

ความสัมพันธ์ของระดับไตรกลีเซอไรด์ที่มีผลต่อการคำนวณค่าไลโปโปรตีนชนิดความหนาแน่นต่ำ
เปรียบเทียบกับวิธีการตรวจวัดโดยตรง

Correlation of Triglyceride Levels on Low-Density Lipoprotein Cholesterol
Calculation Values Compared with Direct Measurement Method

กาญจนา กิจบุรณะ วท.บ. (เทคนิคการแพทย์) Kanjana Kijburana B.Sc. (Medical Technology)
กลุ่มงานเทคนิคการแพทย์และพยาธิวิทยาคลินิก Department of Medical Technology
โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ Sawanpracharak Hospital
จังหวัดนครสวรรค์ Nakhonsawan

วารสารวิชาการแพทย์และสาธารณสุข เขตสุขภาพที่ 3 Region 3 Medical and Public Health Journal
ปีที่ 19 ฉบับที่ 2 พฤษภาคม-สิงหาคม 2565 Vol. 19 No. 2 May-August 2022

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ : เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของระดับ triglyceride ที่มีผลต่อค่าการคำนวณ low density lipoprotein cholesterol (LDL-c) โดยเปรียบเทียบค่า LDL-c ที่ได้จากการคำนวณและวิธีการตรวจวัดโดยตรง

วิธีการศึกษา : ทำการวิจัยแบบวิเคราะห์เชิงสังเกต กลุ่มตัวอย่างคือผู้ป่วยที่ส่งตรวจชุดไขมันในเลือดตั้งแต่ 1 ตุลาคม 2560 ถึง 30 กันยายน 2561 จำนวน 36,471 คน รวบรวมข้อมูลของผู้ป่วยได้แก่ อายุ เพศ ระดับ total cholesterol (TC), triglyceride, high density lipoprotein cholesterol (HDL-c), และ direct LDL-c นำมาคำนวณหาค่า LDL-c จากสูตรของ Friedewald, Anandaraja, Puavilai, Chen และ Vujovic แจกแจงข้อมูลด้วยสถิติเชิงพรรณนา หาค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์เพื่อดูความสัมพันธ์ระหว่างวิธีการตรวจวัด LDL-c โดยตรงและการคำนวณ เปรียบเทียบความแตกต่างของค่าเฉลี่ย LDL-c ของ 2 วิธีที่ระดับ triglyceride ต่างๆ ด้วยสถิติ pair t test และหาค่าความถูกต้องแม่นยำที่ยอมรับได้ของการตรวจ LDL-c โดยวิธีคำนวณ โดยเทียบกับค่า allowable total error (TEa) กำหนดเกณฑ์ TEa ที่ยอมรับและเชื่อถือได้ไม่เกินร้อยละ 10 หรือ 7.73 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร

ผลการศึกษา : ค่า LDL-c ในพลาสมาระหว่างวิธีการตรวจวัดโดยตรงและค่าที่ได้จากการคำนวณจากสูตรของ Friedewald, Anandaraja, Puavilai, Chen และ Vujovic มีความสัมพันธ์กันดีมากที่ระดับ triglyceride น้อยกว่าหรือเท่ากับ 400 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร โดยมีค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์เท่ากับ 0.983, 0.929, 0.985, 0.982 และ 0.985 ตามลำดับ ถ้าระดับ triglyceride มากกว่า 400 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ค่าความสัมพันธ์จะลดลงตามระดับ triglyceride ที่สูงขึ้น เมื่อแยกตามระดับความเข้มข้นของ triglyceride ที่ 0-100, 101-200, 201-300 และ 301-400

มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร พบค่าเฉลี่ยของ LDL-c ที่ได้จากการตรวจวัดโดยตรงและค่าจากการคำนวณทั้ง 5 สูตรแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) ทุกระดับ ยกเว้นค่าเฉลี่ยของ LDL-c จากการคำนวณด้วยสูตรของ Chen ที่ระดับ triglyceride 301 - 400 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ไม่แตกต่างจากค่าการตรวจวัดโดยตรง ($p = 0.165$) สูตรของ Vujovic ให้ค่าเฉลี่ยแตกต่างกันน้อยที่สุดกับวิธีการตรวจวัดโดยตรง หรือมีความแม่นยำสูงที่สุดที่ระดับ triglyceride 0 - 300 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (mean difference = 2.5, 2.0 และ 1.0) และจำนวนตัวอย่างที่คำนวณด้วยสูตรของ Vujovic มีค่าอยู่ในช่วงค่า TEa ที่ยอมรับได้ ร้อยละ 93.0 รองลงมาเป็นสูตรของ Puavilai ร้อยละ 87.4, Chen ร้อยละ 67.4, Friedewald ร้อยละ 67.1 และ Anandaraja ร้อยละ 60.6

สรุป : วิธีคำนวณ LDL-c จากสูตรของ Friedewald, Anandaraja, Pauvilai, Chen และ Vujovic มีความสัมพันธ์กันดีกับวิธีการตรวจวัดโดยตรง โดยค่า LDL-c จากการคำนวณจากสูตรของ Vujovic มีความถูกต้องเหมาะสมที่สุด

คำสำคัญ : ไกลโปโปรตีนชนิดความหนาแน่นต่ำ direct LDL-c calculated LDL-c

Abstract

Objective : To study the correlation of triglyceride levels to calculated LDL-c by comparing the LDL-c values obtained from calculation and direct measurement method.

Method : Observational-analytical research. 36,471 samples were analyzed the lipid profile during 1 October 2017 to 30 September 2018. Data collecting include age, gender, cholesterol, triglyceride, high density lipoprotein cholesterol(HDL-c) and direct LDL-c then calculated LDL-c was derived by formula of Friedewald, Anandaraja, Puavilai, Chen and Vujovic. Data were analyzed with descriptive statistics, correlation coefficient, pair t-test to compare the mean difference between the two methods at various triglyceride level, determine the reliable and acceptable values of calculated LDL-c compared with the allowable total error (TEa), which is the medically acceptable less than 10 % or 7.73 mg/dL

Results : The plasma LDL-c values between the direct measurement and calculated values from the Friedewald, Anandaraja, Puavilai, Chen and Vujovic formulas were highly correlated once the triglyceride is less than or equal to 400 mg/dL. The correlation coefficient are as follow ; 0.983, 0.929, 0.985, 0.982 and 0.985 accordingly. The higher triglyceride levels more than 400 mg/dL, however the correlation decreases. At a different concentration of triglyceride 0-100, 101-200, 201-300 and 301-400 mg/dL show a significantly mean difference of LDL-c from the direct measure and

the calculation of five formulas ($p < 0.001$), except at the level 301-400 mg/dL the Chen formula is not different from the direct calculation ($p = 0.165$) whereas the Vujovic provides the least mean difference to the direct one or the highest accuracy when triglyceride level at 0-300 mg/dL (mean difference = 2.5, 2.0 and 1.0). The number of samples calculated with Vujovic's formula is within TEa which reliable and acceptable 93.0%, the latter are Puavilai(87.4%), Chen(67.4%), Friedewald(67.1%) and Anandaraja(60.6%).

Conclusions: The plasma LDL-c values between the direct measurement and calculated values from the Friedewald, Anandaraja, Puavilai, Chen and Vujovic formulas were highly correlation. The LDL-c value calculated from Vujovic's formula is accurate and the most suitable.

Keywords : Low density lipoprotein cholesterol, direct LDL-c, calculated LDL-c

บทนำ

จากสถิติข้อมูลโรคไม่ติดต่อเรื้อรังของสำนักโรคไม่ติดต่อ กรมควบคุมโรค ในประเทศไทยปี 2560 พบว่าโรคที่เป็นปัญหาสำคัญ 4 โรคคือ โรคหลอดเลือดสมอง โรคหัวใจขาดเลือด โรคเบาหวาน และโรคความดันโลหิตสูง ปัจจัยหนึ่งที่ทำให้เป็นโรคคือการมีระดับไขมันในเลือดผิดปกติ โดยเฉพาะไลโปโปรตีนชนิดความหนาแน่นต่ำ (low density lipoprotein cholesterol: LDL-c) ซึ่งเป็นไลโปโปรตีน (lipoprotein) ที่สำคัญของการตรวจวัดระดับไขมันในเลือดในกลุ่มผู้ป่วยดังกล่าว LDL-c ที่สูงกว่าปกติมีผลต่อการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis) ทำให้เกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular disease)^(1,2) ตามมา ที่พบได้บ่อยคือ โรคหลอดเลือดหัวใจ (coronary heart disease) โรคหลอดเลือดสมอง (cerebrovascular disease) และโรคหลอดเลือดแดงส่วนปลาย (peripheral arterial disease) ซึ่งโรคหัวใจและหลอดเลือดเป็นสาเหตุการตายอันดับต้นๆของคนไทย⁽³⁾ อีกทั้งโรคหัวใจและหลอดเลือดยังเป็นโรคแทรกซ้อนที่สำคัญในกลุ่มผู้ป่วยโรคเบาหวานและโรคความดันโลหิตสูง จึงทำให้แพทย์ให้ความสำคัญและมี

การส่งตรวจวิเคราะห์ไขมันในเลือดเพิ่มมากขึ้นโดยเฉพาะอย่างยิ่งการตรวจวิเคราะห์ LDL-c ปัจจุบันการตรวจวิเคราะห์ LDL-c ทางห้องปฏิบัติการมีทั้งใช้การตรวจวัดโดยตรงและการคำนวณ วิธีคำนวณเป็นวิธีที่ง่าย สะดวกรวดเร็ว แต่มีข้อจำกัดหลายอย่าง ส่วนการตรวจวิเคราะห์โดยตรงต้องใช้เวลาในการตรวจวิเคราะห์และมีค่าใช้จ่ายมากกว่าวิธีคำนวณ ที่ผ่านการตรวจวิเคราะห์ LDL-c ทางห้องปฏิบัติการใช้การคำนวณจากสูตรของ Friedewald และคณะ⁽⁴⁾ เป็นส่วนใหญ่ แต่การตรวจ LDL-c โดยวิธีคำนวณนั้นปัจจุบันมีการคำนวณโดยใช้สูตรที่หลากหลายแตกต่างกันทั้งในและต่างประเทศ⁽⁵⁻⁸⁾ อย่างไรก็ตามข้อมูลความถูกต้องของการตรวจ LDL-c ด้วยวิธีคำนวณนั้นจำเป็นต้องเปรียบเทียบกับค่าที่วัดจริง ค่า LDL-c ที่มีความถูกต้องแม่นยำเป็นสิ่งสำคัญที่ห้องปฏิบัติการควรตระหนักและให้ความสำคัญ เพื่อประโยชน์ในการประเมินความเสี่ยงโรคหัวใจและหลอดเลือด การกำหนดแนวทางป้องกันรวมทั้งการวินิจฉัยให้การรักษา การวางแผนการรักษา เกณฑ์การเริ่มให้ยา และการติดตามผลการรักษา

แต่เนื่องจากในการคำนวณค่า LDL-c จะต้องใช้ค่าไตรกลีเซอไรด์ (triglyceride) ร่วมด้วย ซึ่งใน

กรณีที่มีความผิดปกติของ lipoprotein ที่ทำให้ระดับ triglyceride สูงขึ้นจะทำให้ค่า LDL-c จากการคำนวณผิดพลาดได้ การวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของระดับ triglyceride ที่มีผลต่อค่าการคำนวณ LDL-c และเปรียบเทียบค่า LDL-c ที่ได้จากการคำนวณ (calculated LDL-c: cLDL-c) และการตรวจวัดโดยตรง (direct LDL-c: dLDL-c) เพื่อเป็นแนวทางในการเลือกวิธีที่มีความถูกต้อง เหมาะสม และนำไปประยุกต์ใช้ตามความเหมาะสมของห้องปฏิบัติการ

วิธีการศึกษา

รูปแบบการวิจัยนี้เป็นการศึกษาวิเคราะห์เชิงสังเกต (observation analytical study) โดยการวิจัยนี้ได้รับการรับรองจริยธรรมการวิจัยในคน จากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ จังหวัดนครสวรรค์ ตามหนังสืออนุมัติเลขที่ 53/2563 กลุ่มตัวอย่างคือ ผู้ป่วยที่ถูกส่งตรวจชุดไขมันในเลือด ระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม 2560 ถึง 30 กันยายน 2561 โดยมีเกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการ (inclusion criteria) คือ ผู้ป่วยที่ตรวจ total cholesterol (TC), triglyceride, high density lipoprotein cholesterol (HDL-c) และ direct LDL-c ครบ 4 รายการ คำนวณขนาดตัวอย่างโดยสูตร two dependent mean ;
$$n = \frac{(z_{1-\frac{\alpha}{2}} + z_{1-\beta})^2 \sigma^2}{\Delta^2}$$
 ที่ความเชื่อมั่นร้อยละ 95 กำหนดค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของประชากรเท่ากับ 42 ค่าความคลาดเคลื่อนที่ยอมรับได้ เท่ากับ 5 ต้องการตัวอย่าง 554 ตัวอย่าง แต่อย่างไรก็ตามผู้วิจัยได้ใช้ข้อมูลทั้งหมดเพื่อเพิ่มความถูกต้องน่าเชื่อถือ เนื่องจากไม่มีค่าใช้จ่ายและความเสี่ยงใดๆเกิดขึ้น ดังนั้นผู้วิจัยจึงทำการศึกษาจำนวนตัวอย่าง 36,471 คน

เก็บข้อมูลย้อนหลังจากแบบบันทึกข้อมูลผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเคมีคลินิก กลุ่มงานเทคนิคการแพทย์และพยาธิวิทยาคลินิก โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ โดยมีการเก็บข้อมูลลักษณะของประชากรกลุ่มตัวอย่าง ได้แก่ อายุ เพศ และระดับ TC, triglyceride, HDL-c และ direct LDL-c โดยวิธีการตรวจวัด LDL-c โดยตรงใช้หลักการ Homogeneous enzymatic colorimetric assay ส่วนวิธีคำนวณใช้สูตร 5 สูตร ดังนี้

Friedewald's formula⁽⁴⁾:

$$\text{LDL-c} = \text{TC} - \text{HDL} - \text{Triglyceride}/5$$

Anandaraja's formula⁽⁵⁾:

$$\text{LDL-c} = (0.9\text{TC}) - (0.9 \times \text{Triglyceride}/5) - 28$$

Puavilai's formula⁽⁶⁾:

$$\text{LDL-c} = \text{TC} - \text{HDL} - \text{Triglyceride}/6$$

Chen's formula⁽⁷⁾:

$$\text{LDL-c} = \text{Non-HDL} \times 90\% - \text{Triglyceride} \times 10\%$$

Vujovic's formula⁽⁸⁾:

$$\text{LDL-c} = \text{TC} - \text{HDL} - \text{Triglyceride}/6.85$$

วิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistic) นำเสนอในรูปของค่าเฉลี่ย (mean) ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation) ค่ามัธยฐาน (median) พิสัยควอไทล์ (Interquartile range: IQR) และค่าสูงสุด ต่ำสุด แสดงความสัมพันธ์ของวิธีการตรวจวัด LDL-c โดยตรงและวิธีการคำนวณที่ความเข้มข้นของ triglyceride ระดับต่างๆ โดยนำเสนอในรูปกราฟความสัมพันธ์และค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (Pearson's correlation) และใช้สถิติ pair t-test ในการวิเคราะห์เปรียบเทียบความแตกต่างค่าเฉลี่ยของ LDL-c ที่ได้จากการตรวจวัดโดยตรงและการคำนวณที่ระดับ triglyceride ต่างๆ และหาค่าที่แตกต่างกันของ 2 วิธีว่ามีความถูกต้อง

แม่นยำ อยู่ในช่วงที่ยอมรับได้หรือไม่เทียบกับค่า allowable total error (TEa) โดยใช้สูตร error index (EI)=(Y-X)/TEa กำหนดค่า EI ที่ยอมรับได้ (acceptable EI) ต้องมีค่าไม่เกิน ± 1

ผลการศึกษา

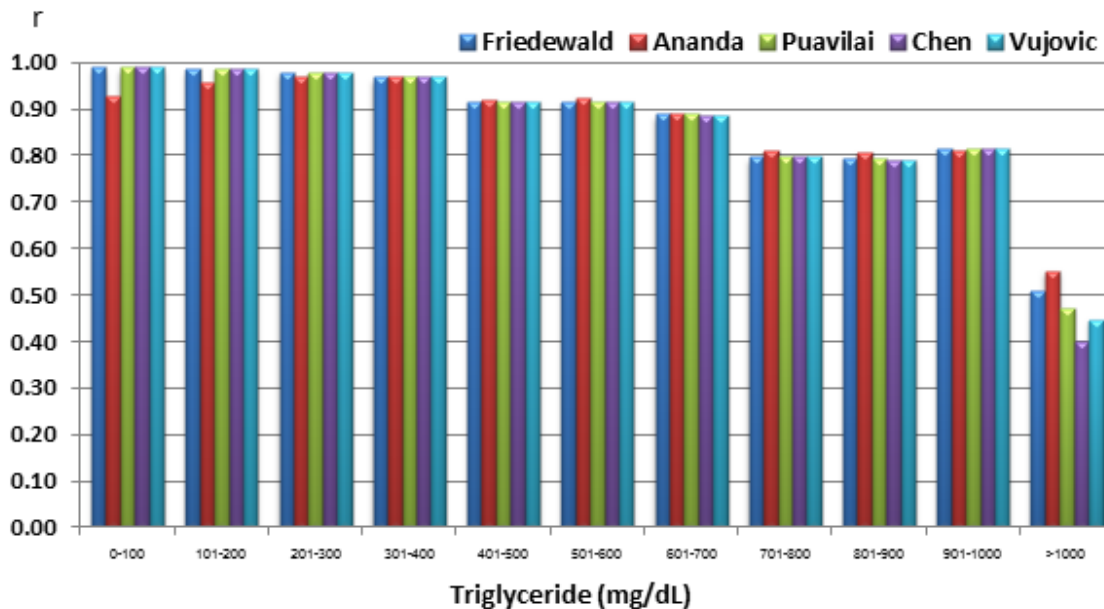
จากการศึกษาผลการตรวจชุดไขมันในเลือด จำนวน 36,471 คน กลุ่มตัวอย่างมีอายุเฉลี่ย 60.3 ± 13.5 ปี เป็นเพศหญิง 21,842 คน คิดเป็นร้อยละ 59.9 มีค่ามัธยฐานของระดับ total cholesterol, triglyceride, HDL-c และ direct LDL-c เท่ากับ

184.7, 125.9, 48.9 และ 113.3 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ตามลำดับ (ตารางที่ 1) ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ระหว่าง LDL-c ที่ตรวจวัดโดยตรงและวิธีคำนวณด้วยสูตร Friedewald, Anandaraja, Puavilai, Chen และ Vujovic ที่ความเข้มข้นของ triglyceride ระดับต่างๆ พบว่ามีความสัมพันธ์กันดีมากที่สุดที่ระดับ triglyceride น้อยกว่าหรือเท่ากับ 400 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ถ้าระดับ triglyceride มากกว่า 400 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรค่าความสัมพันธ์จะลดลงตามระดับ triglyceride ที่สูงขึ้น (รูปที่ 1)

ตารางที่ 1 ลักษณะของตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษา จำนวน 36,471 ตัวอย่าง

Parameter	Median (IQR)	Min - Max
Sex จำนวน (%)		
Male	14,629 (40.1)	
Female	21,842 (59.9)	
Age (year) mean (S.D)	60.3 (13.5)	2 days - 101
Total cholesterol (mg/dL)	184.7 (56.7)	42 - 754
Triglyceride (mg/dL)	125.9 (87.4)	24 - 2,578
HDL-c (mg/dL)	48.9 (18.5)	2 - 168
Direct LDL-c (mg/dL)	113.3 (50.9)	4 - 741

IQR = Interquartire range



ภาพที่ 1 ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (r) ระหว่างค่า LDL-c ที่ตรวจวัดโดยตรงและคำนวณจาก 5 สูตร ตามระดับความเข้มข้นของ triglyceride

เมื่อนำมาหาค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (r) และเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่าง LDL-c ที่ได้จากการตรวจวัดโดยตรงและวิธีคำนวณด้วยสูตร Friedewald, Anandaraja, Puavilai, Chen และ Vujovic เฉพาะที่ระดับความเข้มข้นของ triglyceride น้อยกว่าหรือเท่ากับ 400 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร เนื่องจากข้อจำกัดของสูตรคำนวณที่ไม่สามารถใช้ได้กับค่า triglyceride ที่มากกว่า 400 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรเพราะทำให้ค่า LDL-c ไม่น่าเชื่อถือ ได้ค่า r เท่ากับ 0.983, 0.929, 0.985, 0.982 และ 0.985 ตามลำดับ และ LDL-c ที่ได้จากการตรวจวัดโดยตรงให้ค่าเฉลี่ย (mean = 117.8 ± 39.2) สูงกว่าวิธีการคำนวณทั้ง 5 สูตรอย่างมีนัยสำคัญ

ทางสถิติ คือ Friedewald (mean = 108.3 ± 38.8; 95%CI : 107.9-108.7, p-value < 0.001), Anandaraja (mean = 115.4 ± 37.9; 95%CI : 115.0-115.8, p-value < 0.001), Puavilai (mean = 113.0 ± 39.0; 95%CI : 112.6- 113.4, p-value < 0.001), Chen (mean = 108.7 ± 35.8; 95%CI : 108.3-109.1, p-value < 0.001) และ Vujovic (mean = 115.9 ± 39.3; 95%CI : 115.5-116.3, p-value < 0.001) โดยการคำนวณด้วยสูตรของ Anandaraja พบค่าความคลาดเคลื่อนในการคำนวณ 7 คน รองลงมาเป็นสูตรของ Friedewald 5 คน, Puavilai 2 คน, Vujovic 2 คน และ Chen 1 คน (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (r) และเปรียบเทียบความแตกต่างค่าเฉลี่ยของระดับ LDL-c ด้วยวิธีการตรวจวัดโดยตรงและวิธีคำนวณจากสูตร Friedewald (F), Anandaraja (A), Puavilai (P), Chen (C) และ Vujovic (V) ที่ระดับความเข้มข้นของ triglyceride น้อยกว่าหรือเท่ากับ 400 mg/dL (n = 35,555)

LDL-c	Mean (S.D.)	95% CI of mean diff.	Mean difference	p-value	r	Error in calculation (n)
dLDL-c	117.8 (39.2)	117.4-118.2	NA	NA	1	NA
cLDL-cF	108.3 (38.8)	107.9-108.7	9.5	< 0.001	0.983	5
cLDL-cA	115.4 (37.9)	115.0-115.8	2.4	< 0.001	0.929	7
cLDL-cP	113.0 (39.0)	112.6-113.4	4.8	< 0.001	0.985	2
cLDL-cC	108.7 (35.8)	108.3-109.1	9.1	< 0.001	0.982	1
cLDL-cV	115.9 (39.3)	115.5-116.3	1.9	< 0.001	0.985	2

S.D. = Standard deviation, CI = Confidence interval, NA = Not applicable

หมายเหตุ : ไม่ทดสอบที่ triglyceride มากกว่า 400 mg/dL เนื่องจากเป็นข้อจำกัดของสูตรคำนวณ

เมื่อแยกตามระดับความเข้มข้นของ triglyceride ที่ 0-100, 101-200, 201-300 และ 301-400 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร พบค่า r ของระดับ LDL-c ด้วยวิธีการตรวจวัดโดยตรงและวิธีคำนวณจากสูตร Friedewald เท่ากับ 0.989, 0.986, 0.979, 0.968 สูตร Anandaraja เท่ากับ 0.927, 0.955, 0.970, 0.969 สูตร Puavilai เท่ากับ 0.990, 0.987, 0.990, 0.968 สูตร Chen เท่ากับ 0.990, 0.986, 0.979, 0.968 และสูตร Vujovic เท่ากับ 0.990, 0.987, 0.979, 0.968 ตามลำดับ และค่าเฉลี่ยของระดับ LDL-c ที่ได้จากการตรวจวัดโดยตรงและค่าจากการคำนวณทั้ง 5 สูตรแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) ทุกระดับ ยกเว้นค่าเฉลี่ยของระดับ LDL-c จากการคำนวณด้วย

สูตรของ Chen ที่ระดับ triglyceride 301 - 400 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรไม่แตกต่างจากค่าการตรวจวัดโดยตรง ($p = 0.165$) สูตรของ Vujovic ให้ค่าเฉลี่ยแตกต่างน้อยที่สุดกับวิธีการตรวจวัดโดยตรง หรือมีความแม่นยำสูงที่สุดที่ระดับ triglyceride 0-100, 101-200 และ 201-300 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (mean difference = 2.5, 2.0 และ 1.0) สูตรของ Anandaraja และ Friedewald มีค่าเฉลี่ยแตกต่างมากที่สุดกับวิธีการตรวจวัดโดยตรงที่ระดับ triglyceride 301-400 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (mean difference = 20.5 และ 16.7) รองลงมาที่ระดับ triglyceride 201-300 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (mean difference = 14.7 และ 13.9) (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 การเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของระดับ LDL-c ที่ได้จากวิธีการตรวจวัดโดยตรงกับสูตรคำนวณตามระดับความเข้มข้นของ triglyceride (TG) ที่ระดับต่างๆ

LDL-c	Mean (S.D.)	95%CI of mean difference	Mean difference	P value	r
TG 0-100 mg/dL, n = 11,619					
dLDL-c	108.5 (34.8)	107.9 - 109.2	NA	NA	NA
cLDL-cF	101.9 (34.6)	101.2 - 102.5	6.7	< 0.001	0.989
cLDL-cA	116.1 (35.5)	115.5 - 116.8	-7.6	< 0.001	0.927
cLDL-cP	104.4 (34.7)	103.8 - 105.1	4.1	< 0.001	0.990
cLDL-cC	97.9 (31.3)	97.3 - 98.4	10.7	< 0.001	0.990
cLDL-cV	106.0 (34.7)	105.4 - 106.6	2.5	< 0.001	0.990
TG 101-200 mg/dL, n = 17,927					
dLDL-c	120.8 (38.8)	120.2 - 121.3	NA	NA	NA
cLDL-cF	111.2 (38.4)	110.7 - 111.8	9.6	< 0.001	0.986
cLDL-cA	116.5 (37.4)	116.0 - 117.1	4.3	< 0.001	0.955
cLDL-cP	115.9 (38.5)	115.3 - 116.5	4.9	< 0.001	0.987
cLDL-cC	111.4 (34.8)	110.8 - 111.9	9.4	< 0.001	0.986
cLDL-cV	118.8 (38.6)	118.2 - 119.4	2.0	< 0.001	0.987
TG 201-300 mg/dL, n = 4,655					
dLDL-c	126.4 (43.0)	125.1 - 127.6	NA	NA	NA
cLDL-cF	112.4 (43.4)	111.2 - 113.7	13.9	< 0.001	0.979
cLDL-cA	111.7 (41.6)	110.5 - 112.9	14.7	< 0.001	0.970
cLDL-cP	120.4 (43.4)	119.2 - 121.7	5.9	< 0.001	0.990
cLDL-cC	120.3 (39.1)	119.2 - 121.5	6.0	< 0.001	0.979
cLDL-cV	125.4 (43.4)	124.1 - 126.6	1.0	< 0.001	0.979
TG 301-400 mg/dL, n = 1,354					
dLDL-c	127.2 (49.4)	124.6 - 129.9	NA	NA	NA
cLDL-cF	110.5 (50.6)	107.8 - 113.2	16.7	< 0.001	0.968
cLDL-cA	106.7 (12.1)	104.2 - 109.3	20.5	< 0.001	0.969

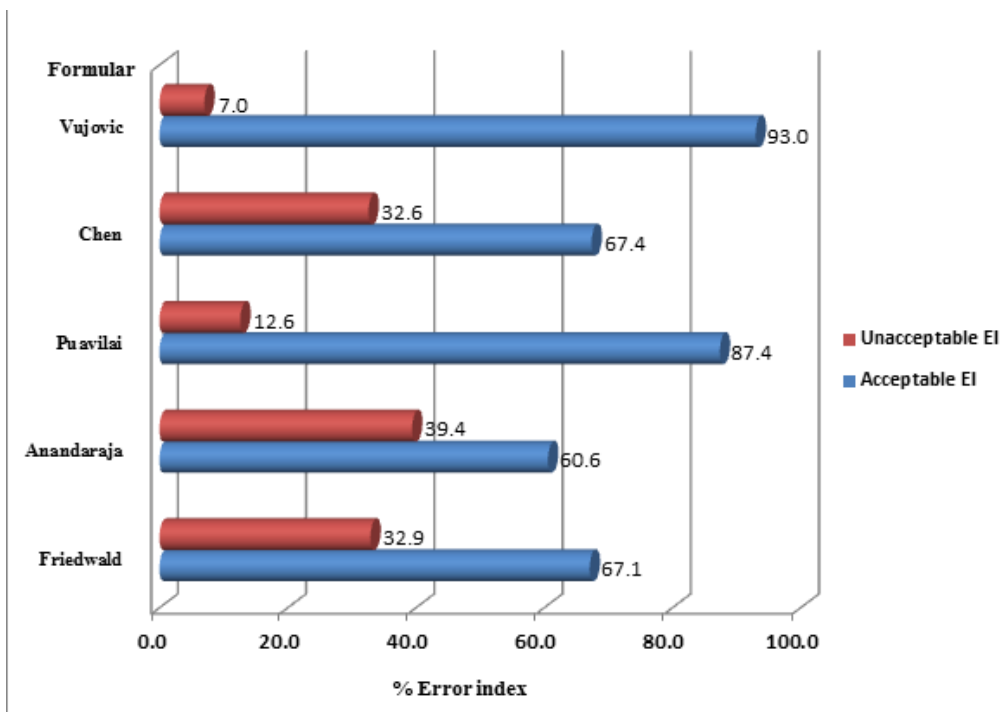
ตารางที่ 3 การเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของระดับ LDL-c ที่ได้จากวิธีการตรวจวัดโดยตรงกับสูตรคำนวณตามระดับความเข้มข้นของ triglyceride (TG) ที่ระดับต่างๆ (ต่อ)

LDL-c	Mean (S.D.)	95%CI of mean difference	Mean difference	P value	r
cLDL-cP	121.8 (50.5)	119.2 - 124.6	5.3	< 0.001	0.968
cLDL-cC	126.8 (45.5)	124.3 - 129.1	0.5	0.165	0.968
cLDL-cV	128.9 (50.5)	126.2 - 131.6	-1.7	< 0.001	0.968

S.D. = Standard deviation, CI = Confidence interval, NA = Not applicable

เมื่อศึกษาค่าที่แตกต่างกันของทั้ง 2 วิธีว่ามีความถูกต้อง แม่นยำ ยอมรับได้หรือไม่โดยเทียบกับค่า TEa ของ LDL-c เท่ากับร้อยละ 10 หรือ 7.73 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (The Royal College of Pathologists of Australasia: RCPA) พบว่าการใช้สูตรของ Vujovic มีค่า EI อยู่ในช่วงค่า TEa ที่ยอมรับได้ (acceptable EI)

มากที่สุดคือร้อยละ 93.0 รองมาคือสูตรของ Pauvilai ร้อยละ 87.4, Chen ร้อยละ 67.4, Friedwald ร้อยละ 67.1 และ Anandaraja ร้อยละ 60.6 ตามลำดับ และมี EI ที่อยู่นอกช่วงค่า TEa ที่ยอมรับได้ (unacceptable EI) ร้อยละ 7.0, 12.6, 32.6, 32.9 และ 39.4 ตามลำดับ (รูปที่ 2)



ภาพที่ 2 error index ของระดับ LDL- c จากวิธีการตรวจวัดโดยตรงและการคำนวณจากสูตร Friedewald, Anandaraja, Pauvilai, Chen และ Vujovic ที่ความเข้มข้นของ triglyceride น้อยกว่าหรือเท่ากับ 400 mg/dL

วิจารณ์

ผู้ป่วยที่ส่งตรวจ Lipid profile จำนวน 36,471 คน โดยที่จำนวน 35,555 คน หรือคิดเป็นร้อยละ 97.5 ของผู้ป่วยมีระดับ triglyceride น้อยกว่าหรือเท่ากับ 400 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร พบว่าความสัมพันธ์ของค่า LDL-c ในเลือดที่ตรวจด้วยวิธี homogeneous enzymatic colorimetric assay ซึ่งเป็นการตรวจวิเคราะห์โดยตรงและค่าที่ได้จากการคำนวณจากสูตรของ Friedewald, Anandaraja, Pauvilai, Chen และ Vujovic มีความสัมพันธ์กันดีมากที่ระดับ triglyceride น้อยกว่าหรือเท่ากับ 400 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และความสัมพันธ์จะค่อยๆ ลดลงตามระดับ triglyceride ที่สูงขึ้น เป็นเพราะ triglyceride ส่วนใหญ่อยู่ใน very low density lipoprotein (VLDL) และมีสัดส่วนของ triglyceride กับ cholesterol คงที่ กรณีที่มีความผิดปกติของ lipoprotein ที่ทำให้ระดับ triglyceride สูงขึ้นหรือมี chylomicron สูงจะทำให้ค่า LDL-c ต่ำกว่าความเป็นจริง การคำนวณเป็นการประมาณค่าที่คิดว่า triglyceride ส่วนใหญ่มาจาก chylomicron และ VLDL โดยประมาณโดยรวมว่า Non-HDL-c มีการเปลี่ยนแปลงเล็กน้อยหรือไม่มีเลย หากระดับ triglyceride สูงเกินไปค่า LDL-c จะถูกประเมินต่ำเกินไป ซึ่งพบได้ในภาวะหลังรับประทานอาหาร (postprandial) หรือผู้ป่วยที่มี Non-HDL-c ปกติแต่มีระดับ triglyceride สูง ฉะนั้นเมื่อ triglyceride สูงขึ้นความน่าเชื่อถือของ LDL-c ที่ได้จากการคำนวณจะลดน้อยลง จึงมีค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์สูงที่ระดับ triglyceride น้อยกว่าหรือเท่ากับ 400 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร แต่จากการศึกษาสูตรคำนวณทุกสูตรให้ค่าเฉลี่ยของ LDL-c แตกต่างกับวิธีการตรวจวัด

โดยตรงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) โดยที่ค่าเฉลี่ยของ LDL-c ในเลือดด้วยวิธีตรวจวัดโดยตรงสูงกว่าค่าที่ได้จากการคำนวณ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาอื่นๆ ที่มีผู้ศึกษาไว้ก่อนหน้านี้^(9,10) และพบค่าความคลาดเคลื่อนในการคำนวณทั้ง 5 สูตร โดยสูตรของ Anandaraja พบค่าความคลาดเคลื่อนในการคำนวณสูงสุด รองลงมาเป็นสูตรของ Friedewald, Pauvilai, Vujovic และ Chen ตามลำดับ เป็นเพราะว่าเมื่อความเข้มข้นของ triglyceride เพิ่มขึ้น cholesterol ใน lipoproteins ที่อุดมด้วย triglyceride (TG-rich lipoproteins) ถูกประเมินค่าสูงกว่าโดยวิธีคำนวณ ทำให้ผลลัพธ์ที่คำนวณได้ค่า LDL-c เป็นค่าลบ ดังนั้นสิ่งนี้จึงเป็นข้อจำกัดในการประยุกต์ใช้ทางคลินิก

เมื่อเปรียบเทียบค่า dLDL-c และ cLDL-c โดยแยกตามระดับความเข้มข้นของ triglyceride ที่ 0-100, 101-200, 201-300 และ 301-400 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร พบค่าเฉลี่ยของ LDL-c ที่ได้จากการตรวจวัดโดยตรงและค่าจากการคำนวณทั้ง 5 สูตรแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) ทุกระดับความเข้มข้นของ triglyceride ยกเว้นค่าเฉลี่ยของ LDL-c จากการคำนวณโดยสูตรของ Chen ที่ระดับ triglyceride 301-400 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรไม่แตกต่างจากค่าการตรวจวัดโดยตรง ($p = 0.165$) และสูตรของ Vujovic ให้ค่าเฉลี่ยแตกต่างน้อยที่สุดกับวิธีการตรวจวัดโดยตรง หรือมีความแม่นยำสูงที่สุดที่ระดับ triglyceride 0 - 300 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และที่ระดับ triglyceride 201-400 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรสูตรของ Friedewald และ Anandaraja มีค่าเฉลี่ยแตกต่างมากที่สุดกับวิธีการตรวจวัดโดยตรง แสดงว่าหากใช้สูตร

Friedwald และ Anandaraja ความถูกต้องของค่า LDL-c ลดลงถ้า triglyceride มากกว่า 200 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และควรระมัดระวังในการใช้สูตรในผู้ป่วยเบาหวาน (diabetes) โรคตับ (hepatopathy) โรคไต (nephropathy) แม้ว่าความเข้มข้นของ triglyceride จะอยู่ระหว่าง 200 และ 400 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความผิดปกติในองค์ประกอบของ lipoprotein การใช้สูตรคำนวณจะทำให้ได้ค่า LDL-c คลาดเคลื่อน มีผลทำให้การประเมินความเสี่ยงโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยเหล่านี้เกิดการผิดพลาดได้ จึงไม่แนะนำให้ใช้สูตรคำนวณในผู้ป่วยดังกล่าว

เมื่อนำมาหาค่าความแตกต่างของค่า LDL-c ที่ได้จาก การคำนวณและการตรวจวัดโดยตรงในผู้ป่วยที่มีค่า triglyceride น้อยกว่าหรือเท่ากับ 400 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรว่ามีความถูกต้องที่ยอมรับได้ทางคลินิกหรือไม่โดยเทียบกับค่า allowable total error (TEa) ของ LDL-c เท่ากับร้อยละ 10 หรือ 7.73 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร⁽¹¹⁾ ตามช่วงค่าความเข้มข้นของ LDL-c ที่กำหนด พบว่าการใช้สูตรของ Vujovic มีค่าผลต่างไม่เกินค่า TEa ซึ่งเป็นค่าความแตกต่างที่ยอมรับและเชื่อถือได้ (acceptable EI) หรืออยู่ในช่วง decision level มากที่สุดคือร้อยละ 93 ส่วนสูตรของ Ananda-

raja มีค่าต่างกันเกินค่า TEa ที่ยอมรับได้ (unacceptable EI) มากที่สุด คือร้อยละ 39.4 เนื่องจากสูตรของ Anandaraja มีการปรับค่าทั้ง cholesterol และ triglyceride และสูตรไม่มีการใช้ HDL-c มาเป็นพารามิเตอร์ในการคำนวณ ซึ่งเป็นข้อควรระวังในการใช้สูตรคำนวณ สูตรคำนวณทั้ง 5 สูตรมีความสัมพันธ์กันดีกับวิธีการตรวจวัดโดยตรงและให้ค่าที่ไม่แตกต่างกันหรือแตกต่างกันเล็กน้อยตามความเข้มข้นของ triglyceride และองค์ประกอบของสูตร การใช้สูตรคำนวณแต่ละสูตรมีข้อจำกัดแตกต่างกัน แต่ละสูตรเหมาะสมสำหรับประชากรเฉพาะ และการใช้สูตรคำนวณอาจเป็นตัวเลือกที่ไม่คุ้มค่าด้านต้นทุนสำหรับการส่งตรวจ LDL-c เพียงรายการเดียว กรณีที่มีงบประมาณเพียงพอควรใช้วิธีการตรวจวัดโดยตรงเพราะเป็นวิธีที่มีความถูกต้องมากกว่า และสามารถตรวจวัดได้ในผู้ป่วยที่หลากหลาย

สรุป

วิธีคำนวณ LDL-c จากสูตรของ Friedewald, Anandaraja, Pauvilai, Chen และ Vujovic มีความสัมพันธ์กันดีกับวิธีการตรวจวัดโดยตรง โดยให้ค่าที่ไม่แตกต่างหรือแตกต่างกันเล็กน้อยตามความเข้มข้นของ triglyceride และควรเลือกใช้สูตรของ Vujovic คำนวณค่า LDL-c เพราะมีความถูกต้องเหมาะสมที่สุดตามข้อมูลและหลักฐานที่ตรวจพบ

เอกสารอ้างอิง

1. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J 2016;37:2999–3058.
2. W Dongmei, Y Qiuju, S Baohua, H Jia, M Huirong, Y Weilan, et al. Low-density lipoprotein cholesterol 4: the notable risk factor of coronary artery disease development. Cardiovasc Med 2021;8:1-11. [cited 2021 Oct 10]. Available form: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2021.619386/full>

3. กระทรวงสาธารณสุข, กองยุทธศาสตร์และแผนงานสำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข. สถิติสาธารณสุข พ.ศ. 2560. นนทบุรี: กระทรวงสาธารณสุข; 2560.
4. 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.
5. Anandaraja S, Narang R, Godeswar R, Laksmi R, Talwar KK. Low-density lipoprotein cholesterol estimation by a new formula in Indian population. *Int J Cardiol* 2005;102:117-20.
6. Puavilai W, Laoragpongse D. Is calculated LDL-C by using the new modified Friedewald equation better than the standard Friedewald equation? *J Med Assoc Thai* 2004;87(6):589-93.
7. Chen Y, Zhang X, Pan B, Jin X, Yao H, Chen B, et al. A modified formula for calculating low-density lipoprotein cholesterol values. *Lipids Health Dis* 2010;9:52.
8. Vujovic A, Kotur-Stevuljevic J, Spasic S, Bujisic N, Martinovic J, Vujovic N, et al. Evaluation of different formulas for LDL-C calculation. *Lipids Health Dis* 2010;9:27.
9. Kannan S, Mahadevan S, Ramji B, Jayapaul M, Kumaravel V. LDL-cholesterol: Friedewald calculated versus direct measurement-study from a large Indian laboratory database. *Indian J Endocrinol Metab* 2014;18(4): 502-4.
10. Sridevi V, Anand V, Mahendrappa SK. Comparison of Friedewald's and Anandaraja's formula with direct estimation of low-density lipoprotein cholesterol in Shivamogga population. *IAIM* 2016;3(7):120-31.
11. Westgard QC. RCPA Quality Requirements – Westgard [Internet]. 2020 [cited 2021 May 10]. Available from: <http://www.westgard.com/rcpa-biochemistry.htm>