

การทำงานของเอนไซม์ คอเลสเตอรอล เอสเทอร์ ทรานสเฟอร์ โปรตีน
ในคนไทยที่มีไขมันในเลือดชนิดเอชดีแอลสูงมาก



นาย สฐาปกร ศิริวงศ์

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

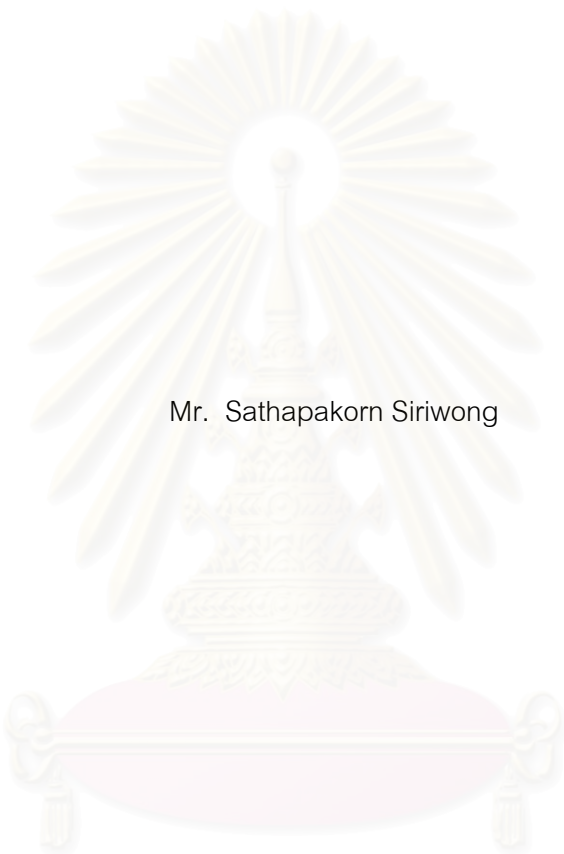
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2547

ISBN 974-17-6851-6

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ACTIVITY OF CHOLESTERYL ESTER TRANSFER PROTEIN IN THAI PEOPLE
WITH VERY HIGH LEVELS OF HDL



Mr. Sathapakorn Siriwong

สถาบันวิทยบริการ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Medicine

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2004

ISBN 974-17-6851-6

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การทำงานของเอนไซม์ คอลเลสเทอรอล เอสเทอเรส ทรานส์เฟออร์ โปรตีน ในคนไทยที่มีไขมันในเลือดชนิดเอชดีแอลสูงมาก
โดย	นาย สฐาปกร ศิริวงค์
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษา	อาจารย์นายแพทย์ วีรพันธุ์ ไชวิฑูรกิจ
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม	ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ สมเกียรติ แสงวัฒนาโรจน์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็น
ส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(ศาสตราจารย์นายแพทย์ ภิรมย์ กมลรัตนกุล)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ กัมมันต์ พันธุมจินดา)

..... อาจารย์ที่ปรึกษา
(อาจารย์นายแพทย์ วีรพันธุ์ ไชวิฑูรกิจ)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ สมเกียรติ แสงวัฒนาโรจน์)

..... กรรมการ
(อาจารย์แพทย์หญิง สมณพร บุญยระวีตเวช สองเมือง)

..... กรรมการ
(ศาสตราจารย์นายแพทย์ อนันต์ ศรีเกียรติขจร)

สรุบาปรกร ตีรวิวงค์ : การทำงานของเอนไซม์ คอเลสเตอรอล เอสเทอร์ ทรานสเฟอร์ โปรตีนในคนไทยที่มีไขมันในเลือดชนิดเอชดีแอลสูงมาก (ACTIVITY OF CHOLESTERYL ESTER TRANSFER PROTEIN IN THAI PEOPLE WITH VERY HIGH LEVELS OF HDL) อ. ที่ปรึกษา : อ. นพ. วีรพันธุ์ โชวิฑูรกิจ, อ. ที่ปรึกษาร่วม : ผศ. นพ. สมเกียรติ แสงวัฒนาโรจน์ ; 69 หน้า. ISBN 974-17-6851-6.

ที่มาของงานวิจัย: ภาวะไขมันเอชดีแอลในเลือดสูงอาจเกิดจากสาเหตุทางด้านกรรมพันธุ์และสิ่งแวดล้อม ในประเทศญี่ปุ่นภาวะไขมันเอชดีแอลในเลือดสูงมักจะเกิดจากความผิดปกติของยีนซึ่งทำหน้าที่สร้างเอนไซม์ คอเลสเตอรอล เอสเทอร์ ทรานสเฟอร์ โปรตีน (เอนไซม์ซีอีทีพี) ทำให้มีระดับของเอนไซม์ชนิดนี้ในเลือดลดต่ำลง ส่วนสาเหตุและความชุกของภาวะไขมันเอชดีแอลในเลือดสูงที่เกิดจากการพร่องเอนไซม์ชนิดนี้ในชนชาติอื่นยังไม่เป็นที่ทราบกันดี

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาการทำงานของเอนไซม์ซีอีทีพีและความชุกของการพร่องเอนไซม์ซีอีทีพีในคนไทยที่มีไขมันในเลือดชนิดเอชดีแอลสูงมาก

วิธีการดำเนินการ: ผู้ที่มีระดับไขมันเอชดีแอลในเลือดสูงมากกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล.ที่มาตรวจในแผนกผู้ป่วยนอก รพ.จุฬาลงกรณ์ จำนวนทั้งสิ้น 38 คน รวมทั้งกลุ่มควบคุมซึ่งมีอายุและเพศใกล้เคียงกันแต่มีระดับไขมันเอชดีแอลในเลือดน้อยกว่า 100 มก./ดล.ในจำนวนที่เท่ากันเป็นกลุ่มประชากรที่ศึกษา โดยตัดผู้ที่มีระดับไขมันเอชดีแอลในเลือดสูงที่เกิดจากเหตุอื่นออกไป ผู้ร่วมวิจัยทุกรายจะได้รับการซักประวัติ ตรวจร่างกาย และตรวจวัดระดับปฏิกิริยาของเอนไซม์ซีอีทีพีในเลือดโดยใช้วิธีฟลูออโรเรสเซนต์เทคนิค

ผลการศึกษา: ผู้ร่วมวิจัยที่มีระดับไขมันเอชดีแอลในเลือดสูงมากกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล.เป็นเพศหญิง 37 คน อายุเฉลี่ยเท่ากับ 56 ± 2 ปี ตรวจพบ corneal arcus 11 คนเทียบกับ 6 คนในกลุ่มควบคุมซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ พบมีประวัติของโรคเส้นเลือดสมองตีบกลุ่มละ 1 คน ส่วนผลระดับไขมันในเลือดพบว่าในกลุ่มที่มีระดับไขมันเอชดีแอลในเลือดสูงกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล. พบมีระดับไขมันคอเลสเตอรอลและเอชดีแอลเฉลี่ยสูงกว่า (คอเลสเตอรอล 256 ± 6 เทียบกับ 234 ± 6 มก./ดล.: $p < 0.05$ และเอชดีแอล 117 ± 3 เทียบกับ 64 ± 3 มก./ดล.: $p < 0.001$) แต่มีระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์เฉลี่ยที่ต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (73 ± 6 เทียบกับ 137 ± 13 มก./ดล.: $p < 0.001$) และระดับปฏิกิริยาของเอนไซม์ซีอีทีพีในกลุ่มนี้ก็พบว่ามีความสำคัญทางสถิติเช่นกัน (34.1 ± 3.9 เทียบกับ 43.7 ± 2.6 พิโคโมล/ไมโครลิตร/ชม.: $p < 0.05$) ซึ่งเมื่อตัดด้วยเกณฑ์ที่ต่ำกว่า 75% ของค่าเฉลี่ยระดับปฏิกิริยาเอนไซม์ซีอีทีพีในกลุ่มควบคุมพบว่าเป็นผู้ซึ่งถือว่าพร่องเอนไซม์ซีอีทีพีจำนวน 20 คน (53%) โดยมีค่าระดับปฏิกิริยาของเอนไซม์ซีอีทีพีที่ต่ำจนตรวจไม่ได้ถึง 3 คน พบว่าระดับปฏิกิริยาของเอนไซม์ซีอีทีพีมีความสัมพันธ์ผกผันกับระดับไขมันเอชดีแอล นอกจากนั้นยังพบว่าระดับไขมันเอชดีแอลยังผกผันกับระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์อีกด้วย

สรุป: ภาวะไขมันเอชดีแอลในเลือดสูงที่พบในคนไทย ส่วนใหญ่มักเป็นเพศหญิง และประมาณครึ่งหนึ่งเกี่ยวข้องกับการพร่องเอนไซม์ซีอีทีพี

ภาควิชา.....อายุรศาสตร์.....ลายมือชื่อนิติ.....

สาขาวิชา.....อายุรศาสตร์.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....

ปีการศึกษา.....2547.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

4674796830 : MAJOR MEDICINE (ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM)

KEY WORD: HIGH DENSITY LIPOPROTEIN / CHOLESTERYL ESTER TRANSFER PROTEIN

SATHAPAKORN SIRIWONG : ACTIVITY OF CHOLESTERYL ESTER TRANSFER PROTEIN IN

THAI PEOPLE WITH VERY HIGH LEVELS OF HDL. THESIS ADVISOR : WEERAPAN

KHOVIDHUNKIT , M.D., THESIS CO-ADVISOR : ASST. PROF. SOMKIAT SANGWATANAROJ,

M.D. 69 pp. ISBN 974-17-6851-6.

Background and aims: Hyperalphalipoproteinemia (HALP) or high HDL level represents a common disorder from various genetic and environmental etiologies. In Japan, HALP is primarily caused by mutations of the cholesteryl ester transfer protein (CETP) gene resulting in decreased or no activity of CETP. Outside Japan, however, the cause of HALP and the prevalence of CETP deficiency are unknown.

Objectives: To determine CETP activity and the prevalence of CETP deficiency in Thai people who have very high levels of HDL

Materials and methods: Thirty-eight subjects with HDL-cholesterol levels higher than 100 mg/dL, and age- and sex-matched controls were recruited from an outpatient clinic. Secondary causes of HALP were excluded. The medical history, physical examination, signs of abnormal lipid accumulation and atherosclerotic vascular diseases were examined. CETP activity was measured by fluorescence method.

Results: In the HALP group, all except one case were female. The mean age was 56 ± 2 year in both groups. Eleven subjects had corneal arcus in contrast to six subjects in the control group ($p=0.17$). One subject in each group had a history of cerebrovascular disease. The mean total cholesterol and HDL levels were higher in the HALP group (total cholesterol 256 ± 6 vs 234 ± 6 ; $p< 0.05$ and HDL level 117 ± 3 vs 64 ± 3 ; $p< 0.001$). Unexpectedly, the mean triglyceride (TG) levels were lower in the HALP group (73 ± 6 vs 137 ± 13 ; $p<0.001$). CETP activity was significantly lower in the HALP group (34.1 ± 3.9 vs 43.7 ± 2.6 pmol/ μ L/hr: $p<0.05$). Twenty subjects in the HALP group (53%) had the CETP activity less than 75% of the mean CETP activity in the control group indicating CETP deficiency, including three subjects with undetectable activity. There was an inverse correlation between HDL levels and CETP activity in both groups ($r = - 0.29$; $p<0.05$). In addition, there was an inverse correlation between HDL and TG levels ($r = - 0.62$; $p<0.001$).

Conclusion: In Thai population, HALP was found almost exclusively in women, and CETP activity was decreased in about half of these patients.

Department.....Medicine..... Student's signature.....

Field of study.....Medicine..... Advisor's signature.....

Academic year.....2004..... Co-advisor's signature.....

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยความช่วยเหลือ อย่างดียิ่งของ อาจารย์นายแพทย์ วีรพันธุ์ โชวิฑูรกิจ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ สมเกียรติ แสงวัฒนาโรจน์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วมและขอขอบพระคุณอาจารย์หน่วยต่อมไร้ท่อทุกท่านที่ให้คำแนะนำ และแนวทางในการวิจัย

ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่นักวิทยาศาสตร์งานวิจัยหน่วยต่อมไร้ท่อ คุณวาณี เปล่งพานิชย์ และคุณศุภิตศจี ปสาทรรัตน์ ที่ช่วยตรวจวัดผลในห้องปฏิบัติการ เจ้าหน้าที่งานวิจัยหน่วยต่อมไร้ท่อ คุณอภาภรณ์ การินทร์ คุณนันทวัน โหละบุตร และ คุณจรินทร์ทิพย์ คงศักดิ์พรชัย ที่ช่วยในการเก็บตัวอย่างเลือด คุณนงลักษณ์ ทัพปรีชา เจ้าหน้าที่หน่วยต่อมไร้ท่อที่อำนวยความสะดวกและให้ความร่วมมือช่วยเหลือในการทำวิจัย



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ	ช
สารบัญตาราง	ญ
สารบัญภาพ.....	ฎ
สารบัญแผนภูมิ.....	ฏ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ.....	ฐ
บทที่	
1. บทนำ.....	1
1.1. ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย.....	1
1.2. คำถามการวิจัย.....	2
1.3. วัตถุประสงค์ของการวิจัย	2
1.4. สมมุติฐานของการวิจัย	3
1.5. กรอบความคิดในการวิจัย	3
1.6. ข้อตกลงเบื้องต้น.....	4
1.7. คำสำคัญ	4
1.8. การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย.....	4
1.9. ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับการวิจัย.....	4
2. เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	5
2.1. เชตดีแอลโครงสร้างและส่วนประกอบ.....	5
2.2. เมตะบอลิซึมของเชตดีแอล และเอนไซม์คอเลสเตอรอล เอสเทอร์ ทรานสเฟอ์ โปรตีน... 6	
2.3. การควบคุมการทำงานของเอนไซม์ คอเลสเตอรอล เอสเทอร์ ทรานสเฟอ์ โปรตีน	8
2.4. ภาวะเชตดีแอลในเลือดสูงและสาเหตุ.....	10
2.5. ความสัมพันธ์ของระดับไขมันในเลือดเชตดีแอลกับภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง	12
2.6. การกลายพันธ์และการพร่องเอนไซม์ซีอีทีพี	14
2.7. การพร่องเอนไซม์ซีอีทีพีกับภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง	15

	หน้า
2.8. ความชุกของการพร่องเอนไซม์ซีอีทีพีชนิดปฐมภูมิ	17
2.9. การวินิจฉัยภาวะพร่องเอนไซม์ซีอีทีพี	17
2.10. การศึกษาที่เกี่ยวข้องกับไขมันในเลือดชนิดเอชดีแอลในคนไทย	18
3. วิธีดำเนินการวิจัย	21
3.1. รูปแบบการวิจัย	21
3.2. ระเบียบวิธีวิจัย.....	21
3.3. กฎเกณฑ์การคัดเลือกเข้ามาศึกษา	21
3.4. กฎเกณฑ์การตัดออกจากการศึกษา	22
3.5. การคำนวณขนาดตัวอย่าง	23
3.6. การสังเกตและการวัด	23
3.7. วิธีการศึกษา.....	24
3.8. การตรวจวัดระดับปฏิกิริยาเอนไซม์ซีอีทีพี	25
3.9. การเก็บรวบรวมข้อมูล	27
3.10. การวิเคราะห์ข้อมูล	28
3.11. การควบคุมตัวกวน	28
3.12. ปัญหาทางจริยธรรม	29
3.13. อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการศึกษาและมาตรการในการแก้ไข	29
3.14. การบริหารงานวิจัยและตารางการปฏิบัติงาน	30
4. ผลการวิจัย	31
4.1. ข้อมูลของผู้ป่วยในฐานข้อมูลและผู้ป่วยที่สุ่มเลือกมาเข้าการศึกษาวิจัย.....	31
4.2. ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มผู้มีระดับไขมันในเลือดเอชดีแอลสูง	33
4.3. ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มที่มีระดับไขมันเอชดีแอลในเกณฑ์ปกติ.....	39
4.4. การศึกษาเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานระหว่างกลุ่ม	40
4.5. การศึกษาเกี่ยวกับระดับปฏิกิริยาเอนไซม์ซีอีทีพี	42
4.6. ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มที่มีการพร่องเอนไซม์ซีอีทีพีที่มีไขมันเอชดีแอลในเลือดสูงกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล.	44
4.7. ความสัมพันธ์ระหว่างระดับปฏิกิริยาเอนไซม์ซีอีทีพีกับปัจจัยอื่นๆ.....	46
5. อภิปรายผลการวิจัย.....	49
6. สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ.....	55

	หน้า
รายการอ้างอิง	56
ภาคผนวก	61
ภาคผนวก ก. แบบฟอร์มยินยอมเข้าร่วมการศึกษาวิจัย	62
ภาคผนวก ข. แบบฟอร์มที่ใช้ในการเก็บข้อมูล	64
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์	69



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญตาราง

ตารางลำดับที่	หน้า
1. แสดงสาเหตุของภาวะไขมันในเลือดชนิดเอชดีแอลสูง	10
2. แสดงค่าที่ปกติของระดับไขมันเอชดีแอลที่จะใช้อ้างอิงสำหรับคนไทย (สุจินดา เกรว่อง)	18
3. แสดงค่าเฉลี่ยของระดับไขมันเอชดีแอลในคนไทยปกติ (ดวงมณี วิเศษกุล).....	19
4. แสดงค่าเฉลี่ยของระดับไขมันเอชดีแอลแบ่งตามเชื้อชาติ	19
5. แสดงตารางแผนการปฏิบัติการและงบประมาณ.....	30
6. แสดงภูมิำเนาเดิมของผู้ซึ่งมีระดับเอชดีแอลสูง	33
7. แสดงการเข้ายาประจำของผู้ซึ่งมีระดับเอชดีแอลสูง.....	35
8. แสดงความถี่ในการออกกำลังกายของผู้ซึ่งมีระดับเอชดีแอลสูง	36
9. แสดงระยะเวลาการหมดประจำเดือนในเพศหญิงของผู้ซึ่งมีระดับเอชดีแอลสูง.....	36
10. แสดงค่าดัชนีมวลกายของผู้ซึ่งมีระดับเอชดีแอลสูง	37
11. แสดงค่าระดับไขมันอื่นที่ผิดปกติของผู้ซึ่งมีระดับเอชดีแอลสูง	38
12. แสดงลักษณะพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม	41
13. แสดงระดับปฏิกิริยาเอนไซม์ซีอีทีพีในผู้ที่มีไขมันเอชดีแอลในเลือดสูง.....	43
14. แสดงความแตกต่างของข้อมูลพื้นฐานระหว่างกลุ่มที่พร้อมและไม่พร้อมเอนไซม์ซีอีทีพี	45
15. แสดงค่าความสัมพันธ์ในเชิงเส้นตรงระหว่างระดับเอชดีแอลกับไตรกลีเซอไรด์.....	48

สารบัญภาพ

ตามลำดับที่	หน้า
1. แสดงรูปร่างและส่วนประกอบของเซตดีแอล.....	5
2. แสดงกระบวนการสร้างและเมตะบอลิซึมของเซตดีแอล.....	6
3. แสดงกระบวนการสร้างและเมตะบอลิซึมของเซตดีแอล (ต่อ).....	7
4. แสดงกระบวนการขนถ่ายไขมันคอเลสเตอรอลออกจากเนื้อเยื่อหรือผนังหลอดเลือด.....	8
5. แสดงกระบวนการควบคุมการสร้างเอนไซม์ซีอีทีพี.....	9
6. แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับเซตดีแอลกับการเกิดโรคเส้นเลือดหัวใจตีบ.....	12
7. แสดงสาเหตุของเซตดีแอลสูงชนิดต่างๆ แบ่งตามการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง.....	13
8. แสดงตำแหน่งของยีนสร้างเอนไซม์ซีอีทีพีที่มีรายงานว่าเกิดการกลายพันธุ์.....	14

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญแผนภูมิ

ตามลำดับที่	หน้า
1. แสดงโรคประจำตัวในกลุ่มผู้ซึ่งมีระดับเฮชดีแอลในเลือดสูง.....	34
2. แสดงโรคประจำตัวแยกตามชนิดในกลุ่มผู้ซึ่งมีระดับเฮชดีแอลในเลือดสูง	34
3. แสดงค่าปฏิกิริยาซีอีทีพีในผู้ร่วมวิจัยแต่ละรายแยกตามกลุ่ม	43
4. แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับปฏิกิริยาซีอีทีพีกับระดับเฮชดีแอล.....	46
5. แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับเฮชดีแอลกับระดับไตรกลีเซอไรด์	47



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คำอธิบายคำย่อ

CETP	= cholesteryl ester transfer protein
LCAT	= lecithin cholesterol acyltransferase
HDL	= high density lipoprotein
LDL	= low density lipoprotein
VLDL	= very low density lipoprotein
IDL	= intermediate density lipoprotein
Apo	= apolipoprotein
SR-BI	= scavenger receptor class B type1
HbA _{1c}	= hemoglobin A _{1c}
LPL	= lipoprotein lipase
HL	= hepatic lipase
SR-A	= scavenger receptor class A
HALP	= hyperalphalipoproteinemia
sPLA ₂	= secretory phospholipase A ₂
PAF	= platelet-activating factor
EKG	= electrocardiogram
BMI	= body mass index
SD	= standard deviation
SEM	= standard error of the mean
CAPD	= continuous ambulatory peritoneal dialysis
nm	= nanometre
pmol/μL/hr	= picomole/microlitre/hour
HAART	= highly active antiretroviral therapy
Lys	= lysine
Glu	= Glutamine
VA-HIT	= Veterans Affairs HDL cholesterol Intervention Trial
HMG-CoA	= 3-hydroxy-methylglutaryl-coenzyme A

บทที่ 1

บทนำ

1.1. ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and rationale)

อนุภาคไขมัน (Lipoprotein) ในเลือดของมนุษย์เรามีอยู่หลายชนิด ซึ่งแต่ละชนิดจะมีองค์ประกอบของไขมันและโปรตีนในสัดส่วนที่แตกต่างกันออกไป โดยมีหน้าที่หลักในการขนส่งไขมันในร่างกายจากอวัยวะหนึ่งไปสู่อวัยวะหนึ่งผ่านทางเลือด อนุภาคไขมันเอชดีแอล (high density lipoprotein: HDL) เป็นอนุภาคไขมันในเลือดชนิดหนึ่งซึ่งมีหน้าที่สำคัญในการขนถ่ายคอเลสเตอรอล (Cholesterol) ส่วนเกินออกจากเนื้อเยื่อหรือผนังหลอดเลือด การทำงานของอนุภาคไขมันชนิดนี้ต้องอาศัยเอนไซม์หลายตัวในการควบคุมให้มีการขนส่งคอเลสเตอรอลเป็นไปโดยปกติ คอเลสเตอรอล เอสเทอร์ ทรานสเฟอร์ โปรตีน (Cholesteryl Ester Transfer Protein; CETP) เป็นเอนไซม์ตัวหนึ่งที่สำคัญ ทำหน้าที่ในการแลกเปลี่ยนไขมันไตรกลีเซอไรด์ (Triglyceride) และคอเลสเตอรอลระหว่างอนุภาคเอชดีแอลกับวีแอลดีแอล (VLDL: very low density lipoprotein) (1) การพร่องเอนไซม์ซีอีทีพี (CETP deficiency) มีผลทำให้การขนถ่ายคอเลสเตอรอล (Cholesterol) ของเอชดีแอลผิดปกติและส่งผลทำให้ระดับเอชดีแอลสูงในเลือด และเป็นสาเหตุซึ่งพบได้มากที่สุดในกลุ่มของสาเหตุปฐมภูมิของภาวะระดับไขมันในเลือดชนิดเอชดีแอลสูง (2) ภาวะพร่องเอนไซม์ซีอีทีพีเท่าที่มีการศึกษาพบอุบัติการณ์สูงในชนชาติแถบเอเชียโดยเฉพาะญี่ปุ่น ซึ่งโดยปกติแล้วการที่มีระดับเอชดีแอลสูงในเลือด จะเป็นปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการลดการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (Atherosclerosis) และโรคเส้นเลือดหัวใจตีบ (Coronary heart disease) (3) ข้อมูลจากการศึกษาซึ่งทำในคนชนชาติญี่ปุ่นพบว่าระดับไขมันในเลือดชนิดเอชดีแอลสูงซึ่งเกิดจากการพร่องเอนไซม์ซีอีทีพีมีความเกี่ยวข้องในแง่ที่อาจจะเพิ่มการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งและโรคเส้นเลือดหัวใจตีบ (4) แต่ในบางการศึกษาก็ไม่พบว่าเกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งและโรคเส้นเลือดหัวใจตีบ ตรงกันข้ามคืออาจลดการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งและโรคเส้นเลือดหัวใจตีบได้ (5) นอกจากนี้ในระยะ 2-3 ปีที่ผ่านมา มีงานวิจัยหลายชิ้นที่พยายามหาวิธีใหม่มาใช้ลดการทำงานของเอนไซม์ซีอีทีพีเพื่อให้มีระดับของเอชดีแอลในเลือดสูงขึ้น โดยหวังว่าระดับของเอชดีแอลที่สูงขึ้นนี้จะลดการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งและโรคเส้นเลือดหัวใจตีบ ซึ่งเร็วๆ นี้ก็มีการค้นพบยาใหม่สามารถเพิ่มระดับเอชดีแอลได้ดีมาก แต่ก็ยังไม่มีข้อมูลว่าจะลดหรืออาจจะเพิ่มอุบัติการณ์ของภาวะหลอดเลือดแดงแข็งหรือโรคเส้นเลือดหัวใจตีบได้จริง (6)

ภาวะระดับไขมันในเลือดชนิดเอชดีแอลสูง ในประเทศไทยพบได้บ้างพอสมควร แต่ยังไม่เคยมีการศึกษามาก่อนว่าเกิดจากสาเหตุใดเป็นหลัก จะเกี่ยวข้องกับการพร่องเอนไซม์ซีอีทีพีหรือไม่ และจะเกี่ยวข้องกับการเพิ่มอุบัติการณ์ของภาวะหลอดเลือดแดงแข็งหรือโรคเส้นเลือดหัวใจตีบได้หรือไม่ เพราะฉะนั้นการวิจัยนี้มีจุดประสงค์เพื่อศึกษาการทำงานของเอนไซม์ซีอีทีพีในคนไทยที่มีระดับไขมันเอชดีแอลในเลือดที่สูง โดยหาความชุกของการพร่องเอนไซม์ซีอีทีพีและศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการพร่องเอนไซม์ซีอีทีพีกับการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งและโรคเส้นเลือดหัวใจตีบ เพื่อจะได้ทราบว่าภาวะการพร่องเอนไซม์ซีอีทีพีมีบทบาทมากน้อยเพียงใดในคนไทย หากพบมีความชุกสูง และเกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งและโรคเส้นเลือดหัวใจตีบจริง ก็จะเป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วยและญาติในการค้นหาและลดปัจจัยเสี่ยงอื่นๆของภาวะหลอดเลือดแดงแข็งและโรคเส้นเลือดหัวใจตีบ นอกจากนี้กลุ่มที่พบว่ามีการพร่องเอนไซม์ซีอีทีพีก็จะได้มีการศึกษาความผิดปกติของสารพันธุกรรมต่อไปว่าเหมือนหรือแตกต่างจากในชนชาติญี่ปุ่นหรือไม่ ส่วนผู้ที่ไม่พบว่ามีการพร่องเอนไซม์ซีอีทีพีก็จะได้ศึกษาหาสาเหตุอื่นๆเพิ่มเติมต่อไป

1.2. คำถามการวิจัย (Research questions)

คำถามหลัก (Primary research question) สาเหตุของระดับไขมันในเลือดชนิดเอชดีแอลสูงชนิดปฐมภูมิในคนไทย เกี่ยวข้องกับการพร่องเอนไซม์ซีอีทีพีหรือไม่ ในผู้ป่วยที่มีระดับไขมันในเลือดชนิดเอชดีแอลสูงกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล.

คำถามรอง (Secondary research question) ภาวะระดับไขมันในเลือดชนิดเอชดีแอลสูงชนิดปฐมภูมิ มีความสัมพันธ์กับปัจจัยใดบ้าง เช่น อายุ เพศ ดัชนีมวลกาย (Body mass index) ระดับไขมันในเลือด ภาวะไขมันสะสมใต้ผิวหนังและตามเส้นเอ็น ภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง โรคหลอดเลือดหัวใจ หรือโรคหลอดเลือดสมอง

1.3. วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives)

วัตถุประสงค์ทั่วไป เพื่อศึกษาระดับปฏิกิริยาเอนไซม์ซีอีทีพี (CETP activity) ในคนไทยที่มีระดับไขมันในเลือดชนิดเอชดีแอลสูงชนิดปฐมภูมิ และดูความสัมพันธ์ของภาวะไขมันในเลือดชนิดเอชดีแอลสูงกับปัจจัยอื่นๆ

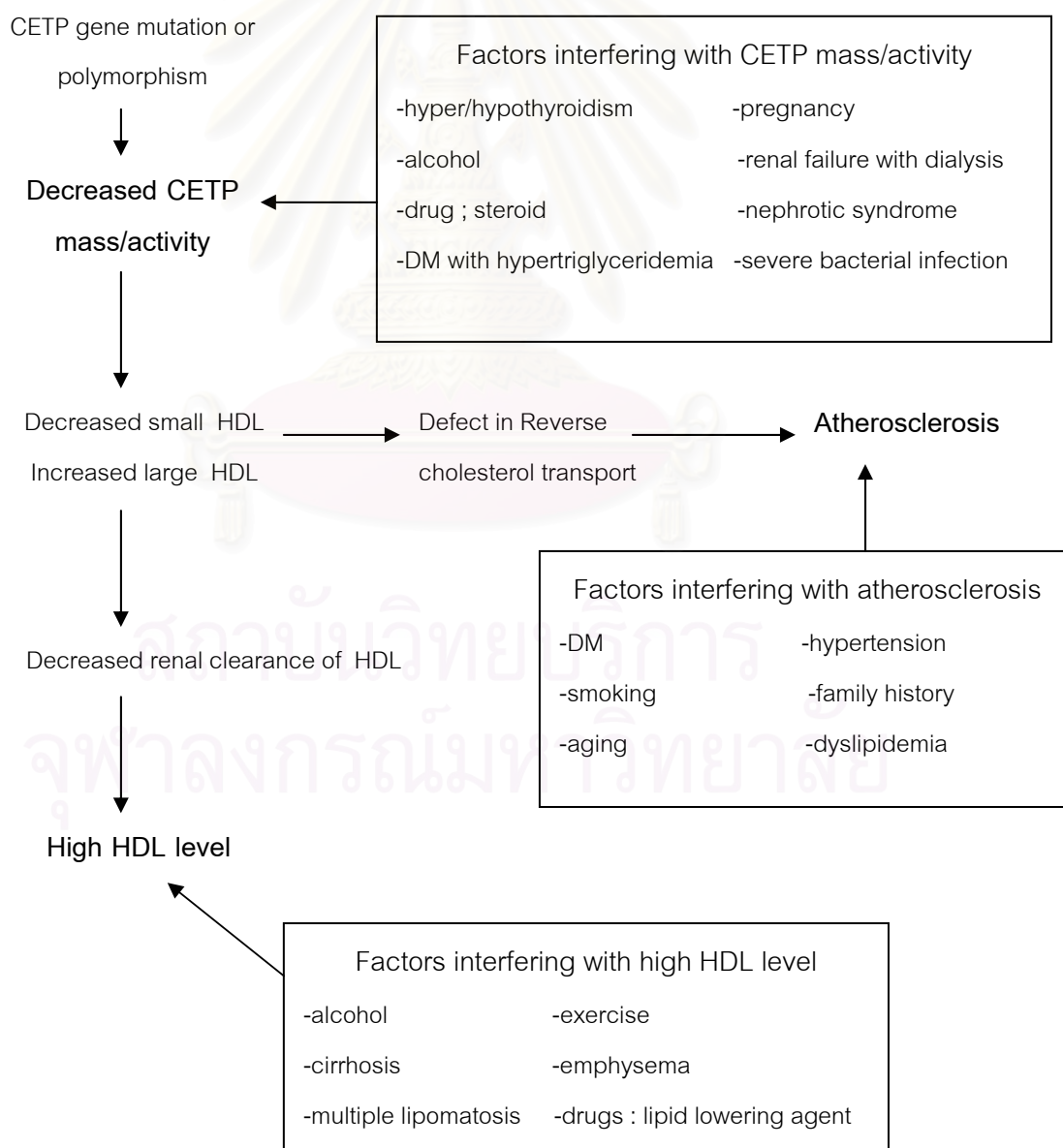
วัตถุประสงค์เฉพาะ เพื่อศึกษาสัดส่วนของผู้ที่มีระดับปฏิกิริยาเอนไซม์ซีอีทีพีต่ำ จากการตรวจเลือดว่าเป็นเท่าไร และดูความสัมพันธ์กับปัจจัยอื่นๆ เช่น ผลการตรวจร่างกาย โรคหลอดเลือด

ในผู้ที่มีระดับไขมันในเลือดชนิดเอชดีแอลสูงชนิดปฐมภูมิที่มีค่ามากกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล. ซึ่งเคยมาตรวจที่แผนกผู้ป่วยนอกรพ.จุฬาลงกรณ์

1.4. สมมุติฐานของการวิจัย (Hypothesis)

สาเหตุของภาวะระดับไขมันในเลือดชนิดเอชดีแอลที่สูงมากชนิดปฐมภูมิในคนไทย เกิดเนื่องจากการพร่องเอนไซม์ซีอีทีพี และอาจเกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง โรคหลอดเลือดหัวใจ หรือโรคหลอดเลือดสมอง

1.5. กรอบความคิดในการวิจัย (Conceptual framework)



1.6. ข้อตกลงเบื้องต้น (Assumption)

1. ภาวะระดับไขมันในเลือดชนิดเอชดีแอลที่สูงมาก หมายถึง ผลการตรวจเลือดด้วยวิธีวัดอาหารอย่างน้อย 12 ชั่วโมงมีค่าไขมันในเลือดชนิดเอชดีแอลที่มากกว่า 100 มก./ดล. ซึ่งเทียบได้กับค่าเฉลี่ยของเอชดีแอลบวกกับประมาณ 5 เท่าของค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

2. การพร่องเอนไซม์ซีอีทีพี หมายถึง การตรวจเลือดพบว่ามึ่ระดับปฏิกิริยาเอนไซม์ซีอีทีพี (CETP activity) ต่ำกว่า 75 เปอร์เซ็นต์ของค่าเฉลี่ยของกลุ่มควบคุมซึ่งมีระดับไขมันในเลือดชนิดเอชดีแอลอยู่ในเกณฑ์ปกติ

1.7. คำสำคัญ (Key Words)

High density lipoprotein (HDL)

Cholesteryl Ester Transfer Protein (CETP)

1.8. การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย (Operational definition)

ไม่มี

1.9. ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (Expected benefit and application)

1. ทราบความชุกของการพร่องเอนไซม์ซีอีทีพีในคนไทยที่มีระดับไขมันเอชดีแอลสูง เพื่อให้เห็นความสำคัญของภาวะนี้ และเพื่อการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมต่อไปในอนาคต เช่น การศึกษาความผิดปกติทางพันธุกรรม หรือความผิดปกติของโปรตีนชนิดอื่นๆ

2. ทราบลักษณะทางคลินิกที่มีความสัมพันธ์กับการมีระดับไขมันเอชดีแอลสูงและกับการพร่องเอนไซม์ซีอีทีพี ซึ่งจะช่วยบ่งชี้โอกาสการตรวจพบภาวะนี้

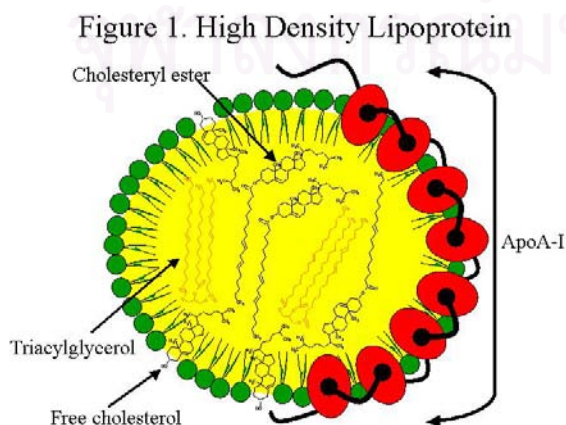
3. ทราบความสัมพันธ์ระหว่างการมีระดับไขมันเอชดีแอลสูง หรือการพร่องเอนไซม์ซีอีทีพีกับการเกิดโรคหลอดเลือดแดงแข็ง ซึ่งอาจจะมีส่วนในการเฝ้าระวังการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ โรคเส้นเลือดสมองตีบ และโรคเส้นเลือดส่วนปลายตีบในอนาคต อันจะมีประโยชน์กับผู้ร่วมวิจัย รวมถึงญาติต่อไป

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง (Review of the related literatures)

2.1. เอกซติแอลโครงสร้างและส่วนประกอบ

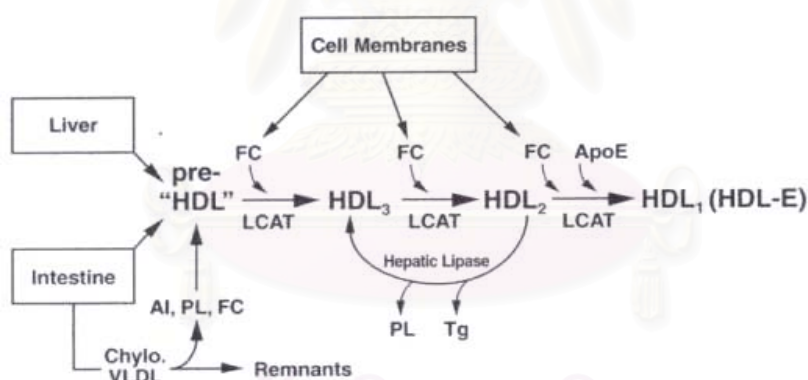
ปกติในเลือดของคนเราจะมียกลไกในการขนถ่ายไขมันไปส่งตามอวัยวะหรือเนื้อเยื่อต่างๆโดยอาศัยอนุภาคไขมันขนาดเล็กๆที่เรียกว่า ไลโปโปรตีน (Lipoprotein) ไลโปโปรตีนในเลือดมีหลายชนิดแตกต่างกันทั้งองค์ประกอบ รูปร่างและหน้าที่การทำงาน เอกซติแอล (HDL) เป็นไลโปโปรตีนชนิดหนึ่ง ทำหน้าที่หลักในการขนส่งไขมันส่วนเกินจากเนื้อเยื่อต่างๆกลับสู่ตับเป็นหลัก เอกซติแอลเป็นอนุภาคไขมันขนาดเล็กซึ่งมีขนาดประมาณ 70-120 อังสตรอม และมีความหนาแน่นประมาณ 1.063 ถึง 1.21 กรัมต่อมิลลิลิตร เอกซติแอลแต่ละอนุภาคมีส่วนประกอบเป็นโปรตีนและไขมันอย่างละ 50% ส่วนที่เป็นไขมันประกอบด้วยฟอสโฟลิปิด (phospholipid) 25%, คอเลสเทอรอล เอสเทอร์ (cholesteryl ester) 15%, คอเลสเทอรอลอิสระ (free cholesterol) 5%, และไตรกลีเซอไรด์ (Triglyceride) 5% ของส่วนประกอบทั้งหมด สำหรับในส่วนที่เป็นโปรตีนจะประกอบด้วยอะโปไลโปโปรตีน เอวัน (Apolipoprotein A-I) 33%, อะโปไลโปโปรตีน เอทู (Apolipoprotein A-II) 12% และส่วนน้อยเป็นอะโปไลโปโปรตีน ซี (Apolipoprotein C) กับ อะโปไลโปโปรตีน อี (Apolipoprotein E) อีก 5% ของส่วนประกอบทั้งหมด ซึ่งส่วนที่เป็นโปรตีนสามารถละลายในน้ำได้ จะเรียงตัวอยู่ด้านนอกและส่วนที่เป็นไขมันซึ่งละลายน้ำไม่ได้จะเรียงตัวอยู่ด้านในดังรูป (รูปที่1) การจัดเรียงตัวเช่นนี้เพื่อให้สามารถเป็นตัวขนส่งไขมันและทำงานได้ในเลือด โดยเอกซติแอลแบ่งออกเป็น 2 ชนิด ใหญ่ๆคือ เอกซติแอล₂ (HDL₂) และเอกซติแอล₃ (HDL₃) ซึ่งมีความแตกต่างกันในส่วนประกอบ รูปร่างและหน้าที่ และสามารถเปลี่ยนกลับไปมาระหว่างกันได้ (1)



รูปที่1 แสดงรูปร่างและ
ส่วนประกอบของเอกซติแอล

2.2. เมตะบอลิซึมของเอชดีแอล และ การทำงานของเอนไซม์ คอเลสเทอรอล เอสเทอร์ทรานสเฟอโรโปรตีน

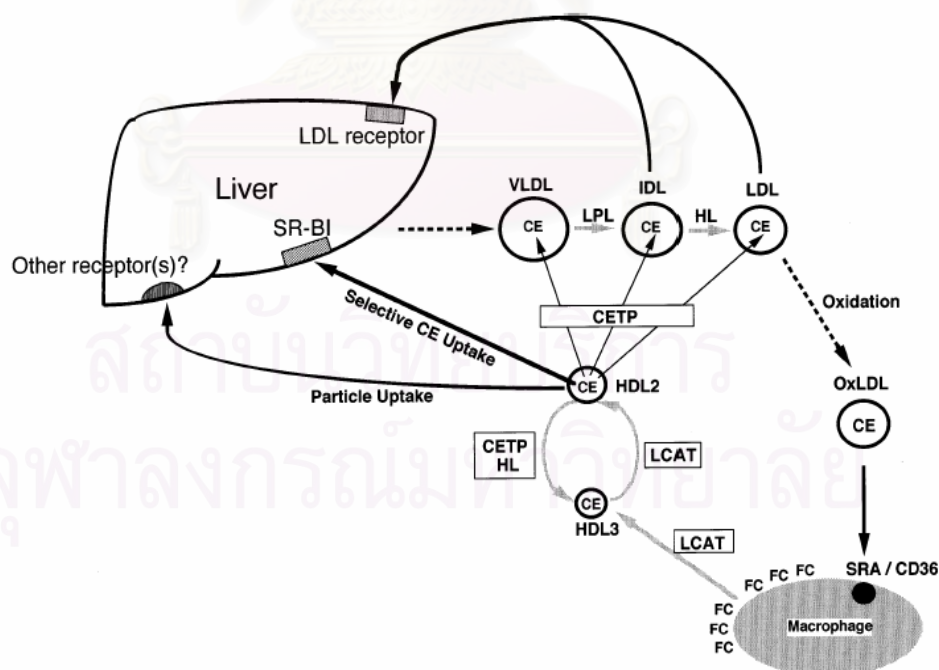
เมตะบอลิซึมของเอชดีแอลในร่างกายมีความสลับซับซ้อน อาศัยการทำงานของเอนไซม์และโปรตีนหลายชนิด ความผิดปกติของโปรตีนในกระบวนการต่างๆของเมตะบอลิซึมของเอชดีแอลมีผลทำให้ระดับเอชดีแอลในเลือดเปลี่ยนแปลงได้ ขั้นตอนปกติของการสร้างเอชดีแอลเริ่มจากตับและลำไส้เล็กสร้างโปรตีน อะโปไลโปโปรตีน เอวัน ซึ่งจะรวมตัวกับฟอสโฟลิปิด กลายเป็นเอชดีแอลขนาดเล็ก (prebeta HDL or nascent HDL) มีรูปร่างแบนคล้ายจาน (disc shape) ซึ่งปกติจะถูกขับออกโดยการกรองที่ไต อนุภาคเอชดีแอลขนาดเล็กนี้สามารถรับคอเลสเทอรอลออกจากเซลล์ในอวัยวะต่างๆของร่างกายได้ เมื่อรับคอเลสเทอรอลมาจากเนื้อเยื่อต่างๆแล้วอนุภาคเอชดีแอลจะเปลี่ยนเป็นรูปทรงกลมและมีขนาดใหญ่ขึ้นเป็นเอชดีแอล3 (HDL₃) และเอชดีแอล2 (HDL₂) ตามลำดับโดยอาศัยการทำงานของเอนไซม์หลายชนิดที่อยู่บนผิวของเอชดีแอลดังจะได้กล่าวต่อไป ซึ่งเมื่อมีขนาดใหญ่ขึ้นจะถูกขจัดออกที่ไตได้ลดลง (1) (รูปที่ 2)



รูปที่ 2 (1) แสดงกระบวนการสร้างและเมตะบอลิซึมของเอชดีแอลโดยอาศัยเอนไซม์ต่างๆ

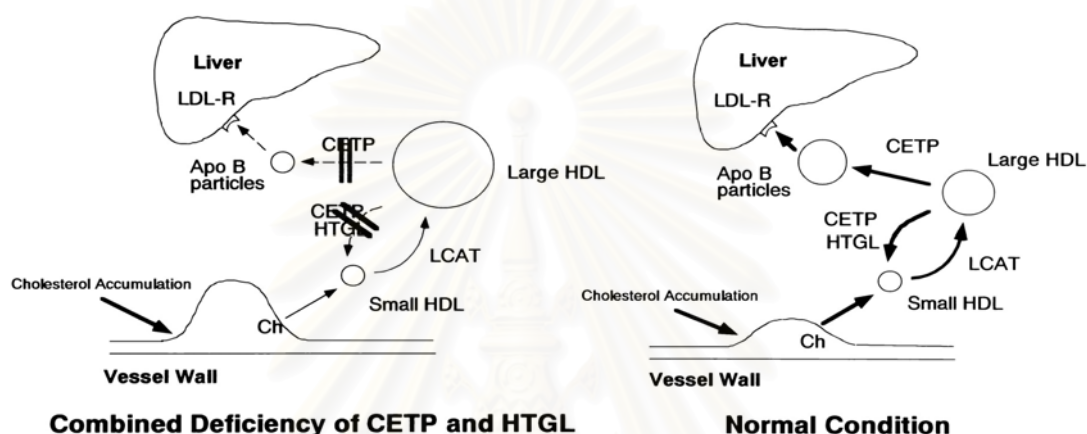
กลไกการดึงคอเลสเทอรอลจากเนื้อเยื่อหรือหลอดเลือดที่เป็นสาเหตุของภาวะหลอดเลือดแดงแข็งออกไปสู่เอชดีแอล โดยเริ่มต้นจากคอเลสเทอรอลอิสระ (free cholesterol) จากเนื้อเยื่อจะถูกเอสเทอร์ไรไฟด์ (Esterify) โดยเอนไซม์เลซิทิน คอเลสเทอรอล เอซิดทรานสเฟอโรเลส (Lecithin Cholesterol Acyltransferase : LCAT) ที่อยู่บนผิวเอชดีแอลให้กลายเป็นคอเลสเทอรอลเอสเทอร์ (cholesterol ester) หลังจากนั้นคอเลสเทอรอลเอสเทอร์จะถูกส่งเข้าไปอยู่ในเอชดีแอล ทำให้เอชดีแอลเปลี่ยนจากเอชดีแอลขนาดเล็ก (HDL₃) เป็นเอชดีแอลขนาดใหญ่ (HDL₂) ต่อมาเอชดีแอลขนาดใหญ่ (HDL₂) จะทำงานร่วมกับอนุภาคไขมันซึ่งมีส่วนประกอบของ อะโปไลโปโปรตีน บี

(Apolipoprotein B) เช่น วีแอลดีแอล (VLDL) หรือไอดีแอล (IDL) หรือแอลดีแอล (LDL) โดยมีการแลกเปลี่ยนไขมันระหว่างกันคือ คอเลสเตอรอลเอสเทอร์ในเอชดีแอลจะถูกแลกเปลี่ยนกับไตรกลีเซอไรด์ในอนุภาคไขมันซึ่งมีส่วนประกอบของ อะโปไลโปโปรตีน บี โดยอาศัยการทำงานของเอนไซม์คอเลสเตอรอล เอสเทอร์ ทรานสเฟอร์ โปรตีน (Cholesteryl Ester Transfer Protein ; CETP) หลังจากนั้นคอเลสเตอรอลซึ่งอยู่ในอนุภาคไขมันซึ่งมีส่วนประกอบของ อะโปไลโปโปรตีน บี จะถูกนำไปกำจัดออกที่ตับโดยผ่านทางตัวรับ (LDL receptor) ที่สามารถจับได้กับอนุภาคไขมันที่มีอะโปไลโปโปรตีน บี (Apolipoprotein B) เป็นส่วนประกอบดังกล่าวได้ต่อไป นอกเหนือไปจากนั้นคอเลสเตอรอลในเอชดีแอลก็ยังสามารถกำจัดทิ้งได้ที่ตับได้โดยตรง โดยอาศัยการทำงานของตัวรับไขมันที่เรียกว่า สะคาเวนเจอร์รีเซปเตอร์ (scavenger receptor class B type1) ส่วนเอชดีแอลซึ่งส่งไขมันคอเลสเตอรอลให้อนุภาคไขมันซึ่งมีส่วนประกอบของ อะโปไลโปโปรตีน บี ไปแล้ว ก็จะถูกย่อยเอาไตรกลีเซอไรด์ที่รับมาได้ออกไปโดยอาศัยการทำงานของเอนไซม์เฮปาทิกไลเปส ทำให้ไขมันเอชดีแอลมีขนาดเล็กลงเป็นเอชดีแอล₃ (HDL₃) ซึ่งสามารถกลับไปรับคอเลสเตอรอลจากเนื้อเยื่อได้ใหม่ กระบวนการขนถ่ายไขมันคอเลสเตอรอลออกจากเนื้อเยื่อหรือผนังหลอดเลือดโดยอาศัยเอชดีแอลนี้เรียกว่า กระบวนการ รีเวอร์สคอเลสเตอรอลทรานสปอร์ต (Reverse cholesterol transport) (2,4) (รูปที่ 3 และ 4)



รูปที่ 3 (2) แสดงกระบวนการเมตาบอลิซึมของเอชดีแอลโดยอาศัยเอนไซม์ต่างๆ (CE, cholesteryl ester; CETP, cholesteryl ester transfer protein; FC, free cholesterol; HL, hepatic lipase; LCAT, lecithin:cholesterol acyltransferase; LPL, lipoprotein lipase; OxLDL, oxidized LDL; SRA, scavenger receptor class A type I and type II; SR-BI, scavenger receptor class B type I.)

เพราะฉะนั้นการขาดหรือพร่องเอนไซม์ซีอีทีพีหรือเอนไซม์เฮบพาทิกไลเปสอาจส่งผลให้การขนถ่ายคอเลสเตอรอลดังกล่าวเสียไป เชคติแอลที่เต็มไปด้วยคอเลสเตอรอลนั้นจะมีขนาดอนุภาคใหญ่ขึ้นซึ่งจะถูกขจัดที่ไตได้ลดลง ส่งผลให้มีระดับเชคติแอลในเลือดสูงขึ้นและรับคอเลสเตอรอลจากเนื้อเยื่อได้ลดลง สุดท้ายก็อาจจะส่งผลการมีไขมันคอเลสเตอรอลค้างอยู่ตามเนื้อเยื่อเพิ่มขึ้น ซึ่งอาจส่งผลให้เกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งและโรคเส้นเลือดหัวใจตีบได้ในที่สุด (4) (รูปที่ 4)



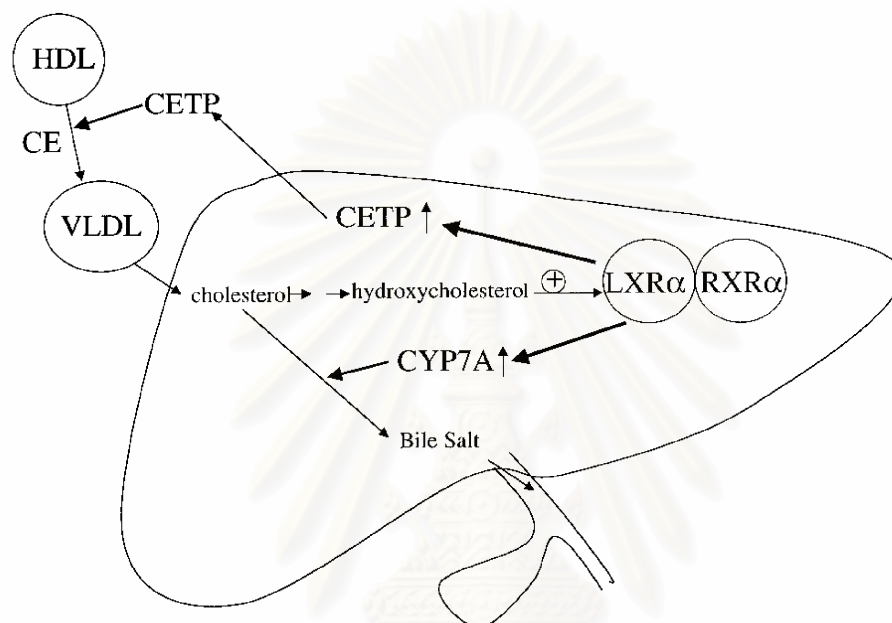
รูปที่ 4 (4) แสดงกระบวนการขนถ่ายไขมันคอเลสเตอรอลออกจากเนื้อเยื่อหรือผนังหลอดเลือด (Reverse cholesterol transport system) และความผิดปกติที่เกิดจากการพร่องเอนไซม์ซีอีทีพี

2.3. การควบคุมการทำงานของเอนไซม์ คอเลสเตอรอล เอสเทอร์ ทรานสเฟอร์ โปรตีน

คอเลสเตอรอล เอสเทอร์ ทรานสเฟอร์ โปรตีน (CETP) เป็นไกลโคโปรตีน (glycoprotein) สร้างมาจากยีนซีอีทีพี (CETP gene) ซึ่งมีความยาวของสาย DNA 25 Kbp ประกอบด้วย 16 exons บนโครโมโซมคู่ที่ 16 ใกล้กับตำแหน่งที่สร้างเอนไซม์เลซิติน คอเลสเตอรอล เอซิลทรานสเฟอร์เรส (LCAT) มีอวัยวะหลายส่วนที่สามารถสร้างเอนไซม์ซีอีทีพีได้ เช่น ตับ, ลำไส้เล็ก, ม้าม และเนื้อเยื่อไขมัน หลังจากนั้นเอนไซม์ซีอีทีพีที่สร้างได้จะออกไปจับอยู่กับไขมันเชคติแอลเป็นส่วนใหญ่ โดยทำหน้าที่ในการแลกเปลี่ยนคอเลสเตอรอลดังกล่าวข้างต้น (7)

กลไกการควบคุมการทำงานของยีนซีอีทีพีในการสร้างเอนไซม์ซีอีทีพี มีการศึกษาในหนูทดลอง (human CETP Transgenic mice) พบว่ายีนซีอีทีพีถูกควบคุมผ่านทางเซ็นเซอร์ (Censer) ในตับโดยอาศัยการทำงานของแอลเอ็กซ์อาร์ แอลฟา / อาร์เอ็กซ์อาร์ แอลฟา รีเซปเตอร์ (LXR alpha / RXR alpha nuclear receptor) ทำหน้าที่รับรู้ระดับไขมันคอเลสเตอรอลในเลือดที่เข้ามาสู่ตับ โดยพบว่าเมื่อมีระดับคอเลสเตอรอลในเลือดสูงขึ้นไม่ว่าจะเป็นจากอาหารที่รับประทาน

จะกระตุ้นให้มีการสร้างเอนไซม์ซีอีทีพีที่มากขึ้นที่ตับ ส่งผลให้มีการขนส่งคอเลสเตอรอลเอสเทอร์กลับ มาสู่ตับมากขึ้น และถูกขับออกทางน้ำดีมากขึ้นต่อไปผ่านทางการทำงานของเอนไซม์ เซเวนแอลฟา ไฮดร็อกซิเลส (7α hydroxylase) ซึ่งถูกกระตุ้นผ่านทาง แอลเอ็กซ์อาร์ แอลฟา / อาร์เอ็กซ์อาร์ แอลฟา รีเซปเตอร์ (LXR alpha / RXR alpha nuclear receptor) เช่นกัน (8) ดังรูป (รูปที่ 5)



รูปที่ 5 (8) แสดงกระบวนการควบคุมการสร้างเอนไซม์ซีอีทีพีโดยอาศัยรีเซปเตอร์ที่ตับและ กระบวนการกำจัดคอเลสเตอรอลส่วนเกินทิ้งทางน้ำดี

นอกจากคอเลสเตอรอลในเลือดซึ่งเป็นกลไกปกติดังกล่าวที่จะควบคุมการสร้างของเอนไซม์ ซีอีทีพีแล้ว การกลายพันธุ์ของยีนซึ่งสร้างเอนไซม์ซีอีทีพีเป็นสาเหตุหลักอีกอันหนึ่งของการพร่องการ ทำงานเอนไซม์ซีอีทีพี นอกเหนือจากนั้นมีปัจจัยอื่น ๆ อีกหลายปัจจัยที่สามารถทำให้มีปริมาณหรือ ปฏิกริยาซีอีทีพีเปลี่ยนแปลงไปได้ เท่าที่มีรายงานในปัจจุบันได้แก่ ภาวะภาวะธัยรอยด์เป็นพิษ (Thyrotoxicosis) หรือธัยรอยด์ทำงานน้อยอย่างรุนแรง (Severe hypothyroidism) (9,10) , โรคไต ชนิด Nephrotic syndrome (11) หรือภาวะไตวายเรื้อรังที่กำลังได้รับการรักษาด้วยการล้างไต (12,13) , ภาวะติดเชื้อแบคทีเรียรุนแรงซึ่งเกี่ยวกับ Endotoxin (7), การตั้งครวม (7), การดื่มสุรา ปริมาณมากกว่า 40 กรัม/วัน ติดต่อกันนานกว่า 3 สัปดาห์ (14,15) , ภาวะไขมันไตรกลีเซอไรด์ที่สูง มากกว่า 400 มก./ดล.ในเบาหวานชนิดที่ 2 (16), การได้รับยาบางชนิดเช่น glucocorticoids (2) , การสูบบุหรี่จัด (17) เป็นต้น

2.4. ภาวะเฮซดีแอลในเลือดสูง (Hyperalphalipoproteinemia) และสาเหตุ

สาเหตุของเฮซดีแอลในเลือดสูงเกิดได้จากหลายสาเหตุ ซึ่งจะเกี่ยวข้องกับความผิดปกติในเมตาบอลิซึมของเฮซดีแอล โดยอาจจะเกิดจากการพร่องการทำงานของเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องหรือมีการเปลี่ยนแปลงของการสร้างหรือทำลายเฮซดีแอลเอง ทำให้มีปริมาณและชนิดของเฮซดีแอล ผิดปกติไป เราแบ่งความผิดปกติออกเป็น 2 ส่วนใหญ่ๆ คือ สาเหตุปฐมภูมิ (Primary) ซึ่งเกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรม หรือ สาเหตุทุติยภูมิ (Secondary) ซึ่งเกิดจากเหตุอื่นนอกจากพันธุกรรม (Non-familial) ดังแสดงในตารางที่ 1 (2)

<p><i>Primary (familial) HALP</i></p> <p>CETP deficiency</p> <p>Familial HL deficiency</p> <p>Familial HALP with premature corneal opacity and reduced HL activity</p> <p>Familial HALP with reduced uptake of HDL by lymphocytes</p> <p>Familial HALP due to overproduction of apo A-I</p> <p>Familial HALP associated with variant apo C-III (Lys58 → Glu)</p> <p>Familial HALP and hyperbetalipoproteinemia</p> <p><i>Secondary (non-familial) HALP</i></p> <p>Long-term massive intake of alcohol</p> <p>Primary biliary cirrhosis</p> <p>HALP with albumin complexing</p> <p>Multiple lipomatosis</p> <p>Emphysema</p> <p>Drugs:</p> <p>Corticosteroids</p> <p>Insulin, sucrose/insulin</p> <p>Estrogen</p> <p>Fibrates (clofibrate, bezafibrate, gemfibrozil, etc)</p> <p>Nicotinic acid and its derivatives</p> <p>HMG-CoA reductase inhibitor</p> <p>Phenytoin</p> <p>Chlorinated hydrocarbons</p>
--

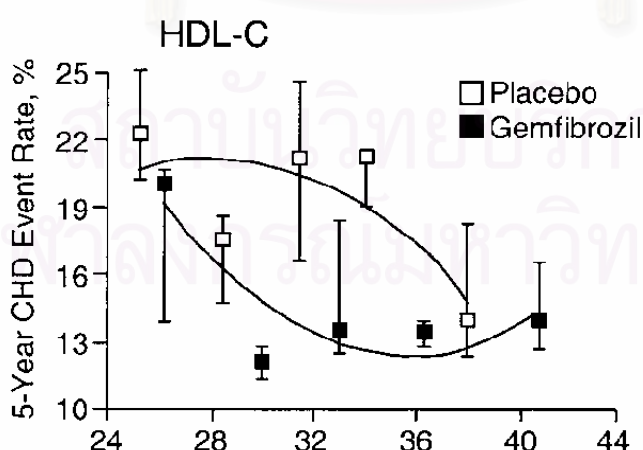
ตารางที่ 1 (2) แสดงสาเหตุของภาวะไขมันในเลือดชนิดเฮซดีแอลสูง ทั้งชนิดปฐมภูมิและทุติยภูมิ (Primary and secondary hyperalphalipoproteinemia)

สาเหตุปฐมภูมิของไขมันในเลือดชนิดเอชดีแอลสูงที่พบบ่อยที่สุดคือการพร่องเอนไซม์ซีอีทีพีที่เกิดจากความผิดปกติของยีนซีอีทีพี ซึ่งได้กล่าวมาแล้วข้างต้น ที่พบบ่อยรองลงไปคือการพร่องเอนไซม์เฮปาทิกไลเปสที่เกิดจากความผิดปกติของยีนที่สร้างเอนไซม์เฮปาทิกไลเปส ส่วนสาเหตุอื่นๆ มักจะพบได้น้อยเป็นลักษณะของการรายงานผู้ป่วยเพียงไม่กี่รายและมักจะเกี่ยวข้องกับสาเหตุทางกรรมพันธุ์ได้แก่ การพร่องเอนไซม์เฮปาทิกไลเปสร่วมกับพบความผิดปกติของกระจกตา (corneal opacity) , การเพิ่มขึ้นของการสร้างโปรตีน อะโปไลโปโปรตีน เอวัน , ความผิดปกติของอะโปไลโปโปรตีน ซี ทรี (variant apolipoprotein C-III) ซึ่งมีการเปลี่ยนแปลงของกรดอะมิโนจาก Lysine ไปเป็น Glutamine ที่ตำแหน่ง 58 (Lys 58 → Glu) (18), และความผิดปกติของเอชดีแอลจากความผิดปกติของเม็ดเลือดขาว เป็นต้น ภาวะไขมันเอชดีแอลที่สูงในรายงานผู้ป่วยดังกล่าวข้างต้นนี้ ส่วนใหญ่มักจะพบว่าเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคเส้นเลือดหัวใจตีบ (coronary heart disease) และการเกิดไขมันสะสมผิดปกติตามส่วนต่างๆ ของร่างกาย ส่วนสาเหตุของภาวะไขมันเอชดีแอลในเลือดสูงชนิดทุติยภูมิ เป็นสาเหตุซึ่งไม่เกี่ยวข้องกับการตรวจทางกรรมพันธุ์ ได้แก่การดื่มแอลกอฮอล์อย่างหนัก ซึ่งทำให้มีการลดลงของระดับเอนไซม์ซีอีทีพีในเลือด, โรคตับแข็งซึ่งเกิดจากความผิดปกติของทางเดินน้ำดีซึ่งทำให้มีการลดระดับของเอนไซม์เฮปาทิกไลเปส, ความผิดปกติของโปรตีนชนิดอัลบูมิน (albumin) ซึ่งสามารถจับกับอะโปไลโปโปรตีน เอวัน และยาต่างๆ เช่น ยาประเภทสอร์โบิน ยาลดไขมันในเลือด หรือยากันชักบางชนิด เป็นต้น (2)

ความผิดปกติในเมตะบอลิซึมของเอชดีแอลหลายชนิดทำให้ไม่สามารถขนส่งคอเลสเตอรอลส่วนเกินออกจากเนื้อเยื่อหรือเซลล์ของร่างกายได้ ทำให้อาจจะตรวจพบคอเลสเตอรอล สะสมอยู่ตามส่วนต่างๆของร่างกาย ตัวอย่างโรคที่เห็นได้ชัด เช่น โรคแทงจีเออร์ (Tangier disease) ซึ่งเกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรม โดยเอชดีแอลขนาดเล็กไม่สามารถดึงคอเลสเตอรอลออกจากเซลล์เม็ดเลือดขาวและอวัยวะที่เกี่ยวข้องกับต่อมน้ำเหลือง (reticuloendothelial system) ได้ทำให้ตรวจพบมีม้ามโต (splenomegaly) ตับโต (hepatomegaly) ต่อมน้ำเหลืองรวมถึงทอนซิลโต (lymph node and tonsil enlargement) แต่พบว่ามีไขมันเอชดีแอลในเลือดต่ำ เนื่องจากไขมันเอชดีแอลขนาดเล็กถูกขับออกทางไตมากกว่าปกติ (1) นอกจากนั้นความผิดปกติของเอนไซม์อื่นๆ อาจทำให้มีการสะสมของไขมันคอเลสเตอรอลบริเวณกระจกตาได้ (2) ดังกล่าวข้างต้น เพราะฉะนั้นหากมีความผิดปกติในการขนถ่ายไขมันออกจากเนื้อเยื่อส่วนปลายด้วยเหตุต่างๆ อาจจะทำให้เราตรวจพบไขมันสะสมผิดปกติตามร่างกายได้เช่นกัน

2.5. ความสัมพันธ์ของระดับไขมันในเลือดเอชดีแอลกับภาวะหลอดเลือดแดงแข็งและโรคเส้นเลือดหัวใจตีบ (Atherosclerosis and Coronary heart disease)

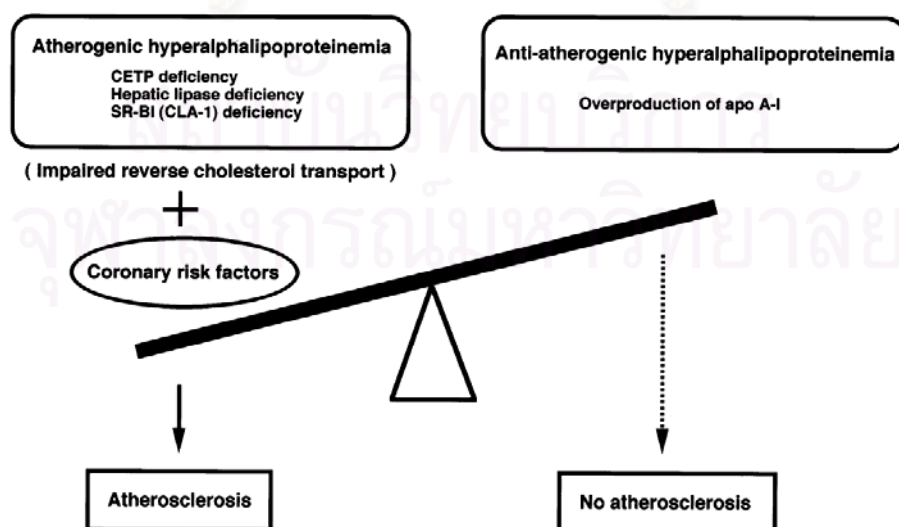
ปัจจุบันเป็นที่ทราบกันดีแล้วว่า ระดับไขมันในเลือดเอชดีแอลมีความสัมพันธ์ผกผันกับการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งและโรคเส้นเลือดหัวใจตีบ โดยจากแนวทางการรักษาโรคไขมันในเลือดผิดปกติซึ่งออกโดย National Cholesterol Education Program (NCEP) (19) ได้กำหนดไว้ว่าการที่มีระดับไขมันเอชดีแอลในเลือดสูง ($\text{HDL} > 60 \text{ mg/dl}$) สามารถใช้เป็นเกณฑ์ในการลดปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคเส้นเลือดหัวใจตีบและสามารถใช้คำนวณเพื่อใช้ลบออกจากปัจจัยเสี่ยงที่ผู้ป่วยมีอยู่ได้ในหลายๆ การศึกษาก็พบว่าระดับไขมันเอชดีแอลในเลือดต่ำแปรผกผันกับการที่พบโรคเส้นเลือดหัวใจตีบสูงขึ้น และการเพิ่มระดับไขมันเอชดีแอลในผู้ป่วยกลุ่มนี้โดยการใช้ยา เช่น Gemfibrozil ก็สามารถลดการเกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย (Myocardial Infarction) และการตายที่เกี่ยวข้องกับเส้นเลือดหัวใจตีบได้ทั้งในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เคยมีโรคหัวใจ (Helsinki Heart Study) (20) หรือเคยมีโรคหัวใจมาก่อนในอดีต (VA-HIT Study) (21) ซึ่งพบว่าความสัมพันธ์ของเอชดีแอลที่เพิ่มขึ้นทุก ๆ 5 มก./ดล.ในผู้ที่เคยมีโรคหัวใจตีบมาก่อนจะมีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคเส้นเลือดหัวใจตีบลดลงเป็น (relative risk) ประมาณ 0.89 ดังรูป (รูปที่ 6) นอกจากนี้เร็ว ๆ นี้มีการทดลองให้ไขมันเอชดีแอลชนิดพิเศษซึ่งเกิดจากการกลายพันธุ์ที่เรียกว่า อะโปเอวัน มิลาโน ($\text{ApoA-I}_{\text{MILANO}}$) ฉีดเข้าในผู้ป่วย สามารถทำให้ลดไขมันที่สะสมในเส้นเลือดแดงได้ (23)



รูปที่ 6 (22) แสดงความสัมพันธ์ผกผันระหว่างระดับไขมันเอชดีแอลในเลือดกับปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคเส้นเลือดหัวใจตีบ

กลไกของการลดปัจจัยเสี่ยงต่อโรคเส้นเลือดหัวใจตีบ เชื่อว่าเกิดจากหลายสาเหตุรวมกัน ไม่ว่าจะเป็นจากหน้าที่ของเฮซทีแอลโดยตรงในการขนถ่ายไขมันส่วนเกินไปที่ตับ เราพบว่าเฮซทีแอลยังเกี่ยวข้องกับอาการอักเสบ (inflammation) ของผนังหลอดเลือด โดยพบว่าเฮซทีแอลสามารถมีฤทธิ์ต้านการอักเสบ (anti-inflammatory) ได้โดยตรง ซึ่งจะไปป้องกันการเกิดแอลดีแอลที่ผิดปกติ (oxidized LDL) และป้องกันการอักเสบของเส้นเลือดที่เกิดจากแอลดีแอล (LDL) ผ่านทางการลดสารที่กระตุ้นขบวนการอักเสบต่าง ๆ เช่น platelet-activating factor (PAF) หรือ secretory phospholipase A₂ (sPLA₂) ซึ่งเป็น cytokine ที่เป็นตัวชักนำให้เกิดการอักเสบของผนังหลอดเลือด (22)

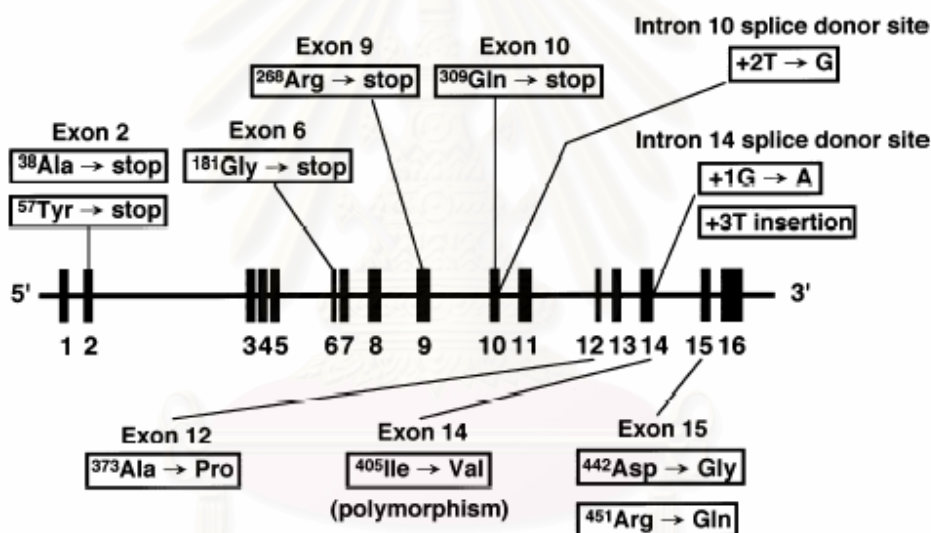
จากข้อมูลข้างต้นจะเห็นได้ว่าปัจจุบันเรามีความเชื่อว่าการที่มีระดับเฮซทีแอลในเลือดสูง น่าจะเป็นผลดีต่อโรคเส้นเลือดหัวใจตีบในภาพรวม แต่ดังที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้นว่าสาเหตุของภาวะที่มีไขมันเฮซทีแอลในเลือดสูงชนิดปฐมภูมิมักพบว่าเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคเส้นเลือดหัวใจตีบเพิ่มขึ้น ความแตกต่างกันดังกล่าวแล้วน่าจะมาจากสาเหตุของโรคที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของเฮซทีแอลซึ่งแตกต่างกันโดยเชื่อว่าการรบกวนการขนถ่ายของคอเลสเตอรอลในเนื้อเยื่อของร่างกายไปทิ้งน่าจะทำให้เกิดโรคเส้นเลือดหัวใจตีบ แต่การเพิ่มปริมาณของเฮซทีแอลจากเหตุอื่น ๆ น่าจะเป็นผลดีในการเพิ่มตัวนำไขมันคอเลสเตอรอลออกจากเนื้อเยื่อได้ดีขึ้น (2) อธิบายดังรูป (รูปที่ 7) ซึ่งคงต้อง รอการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคต เพราะฉะนั้นการรู้ถึงสาเหตุของเฮซทีแอลที่สูงอาจนำไปสู่การพยากรณ์ว่าผู้ป่วยรายใดบ้างที่จะเพิ่มหรือลดปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดแดงแข็งหรือโรคเส้นเลือดหัวใจตีบ



รูปที่ 7 (2) แสดงสาเหตุของภาวะไขมันเฮซทีแอลในเลือดสูงชนิดต่างๆ แบ่งตามการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง

2.6. การกลายพันธุ์ (CETP gene mutation) และการพร่องเอนไซม์ซีอีทีพี (CETP deficiency)

การกลายพันธุ์ของยีนที่สร้างเอนไซม์ซีอีทีพี (CETP gene mutation) เป็นสาเหตุอันหนึ่งที่ทำให้ ปริมาณและระดับปฏิกิริยาของเอนไซม์ซีอีทีพีต่ำลง เกิดภาวะพร่องเอนไซม์ซีอีทีพีขึ้น และสามารถ ถ่ายทอดทางพันธุกรรมได้ ภาวะพร่องเอนไซม์ซีอีทีพีมีการศึกษามากในประเทศญี่ปุ่น พบว่ามียีนที่ผิดปกติ (CETP gene mutation) ได้หลายตำแหน่งที่พบแล้วในปัจจุบันมีหลายชนิด ดังแสดงในรูป แต่ตำแหน่งที่พบบ่อยๆ ได้แก่ที่ exon 6 , intron 10 , intron 14 หรือ exon 15 เป็นต้น (2) (รูปที่ 8)



รูปที่ 8 (2) แสดงตำแหน่งของยีนสร้างเอนไซม์ซีอีทีพีที่มีรายงานว่าเกิดการกลายพันธุ์ (CETP gene mutation) และลักษณะของกรดอะมิโน (amino acid) ที่เปลี่ยนแปลงไป

คนที่มีความผิดปกติดังกล่าวพบว่าส่วนใหญ่จะมีระดับไขมันเอชดีแอลในเลือดสูง (24) ซึ่งอาจมีเอชดีแอลสูงมากเป็น 3 ถึง 5 เท่าของคนปกติหรือประมาณ 110-300 มก./ดล.ใน homozygous CETP gene mutation หรือสูงเพียงเล็กน้อยเช่นประมาณ 70-90 มก./ดล.ใน heterozygous mutation (8) โดยทั่วไปพบว่าปริมาณหรือปฏิกิริยาของซีอีทีพีที่มีความสัมพันธ์ ผกผันกับระดับไขมัน เอชดีแอล แต่มีความสัมพันธ์ในทางเดียวกับระดับไขมันวีแอลดีแอล (VLDL) หรือไขมันเอแอลดีแอล (LDL) ตรวจพบระดับอะโปไลโปโปรตีน เอวัน (Apolipoprotein A-I), อะโปไลโปโปรตีน เอทู (Apolipoprotein A-II) และอะโปไลโปโปรตีน ซี ทรี (Apolipoprotein C-III) ในเลือด

สูงขึ้นด้วยซึ่งเป็นผลจากการลดการทำลายของโปรตีนดังกล่าวและยังพบแอลดีแอลขนาดเล็ก (small dense LDL) เพิ่มขึ้นเนื่องจากถูกขจัดออกโดยแอลดีแอลรีเซปเตอร์ (LDL receptor) ลดลง (25)

ในชนชาติญี่ปุ่นมักพบว่ามีความเข้มข้นไขมันในเลือดชนิดเอชดีแอลสูงกว่าในชนชาติตะวันตก ซึ่งส่วนหนึ่งเชื่อว่าอาจเป็นผลจากการที่พบความชุกของการพร่องเอนไซม์ซีอีทีพีสูง ซึ่งที่พบบ่อย ๆ มี 2 แบบคือ ที่ตำแหน่ง intron 14 จาก Glycine เป็น Alanine (Intron 14 A) และจาก missense mutation ที่ exon 15 จาก Asparagine ที่ 442 เป็น Glycine (D442G) ซึ่งพบได้ 6-8 % ของประชากรทั่วไปของประเทศญี่ปุ่น (26,28) นอกจากการกลายพันธุ์ดังกล่าวจะมีผลต่อระดับปฏิกิริยาซีอีทีพี ยังพบว่าระดับปฏิกิริยาซีอีทีพีที่แตกต่างกันก็อาจเกิดจากความแตกต่างในตำแหน่งของยีนซีอีทีพีตรงตำแหน่ง intron 1 ที่เรียกว่า Taq IB polymorphism ซึ่งมีการตรวจในประเทศญี่ปุ่นพบว่ามีความชุกของ B₂ allele ใน Taq IB polymorphism มากถึง 40% ในประชากรทั่วไปและพบว่า B₂ allele เกี่ยวข้องกับการที่มีระดับปฏิกิริยาซีอีทีพีที่ต่ำลง ระดับไขมันเอชดีแอลที่สูงขึ้นแต่ไม่สัมพันธ์กับระดับ ไขมันไตรกลีเซอไรด์หรือไขมันแอลดีแอล และไม่มีความแตกต่างกันระหว่างเพศชายหรือเพศหญิง นอกจากนั้นพบว่า Taq IB polymorphism ชนิด B₂ allele กลับมีความสัมพันธ์ในแง่ลดปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดแดงแข็ง ซึ่งได้ผลค่อนข้างขัดแย้งกับการกลายพันธุ์ของยีนซีอีทีพีที่เพิ่มปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดแดงแข็ง (27)

2.7. การพร่องเอนไซม์ซีอีทีพีกับภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง

เอชดีแอลเป็นอนุภาคไขมัน (Lipoprotein) ในเลือดชนิดหนึ่งซึ่งมีหน้าที่สำคัญในการขนถ่ายคอเลสเตอรอลส่วนเกินออกจากเนื้อเยื่อหรือผนังหลอดเลือด โดยทั่วไปเชื่อว่าการมีระดับไขมันในเลือดชนิดเอชดีแอลสูงจะช่วยลดปัจจัยเสี่ยงต่อภาวะหลอดเลือดแดงแข็งและโรคเส้นเลือดหัวใจตีบได้ (3) ภาวะระดับไขมันในเลือดชนิดเอชดีแอลสูงเกิดได้จากหลายสาเหตุ โดยปกติแล้วจากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า สาเหตุส่วนใหญ่ของการที่มีระดับไขมันในเลือดชนิดเอชดีแอลสูงที่ไม่มีสาเหตุทุติยภูมิอื่น ๆ มักจะเกิดจากการพร่องเอนไซม์ซีอีทีพี (CETP deficiency) จากสาเหตุทางพันธุกรรมมากที่สุด รองลงไปเกิดจากการพร่องเอนไซม์เฮปาทิกไลเปส ดังนั้นจึงมีการศึกษาการทำงานของเอนไซม์ทั้งสองนี้เป็นส่วนใหญ่

ในด้านความเกี่ยวข้องระหว่างการทำงานของเอนไซม์ซีอีทีพีกับภาวะหลอดเลือดแดงแข็งนั้น มีทั้งการศึกษาในสัตว์ทดลองและการศึกษาในมนุษย์ การทดลองในหนูและสุนัขนั้นพบว่าหากมีการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ซีอีทีพีจะมีประโยชน์ในแง่ลดการเกิดภาวะหลอดเลือดแดง ในทางตรงกันข้ามหากเพิ่มการทำงานของเอนไซม์ซีอีทีพีจะเร่งให้เกิดภาวะหลอดเลือดแดงได้ (2) ส่วนการศึกษา

ในมนุษย์นั้นได้ผลแตกต่างกันออกไปยังจะได้กล่าวภายหลัง ผลการศึกษาที่ยังมีความขัดแย้งกันอยู่นั้นอาจเนื่องมาจากกลไกการขนถ่ายคอเลสเตอรอลของมนุษย์กับสัตว์ทดลองนั้นไม่เหมือนกัน โดยเชื่อว่าในสัตว์ทดลองเช่น หนู การขนส่งคอเลสเตอรอลไปทิ้งไม่จำเป็นต้องอาศัยเอนไซม์ซีอีทีพีเป็นหลัก แต่ผ่านทางกรเปลี่ยนจากเอชดีแอลชนิดที่2 (HDL₂) ไปเป็นเอชดีแอลชนิดที่1 (HDL₁) โดยอาศัยเอนไซม์เลซิติิน คอเลสเตอรอล เอซิลทรานสเฟอริเอส ซึ่งต่อจากนั้นก็สามารถขจัดทิ้งที่ตับได้โดยตรง ส่วนในมนุษย์ไม่สามารถทำได้ต้องผ่านการทำงานของเอนไซม์ซีอีทีพีเป็นหลัก (1)

การศึกษาการทำงานของเอนไซม์ซีอีทีพีในมนุษย์กับการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งส่วนใหญ่เป็นการศึกษาเชิงพรรณนา ยังไม่มีการศึกษาในเชิงทดลอง ซึ่งผลการศึกษาดูเหมือนว่าการขาดเอนไซม์ซีอีทีพีอาจเกี่ยวข้องกับภาวะหลอดเลือดแดงแข็งและโรคเส้นเลือดหัวใจตีบ โดยรายงานใหญ่ที่สุดจากการศึกษาในฮาวาย (Honolulu Heart Study) ในปี ค.ศ.1996 (28) ซึ่งเป็นการศึกษาเชิงพรรณนา ศึกษาในชาวอเมริกันเชื้อสายญี่ปุ่นโดยมีผู้เข้าร่วมการศึกษาถึง 3469 คน พบว่าการมีเอนไซม์ซีอีทีพีที่ผิดปกติมีความเกี่ยวข้องกับระดับปฏิกิริยาเอนไซม์ซีอีทีพี (CETP activity) ที่ต่ำ และมีโรคเส้นเลือดหัวใจตีบสูงขึ้น โดยเฉพาะในคนที่ระดับไขมันเอชดีแอลในเลือดไม่สูงมากคือ (1.0 ถึง 1.6 mmol/L) โดยคนที่มียีนที่ผิดปกติมีความเสี่ยงสัมพัทธ์ (Relative Risk) เท่ากับ 1.43 ต่อการเป็นโรคเส้นเลือดหัวใจตีบ ส่วนการพบเอนไซม์ซีอีทีพีที่ผิดปกติ ก็พบในสัดส่วนที่มากขึ้นในกลุ่มที่มีระดับเอชดีแอลที่สูงขึ้นเช่นกัน แต่ต่อมาในปี 2003 ได้เก็บข้อมูลเพิ่มเติมต่อจากการศึกษาเดิมโดยติดตามต่อมาอีก 7 ปี พบว่าไม่ได้มีความสัมพันธ์กันอย่างชัดเจนระหว่างการมีเอนไซม์ซีอีทีพีที่ผิดปกติกับการเกิดโรคเส้นเลือดหัวใจตีบ (5) และกลับมีแนวโน้มว่าการมีเอนไซม์ซีอีทีพีที่ผิดปกติดังกล่าวกลับมีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคเส้นเลือดหัวใจตีบลดลง ส่วนการศึกษาในคนที่ระดับไขมันเอชดีแอลสูงมากนั้น มีการศึกษาในญี่ปุ่นในปี ค.ศ.1995 (4) ทำในผู้ป่วยประมาณ 200 คนซึ่งมีระดับเอชดีแอลสูงกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล. พบว่ามีความชุกของการพร่องเอนไซม์ซีอีทีพีสูงถึง 67% และพบว่าผู้ป่วยเป็นโรคเส้นเลือดหัวใจตีบ 9% โดยในจำนวนนี้มีผู้ป่วยพร่องเอนไซม์ซีอีทีพีอยู่ถึง 84% นอกจากนี้มีการศึกษาเล็กๆ อื่นซึ่งดูในแง่ความสัมพันธ์กับหลอดเลือดแดงแข็งที่คอ (carotid plaque) หรือการเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (EKG) ก็สนับสนุนว่า ผู้ที่มีการพร่องเอนไซม์ซีอีทีพีมีความสัมพันธ์กับภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (2) นอกจากนี้การพบระดับไขมันเอชดีแอลสูงกว่าปกติอาจเกิดจากการพร่องเอนไซม์เฮปพาติกไลเปส ซึ่งมีรายงานจากการศึกษาในยุโรปว่ามีส่วนเกี่ยวข้องกับโรคเส้นเลือดหัวใจตีบด้วยเช่นกัน (29)

2.8. ความชุกของการพร่องเอนไซม์ซีอีทีพีชนิดปฐมภูมิ

การพร่องเอนไซม์ซีอีทีพีชนิดปฐมภูมิเกิดจากความผิดปกติของยีนซีอีทีพีซึ่งสามารถถ่ายทอดได้ทางกรรมพันธุ์ดังกล่าวข้างต้น เพราะฉะนั้นความชุกในประชากรจึงแตกต่างกันโดยขึ้นกับเชื้อชาติเป็นหลัก การพร่องเอนไซม์ซีอีทีพีมีการศึกษากันมากชาวญี่ปุ่น โดยหากดูจากการศึกษาในประชากรทั่วไป ข้อมูลในคนญี่ปุ่นพบว่ามีความชุกของการพร่องเอนไซม์ซีอีทีพีประมาณ 6-8 % (26,28) และพบสูงขึ้นในคนที่มียีนซีอีทีพีที่มีระดับเอนไซม์ซีอีทีพีสูงขึ้นไปก็มีโอกาสสูงพบความชุกสูงขึ้นตามลำดับ ดังการศึกษาที่ยกมาข้างต้นในประเทศญี่ปุ่นซึ่งศึกษาในผู้ที่มีระดับเอนไซม์ซีอีทีพีสูงกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล. พบว่ามีความชุกของการพร่องเอนไซม์ซีอีทีพีสูงถึง 67% (4) ส่วนความชุกของการพร่องเอนไซม์ซีอีทีพีในคนยุโรปชาวแคนาดา (30) ศึกษาโดยตรวจความผิดปกติของยีนซีอีทีพีที่ตำแหน่ง intron 14 กับ exon 15 ในผู้ที่มีระดับเอนไซม์ซีอีทีพีเฉลี่ยมากกว่า 65.7 มก./ดล. พบว่ามีความชุกของความผิดปกติของยีนซีอีทีพีเท่ากับ 4.2 % ซึ่งน้อยกว่าในชาวญี่ปุ่นที่เคยศึกษามาก่อน ส่วนการศึกษาความชุกของการพร่องเอนไซม์ซีอีทีพีในประชากรของชนชาติอื่นๆ ที่นอกเหนือจากชนชาติ ญี่ปุ่นมีการศึกษากันน้อยส่วนมากเป็นรายงานผู้ป่วย สำหรับในคนไทยก็ยังไม่เคยมีการศึกษาในลักษณะเช่นนี้มาก่อน

2.9. การวินิจฉัยภาวะพร่องเอนไซม์ซีอีทีพี (CETP deficiency)

การวินิจฉัยภาวะพร่องเอนไซม์ซีอีทีพี (CETP deficiency) สามารถตรวจได้ทั้งการตรวจยีนที่ผิดปกติ (CETP gene mutation) หรือ การตรวจวัดปริมาณหรือระดับปฏิกิริยาเอนไซม์ซีอีทีพีโดยตรงจากการตรวจเลือด (7) แต่ละวิธีก็มีความสัมพันธ์กันได้ดี ซึ่งการตรวจวัดปริมาณหรือระดับปฏิกิริยาเอนไซม์ซีอีทีพีที่ใช้น้อย ๆ มีดังต่อไปนี้

1. ตรวจวัดระดับปฏิกิริยาเอนไซม์ซีอีทีพี (CETP activity) ด้วยวิธีฟลูออโรเรสเซนซ์ (Fluorescence technique)
2. วัดปริมาณซีอีทีพี (CETP mass) ที่อยู่ในเลือดโดยวิธีเวสเทิร์นบลอต (Western blot)
3. วัดปริมาณซีอีทีพี (CETP mass) ที่อยู่ในเลือดโดยวิธีอีไลซ่า (ELISA technique)

ในปัจจุบันมีน้ำยาสำเร็จรูป (commercial kit) จัดจำหน่าย และสามารถเก็บเลือดไว้ตรวจได้นานหลายเดือนหากแช่เย็นไว้ที่ -80 องศาเซลเซียส เนื่องจากการตรวจการวินิจฉัยพร่องเอนไซม์ซีอีทีพีในปัจจุบันยังไม่ได้มีข้อบ่งชี้ทางคลินิกชัดเจน การตรวจจึงจำกัดอยู่เฉพาะในงานวิจัยเท่านั้น จำเป็นต้องอาศัยการควบคุมทางห้องปฏิบัติการที่ดีและมีกลุ่มควบคุมเพื่อเปรียบเทียบ

จากรายงานในผู้ป่วยที่พบว่ามึระดับเอชดีแอลในเลือดสูงซึ่งเกิดจากความผิดปกติของยีน ซีอีทีพี มักจะวินิจฉัยการภาวะพร่องเอนไซม์ซีอีทีพีนี้จากการตรวจวัดปริมาณหรือระดับปฏิกิริยาเอนไซม์ซีอีทีพีร่วมกับการตรวจยีนที่ผิดปกติโดยตรง มีส่วนน้อยซึ่งอาศัยการตรวจวัดปริมาณหรือระดับปฏิกิริยาเอนไซม์ซีอีทีพีเพียงอย่างเดียว การกำหนดเกณฑ์ของการพร่องปริมาณหรือระดับปฏิกิริยาเอนไซม์ซีอีทีพีมักจะต้องเทียบกับกลุ่มควบคุมและอาศัยผลจากการที่ตรวจพบยีนที่ผิดปกติโดยตรงประกอบการตัดสินใจ เพราะฉะนั้นเกณฑ์ของการพร่องปริมาณหรือระดับปฏิกิริยาเอนไซม์ซีอีทีพีอาจจะแตกต่างกันตามการศึกษา จึงยังไม่มีเกณฑ์การวินิจฉัยการพร่องเอนไซม์ซีอีทีพีจากการตรวจวัดปริมาณหรือระดับปฏิกิริยาเอนไซม์ซีอีทีพีที่ชัดเจนในปัจจุบัน

2.10. การศึกษาที่เกี่ยวข้องกับไขมันในเลือดชนิดเอชดีแอลในคนไทย

จากการศึกษาค่าอ้างอิงของระดับไขมันในเลือดของคนไทยในปี พ.ศ. 2531 (31) จากผู้มาบริจาคโลหิตที่สภากาชาดไทยจำนวนทั้งสิ้น 195 ราย พบว่าระดับไขมันเอชดีแอลของเพศชายและเพศหญิงเป็นดังตาราง (ตารางที่ 2)

กลุ่มอายุ (ปี)	ชาย		หญิง	
	ค่าที่ใช้อ้างอิง(มก.ดล.)	ค่าเฉลี่ย	ค่าที่ใช้อ้างอิง(มก.ดล.)	ค่าเฉลี่ย*
21-30	36-66	47.1	40-72	55.1
31-40	33-53	43.3	33-61	49.1
41-60	36-66	45.7	41-65	50.4

ตารางที่ 2 แสดงค่าที่ปกติของระดับไขมันเอชดีแอลที่จะใช้อ้างอิงสำหรับคนไทย โดยแบ่งตามกลุ่มอายุและเพศ มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบระหว่างช่วงอายุ 31-40 ปี และ 41-60 ปี กับช่วงอายุ 21-30 ปี (ดัดแปลงมาจากการศึกษาในกลุ่มผู้มาบริจาคโลหิต ของ สุจินดา เถรว่อง และคณะ(31))

โดยพบว่าระดับไขมันเอชดีแอลเฉลี่ยในเพศหญิงสูงกว่าในเพศชาย ประมาณ 10-15 มก./ดล. โดยเฉพาะในกลุ่มอายุน้อยซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาในต่างประเทศ แต่เมื่อเพศหญิงอายุมากขึ้นจะพบว่ามึระดับไขมันเอชดีแอลลดลง เมื่อเทียบกับที่อายุน้อยกว่าซึ่งอาจเกี่ยวข้องกับระดับฮอร์โมนเอสโตรเจนที่ลดลง

ส่วนอีกการศึกษาหนึ่งในปี พ.ศ. 2523 (32) ศึกษาในคนไทยที่ไม่มีโรคเส้นเลือดหัวใจตีบ จำนวน 655 คนพบว่ามีความเฉลี่ยของไขมันเอชดีแอลในช่วงอายุ 20-59 ปี ในเพศชายเท่ากับ 61.3 ± 17.7 มก./ดล. และในเพศหญิงเท่ากับ 64.9 ± 17.5 มก./ดล. แยกรายละเอียดตามกลุ่มอายุดังตารางที่ 3 ข้างล่าง และพบว่าหญิงในวัยก่อนประจำเดือนหมด มีระดับสูงกว่าชายและระดับจะลดในระยะเวลาประจำเดือนหมด ระดับเฉลี่ยของคนไทยทั้งหญิงและชายมีค่าสูงกว่าระดับเฉลี่ยของคนผิวขาว และคนผิวเหลืองชาวญี่ปุ่น ดังตารางที่ 4 สาเหตุอาจอธิบายได้ในแง่ของกรรมพันธุ์และในแง่ของสิ่งแวดล้อม

กลุ่มอายุ (ปี)	ชาย	หญิง	เปรียบเทียบ
	ค่าเฉลี่ย (\pm SD)(มก.ดล.)	ค่าเฉลี่ย (\pm SD)(มก.ดล.)	p value
20-29	71.5 (\pm 17.5)	61.3 (\pm 17.6)	<0.05
30-39	59.4 (\pm 17.2)	67.0 (\pm 17.7)	<0.005
40-49	57.8 (\pm 16.4)	66.9 (\pm 16.4)	<0.005
50-59	67.4 (\pm 17.8)	61.5 (\pm 18.0)	<0.05
รวม 20-59	61.3 (\pm 17.7)	64.9 (\pm 17.5)	<0.01

ตารางที่ 3 แสดงค่าเฉลี่ยของระดับไขมันเอชดีแอลในคนไทยปกติ โดยแบ่งตามกลุ่มอายุและเพศ โดยมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบระหว่างเพศชายกับเพศหญิงในแต่ละช่วงอายุ (ดัดแปลงมาจากจากการศึกษาของ ดวงมณี วิเศษกุล และคณะ, มหาวิทยาลัยมหิดล(32))

ชนชาติ	ช่วงอายุ (ปี)	ชาย	หญิง
		ค่าเฉลี่ย (\pm SD)(มก.ดล.)	ค่าเฉลี่ย (\pm SD)(มก.ดล.)
สหรัฐอเมริกา	50-59	45.6	59.1
นิวซีแลนด์	12-18	47.9 (\pm 11.2)	50.9 (\pm 13.1)
นอร์เวย์	50	50.9 (\pm 13.1)	57.9 (\pm 11.2)
แอฟริกัน	60-69	55.9 (\pm 13.9)	79.9 (\pm 13.1)
ญี่ปุ่น	40-60	56.0 (\pm 16.0)	61.0 (\pm 15.0)
ไทย	50-59	67.4 (\pm 17.8)	61.0 (\pm 18.0)

ตารางที่ 4 แสดงค่าเฉลี่ยของระดับไขมันเอชดีแอลในคนปกติ แบ่งตามเพศโดยเปรียบเทียบระหว่างเชื้อชาติ(ดัดแปลงมาจากจากการศึกษาของ ดวงมณี วิเศษกุล และคณะ, มหาวิทยาลัยมหิดล(32))

ส่วนการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับความสัมพันธ์ระหว่างโรคเส้นเลือดหัวใจตีบกับระดับไขมัน
 เชนดีแอลในเลือดในประเทศไทย จากการศึกษาในปี พ.ศ. 2539 (33) ทำในผู้ป่วยซึ่งได้รับการ
 ฉีดสี ตรวจเส้นเลือดแดงโคโรนารี (coronary angiogram) พบว่าในกลุ่มซึ่งมีเส้นเลือดแดงตีบอย่าง
 มีนัยสำคัญ (significant lesion: เส้นเลือดแดงตีบมากกว่า 50% ใน left main หรือตีบมากกว่า 70%
 ในเส้นเลือดอื่นๆ) มีระดับไขมันเชนดีแอลในเลือดต่ำกว่ากลุ่มซึ่งไม่มีเส้นเลือดแดงตีบอย่างมีนัย
 สำคัญ โดยมีค่าเชนดีแอล 40 ± 11 มก./ดล. ในกลุ่มแรกเทียบกับ 43 ± 10 มก./ดล. ในกลุ่มหลัง ส่วน
 อีกรการศึกษาหนึ่ง ศึกษาในผู้ป่วยสูงอายุจำนวน 72 คนในปี พ.ศ. 2525 (34) ซึ่งมีอายุเฉลี่ยประมาณ
 74 ปี พบว่ามีระดับไขมันเชนดีแอลเฉลี่ยอยู่ที่ 73.3 ± 14 มก./ดล. ซึ่งสูงกว่าในกลุ่มเปรียบเทียบที่มี
 อายุเฉลี่ย 44 ปี และมีไขมันเชนดีแอลเฉลี่ยอยู่ที่ 59.8 ± 16 มก./ดล. จากข้อมูลทั้งสองบอกได้โดย
 คร่าวๆ ว่าการมีไขมัน เชนดีแอลสูงกว่าน่าจะลดปัจจัยเสี่ยงต่อโรคเส้นเลือดหัวใจตีบ และอาจจะ
 เกี่ยวข้องกับการมีอายุยืนยาว

ส่วนการศึกษาของภาวะไขมันเชนดีแอลในเลือดสูงกับภาวะพร่องเอนไซม์ซีอีทีพี (CETP
 deficiency) ยังไม่เคยมีการศึกษามาก่อนในประเทศไทย เพราะฉะนั้นการศึกษานี้ต้องการจะดูว่าใน
 ผู้ป่วยซึ่งมีระดับเชนดีแอลในเลือดสูงมากจะเกี่ยวข้องกับการพร่องเอนไซม์ซีอีทีพีรวมทั้งภาวะหลอดเลือด
 แดงแข็งและเส้นเลือดหัวใจตีบหรือไม่

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

3.1. รูปแบบการวิจัย (Research method)

เป็นการศึกษาเชิงพรรณนา ณ จุดเวลาใดเวลาหนึ่ง (Cross-sectional Descriptive study)

3.2. ระเบียบวิธีวิจัย (Research methodology)

ประชากรเป้าหมาย (Target population)

ผู้ที่มีระดับไขมันในเลือดชนิดดีแอลสูงกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล. ที่มีอายุมากกว่า 20 ปี

ประชากรที่ใช้ในการศึกษา (Study population) และการคัดเลือกผู้เข้าร่วมการวิจัย

ประชากรเป้าหมายทุกคนที่ยินดีเข้าร่วมโครงการหลังจากได้รับคำอธิบายรายละเอียดของโครงการแล้ว (Consecutive sampling) โดยทั้งหมดจะเป็นผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

3.3. กฎเกณฑ์การคัดเลือกเข้ามศึกษา (Inclusion criteria)

กลุ่มผู้ที่มีระดับไขมันในเลือดชนิดดีแอลสูง

กลุ่มผู้ที่มาตรวจที่แผนกผู้ป่วยนอกโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ซึ่ง

1. อายุมากกว่า 20 ปี ไม่จำกัดเพศ
2. ได้รับการตรวจระดับไขมันในเลือดชนิดดีแอลสูงกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล. โดยตรวจเลือดอย่างน้อย 2 ครั้งหรือผลเฉลี่ย 2 ครั้งมีค่าสูงกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล

กลุ่มผู้ที่มีระดับไขมันในเลือดชนิดดีแอลปกติ(กลุ่มควบคุม)

1. อายุมากกว่า 20 ปี ไม่จำกัดเพศ
2. ไม่เคยมีประวัติโรคไขมันในเลือดผิดปกติมาก่อน
3. ได้รับการตรวจระดับไขมันในเลือดชนิดดีแอลน้อยกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล.

(หมายเหตุ การมีกลุ่มผู้ที่มีระดับไขมันในเลือดชนิดดีแอลปกติ เพื่อเป็นการตรวจสอบว่าผลการวัดการทำงานของระดับปฏิกิริยาเอนไซม์ซีอีทีพี (CETP activity) มีความถูกต้อง และใช้เป็นกลุ่มอ้างอิงถึงระดับที่ปกติและผิดปกติของระดับปฏิกิริยาเอนไซม์ซีอีทีพีที่วัดได้)

3.4. กฎเกณฑ์การตัดออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

กลุ่มผู้ที่จะเข้าร่วมการวิจัยจะต้องไม่มีลักษณะที่เข้าได้กับข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้

1. มีประวัติดื่มสุราหรือเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์มากกว่า 0.5 กรัม(gm) ต่อน้ำหนักตัว(Kg) ต่อวันในช่วง 3 เดือน ก่อนเข้าการวิจัย [ปริมาณสูงสุดของเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์(ซีซี ต่อวัน) = $(100 \times 0.5 \times BW) / (\text{degree} \times 0.8)$; BW=น้ำหนักตัว(Kg) ; degree = ปริมาณดีกรีตามชนิดของเหล้า เช่น ถ้าน้ำหนักตัว 60 กก. ต้องดื่มเหล้า(40 degree)ไม่เกิน 94 ซีซีต่อวัน , เบียร์ไม่เกิน 750 ซีซีต่อวัน]
2. เป็นโรคตับแข็ง หรือ สงสัยว่าเป็นโรคตับแข็ง (Cirrhosis) จากประวัติหรือตรวจร่างกาย
3. เป็นโรคถุงลมโป่งพอง (Emphysema) จากประวัติหรือตรวจร่างกาย
4. เป็นโรค Multiple lipomatosis จากประวัติหรือตรวจร่างกาย
5. มีภาวะธัยรอยด์เป็นพิษ (Thyrotoxicosis) หรือธัยรอยด์ทำงานน้อยอย่างรุนแรง (Severe hypothyroidism) จากประวัติหรือตรวจร่างกาย
6. กำลังได้รับยาต่อไปนี้ Steroid , Insulin , Estrogen , Fibrates , Nicotinic acid , HMG-CoA reductase inhibitor , Phenytoin ในช่วง 1 เดือนก่อน โดยใช้วิธีสอบถามผู้ป่วยและสำรวจชนิดของยาที่ได้รับในปัจจุบันจากการที่ผู้ป่วยนำยาที่รับประทานทั้งหมดในปัจจุบันมาให้แพทย์ดูร่วมกับการตรวจสอบจากเวชระเบียน
7. มีภาวะความเจ็บป่วยหนักหรือติดเชื้อรุนแรง ในขณะที่เข้าร่วมการศึกษาวินิจฉัย โดยใช้วิธีซักประวัติ ตรวจร่างกาย และบันทึกที่มีในเวชระเบียน
8. กำลังป่วยด้วยโรค Nephrotic syndrome จากประวัติ ตรวจร่างกายหรือผลทางห้องปฏิบัติการ
9. เป็นโรคไตวายเรื้อรังซึ่งกำลังได้รับการรักษาด้วยการล้างไตทางหน้าท้อง (CAPD) หรือฟอกเลือด (Hemodialysis)
10. มีประวัติแน่นอนที่สงสัยว่าแพ้ยาเฮปาริน(Heparin) มีประวัติเลือดออกง่าย โรคเลือดออกง่ายในครอบครัว มีประวัติเกล็ดเลือดต่ำ มีการผ่าตัดใหญ่ภายใน 1 เดือน มีเลือดออกผิดปกติที่ยังไม่ได้รับการรักษา หรือกำลังได้รับยาลดลิ่มเลือด
11. เป็นเบาหวานชนิดที่ 2 ซึ่งมีระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์มากกว่า 400 มก./ดล.
12. หญิงมีครรภ์และหญิงให้นมบุตร โดยใช้วิธีซักประวัติ

3.5. การคำนวณขนาดตัวอย่าง(Sample size)

การคำนวณขนาดตัวอย่าง เนื่องจากเป็นการศึกษาเชิงพรรณนา สูตรที่ใช้คำนวณคือ

$$n = \frac{z_{\alpha}^2 pq}{d^2}$$

Z_{α} = ค่า Z จากตารางแจกแจงปกติมาตรฐาน เมื่อกำหนดความเชื่อมั่นเท่ากับ 95 % มีค่าเท่ากับ 1.96 (two – tailed)

d = ค่าความคลาดเคลื่อน (acceptable error) คิดเป็น ร้อยละ 15 = 0.15

p = ความชุกของการพร่องเอ็นไซม์ซีอีทีพีในผู้ที่มีระดับไขมันในเลือดชนิดเอชดีแอลสูงกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล. จากที่เคยมีรายงานไว้ คือ 0.67

$$q = 1 - p = 1 - 0.67 = 0.33$$

แทนค่าในสูตรจะได้

$$n = \frac{(1.96)^2 (0.67)(0.33)}{(0.15)^2}$$

$$n = 38 \sim 40 \text{ คน}$$

เนื่องจากอาศัยการเก็บข้อมูลจากผู้เข้าร่วมวิจัยเพียงครั้งเดียว เพราะฉะนั้นจึงไม่จำเป็นต้องคิด drop-out rate ดังนั้นต้องการจำนวนผู้เข้าร่วมในการศึกษาทั้งหมด ~ 40 คน

3.6. การสังเกตและการวัด (Observation and measurement)

เก็บข้อมูลของผู้ร่วมวิจัยโดยใช้แบบบันทึก (Record form) ซึ่งประกอบด้วย

1. ข้อมูลทั่วไป เช่น ชื่อ เพศ อายุ ภูมิภาค โรคประจำตัว ยาที่ใช้ประจำ ประวัติครอบครัว อาศัยการซักประวัติและจากเวชระเบียน
2. ข้อมูลเฉพาะที่เกี่ยวข้องกับโรคหลอดเลือดแดงแข็ง ได้แก่ ประวัติโรคเส้นเลือดหัวใจตีบ โรคเส้นเลือดสมองตีบ โรคเส้นเลือดส่วนปลายตีบ และปัจจัยเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดแดงตีบ อาศัยการซักประวัติ ข้อมูลเดิมบันทึกที่มีในเวชระเบียน จากการตรวจร่างกายทั่วไป สัญญาณชีพ การตรวจหลอดเลือดแดงส่วนปลาย การตรวจทางห้องปฏิบัติการซึ่งประกอบด้วย ตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ วัดดัชนีความดันโลหิตส่วนปลาย (Ankle brachial index) และการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมในรายที่สงสัยโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ

3. ข้อมูลเฉพาะที่เกี่ยวข้องกับภาวะไขมันในเลือดสูง ได้แก่ การตรวจร่างกายหาร่องรอยไขมันสะสมตามผิวหนังและเนื้อเยื่อต่างๆ และการวัดดัชนีมวลกาย (Body mass index)
4. ข้อมูลผลการตรวจการพร่องเอนไซม์ซีอีทีพี ได้แก่ การตรวจวัดระดับปฏิกิริยาเอนไซม์ซีอีทีพี (CETP activity) ด้วยวิธีฟลูออโรเรสเซนซ์ (Fluorescence technique)

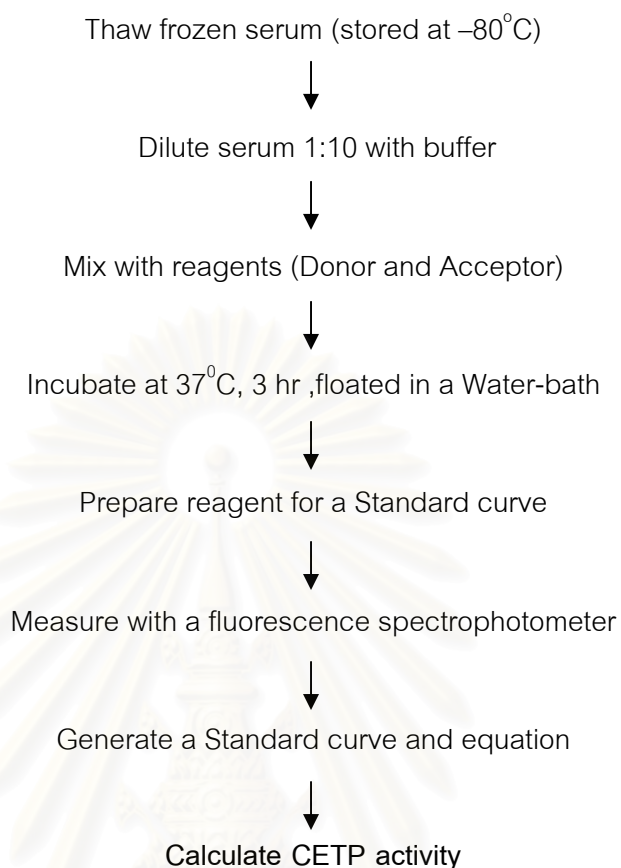
3.7. วิธีการศึกษา (Intervention)

1. อธิบายให้ผู้เข้าร่วมวิจัยเข้าใจเกี่ยวกับการร่วมโครงการวิจัยและขั้นตอนการวิจัย
2. ชักประวัติ ทบทวนระบบต่างๆ (Review of systems) และข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับเกณฑ์การคัดออก ตรวจร่างกาย การตรวจสุขภาพที่ได้รับและรวบรวมข้อมูลต่างๆ ตามแบบบันทึกข้อมูล
3. ให้ผู้เข้ารับการศึกษา ลงชื่อในใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัย (Informed consent)
4. เจาะเลือดโดยใช้หัวเข็มซึ่งมีสายยางต่อสำหรับดูดเลือด (Winged infusion set) ปั่นแยกซีรัม (Serum) เก็บที่อุณหภูมิ -80 องศาเซลเซียส เพื่อรอตรวจระดับปฏิกิริยาเอนไซม์ซีอีทีพี (CETP activity)
5. ฉีดยาเฮปาริน (Heparin) หลังจากนั้น 15 นาที จะได้รับการดูดเลือดจากสายยาง (Winged infusion set) อีกครั้งหนึ่ง ปั่นแยกซีรัม (Serum) และพลาสมา (Plasma) เก็บที่อุณหภูมิ -80 องศาเซลเซียส เพื่อเก็บไว้ตรวจเอนไซม์เฮปาทิกไลเปส (Hepatic lipase) (เนื่องจากการตรวจเอนไซม์เฮปาทิกไลเปสจะใช้ในโครงการวิจัยอีกส่วนหนึ่ง ซึ่งจะให้ผู้เข้าร่วมวิจัยกลุ่มเดียวกัน)
6. ตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจและตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมในรายที่สงสัยโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ
7. สำหรับผู้ซึ่งมีเอชดีแอลสูงกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล. ตั้งแต่ก่อนรับประทานยาลดไขมันและกำลังทานยาอยู่จะต้องหยุดยาดังกล่าวก่อนอย่างน้อย 1 เดือน และตรวจระดับไขมันในเลือดซ้ำอีกครั้งก่อนเข้าการวิจัย

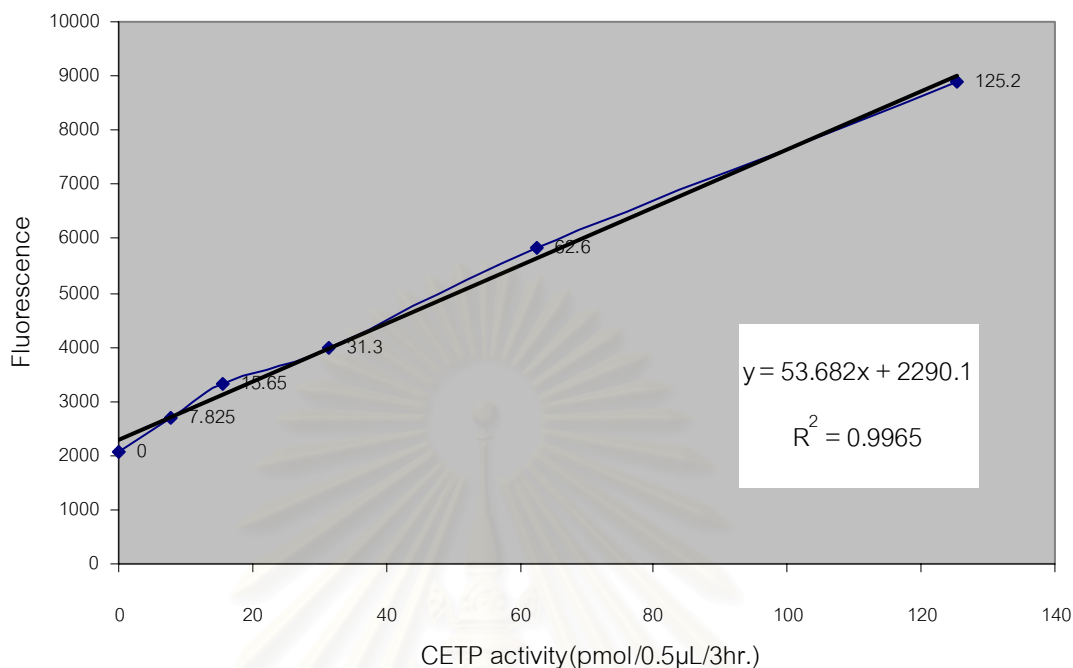
3.8. การตรวจวัดระดับปฏิกิริยาเอนไซม์ซีอีทีพี (CETP activity) ด้วยวิธีฟลูออโรเรสเซนซ์ (Fluorescence technique)

การวัดระดับปฏิกิริยาเอนไซม์ซีอีทีพี (CETP activity) จะใช้วิธีการวัดปริมาณฟลูออโรเรสเซนซ์ที่ได้จากเลือดตัวอย่างซึ่งผสมกับน้ำยาสำเร็จรูปเรียบร้อยแล้ว โดยอาศัยหลักการที่ว่าหากเลือดตัวอย่างมีเอนไซม์ซีอีทีพีอยู่ก็จะสามารถเคลื่อนย้ายคอเลสเตอรอลเอสเทอร์อะนาล็อก (cholesterol ester analogue) ที่มีสารฟลูออโรเรสเซนซ์ติดอยู่ ซึ่งเดิมจะติดอยู่บนอนุภาคของตัวให้ที่เรียกว่า ดอร์เนอร์ (Donor) ไปสู่อนุภาคของตัวรับที่เรียกว่าแอ็กเซปเตอร์ (Acceptor) ได้ โดยปกติแล้วสารฟลูออโรเรสเซนซ์บนคอเลสเตอรอลเอสเทอร์อะนาล็อกที่อยู่บนผิวของอนุภาคของตัวให้ (Donor) จะไม่สามารถเรืองแสงฟลูออโรเรสเซนซ์ได้ แต่เมื่อไปสู่ออนุภาคของตัวรับที่เรียกว่าแอ็กเซปเตอร์ (Acceptor) แล้ว สารฟลูออโรเรสเซนซ์นั้นก็สามารที่จะเรืองแสงและวัดปริมาณฟลูออโรเรสเซนซ์ได้ เพราะฉะนั้นหากมีเอนไซม์ซีอีทีพีอยู่มากก็สามารถพาสารฟลูออโรเรสเซนซ์ไปสู่ออนุภาคแอ็กเซปเตอร์ ได้มากขึ้น และวัดออกมาเป็นค่าฟลูออโรเรสเซนซ์ได้สูงตามไปด้วย แอ็กเซปเตอร์และดอร์เนอร์ซึ่งมีฟลูออโรเรสเซนซ์ ได้มาจากน้ำยาสำเร็จรูปของบริษัท Roar Biomedical จากประเทศสหรัฐอเมริกา

ขั้นตอนการผสมและเตรียมเลือดในการวัดฟลูออโรเรสเซนซ์ เริ่มต้นโดยซีรัมตัวอย่าง (Serum sample) จะถูกเจือจางให้เป็นอัตราส่วน 1:10 ในสารละลายบัฟเฟอร์ (Buffer) ซึ่งสารละลายบัฟเฟอร์ที่ใช้ประกอบด้วย 10 มิลลิโมลาร์ Tris, 150 มิลลิโมลาร์ NaCl, 2 มิลลิโมลาร์ EDTA pH7.4 ดูดซีรัมตัวอย่างที่เจือจางแล้ว 5 ไมโครลิตร ผสมกับดอร์เนอร์ 4 ไมโครลิตร, แอ็กเซปเตอร์ 4 ไมโครลิตร และสารละลายบัฟเฟอร์ 187 ไมโครลิตร รวมทั้งหมด 200 ไมโครลิตรต่อตัวอย่างเลือด 1 คน โดยจะใส่ตัวอย่างดังกล่าวไว้บนถาดตรวจฟลูออโรเรสเซนซ์ 96-wells black plates ทำการผสมดังกล่าวข้างต้นกับตัวอย่างซีรัมของผู้ป่วยคนอื่นที่เหลือทั้งหมด นำไป Incubate นาน 3 ชั่วโมงที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส โดยใช้เครื่อง อีคิวเบเตอร์ (Water-bath incubator) หลังจากนั้นก็นำตัวอย่างทั้งหมดวัดด้วยเครื่องวัดฟลูออโรเรสเซนซ์ (Fluorescence spectrophotometry) รุ่น Wallac Victor 2 ซึ่งตั้งค่า ฟิลเตอร์ (filter) เฉพาะเป็น Excitation filter 460 nm/ Emission filter 535 nm เครื่องจะนับออกมาเป็นปริมาณการเรืองแสงฟลูออโรเรสเซนซ์ (Fluorescence count) ค่าที่ได้จะนำไปเทียบเป็นปริมาณปฏิกิริยาเอนไซม์ซีอีทีพี (CETP activity) โดยอาศัยกราฟมาตรฐาน (Standard curve) ซึ่งเตรียมจากน้ำยาตัวอย่างของบริษัทเช่นกัน



การเตรียมกราฟมาตรฐาน (Standard curve) อาศัยน้ำยาดอร์เนอร์กับแอ็กเซปเตอร์ดังกล่าวผสมกับไอโซโพรพานอล (Isopropanol) โดยเจือจางน้ำยาเป็นความเข้มข้น 6 ระดับ (0, 7.825, 45.65, 31.3, 62.6, 125.2 พิโคโมลต่อไมโครลิตร) หลังจากนั้นนำไปวัดปริมาณการเรืองแสงฟลูออโรเรสเซนซ์ แล้วนำมาสร้างเป็นกราฟระหว่างความเข้มข้นของปฏิกิริยาเอนไซม์ซีอีทีพีกับปริมาณการเรืองแสงฟลูออโรเรสเซนซ์ดังรูป



กราฟมาตรฐานระหว่างความเข้มข้นของปฏิกิริยาเอนไซม์ซีอีทีพีกับปริมาณฟลูออโรเรสเซนซ์

เลือดตัวอย่างทั้งหมดจะเตรียมและตรวจวัดพร้อมกันในครั้งเดียว ค่าที่ได้จากเครื่อง ฟลูออโรเรสเซนซ์จะถูกอ่านซ้ำ 2 ครั้งและเฉลี่ยออกมาเป็นค่าฟลูออโรเรสเซนซ์สุดท้าย และค่าระดับปริมาณปฏิกิริยาเอนไซม์ซีอีทีพี (CETP activity) ที่ได้จะถูกคำนวณมาจากสมการที่หาจากกราฟมาตรฐานดังกล่าว

3.9. การเก็บรวบรวมข้อมูล (Data collection)

ข้อมูลทั้งหมด ประวัติ ตรวจร่างกาย ผลเลือด ต่างๆ รวมถึงผลระดับปฏิกิริยาเอนไซม์ซีอีทีพี จะได้รับการบันทึกลงในแบบเก็บข้อมูล และเก็บในเครื่องคอมพิวเตอร์โดยอาศัยโปรแกรมคำนวณทางสถิติ (SPSS version 11.5) โดยผู้ทำการวิจัยเป็นผู้รวบรวม

3.10. การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)

1. ระดับปฏิกิริยาเอ็นไซม์ซีอีทีพีที่ได้จากกลุ่มควบคุมจะถูกทดสอบการกระจายตัวว่าเป็นแบบปกติ (Normal distribution) หรือไม่ โดยใช้การทดสอบทางสถิติด้วย One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test และจะถูกคำนวณค่าเฉลี่ย ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ซึ่งจะนำมาใช้เป็นเกณฑ์ในการวินิจฉัยภาวะพร่องเอ็นไซม์ซีอีทีพีต่อไป

2. การวิเคราะห์อัตราความชุกของผู้ที่มีระดับปฏิกิริยาเอ็นไซม์ซีอีทีพีต่ำจากกลุ่มที่มีระดับเอชดีแอลในเลือดสูง ทั้งหมดโดยใช้วิธีการทางสถิติ คือ ค่าร้อยละ

3. ศึกษาความแตกต่างของปัจจัยต่างๆ เช่น อายุ เพศ โรคประจำตัว การออกกำลังกาย ยาอื่น ๆ ที่ใช้ร่วม ประวัติการหมดประจำเดือน ประวัติครอบครัว ผลการตรวจร่างกายทั่วไป ดัชนีมวลกาย (body mass index: BMI) ระดับไขมันในเลือด ภาวะไขมันสะสมใต้ผิวหนังและตามเส้นเอ็น โรคหลอดเลือดหัวใจ โรคเส้นเลือดส่วนปลายตีบ หรือโรคหลอดเลือดสมอง ระหว่างกลุ่มที่มีระดับไขมันเอชดีแอลในเลือดสูงกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล. กับกลุ่มควบคุม และระหว่างกลุ่มที่มีการพร่องเอ็นไซม์ซีอีทีพีกับกลุ่มที่ไม่มีการพร่องเอ็นไซม์ซีอีทีพี โดยใช้ Unpaired Student T test ซึ่งกำหนดระดับนัยสำคัญที่ $p < 0.05$

4. ศึกษาสหสัมพันธ์และความถดถอย (correlation and regression) ระหว่างปัจจัยต่างๆ ดังกล่าวข้างต้นในผู้ร่วมวิจัยทั้งหมดและแยกวิเคราะห์ในกลุ่มผู้ที่มีระดับไขมันในเลือดชนิดเอชดีแอลสูงกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล. และในกลุ่มควบคุม โดยใช้ Pearson's correlation และ Multiple linear regression ซึ่งกำหนดระดับนัยสำคัญที่ $p < 0.05$

5. การวิเคราะห์ข้อมูลทั้งหมดอาศัยโปรแกรมทางคอมพิวเตอร์ SPSS version 11.5

3.11. การควบคุมตัวกวน (Confounding factors)

1. อายุและเพศ ซึ่งอาจจะทำให้ค่าปฏิกิริยาเอ็นไซม์ซีอีทีพีแตกต่างกันได้ จะถูกควบคุมโดยเลือกกลุ่มควบคุมให้มีอายุและเพศใกล้เคียงกับกลุ่มที่มีระดับไขมันในเลือดเอชดีแอลสูงมากที่สุด

2. โรคประจำตัว โรคร่วม ยาที่ใช้ประจำและปัจจัยอื่นๆ ซึ่งอาจจะมีผลต่อค่าปฏิกิริยาเอ็นไซม์ซีอีทีพีจะถูกควบคุมโดยใช้การตัดทิ้งตามเกณฑ์ดังกล่าวข้างต้น (Exclusion criteria)

3. ผลจากการรับประทานอาหารและเวลาที่เก็บตัวอย่างเลือดซึ่งอาจมีผลต่อค่าปฏิกิริยาเอ็นไซม์ซีอีทีพีจะถูกควบคุมโดยผู้เข้าร่วมวิจัยทุกรายจะถูกเจาะเลือดก่อนรับประทานอาหารในตอนเช้า ช่วงเวลา 8.00-10.00 น. ทั้งหมด

4. ความคลาดเคลื่อนจากการวัดควบคุมโดย ตัวอย่างทั้งหมดจะถูกวัดครั้งเดียวกันและบนภาควัดอันเดียวกัน รวมถึงกราฟมาตรฐานที่สร้างขึ้น

3.12. ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical considerations)

การศึกษานี้เพื่อหาสาเหตุของการมีไขมันในเลือดที่สูงผิดปกติในผู้เข้าร่วมวิจัย ถึงแม้ว่าในปัจจุบันยังไม่มีข้อบ่งชี้การตรวจวินิจฉัยอันเป็นมาตรฐานก็ตาม แต่ผลการตรวจจะเป็นประโยชน์แก่ผู้เข้าร่วมวิจัยเอง อันตรายจากการเจาะเลือดมีน้อยมาก ส่วนการฉีดเฮปารินผู้เข้าร่วมวิจัยมีโอกาสที่จะเกิดเลือดออกผิดปกติ แต่มีการตรวจสอบผู้เข้าร่วมวิจัยทุกคนว่าไม่มีข้อห้ามของการให้ยาเฮปาริน หรือมีภาวะเลือดออกง่ายตามเกณฑ์คัดออก ดังนั้นโอกาสที่ผู้เข้าร่วมวิจัยจะเกิดเลือดออกผิดปกติจากการได้ยาเฮปารินเพียงครั้งเดียว คาดว่าจะมีน้อยมากหรือไม่มีเลย และผู้เข้าร่วมการศึกษาวินิจฉัยจะได้รับการดูแลใกล้ชิดจากแพทย์ที่ทำวิจัยจนกว่าจะหมดฤทธิ์ของยา ส่วนการหยุดยาลดไขมันภายในระยะเวลาไม่เกิน 1 ปีนั้นไม่มีผลต่อโรคเส้นเลือดหัวใจตีบ

การวิจัยนี้ได้รับความเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์และได้รับความยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร (Informed consent) จากผู้เข้าร่วมวิจัยทุกคน

3.13. อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรการในการแก้ไข (Obstacles and problem solving strategies)

1. ในกรณีซึ่งผู้เข้าร่วมวิจัยจำข้อมูลส่วนตัวไม่ได้จะแก้ไขโดย โทรศัพท์สอบถามหรือนัดมาตรวจซ้ำภายหลัง

2. ในกรณีที่ผู้เข้าร่วมวิจัยมีผลเลือดระดับไขมันเอชดีแอลในเลือดสูง เคยเจาะเลือดเพียง 1 ครั้ง เพื่อยืนยันว่าผลเลือดไม่ได้เกิดจากความคลาดเคลื่อนในการตรวจวัด ดังนั้นจะทำการตรวจเอชดีแอลในเลือดซ้ำ ณ วันที่ทำการศึกษาหากผลเฉลี่ยต่ำกว่าเกณฑ์ที่กำหนด (<100 มก./ดล.) จะถูกตัดออกจากการศึกษา

3. การตรวจวัดระดับปฏิกิริยาเอนไซม์ซีทีพีพียังไม่เคยทำมาก่อนในโรงพยาบาล ทำให้มีปัญหารื่องการเตรียมการตรวจทางห้องปฏิบัติการ และความคลาดเคลื่อนของผลที่ได้ การแก้ไขโดยก่อนที่วัดกับซีรัมตัวอย่างได้ทดลองสร้างกราฟมาตรฐานหลายครั้ง จนได้ความสัมพันธ์ในเชิงเส้นตรงที่เชื่อถือได้ และได้นำซีรัมตัวอย่างซึ่งเก็บต่างหากมาทดลอง

3.14. การบริหารงานวิจัยและตารางการปฏิบัติงาน (Administration & time schedule)

การดำเนินงาน	2546			2547												2548			
	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4
1. การศึกษาเตรียมงาน	*	*	*	*	*	*													
2. รวบรวมข้อมูล					*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	
3. วิเคราะห์ข้อมูล												*	*	*	*	*	*	*	
4. สรุปและเขียนรายงาน														*	*	*	*	*	
5. รายงานผล																		*	

ระยะเวลาการเก็บเลือดตัวอย่างจะกำหนดถึง 1 เมษายน พ.ศ. 2548



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 4

ผลการวิจัย

4.1. รายละเอียดข้อมูลของผู้ป่วยในฐานข้อมูลและผู้ป่วยที่สุ่มเลือกมาเข้าการศึกษาวิจัย

จากฐานข้อมูลของหน่วยงานผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เมื่อตรวจสอบระดับไขมันในเลือดในผู้ซึ่งเคยมาตรวจใน 2 ช่วงเวลาคือ ในช่วงระหว่างเดือนมีนาคม พ.ศ.2546 ถึง เดือนกันยายน พ.ศ.2546 และในช่วงระหว่างเดือนมีนาคม พ.ศ.2547 ถึง เดือนกันยายน พ.ศ.2547 พบว่ามีผู้ที่มีระดับไขมันในเลือดเอชดีแอลสูงกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล.รวมทั้งสิ้น 611 คน โดยมาจากช่วงแรก 233 คน และเพิ่มมาจากช่วงที่สองอีก 378 คน เป็นเพศชายทั้งสิ้น 79 คน คิดเป็นร้อยละ 13 ส่วนเพศหญิงทั้งสิ้น 532 คน คิดเป็นร้อยละ 87 มีอายุเฉลี่ย 54.31ปี โดยเมื่อดูค่าเฉลี่ยของระดับไขมันเอชดีแอล (mean HDL) มีค่าเท่ากับ 111 ± 13 มก./ดล. โดยมีพิสัย (range) ของระดับไขมันเอชดีแอล อยู่ระหว่าง 100 ถึง 190 มก./ดล.

ส่วนผู้ที่อยู่ในโครงการศึกษาคัดเลือกมาจากกลุ่มข้างต้นโดยมีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์การวิจัยและสนใจเข้าร่วมการศึกษา มีจำนวนทั้งสิ้น 38 ราย ติดต่อบริการโทรศัพท์และจดหมายเชิญชวนแบบสุ่มโดยอาศัยความสมัครใจของผู้เข้าร่วมวิจัยเป็นหลัก (Convenient Sampling) จนครบตามจำนวนที่คำนวณไว้ โดยเริ่มตั้งแต่เดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ.2547 ถึงเดือนตุลาคม พ.ศ. 2547 พบว่าเป็นเพศชายทั้งสิ้น 2 คน คิดเป็นร้อยละ 5 ส่วนเพศหญิงทั้งสิ้น 36 คน คิดเป็นร้อยละ 95 มีอายุเฉลี่ย 56 ปี และเมื่อดูค่าเฉลี่ยของระดับไขมันเอชดีแอล (mean HDL) มีค่าเท่ากับ 119 ± 15 มก./ดล. โดยมีพิสัยของระดับไขมันเอชดีแอลอยู่ระหว่าง 100 ถึง 151 มก./ดล. ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มของฐานข้อมูลข้างบนแล้วพบว่า กลุ่มผู้ซึ่งเลือกมาเข้าการศึกษามีอัตราส่วนของเพศชายต่อเพศหญิง และมีอายุเฉลี่ยที่ไม่แตกต่างกับกลุ่มผู้ซึ่งอยู่ในฐานข้อมูลอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.17$, $p=0.32$ ตามลำดับ) แต่มีค่าเฉลี่ยของระดับไขมันเอชดีแอลในเลือด (mean HDL) สูงกว่าเมื่อเทียบกับในกลุ่มผู้ซึ่งอยู่ในฐานข้อมูล ($p<0.05$) โดยมีค่าความแตกต่างของระดับไขมันเอชดีแอลกันไม่มากคือประมาณ 8 มก./ดล. เพราะฉะนั้นจากการวิเคราะห์ข้างต้นสรุปว่าประชากรที่สุ่มเลือกมาเข้าการศึกษาวิจัยไม่ได้มีความแตกต่างจากประชากรที่อยู่ในฐานข้อมูลมากนัก และน่าจะใช้เป็นตัวแทนในการศึกษาต่อไปได้

ส่วนกลุ่มควบคุม คัดเลือกมาจากอาสาสมัครที่สนใจเข้าร่วมการศึกษา และมีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์ของกลุ่มควบคุม โดยติดต่อกับประกาศเชิญชวนโดยอาศัยความสมัครใจของผู้เข้าร่วมวิจัยจนครบตามจำนวนที่คำนวณไว้ รับตั้งแต่เดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ.2547 ถึงเดือนตุลาคม พ.ศ.2547 มีทั้งสิ้น 38 รายเช่นกัน ผลระดับไขมันเอชดีแอลในเลือดทุกคนอยู่ในเกณฑ์การรับเข้าวิจัยของกลุ่มควบคุม

จากผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งหมด มีจำนวน 8 คนซึ่งอยู่ในกลุ่มที่มีระดับไขมันในเลือดเอชดีแอลสูงกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล. เคยมีประวัติได้รับยาซึ่งอยู่ในเกณฑ์การคัดออกมาก่อน และกำลังใช้ยาดังกล่าวอยู่ 7 คน จึงให้หยุดยาดังกล่าวก่อนเป็นเวลาอย่างน้อย 3 เดือน ซึ่งผลการตรวจเลือดหลังหยุดยาดังกล่าวทุกคนก็ยังคงมีระดับไขมันเอชดีแอลอยู่ในเกณฑ์การรับเข้าวิจัย (มากกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล.) เช่นเดิม ผู้ที่เข้าร่วมวิจัยทั้งหมดสามารถให้ประวัติและข้อมูลส่วนตัวได้อย่างถูกต้องครบถ้วน ได้รับการตรวจร่างกายและเก็บเลือดครบตามที่กำหนด ผู้ที่เข้าร่วมวิจัยทุกคนอดอาหารมาอย่างน้อย 12 ชั่วโมงก่อนเจาะเลือด ตรงตามเกณฑ์ที่กำหนดและไม่มีผลข้างเคียงใดๆ จากการเจาะเลือด



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

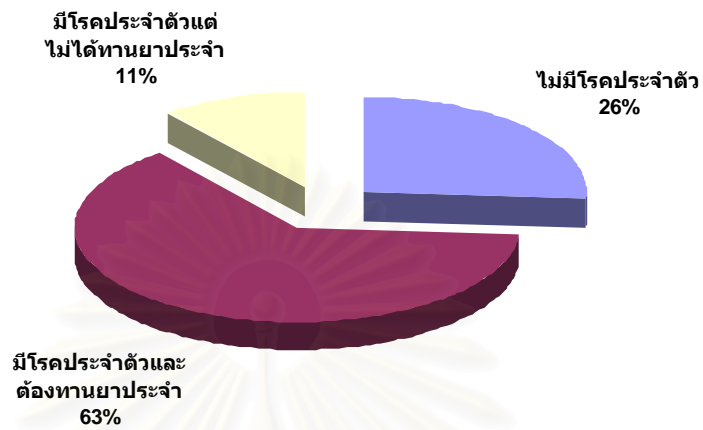
4.2. รายละเอียดข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มผู้ที่มีระดับไขมันในเลือดเอชดีแอลสูงกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล

ในกลุ่มผู้ซึ่งมีระดับไขมันในเลือดเอชดีแอลสูงกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล.ทั้งสิ้น 38 คน เป็นเพศหญิง 36 คน เพศชาย 2 คน อัตราส่วนหญิงต่อชายเท่ากับ 18:1 โดยมีอายุเฉลี่ย (mean) 56 ± 2 ปี ค่าฐานนิยม (mode) 57 ปี และค่ามัธยฐาน (median) 57 ปี โดยอยู่ในช่วงตั้งแต่ 23 ถึง 83 ปี ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีภูมิลำเนาเดิมอยู่ในภาคกลาง ดังแสดงในตารางที่ 1

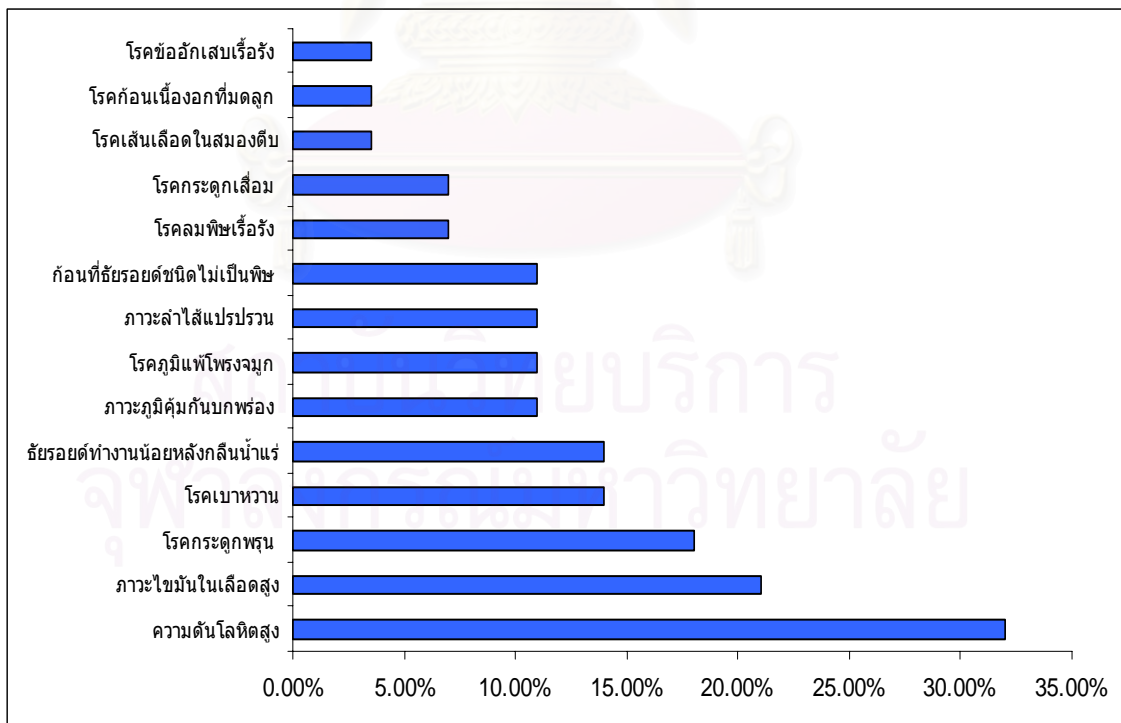
ตารางที่ 6 แสดงภูมิลำเนาเดิมของผู้ซึ่งมีระดับไขมันในเลือดเอชดีแอลสูงกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล.

ภูมิลำเนาเดิม	จำนวนคน	เปอร์เซ็นต์
ภาคกลาง	29	76.4
ภาคตะวันออก	3	7.9
ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ	3	7.9
ภาคใต้	1	2.6
ภาคเหนือ	1	2.6
ชาวต่างประเทศ (จีน)	1	2.6

ประกอบด้วยผู้ที่มีโรคประจำตัวอื่นอยู่แล้วทั้งสิ้น 28 คน (74%) ซึ่งในจำนวน 28 คนนี้เมื่อแยกตามโรคประจำตัวที่พบประกอบด้วย โรคความดันโลหิตสูงจำนวน 9 คน (32%) ภาวะไขมันในเลือดสูงเคยทานยาลดไขมัน 6 คน (21%) โรคกระดูกพรุน จำนวน 5 คน (18%) โรคเบาหวาน จำนวน 4 คน (14%) ภาวะธัยรอยด์ทำงานน้อยหลังกลืนน้ำแร่และต้องทาน eltroxin เสริม 4 คน (14%) ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง (HIV infection) 3 คน (11%) โรคภูมิแพ้โพรงจมูก (allergic rhinitis) 3 คน (11%) ภาวะลำไส้แปรปรวน (irritable bowel syndrome) 3 คน (11%) ก้อนที่ต่อมธัยรอยด์ ชนิดไม่เป็นพิษ (thyroid nodule) 3 คน (11%)นอกจากนั้นเป็นโรคประจำตัวอื่น ๆ (19%) เช่น โรคลมพิษเรื้อรัง (chronic urticaria) 2 คน (7%) โรคกระดูกเสื่อม 2 คน (7%) โรคเส้นเลือดในสมองตีบ (Ischemic cerebrovascular disease) 1 คน (3.5%) โรคก้อนเนื้องอกที่มดลูก 1 คน (3.5%) โรคข้ออักเสบเรื้อรัง (chronic arthritis, unspecified) 1 คน (3.5%) ดังแสดงในแผนภูมิที่ 1 และ 2 (หมายเหตุ ผู้ป่วยบางคนมีโรคประจำตัวหลายโรค)



แผนภูมิที่ 1 แสดงสัดส่วนและเปอร์เซ็นต์ของโรคประจำตัวในกลุ่มผู้ซึ่งมีระดับไขมันในเลือด
เอชดีแอลสูงกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล.



แผนภูมิที่ 2 แสดงสัดส่วนและเปอร์เซ็นต์แยกตามชนิดของโรคประจำตัวที่พบในกลุ่มผู้ซึ่งมี
ระดับไขมันในเลือดเอชดีแอลสูงกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล.

ข้อมูลเกี่ยวกับยาหรือวิตามินเสริมพบว่า ผู้เข้าร่วมวิจัย 7 คน (18%) จากทั้งหมด 38 คน ไม่ได้รับประทานยาใดๆ เลย อีกจำนวน 7 คน (18%) รับประทานเฉพาะวิตามินหรือแคลเซียมหรือสมุนไพร ส่วนที่เหลือ 24 คน (63%) รับประทานยาตามโรคที่เป็นอยู่ดังกล่าวข้างต้น (ผู้ที่มีโรคประจำตัวอยู่บางคนไม่ได้ทานยาประจำ) ซึ่งในจำนวนนี้มีผู้ป่วย 8 คนเคยรับประทานยาซึ่งอยู่ในกลุ่มของเกณฑ์การคัดออก อันประกอบด้วยได้ยากกลุ่ม statin จำนวน 6 คน ยา steroid 1 คน ฮอริโมนคุมกำเนิด 1 คน แต่ทั้งหมดยังมีระดับไขมันเอชดีแอลมากกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล. ภายหลังจากหยุดยาดังกล่าวอย่างน้อย 3 เดือน รายละเอียดของการใช้ยาดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 7 แสดงจำนวนและเปอร์เซ็นต์ของการใช้ยาประจำที่กินติดต่อกันอย่างน้อย 1 เดือน ในช่วง 3 เดือนที่ผ่านมาในผู้ซึ่งมีระดับไขมันเอชดีแอลสูงกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล.

ยาที่ทานประจำ	จำนวนคน	เปอร์เซ็นต์
ไม่มี	7	18
วิตามิน หรือ แคลเซียม	12	32
ยาลดไขมัน statin	6	16
ยาลดความดัน	9	24
Alendronate	4	11
ยาเบาหวาน	4	11
HAART	3	8
Levothyroxine	3	8
ยาโรคภูมิแพ้	3	8
omega3 หรือ วิตามินอี หรือ Primrose	2	5
สมุนไพรบำรุง	2	5
Glucosamine sulfate	2	5
ยาแก้ปวด NSAIDS	1	3
ยาระบาย	1	3
ยาเม็ดคุมกำเนิด	1	3
ยา steroid	1	3
อาหารเสริม Isocal	1	3

ในแง่การออกกำลังกายพบว่าเป็นผู้ซึ่งไม่ออกกำลังกายเลย 23 คน (61%) ออกกำลังกายเป็นประจำทุกวัน 6 คน (16%) ส่วนใหญ่เป็นกายบริหารและเดิน จำนวนครั้งเฉลี่ยใน 1 สัปดาห์ของการออกกำลังกายในผู้ป่วยทั้งหมดคิดเป็น 2 ± 0.4 ครั้ง ต่อสัปดาห์ แสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 8 แสดงจำนวนสัดส่วนเปอร์เซ็นต์ของผู้ซึ่งมีระดับไขมันในเลือดเอชดีแอลสูงกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล. โดยแบ่งตามความถี่ในการออกกำลังกาย

ความถี่ของการออกกำลังกายต่อสัปดาห์	จำนวนคน	เปอร์เซ็นต์
ไม่ได้ออกกำลังกายเลย	23	60.5
ออกกำลังกายน้อยกว่า 3 วันต่อสัปดาห์	3	7.9
ออกกำลังกายอย่างน้อย 3 วันต่อสัปดาห์	6	15.8
ออกกำลังกายเป็นประจำทุกวัน	6	15.8

(ถือว่าการออกกำลังกายเมื่อมีการเปลี่ยนแปลงของการเต้นของหัวใจและใช้เวลานานอย่างน้อย 30 นาทีขึ้นไป)

ในจำนวนเพศหญิงทั้งหมด 36 คน เป็นผู้ซึ่งหมดประจำเดือนแล้ว 28 คน (74%) ยังไม่หมดประจำเดือน 8 คน (21%) คิดจำนวนปีเฉลี่ยหลังจากหมดประจำเดือนเป็น 9.3 ± 1.8 ปี โดยอยู่ในช่วงตั้งแต่ 1 ถึง 40 ปี มีประวัติตัดมดลูกจากเนื้องอก 1 คน

ตารางที่ 9 แสดงจำนวนเปอร์เซ็นต์ของผู้ซึ่งมีระดับไขมันในเลือดเอชดีแอลสูงกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล. โดยแบ่งตามระยะเวลาการหมดประจำเดือนในเพศหญิง

ระยะเวลาการหมดประจำเดือน	จำนวนคน	เปอร์เซ็นต์
ยังไม่หมดประจำเดือน (premenopause)	10	27
หมดประจำเดือนไม่ถึง 5 ปี (early menopause)	9	24
หมดประจำเดือนตั้งแต่ 5 ปีแต่ไม่ถึง 10 ปี	4	11
หมดประจำเดือนตั้งแต่ 10 ปีแต่ไม่ถึง 20 ปี	6	16
หมดประจำเดือนตั้งแต่ 20 ปีขึ้นไป	8	22

ในจำนวนทั้งหมดไม่มีใครสูบบุหรี่ ไม่มีผู้ใดป่วยเป็นโรคเส้นเลือดหัวใจตีบ ไม่มีผู้ใดเคยมีประวัติเส้นเลือดส่วนปลายตีบ ไม่มีผู้ใดตรวจพบเสียงการไหลเวียนเลือดผิดปกติที่เส้นเลือดแดงที่คอ (carotid bruit) มีจำนวน 1 คนโรคเส้นเลือดในสมองตีบ (Ischemic cerebrovascular disease) ทั้งหมดไม่มีประวัติครอบครัวซึ่งป่วยเป็นโรคเส้นเลือดหัวใจตีบก่อนวัยอันควร

ผลการตรวจร่างกายพบว่า มีน้ำหนักเฉลี่ย (mean weight) 51 ± 2 กิโลกรัม มีดัชนีมวลกายเฉลี่ย (mean BMI) 22 ± 4 โดยส่วนใหญ่มีดัชนีมวลกายอยู่ในเกณฑ์ปกติ โดยอาศัยเกณฑ์ของชาวเอเชีย ข้อมูลเกี่ยวกับดัชนีมวลกายดังแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 10 ค่าดัชนีความอ้วน (Body mass index หรือ BMI)

ค่าดัชนีความอ้วน(BMI)	จำนวน	ร้อยละ
< 18.5 (ผอม)	6	16
18.5 – 23 (ปกติ)	20	52
23.1 – 24.9 (ท้วม)	6	16
25 – 39.9 (อ้วน)	6	16
≥ 40 (อ้วนอันตราย)	0	0

ความดันโลหิตค่าบนเฉลี่ย (Systolic blood pressure) 123 ± 3 มิลลิเมตรปรอท ความดันโลหิตค่าล่างเฉลี่ย (Diastolic blood pressure) 73 ± 2 มิลลิเมตรปรอท ซึ่งอยู่ในเกณฑ์ปกติเป็นส่วนใหญ่ มีเพียง 6 คนที่ยังมีความดันโลหิตสูงกว่า 140/90 มิลลิเมตรปรอทอยู่ ส่วนการตรวจวัดไขมันสะสมตามที่ต่างๆพบว่า มีขนาดเส้นรอบเอวเฉลี่ย 28 ± 1 นิ้ว โดยผู้ซึ่งมีเส้นรอบเอวเกิน 32 นิ้ว มีจำนวน 4 คนและเป็นหญิงทั้งหมด คิดเป็นร้อยละ 11 ส่วนผลการตรวจไขมันสะสมตามร่างกายส่วนอื่นๆ พบว่ามี Corneal arcus 11 คน คิดเป็นร้อยละ 29 ไม่พบว่ามีไขมันสะสมที่ส่วนอื่นๆ (Xanthoma) ของร่างกายอีก

ในกลุ่มผู้ซึ่งมีระดับไขมันในเลือดเอชดีแอลสูงกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล. ตรวจพบว่า มีระดับไขมันในเลือดชนิด คอเลสเตอรอลรวมเฉลี่ย (mean total cholesterol) 259 ± 8 มก./ดล. ไขมัน ไตรกลีเซอไรด์เฉลี่ย (mean triglyceride) 73 ± 6 มก./ดล. ไขมันชนิดเอชดีแอลเฉลี่ย (mean LDL cholesterol) 125 ± 8 มก./ดล. ไขมันชนิดเอชดีแอลเฉลี่ย (mean HDL) 119 ± 2 มก./ดล. โดยหากคิดเป็นสัดส่วนผู้ป่วยซึ่งมีระดับไขมันที่ผิดปกติ (นอกจากไขมันเอชดีแอล) ดังแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 11 แสดงสัดส่วนของการตรวจพบไขมันในเลือดผิดปกติอื่นๆนอกจากไขมันเอชดีแอลในผู้ซึ่งมีระดับไขมันในเลือดเอชดีแอลสูงกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล.

ค่าไขมันที่ผิดปกติ	จำนวนคน	เปอร์เซ็นต์
คอเลสเตอรอลสูงกว่า 200 มก./ดล.	33	87
ไตรกลีเซอไรด์สูงกว่า 150 มก./ดล.	1	8
แอลดีแอลสูงกว่า 160 มก./ดล.	8	21

ซึ่งจากข้อมูลในแง่ความผิดปกติของระดับไขมันดังกล่าวข้างต้น แสดงให้เห็นว่าผู้ที่เข้าร่วมการวิจัยส่วนใหญ่มีเฉพาะระดับไขมันเอชดีแอลที่สูงกว่าปกติ โดยมีเพียงส่วนน้อยที่มีระดับไขมันอื่นๆ ผิดปกติร่วมด้วย (หมายเหตุ ค่าระดับไขมันคอเลสเตอรอลรวมดังกล่าวเป็นผลรวมระหว่างไขมันทั้ง 3 ชนิดคือ ไตรกลีเซอไรด์, แอลดีแอล และเอชดีแอล)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

4.3. รายละเอียดข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มที่มีระดับไขมันเอชดีแอลในเกณฑ์ปกติ

ในกลุ่มควบคุม ทั้งสิ้น 38 คน เป็นเพศหญิง 37 คน คิดเป็นร้อยละ 97 เพศชาย 1 คน คิดเป็นร้อยละ 3 คิดเป็นอัตราส่วนหญิงต่อชายเท่ากับ 37:1 โดยมีอายุเฉลี่ย (mean) 56 ± 2 ปี ค่าฐานนิยม (mode) 71 ปี และค่ามัธยฐาน (median) 59 ปี โดยอยู่ในช่วงตั้งแต่ 22 ถึง 71 ปี ส่วนใหญ่มีภูมิลำเนาเดิมอยู่ในภาคกลาง (79%) เป็นผู้ที่มีโรคประจำตัวอยู่แล้วทั้งสิ้น 21 คน (55%) ซึ่งในจำนวนนี้เมื่อแยกตามโรคประจำตัวที่พบประกอบด้วย โรคกระดูกพรุน จำนวน 12 คน (57%) โรคความดันโลหิตสูงจำนวน 5 คน (24%) โรคเบาหวาน จำนวน 5 คน (24%) นอกจากนั้นเป็นโรคของต่อมธัยรอยด์เป็นพิษ (Graves' disease) แต่การทำงานของต่อมธัยรอยด์ปกติแล้ว 1 คน โรคภูมิแพ้โพรงจมูก (allergic rhinitis) 1 คน และเคยโรคเส้นเลือดในสมองตีบแบบอัมพฤกษ์ชั่วคราว (Transient Ischemic Attack) 1 คน ดังแสดงในแผนภูมิที่ 1 (หมายเหตุ ผู้ป่วยบางคนมีโรคประจำตัวหลายโรค)

จากทั้งหมด 38 คน ไม่ได้รับประทานยาใด ๆ เลย จำนวน 17 คน รับประทานยาประจำจำนวน 21 คน (55%) โดยในจำนวนนี้ส่วนใหญ่รับประทานเฉพาะวิตามินและหรือแคลเซียม 13 คน (62%) ส่วนที่เหลือ 9 คน (38%) รับประทานยาตามโรคที่เป็นอยู่ดังกล่าวข้างต้น แต่ไม่มียาซึ่งอยู่ในเกณฑ์คัดออกขณะที่เจาะเลือด

ผลการตรวจร่างกายพบว่า มีน้ำหนักเฉลี่ย (mean weight) 56 ± 2 กิโลกรัม มีดัชนีมวลกายเฉลี่ย (mean BMI) 23 ± 1 ความดันโลหิตค่าบนเฉลี่ย (Systolic blood pressure) 125 ± 4 มิลลิเมตรปรอท ความดันโลหิตค่าล่างเฉลี่ย (Diastolic blood pressure) 71 ± 2 มิลลิเมตรปรอท ขนาดเส้นรอบเอวเฉลี่ย 30 ± 1 นิ้ว จากผลการตรวจไขมันสะสมตามร่างกาย พบว่ามี Corneal arcus 6 คน คิดเป็นร้อยละ 16 นอกนั้นไม่พบว่ามีไขมันสะสมที่ส่วนอื่น ๆ ของร่างกายอีก

ส่วนผลการตรวจระดับไขมันในเลือดพบว่า คอเลสเตอรอลเฉลี่ย (mean cholesterol) 234 ± 6 มก./ดล. ไขมันไตรกลีเซอไรด์เฉลี่ย (mean triglyceride) 137 ± 13 มก./ดล. ไขมันชนิดแอลดีแอลเฉลี่ย (mean LDL cholesterol) 142 ± 6 มก./ดล. ไขมันชนิดเอชดีแอลเฉลี่ย (mean HDL) 64 ± 3 มก./ดล. และข้อมูลของระดับไขมันเอชดีแอลมีการกระจายตัวแบบปกติ (normal distribution) จากการทดสอบโดย One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test ($p=0.73$)

4.4. ผลการศึกษาเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานระหว่างกลุ่มที่ระดับไขมันในเลือดเอชดีแอลสูง กว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล. /เทียบกับกลุ่มที่ระดับไขมันในเลือดเอชดีแอลอยู่ในเกณฑ์ปกติ

เมื่อศึกษาเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานระหว่างกลุ่มควบคุมกับกลุ่มที่มีระดับเอชดีแอลในเลือดสูงกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล. พบว่าทั้ง 2 กลุ่มนี้มีอายุเฉลี่ยเท่ากันคือ 56 ± 2 ปีมีอัตราส่วนระหว่างชายต่อหญิงใกล้เคียงกัน แต่ในกลุ่มที่มีเอชดีแอลในเลือดสูง มีโรคประจำตัวเป็นโรคความดันโลหิตสูง จำนวนมากกว่าแต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ส่วนความถี่ในการออกกำลังกายและระยะเวลาที่หมดประจำเดือนก็ไม่แตกต่างกัน ผลจากการตรวจร่างกายพบว่าทั้ง 2 กลุ่มมีค่าความดันโลหิตใกล้เคียงกัน ในกลุ่มที่มีไขมันเอชดีแอลในเลือดสูงมีน้ำหนักน้อยกว่าและเส้นรอบเอวน้อยกว่าชัดเจน แต่เมื่อคิดเป็นดัชนีมวลกายแล้วกลุ่มที่มีไขมันเอชดีแอลในเลือดสูงมีดัชนีมวลกายต่ำกว่าเล็กน้อย แต่ไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.09$) นอกจากนี้พบว่ามีไขมันเอชดีแอลในเลือดสูงยังพบว่ามี corneal arcus น้อยกว่าคือ 11 คนเทียบกับ 7 คนในกลุ่มควบคุมแต่ไม่แตกต่างกันทางสถิติ และทั้ง 2 กลุ่มตรวจไม่พบไขมันผิดปกติสะสมตามส่วนอื่นๆของร่างกายเช่นเดียวกัน ในแง่ของโรคหลอดเลือดแดงตีบนั้น พบมีผู้ซึ่งเคยมีประวัติของโรคหลอดเลือดแดงตีบอย่างละเอียดคนในแต่ละกลุ่มซึ่งไม่ได้แตกต่างกัน ข้อมูลดังแสดงในตารางที่ 4

ส่วนผลการตรวจไขมันในเลือดพบว่าแตกต่างกันอย่างชัดเจนระหว่างทั้ง 2 กลุ่มโดยพบว่าในกลุ่มผู้ที่มีไขมันเอชดีแอลในเลือดสูงมีระดับไขมันคอเลสเตอรอลเฉลี่ย (mean cholesterol) สูงกว่ากลุ่มควบคุม มีระดับไขมันเอชดีแอลเฉลี่ย (mean HDL) สูงกว่ากลุ่มควบคุม และมีระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์เฉลี่ยต่ำกว่าในกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$, $p<0.001$ และ $p<0.001$ ตามลำดับ) แต่ระดับไขมันเอชดีแอลเฉลี่ย (mean LDL) นั้นไม่แตกต่างกัน

ตารางที่ 12 แสดงลักษณะพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม

ลักษณะพื้นฐานของผู้ร่วมวิจัย	กลุ่มเอชดีแอลสูง	กลุ่มเอชดีแอลปกติ	p value
จำนวนคน	38	38	
อายุเฉลี่ย (ปี)	56 ± 2	56 ± 2	0.92
ชาย:หญิง (คน)	2:36	1:37	0.56
มีโรคประจำตัว (คน)	28/38	21/38	0.16
เป็นโรคความดันโลหิตสูง (คน)	9/38	5/38	0.15
เป็นโรคเบาหวาน (คน)	5/38	5/38	1
ความถี่ในการออกกำลังกายเฉลี่ย (วันต่อสัปดาห์)	2 ± 0.4	2 ± 0.4	0.68
ระยะเวลาที่หมดประจำเดือนเฉลี่ย (ปี)	9.3 ± 1.8	10.2 ± 1.4	0.68
ค่าเฉลี่ยความดัน systolic (มิลลิเมตรปรอท)	123 ± 3	125 ± 4	0.81
ค่าเฉลี่ยความดัน diastolic (มิลลิเมตรปรอท)	73 ± 2	71 ± 2	0.37
น้ำหนักตัวเฉลี่ย (กก.)	51 ± 2	57 ± 2	0.049 *
ดัชนีมวลกายเฉลี่ย (BMI)	22 ± 1	23 ± 1	0.09
เส้นรอบเอวเฉลี่ย (นิ้ว)	28 ± 1	30 ± 1	0.02 *
เส้นรอบเอว:เส้นรอบตะโพกเฉลี่ย (waist-hip ratio)	0.8	0.82	0.098
ประวัติโรคเส้นเลือดสมองตีบ (คน)	1/38	1/38	1
Corneal arcus (คน)	11/38	6/38	0.17
คอเลสเตอรอลเฉลี่ย (มก./ดล.)	259 ± 8	234 ± 6	0.017 *
ไตรกลีเซอไรด์เฉลี่ย (มก./ดล.)	73 ± 6	137 ± 13	<0.001**
เอชดีแอลเฉลี่ย (มก./ดล.)	119 ± 2	64 ± 3	<0.001**
แอลดีแอลเฉลี่ย (มก./ดล.)	125 ± 8	143 ± 6	0.08

ค่าเฉลี่ยแต่ละกลุ่มจะรายงานเป็นค่าเฉลี่ย ± ค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐานของค่าเฉลี่ย (mean ± SEM)

* มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญที่ $p < 0.05$

** มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญที่ $p < 0.01$

4.5. ผลการศึกษาเกี่ยวกับระดับปฏิกิริยาเอนไซม์ซีอีทีพี (CETP activity)

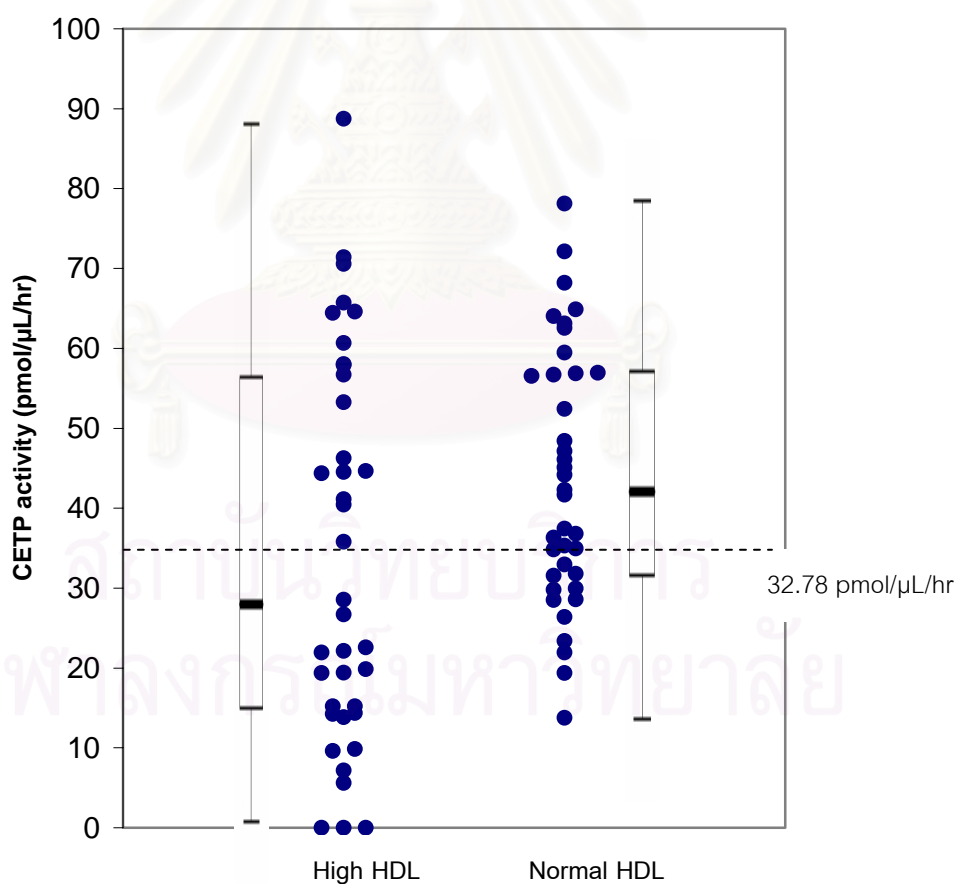
ผลการศึกษาเกี่ยวกับระดับปฏิกิริยาเอนไซม์ซีอีทีพี (CETP activity) พบว่าในกลุ่มควบคุม ซึ่งเป็นผู้ที่มีไขมันเอชดีแอลในเกณฑ์ปกติและใช้เป็นกลุ่มเปรียบเทียบ มีระดับปฏิกิริยาเอนไซม์ซีอีทีพีเฉลี่ย (mean) อยู่ที่ 43.7 ± 2.6 พิโคโมล/ไมโครลิตร/ชม. โดยที่มีค่าอยู่ตั้งแต่ 13.78 ถึง 78.14 พิโคโมล/ไมโครลิตร/ชม. และเมื่อนำมาทดสอบทางสถิติด้วย One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test แล้วพบว่าข้อมูลมีลักษณะการกระจายเป็นแบบปกติจริง ($p=0.589$) และมีลักษณะเบ้ขวาเล็กน้อย (Skewness = 0.27) และมีค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Standard deviation) คือ 16.05 พิโคโมล/ไมโครลิตร/ชม. ดังนั้นตามข้อตกลงเบื้องต้น เราจะใช้ค่าระดับปฏิกิริยาเอนไซม์ซีอีทีพีที่ต่ำกว่า 32.78 พิโคโมล/ไมโครลิตร/ชม. (75% ของ 43.7 พิโคโมล/ไมโครลิตร/ชม.) เป็นเกณฑ์ในการตัดสินว่ามีภาวะพร่องเอนไซม์ซีอีทีพี โดยพบว่าในกลุ่มควบคุม มีภาวะพร่องเอนไซม์ซีอีทีพีจำนวน 11 คน คิดเป็น 28.9 % ของผู้ร่วมวิจัยในกลุ่มควบคุมทั้งหมด

ส่วนในกลุ่มที่มีไขมันเอชดีแอลในเลือดสูงกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล. มีค่าเฉลี่ยของระดับปฏิกิริยาเอนไซม์ซีอีทีพีอยู่ที่ 34.08 ± 3.9 พิโคโมล/ไมโครลิตร/ชม. ซึ่งมีค่าต่ำกว่าในกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.043$) และมีค่ากระจายอยู่ตั้งแต่ 0 (ตรวจวัดไม่ได้) ถึง 88.75 พิโคโมล/ไมโครลิตร/ชม. ซึ่งมีลักษณะข้อมูลกระจายตัวแบบปกติเช่นกันโดยมีค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน คือ 23.89 พิโคโมล/ไมโครลิตร/ชม.

ในกลุ่มที่มีไขมันเอชดีแอลในเลือดสูงดังกล่าวนี้ เมื่อใช้เกณฑ์ตัดสินว่าพร่องเอนไซม์ซีอีทีพีหากมีระดับเอนไซม์ต่ำกว่า 32.78 พิโคโมล/ไมโครลิตร/ชม. พบว่ามีผู้ป่วยที่ถือว่าพร่องเอนไซม์ซีอีทีพีทั้งสิ้น 20 คน คิดเป็นร้อยละ 52.6 ของผู้ป่วยทั้งหมดที่มีระดับไขมันเอชดีแอลในเลือดสูงกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล. โดยในจำนวนทั้งสิ้น 20 คนนี้พบว่ามีถึง 3 คนซึ่งมีระดับปฏิกิริยาเอนไซม์ซีอีทีพีต่ำมากจนตรวจวัดไม่ได้, มีจำนวน 4 คนตรวจวัดระดับปฏิกิริยาเอนไซม์ซีอีทีพีได้ต่ำกว่า 25% เปอร์เซ็นต์ของค่าเฉลี่ยของกลุ่มควบคุม, มีจำนวน 9 คนตรวจวัดระดับปฏิกิริยาเอนไซม์ซีอีทีพีได้ระหว่าง 25-49.9% เปอร์เซ็นต์ของค่าเฉลี่ยของกลุ่มควบคุม และอีก 4 คนตรวจวัดระดับปฏิกิริยาเอนไซม์ซีอีทีพีได้ระหว่าง 50-74.9 % เปอร์เซ็นต์ของค่าเฉลี่ยของกลุ่มควบคุม ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 13 ส่วนค่าระดับปฏิกิริยาเอนไซม์ซีอีทีพีของผู้ร่วมวิจัยทั้งหมด แยกตามกลุ่ม ดังแสดงตามแผนภูมิที่ 3

ตารางที่ 13 แสดงปฏิกิริยาเอนไซม์ซีอีทีพีในผู้ที่มีไขมันเอชดีแอลในเลือดสูงกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล.แบ่งตามระดับความมากน้อยของปฏิกิริยาเอนไซม์ซีอีทีพี

ระดับปฏิกิริยาเอนไซม์ซีอีทีพี	จำนวนคน	เปอร์เซ็นต์
< 25 % ของค่าเฉลี่ยในกลุ่มควบคุม	7	18 %
25 – 49.9 % ของค่าเฉลี่ยในกลุ่มควบคุม	9	24 %
50 – 74.9 % ของค่าเฉลี่ยในกลุ่มควบคุม	4	10.6 %
> 75% ของค่าเฉลี่ยในกลุ่มควบคุม	18	47.4 %
รวม	38	100 %



ตามแผนภูมิที่ 3 แสดงค่าปฏิกิริยาซีอีทีพี (CETP activity) ในผู้ร่วมวิจัยแต่ละรายแยกตามกลุ่ม

4.6. รายละเอียดข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มที่มีการพร่องเอนไซม์ซีอีทีพีในกลุ่มที่มีไขมันเอชดีแอลในเลือดสูงกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล.

เมื่อศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยซึ่งถือว่าพร่องเอนไซม์ซีอีทีพีทั้ง 20 คนพบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้เป็นเพศหญิง 18 คน เพศชาย 2 คน มีอายุเฉลี่ย 60.2 ± 3 ปี มีโรคประจำตัวอยู่แล้ว 15 คน โดยเป็นโรคความดันโลหิตสูง 5 คน โรคกระดูกพรุน 4 คน และโรคเส้นเลือดสมองตีบ 1 คน (ซึ่งเป็นคนเดียวที่อยู่ในกลุ่มที่มีระดับไขมันเอชดีแอลในเลือดสูงกว่า 100 มก./ดล.) มีดัชนีมวลกายเฉลี่ย (BMI) 22.5 ตรวจพบมี corneal arcus ในผู้ป่วย 8 คน มีระดับไขมันเอชดีแอลในเลือดอยู่ในช่วง 101 ถึง 151 มก./ดล. โดยมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 120.6 ± 3 มก./ดล. มีระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์อยู่ระหว่าง 26 ถึง 251 มก./ดล. มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 71.2 ± 11 มก./ดล. และมีระดับไขมันคอเลสเตอรอลอยู่ระหว่าง 184 ถึง 420 มก./ดล. ค่าเฉลี่ยเท่ากับ 250.3 ± 11 มก./ดล.

เมื่อนำข้อมูลพื้นฐานมาเปรียบเทียบกับผู้ป่วยในกลุ่มที่มีระดับไขมันเอชดีแอลในเลือดสูงกว่า 100 มก./ดล.ที่ไม่ได้มีการพร่องเอนไซม์ซีอีทีพีแล้ว พบว่ากลุ่มผู้ป่วยซึ่งถือว่าพร่องเอนไซม์ซีอีทีพีไม่ได้มีปัจจัยพื้นฐานใดๆ เลยที่แตกต่างจากผู้ป่วยที่ไม่ได้พร่องเอนไซม์ซีอีทีพีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 13

ตารางที่ 14 แสดงความแตกต่างของข้อมูลพื้นฐานระหว่างกลุ่มที่พ่วงกับไม่พ่วงเอนไซม์ซีอีทีพีในกลุ่มที่มีระดับไขมันเอชดีแอลในเลือดสูงกว่า 100 มก./ดล.

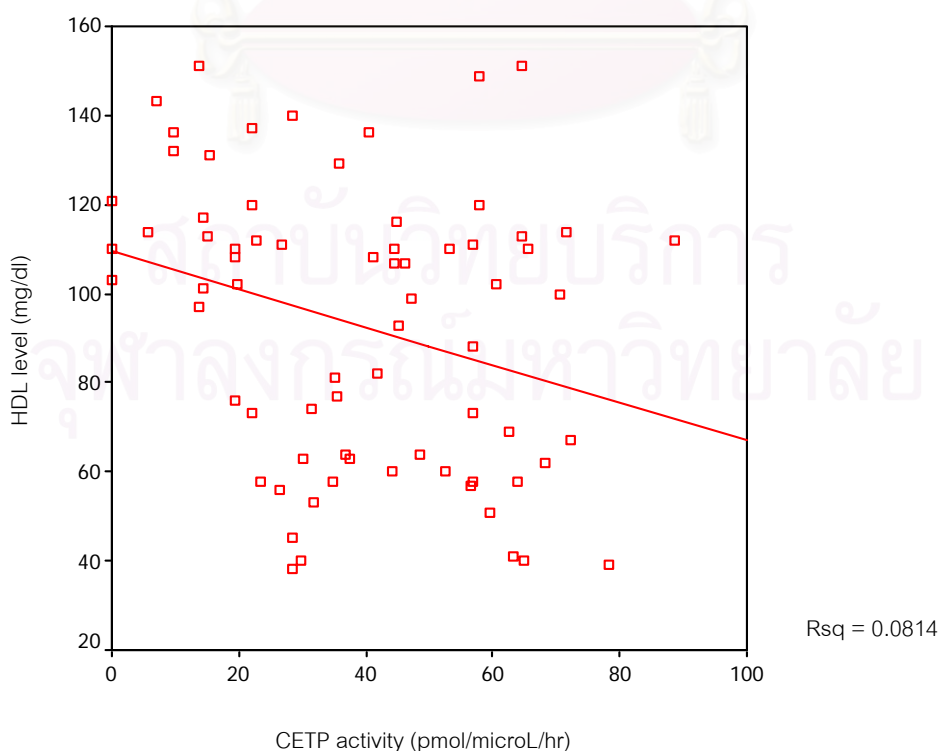
ลักษณะพื้นฐานของผู้ร่วมวิจัย	กลุ่มที่พ่วง เอนไซม์ซีอีทีพี	กลุ่มที่ไม่พ่วง เอนไซม์ซีอีทีพี	p value
จำนวนคน	20	18	
อายุเฉลี่ย (ปี)	60.2 ± 3	52.7 ± 3	0.09
ชาย:หญิง (คน)	2:18	0:18	0.16
มีโรคประจำตัว (คน)	15/20	13/18	0.85
เป็นโรคความดันโลหิตสูง (คน)	5/20	4/18	0.85
ความถี่ในการออกกำลังกายเฉลี่ย (วันต่อสัปดาห์)	1.9 ± 0.6	2.2 ± 0.7	0.7
ระยะเวลาที่หมดประจำเดือนเฉลี่ย (ปี)	11.4 ± 2.5	6.9 ± 2.5	0.22
ค่าเฉลี่ยความดัน systolic (มิลลิเมตรปรอท)	128 ± 5	118 ± 4	0.12
ค่าเฉลี่ยความดัน diastolic (มิลลิเมตรปรอท)	75 ± 2	71 ± 3	0.3
น้ำหนักตัวเฉลี่ย (กก.)	53 ± 3	49 ± 2	0.23
ดัชนีมวลกายเฉลี่ย (BMI)	22.5 ± 1	20.7 ± 1	0.18
เส้นรอบเอวเฉลี่ย (นิ้ว)	29 ± 1	27 ± 1	0.24
เส้นรอบเอว:เส้นรอบตะโพกเฉลี่ย (waist-hip ratio)	0.80	0.79	0.53
ประวัติโรคเส้นเลือดสมองตีบ (คน)	1/20	0/18	0.35
Corneal arcus (คน)	8/20	3/18	0.12
คอเลสเตอรอลเฉลี่ย (มก./ดล.)	250 ± 11	268 ± 10	0.25
ไตรกลีเซอไรด์เฉลี่ย (มก./ดล.)	71 ± 11	75 ± 5	0.76
เอชดีแอลเฉลี่ย (มก./ดล.)	121 ± 3	117 ± 3	0.46
แอลดีแอลเฉลี่ย (มก./ดล.)	115 ± 11	136 ± 11	0.17

ค่าเฉลี่ยแต่ละกลุ่มจะรายงานเป็นค่าเฉลี่ย ± ค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐานของค่าเฉลี่ย (mean ± SEM)

4.7. ความสัมพันธ์ระหว่างระดับปฏิบัติการเอนไซม์ซีอีทีพีกับปัจจัยอื่นๆ และความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรที่สำคัญอื่นๆ

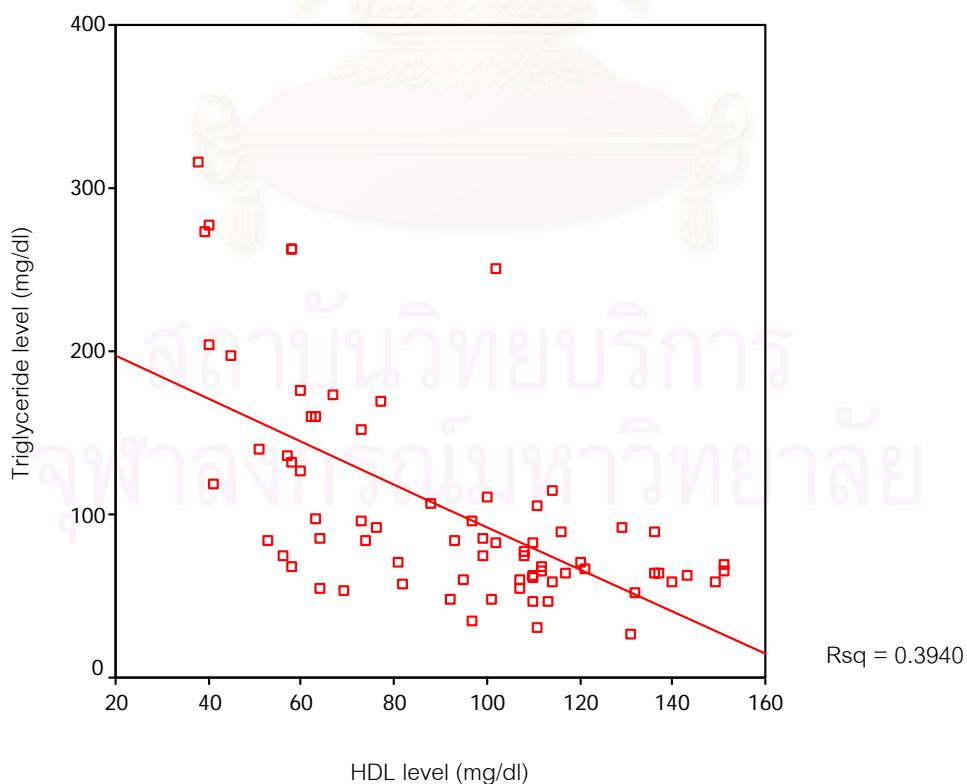
เมื่อวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ (correlation) ระหว่างระดับปฏิบัติการเอนไซม์ซีอีทีพีกับปัจจัยอื่นๆ ในกลุ่มผู้ร่วมวิจัยทั้งหมดพบว่า ระดับปฏิบัติการเอนไซม์ซีอีทีพีสัมพันธ์กับระดับไขมันในเลือดอย่างชัดเจนดังนี้คือ ระดับปฏิบัติการเอนไซม์ซีอีทีพีมีความสัมพันธ์ในเชิงเส้นตรงในทิศทางเดียวกันกับระดับไขมันแอลดีแอล ($r=0.34$; $p=0.004$) แต่แปรผกผันกับระดับไขมันเอชดีแอลในเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($r=-0.29$; $p=0.013$) ดังแผนภูมิที่ 4 แต่หากแยกวิเคราะห์ผลตามกลุ่มที่มีระดับไขมันเอชดีแอลในเลือดสูงกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล. หรือในกลุ่มควบคุมแล้วกลับไม่พบความสัมพันธ์ในเชิงเส้นตรงนี้ระหว่างระดับปฏิบัติการเอนไซม์ซีอีทีพีกับระดับไขมันในเลือดทั้ง 2 ชนิด ส่วนกับปัจจัยอื่นๆ พบว่าระดับเอนไซม์ซีอีทีพีไม่สัมพันธ์กับปัจจัยใดๆ เลยเช่น อายุ, จำนวนครั้งของการออกกำลังกายต่อสัปดาห์, จำนวนปีหลังจากหมดประจำเดือนในเพศหญิง, และผลการตรวจร่างกายอื่นๆ เช่น น้ำหนัก, ดัชนีมวลกาย (BMI), อัตราส่วนเส้นรอบเอวต่อเส้นรอบตะโพก (waist-hip ratio), ความดันโลหิต รวมไปถึงระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ เป็นต้น

ตามแผนภูมิที่ 4 แสดงค่าความสัมพันธ์ในเชิงเส้นตรงระหว่างระดับปฏิบัติการซีอีทีพี (CETP activity) กับระดับไขมันเอชดีแอล (HDL level) ในเลือดในผู้ร่วมวิจัยทั้งหมด



นอกจากนั้นเมื่อพิจารณาความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรเชิงปริมาณอื่นๆ พบว่า ระดับไขมันเอชดีแอลเอง ยังมีความสัมพันธ์ผกผันกับหลายๆปัจจัยคือ น้ำหนัก ($r=-0.31$; $p=0.008$), ดัชนีมวลกาย (BMI) ($r=-0.30$; $p=0.011$), เส้นรอบเอว ($r=-0.33$; $p=0.004$), อัตราส่วนเส้นรอบเอวต่อเส้นรอบตะโพก (waist-hip ratio) ($r=-0.23$; $p=0.05$), ระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ ($r=-0.63$; $p<0.001$), และระดับไขมันแอลดีแอล ($r=-0.32$; $p=0.006$) อย่างมีนัยสำคัญ โดยมีระดับความสัมพันธ์สูงสุดกับระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ ดังแสดงในแผนภูมิที่ 5 ซึ่งเมื่อวิเคราะห์แยกตามกลุ่มแล้วความสัมพันธ์ทั้งหมดนี้ก็พบเฉพาะในกลุ่มควบคุมเท่านั้น แต่ไม่พบในกลุ่มซึ่งมีระดับไขมันเอชดีแอลในเลือดสูงกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล. ยกเว้นว่ายังคงพบความสัมพันธ์ผกผันระหว่างระดับไขมันเอชดีแอลกับแอลดีแอลในกลุ่มซึ่งมีระดับไขมันเอชดีแอลในเลือดสูงกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล. อยู่เช่นเดิม ($r=-0.42$; $p=0.01$)

ตามแผนภูมิที่ 5 แสดงค่าความสัมพันธ์ในเชิงเส้นตรงระหว่างระดับไขมันเอชดีแอล (HDL level) กับระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ (Triglyceride level) ในเลือดของผู้ร่วมวิจัยทั้งหมด



เมื่อเราพิจารณาโดยนำปัจจัยต่างๆ ที่มีผลต่อระดับไขมันเอชดีแอลดังกล่าวข้างต้นทั้งหมด มาวิเคราะห์รวมกันในลักษณะของ Multiple linear regression โดยวิธี Stepwise method พบว่า ปัจจัยต่างๆ ข้างต้นเมื่อคิดรวมทั้งหมด สามารถอธิบายค่าของระดับไขมันเอชดีแอลได้ประมาณ 50% ($R^2 = 0.50$) และสมการมีลักษณะเป็นเชิงเส้นตรงจริง (Test of Linearity: $p < 0.001$) แต่พบว่าเฉพาะไขมันไตรกลีเซอไรด์เท่านั้นที่มีความสัมพันธ์กับระดับไขมันเอชดีแอล ($p < 0.001$) ส่วนปัจจัยอื่นๆที่เหลือรวมทั้งระดับปฏิกิริยาเอนไซม์ซีอีทีพีกลับไม่พบความสัมพันธ์เลย ดังตารางที่ 6 และเมื่อนำมา สร้างเป็นสมการเส้นตรงจะได้ดังนี้คือ

$$\text{ไขมันเอชดีแอล (มก./ดล.)} = -0.31 * \text{ไขมันไตรกลีเซอไรด์ (มก./ดล.)} + 124.75$$

ตารางที่ 15 แสดงค่าความสัมพันธ์ของปัจจัยต่างๆ ที่จะมีต่อระดับไขมันเอชดีแอลในกลุ่มผู้ร่วมวิจัย ทั้งหมด โดยนำมาวิเคราะห์รวมกันด้วยวิธี Multiple linear regression และแสดงค่าระดับ ความสัมพันธ์ในเชิงสมการเส้นตรง

Coefficients

Parameters	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
	B	Std. Error	Beta		
(Constant)	-632.574	428.391		-1.477	.145
CETP (pmol/microL/hr)	-.234	.145	-.157	-1.614	.112
Weight (kg)	-1.236	.796	-.430	-1.552	.126
BMI	-.719	1.383	-.099	-.520	.605
Waist (inch)	-23.795	14.360	-3.070	-1.657	.103
Hip (inch)	23.502	12.314	2.449	1.909	.061
Waist:hip ratio	873.064	512.319	1.815	1.704	.093
Triglyceride (mg/dl)	-.283	.053	-.582	-5.373	.000
LDL (mg/dl)	-.074	.076	-.098	-.967	.338

Dependent Variable: HDL

ความสัมพันธ์ในเชิงสมการเส้นตรง

	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
	B	Std. Error	Beta		
(Constant)	124.749	5.513		22.627	.000
TG	-.310	.045	-.637	-6.861	.000

Dependent Variable: HDL

บทที่ 5

อภิปรายผลการวิจัย

ผลการวิจัยครั้งนี้ซึ่งเป็นการศึกษาผู้ที่มีระดับไขมันเอชดีแอลในเลือดสูงกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล. เพื่อหาความชุกของภาวะพร่องเอนไซม์ซีอีทีพี พบว่าผู้ร่วมการวิจัยส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง มีอายุเฉลี่ยประมาณ 56 ปีและอยู่ในวัยหมดประจำเดือนแล้ว มีโรคประจำตัวอยู่แล้วถึงเกือบร้อยละ 70 โดยส่วนใหญ่เป็นโรคความดันโลหิตสูง ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานกับกลุ่มควบคุมแล้วพบว่าไม่แตกต่างกัน ยกเว้นในกลุ่มผู้ที่มีระดับไขมันเอชดีแอลในเลือดสูงกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล. มีระดับไขมันคอเลสเตอรอลและเอชดีแอลสูงกว่า แต่มีระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ที่ต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อตรวจระดับปฏิกิริยาเอนไซม์ซีอีทีพีพบว่า ตรวจพบผู้ซึ่งมีระดับปฏิกิริยาเอนไซม์ซีอีทีพีที่ต่ำกว่าปกติ 20 คน คิดเป็นอัตราความชุกของการพร่องเอนไซม์ซีอีทีพีประมาณร้อยละ 53

เนื่องจากภาวะพร่องเอนไซม์ซีอีทีพีเป็นความผิดปกติทางกรรมพันธุ์ ถ่ายทอดแบบ autosomal dominant อัตราความชุกของภาวะพร่องเอนไซม์ซีอีทีพีชนิดปฐมภูมิ จะแตกต่างกันตามเชื้อชาติและพบบ่อยในชนชาวญี่ปุ่น(2) เมื่อเปรียบเทียบผลที่ได้จากการศึกษานี้กับการศึกษาในประเทศญี่ปุ่น(4,44) ที่พบความชุกประมาณร้อยละ 64-67 ซึ่งในการศึกษาดังกล่าวใช้กลุ่มที่มีระดับไขมันเอชดีแอลในเลือดสูงกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล. เท่ากัน ทำให้เห็นว่าอัตราความชุกของภาวะพร่องเอนไซม์ซีอีทีพีชนิดปฐมภูมิในคนไทยต่ำกว่าที่รายงานจากประเทศญี่ปุ่นเล็กน้อย ส่วนเมื่อเทียบกับจากประเทศในแถบอื่น มีรายงานจากแคนาดาพบความชุกของภาวะพร่องเอนไซม์ซีอีทีพีเท่ากับร้อยละ 4.2 ในผู้ที่มีระดับเอชดีแอลเฉลี่ยมากกว่า 65.7 มก./ดล.(30) ซึ่งจะเห็นว่าอัตราความชุกต่ำกว่าในชาวญี่ปุ่นมาก แต่อาจจะเทียบกันค่อนข้างยากเนื่องจากระดับของเอชดีแอลในผู้ที่นำมาศึกษาไม่เหมือนกัน อย่างไรก็ตามเมื่อนำมาเทียบกับการศึกษาในกลุ่มประชากรทั่วไปของชาวญี่ปุ่น ซึ่งพบว่ามีอัตราความชุกของภาวะพร่องเอนไซม์ซีอีทีพีประมาณร้อยละ 6-8 (26,28) ก็ค่อนข้างบ่งบอกว่าในชาวแคนาดา น่าจะมีอัตราความชุกต่ำกว่า ส่วนในการศึกษานี้คงไม่สามารถตอบคำถามอัตราความชุกของภาวะพร่องเอนไซม์ซีอีทีพีชนิดปฐมภูมิในกลุ่มประชากรทั่วไปที่ไม่ได้มีระดับไขมันเอชดีแอลในเลือดสูงกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล. ได้อย่างชัดเจน ซึ่งต้องอาศัยการศึกษาเพิ่มเติม และต้องมีจำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยมากกว่านี้

นอกจากข้อจำกัดในการเปรียบเทียบอัตราความชุกของภาวะพร่องเอนไซม์ซีอีทีพีจะขึ้นอยู่กับระดับไขมันเอชดีแอลในเลือดของผู้ซึ่งถูกนำมาศึกษาหรือความแตกต่างกันทางด้านเชื้อชาติแล้ว

อัตราความชุกของภาวะพร่องเอนไซม์ซีอีทีพีอาจแตกต่างกันอันเนื่องมาจากเกณฑ์ที่ใช้วินิจฉัยภาวะพร่องเอนไซม์ซีอีทีพีได้อีกด้วย ดังเช่นการศึกษาของประเทศญี่ปุ่นที่กล่าวข้างต้น ซึ่งใช้เกณฑ์พร่องเอนไซม์ซีอีทีพีที่ค่าระดับปฏิกิริยาเอนไซม์ซีอีทีพีต่ำกว่า 70-75 % ของค่าในกลุ่มควบคุม (4,44) เหตุที่ใช้เกณฑ์การตัดสินดังกล่าวเนื่องจากการศึกษาในญี่ปุ่นส่วนใหญ่จะใช้วิธีดูความผิดปกติของสารพันธุกรรม (CETP gene mutation) เป็นหลัก ซึ่งจะตรวจได้ถูกต้องมากกว่า เพราะเป็นการตรวจที่ยืนยันซึ่งเป็นสาเหตุโดยตรง และมานำเทียบกับระดับปฏิกิริยาเอนไซม์ซีอีทีพีที่วัดได้เพื่อเป็นเกณฑ์ในการวินิจฉัย ส่วนการศึกษาในแคนาดาใช้ความผิดปกติของสารพันธุกรรมเป็นเกณฑ์ ด้วยเหตุที่ยังไม่มีเกณฑ์ในการกำหนดระดับปฏิกิริยาเอนไซม์ซีอีทีพีที่ชัดเจนดังกล่าว อาจเป็นอีกปัจจัยที่ต้องคำนึงถึงในการเปรียบเทียบความชุกของการพร่องเอนไซม์ซีอีทีพีในแต่ละการศึกษา ส่วนในการศึกษานี้ใช้เกณฑ์พร่องเอนไซม์ซีอีทีพีที่ค่าระดับปฏิกิริยาเอนไซม์ซีอีทีพีต่ำกว่า 75 % ของค่าในกลุ่มควบคุม ซึ่งเท่ากับการศึกษาหนึ่งในประเทศญี่ปุ่นดังกล่าวข้างต้น(44) ที่พบอัตราความชุกเท่ากับ 64.1 % และในการศึกษาดังกล่าวนั้นพบว่า ในผู้ที่มีภาวะพร่องเอนไซม์ซีอีทีพีจะตรวจพบความผิดปกติของสารพันธุกรรม (CETP gene mutation) สูงถึงประมาณ 75 %

เกณฑ์ที่ใช้ในการวินิจฉัยภาวะพร่องเอนไซม์ซีอีทีพีของการศึกษานี้ จะเห็นได้ว่าอาศัยอ้างอิงจากกลุ่มควบคุมเป็นหลัก โดยแม้ว่ากลุ่มควบคุมจะมีลักษณะใกล้เคียงกับกลุ่มที่มีระดับไขมันเอชดีแอลในเลือดสูงกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล.ดังกล่าว แต่ผู้ร่วมวิจัยในกลุ่มนี้มีอายุเฉลี่ยและระดับไขมันเอชดีแอลในเลือดที่ค่อนข้างสูงกว่าในประชากรทั่วไปเล็กน้อยและส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง เพราะฉะนั้นหากใช้กลุ่มควบคุมเป็นประชากรทั่วไปที่มีอายุน้อยกว่านี้หรือมีสัดส่วนของเพศชายมากขึ้นก็อาจจะส่งผลให้ค่าอัตราความชุกของการพร่องเอนไซม์ซีอีทีพีเปลี่ยนแปลงไปได้

นอกจากนั้น น้ำยาหรือวิธีที่ใช้ทดสอบระดับปฏิกิริยาเอนไซม์ซีอีทีพีมีหลายแบบ ส่วนใหญ่เตรียมขึ้นเอง และวัดด้วยวิธีการใช้สารกัมมันตภาพรังสี ยังไม่มีการกำหนดมาตรฐานชัดเจนเนื่องจากส่วนใหญ่จะใช้เฉพาะในการวิจัยเท่านั้น จึงอาจจะได้ค่าที่ไม่ตรงกันในหลายการศึกษา ค่าระดับปฏิกิริยาเอนไซม์ซีอีทีพีที่วัดได้จากการศึกษานี้ ถึงแม้จะไม่เคยมีการตรวจวัดมาก่อนในประเทศไทย ถือเป็น การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ค่อนข้างใหม่ ไม่เคยมีประสบการณ์มาก่อน แต่ผลการตรวจวัดที่ได้สอดคล้องตรงกันดีกับการศึกษาก่อนหน้านี้ในประเทศอื่นซึ่งใช้น้ำยาแบบเดียวกันและบริษัทเดียวกัน(45) โดยผลที่ตรวจวัดได้ก็ไม่ได้ขึ้นกับช่วงเวลาของการเก็บตัวอย่างเลือดหรือเทคนิคการเตรียมเลือดและก็ยังสอดคล้องกัน เมื่อตรวจซ้ำหลาย ๆ ครั้ง น่าจะยืนยันได้ว่าค่าที่ได้มีความถูกต้อง

แม้จะมีข้อจำกัดหลายประการดังกล่าวข้างต้นแล้ว ความชุกของการพร่องเอนไซม์ซีอีทีพีที่ได้ในการศึกษานี้ก็น่าจะเป็นการบอกในเบื้องต้นว่ามีการพร่องเอนไซม์ซีอีทีพีอยู่จริงในคนไทยที่มี

ระดับไขมันเอชดีแอลในเลือดสูง และพบในอัตราความชุกที่อาจจะใกล้เคียงกับในชาวญี่ปุ่นซึ่งมีความชุกสูงมาก ผลที่ได้จากการศึกษานี้จะเป็นข้อมูลเบื้องต้นในการศึกษาทางด้านพันธุกรรมต่อไป

เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลในรายละเอียดของผู้เข้าร่วมวิจัยที่มีระดับไขมันเอชดีแอลในเลือดสูงกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล. พบว่ามีสิ่งที่น่าสนใจคือ ผู้เข้าร่วมวิจัยเกือบทั้งหมดเป็นเพศหญิง โดยมีอัตราส่วนแตกต่างอย่างชัดเจนคือ เพศหญิงต่อชายเป็น 19 ต่อ 1 และมีอายุเฉลี่ยค่อนข้างสูงคือประมาณ 56 ปี ถึงแม้จะมีผู้ป่วยที่มีอายุน้อยรวมอยู่ก็ตาม แต่ส่วนใหญ่ก็มีอายุมาก (70 เปอร์เซ็นต์อายุมากกว่า 45 ปี) ซึ่งลักษณะเฉพาะเช่นนี้เคยพบมาก่อน คล้ายกับการศึกษาจากสหรัฐอเมริกาที่รวบรวมผู้ป่วย 46 คนซึ่งมีเอชดีแอลในเลือดสูงกว่า 100 มก./ดล.เช่นกัน พบว่ามีอัตราส่วนของหญิงต่อชายเป็น 14:1 และมีอายุเฉลี่ยประมาณ 52 ปี (35) แต่แตกต่างจากการศึกษาจากญี่ปุ่นในปี 1995 รวบรวมผู้ป่วย 201 คนซึ่งมีเอชดีแอลในเลือดสูงกว่า 100 มก./ดล. พบสัดส่วนเพศหญิงต่อชายเป็น 1.2:1 และอายุเฉลี่ย 53 ปี (4) โดยยังไม่สามารถหาเหตุอธิบายลักษณะเฉพาะดังกล่าวได้อย่างชัดเจน แต่จากการศึกษาของ Lipid research Clinic ในต่างประเทศและข้อมูลจากการศึกษาค่าอ้างอิงของไขมันในเลือดในประเทศไทยพบว่า ระดับเอชดีแอลในเพศหญิงจะมีค่าสูงกว่าในเพศชายประมาณ 10-15 มก./ดล. และเมื่ออายุสูงขึ้นจะมีไขมันเอชดีแอลในเลือดลดลงโดยเฉพาะในช่วงวัยหมดประจำเดือนจนใกล้เคียงกับเพศชาย (31,36) เชื่อว่าเป็นผลจากฮอร์โมนเอสโตรเจน

(estrogen) เพราะฉะนั้นการที่พบว่าระดับเอชดีแอลสูงขึ้นในหญิงวัยหมดประจำเดือนเช่นนี้นับว่าน่าสนใจ และผู้ร่วมวิจัยไม่ได้ใช้ฮอร์โมนเพศ ผลดังกล่าวอาจจะเป็นผลทางด้านเชื้อชาติ หรืออาจเป็นผลจากเกณฑ์การเลือกผู้เข้าร่วมการศึกษาซึ่งเอามาจากผู้ที่เคยมาตรวจในโรงพยาบาลมาก่อน อาจเนื่องจากเพศหญิงอายุมากมักนิยมมาตรวจสุขภาพมากกว่าเพศชาย นอกจากนั้นจำนวนตัวอย่างจากเพศชายมีน้อยกว่ามากคงจะเปรียบเทียบความแตกต่างของระดับไขมันเอชดีแอลได้ยาก หรืออาจเป็นจากผลในแง่ดีของไขมันเอชดีแอลในการป้องกันโรคเส้นเลือดหัวใจตีบที่ทำให้ผู้ร่วมวิจัยกลุ่มนี้มีอายุยืนกว่า หรืออาจจะมีปัจจัยในตัวผู้ป่วยอื่นๆ ที่ยังไม่ทราบเกี่ยวข้องอีก คงต้องรอศึกษาต่อไป

จากการศึกษานี้เมื่อวิเคราะห์ในแง่ของระดับปฏิกิริยาเอนไซม์ซีอีทีพีกับปัจจัยอื่น ๆ นั้นพบสิ่งที่น่าสนใจว่าความสัมพันธ์ในทางผกผันกันระหว่างระดับปฏิกิริยาเอนไซม์ซีอีทีพีกับระดับไขมันเอชดีแอลในเลือดแต่ในระดับที่มีความสัมพันธ์ไม่สูง ($r=-0.29$) ซึ่งความสัมพันธ์เช่นนี้ดูเหมือนจะคล้ายกับที่พบในการศึกษาก่อนหน้านี้ จากการศึกษาขนาดใหญ่ในญี่ปุ่น ในปี 2003 ซึ่งออกแบบเพื่อดูความสัมพันธ์ของการพร่องเอนไซม์ซีอีทีพีที่เกิดจาก Taq IB polymorphism พบว่า มีความชุกของ Taq IB polymorphism สูงถึง 40 เปอร์เซ็นต์ และพบว่าระดับปฏิกิริยาเอนไซม์ซีอีทีพีมีความสัมพันธ์ผกผันกับระดับไขมันเอชดีแอลและสัมพันธ์ในทิศทางเดียวกับระดับไขมันแอลดีแอล โดยไม่เกี่ยวกับระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ (27) ผลดังกล่าวแสดงให้เห็นว่าระดับปฏิกิริยาเอนไซม์ซีอี

ที่พื้สัมพันธ์กับระดับไขมันเอชดีแอลในเลือด นอกจากนี้ยังมีอีกหลายการศึกษาเช่น การศึกษาของ Karle et al (37), Gudnason et al (38) และ Ikewaki et al (39) เป็นต้นก็ให้ผลว่ามีความสัมพันธ์กัน และก็สอดคล้องกับการที่พบว่าความชุกของการพร่องเอนไซม์ซีอีทีพีสูงขึ้นเมื่อศึกษาในกลุ่มที่มีระดับไขมันเอชดีแอลในเลือดสูง แต่อย่างไรก็ดี ยังมีอีกหลายๆ การศึกษาซึ่งดูความสัมพันธ์ระหว่างระดับปฏิกิริยาเอนไซม์ซีอีทีพีกับระดับไขมันเอชดีแอลในเลือดแบบเดียวกัน ก็กลับไม่พบว่ามี ความสัมพันธ์ดังกล่าว(46,47,48) โดยคำอธิบายของความแตกต่างข้างต้นน่าจะอธิบายจากความแตกต่างในด้านเชื้อชาติ ในชาวญี่ปุ่นซึ่งมีอุบัติการณ์ของการพร่องเอนไซม์ซีอีทีพีสูงก็มักจะพบ ความสัมพันธ์ดังกล่าวชัดเจน

เมื่อพิจารณาถึงปัจจัยที่มีผลต่อระดับไขมันเอชดีแอลในการศึกษานี้ พบว่ามีความสัมพันธ์ ผกผันในเชิงเส้นตรงระหว่างระดับไขมันเอชดีแอลกับระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์อย่างชัดเจน และใน กลุ่มผู้ที่มีระดับเอชดีแอลในเลือดสูงกว่า 100 มก./ดล. ก็พบว่าระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ต่ำกว่าใน กลุ่มที่มีระดับเอชดีแอลในเลือดปกติอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้แม้ว่าจะวิเคราะห์โดยตัดกลุ่มซึ่ง อ้วนหรือน้ำหนักเกินออกไปแล้วก็ตามความสัมพันธ์ดังกล่าวก็ยังคงอยู่ ลักษณะที่พบดังกล่าวข้างต้น ไม่เคยพบมาก่อนจากการศึกษาในอดีตที่ผ่านมา ซึ่งไม่พบว่ามีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญ ระหว่างระดับไขมันเอชดีแอลกับระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์

จากลักษณะความสัมพันธ์ของระดับไขมันเอชดีแอลกับไขมันไตรกลีเซอไรด์ที่พบดังกล่าว อาจบ่งชี้ว่า ในผู้ซึ่งมีระดับไขมันเอชดีแอลในเลือดสูงกว่า 100 มก./ดล. แต่ไม่ได้มีภาวะพร่อง เอนไซม์ซีอีทีพี อาจจะเกิดจากปัจจัยอื่นๆ เช่น การพร่องโปรตีนอะโปไลโปโปรตีน ซี ทรี จากที่เคยมี รายงานพบว่าภาวะพร่องโปรตีนอะโปไลโปโปรตีน ซี ทรี ซึ่งเกิดจากการกลายพันธุ์ (mutation) ของ สารพันธุกรรมในการสร้างโปรตีนอะโปไลโปโปรตีน ซี ทรี (Apolipoprotein C-III variant : Apo CIII (Lys₅₆-Glu)) สามารถทำให้มีระดับเอชดีแอลในเลือดสูง และมีระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดต่ำได้ (18) ดังนั้นคงต้องศึกษาต่อไปว่าเอชดีแอลที่สูงในผู้ร่วมวิจัยส่วนที่เหลือนี้เกิดจากเหตุใดแน่

ส่วนความสัมพันธ์ระหว่างการพร่องเอนไซม์ซีอีทีพีกับภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง จากในการ ศึกษาพบว่ามี 1 ใน 7 คน ซึ่งวินิจฉัยว่าภาวะพร่องเอนไซม์ซีอีทีพีเคยมีประวัติเป็นโรคเส้นเลือด สมอติบ (Ischemic Cerebrovascular disease) ผู้ป่วยรายดังกล่าวมีผลการตรวจยืนยันชัดเจนว่า มีเส้นโลหิตในสมองตีบจากการตรวจทางรังสี และไม่มียปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ที่จะอธิบายโรคเส้นเลือด สมอติบในผู้ป่วยรายดังกล่าวได้ แต่เนื่องจากตรวจพบผู้ป่วยที่มีภาวะพร่องเอนไซม์ซีอีทีพีเพียง 20 รายและมีผู้ที่เป็นเส้นเลือดสมองตีบเพียงแค่ว่ารายเดียว คงเป็นการยากที่จะสรุปจากการศึกษานี้ว่าการ พร่องเอนไซม์ซีอีทีพีเกี่ยวข้องกับเกิดการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งหรือไม่ ประกอบกับปัจจัยเสี่ยง ของการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งจากการพร่องเอนไซม์ซีอีทีพีต่ำ (relative risk 1.64) บางการ

ศึกษาก็ไม่พบความสัมพันธ์นี้ เพราะฉะนั้นจึงต้องการการศึกษาขนาดใหญ่ที่จะสามารถตอบคำถามดังกล่าวได้

ผลจากการศึกษาข้อมูลพื้นฐาน ในกลุ่มซึ่งมีระดับไขมันเอชดีแอลในเลือดสูงกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล. เมื่อพิจารณาถึงสาเหตุทุติยภูมิของการที่มีระดับไขมันเอชดีแอลในเลือดสูงซึ่งอาจจะเกิดจากโรคประจำตัวหรือยาที่ใช้ พบว่าผู้เข้าร่วมวิจัยส่วนใหญ่เป็นโรคความดันโลหิตสูง โรคกระดูกพรุน และโรคเบาหวาน ซึ่งไม่น่าจะเกี่ยวข้องกับไขมันเอชดีแอลในเลือดที่สูง ในทางตรงข้ามโรคเบาหวานและโรคความดันโลหิตสูงเกี่ยวข้องกับกลุ่มโรค metabolic syndrome ซึ่งน่าจะสัมพันธ์กับการพบไขมันเอชดีแอลในเลือดต่ำมากกว่า เพราะฉะนั้นการพบผลดังกล่าวน่าเป็นจากโรคเหล่านี้มักพบในผู้สูงอายุบ่อยกว่าโรคอื่น ส่วนภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องไม่ว่าจะทานยาหรือไม่เราพบว่าไขมันเอชดีแอล มักต่ำหรือไม่เปลี่ยนแปลง ในกรณีของโรคลำไส้แปรปรวน (Irritable bowel Syndrome) ไม่มีรายงานที่เกี่ยวข้องกับไขมันเอชดีแอลในเลือด แต่มีรายงานว่าอาหารประเภทเส้นใย (fiber) รวมถึงยาระบายกลุ่ม Psyllium hydrophilic mucilloid เช่น Metamucil (40,41) สามารถทำให้มีการเพิ่มระดับไขมันเอชดีแอลในเลือดได้เล็กน้อย ในกรณีของโรคของต่อมธัยรอยด์ ไขมันเอชดีแอลจะเปลี่ยนแปลงได้ในกรณีของภาวะธัยรอยด์เป็นพิษ แต่ผู้เข้าร่วมวิจัยที่มีโรคของต่อมธัยรอยด์มีภาวะการทำงานของต่อมธัยรอยด์อยู่ในเกณฑ์ปกติ ส่วนยาที่ทานประจำซึ่งพบบ่อยในการศึกษานี้มักจะเป็นวิตามินรวม ยาลดความดันโลหิต ยาลดไขมัน และยาโรคกระดูกพรุน เป็นต้น ยาลดไขมันกลุ่ม statin นั้นเราทราบกันดีแล้วว่าสามารถเพิ่มระดับไขมันเอชดีแอลในเลือดได้ ยาลดความดันที่อาจเพิ่มระดับไขมันเอชดีแอลได้เล็กน้อยคือยากกลุ่ม alpha-blocker ซึ่งเพิ่มเพียงประมาณ 7-13 % (42) แต่อย่างไรก็ดีไม่มีผู้เข้าร่วมวิจัยรายใดได้ยาชนิดนี้ ส่วนยาโรคกระดูกพรุนกลุ่ม Bisphosphonate มีรายงานว่ายาน Neridronate, Palmidronate รวมถึง Alendronate เมื่อให้ในรูปแบบฉีดเข้าเส้นเป็นเวลานานอย่างน้อย 1 ปี สามารถเพิ่มระดับไขมันเอชดีแอลในเลือดได้ประมาณ 17-18 เปอร์เซ็นต์ (43) แต่การศึกษานี้เป็นเพียงการศึกษาขนาดเล็กการศึกษาเดียว แต่อย่างไรก็ตามจะเห็นได้ว่าการเปลี่ยนแปลงของระดับไขมันเอชดีแอลดังกล่าวไม่ได้เปลี่ยนแปลงไปมาก และไม่ควรที่จะทำให้ระดับไขมันเอชดีแอลสูงกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล. ได้

เมื่อศึกษาดูเฉพาะในกลุ่มซึ่งมีการพร่องเอนไซม์ซีอีพีที่เทียบกับกลุ่มซึ่งไม่มีการพร่องเอนไซม์ซีอีพีที่พีแต่มีไขมันเอชดีแอลในเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล. เหมือนๆ กัน พบว่าไม่มีความแตกต่างกันในปัจจุบันต่างๆ เลย แสดงว่าการที่เราดูเฉพาะข้อมูลเบื้องต้นดังกล่าวคงไม่สามารถคาดเดาได้ว่าผู้ซึ่งมีไขมันเอชดีแอลในเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล. รายใดจะมีภาวะพร่องเอนไซม์ซีอีพีที่พี

สรุปว่าความชุกของการพร่องเอนไซม์ซีอีทีพีในคนไทยที่มีไขมันเอชดีแอลในเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล.พบได้สูงถึง ร้อยละ 53 ซึ่งต่ำกว่าในชาวญี่ปุ่นเล็กน้อย โดยพบว่านอกจากปัจจัยทางด้านเชื้อชาติแล้ว เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะการพร่องเอนไซม์ซีอีทีพีและการเลือกกลุ่มผู้ที่จะศึกษาก็อาจมีผลต่อค่าความชุกของการพร่องเอนไซม์ซีอีทีพีในแต่ละรายงานได้ ความสัมพันธ์ผกผันของระดับปฏิกิริยาเอนไซม์ซีอีทีพีกับระดับไขมันเอชดีแอลในเลือดยังไม่ยืนยันชัดเจน มีหลายรายงานที่สนับสนุนและคัดค้าน ส่วนผู้ที่มีไขมันเอชดีแอลในเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล.ในการศึกษานี้ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง และยังพบว่าระดับไขมันเอชดีแอลมีความสัมพันธ์ผกผันกับระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ ซึ่งยังไม่สามารถอธิบายสาเหตุได้อย่างชัดเจน อาจเป็นไปได้ว่าผู้ที่ไม่ได้มีการพร่องเอนไซม์ซีอีทีพีอาจจะเกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรมอื่นๆ



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 6

สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

สรุปผลการวิจัย

การศึกษาในครั้งนี้สรุปว่า ภาวะการพร่องเอนไซม์ซีอีทีพีในคนไทยที่มีภาวะไขมันเอชดีแอลในเลือดสูงมาก มีความชุกสูงถึง ประมาณร้อยละ 53

ข้อเสนอแนะในการวิจัย

1. การกำหนดเกณฑ์ในการวินิจฉัยภาวะการพร่องเอนไซม์ซีอีทีพีในคนไทย ควรจะมีการตรวจวัดระดับปฏิกิริยาเอนไซม์ซีอีทีพีในกลุ่มตัวอย่างขนาดใหญ่ มีความหลากหลายของตัวอย่างมากกว่านี้ ทั้งในแง่อายุ เพศ รวมถึงภูมิภาค เป็นต้น เพื่อให้ได้ค่าระดับปกติของระดับปฏิกิริยาเอนไซม์ซีอีทีพีที่ถูกต้องมากขึ้น อันอาจจะมีผลต่ออัตราความชุกของการพร่องเอนไซม์ซีอีทีพี
2. ควรมีการศึกษาการพร่องเอนไซม์ซีอีทีพีเพิ่มเติม โดยตรวจวัดปริมาณซีอีทีพี (CETP mass) โดยตรง และการศึกษาความผิดปกติของยีนที่สร้างเอนไซม์ซีอีทีพี (CETP gene mutation) ร่วมด้วย
3. ในการที่จะบอกว่า ภาวะไขมันเอชดีแอลในเลือดสูงมากในคนไทยนั้นมีความเกี่ยวข้องกับปัจจัยใดบ้าง อาทิเช่น เพศหรืออายุ อาจจะต้องศึกษาเพิ่มเติมในกลุ่มตัวอย่างซึ่งมิได้จำกัดอยู่แต่ที่มาตรวจในโรงพยาบาลหรือจากเฉพาะในกรุงเทพเท่านั้น เนื่องจากจะลดอคติในการเลือกตัวอย่างได้ดีกว่า
4. ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมว่า ภาวะไขมันเอชดีแอลในเลือดสูงมากในคนไทยซึ่งไม่ได้เกิดจากการพร่องเอนไซม์ซีอีทีพีนั้นเป็นจากสาเหตุใดได้บ้าง

รายการอ้างอิง (References)

1. Mahley RW, Weisgraber KH, Farese RV Jr. Disorders of lipid metabolism. Williams **Textbook of Endocrinology 10th ed Saunders** 2003;34:1642-1705.
2. Yamashita S, Maruyama T, Hirano K, Sakai N, Nakajima N, Matsuzawa Y. Molecular mechanisms, lipoprotein abnormalities and atherogenicity of hyperalphalipoproteinemia. **Atherosclerosis** 2000;152:271-85.
3. Tall AR. Plasma high density lipoproteins. Metabolism and relationship to atherogenesis. **J Clin Invest** 1990;86:379-84.
4. Hirano K, Yamashita S, Kuga Y, Sakai N, Nozaki S, Kihara S, et al. Atherosclerotic disease in marked hyperalphalipoproteinemia . Combined reduction of cholesteryl ester transfer protein and hepatic triglyceride lipase. **Arterioscler Thromb Vasc Biol** 1995;15: 1849-56.
5. Barter PJ, Brewer HB Jr, Chapman MJ, Hennekens CH, Rader DJ, Tall AR. Cholesteryl ester transfer protein: a novel target for raising HDL and inhibiting atherosclerosis. **Arterioscler Thromb Vasc Biol** 2003;23(2):160-7.
6. Brousseau ME, Schaefer EJ, Wolfe ML, Bloedon LT, Digenio AG, Clark RW, Mancuso JP, Rader DJ. Effects of an inhibitor of cholesteryl ester transfer protein on HDL cholesterol. **N Engl J Med** 2004;350(15):1505-15.
7. Tall A. Plasma lipid transfer proteins. **Annu Rev Biochem** 1995;64:235-57.
8. Tall AR, Jiang X, Luo Y, Silver D. 1999 George Lyman Duff memorial lecture: lipid transfer proteins, HDL metabolism, and atherogenesis. **Arterioscler Thromb Vasc Biol** 2000;20:1185-8.
9. Duntas LH. Thyroid disease and lipids. **Thyroid** 2002;12:287-93.
10. Tan KCB, Shiu SWM, Kung AWC. Effect of thyroid dysfunction on high-density lipoprotein subfraction metabolism: roles of hepatic lipase and cholesteryl ester transfer protein. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;83:2921-4.
11. Moulin P, Appel GB, Ginsberg HN, Tall AR. Increased concentration of plasma cholesteryl ester transfer protein in nephrotic syndrome: role in dyslipidemia. **J Lipid Res** 1992;33:1817-22.
12. Asayama K, Hayashibe H, Mishiku Y, Honda M, Ito H, Nakazawa S. Increased activity of plasma cholesteryl ester transfer protein in children with end-stage renal disease receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis. **Nephron** 1996;72(2):231-6.

13. Mendez AJ, Perez GO, Hsia SL. Defect in cholesteryl ester transfer protein in serum of patients with uremia receiving maintenance hemodialysis: increased inhibitor activity for cholesteryl ester transfer. *J Lab Clin Med* 1998;111(6):667-83.(abstract)
14. Hannuksela M, Marcel YL, Kesaniemi A, Savolainen MJ. Reduction in the concentration and activity of plasma cholesteryl ester transfer protein by alcohol. *J Lipid Res* 1992;33:737-44.
15. van der Gaag MS, van Tol A, Vermunt SHF, Scheek LM, Schaafsma G, Hendriks HFJ. Alcohol consumption stimulates early steps in reverse cholesterol transport. . *J Lipid Res* 2001;42:2077-83.
16. Riemens S, van Tol A, Sluiter W, Dullaart R. Elevated cholesteryl ester transfer protein in NIDDM: relationships with apolipoprotein B-containing lipoproteins and phospholipid transfer protein. *Atherosclerosis* 1998;140(1):71-9.
17. Dullaart RP, Hoogerberg K, Dikkeschei BD, van Tol A. Higher plasma lipid transfer protein activities and unfavorable lipoprotein changes in cigarette-smoking men. *Atheroscler Throm* 1994;14:1581-5.
18. von Eckardstein A, Holz H, Sandkamp M, Weng W, Funke H, Assmann G. Apolipoprotein C-III(Lys58----Glu). Identification of an apolipoprotein C-III variant in a family with hyperalphalipoproteinemia. *J Clin Invest.* 1991;87(5):1724-31.
19. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The 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). *JAMA* 2001;285(19):2486-97.
20. Manninen V, Elo MO, Frick MH, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, Huttunen JK, Kaitaniemi P, Koskinen P, et al. Lipid alterations and decline in the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *JAMA* 1988;260(5):641-51.
21. Robins SJ, Collins D, Wittes JT, Papademetriou V, Deedwania PC, Schaefer EJ, McNamara JR, Kashyap ML, Hershman JM, Wexler LF, Rubins HB; VA-HIT Study Group. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events: VA-HIT: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285(12):1585-91.

22. Gotto AM Jr. High-density lipoprotein cholesterol and triglycerides as therapeutic targets for preventing and treating coronary artery disease. *Am Heart J* 2002;144(6 Suppl):S33-42.
23. Nissen, S.E., Tsunoda, T., Tuzcu, E.M. et al. Effect of recombinant ApoA-IMilano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: A randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290, 2292–2300.
24. Barter P J, Brewer HB, Chapman MJ, Hennekens CH, Rader DJ, Tall AR. Cholesteryl ester transfer protein: a novel target for raising HDL and inhibiting atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:160-7.
25. Tall AR. Plasma cholesteryl ester transfer protein and high-density lipoproteins: new insights from molecular genetic studies. *J Intern Med* 1995;237(1):5-12.
26. Inazu A, Jiang XC, Haraki T, Yagi K, Kamon N, Koizumi J, et al. Genetic cholesteryl ester transfer protein deficiency caused by two prevalent mutations as a major determinant of increased levels of high density lipoprotein cholesterol. *J Clin Invest* 1994;94:1872-82.
27. Ikewaki K, Mabuchi H, Teramoto T, Yamada N, Oikawa S, Sasaki J, Takata K, Saito Y; Japan CETP Study Group. Association of cholesteryl ester transfer protein activity and TaqIB polymorphism with lipoprotein variations in Japanese subjects. *Metabolism* 2003;52(12):1564-70.
28. Zhong S, Sharp DS, Grove JS, Bruce C, Yano K, Curb JD, Tall AR. Increased coronary heart disease in Japanese-American men with mutation in the cholesteryl ester transfer protein gene despite increased HDL levels. *J Clin Invest* 1996;97:2917-23.
29. Hegele RA, Little JA, Vezina C, Maguire GF, Tu L, Wolever TS, et al. Hepatic lipase deficiency. Clinical, biochemical, and molecular genetic characteristics. *Arterioscler Thromb* 1993;13:720-8.
30. Hill SA, Nazir DJ, Jayaratne P, Bamford KS, McQueen MJ. Mutations in cholesteryl ester transfer protein and hepatic lipase in a North American population. *Clin Biochem* 1997;30(5):413-8.
31. Taenwong S, Sitprijia S, Santiyanont R. Reference range of serum lipids and lipoproteins according to age and sex. *Chula Med J* 1988;32(1):59-66.
32. Viseshakul D, Chularojamontri V, Premwatana P, Chuprasert S, Palachewin K. High density lipoprotein cholesterol in Thai adults: Study in a selected population free of coronary heart diseases and in diabetics. *J Med Ass Thailand* 1980;63(5):257-66.

33. Puavilai W, Pituksuteephong T. High density lipoprotein and significant coronary artery diseases. **Thai Heart Journal** 1998;11(3):61-6.
34. Viseshakul D, Chumpala P, Tengumnuay C, Yutisri P, Dangprasert C, Rachatasilapin A. The plasma high density lipoprotein cholesterol and longevity: Study in elderly Thais. **J Med Ass Thailand** 1982;65(10):549-55.
35. Weitzman JB, Vladutiu AO. Very high values of serum high-density lipoprotein cholesterol. **Arch Pathol Lab Med** 1992;116(8):831-6.
36. The Lipid Research Clinics Program Epidemiology Committee. Plasma lipid distributions in selected North American populations: the Lipid Research Clinics Program Prevalence Study. **Circulation** 1979;60(2):427-39.
37. Kark JD, Sinnreich R, Leitersdorf E, Friedlander Y, Shpitzen S, Luc G. Taq1B CETP polymorphism, plasma CETP, lipoproteins, apolipoproteins and sex differences in a Jewish population sample characterized by low HDL-cholesterol. **Atherosclerosis** 2000;151(2):509-18.
38. Gudnason V, Kakko S, Nicaud V, Savolainen MJ, Kesaniemi YA, Tahvanainen E, Humphries S. Cholesteryl ester transfer protein gene effect on CETP activity and plasma high-density lipoprotein in European populations. The EARS Group. **Eur J Clin Invest** 1999;29(2):116-28.
39. Ikewaki K, Nishiwaki M, Sakamoto T, Ishikawa T, Fairwell T, Zech LA, Nagano M, Nakamura H, Brewer HB Jr, Rader DJ. Increased catabolic rate of low density lipoproteins in humans with cholesteryl ester transfer protein deficiency. **J Clin Invest** 1995;96(3):1573-81.
40. Flanagan M, Little C, Milliken J, Wright E, McGill AR, Weir DG, O'Moore RR. The effects of diet on high density lipoprotein cholesterol. **J Hum Nutr** 1980;34(1):43-5.
41. Lipsky H, Gloger M, Frishman WH. Dietary fiber for reducing blood cholesterol. **J Clin Pharmacol** 1990;30(8):699-703.
42. Pool JL, Taylor AA, Nelson EB. Review of the effects of doxazosin, a new selective alpha 1-adrenergic inhibitor, on lipoproteins in patients with essential hypertension. **Am J Med** 1989;87(2A):57S-61S.
43. Adami S, Braga V, Guidi G, Gatti D, Gerardi D, Fracassi E. Chronic intravenous aminobisphosphonate therapy increases high-density lipoprotein cholesterol and decreases low-density lipoprotein cholesterol. **J Bone Miner Res** 2000;15(3):599-604.

44. Maruyama T, Sakai N, Ishigami M, Hirano K, Arai T, Okada S, et al. Prevalence and phenotypic spectrum of cholesteryl ester transfer protein gene mutations in Japanese hyperalphalipoproteinemia. **Atherosclerosis** 2003;166:177-85.
45. Blankenberg S, Rupprecht HJ, Bickel C, Jiang XC, Poirier O, Lackner KJ, Meyer J, Cambien F, Tiret L; AtheroGene Investigators. Common genetic variation of the cholesteryl ester transfer protein gene strongly predicts future cardiovascular death in patients with coronary artery disease. **J Am Coll Cardiol** 2003;41(11):1983-9.
46. Kinoshita M, Teramoto T, Shimazu N, et al. CETP is a determinant of serum LDL-cholesterol but not HDL-cholesterol in healthy Japanese. **Atherosclerosis** 1996;120:75-82.
47. Meguro S, Takei I, Murata M, et al. Cholesteryl ester transfer protein polymorphism associated with macroangiopathy in Japanese patients with type 2 diabetes. **Atherosclerosis** 2001;156:151-156.
48. Dacet C, Poirier O, Cambien F, et al. New functional promoter polymorphism, CETP/-629, in cholesteryl ester transfer protein (CETP) gene related to CETP mass and high density lipoprotein cholesterol levels: role of Sp1/Sp3 in transcriptional regulation. **Arterioscler Thromb Vasc Biol** 2000;20:507-515.



ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ก

ใบยินยอมเข้ารับการเจาะเลือดเพื่อการวิจัย

เรื่อง “การทำงานของเอนไซม์ คอเลสเตอรอล เอสเทอร์ ทรานสเฟอร์ โปรตีน
ในคนไทยที่มีไขมันในเลือดชนิดเอชดีแอลสูงมาก”

1. คำชี้แจงเกี่ยวกับงานวิจัยและวัตถุประสงค์ของการวิจัย

ภาวะระดับไขมันในเลือดชนิดเอชดีแอลสูงพบได้ไม่มากนักในประชากรทั่วไป ส่วนสาเหตุอาจเกิดจากการรับประทานยาบางอย่าง อาทิเช่น ยาลดไขมัน ยาฮอร์โมนเอสโตรเจน ยาต้านชัก หรือการดื่มสุรามากๆเป็นประจำ นอกจากสาเหตุดังกล่าวข้างต้น อาจเกิดจากการขาดเอนไซม์ซีอีทีพี ซึ่งสามารถถ่ายทอดทางพันธุกรรมได้

การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์ที่จะตรวจหาการทำงานของเอนไซม์ซีอีทีพีในผู้ที่มีไขมันในเลือดชนิดเอชดีแอลสูง รวมทั้งประเมินหาปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ต่อการเกิดโรคหลอดเลือดแดงแข็ง

2. คำชี้แจงเกี่ยวกับขั้นตอน วิธีการ ผลข้างเคียง และการปฏิบัติตัวในขณะที่เข้าร่วมการวิจัย

1. อาสาสมัครจะได้รับการอธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัยโดยท่านจะได้รับเอกสารชุดนี้และได้ลงนามในใบยินยอมก่อน
2. อาสาสมัครจะต้องงดอาหารเป็นเวลา 12 ชั่วโมงก่อนการเจาะเลือด
3. อาสาสมัครจะได้รับการซักประวัติ ตรวจร่างกาย ได้รับการเจาะเลือดปริมาณ 10 ซีซี และฉีดยาเฮปาริน (สารกันเลือดแข็ง) เข้าหลอดเลือดดำ 1 ครั้ง ซึ่งสารดังกล่าวไม่มีอันตรายร้ายแรง ยกเว้น ผู้ที่เคยมีประวัติแพ้ยาดังกล่าวมาก่อนหรือมีข้อห้ามในการใช้ หลังจากนั้น 15 นาที อาสาสมัครจะได้รับการเจาะเลือดปริมาณ 10 ซีซี อีกครั้งหนึ่ง เพื่อนำเลือดไปตรวจหาการทำงานของเอนไซม์ซีอีทีพี การเจาะเลือดจะใช้วิธีปลอดเชื้อ โดยผู้เจาะเลือดจะทำความสะอาดบริเวณเส้นเลือดดำที่ข้อพับแขนก่อนเจาะเลือดด้วยเข็มฉีดยาปลอดเชื้อ การเจาะเลือดจะกระทำโดยแพทย์ หรือ พยาบาล หรือ เจ้าหน้าที่เทคนิคการแพทย์ อาสาสมัครอาจรู้สึกเจ็บเล็กน้อยและอาจพบรอยเขียวช้ำบริเวณที่ถูกเจาะเลือด ซึ่งมักจะหายไปได้เองใน 2-3 วันหลังเจาะเลือด และอาสาสมัครสามารถประกอบกิจวัตรประจำวันได้ตามปกติ
4. อาสาสมัครที่เข้าร่วมในโครงการนี้จะไม่เสียค่าใช้จ่ายสำหรับการตรวจหาการทำงานของเอนไซม์ซีอีทีพี หรือการตรวจอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย
5. ในการเก็บเลือดนี้จะมีการสกัดสารพันธุกรรมเก็บไว้ เพื่ออาจนำไปใช้ในการศึกษาวิจัยเพิ่มเติม โดยที่แพทย์ไม่ต้องขออนุญาตใหม่จากอาสาสมัครได้

3. ประโยชน์ที่ผู้เข้าร่วมการวิจัยจะได้รับ

อาสาสมัครจะได้รับการตรวจร่างกาย ประเมินปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคเส้นเลือดหัวใจตีบ โรคอัมพาต โรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายและภาวะไขมันในเลือดผิดปกติอย่างละเอียด ซึ่งหากตรวจพบก็จะได้พิจารณาให้การรักษาที่ถูกต้องต่อไป

4. ค่าชี้แจงเกี่ยวกับสิทธิของอาสาสมัคร

การเจาะเลือดเพื่อนำไปใช้ในการวิจัยครั้งนี้ จะนำเลือดที่ได้ไปทำการทดสอบในทางห้องปฏิบัติการวิจัยของคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ภายใต้การดูแลอย่างใกล้ชิดของ นายแพทย์ วีรพันธุ์ ไชวิฑูรกิจ อาสาสมัครจะไม่เสียค่าใช้จ่ายในส่วนของการเจาะเลือดและการทดลองในห้องปฏิบัติการแต่อย่างใด นอกจากนี้อาสาสมัครมีสิทธิที่จะปฏิเสธการเจาะเลือดเพื่อนำไปใช้ในการวิจัยดังกล่าว โดยไม่มีผลกระทบใดๆ ต่ออาสาสมัคร

การเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยสมัครใจ อาสาสมัครอาจจะปฏิเสธที่จะเข้าร่วมหรือถอนตัวออกจากการศึกษาวิจัยนี้ได้ทุกเมื่อ อนึ่งผลของการศึกษาวิจัยครั้งนี้จะใช้สำหรับวัตถุประสงค์ทางวิชาการเท่านั้น โดยที่ข้อมูลส่วนตัวของอาสาสมัครจะถูกเก็บเป็นความลับ ไม่มีการเปิดเผยชื่อและไม่มีการเผยแพร่สู่สาธารณชน หากท่านมีปัญหาหรือข้อสงสัยประการใด กรุณาติดต่อ นายแพทย์วีรพันธุ์ ไชวิฑูรกิจ หรือนายแพทย์สุฐาปกร ศิริวงศ์ ที่หน่วยต่อมไร้ท่อและเมตาบอลิซึม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โทรศัพท์ 02-256-4101

5. คำยินยอมของอาสาสมัครในการเข้าร่วมโครงการวิจัย

ข้าพเจ้าได้อ่านและทำความเข้าใจทั้งหมดที่เกี่ยวกับโครงการวิจัยในใบยินยอมครบถ้วนดีแล้ว ข้าพเจ้าเข้าใจถึงลักษณะ วัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย พร้อมทั้งได้รับการอธิบายเกี่ยวกับขั้นตอนและประโยชน์ที่จะได้จากการวิจัย ข้าพเจ้าเข้าใจว่าการเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้เป็นไปด้วยความสมัครใจ ซึ่งข้าพเจ้าได้มีเวลาที่จะพิจารณาตัดสินใจในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ ข้าพเจ้ายินดีที่จะเข้าร่วมตามโครงการวิจัยนี้ จึงลงลายมือชื่อไว้เป็นหลักฐาน

ลงชื่อ (อาสาสมัคร)

(.....)

..... (แพทย์ผู้ทำการวิจัย)

(.....)

..... (พยาน)

(.....)

วันที่ / /

ภาคผนวก ข

แบบบันทึกข้อมูลงานวิจัย

ข้อมูลทั่วไป

วันที่.....

- เพศ ชาย หญิง
- เกิดวันที่.....เดือน.....พ.ศ.....อายุ.....ปี
- ที่อยู่ปัจจุบัน.....
.....
เบอร์โทรศัพท์ 1)บ้าน2)ที่ทำงาน.....3)มือถือ.....
Email address.....
- ภูมิลำเนาเดิมจังหวัด.....
- ชื่อญาติหรือผู้ที่ติดต่อได้.....เกี่ยวข้องเป็น.....
ที่อยู่ผู้ที่ติดต่อได้.....
เบอร์โทรศัพท์ ผู้ที่ติดต่อได้.....

ข้อมูลส่วนตัว

- โรคประจำตัว ไม่มี มี ระบุ.....
.....
.....
- ประวัติการผ่าตัด.....
.....
- ยา/วิตามิน/สมุนไพร ที่ใช้ประจำขณะนี้ (ชนิด,ขนาด,ระยะเวลา)

Drug class	Generic name , dose/day , duration
Antihypertensive	
Antidiabetic	
Antiplatelet	
Vitamin	
Others	

4. ออกกำลังกาย.....ครั้ง/อาทิตย์ ครั้งละนาทีโดยวิธี.....
5. ดื่มน้ำสะอาด..... ไม่ดื่ม ดื่ม เคยดื่ม ดื่มนาน.....ปี
ปริมาณ...../วัน ความบ่อย.....วัน/สัปดาห์ หยุดดื่มนาน.....ปี

ประวัติครอบครัว

1. จำนวนพี่น้องสายตรง.....คน
2. จำนวนบุตร.....คน
3. โรคไขมันผิดปกติในครอบครัว ไม่มี มี ระบุ.....
Pedigree (ระบุ อายุ ,ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติและโรคหัวใจและหลอดเลือด)

เว้นไว้เติม แผนภูมิ pedigree

ข้อมูลเกี่ยวข้องกับภาวะหลอดเลือดแดงตีบ

1. โรคเส้นเลือดหัวใจตีบ (IHD) ถ้าเป็น วินิจฉัยเมื่อ.....
- 1.1 ประวัติโรคเส้นเลือดหัวใจตีบ ไม่มี มี ระบุ.....
- 1.2 อาการ angina pectoris ไม่มี มี นาน.....
- 1.3 ประวัติหัวใจล้มเหลว ไม่มี มี ระบุ.....
- 1.4 EKG ไม่เคยทำ ปกติ ผิดปกติ ระบุ.....
- 1.5 EST ไม่เคยทำ ปกติ ผิดปกติ ระบุ.....
- 1.6 CAG/CABG/PTCA ไม่เคยทำ ปกติ ผิดปกติ ระบุ.....
.....ทำเมื่อ.....
2. โรคเส้นเลือดสมองตีบ (CVD) ถ้าเป็น วินิจฉัยเมื่อ.....
- 2.1 ประวัติอัมพาตหรือ TIA ไม่มี มี ระบุ.....
- 2.2 CT /MRI brain ไม่เคยทำ ปกติ ผิดปกติ ระบุ.....

3. โรคเส้นเลือดส่วนปลายตีบ (PVD) ถ้าเป็น วินิจฉัยเมื่อ.....
- 3.1 ประวัติเส้นเลือดอุดตันที่แขนหรือขา ไม่มี มี ระบุ.....
4. ปัจจัยเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดแดงตีบ (Atherosclerotic risk factors)
- 4.1 สูบบุหรี่ เคยสูบ เป็นเวลา..... หยุดมานาน.....
 ไม่สูบ สูบมวน/วัน นาน.....ปี
- 4.2 โรคความดันโลหิตสูง ไม่มี มี เป็นนาน.....ปี
- 4.3 มีประวัติคนในครอบครัวป่วยเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดก่อนวัยอันควร
 (ชายก่อน 55 ปี, หญิงก่อน 65 ปี) ไม่มี มี ระบุ.....
- 4.4 โรคเบาหวาน ไม่มี มี เป็นนาน.....ปี
 HbA1c..... โรคแทรก
- 4.5 ภาวะหมดประจำเดือน (สำหรับผู้หญิง) ไม่มี มี นาน.....ปี
 ไม่เคยกินฮอร์โมน เคยกินฮอร์โมน นาน.....ปี หยุดนาน.....ปี

ผลการตรวจร่างกาย

1. Vital sign BPmmHg Rt arm , BPmmHg Lt arm(sitting)
 Pulse rate.....
2. Sign of abnormal lipid accumulation
- Xanthelasma Corneal arcus Tendinous xanthoma
 Eruptive xanthoma Tuberos xanthoma Palmar xanthoma
 Plantar xanthoma Hepatomegaly Splenomegaly
3. Heightcm. , Weight.....kg. , BMI.....
4. Waist.....inch. , hip.....inch. , Waist/hip ratio.....
5. Dorsalis pedis pulse - Rt แรง เบา คลำไม่ได้
 - Lt แรง เบา คลำไม่ได้
 Posterior tibial pulse - Rt แรง เบา คลำไม่ได้
 - Lt แรง เบา คลำไม่ได้
 Ankle brachial indexทำเมื่อ.....
6. Carotid bruit Rt..... Lt.....

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

- | | | |
|-------------------|----------------|----------------|
| 1. Lipid profile | วันที่..... | วันที่..... |
| 1.1 Cholesterol | (1)..... mg/dl | (2)..... mg/dl |
| 1.2 Triglyceride | (1)..... mg/dl | (2)..... mg/dl |
| 1.3 HDL | (1)..... mg/dl | (2)..... mg/dl |
| 1.4 LDL | (1)..... mg/dl | (2)..... mg/dl |
| 2. CETP assay | | |
| 2.1 CETP activity | | |
| 2.2 CETP mass | | |
| 3. Hepatic lipase | | |
| 4. FPG | mg/dl | |
| 5. EKG | | |
| 6. others | | |

Note

เซ็นชื่อ.....

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Exclusion Criteria

	Yes	No
1. Pregnancy
2. Lactation
3. Severe infection
4. Cirrhosis
5. Emphysema
6. Thyrotoxicosis
7. Severe hypothyroidism
8. Nephrotic syndrome
9. Chronic renal failure with CAPD
10. Chronic renal failure with hemodialysis
11. DM type2 with TG>400 mg/dl
12. Heavy alcoholic drinking*
13. Multiple lipomatosis
14. Contraindication for heparin		
- anaphylaxis
- bleeding tendency or thrombocytopenia
15. Certain medication within 1 month		
- Steroid
- Insulin
- Estrogen
- Niacin
- Fibrate
- Statin
- Phenytoin

* alcohol > 0.5 gm/kg/day = เหล้า 40 degree > 95 cc/day , เบียร์ > 750 cc/day (BW 60 kg)

ประวัติผู้ทำวิทยานิพนธ์

นาย สฐาปกร ศิริวงศ์ เกิดเมื่อวันที่ 28 ธันวาคม พ.ศ. 2515 ที่จังหวัดสงขลา สำเร็จการศึกษาแพทยศาสตรบัณฑิต จากคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เมื่อปี พ.ศ. 2539 เข้าทำงานในตำแหน่งนายแพทย์ 4 ที่กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลนครนายก จังหวัดนครนายก ตั้งแต่สำเร็จการศึกษาเป็นเวลา 1 ปี หลังจากนั้นได้ย้ายไปปฏิบัติงานต่อที่โรงพยาบาลสมเด็จพระบรมราชเทวี ณ ศรีราชาต่ออีกเป็นเวลา 2 ปี ต่อจากนั้นในปี พ.ศ. 2543 – 2545 ได้ลาศึกษาต่อแพทย์ประจำบ้านฝ่ายอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ หลังจบการศึกษาแล้ว 1 ปี ได้ลาศึกษาต่อในตำแหน่งแพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาต่อมไร้ท่อและเมตะบอลิซึม ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เมื่อ 1 มิถุนายน พ.ศ. 2546 จนถึงปัจจุบัน



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย