

## คอเลสเตอรอลในเลือดกับโรคหลอดเลือดสมองชนิดตีบหรืออุดตันเฉียบพลันในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2

### Blood Cholesterol and Acute Ischemic Stroke Among Type-2 Diabetic Patients

วิศิษฐ์ ฉวีพจน์กำจร<sup>1\*</sup>, วันดี บุญราศรี<sup>2</sup>, ชุกเกียรติ วิวัฒน์วงศ์เกษม<sup>3</sup>, สุขอนธา สิริ<sup>4</sup>, วรากร เกรียงไกรศักดิ์<sup>5</sup>  
 Wisit Chaveepojnkamjorn<sup>1\*</sup>, Wandee Boonrasri<sup>2</sup>, Chukiat Viwatwongkasem<sup>3</sup>, Sukhontha Siri<sup>4</sup>,  
 Warakorn Kriengkaisakda<sup>5</sup>

Received: 11 June 2018 ; Revised : 17 October 2018 ; Accepted: 2 November 2018

#### บทคัดย่อ

การวิจัยครั้งนี้มีวัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับคอเลสเตอรอลในเลือดกับโรคหลอดเลือดสมองชนิดตีบหรืออุดตันเฉียบพลัน (acute ischemic stroke: AIS) ในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ประชากรที่ศึกษา คือ ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลพุทธโสธร จ.ฉะเชิงเทรา แบ่งออกเป็นผู้ป่วย AIS 100 ราย และผู้ที่ไม่ได้เป็นโรคดังกล่าวจำนวน 300 ราย จับคู่ตามปัจจัย เพศ อายุ ภูมิภาค และระยะเวลาที่รักษา ระหว่างปี พ.ศ. 2556-2559 โดยใช้แบบสอบถามซึ่งประกอบด้วย ส่วนที่ 1 ข้อมูลด้านประชากร และส่วนที่ 2 ข้อมูลเฉพาะ ด้านการแพทย์และคลินิก โดยทำการรวบรวม และวิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติเชิงพรรณนา และสถิติเชิงวิเคราะห์จากโปรแกรมสำเร็จรูป ผลการวิเคราะห์แบบพหุคูณดิซันนอลโลจิสติกเมื่อควบคุมตัวแปรรบกวน พบว่า กลุ่มที่มีระดับคอเลสเตอรอลรวม ระหว่าง 241-280 และสูงกว่า 280 มิลลิกรัม/เดซิลิตร เสี่ยงที่จะเป็น AIS สูงถึง 4.3 และ 7.7 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่มีระดับคอเลสเตอรอล น้อยกว่า 200 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ( $OR_{adj} = 4.3$ ,  $95\%CI = 1.4-13.7$ ;  $OR_{adj} = 7.7$ ,  $95\%CI = 1.1-57.5$ ) ฉะนั้นการเฝ้าระวังระดับคอเลสเตอรอลในเลือดในกลุ่มเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดสมอง จะต้องดำเนินการร่วมควบคู่กับการให้ความรู้ถึงการควบคุมคอเลสเตอรอลและการป้องกันโรคหลอดเลือดสมองในกลุ่มเสี่ยง เป็นมาตรการหนึ่งที่จะช่วยลดความเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดสมองลงได้ในระดับหนึ่ง

**คำสำคัญ :** คอเลสเตอรอลในเลือด โรคหลอดเลือดสมองชนิดตีบหรืออุดตันเฉียบพลัน ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2

#### Abstract

The objective of this research was to determine the relationship between blood cholesterol and acute ischemic stroke (AIS) among type-2 diabetic patients (TDP). A case-control study was conducted among TDP attending the Bhuddasothorn hospital in Chachoengsao, with 100 cases and 300 controls in 2013-2016. Cases and controls were matched by gender, age, residential area, and duration of attendance. Data were collected with a questionnaire

<sup>1</sup> รองศาสตราจารย์ ภาควิชาระบาดวิทยา คณะสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพมหานคร 10400

<sup>2</sup> นักวิชาการสาธารณสุข สำนักงานสาธารณสุขอำเภอบางปะกง จังหวัดฉะเชิงเทรา 24130

<sup>3</sup> รองศาสตราจารย์ ภาควิชาชีวสถิติ คณะสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพมหานคร 10400

<sup>4</sup> ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภาควิชาระบาดวิทยา คณะสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพมหานคร 10400

<sup>5</sup> นักวิชาการสาธารณสุข โรงพยาบาลพุทธโสธร อ.เมือง จังหวัดฉะเชิงเทรา 24000

<sup>1</sup> Assoc. Prof., Department of Epidemiology, Faculty of Public Health, Mahidol University, Bangkok 10400, Thailand.

<sup>2</sup> Public Health Scholar, Bangpakong health office, Bangpakong district, Chachoengsao 44150, Thailand.

<sup>3</sup> Assoc. Prof., Department of Biostatistics, Faculty of Public Health, Mahidol University, Bangkok 10400, Thailand.

<sup>4</sup> Asst. Prof., Department of Epidemiology, Faculty of Public Health, Mahidol University, Bangkok 10400, Thailand

<sup>5</sup> Public Health Scholar, Bhuddasothorn Hospital, Mueng district, Chachoengsao 24000, Thailand.

\* Correspondence to: Wisit Chaveepojnkamjorn, Faculty of Public Health, Mahidol University, Bangkok, Thailand, 10400.

E-mail: wisitchar@yahoo.com

comprising 2 parts: part 1 demographic characteristics, and part 2 clinical and health data. The obtained data were analyzed using descriptive statistics and analytic statistics with a computerized statistical package. Multivariable conditional logistic regression analysis, controlling for possible confounding factors, revealed that a total cholesterol of 241-280 and > 280 mg/dl increased the risk of AIS by a factor of 4.3 and 7.7 times, respectively (OR=4.3, 95%CI =1.4-13.7; OR=7.7, 95%CI =1.1-57.5). A surveillance system monitoring blood cholesterol among risk groups should be conducted in cooperation with information regarding cholesterol control and stroke prevention among TDP as an essential measure to reduce AIS risk.

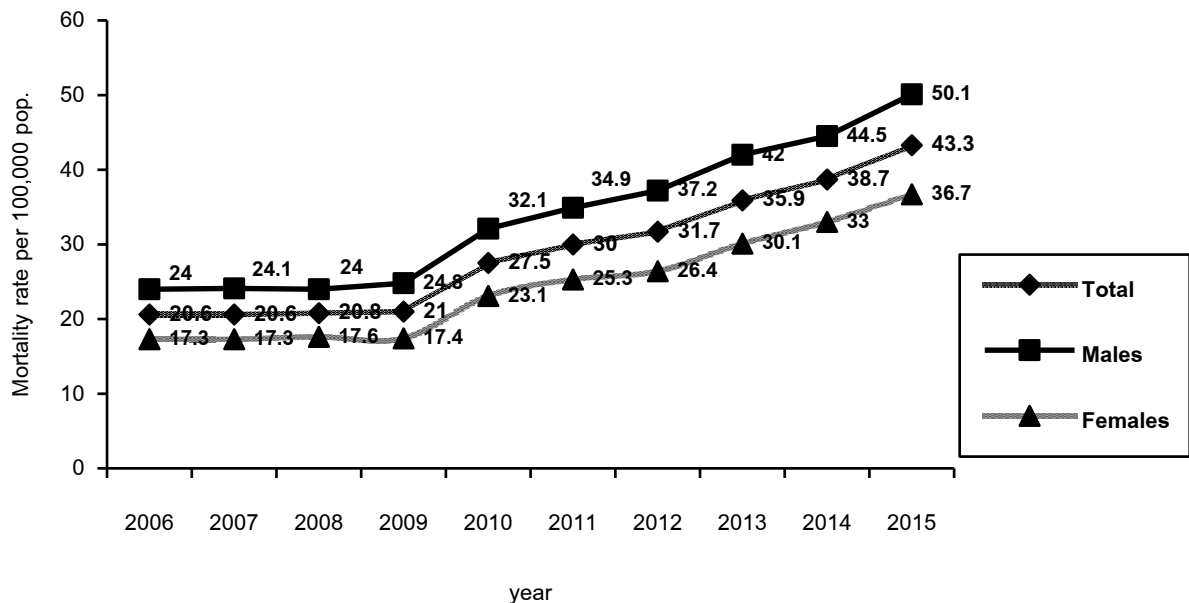
**Keywords :** Blood cholesterol, Acute ischemic stroke, Type-2 diabetic patients

**บทนำ**

โรคหลอดเลือดสมองเป็นสาเหตุการเสียชีวิตสูงสุดอันดับสอง รองจากโรคหัวใจขาดเลือด (ischemic heart disease)<sup>1,2</sup> และ คาดว่าแนวโน้มของโรคหลอดเลือดสมองจะเพิ่มภาระแก่ ครอบครัวและสังคมจาก 38 ล้านคนในปี 1990 เพิ่มขึ้นเป็น 61 ล้านคนในปี 2020<sup>3</sup> ในปี 2010 การศึกษาภาระโรค การบาดเจ็บ และปัจจัยเสี่ยง (the Global Burden of Disease, Injuries, and Risk factors Study: GBD 2010) ได้รายงานจำนวนผู้ป่วยใหม่โรคหลอดเลือดสมอง โดยรวมทุกสาเหตุมีประมาณ 16.9 ล้านคน<sup>4</sup> ซึ่งส่วนมากเป็นชนิดตีบหรืออุดตัน (ischemic stroke) ราว 11.6 ล้านคน (ร้อยละ 68.3) และเสียชีวิต จำนวน 2.8 ล้านคน รองลงมาคือชนิดเลือดออกในสมอง (hemorrhagic stroke) มีจำนวน 5.3 ล้านคน และเสียชีวิต ประมาณ 3 ล้านคน<sup>4-7</sup> โดยร้อยละ 70 ของผู้เสียชีวิตจากโรคหลอดเลือด สมอง เกิดขึ้นในประเทศที่มีรายได้ต่ำและปานกลาง<sup>7</sup> และ คาดการณ์ว่าในปี 2030 จะมีผู้เสียชีวิตจากโรคหลอดเลือด สมอง จำนวนถึง 12 ล้านคน และกว่า 200 ล้านคนจะมีคุณภาพ

ชีวิตที่สูญเสียไป (DALYS lost) จากโรคดังกล่าว<sup>4</sup>

สำหรับประเทศไทย โรคหลอดเลือดสมอง จัดเป็น สาเหตุการตายอันดับหนึ่งในผู้สูงอายุ<sup>8</sup> และพบว่าหลอดเลือด สมองชนิดตีบหรืออุดตัน เป็นชนิดที่พบมากเป็นอันดับหนึ่ง รองลงมาคือโรคหลอดเลือดสมองชนิดเลือดออกในสมอง โดยมีแนวโน้มที่เพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง โดยในปี พ.ศ. 2553 มี รายงานอัตราป่วยด้วยโรคหลอดเลือดสมองชนิดตีบหรืออุดตัน เท่ากับ 100.8 ต่อประชากรพันคน และเพิ่มขึ้นเป็น 154.3 ต่อ ประชากรพันคนในปี พ.ศ. 2558 ขณะที่อัตราป่วยด้วยโรค หลอดเลือดสมองชนิดเลือดออกในสมอง เท่ากับ 62.7 ต่อ ประชากรพันคน และเพิ่มขึ้นเป็น 82.1 ต่อประชากรพันคนในปี พ.ศ. 2558<sup>9,10</sup> ในด้านความรุนแรงของโรค กระทรวง สาธารณสุขได้รายงานการเสียชีวิตของผู้ป่วยโรคหลอดเลือด สมองโดยรวม ปี พ.ศ 2549-2558<sup>9,10</sup> โดยวิเคราะห์จากใบ มรณบัตร พบว่า แนวโน้มของการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือด สมองเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง ดัง (Figure 1)



**Figure 1** Mortality rates of stroke, Thailand, 2006-2015.

Source: Bureau of Policy and Strategy, Ministry of Public Health<sup>9,10</sup>

ภาวะคอเลสเทอรอลในเลือดสูง เป็นปัจจัยหนึ่งที่มีการศึกษา โดยมีหลายงานวิจัยพบว่า ปัจจัยดังกล่าวจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคนี้<sup>11-15</sup> สำหรับการศึกษาในประเทศไทย งานวิจัยที่ผ่านมาในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ยังไม่มีหลักฐานมากพอที่บ่งถึงความสัมพันธ์ดังกล่าว ทำให้ผู้วิจัยมีความสนใจที่จะศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างคอเลสเทอรอลในเลือดกับการเกิด AIS ในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2

### นิยามศัพท์ (variable definitions)

AIS คือ ภาวะที่มีความผิดปกติของระบบหลอดเลือดสมองที่เกิดขึ้นทันทีทันใด เป็นเหตุให้สมองบางส่วนหรือทั้งหมดทำงานผิดปกติ ก่อให้เกิดอาการและอาการแสดงนานกว่า 24 ชั่วโมง สาเหตุอาจเกิดจากการอุดตันของหลอดเลือดในสมอง หรือหลอดเลือดแดงใหญ่บริเวณคอที่ส่งเลือดมาเลี้ยงสมอง ทำให้เกิดภาวะขาดเลือดไปเลี้ยงเนื้อเยื่อระบบประสาทส่วนกลาง (infarction of central nervous system tissue) หรืออาจเกิดจากมีลิ่มเลือดหลุดจากที่อื่นมาอุดตันหลอดเลือดสมอง โดยเฉพาะผู้ที่มีโรคหัวใจบางชนิด ได้แก่ โรคลิ้นหัวใจพิการ โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด และหัวใจเต้นผิดจังหวะ เป็นต้น<sup>16-23</sup>

### วิธีการศึกษา

รูปแบบการวิจัย ใช้รูปแบบการศึกษาแบบเคสคอนโทรลแบบจับคู่ (matched case-control) โดยควบคุมปัจจัยด้านเพศ อายุ ( $\pm 5$  ปี) ภูมิลำเนา และระยะเวลาที่เข้ารักษาให้มีลักษณะเหมือนกัน

ประชากร ขนาดตัวอย่างและการสุ่มตัวอย่าง ประชากรที่ทำการศึกษา ได้แก่ ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 (cases) ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น AIS โดยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT scan) ยืนยัน กลุ่มควบคุม (controls) เป็นผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่รับบริการรักษา และไม่ได้ป่วยเป็น AIS การคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่างสำหรับการศึกษาแบบเคสคอนโทรลจับคู่ 1 ต่อ 3 โดยใช้โปรแกรม Stata 12 (โปรแกรมนี้ใช้สูตรของ Dupont, 1988)<sup>24</sup> กำหนดให้  $Z_{\alpha/2} = 1.96$  ที่  $\alpha = 0.05$   $Z_{\beta} = 0.84$  ที่  $\beta = 0.20$   $P_0 =$  สัดส่วนของปัจจัยในกลุ่มควบคุม  $= 0.04$ <sup>25</sup>;  $P_1 =$  สัดส่วนของปัจจัยในกลุ่มผู้ป่วย  $= 0.138$ <sup>25</sup> จากการคำนวณขนาดตัวอย่างโดยใช้สูตรดังกล่าว จะได้ขนาดตัวอย่าง cases จำนวน 91 ราย และ controls จำนวน 273 ราย ในการศึกษานี้ได้เก็บตัวอย่างทั้งสิ้น จำนวน 400 ราย แบ่งเป็น cases จำนวน 100 ราย และ controls จำนวน 300 ราย

### สถานที่ทำการวิจัย

พื้นที่ดำเนินการวิจัย คือ โรงพยาบาลพุทธโสธร จ.ฉะเชิงเทรา เป็นผู้ช่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่เข้ามารักษา ระหว่างเดือน มกราคม 2556 – ธันวาคม 2559

### เกณฑ์การคัดเลือก (inclusion criteria)

กลุ่มผู้ป่วย (cases) เป็นผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ขึ้นทะเบียนคลินิกเบาหวานของเครือข่ายบริการสุขภาพ จ.ฉะเชิงเทรา และได้รับการวินิจฉัยยืนยันว่าเป็น AIS

กลุ่มควบคุม (controls) เป็นผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ขึ้นทะเบียนคลินิกเบาหวานของเครือข่ายบริการสุขภาพ จ.ฉะเชิงเทรา และไม่เป็น AIS

สัญชาติไทย มีอายุระหว่าง 35-80 ปี

มีภูมิลำเนาในจังหวัดฉะเชิงเทรา

เกณฑ์การคัดออก (exclusion criteria)

ได้รับการวินิจฉัยโรคว่าเป็น AIS จากโรงพยาบาลอื่น ไม่มีประวัติการรักษาโรคเบาหวาน

มีประวัติเป็นโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดไปเลี้ยงชั่วคราว (transient ischemic attack: TIA) โรคหลอดเลือดสมองจากการขาดเลือดจากอุบัติเหตุ โรคหัวใจแต่กำเนิด โรคกระแทกโดยรวม และเนื้องอก โรคไตโรคหนึ่ง

### การพิจารณาด้านจริยธรรมการวิจัย

โครงการวิจัย ผ่านการพิจารณาเห็นชอบตามมาตรฐานการดำเนินการของคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ คณะสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล (171/2557) คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดฉะเชิงเทรา (PH\_CCO\_REC 004/58) และคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน โรงพยาบาลพุทธโสธร จังหวัดฉะเชิงเทรา (BSH-IRB 005/2558)

### เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บรวบรวมข้อมูลในการศึกษา ประกอบด้วย

ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไป ด้านประชากรและสังคม

ส่วนที่ 2 ข้อมูลเฉพาะด้านการแพทย์ (medical data) ประกอบด้วย ข้อมูลด้านคลินิก ชีวเคมี และพฤติกรรมสุขภาพ

### การสร้างเครื่องมือเก็บข้อมูล

การสร้างเครื่องมือเก็บข้อมูล มีขั้นตอนดำเนินงาน ดังนี้

1. ศึกษาเนื้อหา แนวคิด ทฤษฎี และงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง
2. กำหนดขอบเขต และโครงสร้างของแบบสอบถามที่จะใช้ในงานวิจัย

พัฒนาเครื่องมือวิจัย ได้แก่ แบบสอบถามข้อมูลด้านประชากร และแบบบันทึกด้านการแพทย์จากเวชระเบียน

ตรวจสอบคุณภาพของแบบสอบถาม ได้แก่ ความชัดเจนของภาษาจากผู้ทรงคุณวุฒิ และผู้วิจัยได้นำไปปรับปรุงแก้ไขก่อนนำเครื่องมือไปใช้

#### การเก็บรวบรวมข้อมูล

ผู้วิจัยดำเนินการตามขั้นตอนการศึกษาดังนี้

1. เตรียมเครื่องมือที่ใช้ในการเก็บรวบรวมข้อมูล ได้แก่ แบบสอบถาม

2. ทำหนังสือถึงสาธารณสุขจังหวัดฉะเชิงเทรา และผู้อำนวยการโรงพยาบาลพุทธโสธรที่จะทำการวิจัย เพื่ออธิบายวัตถุประสงค์ ชี้แจงรายละเอียดในการเก็บข้อมูล

3. หลังจากผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ ให้ผู้วิจัยทำการวิจัยได้ ผู้วิจัยจะดำเนินการเก็บข้อมูลจากเวชระเบียน โรงพยาบาลพุทธโสธร โดยผ่านศูนย์ข้อมูล สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดฉะเชิงเทรา ระหว่างเดือนมกราคม 2556 - ธันวาคม 2559

#### การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

ข้อมูลที่ได้นำมาตรวจสอบความเรียบร้อย ความสมบูรณ์ ความครบถ้วนของข้อมูล และประมวลผล วิเคราะห์ข้อมูลจากโปรแกรมสำเร็จรูป โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา บรรยายลักษณะของประชากรที่ศึกษา และปัจจัยด้านการแพทย์ ด้วยความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน เป็นต้น และสถิติวิเคราะห์ถดถอยพหุแบบคอนดิชันนอลลอจิสติก (multivariable conditional logistic regression) เพื่อหาความสัมพันธ์ของคอเลสเตอรอลในเลือดกับการเกิด AIS

#### ผลการศึกษา

##### ลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

ประชากรที่ศึกษา จำนวน 400 ราย แบ่งออกเป็น ผู้ป่วยโรค AIS (cases) จำนวน 100 ราย และกลุ่มควบคุมที่ไม่ป่วยด้วยโรค AIS จำนวน 300 ราย ส่วนใหญ่มีอายุ  $\geq 70$  ปี (ร้อยละ 43 และ 43.3) เพศหญิง (ร้อยละ 68) และระยะเวลาที่ป่วยเป็นเบาหวาน ระหว่าง 5-10 ปี (ร้อยละ 68 และ 63.7) เมื่อเปรียบเทียบปัจจัยดังกล่าวระหว่าง cases และ controls ที่ระดับ  $p < 0.05$  ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดัง Table 1

**Table 1** General characteristics of cases and controls.

Characteristics	Cases (n=100)		Controls (n=300)		p-value <sup>a</sup>
	n	%	n	%	
Age gr. (yrs)					1.000
< 50	7	7.0	21	7.0	
50-59	21	21.0	62	20.7	
60-69	29	29.0	87	29.0	
$\geq 70$	43	43.0	130	43.3	
Mean (SD)	66.9 (11.1)		66.9 (10.9)		
Min-Max	42-90		43-89		
Gender					1.000
Male	32	32.0	96	32.0	
Female	68	68.0	204	68.0	
Duration of DM (yrs)					0.584
<5	20	20.0	75	25.0	
5-10	68	68.0	191	63.7	
>10	12	12.0	34	11.3	

<sup>a</sup>Chi-square test

### ปัจจัยด้านการแพทย์ กับ AIS

การวิเคราะห์ความสัมพันธ์อย่างหยาบระหว่างปัจจัยด้านการแพทย์ กับ AIS พบว่า ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด atrial fibrillation ความดันโลหิตสูงชนิด diastolic และ systolic ระดับ HbA1c ประวัติเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือด (CVD) ระดับ น้ำตาลในเลือด (fasting plasma glucose:FPG) ระดับ คอเลสเตอรอลรวม (total cholesterol) และ ระดับครีเอตินิน (creatinine) มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับ AIS ( $p < 0.05$ ) ดัง (Table 2) และเมื่อทำการวิเคราะห์ถดถอยคอนดิชันนัลลอจิสติกแบบหลายตัวแปร (multivariable conditional logistic regression analysis) โดยควบคุมปัจจัยภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด atrial fibrillation ความดันโลหิตสูง

ชนิด diastolic และ systolic ระดับ HbA1c ประวัติเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือด ระดับ FPG และระดับครีเอตินิน พบว่า ปัจจัยด้านระดับคอเลสเตอรอลรวม ยังคงมีความสัมพันธ์กับ AIS โดยกลุ่มที่มีระดับคอเลสเตอรอลรวม ระหว่าง 241-280 และสูงกว่า 280 มก/ดล เสี่ยงที่จะเป็น AIS เป็น 4.3 เท่า และ 7.7 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ระดับคอเลสเตอรอลรวม < 200 มก/ดล ( $p < 0.05$ ) สำหรับปัจจัยด้านระดับแอลดีแอลคอเลสเตอรอล ระหว่าง 160-189 และสูงกว่า 190 มก/ดล เสี่ยงที่จะเป็น AIS เป็น 2.6 เท่า และ 5.0 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ระดับแอลดีแอลคอเลสเตอรอล < 100 มก/ดล แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p > 0.05$ ) ดัง Table 3

**Table 2** Univariable conditional logistic regression analysis of characteristics associated with AIS patients.

Characteristics	Cases		Controls		OR <sub>c</sub>	95%CI	p-value <sup>a</sup>
	n	%	n	%			
History of AF							
No	94	94.0	299	99.7	1		
Yes	6	6.0	1	0.3	17.9	2.2-149.5	0.001*
Diastolic BP (mmHg)							
<90	87	87.0	293	97.7	1		
≥90	13	13.0	7	2.3	7.1	2.5-20.1	< 0.001*
Systolic BP (mmHg)							
<140	62	62.0	231	77.0	1		
≥140	38	38.0	69	23.0	2.2	1.3-3.8	0.003*
HbA1c (%)							
<7.0	15	15.0	139	46.3	1		
7.0-7.9	15	15.0	65	21.7	2.2	1.0-4.9	0.070
8.0-8.9	26	26.0	48	16.0	5.6	2.6-12.0	< 0.001*
≥9	44	44.0	48	16.0	9.5	4.6-19.8	< 0.001*
History of CVD							
No	93	93.0	294	98.0	1		
Yes	7	7.0	137	2.0	3.5	1.2-10.4	0.024*
FPG (mg/dl)							
<126	22	22.0	127	42.3	1		
≥126	78	78.0	173	57.7	3.4	1.9-6.3	< 0.001*

**Table 2** Univariable conditional logistic regression analysis of characteristics associated with AIS patients (cont.)

Characteristic	Cases		Controls		OR <sub>c</sub> <sup>a</sup>	95%CI	p-value
	n	%	n	%			
Total Cholesterol (mg/dl)							
<200	70	70.0	233	77.7	1		
200-239	7	7.0	53	17.7	0.4	0.2-1.0	0.060
240-279	18	18.0	12	4.0	5.9	2.7-12.9	< 0.001*
>280	5	5.0	2	0.6	8.2	1.5-43.7	0.013*
HDL Cholesterol (mg/dl)							
>60	5	5.0	29	9.7	1		
41-59	36	36.0	97	32.3	2.1	0.8-5.6	0.159
≤40	59	59.0	174	58.0	1.9	0.7-5.2	0.216
LDL Cholesterol (mg/dl)							
<100	42	42.0	126	42.0	1		
100-129	23	32.0	105	35.0	0.7	0.4-1.2	0.213
130-159	12	12.0	49	16.4	0.8	0.4-1.7	0.531
160-189	17	17.0	16	5.3	3.1	1.4-6.8	0.006*
>190	6	6.0	4	1.3	5.7	1.3-24.6	0.020*
Triglyceride (mg/dl)							
<150	52	52.0	187	62.3	1		
150-199	26	26.0	58	19.3	1.6	0.9-2.9	0.084
≥200	22	22.0	55	18.3	1.5	0.8-2.7	0.196
Creatinine (mg/dl)							
≤1	48	48.0	177	59.0	1		
>1	52	52.0	123	41.0	1.7	1.0-2.8	0.037*
Active smoking							
No	86	86.0	273	91.0	1		
Yes	14	14.0	27	9.0	1.9	0.9-4.5	0.108
Alcohol consumption							
No	96	96.0	297	99.0	1		
Yes	4	4.0	3	1.0	4.0	0.9-17.9	0.070
Microvascular complications							
No	64	64.0	212	70.7	1		
1	22	22.0	68	22.7	1.1	0.6-1.9	0.741
>1	14	14.0	20	6.6	2.4	1.1-5.2	0.024*
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )							
18.5-22.9	34	34.0	88	29.3	1		
23.0-24.9	23	23.0	55	18.3	1.0	0.6-1.9	0.903

**Table 2** Univariable conditional logistic regression analysis of characteristics associated with AIS patients (cont.)

Characteristic	Cases		Controls		OR <sub>c</sub> <sup>a</sup>	95%CI	p-value
	n	%	n	%			
25.0-29.9	29	29.0	107	35.7	0.7	0.4-1.2	0.198
≥30.0	12	12.0	44	14.7	0.7	0.3-1.5	0.316
<18.5	2	2.0	6	2.0	0.9	0.2-4.6	0.892

<sup>a</sup> Univariable conditional logistic regression analysis performed on 100 matched pairs, AIS=Acute ischemic stroke, AF= atrial fibrillation, BP= blood pressure, HbA1c= hemoglobin A1c, CVD= cardiovascular disease, FPG= fasting plasma glucose, OR<sub>c</sub>= crude odds ratio, CI= confidence interval

\*Significant at p-value < 0.05

**Table 3** Multivariable conditional logistic regression analysis of cholesterol associated with AIS patients.

Variables	OR <sub>c</sub>	95%CI	p-value	OR <sub>adj</sub>	95%CI	p-value
Total Cholesterol (mg/dl)						
<200	1			1		
200-239	0.4	0.2-1.0	0.060	0.8	0.4-1.7	0.069
240-279	5.9	2.7-12.9	<0.001*	4.3	1.4-13.7	0.013*
≥280	8.2	1.5-43.7	0.013*	7.7	1.1-57.5	0.045*
LDL Cholesterol (mg/dl)						
<100	1			1		
100-129	0.7	0.4-1.2	0.213	0.7	0.4-1.5	0.409
130-159	0.8	0.4-1.7	0.531	0.5	0.2-1.3	0.153
160-189	3.1	1.4-6.8	0.006*	2.6	0.9-6.7	0.055
≥190	5.7	1.3-24.6	0.020*	5.0	0.7-33.8	0.097

OR<sub>c</sub> = crude odds ratio, AIS=acute ischemic stroke, CI=confidence interval

OR<sub>adj</sub> = adjusted odds ratio for history of AF, diastolic BP, systolic BP, HbA1c, history of CVD, FPG, creatinine, and microvascular complications

\*Significant at p-value < 0.05

### ข้อมูลผู้ป่วย AIS

Cases เป็นผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 และป่วยเป็น AIS ที่ได้รับการตรวจวินิจฉัยยืนยันด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ ระหว่างเดือน มกราคม 2556 – ธันวาคม 2559

ส่วนใหญ่ มีน้ำหนัก 55-64 กิโลกรัม (ร้อยละ 31) และมีส่วนสูงระหว่าง 150-159 เซนติเมตร (ร้อยละ 51) เมื่อพิจารณาขนาดรูปร่างโดยใช้ค่าดัชนีมวลกาย พบว่า ส่วนใหญ่มีภาวะน้ำหนักเกิน และภาวะอ้วน (ร้อยละ 64) ดัง Table 4



**Table 4** Characteristics of the studied cases.

Variables	Cases (n=100)	
	No.	%
Weight (kg)		
<45	2	2.0
45-54	27	27.0
55-64	31	31.0
65-74	25	25.0
≥75	15	15.0
Mean (SD)	62.7 (11.4)	
Height (cm)		
<150	4	4.0
150-159	51	51.0
160-169	38	38.0
≥170	7	7.0
Mean (SD)	158.8 (7.9)	
Body size		
Normal	34	34.0
Overweight	23	23.0
Obese I	29	29.0
Obese II	12	12.0
Underweight	2	2.0

### วิจารณ์และสรุปผล

ประชากรที่ศึกษา เป็นผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มารับบริการที่โรงพยาบาลพุทธโสธร จ.ฉะเชิงเทรา ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง (ร้อยละ 68) และมีอายุ ≥70 ปี (ร้อยละ 43) เมื่อพิจารณาปัจจัยด้านประชากร พบว่า ทั้งสองกลุ่มมีความคล้ายคลึงกันทั้งด้านอายุ เพศ และระยะเวลาที่เป็นเบาหวาน เมื่อควบคุมปัจจัยด้านการแพทย์ ได้แก่ ประวัติการเต้นหัวใจ ความดันโลหิตสูงทั้งชนิดซิสโตลิก และไดแอสโตลิก ระดับน้ำตาล HbA1c ประวัติโรคหัวใจ ระดับน้ำตาล FPG ระดับครีเอตินิน และภาวะแทรกซ้อนของหลอดเลือดขนาดเล็กที่สัมพันธ์กับ AIS พบว่ากลุ่มที่มีระดับโคเลสเตอรอลรวม > 240 มก/ดล.เสี่ยงที่จะเกิด AIS สอดคล้องกับงานวิจัยที่ผ่านมา<sup>26-28</sup> ในขณะที่บางงานวิจัย

ไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าว<sup>29,30</sup> สำหรับในงานวิจัยนี้ ผู้ป่วยเบาหวานที่มีระดับโคเลสเตอรอล > 240 มก/ดล. พบร้อยละ 9.25 และเมื่อวิเคราะห์ในรายละเอียดเฉพาะผู้ป่วยเบาหวานที่เป็น AIS สูงถึงร้อยละ 23

การที่ระดับไขมันในเลือดโดยเฉพาะคอเลสเตอรอลส่งผลกระทบต่อโรคหลอดเลือดสมอง สามารถอธิบายได้ว่า ระดับคอเลสเตอรอลในเลือดที่สูง เป็นสาเหตุให้เกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis) โดยมีการสะสมของคราบไขมันในผนังด้านในหลอดเลือด ทำให้หลอดเลือดตีบแคบลง และถ้าเลือดไปเลี้ยงสมองไม่เพียงพอ จะทำให้เซลล์สมองตาย จนเกิดภาวะสมองขาดเลือด ดัง Figure 2



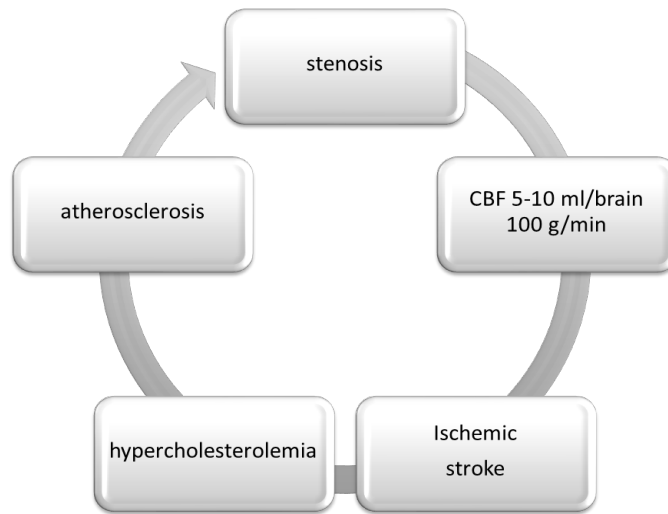


Figure 2 Schematic flow diagram model 1

นอกจากนี้อาจเกิดจากอุดตันเฉียบพลันของหลอดเลือดแดงที่มาเลี้ยงสมอง โดยอธิบายได้ว่า เมื่อเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง เกิดภาวะเสื่อมของหลอดเลือด และมีการอักเสบที่ผนังด้านในของหลอดเลือด ทำให้คราบไขมันที่เกาะตามผนังหลอดเลือด เกิดปริและกระเทาะออกมา ซึ่งกระตุ้นให้เกิด

เลือดมาเกาะรวมตัวในบริเวณที่เกิดพยาธิสภาพ ทำให้เกิดลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดอย่างเฉียบพลัน<sup>31-34</sup> ขาดเลือดที่จะหล่อเลี้ยงสมอง ทำให้เซลล์สมองตาย และทำให้เกิดภาวะสมองขาดเลือดในที่สุด<sup>35-38</sup> ดัง Figure 3

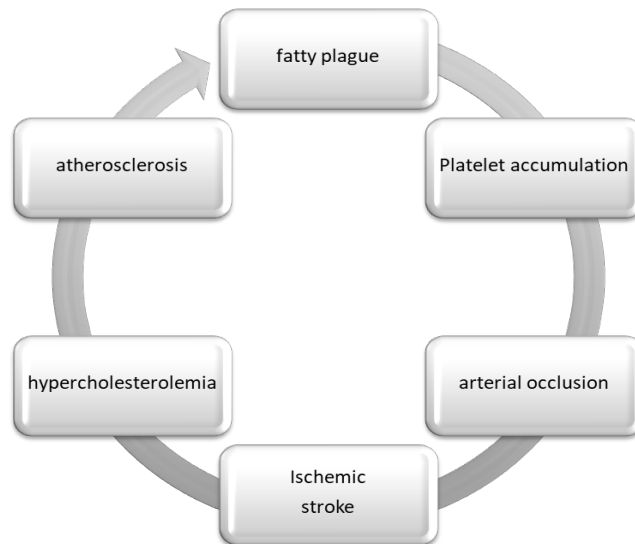


Figure 3 Schematic flow diagram model 2

งานวิจัยนี้ พบว่าระดับ LDL-C ในเลือดที่สูงกว่า 160 มก/ดล จะเพิ่มความเสี่ยงต่อ AIS สอดคล้องกับงานวิจัยที่ผ่านมา<sup>29</sup> ระดับ LDL-C ในเลือดที่มากเกินไป ส่งผลต่อการเกิด AIS สามารถอธิบายได้ว่า LDL จะพาคอเลสเตอรอลเข้าสู่หลอดเลือดแดง และนำ คอเลสเตอรอลไปยังเนื้อเยื่อต่างๆ เพื่อสะสมในเซลล์ กระบวนการ oxidation ทำให้เกิด oxidized LDL และถูก macrophage จับกิน จนเกิด foam cell ขึ้นสะสมที่บริเวณผนังชั้นในของหลอดเลือดแดงที่ไปเลี้ยงสมอง และทำให้เกิด

คราบไขมันสะสมจนกลายเป็นก้อนไขมันในเวลาต่อมา ทำให้บริเวณนั้นตีบแคบลง ส่งผลให้เลือดไปเลี้ยงสมองน้อยลง ทำให้เกิดภาวะขาดเลือด และการตายของเนื้อเยื่อตามมา<sup>31</sup>

การป้องกัน ได้แก่ ควบคุมการบริโภคอาหารให้เหมาะสม การปรับอาหารประเภท DASH (dietary approaches to stop hypertension)<sup>39,40</sup> ซึ่งประกอบด้วย ธัญพืช ผัก ผลไม้ และอาหารนมเนยไขมันต่ำ ทานอาหารที่มีไขมันรวมต่ำ และมีไขมัน HDL และ LDL ในปริมาณที่สมดุล ทานผักผล

ไม่ในปริมาณมาก (9 ส่วน/วัน โดย 1 ส่วน เท่ากับ ส้ม 1 ผล หรือผัก ครึ่งถ้วยตวง) และทานโปรตีนพอประมาณ (20-30%ของแคลอรี) และมีการควบคุมโซเดียมน้อยกว่า 1,500 มก/วัน องค์การอนามัยโลก กำหนดให้ ใน 1 วัน ไม่ควรบริโภคไขมันมากกว่าร้อยละ 30 แต่ไม่ควรน้อยกว่าร้อยละ 15 ของพลังงานทั้งหมดที่ร่างกายต้องการในแต่ละวัน หลีกเลี่ยงการบริโภคอาหารที่มีไขมันทรานส์เป็นส่วนประกอบ เนื่องจากส่งผลให้เกิดหลอดเลือดแดงแข็ง ควบคุมน้ำหนักให้อยู่ในเกณฑ์ปกติ ในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวาน จะเป็นกลุ่มเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดตมอง<sup>44,41,42</sup> ภาวะที่มีน้ำตาลในเลือดสูงจะส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือด ทั้งหลอดเลือดขนาดเล็ก และขนาดใหญ่ (microvascular and macrovascular changes) ได้แก่ เกิดการอักเสบของหลอดเลือด (systemic inflammation) หลอดเลือดแข็ง (arterial stiffness) และผนังหลอดเลือดสูญเสียหน้าที่ (endothelial dysfunction) นำไปสู่ภาวะหลอดเลือดแข็งตัว (atherosclerosis) และโรคหลอดเลือดตมอง<sup>44,45</sup> ฉะนั้นการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้อยู่ในเกณฑ์ปกติ จะช่วยลดความเสี่ยงต่อ AIS นอกจากนี้ผู้ป่วยเบาหวาน มักมีภาวะความดันโลหิตสูงร่วมด้วย ฉะนั้นการควบคุมระดับความดันโลหิต จึงมีความสำคัญ เนื่องจากปัจจัยนี้ เป็นสาเหตุหลักของโรคหลอดเลือดตมอง<sup>45</sup> ซึ่งจะช่วยลดความเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดตมองลงได้<sup>46-49</sup> ในผู้ที่เคยเป็นโรคหลอดเลือดตมองโดยทั่วไป เราสามารถประเมินตนเองได้ว่า เราเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดตมองหรือไม่ จากเครื่องมือที่มีการพัฒนา ได้แก่ Stroke Risk Calculator<sup>50</sup> Stroke Risk Quiz ของ American Heart Association/American Stroke Association<sup>51</sup> National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) Neurologic Examination<sup>52</sup> และ ABCD<sup>2</sup> score<sup>53</sup> เป็นต้น สำหรับประเทศไทยใช้แบบประเมินความเสี่ยงที่เรียกว่า Thai CV risk score<sup>54</sup> กำหนดให้ใช้กับคนไทย อายุ 35-70 ปี และไม่เป็นโรคหัวใจและหลอดเลือด

ฉะนั้น โดยสรุป จึงควรมีมาตรการการเฝ้าระวังโรคหลอดเลือดตมอง โดยเฉพาะในกลุ่มเสี่ยง หรือผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดตมอง ดำเนินการให้ความรู้ในการป้องกันด้วยตนเองก่อนที่จะเกิดโรคได้อย่างถูกต้อง รวมถึงรณรงค์ส่งเสริมปัจจัยป้องกัน ได้แก่ การออกกำลังกายที่เหมาะสมอย่างสม่ำเสมอ (moderate physical activity) การบริโภคอาหารที่ส่งเสริมสุขภาพ (healthy diet) การควบคุมน้ำหนักให้อยู่ในเกณฑ์ปกติ (ดัชนีมวลกาย < 25 กก/ม<sup>2</sup>) การหลีกเลี่ยงปัจจัยเสี่ยงที่สามารถป้องกันได้ ได้แก่ การไม่สูบบุหรี่ และควบคุมการบริโภคเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ เป็นต้น และวิธีการเบื้องต้นในการปรับเปลี่ยนวิถีชีวิตที่ช่วยส่งเสริมสุขภาพ (healthy

lifestyle) ในกลุ่มเสี่ยง จะช่วยป้องกันและลดอุบัติการณ์ของโรคหลอดเลือดตมองลงได้ในระดับหนึ่ง<sup>55-57</sup>

## กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัย ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่ที่เกี่ยวข้องทุกท่าน ที่อำนวยความสะดวกในการเก็บข้อมูล

## เอกสารอ้างอิง

1. Strong K, Mathers CD, Bonita R. Preventing stroke: saving lives around the world. *Lancet Neurol* 2007;6:182-7.
2. Johnston SC, Mendis S, Mathers CD. Global variation in stroke burden and mortality: estimates from monitoring, surveillance, and modelling. *Lancet Neurol* 2009;8:345-54.
3. Mackay J, Mensah GA. The atlas of heart disease and stroke. Geneva: World Health Organization;2004.
4. Feigin VL, Krishnamurthi R. Epidemiology and risk factors: global burden of stroke. In: Grotta JC, Albers GW, Broderick JP, et al, eds. *Stroke: pathophysiology, diagnosis and management*. 6<sup>th</sup> ed. China: Elsevier;2016. p.165-206.
5. Murray CJ, Ezzati M, Flaxman AD, et al. GBD 2010: design, definitions, and metrics. *Lancet* 2012;380(9859):2063-6.
6. Bennett DA. Methodology of the global and regional burden of stroke study. *Neuroepidemiology* 2012;38(1):30-40.
7. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, et al. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2014;383(9913):245-54.
8. สำนักนโยบายและยุทธศาสตร์ กระทรวงสาธารณสุข. การสาธารณสุขไทย 2554-2558. กรุงเทพมหานคร:โรงพิมพ์องค์การสงเคราะห์ทหารผ่านศึก;2559.
9. สำนักนโยบายและยุทธศาสตร์ กระทรวงสาธารณสุข. สถิติสาธารณสุข พ.ศ. 2553. กรุงเทพมหานคร:โรงพิมพ์องค์การสงเคราะห์ทหารผ่านศึก;2553.
10. สำนักนโยบายและยุทธศาสตร์ กระทรวงสาธารณสุข. สถิติสาธารณสุข พ.ศ. 2558. กรุงเทพมหานคร:โรงพิมพ์สามเจริญพาณิชย์(กรุงเทพ);2559.
11. Suwanwela NC. Stroke epidemiology in Thailand. *J*

- Stroke 2014;16:1-7.
12. Nilanont Y, Nidhinandana S, Suwanwela NC, Hanchaiphibookkul S, Pimpak T, Tatsanavivat P, et al. Quality of acute ischemic stroke care in Thailand: a prospective multicenter countrywide cohort study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014;23:213–9.
  13. Hanchaiphibookkul S, Puthkhao P, Towanabut S, Tantirittisak T, Wangphonphatthanasiri K, Termglicnchan T, et al. Factors predicting high estimated 10-year stroke risk: Thai Epidemiology Stroke study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014;23:1969-74.
  14. Dhamasaroja P. Baseline characteristics of patients with acute ischemic stroke in suburban area of Thailand. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2008;17:82-5.
  15. Hanchaiphibookkul S, Pougvarin N, Nidhinandana S, Suwanwelan NC, Puthkhao P, Towanabut S, et al. Prevalence of stroke and stroke risk factors in Thailand: Thai Epidemiology Stroke (TES) study. *J Med Assoc Thai* 2011;94:427-36.
  16. Grotta JC, Albers GW, Broderick JP, Kasner SE, Lo EH, Mendelow AD, Sacco RL, Wong LKS. *Stroke: pathology, diagnosis, and management*. 6<sup>th</sup> ed. China: Elsevier, 2016.
  17. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke* 1993;24:35-41.
  18. World Health Organization Meeting on Community Control of Stroke and Hypertension. *Control of Stroke in the community : methodological considerations and protocol of WHO stroke register*. CVD/s/73.6 Geneva: WHO, 1973.
  19. Furie KL, Lev MH, Koroshetz WJ. Evaluation of acute stroke etiologies. In Greer DM, editor. *Acute ischemic stroke: an evidence-based approach*. New Jersey: John Wiley & Sons; 2007. p. 197-212.
  20. Ay H, Furie KL, Singhal A, Smith WS, Sorensen AG, Koroshetz WJ. An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. *Ann Neurol* 2005;58:688-97.
  21. Ay H, Benner T, Arsava EM, Furie KL, Jensen MB, et al. A computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke: the causative classification of stroke system. *Stroke* 2007;38:2979-84.
  22. Ay H. Classification of ischemic stroke. In Grotta JC, Albers GW, Broderick JP, Kasner SE, Lo EH, Mendelow AD, Sacco RL, Wong LKS, editors. *Stroke: pathology, diagnosis, and management*. 6<sup>th</sup> ed. China: Elsevier; 2016. p. 295-307.
  23. Hossman KA, Heiss WD. Neuropathology and pathophysiology of stroke. In: Brainin M, Heiss WD, editors. *Textbook of stroke medicine*. 1<sup>st</sup> ed. New York: Cambridge University Press; 2010. p. 1-27.
  24. Dupont WD. Power calculations for matched case-control studies. *Biometrics* 1988;44:1157-68.
  25. Sacco RL, Shi T, Zamanillo MC, Kargman DE. Predictors of mortality and recurrence after hospitalized cerebral infarction in an urban community: the Northern Manhattan Stroke Study. *Neurology*. 1994;44: 626–34.
  26. Iso H, Jacobs DR Jr, Wentworth D, et al. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *New Engl J Med* 1989;320:904-10.
  27. Benfante R, Yano K, Hwang LJ, et al. Elevated serum cholesterol is a risk factor for both coronary heart disease and thromboembolic stroke in Hawaiian Japanese men. Implications of shared risk. *Stroke* 1994;25:814-20.
  28. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, et al. Prospective studies collaboration. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007;370:1829-39.
  29. Sharhar E, Chambless LE, Rosamond WD, Boland LL, Ballantyne CM, McGovern PG, et al. Atherosclerosis risk in communities study. Plasma lipid profile and incident ischemic stroke: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Stroke* 2003;34:623-31.
  30. Cholesterol, diastolic blood pressure and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. Prospective studies collaboration. *Lancet* 1995;346:1647-53.

31. It0 MK. Dyslipidemia. In Chishalm-Buens M, Schwinghammer T, Wells B, Malone P, Kolesar J, Dipiro J, editors. *Pharmacotherapy principles & practice*. 2<sup>nd</sup> ed., Philadelphia: McGraw-Hill; 2010. p. 229-48.
32. Epidemiology and pathophysiology. In Durring P, Sniderman A, editors. *Hyperlipidemia*. 2<sup>nd</sup> ed., Oxford: Health Press, 2002. p. 20-33.
33. Tabert RL. Dyslipidemia. In Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM. *Pharmacotherapy a pathophysiologic approach*. 8<sup>th</sup> ed., Philadelphia: McGrawHill, 2011. p. 365-88.
34. Marenah CB. Lipid metabolism, hyper- and hypolipidaemias. In Marshall WJ, Bangert SK. *Clinical biochemistry metabolic and clinical aspect*. 2<sup>nd</sup> ed., Sydney: Churchill Livingstone Elsevier, 2008. p. 749-82.
35. Faxon DP, Fuster V, Libby P, Beckman JA, Hiatt WR, Thompson RW, et al. Atherosclerotic vascular disease conference: writing group III: pathophysiology. *Circulation* 2004;109:2617-25.
36. Zazulia AR, Markham J, Powers WJ. Cerebral blood flow and metabolism in human cerebrovascular disease. In: Mohr JP, Choi DW, Grotta JC, Weir B, Wolf PA, editors. *Stroke: pathophysiology, diagnosis, and management*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2004. 799-820.
37. Auer RN. Histopathology of cerebral ischemia. In: Mohr JP, Choi DW, Grotta JC, Weir B, Wolf PA, editors. *Stroke: pathophysiology, diagnosis, and management*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2004. 821-8.
38. Powers WJ. Cerebral blood flow and metabolism: regulation and pathophysiology in cerebrovascular disease. In Grotta JC, Albers GW, Broderick JP, Kasner SE, Lo EH, Mendelow AD, Sacco RL, Wong LKS, editors. *Stroke: pathology, diagnosis, and management*. 6<sup>th</sup> ed. China: Elsevier;2016. p. 28-46.
39. Bazzano LA, Green T, Harrison TN, Reynolds K. Dietary Approaches to Prevent Hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2013; 15: 694-702.
40. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *DASH-Sodium Collaborative Research Group. N Engl J Med* 2001;344:3-10.
41. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010; 376: 112-23.
42. Shah SMA, Shah SMS, Khan S, et al. Addressing the impact of stroke risk in a case control study in tertiary care hospitals: a case-control study in tertiary care hospitals of Peshawar, Khyber Phukhtoonkhwa (KPK) Pakistan. *BMC Res Notes* 2013; 6: 268.
43. Tunn NN, Arunagirinathan G, Munchi SK, Pappachan JM. Diabetes mellitus and stroke: a clinical update. *World J Diabetes* 2017; 8: 235-48.
44. Chen R, Ovbiagele B, Feng W. Diabetes and stroke: Epidemiology, pathophysiology, pharmaceuticals and outcomes. *Am J Med Sci* 2016; 351: 380-6.
45. Seshadri S, Wolf PA. Modifiable risk factors and determinants of stroke. In Grotta JC, Albers GW, Broderick JP, Kasner SE, Lo EH, Mendelow AD, Sacco RL, Wong LKS, editors. *Stroke: pathology, diagnosis, and management*. 6<sup>th</sup> ed. China: Elsevier;2016. p. 217-33.
46. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 33. *BMJ* 1998;317:703-13.
47. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1565-76.
48. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. *Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. JAMA* 1996;276:1886-92.
49. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala R, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke. *Stroke* 2014;45:3754-832.

50. Stroke Risk Calculator (Accessed 29 January 2018, at <http://stroke.ucla.edu/stroke-risk-calculator>).
51. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, Albers GW, Bush RL, Fagan SC, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association council on stroke. *Stroke* 2011; 42: 227-76.
52. Lyden P, Raman R, Liu L, Grotta J, Broderick J, Olson S, et al. NIHSS training and certification using a new digital video disk in reliable. *Stroke* 2005; 36: 2446-9.
53. Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen Huynh MN, Giles MF, Elkins JS, Bernstein AL, et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischemic attack. *Lancet* 2007; 369: 283-92.
54. Thai CV risk score (Accessed 29 January 2018, at [https://med.mahidol.ac.th/cardio\\_vascular\\_risk/thai\\_cv\\_risk\\_score/](https://med.mahidol.ac.th/cardio_vascular_risk/thai_cv_risk_score/)).
55. Strong K, Mathers C, Bonita R. Preventing stroke: saving lives around the world. *Lancet Neurol* 2007; 6: 183-87.
56. Kurth T, Moore S, Gaziano J, Kase C, Stampfer M, Berger K, Buring J. Health lifestyle and the risk of stroke in women. *Arch Intern Med* 2006;166:1403-9.
57. Chiuve SE, Rexrode KM, Spiegelman D, Logroscino G, Manson JE, Rimm EB. Primary prevention of stroke by health lifestyle. *Circulation* 2008;118:947-54.