 (1.7-2.5)	0 (0)	3.1±4.3 (2.2-4.1)	3.1±2.5 (2.6-3.6)	<0.0001	<0.0001	0.2034
SBP (mmHg)	116±14.3 (114.4-117.8)	111.1±11.3 (108.8-113.5)	113.9±14.1 (110.9-116.8)	123.3±14.5 (120.3-126.4)	0.1682	<0.0001	0.0001
DBP (mmHg)	72.2±8.6 (71.2-73.2)	69.8±7.9 (68.2-71.5)	70.8±8.1 (69.1-72.5)	76.0±8.6 (74.2-77.8)	0.4866	<0.0001	0.0001
FPG (mg/dL)	120.8±46.8 (115.2-126.4)	92.0±10.0 (89.1-94.1)	166.7±54.7 (155.3-178.2)	103.8±16.0 (100.4-107.1)	<0.0001	0.0845	<0.0001
BUN (mg/dL)	12.7±3.9 (12.2-13.2)	10.9±2.2 (10.4-11.3)	13.2±4.5 (12.2-14.1)	14.0±4.1 (13.1-14.8)	0.0004	<0.0001	0.0490
Cr (mg/dL)	0.93±0.2 (0.91-0.95)	0.91±0.16 (0.87-0.94)	0.92±0.24 (0.87-0.97)	0.97±0.18 (0.93-1.00)	0.6673	0.0684	0.0864

ข้อมูลต่อเนื่องแสดงเป็น mean±SD (95%CI)

*ทดสอบทางสถิติโดยข้อมูลแจกแจงนับใช้ Fisher's Exact test ข้อมูลต่อเนื่องใช้ Mann-Whitney test, p -value < 0.05 = มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ

SBP = Systolic blood pressure, DBP = Diastolic blood pressure, FPG = fasting plasma glucose, BUN = blood urea nitrogen, Cr = creatinine

T2DM = type 2 diabetes, HT = hypertension

ตารางที่ 2 ผล lipid profile และ sdLDL-C ของกลุ่มตัวอย่าง 270 ราย (กลุ่มละ 90 ราย)

Characteristics	Total* (n=270)	Healthy* (n=90)	T2DM* (n=90)	HT* (n=90)	P-value**		
					T2DM-Healthy	HT-Healthy	T2DM-HT
TC (mg/dL)	171.2±34.2 (167.1-175.2)	166.7±22.0 (162.1-171.3)	168.3±41.8 (159.5 -177.1)	178.5±34.9 (171.2-185.8)	0.5394	0.587	0.411
TG (mg/dL)	128.5±62.9 (120.9-136.0)	90.5±28.4 (84.6-96.5)	144.5±73.0 (129.2-159.8)	148.0±61.0 (135.3-160.8)	<0.0001	<0.0001	0.4587
HDL-C (mg/dL)	52.6±13.0 (51.0-54.1)	59.7±12.4 (57.1-62.3)	47.0±12.0 (44.5-49.5)	51.0±11.3 (48.6-53.4)	<0.0001	<0.0001	0.0263
dLDL-C (mg/dL)	100.2±33.4 (96.1-104.2)	86.7±7.3 (83.1-90.3)	104.9±41.4 (96.3-113.6)	108.9±32.8 (102.0-115.8)	0.0025	<0.0001	0.3306
cLDL-C (mg/dL)	93.5±30.3 (89.9-97.2)	90.5±20.2 (86.2-94.7)	92.2±34.7 (84.9-99.4)	97.9±33.7 (90.7-105.0)	0.779	0.4189	0.2731
non HDL-C (mg/dL)	118.6±33.6 (114.6-122.6)	107.0±19.6 (102.9-111.1)	121.3±38.8 (113.2-129.4)	127.5±36.0 (120.0-135.0)	0.0271	0.0001	0.2402
sdLDL-C (mg/dL)	30.3±14.0 (28.6-31.9)	20.2±5.8 (19.0-21.4)	34.7±16.4 (31.3-38.2)	35.8±11.8 (33.4-38.3)	<0.0001	<0.0001	0.2596

*ข้อมูลแสดงเป็น mean±SD (95%CI)

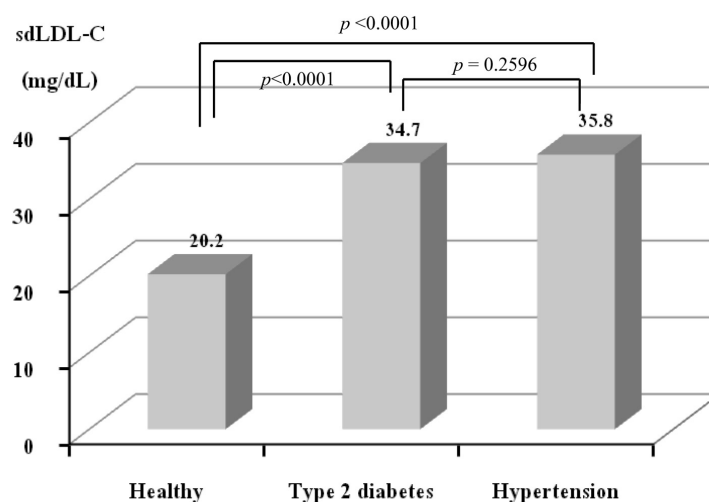
**ทดสอบทางสถิติโดยใช้ Mann-Whitney test, p -value < 0.05 = มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ

TC = total cholesterol, TG = triglycerides, HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol, dLDL-C = direct low-density lipoprotein cholesterol,

cLDL-C = calculated low-density lipoprotein cholesterol, non HDL-C = non high-density lipoprotein cholesterol,

sdLDL-C = small dense low-density lipoprotein cholesterol

T2DM = type 2 diabetes, HT = hypertension



รูปที่ 1 ระดับเฉลี่ยของ sdLDL-C ที่ได้จากการคำนวณ ในกลุ่มตัวอย่างทั้ง 3 กลุ่ม

วิจารณ์และสรุปผลการศึกษา

ผลการทดสอบการกระจายตัวของข้อมูลในแต่ละกลุ่มพบว่า ข้อมูลส่วนใหญ่มีการกระจายตัวไม่เป็นแบบ normal distribution จึงใช้สถิติแบบ nonparametric analysis ในการวิเคราะห์ข้อมูล พบว่า กลุ่มอาสาสมัครประมาณร้อยละ 57 เป็นเพศหญิง ผลการทดสอบทางสถิติพบว่ามีความแตกต่างของสัดส่วนระหว่างเพศชายกับเพศหญิงในทั้งสามกลุ่มอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($P > 0.05$)

ผลการเปรียบเทียบระดับ sdLDL-C ในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 และกลุ่มผู้ป่วยความดันโลหิตสูง พบว่ากลุ่มผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมีค่า sdLDL-C สูงกว่ากลุ่มคนสุขภาพดีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) แต่ระดับ sdLDL-C ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 กับผู้ป่วยความดันโลหิตสูงมีค่าแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($P > 0.05$) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Shoji T และคณะ ในปี ค.ศ. 2009⁽¹⁴⁾ ที่พบว่าผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 และผู้ป่วยความดันโลหิตสูงมีระดับ sdLDL-C สูงขึ้นเช่นกัน [median (25th-57th percentile) = 33.2 (25.4-49.9) และ 27.8 (19.2-46.8) mg/dL] แต่การศึกษาของ Shoji T และคณะไม่ได้ทำการศึกษาในกลุ่มคนสุขภาพดี นอกจากนี้ยังพบว่า ระดับ sdLDL-C ที่สูงขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มคนสุขภาพดีในการศึกษาค้างนี้สอดคล้องกับผลการตรวจระดับ TG, dLDL-C และ non HDL-C ซึ่งเป็นพารามิเตอร์ที่ใช้ในการประเมินความเสี่ยงในการเกิดโรคแทรกซ้อนจาก CVD ของกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 และผู้ป่วยความดันโลหิตสูง

เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาของ Palazhy S และคณะ ในปี ค.ศ. 2014⁽¹⁵⁾ ซึ่งได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 เปรียบเทียบกับกลุ่มคนปกติในประเทศอินเดีย โดยใช้การคำนวณค่า sdLDL-C ตามสูตรของ Srisawasdi P และคณะ⁽¹¹⁾ เช่นเดียวกันกับการศึกษาค้างนี้ พบว่าระดับ sdLDL-C ในกลุ่มคนสุขภาพดีมีค่าใกล้เคียงกัน (ค่า sdLDL-C ในการศึกษาค้างนี้มีค่าเท่ากับ 20.2 ± 5.8 mg/dL และการศึกษาของ Palazhy S และคณะมีค่าเท่ากับ 19.8 ± 12.4 mg/dL) แต่ค่า sdLDL-C ในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ทำการศึกษาโดย Palazhy S และคณะ มีค่าเฉลี่ยสูงกว่าการศึกษาค้างนี้ (ระดับ sdLDL-C ที่คำนวณได้ของกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 จากการศึกษาค้างนี้ มีค่าเท่ากับ 46.2 ± 10.7 และ $34.7 \pm$

16.4 mg/dL ตามลำดับ) ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากความแตกต่างของกลุ่มตัวอย่างที่นำมาศึกษา เช่น ระยะเวลาที่เป็นโรค ซึ่งไม่ได้ระบุไว้ในการศึกษาของ Palazhy S และคณะ แต่ในการศึกษาค้างนี้ระยะเวลาที่เป็นโรคของกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 เฉลี่ยอยู่ที่ 3.1 ปี

การศึกษาของ Cho Y และคณะ⁽¹⁶⁾ ในปี ค.ศ. 2012 ที่ประเทศเกาหลีใต้พบว่า สูตรที่ใช้ในการประมาณค่า sdLDL-C ของ Srisawasdi P และคณะนี้ไม่สามารถนำไปใช้ในกลุ่มประชากรปกติหรือผู้ที่มีกลุ่มอาการทางเมแทบอลิก (metabolic syndrome) ของประเทศเกาหลีใต้ได้ เนื่องจากจะได้ค่าสูงกว่าความเป็นจริง โดยผู้ที่ศึกษาได้แนะนำไว้ว่ามีความแตกต่างกันของประชากรในแต่ละพื้นที่ จึงควรทำการศึกษาเพื่อปรับใช้สูตรให้เหมาะสมกับลักษณะของกลุ่มประชากรในแต่ละประเทศ

ระดับ sdLDL-C ที่ได้จากการคำนวณในการศึกษาค้างนี้ ในกลุ่มคนสุขภาพดีเพศชายมีค่าสูงกว่าเพศหญิงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (21.9 ± 5.7 และ 18.9 ± 5.6 mg/dL, $P = 0.0133$) แต่ในกลุ่มผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มค่า sdLDL-C ในเพศชายและเพศหญิงแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($34.3 \pm 16.3/35.0 \pm 16.7$ ในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 และ $35.8 \pm 12.1/35.8 \pm 11.7$ ในกลุ่มผู้ป่วยความดันโลหิตสูง, $P > 0.05$) นอกจากนี้ยังพบแนวโน้มระดับ sdLDL-C ในกลุ่มที่มีอายุน้อยกว่ามีค่าสูงกว่ากลุ่มที่มีอายุน้อยกว่าคนที่สูบบุหรี่มีค่ามากกว่าคนที่ไม่สูบบุหรี่ แต่มีความแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (ไม่ได้แสดงข้อมูล)

ในกลุ่มคนสุขภาพดีเพศชายจะมีระดับ sdLDL-C สูงกว่าเพศหญิงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สอดคล้องกับการศึกษาของ Masumi A และคณะ ในปี ค.ศ. 2014⁽¹⁷⁾ ที่พบว่าระดับ sdLDL-C ในเพศชายสูงกว่าในเพศหญิง (31.7 ± 15.1 และ 25.9 ± 15.8 mg/dL) แต่ในเพศหญิงวัยหมดประจำเดือนนั้นจะมีระดับ sdLDL-C สูงขึ้น (27.8 ± 15.8 mg/dL)

ข้อจำกัดของการศึกษาค้างนี้คือ เป็นการประมาณค่าของ sdLDL-C โดยการคำนวณจากสูตรเท่านั้น ไม่ได้ทำการตรวจวัดระดับ sdLDL-C โดยตรง เนื่องจากมีข้อจำกัดด้านงบประมาณ และการคำนวณค่า cLDL-C โดยใช้สูตรของ Friedewald นั้นมีข้อจำกัดที่ไม่สามารถใช้กับตัวอย่างตรวจที่มีระดับ TG > 400 mg/dL ทำให้ข้อมูลในกลุ่มนี้ไม่ได้นำมาศึกษาร่วมด้วย

การศึกษาครั้งนี้เป็นการประมาณค่าระดับ sdLDL-C โดยใช้ผลการตรวจชุดไขมันที่ห้องปฏิบัติการทางคลินิกส่วนใหญ่ได้ให้บริการตรวจวัดอยู่แล้วจึงไม่มีค่าใช้จ่ายเพิ่มเติม ผลการศึกษาที่พบว่าในกลุ่มคนสุขภาพดีมีค่า sdLDL-C ต่ำกว่ากลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 และผู้ป่วยความดันโลหิตสูงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จึงอาจใช้ระดับ sdLDL-C นี้เป็นตัวแปรเสริมอีกตัวแปรหนึ่งในการประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดโรค CVD แต่ควรทำการศึกษาเพิ่มเติมในประชากรกลุ่มใหญ่และมีความหลากหลายมากขึ้น รวมทั้งการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่มีโรคแทรกซ้อนอื่น ๆ ร่วมด้วย เพื่อให้ได้ข้อมูลที่หลากหลายและมีข้อสรุปที่ชัดเจนมากยิ่งขึ้น

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณผู้อำนวยการโรงพยาบาลปรังค์กู จังหวัดศรีสะเกษ ที่อนุญาตให้ใช้ข้อมูลเพื่อการศึกษาวิจัย ขอขอบคุณอาสาสมัครทุกท่านที่เข้าร่วมโครงการจนทำให้งานวิจัยครั้งนี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี และขอขอบคุณคณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ที่สนับสนุนงบประมาณในการวิจัย

เอกสารอ้างอิง

- อมรา ทองหงษ์, กมลชนก เทพสิทธิ, ภาควิชา จักษุวิทยา. รายงานการเฝ้าระวังโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง พ.ศ. 2555. [วันที่สืบค้น 9 มิถุนายน 2558]. เข้าถึงได้จาก URL: http://www.boe.moph.go.th/files/report/20140109_40197220.pdf.
- 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: 249-56.
- Rizzo M, Berneis K. Low-density lipoprotein size and cardiovascular prevention. *Eur J Intern Med* 2006; 17: 77-80.
- 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 Atheroscler Thromb* 2007; 14: 202-7.
- Hirayama S, Miida T. Small dense LDL: An emerging risk factor for cardiovascular disease. *Clin Chim Acta* 2012; 414: 215-24.
- 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: 59-67.
- Krauss RM, Burke DJ. Identification of multiple subclasses of plasma low density lipoproteins in normal humans. *J Lipid Res* 1982; 23: 97-104.
- Kuller L, Arnold A, Tracy R, Otvos J, Burke G, Psaty B, et al. Nuclear magnetic resonance spectroscopy of lipoproteins and risk coronary heart disease in the Cardiovascular Health Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1175-80.
- Hirano T, Ito Y, Saegusa H, Yoshino G. A novel and simple method for quantification of small, dense LDL. *J Lipid Res* 2003; 44: 2193-201.
- Ito Y, Fujimura M, Ohta M, Hirano T. Development of a homogenous assay for measurement of small dense LDL cholesterol. *Clin Chem* 2011; 57: 57-65.
- Srisawasdi P, Chaloeysup S, Teerajetgul Y, Pochathikorn A, Sukasem Ch, Vanavanant S, et al. Estimation of plasma small dense LDL cholesterol from classic lipid measures. *Am J Clin Pathol* 2011; 136: 20-9.
- National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): 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: 3143-421.

13. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499-502.
14. Shoji T, Hatsuda S, Tsuchikura S, Shinohara K, Kimoto E, Koyama H, et al. Small dense low-density lipoprotein cholesterol concentration and carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2009; 202: 582-8.
15. Palazhy S, Kamath P, Vasudevan DM. Estimation of Small, Dense LDL particles using equations derived from routine lipid parameters as surrogate markers. *Biochem Anal Biochem* 2014; 3: 146.
16. Cho Y, Kim Y, Kim JH, Jee SH, Han K. The plasma small dense LDL cholesterol calculation formula proposed by Srisawadi P et al is not applicable to Koreans who are healthy or metabolic syndrome. *Am J Clin Pathol* 2012; 138: 754-5.
17. Masumi A, Seiko O, Bela AF, Ito Y, Nakajima K, Charles WC, et al. Small dense LDL cholesterol and coronary heart disease: results from the Framingham Offspring study. *Chin Chem* 2010; 56: 967-76.