

รายงานความก้าวหน้าของโครงการวิจัยรอบระยะเวลา 12 เดือน

ผลของการออกกำลังกายและการบริโภคอาหารต่อการเกิดโรคสมองเสื่อม โรคไตเรื้อรัง โรคเบาหวาน และโรคหัวใจและหลอดเลือดในประชากรไทยในจังหวัดอุบลราชธานี

Impact of physical activity and diet on the development of dementia, chronic kidney disease, diabetes and cardiovascular disease in a Thai general population in Ubon Ratchathani

(เลขที่ข้อตกลง สวรส. 57-119)

โดย ศ.นพ.ประเสริฐ บุญเกิด และคณะ



แผนงานวิจัย ผลของการออกกำลังกายและการบริโภคอาหารต่อการเกิดโรคสมองเสื่อม โรคไตเรื้อรัง
โรคเบาหวาน และโรคหัวใจและหลอดเลือดในประชากรไทยในจังหวัดอุบลราชธานี

Impact of physical activity and diet on the development of dementia, chronic kidney disease, diabetes and cardiovascular disease in a Thai general population in Ubon Ratchathani (เลขที่ข้อตกลง สวรส. 57-119)

ชื่อโครงการวิจัยย่อยภายใต้แผนงานวิจัย

โครงการที่ 1 การศึกษาอุบัติการณ์และปัจจัยที่สัมพันธ์กับโรคสมองเสื่อม โรคไตวายเรื้อรัง โรคเบาหวาน และหัวใจและหลอดเลือดในประชากรไทยในจังหวัดอุบลราชธานี โดยใช้ข้อมูลจากการตรวจสุขภาพประจำปีและเวชระเบียน (Incidence and factors associated with dementia, chronic kidney disease, diabetes and cardiovascular diseases in an adult Thai population in Ubon Ratchathani: data from annual health examinations and medical records)

โครงการที่ 2 ผลของการปรับเปลี่ยนกิจกรรมทางกายและอาหาร ต่อการป้องกันการเกิดโรคสมองเสื่อม โรคไตเรื้อรัง โรคเบาหวาน และโรคหัวใจและหลอดเลือดในประชากรไทยในจังหวัดอุบลราชธานี: Cluster randomised controlled trial (Impact of physical activity and dietary interventions on prevention of dementia, chronic kidney disease, diabetes and cardiovascular disease in a Thai general population in Ubon Ratchathani: cluster randomized controlled trial)

บทคัดย่อภาษาอังกฤษ

Project 1 Incidence and factors associated with dementia, chronic kidney disease, diabetes and cardiovascular diseases in an adult Thai population in Ubon Ratchathani: data from annual health examinations and medical records

Background: No evidence exists to describe the incidence of dementia, chronic kidney disease and stroke in a Thai general population. There is no evidence to examine risk factors for dementia in a Thai general population. Although some previous studies have reportedly investigated the incidence of cardiovascular disease (CVD) and diabetes, they were mainly done in worker cohorts, such as the EGAT cohort (70% of the cohort being males), which may not be a good representative of a general Thai population. Finally, there has never been a population-specific risk score for stroke prediction and no evidence on its potential use in the modern and contemporary Thai population.

Objectives: 1. To examine the incidence of physician-diagnosed dementia, diabetes, cardiovascular disease and chronic kidney disease in a Thai general population
2. To identify factors associated with the risk of developing dementia in a Thai general population
3. To develop and validate the stroke risk score in a Thai general population

Methods: Data on 768,002 men and women participating in the Health Check Ubon Ratchathani Project in 2006-7 were merged with diagnostic information from hospital's electronic medical records in the following 5 years (2006-2012). Using a retrospective cohort study design, we examined the cumulative incidence and incidence rate of dementia, chronic kidney disease, diabetes and CVD, including stroke and coronary heart disease, over 5 years. We also examine factors associated with the risk of developing dementia and cardiovascular disease using multivariate cox proportional hazard regression. Lastly, we developed a simple stroke risk score in a first half of this Thai general population (Derivation cohort), using Cox regression and computed 5-year probability of stroke. We tested the risk score in the second half (Validation cohort) using discrimination (area under the receiver operating characteristic curve, aROC), calibration (Hosmer-Lemeshow chi-square statistic), the goodness of fit after cox regression (Gronnesby and Borgan test) and global model fits (Bayesian information criteria, BIC; and Akaike information criteria, AIC).

Results: From 761, 935 individuals free of physician-diagnosed dementia, 519 developed dementia from 2006 to 2012), the cumulative incidence of 0.068% over 5 years. Over a total time at risk of 4,407,201 years, the incidence rate of dementia was 0.12 (95%CI 0.11-0.13) per 1,000 person-years. Factors independently associated with the development of dementia were increasing age, diabetes and lack of physical exercise. The incidence of diabetes was 2.20% over 5 years, accounting for an annual incidence of 0.44%. The incidence rate of coronary heart disease was 0.62 (0.60-0.64) per 1,000 person-years. The cumulative incidence of stroke was 0.55% over 5 years. Over a median

follow-up of 5.80 (interquartile range 5.61 – 5.94) years, with a total time at risk of 4,394,138 years, 4,151 individuals newly developed stroke. The incidence rate of stroke was 0.94 (0.92-0.97) per 1,000 person-years. A simple stroke risk score was developed and validated. The stroke risk score was as follows:

$$\begin{aligned} \text{Stroke risk score} = & 0.0584 \times \text{Age (years)} + 0.4538 \times \text{sex (Male=1)} + 0.0040 \times \text{SBP (mmHg)} + \\ & 0.2886 \times \text{Hypertension (present=1)} + 0.5214 \times \text{Diabetes (present=1)} + 0.0266 \times \text{BMI (kg/m}^2\text{)} \\ & - 0.0039 \times \text{exercise (if exercise 1-2 days/week)} \mid -0.2827 \times \text{exercise (if exercise 3-5} \\ & \text{days/week)} \mid -0.3179 \times \text{exercise (if exercise >5 days/week)} \end{aligned}$$

The 5-year probability of stroke was calculated using the following equation:

$$\text{The 5-year probability of stroke} = 1 - \frac{\text{EXP(Risk Score - 3.803808)}}{0.9936}$$

The risk score had a good discriminatory ability (aROC = 0.761). It was poorly calibrated, with overestimation of risk of 56%. The global model fits were moderate. Analyses on the incidence of chronic kidney disease has not been completed

Discussion: In this Thai general population of Ubon Ratchathani, the incidence of dementia was modest and its independent risk factors included increasing age, male sex and lack of physical exercise. The dementia incidence was significantly lower than that of Western countries. The incidence of diabetes was relatively low compared to that of Thai worker cohorts reported in previous studies. This might be due to the difference in diagnostic methods and populations studied. The incidence of stroke was comparable with that of White and Asian populations. The simple stroke risk score using simple and routine risk factor data was developed and it performed satisfactorily well in predicting stroke over 5 years in this general population. Development of a biochemical-based stroke risk score and application in practice via paper-based or online use merits further investigation. This is among the first to examine the incidence of these cardiometabolic diseases and their potential risk factors in a Thai population.

Future plan: To complete the investigation on the incidence and progression rates of chronic kidney disease and the development of biochemical-based stroke risk score and its online version.

Project 2 Impact of physical activity and dietary interventions on prevention of dementia, chronic kidney disease, diabetes and cardiovascular disease in a Thai general population in Ubon Ratchathani: cluster randomized controlled trial

Background: Dementia, diabetes, chronic kidney disease and cardiovascular disease (CVD) share common pathophysiology, possibly through metabolic stress. Multifactorial individual-level interventions including lifestyle modification have been reported to reduce risk of diabetes and CVD, mainly in high risk population and many done in clinic settings. Attempts to prevent dementia / Alzheimer's disease (drugs and supplements) in individuals have not been successful. Little evidence exists to describe the effect of community-based lifestyle interventions on risk of dementia and such NCDs in intermediate risk middle-age and elderly populations.

Objectives: To study the clinical and economic impact of lifestyle modification program on the risk of developing dementia, diabetes, chronic kidney disease and CVD in a cluster randomized controlled trial

Methods: This is a cluster randomized controlled trial to compare the development of dementia, diabetes, chronic kidney disease and CVD over 10 years between 30 villages which receive specially designed lifestyle modification program (Intervention group) and 30 villages which receive health promotion in normal practice and settings (Control group). Villages were selected using multistage stratified random sampling from 25 districts of Ubon Ratchathani. Men and women aged 45-75 years without the above diseases are to be invited. A sample size of 4,000 individuals is required to attend screening at baseline to assure 3,600 individuals enrolled in the study (1,800 individuals in Intervention and Control groups). Main interventions to enhance physical activity and healthy diet were developed and tested before enrollment of participants. Physical activity and dietary interventions will be given in the Intervention group for 3 years. Primary outcome is incident dementia at 10 years. Secondary outcomes include incident diabetes, cardiovascular disease, chronic kidney disease and mortality, which to be assessed at different time points. Tertiary outcomes include cardiovascular risk factors and health behaviours assessed at 1 year after the start of intervention program. Intention-to-treat data analysis is planned.

Results: Ethical approval from Sanpasitthiprasong Hospital and Ministry of Public Health's ethical committees was granted in June 2015. 15 districts were randomly selected from 25 districts of Ubon Ratchathani, stratified by levels of income per capita. Four sub-districts (Tambon) were randomly selected from each district, and one village was randomly selected from all villages in the catchment area of each sub-district (also local health office), resulting in a total of 60 villages selected. Development and testing of interventions and related tools were completed. Physical activity intervention is comprised of assessment and brief individual-tailored counseling using a newly developed interactive program of the Thai version of the Global Physical Activity Questionnaire

(Interactive GPAQ or iACTive), group counseling, knowledge management and creation of platform for discussion and planned solution by community, leaders and local administrative organization to promote physical activity. Dietary intervention include assessment and brief individual-tailored counseling using the newly developed Dietary Assessment Scanning Calculator (DISC), group counseling, knowledge management and creation of platform for discussion and planned solution by community, leaders and local administrative organization to promote healthy diet. The Interactive GPAQ and DISC were piloted in a sample of 20-30 health care officers and health volunteers in April, August and November 2015. Following corresponding adjustment, the two tools showed satisfactory test results and are ready to be used. Training and certifying key research assistant team from 60 villages, which included 60 health care officers, 120 health volunteers and 60 community leaders, were completed in January and February 2016. Enrolment will start on 1st March 2016, and it is to take 12 weeks to enroll 4,000 participants from 60 villages.

Discussion: Albeit some delay, key milestones in selecting participating villages, preparing research tools for assessment and interventions, training of research staff were reached. In effect, the enrolment of participants has been delayed from the planned schedule. Main obstacles included ethical approval and time-consuming development and testing of context-specific research tools. Innovation on strategy to assess and counsel individuals about their physical activity and healthy diet though the interactive GPAQ and DISC has been made.

Future plan: To start enrolment of participants and complete baseline assessment within 12 weeks from March to June 2016, followed by planned interventions.

บทสรุปเพื่อการสื่อสารสู่สาธารณะ

ผลการศึกษาเบื้องต้นในระยะเวลา 1 ปี ของงานวิจัยนี้ แสดงให้เห็นว่า อุบัติการณ์หรืออัตราการเกิดของโรคสมองเสื่อมในประชากรไทยนั้นมีค่าค่อนข้างต่ำกว่าในประชากรในประเทศตะวันตก อย่างไรก็ตามพบว่า อุบัติการณ์ของโรคสมองเสื่อมสูงขึ้นตามอายุ นั่นคือยิ่งอายุมาก ความเสี่ยงในการเกิดโรครยิ่งสูง ผู้ที่เป็นโรคเบาหวานมีความเสี่ยงในการเกิดโรคสมองเสื่อมมากกว่าผู้ที่ไม่เป็นเบาหวาน และพบว่าการออกกำลังกายสม่ำเสมอมากกว่า 3-5 วันต่อสัปดาห์จะช่วยลดความเสี่ยงของการเกิดโรคสมองเสื่อม นอกจากนี้งานวิจัยนี้ยังพบว่าในประชากรทั่วไปในพื้นที่กิ่งเมืองกิ่งชนบทของจังหวัดอุบลราชธานีมีอุบัติการณ์การเกิดโรคเบาหวานต่ำกว่าในประชากรกลุ่มวัยทำงานในการศึกษาก่อนหน้านี้ในประชากรไทย ผลการศึกษาอุบัติการณ์ของโรคหลอดเลือดหัวใจ และโรคหลอดเลือดสมองหรืออัมพฤกษ์อัมพาตในประชากรไทยในจังหวัดอุบลราชธานีมีค่าใกล้เคียงกับข้อมูลในประเทศตะวันตก และพบว่ามีปัจจัยหลายอย่างที่พบว่าสัมพันธ์กับความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองที่เพิ่มขึ้น ปัจจัยเหล่านั้นได้แก่ อายุที่มากขึ้น เพศชาย โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง ระดับความดันโลหิต ระดับดัชนีมวลกาย และการออกกำลังกายที่ไม่เพียงพอ จากข้อมูลดังกล่าว ผู้วิจัยได้พัฒนาเครื่องมือทำนายความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง ซึ่งประชาชนทั่วไปสามารถใช้ข้อมูลที่หาได้ง่ายไปใช้ในการคำนวณว่า โอกาสที่ตนเองจะเกิดโรคหลอดเลือดสมองในอนาคตใน 5 ปีข้างหน้าคิดเป็นร้อยละเท่าไร ซึ่งน่าจะเป็นประโยชน์ในการทราบว่าตนเองนั้นเป็นกลุ่มเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคหรือไม่ และอาจช่วยส่งเสริมให้มีการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมสุขภาพเพื่อลดความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองต่อไป ขณะนี้ทีมผู้วิจัยกำลังอยู่ระหว่างการพัฒนาให้เครื่องมือทำนายความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองดังกล่าวสามารถเข้าถึงและใช้ได้บนอินเทอร์เน็ตได้อีกด้วย

จากกระบวนการวิจัยในการศึกษาผลของการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมสุขภาพต่อการป้องกันการเกิดโรคสมองเสื่อม โรคเบาหวาน และโรคหัวใจและหลอดเลือด ทีมผู้วิจัยได้พัฒนาเครื่องมือในการประเมินและให้คำแนะนำที่จำเพาะกับแต่ละบุคคลเกี่ยวกับการบริโภคอาหารที่เหมาะสม ที่เรียกว่า My DISC ซึ่งพัฒนาเป็นโปรแกรมบนอินเทอร์เน็ต ซึ่งนักโภชนาการหรือเจ้าหน้าที่สาธารณสุขสามารถใช้เพื่อประเมินการบริโภคอาหารของประชาชนได้อย่างถูกต้อง และสามารถใช้ในการให้คำแนะนำที่จำเพาะกับประชากรแต่ละคนได้ทันที นอกจากนี้ ทีมผู้วิจัยยังได้พัฒนาพัฒนาเครื่องมือในการประเมินและให้คำแนะนำที่จำเพาะกับแต่ละบุคคลเกี่ยวกับกิจกรรมทางกาย รวมถึงการออกกำลังกายที่เหมาะสม ที่เรียกว่า Thai Interactive GPAQ หรือ iACTIVE ซึ่งพัฒนาเป็นโปรแกรมบนอินเทอร์เน็ต ซึ่งแพทย์ เจ้าหน้าที่สาธารณสุขหรือประชากรทั่วไปสามารถใช้เพื่อประเมินระดับกิจกรรมทางกาย และบอกได้ว่ามีระดับกิจกรรมทางกายที่เพียงพอหรือไม่ และโปรแกรมยังสามารถใช้ช่วยในการให้คำแนะนำที่จำเพาะกับแต่ละคนได้ทันที ว่ามีทางเลือกในการปรับเปลี่ยนกิจกรรมทางกายหรือออกกำลังกายเพิ่มขึ้นอย่างไรบ้าง ซึ่งน่าจะช่วยในการส่งเสริมให้ประชาชนทราบและสามารถปรับเปลี่ยนพฤติกรรมเพื่อให้มีกิจกรรมทางกายที่เพียงพอได้

4. เครื่องมือทำนายความเสี่ยงของโรคหลอดเลือดสมอง

4.1 พัฒนาและทดสอบเครื่องมือทำนายความเสี่ยงโรคหลอดเลือดสมองอย่างง่าย (Simple stroke risk score)

สำหรับการพัฒนาและทดสอบเครื่องมือทำนายความเสี่ยงโรคหลอดเลือดสมองอย่างง่าย (Simple stroke risk score) นั้น คือการพัฒนาและทดสอบเครื่องมือทำนายความเสี่ยงโรคหลอดเลือดสมอง โดยใช้ตัวแปรอย่างง่ายจากการซักประวัติ ตรวจร่างกาย ไม่รวมผลการตรวจทางชีวเคมี โดยผู้วิจัยได้ดำเนินการพัฒนาและทดสอบในอาสาสมัครประชากรที่อายุมากกว่า 30 ปีขึ้นไป จำนวน 529,837 คน เมื่อพิจารณาตัดผู้ที่มีข้อมูลปัจจัยต่างๆ คือ อายุ เพศ การสูบบุหรี่ การดื่มแอลกอฮอล์ การออกกำลังกาย การบริโภคอาหารเค็มจัด การบริโภคอาหารหวานจัด ความดันโลหิตซิสโตลิก ระดับดัชนีมวลกาย และเส้นวัดรอบเอว จำนวน 46,552 คน เหลืออาสาสมัครประชากรศึกษาสุดท้ายจำนวน 483,285 คน

จากอาสาสมัครที่มีข้อมูลครบถ้วนที่ไม่มีโรคหลอดเลือดสมอง ณ เวลาเริ่มต้น 483,285 คน มีผู้ป่วยใหม่โรคหลอดเลือดสมองจำนวน 3,799 คน ตลอดช่วงระยะเวลาการติดตามเฉลี่ย 5.77 (SD 0.30) ปี และมีค่ามัธยฐานช่วงระยะเวลาการติดตามเท่ากับ 5.80 (interquartile range 5.61 – 5.94) โดยคิดเป็นอุบัติการณ์สะสมเท่ากับ **0.79%** ค่าอัตราอุบัติการณ์ (Incidence rate) ของโรคหลอดเลือดสมอง ตลอดช่วงระยะเวลาการติดตามรวมทั้งหมด (Total time at risk) 2,787,411 person-years มีผู้ป่วยใหม่ 3,799 คน คิดเป็น **อัตราอุบัติการณ์ 1.36 (95%CI 1.32-1.41) per 1,000 person-years**

ในการวิเคราะห์ผลในการการพัฒนาและทดสอบเครื่องมือทำนายความเสี่ยงโรคหลอดเลือดสมองนั้น ผู้วิจัยได้ทำการสุ่มแยกครั้งอาสาสมัครเป็น 2 กลุ่มจำนวนเท่าๆ กัน โดยพัฒนาเครื่องมือทำนายความเสี่ยงโรคหลอดเลือดสมองในกลุ่มครั้งแรก (Derivation หรือ Development cohort) 241,643 คน และทดสอบเครื่องมือทำนายความเสี่ยงโรคหลอดเลือดสมองในกลุ่มครึ่งหลัง (Validation cohort) 241,642 คน โดยพบว่าทั้งสอง cohorts มีลักษณะทั่วไปลักษณะปัจจัยเสี่ยงทางเมตาบอลิก พฤติกรรมสุขภาพ และผลการตรวจทางชีวเคมีเหมือนกัน ยกเว้นเพียงปัจจัยเดียวที่ต่างกัน คือ ระดับดัชนีมวลกาย ที่กลุ่ม validation cohort มีค่าเฉลี่ย BMI สูงกว่า Derivation cohort เล็กน้อย ดังแสดงในตารางที่ 10 และ 11

ตารางที่ 10 แสดงลักษณะของประชากรใน Development และ Validation cohort ในการศึกษาเพื่อพัฒนาและทดสอบเครื่องมือทำนายความเสี่ยงโรคหลอดเลือดสมองอย่างง่าย (Simple stroke risk score)

ลักษณะประชากร	Derivation cohort (241,643 คน)	Validation cohort (241,642 คน)	p-value
Male sex, n (%)	115,403 (47.8)	114,849 (47.5)	0.111
Mean age, years (SD)	48.7 (13.7)	48.6 (13.7)	0.399
Age group, n (%)			
30.0-44.9 years	112,847 (46.7)	112,926 (46.7)	0.489
45.0-59.9 years	77,726 (32.2)	77,609 (32.1)	
60.0-74.9 years	37,393 (15.5)	37,634 (15.6)	
≥ 75.0 years	13,677 (5.7)	13,473 (5.6)	
Mean systolic BP, mmHg (SD)	119.2 (13.1)	119.2 (13.1)	0.353
Hypertension Classification, no (%)			
Normal	80,553 (33.3)	80,797 (33.4)	0.279
Pre-hypertension	128,368 (53.1)	127,789 (52.9)	
Stage 1 hypertension	27,182 (11.3)	27,393 (11.3)	
Stage 2 hypertension	5,538 (2.3)	5,661 (2.3)	
Mean BMI, kg/m ² (SD)	22.67 (3.17)	22.70 (3.20)	0.011
BMI category, no (%)			
15.0-19.9 kg/m ²	42,753 (17.7)	42,716 (17.7)	0.538
20.0-24.9 kg/m ²	154,778 (64.0)	154,516 (63.9)	
25.0+ kg/m ²	44,112 (18.3)	44,410 (18.4)	
Mean waist circumference, cm (SD)	76.9 (8.4)	77.0 (8.5)	0.210
Hypertension, n (%)	35,792 (14.8)	36,102 (14.9)	0.210
Diabetes, no (%)	11,692 (4.8)	11,672 (4.8)	0.894
Obesity, no (%)	44,112 (18.3)	44,410 (18.4)	0.267
Central obesity, no (%)	43,533 (18.0)	43,805 (18.1)	0.309
Fasting blood sugar*, mg% (SD)	92.5 (21.3)	92.5 (21.3)	0.644
Total cholesterol [†] , mg% (SD)	156.6 (35.8)	156.7 (35.9)	0.393

* เป็นค่าเฉลี่ยของอาสาสมัครที่มีผล Fasting blood sugar จำนวน 175,073 คน

[†] เป็นค่าเฉลี่ยของอาสาสมัครที่มีผล Total cholesterol จำนวน 145,215 คน

หมายเหตุ Hypertension classification แบ่งตามแนวทาง JNC8 Obesity คือ ค่าดัชนีมวลกาย (body mass index) มากกว่า 25 kg/m² เกณฑ์การวินิจฉัย Central obesity คือ เพศชายมีเส้นรอบเอวมากกว่า 90 เซนติเมตร และเพศหญิงมีเส้นรอบเอวมากกว่า 80 เซนติเมตร Diabetes และ Hypertension รวมคนที่รายงานว่าเป็นโรคอยู่เดิมด้วย

ตารางที่ 11 ลักษณะพฤติกรรมสุขภาพของประชากรใน Development และ Validation cohort ในการศึกษา เพื่อพัฒนาและทดสอบเครื่องมือทำนายความเสี่ยงโรคหลอดเลือดสมองอย่างง่าย (Simple stroke risk score)

ลักษณะประชากร	Derivation cohort (241,643 คน)	Validation cohort (241,642 คน)	p-value
Smoking, n (%)			
Never	209,421 (86.7)	209,460 (86.7)	0.986
Occasionally	16,786 (6.9)	16,764 (6.9)	
Regularly	15,436 (6.4)	15,418 (6.4)	
Alcohol drinking, n (%)			
Never	182,971 (75.7)	182,889 (75.7)	0.981
Rarely	50,258 (20.8)	50,343 (20.8)	
1-2 times/month	4,996 (2.1)	5,040 (2.1)	
1-2 times/week	1,787 (0.7)	1,750 (0.7)	
3-4 times/week	1,020 (0.4)	1,009 (0.4)	
drink every day	611 (0.3)	611 (0.3)	
Consider themselves consuming high-salt diet*, n (%)			
Yes	236,224 (97.8)	236,155 (97.8)	0.510
No	5,419 (2.2)	5,487 (2.3)	
Consider themselves consuming high-sugar diet [†] , n (%)			
Yes	237,316 (98.2)	237,251 (98.2)	0.489
No	4,327 (1.8)	4,391 (1.8)	
Physical exercise, n (%)			
no exercise	50,887 (21.1)	50,802 (21.0)	0.712
1-2 days/week	35,561 (14.7)	35,513 (14.7)	
3-5 days/week	132,814 (55.0)	132,711 (54.9)	
>5 days/week	22,381 (9.3)	22,616 (9.4)	

* คำตอบของอาสาสมัครต่อข้อความที่ว่า “คุณคิดว่า คุณเป็นคนบริโภคอาหารเค็มจัดหรือไม่?”

[†] คำตอบของอาสาสมัครต่อข้อความที่ว่า “คุณคิดว่า คุณเป็นคนบริโภคอาหารหวานจัดหรือไม่?”

4.1.1 การพัฒนาเครื่องมือทำนายความเสี่ยงการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอย่างง่าย

การพัฒนาเครื่องมือทำนายความเสี่ยงการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอย่างง่าย (Simple stroke risk score) ใน Derivation cohort นั้น โดยมีขั้นตอนการดำเนินการดังต่อไปนี้

ขั้นที่ 1 ศึกษาความสัมพันธ์ของปัจจัยต่างๆ (Potential covariates) กับการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง โดย Univariate และ Multivariate Cox proportional hazard regression เพื่อศึกษาหาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง หลังการควบคุมอิทธิพลของปัจจัยเสี่ยงต่างๆ โดยกำหนดปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคหลอดเลือดสมองจากขั้นตอน Univariate Cox proportional hazard regression ที่ค่า $p < 0.1$ จะได้รับการนำไปหาความสัมพันธ์กับการเกิดโรคหลอดเลือดสมองในขั้นตอน Multivariate Cox proportional hazard regression ซึ่งจะให้ค่าสัมประสิทธิ์ความสัมพันธ์ (β -coefficients) และ Hazard ratio พร้อมค่า 95% confidence intervals

ขั้นที่ 2 เลือกสมการที่ดีที่สุด หรือ preferable model จากสมการหรือ model ทางเลือกต่างๆ โดยพิจารณาเปรียบเทียบค่าตัวชี้วัดความสามารถในการทำนาย (Measures of predictive ability) ต่างๆ ได้แก่ discrimination (ค่า area under the receiver operating characteristic curve , aROC), calibration (Hosmer-Lemeshow chi-square statistic), the goodness of fit after cox regression (Gronnesby and Borgan test) และค่า global model fits (Bayesian information criteria, BIC; and Akaike information criteria, AIC) นอกจากนี้เพื่อศึกษาผลของการใช้แต่ละสมการทำนายความเสี่ยงในเวชปฏิบัติ ผู้วิจัยยังทำการศึกษาค่า Net reclassification improvement หรือ NRI ระหว่างโมเดลต่างๆ ด้วย

ขั้นที่ 3 นำค่าสัมประสิทธิ์ความสัมพันธ์ (β -coefficients) ของปัจจัยที่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติใน Multivariate Cox proportional hazard regression มาพัฒนาสมการทำนายการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง Risk score โดยเบื้องต้นใช้ β -coefficients เป็นตัวคูณในสมการทำนายความเสี่ยงการเกิดโรคหลอดเลือดสมองดังตัวอย่างสมการด้านล่างนี้

$$\text{Risk score} = (X_1 \times \beta_1) + (X_2 \times \beta_2), \dots, + (X_p \times \beta_p)$$

เมื่อ X_1, X_2, \dots, X_p คือค่าปัจจัย ณ baseline ที่สัมพันธ์กับการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง หรือปัจจัยทำนาย (predictors) และ $\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_p$ คือค่าสัมประสิทธิ์ความสัมพันธ์ (estimated coefficients) สำหรับปัจจัยทำนายลำดับที่ 1 ถึง p

และใช้เทคนิคที่ใช้ใน Framingham Study (D'Agostino RB, Sr, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008; 117: 743–753) ในการคำนวณความเสี่ยงหรือโอกาสเป็นร้อยละของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองในช่วงระยะเวลา 5 ปี (5-year stroke probability) ซึ่งสามารถคำนวณได้รูปแบบดังนี้

$$\text{The probability of stroke over } j \text{ years} = 1 - S(j)^{\text{EXP}(\text{Risk Score} - \text{Mean of the Risk Score})}$$

เมื่อ $S(j)$ คือค่า survival function ในช่วง j ปี กรณีที่ค่า risk score เท่ากับค่าเฉลี่ยของ risk scores ในประชากรทั้งหมด

ผลการศึกษาอุบัติการณ์ของโรคหลอดเลือดสมองใน Derivation cohort พบว่า ตลอดช่วงมัธยฐานเวลาการติดตาม 5.80 ปี คิดเป็นระยะ time at risk เท่ากับ 1,393,990 person-years มีผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองรายใหม่เกิดขึ้น 1,884 ราย คิดเป็นอัตราอุบัติการณ์ 1.35 (95%CI 1.29-1.41) per 1,000 person-years

จากการศึกษาหาความสัมพันธ์ โดยการวิเคราะห์หาค่า hazard ratio และ β -coefficients พร้อมค่า 95% confidence intervals ทั้งใน Univariate และ Multivariate Cox proportional hazard regression พบว่า ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ อายุ เพศ ความดันโลหิตซิสโตลิก โรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน ระดับดัชนีมวลกาย และระดับการออกกำลังกาย (ตารางที่ 12) โดยสามารถสร้างสมการทำนายความเสี่ยงการเกิดโรคหลอดเลือดสมองได้ดังนี้

$$\begin{aligned} \text{Stroke risk score} = & 0.0584 \times \text{Age (years)} + 0.4538 \times \text{sex (Male=1)} + 0.0040 \times \text{SBP (mmHg)} + \\ & 0.2886 \times \text{Hypertension (present=1)} + 0.5214 \times \text{Diabetes (present=1)} + 0.0266 \times \text{BMI (kg/m}^2\text{)} - \\ & 0.0039 \times \text{exercise (if exercise 1-2 days/week)} - 0.2827 \times \text{exercise (if exercise 3-5 days/week)} - \\ & -0.3179 \times \text{exercise (if exercise >5 days/week)} \end{aligned}$$

ข้อมูลจากประชากรใน Derivation cohort พบค่า survival ที่เวลา 5 ปี เท่ากับ 0.9936 และเฉลี่ยของ Stroke risk score เท่ากับ 3.803808 ดังนั้นสามารถคำนวณความเสี่ยงหรือโอกาสของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองในช่วงระยะเวลา 5 ปี (5-year stroke probability) ได้ดังสมการข้างล่างนี้

$$\text{The 5-year probability of stroke} = 1 - 0.9936^{\text{EXP}(\text{Risk Score} - 3.803808)}$$

โดยผลการทดสอบความสามารถในการทำนายหรือ predictive ability ของ stroke risk score นี้แสดงให้เห็นว่า Simple stroke risk score ที่พัฒนาขึ้นมา มีประสิทธิภาพในการทำนายการเกิดโรคหลอดเลือดสมองได้ดี คือ stroke risk score นี้มีอำนาจในการแยกแยะระหว่างผู้ที่เกิดกับผู้ที่จะไม่เกิดโรคหลอดเลือดสมองได้อยู่ในระดับดี (Discriminatory ability) ซึ่งแสดงโดย ค่า aROC เท่ากับ 0.761 (0.749-0.774) โดยพบว่า stroke risk score ที่พัฒนาขึ้นมาใหม่นี้จะประเมินค่าความเสี่ยงของเกิดโรคหลอดเลือดสมองเกินจากความเป็นจริง (Overestimation of risk) ประมาณ 56% (1.06% vs. 0.68% ใน 5 ปี) โดยจะมีการประเมินค่าความเสี่ยงของเกิดโรคหลอดเลือดสมองเกินจากความเป็นจริงมากที่สุดในกลุ่มที่ค่าความเสี่ยงต่อการเกิดโรคสูง (Top quintile of the risk score) แสดงโดย Hosmer-Lemeshow Chi-square ที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งหมายถึง poor goodness of model fit อย่างไรก็ตาม Hosmer-Lemeshow Chi-square เป็นสถิติที่คำนวณอยู่บนหลักของการทำ Logistic regression จึงเป็นสถิติที่มี bias ในกรณีการศึกษาหาความเสี่ยงที่พิจารณาเรื่องของ time at risk โดยใช้ Cox proportional

hazard regression ด้วยข้อจำกัดดังกล่าว ผู้วิจัยจึงได้แสดงสถิติที่ได้จาก Gronnesby and Borgan test ซึ่งเป็นสถิติที่แสดง goodness of fit หลังจากการทำ Cox regression ซึ่งพิจารณาเรื่องของการ censoring over time ด้วย อย่างไรก็ตาม ด้วยค่า Gronnesby and Borgan chi-2 ที่นัยสำคัญทางสถิติ จึงแสดงว่า stroke risk score นี้มี goodness of model fit ไม่ค่อยดีนัก (ตารางที่ 13)

นอกจากนี้ผู้วิจัยได้ศึกษาค่า Global model fits ซึ่งแสดงผลโดยค่า Bayesian information criteria (BIC) และ Akaike information criteria (AIC) ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับสมการตัวเลือกอื่นแล้วพบว่ามี goodness of fit ที่ดีกว่า โดยที่มีความซับซ้อน (Model complexity) ไม่มากนัก

4.1.2 การทดสอบเครื่องมือทำนายความเสี่ยงการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอย่างง่าย

การทดสอบเครื่องมือทำนายความเสี่ยงการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอย่างง่าย (Simple stroke risk score) ในกลุ่มประชากรอีกครั้งหนึ่งคือ Derivation cohort โดยมีการวิเคราะห์หาค่าค่าตัวชี้วัดความสามารถในการทำนายของสมการได้ นอกจากนี้จะทำการศึกษาค่า sensitivity, specificity, positive/negative predictive values, false positive และ false negative สำหรับจุดตัดต่างๆ ของค่า risk score ด้วย

ผลการศึกษาอุบัติการณ์ของโรคหลอดเลือดสมองใน Validation cohort พบว่า ตลอดช่วงมัธยฐานเวลาการติดตาม 5.80 ปี คิดเป็นระยะ time at risk ทั้งสิ้นเท่ากับ 1,393,420 person-years มีผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองรายใหม่เกิดขึ้น 1,915 ราย คิดเป็นอัตราอุบัติการณ์ 1.37 (95%CI 1.31-1.44) per 1,000 person-years

จากการนำสมการ Simple stroke risk score ที่พัฒนาขึ้นมาทดสอบประสิทธิภาพในการทำนายโรคหลอดเลือดสมองใน Validation cohort พบว่า โดยรวม Simple stroke risk score ที่พัฒนาขึ้น มีความสามารถในการแยกระหว่างผู้ที่เกิดและไม่เกิดโรคหลอดเลือดสมองในอนาคตได้ดี ซึ่งดูได้จากค่า aROC เท่ากับ 0.756 ตามที่แสดงในตารางที่ 13 โดยอาจมีการ Overestimation of risk อยู่บ้าง นอกจากนี้ผู้วิจัยได้สร้างกราฟเปรียบเทียบความเสี่ยงที่คาดคะเนจากการใช้ risk score (predicted 5-year risk of stroke) กับอัตราการเกิดโรคที่เกิดขึ้นจริงใน Validation cohort (observed 5-year risk of stroke) แยกตาม Quintile ของ stroke risk score in Validation cohort ดังรูปที่ 7 ซึ่งก็แสดงให้เห็นว่า risk score ที่พัฒนาขึ้นใหม่นี้มีการ Overestimation of risk อยู่บ้าง นำไปสู่ข้อเสนอนี้ว่า การจะนำ Simple stroke risk score นี้ไปใช้จะต้องทำการปรับ Calibration ก่อน โดยเฉพาะในประชากรที่มีระดับความเสี่ยงพื้นฐานในการเกิดโรคหลอดเลือดสมองแตกต่างไปจากประชากรศึกษาในจังหวัดอุบลราชธานีนี้ เมื่อพิจารณาการนำ stroke risk score ดังกล่าวมาใช้ ค่าจุดตัดที่น่าจะมี sensitivity และ specificity ค่อนข้างดี คือ ค่า risk score 4.3912 ซึ่งตรงกับค่า 5-year stroke probability เท่ากับ 1% ดังแสดงในตารางที่ 14

ตารางที่ 12 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองรายใหม่ใน Derivation cohort (N= 241,643 คน) ใน Univariate และ Multivariate Cox proportional hazard regression

ปัจจัย	Unadjusted hazard ratio (95%CI)	Adjusted hazard ratio [†] (95%CI)	β coefficients ใน Multivariate regression
Age, for every 1 years older	1.061 (1.058-1.064)*	1.057 (1.057-1.063)*	0.0584
Male vs. Female	1.422 (1.296-1.558)*	1.574 (1.436-1.725)*	0.4538
Systolic BP, for every mmHg higher	1.020 (1.018-1.023)*	1.004 (1.000-1.008)*	0.0040
Hypertension	2.108 (1.904-2.334)*	1.334 (1.167-1.527)*	0.2886
Diabetes	2.534 (2.199-2.919)*	1.684 (1.455-1.950)*	0.5214
BMI, for every 1 kg/m ² increasing	1.003 (0.989-1.018)	1.027 (1.013-1.041)*	0.0266
Physical exercise			
no exercise	1	1	0
1-2 days/week	1.002 (0.874-1.149)	0.996 (0.868-1.143)	-0.0039
3-5 days/week	0.685 (0.614-0.764)*	0.754 (0.675-0.841)*	-0.2827
>5 days/week	0.652 (0.542-0.786)*	0.728 (0.604-0.877)*	-0.3179
Waist circumference, every 1 cm	1.008 (1.003-1.013)*	not selected	
Obesity	1.093 (0.976-1.225)	not selected	
Central obesity	1.085 (0.968-1.216)	not selected	
Smoking, n (%)		not selected	
Never	1		
Occasionally	1.004 (0.839-1.202)		
Regularly	1.266 (1.071-1.197)*		
Alcohol drinking, n (%)		not selected	
Never	1		
Rarely	0.733 (0.649-0.829)*		
1-2 times/month	0.671 (0.462-0.976)*		
1-2 times/week	0.603 (0.313-1.160)		
3-4 times/week	0.815 (0.388-1.713)		
drink every day	1.364 (0.649-2.866)		
High salt diet, Yes vs. No	1.191 (0.902-1.574)	not selected	
High sugar diet, Yes vs. No	1.052 (0.757-1.463)	not selected	

* p value < 0.05, [†] adjusted for all covariates in the table

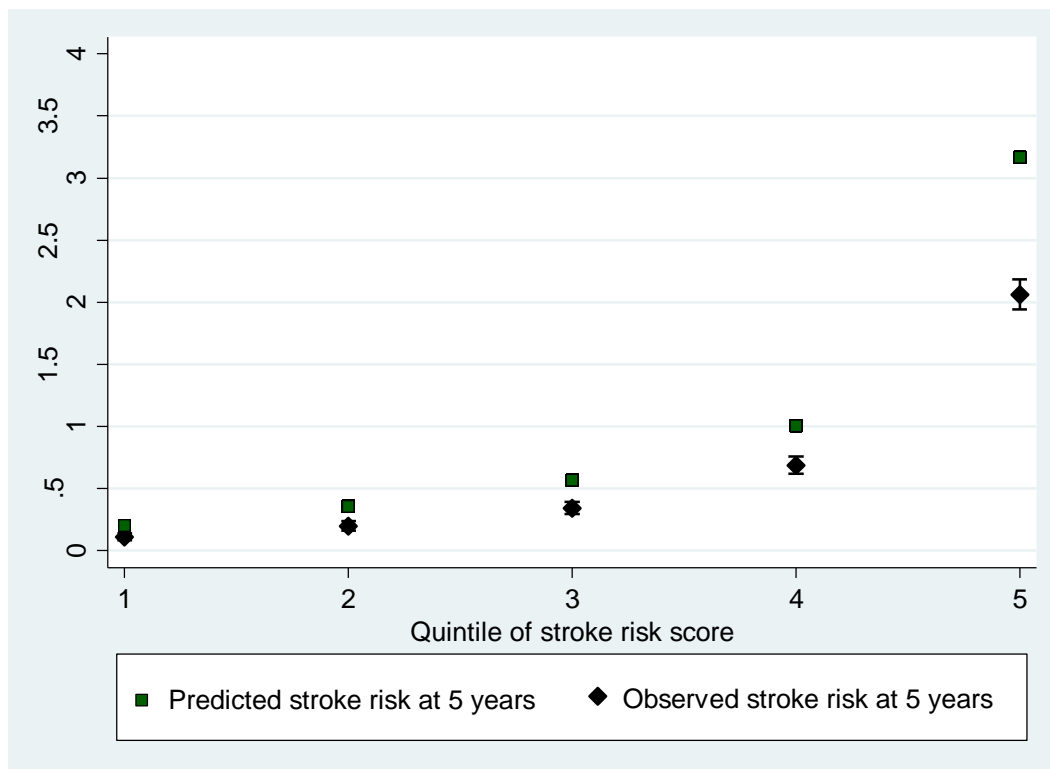
ตารางที่ 13 Predictive ability ของสมการทำนายความเสี่ยงการเกิดโรคหลอดเลือดสมองที่พึงประสงค์ (Preferable model) ใน Derivation และ Validation cohort (N=241,643 และ 241,642 คน)

Measures of predictive ability	Derivation cohort	Validation cohort
aROC	0.761 (0.749-0.774)	0.756 (0.750-0.772)
Hosmer-Lemeshow Chi-square	624.57 (p<0.001)	517.53 (p<0.001)
Gronnesby and Borgan test	969.94 (p<0.001)	701.43 (p<0.001)
Akaike information criteria (AIC) *	45,613.93	46,575.34
Bayesian information criteria (BIC) *	45,624.33	46,585.73

หมายเหตุ aROC = area under the receiver operating characteristic curve

* lower values of the AIC and BIC suggest a better model fit.

รูปที่ 7 กราฟเปรียบเทียบ predicted กับ observed 5-year risk of stroke แยกตาม Quintile ของ stroke risk score in Validation cohort (N= 241,642 คน)



ตารางที่ 14 ค่า sensitivity, specificity, positive/ negative predictive values, false positive และ false negative สำหรับจุดตัดต่างๆ ของค่า stroke risk score พร้อมค่า 5-year stroke probability และร้อยละในประชากรที่มีค่า risk score สูงกว่าจุดตัดดังกล่าว

Calculated risk score	Calculated 5-year stroke probability	Percent of the population	Sensitivity	Specificity	Positive predictive value	Positive likelihood ratio
≥3.4235	≥0.5%	80%	0.966	0.202	0.011	1.210
≥3.8962	≥0.6%	60%	0.897	0.403	0.014	1.503
≥3.8962	≥0.7%	60%	0.897	0.403	0.014	1.503
≥3.8962	≥0.8%	60%	0.897	0.403	0.014	1.503
≥4.3912	≥0.9%	40%	0.777	0.604	0.018	1.960
≥4.3912	≥1.0%	40%	0.777	0.604	0.018	1.960
≥4.3912	≥1.5%	40%	0.777	0.604	0.018	1.960
≥4.3912	≥1.6%	40%	0.777	0.604	0.018	1.960
≥5.1104	≥1.7%	20%	0.547	0.803	0.025	2.781
≥5.1104	≥1.8%	20%	0.547	0.803	0.025	2.781
≥5.1104	≥1.9%	20%	0.547	0.803	0.025	2.781
≥5.1104	≥2.0%	20%	0.547	0.803	0.025	2.781