# การศึกษาความผิดปกติของอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์ในคนไทย ที่มีไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงมาก

นางสาว สุพรรณิการ์ เจริญ

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2553
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

# ANALYSIS OF *APOA5* IN THAI PATIENTS WITH MARKED HYPERTRIGLYCERIDEMIA

Miss. Supannika Charoen

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Thesis Submitted in Partial Fufillment of the Requirements

for the Degree of Master of Science Program in Medicine

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Acedemic Year 2010

Copyright of Chulalongkorn University

| | |
|---|---|
| หัวข้อวิทยานิพนธ์ | การศึกษาความผิดปกติของอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์ในคนไทยที่มีไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงมาก |
| โดย | นางสาว สุพรรณิการ์ เจริญ |
| สาขาวิชา | อายุรศาสตร์ |
| อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก | รองศาสตราจารย์ ดร. นายแพทย์ วีรพันธุ์ โชวิฑูรกิจ |

---

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญามหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ อดิศร ภัทราดูลย์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมเกียรติ วงษ์ทิม)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

(รองศาสตราจารย์ ดร. นายแพทย์ วีรพันธุ์ โชวิฑูรกิจ)

..... กรรมการ

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ พลภัทร โรจน์นครินทร์)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย

(อาจารย์ นายแพทย์ ณัฐเชษฐ์ เปล่งวิทยา)

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สุพรรณิการ์ เจริญ : การศึกษาการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมของอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์ยีนในคนไทยที่มีไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงมาก (ANALYSIS OF *APOA5* IN THAI PATIENTS WITH MARKED HYPERTRIGLYCERIDEMIA) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก : รศ. ดร. นพ. วีรพันธุ์ โชวิชูรกิจ, 59 หน้า

**บทนำ** ภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงมากมีความสัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยงภาวะตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน การกลายพันธุ์ในยีนของ lipoprotein lipase และ apolipoprotein C2 เป็นสาเหตุทางพันธุกรรมที่ทราบกันดีของภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงมาก *APOA5* ยีนซึ่ง apolipoprotein A5 เป็น apolipoprotein ที่ค้นพบใหม่ว่ามีความสำคัญในเมตะบอลิสมของไตรกลีเซอไรด์ ในปัจจุบันพบว่าเป็นสาเหตุทางพันธุกรรมของภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงมาก อย่างไรก็ตามการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมของยีน *APOA5* ในผู้ป่วยไทยที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงมากในประเทศไทยยังไม่เคยมีการศึกษามาก่อน

**จุดประสงค์การวิจัย** ศึกษา genetic variation ของยีน *APOA5* ในคนไทยที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงมาก

**วิธีการวิจัย** ศึกษา genetic variation ของยีน *APOA5* ในตำแหน่งของ exon - intron junction ในผู้ป่วยที่มีระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงมาก (มากกว่าหรือเท่ากับ 886 มก./คล.อย่างน้อย 2 ครั้ง) 50 ราย และผู้ป่วยที่มีระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือดปกติ 59 ราย

**ผลการศึกษา** จากการศึกษานี้พบว่ามี genetic variation ของยีน *APOA5* ที่เป็นที่รู้จักกันดีหลายชนิด โดยพบ genetic variation ของยีน *APOA5* c.-3A>G 82% และ c.553G>T 30% มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p$ value < 0.001) ซึ่งพบเฉพาะในกลุ่มที่มีระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์สูงมากเท่านั้น

**สรุป** การเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมของ *APOA5* c.-3A>G และ c.553G>T มีความสัมพันธ์กับระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงมากในคนไทย


ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชา.....อายุรศาสตร์.....ลายมือชื่อนิสิต.....สุพรรณิการ์ เจริญ.....

สาขาวิชา.....อายุรศาสตร์.....ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก.....

ปีการศึกษา.....2553.....

## 5274828130 : MAJOR MEDICINE

KEYWORDS : Apolipoprotein A5 / SEVERE HYPERTRIGLYCERIDEMIA

SUPANNIKA CHAROEN : ANALYSIS OF *APOA5* IN THAI PATIENTS WITH MARKED HYPERTRIGLYCERIDEMIA. ADVISOR :ASSOC. PROF. DR. WEERAPAN KHOVIDHUNKIT, M.D, 59 pp.

Background : Severe hypertriglyceridemia is associated with an increase risk for acute pancreatitis. Mutations in the genes encoding lipoprotein lipase and apolipoprotein C2 are the well known genetic causes of severe hypertriglyceridemia. *APOA5*, encoding apo A-5, is a newly discovered gene implicated in triglyceride metabolism. Recently, apolipoproteinA5 was identified as a genetic cause of severe hypertriglyceridemia in several families. However, genetic variations of *APOA5* and its association with triglyceride level in Thai patients are unknown.

Objective : To determine the genetic variation of the *APOA5* gene in Thai patients with very high levels of triglyceride

Methods : The coding region and exon-intron junctions of the *APOA5* gene were examined by sequencing in 50 Thai subjects with severe hypertriglyceridemia (triglyceride levels more than 10 mmol/L [886 mg/dl] on $\geq$ 2 occasions) and 59 controls.

Results : We found several known variants in the *APOA5* gene. Two variants, c.-3A>G and c.553G>T were found at significantly higher frequencies in the hypertriglyceridemia group compared with those in the control group (82% vs 31%, $p < 0.001$ and 30% vs 0%, $p < 0.001$, respectively)

Conclusion : The *APOA5* c.-3A>G and c.553G>T variants may contribute to severe hypertriglyceridemia in Thai subjects.

Department : Medicine Student's Signature Supannika Charoen

Field of Study : Medicine Advisor's Signature

Academic Year : 2010

# กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณทุกท่านที่มีส่วนร่วมทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงสมความมุ่งหมาย วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จได้ด้วยความช่วยเหลืออย่างดียิ่งของ รองศาสตราจารย์ ดอกเตอร์ นายแพทย์ วีรพันธุ์ โชวิฑูรกิจ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ซึ่งท่านได้ช่วยแก้ปัญหา ให้คำแนะนำ และข้อคิดเห็นต่างๆในการวิจัยด้วยดีมาตลอด

ขอขอบคุณกองทุนวิจัยต่อมไร้ท่อฯจุฬาฯ และทุนงบประมาณแผ่นดินที่ให้การสนับสนุนงบประมาณรายจ่ายต่างๆ

ขอขอบคุณ นายปาล์ม ชาติยิ่งเจริญ และนางสาววาณี เปล่งพานิชย์ รวมถึงอาจารย์และเจ้าหน้าที่ทุกท่าน ที่หน่วยต่อมไร้ท่อและเมตะบอลิสม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ให้คำแนะนำและช่วยเหลือในการทำวิจัยเป็นอย่างดียิ่ง

และสุดท้ายต้องขอขอบพระคุณผู้ป่วยทุกท่านที่เสียสละเวลาและให้ความร่วมมือจนงานวิจัยนี้เสร็จสมบูรณ์

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

# สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย.....ง

บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....จ

กิตติกรรมประกาศ.....ฉ

สารบัญ.....ช

สารบัญตาราง.....ฌ

สารบัญภาพ.....ญ

บทที่ 1 บทนำ.....1

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย.....1

1.2 คำถามการวิจัย.....2

1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....2

1.4 สมมติฐาน.....2

1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย.....3

1.6 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ.....3

1.7 ปัญหาทางจริยธรรม..... 4

1.8 ขอบเขตการวิจัย.....4

บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....5

บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....22

3.1 รูปแบบการวิจัย.....22

3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย.....22

3.3 การคำนวณขนาดตัวอย่าง.....23

3.4 การดำเนินการวิจัย.....24

3.5 การรวบรวมข้อมูล.....25

3.6 การวิเคราะห์ข้อมูล.....25

บทที่ 4 ผลการวิจัย.....27

บทที่ 5 อภิปรายผลและข้อเสนอแนะ.....46

หน้า

รายการอ้างอิง.....50
ภาคผนวก.....54
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....59



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

# สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่ 1 แสดงถึงปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมที่มีเป็นสาเหตุของไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง……..……9
ตารางที่ 2 แสดง odd ratio ของ genetic variants *APOA5* gene ในประชากรที่มีระดับ ไขมันไตรกลีเซอไรด์สูง.....17
ตารางที่ 3 ข้อมูลพื้นฐานของประชากรที่นำมาศึกษาโดยแบ่งกลุ่มตามระดับ ไขมันไตรกลีเซอไรด์ .....28
ตารางที่ 4 ข้อมูลเกี่ยวกับความผิดปกติทางพันธุกรรมของยีน *APOA5* โดยแบ่งกลุ่มตามระดับ ไขมันไตรกลีเซอไรด์…….…..…..…30
ตารางที่ 5 แสดงข้อมูลปัจจัยเสี่ยงของภาวะไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง.....31
ตารางที่ 6 ข้อมูลพื้นฐานของประชากรที่นำมาศึกษาระดับของอะโปไลโปโปรตีน เอไฟว์โปรตีน.....32
ตารางที่ 7 ข้อมูลเกี่ยวกับระดับของอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์โปรตีนโดยแบ่งกลุ่มตาม ระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์……..……34
ตารางที่ 8 ข้อมูลเกี่ยวกับความผิดปกติทางพันธุกรรมของยีน *APOA5* โดยแบ่งกลุ่มตาม ระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ ……..……34
ตารางที่ 9 ข้อมูลเกี่ยวกับระดับของอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์โปรตีนโดยแบ่งกลุ่มตาม ความผิดปกติทางพันธุกรรมของยีน *APOA5*……..…….……..……35
ตารางที่ 10 ข้อมูลพื้นฐานของประชากรที่ระดับไตรกลีเซอไรด์ ≥ 886 มก./ดล. จัดกลุ่มตามความผิดปกติทางพันธุกรรมชนิด c.-3A>G ……..……..……39
ตารางที่ 11 ข้อมูลพื้นฐานของประชากรที่ระดับไตรกลีเซอไรด์ ≥ 886 มก./ดล. จัดกลุ่มตามความผิดปกติทางพันธุกรรมชนิด c.553G>T……..……41
ตารางที่ 12 แสดงลักษณะข้อมูลพื้นฐานของประชากรจัดกลุ่มตามโรคเบาหวาน……..…..…44

# สารบัญภาพ

หน้า

รูปที่ 1 แสดงถึงองค์ประกอบของไขมันในเลือด.....5
รูปที่ 2 แสดงการสังเคราะห์และเมตาบอลิสมของไตรกลีเซอไรด์
chylomicron และ VLDL.....8
รูปที่ 3 แสดงถึงยีนอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์ (*APOA5*) .....11
รูปที่4 แสดงบทบาทของ apolipoprotein A5 ต่อเมตะบอลิสมของไตรกลีเซอไรด์.....12
รูปที่ 5 แสดงถึงค่า odds ratios และ 95 % CI ของความผิดปกติทางพันธุกรรม
ชนิด p.S19W และ c.–1131T>C.....14
รูปที่ 6 แผนภูมิแท่ง Histogram แสดงความสัมพันธ์ระหว่างความผิดปกติทางพันธุกรรม
p.S19W และ c.-1131 T>C กับระดับของไตรกลีเซอไรด์.....15
รูปที่ 7 แสดงถึงการเปลี่ยนแปลงของระดับไตรกลีเซอไรด์ก่อนและหลังจากได้รับ
การรักษาด้วยยาต้านไวรัสกลุ่ม Protease inhibitor.....19
รูปที่ 8 แสดงถึงระดับของ apolipoprotein A5 ในเลือดของลิงหลังจากได้รับ
ยา PPAR α agonist 14วันแรก .....20
รูปที่ 9 แสดงถึงระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือดของลิงหลังจากได้รับ
ยา PPAR agonist 14 วันแรก .....21
รูปที่ 10 แสดง genetic variant *APOA5* IVS2-7T>C (reverse pattern).....30
รูปที่ 11 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับของอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์โปรตีนกับ
ระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ทั้งหมด.....36
รูปที่ 12 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับของอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์โปรตีนกับ
ระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ในกลุ่มที่มีค่ามากกว่า 886 มก./ดล.....36
รูปที่ 13 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับของอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์โปรตีนกับ
ระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ที่มีค่าน้อยกว่า 150 มก./ดล.....37
รูปที่ 14 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับของอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์โปรตีนกับ
ระดับไขมันคอเลสเตอรอล.....37
รูปที่ 15 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับของอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์โปรตีนกับ
ระดับไขมันเอชดีแอล.....38

หน้า

รูปที่ 16 แสดงการเปลี่ยนแปลงของระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ก่อนและหลังการรักษา
ด้วยยาลดไขมัน fibrate ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรม
c.553G>T (Gly185Cys) 6 คน.....42
รูปที่ 17 แสดงการเปลี่ยนแปลงของระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ก่อนและหลังการรักษา
ด้วยยาลดไขมัน fibrate ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่พบความผิดปกติทางพันธุกรรม
c.553G>T (Gly185Cys) 16 คน.....42

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

# บทที่ 1

# บทนำ

## 1.1 ความสำคัญ และที่มาของปัญหาการวิจัย

ภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง (hypertriglyceridemia) หมายถึง ภาวะที่ระดับไตรกลีเซอไรด์ขณะอดอาหารมีค่ามากกว่า 95$^{th}$percentile ของระดับในคนอายุและเพศเดียวกัน [1] ระดับไตรกลีเซอไรด์ที่มีค่ามากกว่าหรือเท่ากับ 150 มก./ดล. เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด [2] ซึ่งความผิดปกติดังกล่าวมักพบร่วมกับภาวะอ้วนลงพุง และ/หรือภาวะดื้อต่ออินซูลิน ถ้าพบร่วมกันเรียกว่าภาวะ metabolic syndrome

ความชุกของประชากรที่มีระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงในประเทศไทย จากการศึกษาบุคลากรของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ 1,339 คนในปี พ.ศ. 2544 [3] พบว่าจำนวนบุคลากรที่มีระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือดมากกว่า 150 มก./ดล. คิดเป็น 38.7 % สอดคล้องกับการศึกษาจากโรงพยาบาลขอนแก่น [4] ที่ทำการศึกษาประชากรในเขตชนบทของจังหวัดขอนแก่น 325 คน พบว่าประชากรที่มีระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์มากกว่า 150 มก./ดล. คิดเป็น 41 %

ภาวะไตรกลีเซอไรด์สูงมาก คือระดับของไตรกลีเซอไรด์ในเลือดระหว่างที่อดอาหารมีค่ามากกว่า 886 มก./ดล. (10 mmol/L) [5] ซึ่งเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน [6] โดยทั่วไปแล้วระดับไตรกลีเซอไรด์ที่สูงมากมักมีสาเหตุจากปัจจัยทางพันธุกรรมเป็นหลัก และอาจมีปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมเป็นปัจจัยที่กระตุ้นทำให้ระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงขึ้น

ในอดีตพบว่าสาเหตุทางพันธุกรรมที่เป็นสาเหตุของไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงมากเกิดจาก mutation ของยีนที่สร้าง lipoprotein lipase และ/หรือ apolipoprotein C2 [5] ต่อมามีการค้นพบ apolipoprotein A5 ว่ามีความสำคัญต่อระดับไตรกลีเซอไรด์เช่นกัน [7, 8] จากการศึกษาในสัตว์ทดลอง พบว่าถ้ามีการเพิ่มขึ้นการแสดงออกของ apolipoprotein A5 ใน transgenic mice จะทำให้ระดับของไตรกลีเซอไรด์ลดลงครึ่งหนึ่ง ในขณะที่ถ้า inactivate *APOA5* gene จะทำให้ระดับไตรกลีเซอไรด์เพิ่มขึ้นเป็น 4 เท่า การศึกษาในคนพบว่าการเกิดภาวะไตรกลีเซอไรด์สูงมีความสัมพันธ์กับ *APOA5* polymorphism [9] [10] นอกจากนี้ ในคนที่มี mutation ของยีนที่สร้าง apolipoprotein A5 พบว่าเกิดภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงมากด้วย [11, 12]

การศึกษา genetic variant ของ *APOA5* ในประชากรเอเชียที่มีไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงปานกลาง (ค่าเฉลี่ย 477-660 มก./ดล.) พบว่ามีความผิดปกติของ c.553G>T ได้บ่อย [13, 14]

อย่างไรก็ตามในประชากรเอเชียยังไม่เคยมีการศึกษามาก่อนว่าภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงมาก (มากกว่า 886 มก./ดล.) มีความสัมพันธ์กับการเกิด genetic variant ของ *APOA5* หรือไม่ การศึกษานี้ต้องการศึกษาว่าภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงมากในประชากรไทยมีความสัมพันธ์กับการเกิด genetic variant ของ *APOA5* หรือไม่ หากพบความผิดปกติทางพันธุกรรมจะเป็นองค์ความรู้ใหม่ในกระบวนการค้นหาสาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงในประชากรไทย

## 1.2 คำถามการวิจัย

**คำถามหลัก**

ความผิดปกติทางพันธุกรรมของยีน *APOA5* มีความสัมพันธ์กับระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงมากกว่าหรือเท่ากับ 886 มก./ดล.ในคนไทยสูงกว่าประชากรที่มีระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือดน้อยกว่า 150 มก./ดล.หรือไม่

**คำถามรอง**

ปริมาณโปรตีน apolipoprotein A5 ในผู้ป่วยที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงมากมีความแตกต่างกับผู้ป่วยที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดปกติหรือไม่

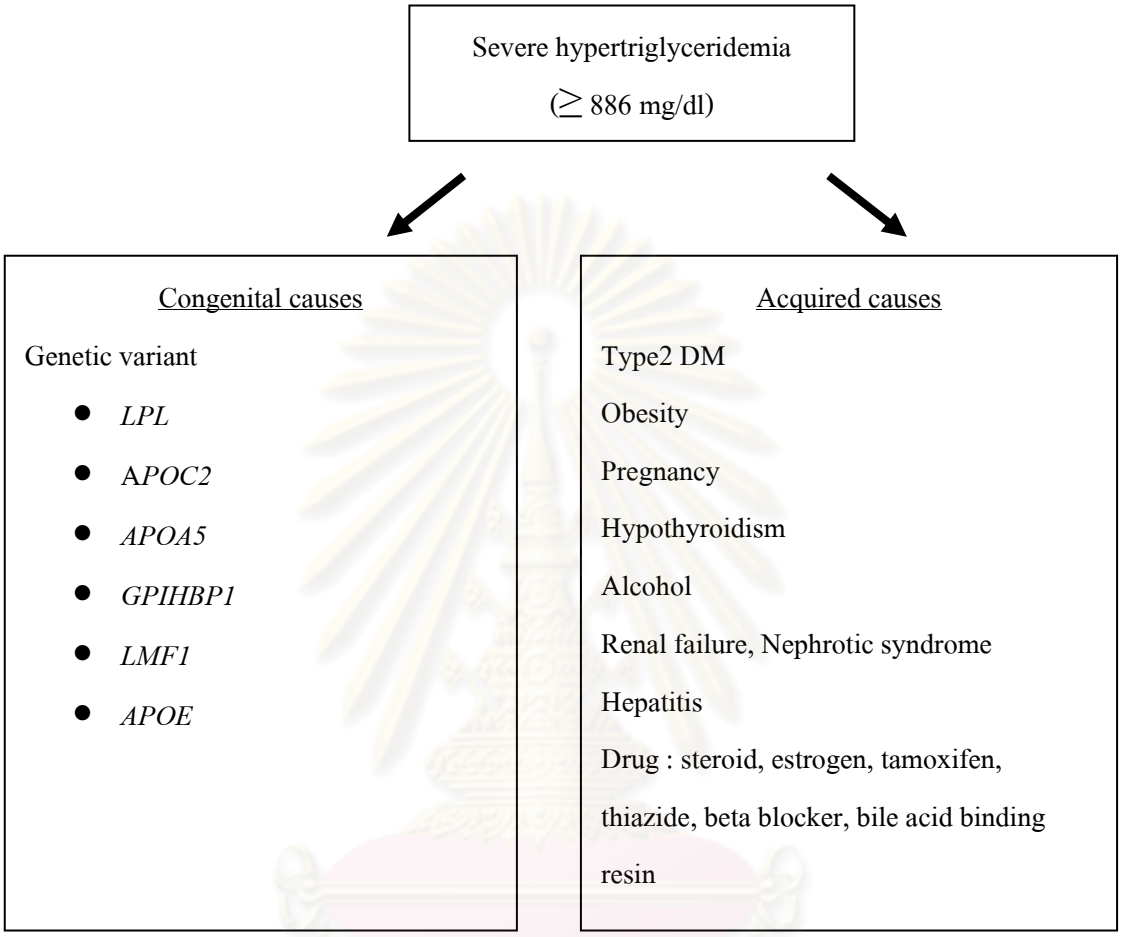
## 1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. ศึกษาพันธุกรรม ของยีน *APOA5* ในคนที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์สูงมากในเลือด
2. ศึกษาเปรียบเทียบปริมาณ apolipoprotein A5 ในคนที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์สูงมากในเลือดกับคนที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดปกติ

## 1.4 สมมติฐาน

ความผิดปกติทางพันธุกรรมของยีน *APOA5* และปริมาณโปรตีน apolipoprotein A5 ที่ลดลงมีความสัมพันธ์กับระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงกว่าหรือเท่ากับ 886 มก./ดล.

**1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual Framework)**




**1.6 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ**

ประชากรที่นำมาเข้าการศึกษาคือ ผู้ป่วยที่คลินิกโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระดับไตรกลีเซอไรด์สูงกว่าหรือเท่ากับ 886 มก./ดล. อย่างน้อย 2 ครั้ง ไม่เป็นโรคหรืออยู่ในภาวะที่แพทย์ผู้วิจัยพิจารณาว่าอาจมีอันตรายถ้าผู้ป่วยเข้าร่วมโครงการวิจัย หรืออาจมีผลรบกวนต่อการเข้าร่วมโครงการวิจัยหรือผลการวิจัย เช่น โรคตับแข็ง หรือ สงสัยว่าเป็นโรคตับแข็ง (cirrhosis) จากประวัติ ตรวจร่างกายหรือผลทางห้องปฏิบัติการ มีข้อห้ามของการให้ heparin เช่น มีประวัติแพ้ยา heparin มีประวัติเลือดออกง่าย มีประวัติโรคเลือดออกง่ายในครอบครัว มีประวัติเกล็ดเลือดต่ำ มีการผ่าตัดใหญ่ภายใน 1 เดือน มีเลือดออกผิดปกติที่ยังไม่ได้รับการรักษาหรือกำลังได้รับยาละลายลิ่มเลือด เป็นต้น

ผู้ป่วยที่ยินยอมในการเข้าร่วมโครงการวิจัย จะทำการเจาะเลือดหลังจากอดอาหารเป็นเวลา 12 ชั่วโมง และได้รับการเจาะเลือด 2 ครั้ง หลังจากที่เจาะครั้งแรกจะฉีด heparin เข้าหลอดเลือดดำ (100 ยูนิตต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม) เพื่อให้ lipoprotein lipase enzyme หลุดออกจากเซลล์บุผนังหลอดเลือดเข้ามาอยู่ในกระแสเลือด โดยเก็บเลือดก่อนและหลังฉีด heparin เข้าหลอดเลือด 15 นาที จากนั้นเจาะเลือดครั้งที่ 2 ปริมาณ 3 ซีซี (0.5 ช้อนชา) เพื่อนำเลือดไปตรวจหาการเกิดความผิดปกติของอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์และใช้ในการศึกษาการทำงานของเอนไซม์ lipoprotein lipase ต่อไปในอนาคต

## 1.7 ปัญหาทางจริยธรรม

คณะผู้วิจัยใช้ตัวอย่างเลือดจากผู้ป่วยและในกลุ่มควบคุมผู้ที่ได้รับการทาบทามให้เข้าร่วมการวิจัยจะได้รับข้อมูลเกี่ยวกับการดำเนินการวิจัยอย่างชัดเจนจากการอธิบายและการอ่านรายละเอียดของวิธีการวิจัย และ หากตกลงยินยอมเข้าร่วมการวิจัย จะต้องลงนามในหนังสือยินยอมเข้าร่วมงานวิจัย ทั้งนี้ผู้เข้าร่วมวิจัยสามารถจะถอนตัวจากการวิจัยเมื่อไรก็ได้ โดยที่ไม่มีผลกระทบใดๆต่อผู้เข้าร่วมการวิจัย และได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมวิจัยของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์แล้ว

## 1.8 ขอบเขตการวิจัย

โครงการวิจัยนี้ ศึกษาความผิดปกติของอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์ในคนไทยที่มีไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง ที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เพื่อประเมินความสัมพันธ์ของของอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์ในคนไทยที่มีไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงมาก

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

# บทที่ 2

## ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

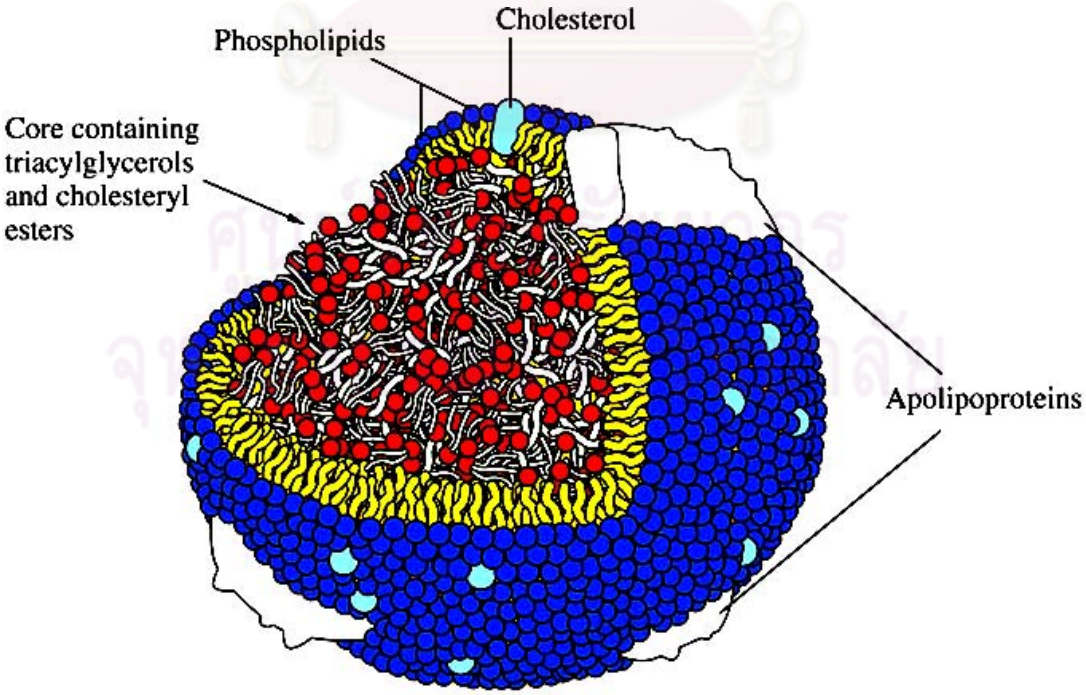
### 1. องค์ประกอบของไขมันในเลือด

ไขมันในเลือดประกอบด้วย ไตรกลีเซอไรด์ คอเลสเตอรอล (free cholesterol และ cholesterol ester) และ phospholipid ไขมันเหล่านี้รวมอยู่กับโปรตีนที่เรียกว่า ไลโปโปรตีน (lipoprotein)

ไลโปโปรตีน มีรูปร่างกลม (spherical particle) ประกอบด้วย

1. ไขมันที่มีคุณสมบัติ hydrophobic ได้แก่ cholesterol ester และ ไตรกลีเซอไรด์ อยู่ตรงกลางเป็นแกน (core)
2. ไขมันที่มีคุณสมบัติ hydrophilic ได้แก่ phospholipid และ free cholesterol อยู่ที่ผิวด้านนอกดังรูปที่ 1
3. โปรตีน ที่เรียกว่า อะโปไลโปโปรตีน

**รูปที่ 1[15] แสดงถึงองค์ประกอบของไขมันในเลือด**



**<u>บทบาทของอะโปไลโปโปรตีน</u>**

1.เป็น cofactor ของเอนไซม์ lipoprotein lipase, lecithin cholesterol acyltransferase (LCAT), hepatic lipase (HL)

2. ทำหน้าที่ขนส่ง lipoprotein ในกระแสเลือด

3. ทำหน้าที่เป็น ligand ในการจับระหว่างตัวรับ (receptor) ของ lipoprotein กับเนื้อเยื่อ

<u>อะโปไลโปโปรตีน ประกอบด้วย [15]</u>

1. Apolipoprotein A ประกอบด้วย

1.1 apolipoprotein A1 ทำหน้าที่เป็นส่วนประกอบของ HDL และเป็น cofactor ของ LCAT และมีบทบาทใน reverse cholesterol transport pathway ถูกสังเคราะห์ที่เซลล์ตับและลำไส้เล็ก

1.2 apolipoprotein A2 ทำหน้าที่ยับยั้ง apolipoprotein E ในการจับกับ receptor ถูกสังเคราะห์ที่เซลล์ตับ

1.3 apolipoprotein A4 ทำหน้าที่ facilitate cholesterol efflux from cell กระตุ้น LCAT, facilitate lipid secretion from intestine ถูกสังเคราะห์ที่ลำไส้เล็ก

1.4 apolipoprotein A5 ทำหน้าที่เป็น cofactor ในการกระตุ้น lipoprotein lipase enzyme ในการสลายไขมัน และยับยั้งการสังเคราะห์ VLDL จากตับ ถูกสังเคราะห์ที่เซลล์ตับ

2. Apolipoprotein B ประกอบด้วย

2.1 apolipoprotein B48 เป็นส่วนประกอบของ chylomicron และ chylomicron remnant ถูกสังเคราะห์ที่ลำไส้เล็ก

2.2 apolipoprotein B100 เป็นส่วนประกอบของ VLDL และ LDL ทำหน้าที่เป็น ligand ในการจับกับ LDL receptor ถูกสังเคราะห์ที่เซลล์ตับ

3. Apolipoprotein C ประกอบด้วย

3.1 apolipoprotein C1 ทำหน้าที่ในการ activate LCAT ถูกสังเคราะห์ที่เซลล์ตับ

3.2 apolipoprotein C2 ทำหน้าที่เป็น cofactor ของ lipoprotein lipase ถูกสังเคราะห์ที่เซลล์ตับ

3.3 apolipoprotein C3 ทำหน้าที่ยับยั้งการทำงานของ lipoprotein lipase ถูกสังเคราะห์ที่เซลล์ตับ

4. Apolipoprotein D ทำหน้าที่ในการ activate LCAT ถูกสังเคราะห์ที่เซลล์ตับ และลำไส้เล็ก

5. Apolipoprotein E ทำหน้าที่เป็น ligand จับกับ LDL receptor และมีบทบาทใน reverse cholesterol transport pathway ถูกสังเคราะห์ที่เซลล์ตับ สมอง ผิวหนัง และม้าม

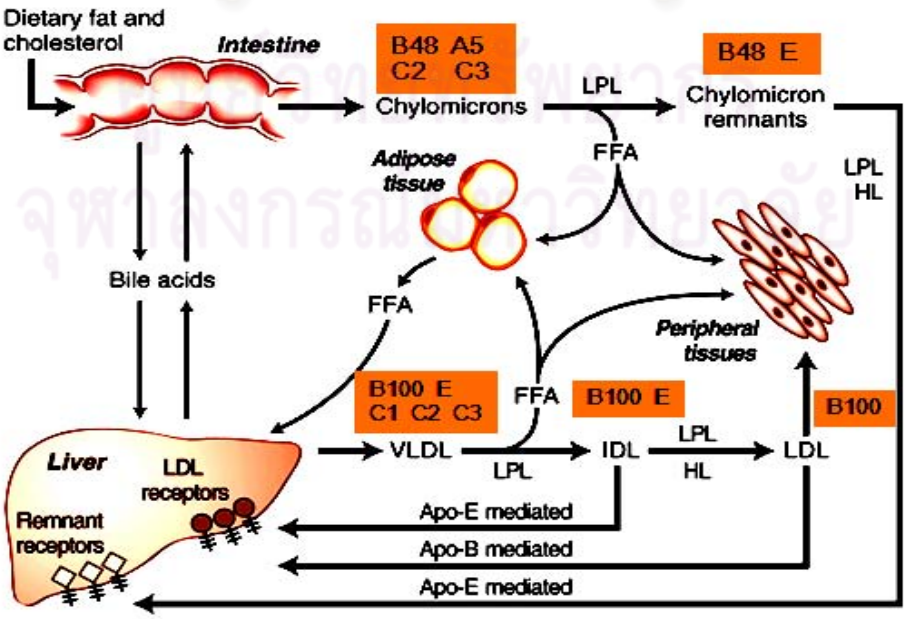
**2. <u>การสังเคราะห์และเมตะบอลิสมของ ไตรกลีเซอไรด์ chylomicron และ VLDL (รูปที่ 2)</u>**

เมตะบอลิสมของไตรกลีเซอไรด์ในร่างกายมีความซับซ้อนและอาศัยการทำงานของเอนไซม์และโปรตีนหลายชนิด ความผิดปกติของโปรตีนหลายๆตัวในกระบวนการต่างๆของเมตะบอลิสมของไตรกลีเซอไรด์ ทำให้ระดับของไตรกลีเซอไรด์ในเลือดเปลี่ยนแปลงไป เนื่องจากไตรกลีเซอไรด์ไม่สามารถละลายน้ำได้จึงรวมตัวอยู่ใน lipoprotein ซึ่ง lipoprotein มีส่วนประกอบที่ไม่ละลายน้ำ (hydrophobic) คือ ไตรกลีเซอไรด์ และ cholesterol ester เป็นแกนกลางล้อมรอบด้วยส่วนที่ละลายน้ำ (hydrophilic) ประกอบด้วย phospholipid, free cholesterol และ apolipoprotein ไตรกลีเซอไรด์ในเลือดอยู่ในรูปของ lipoprotein ชนิด chylomicron และ VLDL (Very low density lipoprotein) เป็นหลัก หลังจากรับประทานอาหารไขมันซึ่งอยู่ในรูปของไตรกลีเซอไรด์และคอเลสเตอรอลจะถูกย่อยและดูดซึมในลำไส้เล็กในสภาพของกรดไขมัน (fatty acid) และคอเลสเตอรอล ภายในเซลล์บุผนังลำไส้เล็ก กรดไขมันถูก reesterified กลายเป็นไตรกลีเซอไรด์และคอเลสเตอรอลถูก esterified เป็น cholesterol ester โดยที่ไขมันเหล่านี้รวมตัวกับ apolipoprotein B 48 เป็น chylomicron ซึ่งส่วนประกอบที่สำคัญคือไตรกลีเซอไรด์ 80-90%และมีการหลั่งเข้าสู่ท่อน้ำเหลืองก่อนที่จะเข้าสู่กระแสโลหิต ไตรกลีเซอไรด์ใน chylomicron ถูกสลาย (hydrolyzed) โดยเอนไซม์ lipoprotein lipase ที่เกาะอยู่ที่ผนัง endothelial cell โดยมี apolipoprotein C2 ทำหน้าที่เป็น cofactor นอกจากนี้ตับสามารถสร้าง lipoprotein จากไตรกลีเซอไรด์และคอเลสเตอรอลออกมาในรูปของ VLDL ซึ่ง VLDL ประกอบด้วยไตรกลีเซอไรด์ 50-60% และคอเลสเตอรอล 20% เมื่ออยู่ในพลาสมา VLDL ถูกเมตะบอไลซ์โดยเอนไซม์ lipoprotein lipase เช่นเดียวกับ chylomicron ดังนั้นไตรกลีเซอไรด์ในเลือดจะถูกลำเลียงในรูปของ chylomicron และ VLDL ซึ่งทั้ง 2 ชนิดจำเป็นต้องอาศัยเอนไซม์ lipoprotein lipase และ apolipoprotein C2 ในการเมตะบอไลซ์ไตรกลีเซอไรด์ [16, 17]

Chylomicron เป็น lipoprotein ที่มีขนาดใหญ่ที่สุด แต่มีความหนาแน่นน้อยที่สุด สร้างจากเซลล์บุทางเดินอาหาร ( intestinal mucosa cell ) และทำหน้าที่ขนส่งไตรกลีเซอไรด์ที่มาจากอาหารไปยังเนื้อเยื่อต่างๆ ผิวชั้นนอกของ chylomicron ประกอบด้วย phospholipid, esterified cholesterol, apolipoprotein B48, apolipoprotein A1, apolipoprotein A2, apolipoprotein A5, apolipoprotein C2, apolipoprotein C3 เข้าสู่กระแสเลือดโดยผ่าน thoracic duct เมื่อ chylomicron ผ่านไปสู่ extrahepatic tissue พบว่าไตรกลีเซอไรด์ใน chylomicron จะถูกสลาย (hydrolyzed) ด้วย lipoprotein lipase ที่อยู่บริเวณ endothelium ของ capillaries โดยมี apolipoprotein C2 ทำหน้าที่เป็น cofactor การสลายไตรกลีเซอไรด์ ทำให้ได้กรดไขมันอิสระสำหรับใช้เก็บสะสมไว้ในเนื้อเยื่อไขมัน จากนั้น chylomicron จะเปลี่ยนเป็น chylomicron remnant ซึ่งจะถูกนำกลับเข้าสู่เซลล์ตับโดยใช้ apolipoprotein E จับกับ LDL receptor หรือ LDL receptor related protein ที่อยู่บริเวณผิวของเซลล์ตับ

VLDL เป็น lipoprotein ที่สร้างจากตับ ทำหน้าที่ขนส่งไตรกลีเซอไรด์ที่สร้างจากตับไปสู่เนื้อเยื่อส่วนปลาย และเมื่อ VLDL ผ่านไปยังเนื้อเยื่อ ไตรกลีเซอไรด์ที่อยู่ใน VLDL จะถูกสลาย ( hydrolyzed ) ด้วย lipoprotein lipase คล้ายคลึงกับการสลาย chylomicrons ทำให้ VLDL แปรสภาพเป็น IDL ซึ่งส่วนหนึ่งจะถูกนำกลับเข้าเซลล์ตับโดยใช้ apolipoprotein B100 และ apolipoprotein E จับกับ LDL receptor หรือ LDL receptor related protein ที่อยู่บริเวณผิวของเซลล์ตับ แต่ IDL อีกส่วนหนึ่งจะถูกสลายต่อด้วย lipoprotein lipase และ hepatic lipase ทำให้ IDL แปรสภาพไปเป็น LDL

**รูปที่ 2 [15] แสดงการสังเคราะห์และเมตาบอลิสมของไตรกลีเซอไรด์ chylomicron และ VLDL**



### 3. สาเหตุของไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง

1. ปัจจัยทางพันธุกรรมที่เป็นสาเหตุของไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง [16] ได้แก่

1.1 การเกิดการกลายพันธุ์ของ lipoprotein lipase enzyme และ apolipoprotein C2 ซึ่งทำหน้าที่เป็น cofactor ของเอนไซม์ lipoprotein lipase

1.2 การเกิดการกลายพันธุ์ของ GPIHBP (Glycosyl-phosphadityl inositol-anchored HDL-binding protein) [18] ซึ่งเป็น endothelial cell surface glycoprotein ทำหน้าที่จับกับ lipoprotein lipase enzyme ทำให้มีการย่อยสลายของไขมันต่อไป

1.3 LMF1 (lipase maturation factor 1)

1.4 อื่นๆ เช่น APOE (apolipoprotein E) เป็นต้น

2. ปัจจัยทางสิ่งแวดล้อม (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 แสดงถึงปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมที่มีเป็นสาเหตุของไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง

| สาเหตุของไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงจากปัจจัยทางสิ่งแวดล้อม |
|---|
| Endocrine disorder |
| • Diabetes mellitus |
| • Hypothyroidism |
| Pregnancy |
| Nutritional |
| • Obesity |
| • Alcohol excess |
| Renal |
| • Nephrotic syndrome |
| • Chronic renal failure |
| Hepatic disease |
| • Cholestasis |
| • Hepatocellular dysfunction |
| Drugs |

| |
|---|
| • Steroid |
| • Thiazide diuretics |
| • Protease inhibitor |
| • Other |

**4. <u>ภาวะแทรกซ้อนของระดับไตรกลีเซอไรด์ที่สูงมาก</u>**

ภาวะไตรกลีเซอไรด์สูงมาก คือระดับของไตรกลีเซอไรด์ในระหว่างที่อดอาหารมีค่ามากกว่า 886 มก./ดล. (10 mmol/L) [5] เป็นปัจจัยเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะตับอ่อนอักเสบ [1] โดยพบว่าภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงเป็นสาเหตุของภาวะตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน 1% - 7% กลไกของภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงที่เป็นสาเหตุของตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันยังไม่เป็นที่ทราบชัดเจน แต่เชื่อว่าเกิดจากระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงจาก pancreatic lipase สลายไตรกลีเซอไรด์ได้เป็น กรดไขมันอิสระ (free fatty acid) มากขึ้น ซึ่งพบว่า pro inflammatory mediator และ free radicals ที่ปล่อยจาก non esterified free fatty acid ที่ได้มาจากการย่อยสลายของ chylomicron ทำให้ acinar cells injury และ microvascular ของ pancreas ถูกทำลาย ในสภาวะแวดล้อมที่เป็นกรด ทำให้เกิด free fatty acid toxicity ต่อ pancreatic cell และ เกิดภาวะ hyperviscosity ต่อ pancreatic capillary จึงทำให้เกิดภาวะ ischemia จึงทำให้ตับอ่อนเกิดการอักเสบ บวมและ necrosis ในที่สุด นอกจากนี้เนื่อง chylomicron มีอนุภาคของไขมันที่มีขนาดใหญ่จึงทำให้การไหลเวียนของหลอดเลือดฝอย (capillary beds) ที่ตับอ่อนผิดปกติ ทำให้มีเลือดไปเลี้ยงตับอ่อนลดลงจึงเกิด ischemia ในที่สุด [19] นอกจากนี้จากการศึกษาของ Neil และคณะ [2] ภาวะ ischemia ภาวะตับอ่อนอักเสบจากระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงพบว่ามีความรุนแรงและมีภาวะแทรกซ้อนจากภาวะตับอ่อนอักเสบมากกว่าจากสาเหตุอื่น [6, 20] และระดับไตรกลีเซอไรด์ที่น้อยกว่า 500 มก./ดล. จะลดโอกาสเกิดภาวะตับอ่อนอักเสบ [20]

นอกจากนี้ระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงยังเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด พบว่าระดับของไตรกลีเซอไรด์ในเลือดยังมีความสัมพันธ์กับอัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด [21] และมีความสัมพันธ์ปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ เช่น เบาหวาน, metabolic syndrome, ภาวะอ้วน, proinflammatory และ prothrombotic marker พบว่าระดับของไตรกลีเซอไรด์ที่มากกว่า 440 มก./ดล. ถึงแม้ไม่มีโรคเบาหวานก็ยังเพิ่มอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด

### 5. <u>อะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์ (Apolipoprotein A5)</u>

apolipoprotein A5 เป็น apolipoprotein ที่ค้นพบใหม่ว่ามีความสำคัญในเมตะบอลิสมของไตรกลีเซอไรด์ ยีนของ *APOA5* อยู่บน APOA1/C3/A4 gene cluster อยู่บนโครโมโซม 11q23 ประกอบด้วย 3 intron และ 4 exon ดังแสดงในรูปที่ 3 โปรตีนประกอบด้วย 366 amino acid และมีมวลโมเลกุล 39 กิโลดาลตัน apolipoprotein A5 สร้างจากตับในปริมาณที่น้อยมาก ในคนที่มีระดับไขมันปกติค่ามีค่าของ apolipoprotein A5 114-258 นก./มล. [22]โดยพบว่ามีปริมาณน้อยกว่า apolipoprotein B 1,000 เท่า และน้อยกว่า apolipoprotein A-I 10,000 เท่า จากข้อมูลในสัตว์ทดลองพบว่าหนูที่ knockout *APOA5* พบว่าปริมาณของ apolipoprotein A5 จะมีค่าแปรผกผันกับระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือด แต่พบว่าผลการศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณ apolipoprotein A5 กับระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดในคนมีความแตกต่างจากในหนูโดยพบว่ามีหลายการศึกษาที่พบว่าระดับของ apolipoprotein A5 สูงขึ้นสัมพันธ์กับระดับไตรกลีเซอไรด์ที่เพิ่มขึ้น[23-26]

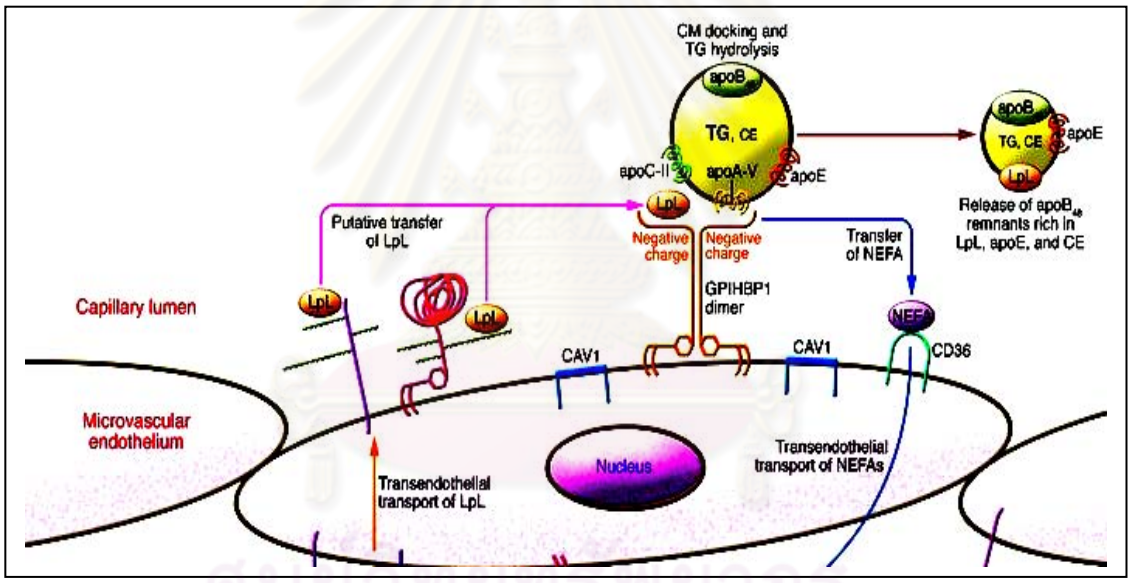
**รูปที่ 3 [8] แสดงถึงยีนอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์ (*APOA5*)**

Apolipoprotein A5 ถูกค้นพบครั้งแรกในปี พ.ศ.2544 จากการศึกษาของ van der Vliet และคณะ [27] ค้นพบ apolipoprotein A5 จากการศึกษาในหนูถึงปัจจัยที่มีผลต่อ liver regeneration พบว่าหลังจากตัดตับออกบางส่วนมีปริมาณ apolipoprotein A5 เพิ่มขึ้นและมีการค้นพบในเวลาเดียวกันจากการศึกษาของ Pennachio และคณะ [28] ทำการศึกษาเปรียบเทียบ genomic DNA sequences ของคนเปรียบเทียบกับในหนูพบว่า *APOA5* gene อยู่บน *APOA1/C3/A4* gene cluster บนโครโมโซม 11q23c และทำการศึกษา function ของ apolipoprotein A5 พบว่าหนูที่มีการแสดงออก (overexpressed) ของ *APOA5* ระดับไตรกลีเซอไรด์ลดลง 70 %เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม และหนูที่ knock out *APOA5* จะมีระดับไตรกลีเซอไรด์สูงกว่ากลุ่มควบคุม 4 เท่า

Apolipoprotein A5 ลดระดับไตรกลีเซอไรด์ โดยทำหน้าที่ยับยั้งการสร้าง VLDL จากตับ [29, 30] และกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ lipoprotein lipase [31] ดังแสดงในรูปที่ 4 ดังนั้นถ้ามีความผิดปกติของ apolipoprotein A5 ส่งผลให้การทำงานของเอนไซม์ lipoprotein lipase ผิดปกติไปจึงทำให้ระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงขึ้น

**รูปที่4 [32] แสดงบทบาทของ apolipoprotein A5 ต่อเมตะบอลิสมของไตรกลีเซอไรด์**

ไตรกลีเซอไรด์ที่อยู่ในรูป VLDL ถูกเมตะบอไลซ์โดยเอนไซม์ lipoprotein lipase ซึ่ง lipoprotein lipase จับกับ GPIHBP1 บนผนังหลอดเลือด โดย GPIHBP1 จะสามารถจับกับทั้ง lipoprotein lipase และ apolipoprotein A5 ที่อยู่บน chylomicron และย่อยสลายไขมันได้เป็น chylomicron remnant




## 6. Genetic variants ของ *APOA5* ที่พบว่ามีความสัมพันธ์กับระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง

1. c.-1131T>C

มีการเปลี่ยนลำดับนิวคลีโอไทด์ใน promoter ตำแหน่งที่ 1131 จาก thymine ไปเป็น cytosine พบว่ามีความสัมพันธ์กับระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง จากการศึกษาของ Henneman และคณะ [33] ในปี พ.ศ. 2550 ทำการศึกษา genetic variants ของ *APOA5* ในประเทศเนเธอร์แลนด์ พบว่าประชากรมีระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงมาก (ระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดเฉลี่ย 1267±1223 มก./

ดล.) พบ c.-1131T>C 23.5 % ในขณะที่ประชากรกลุ่มที่ระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดปกติพบ c.-1131T>C 5.9 % และในปี พ.ศ. 2551 Wang และคณะ [34] พบ c.–1131T>C เพิ่มขึ้น 2 เท่า ในประชากรยุโรปที่มีระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ 522.74 – 1,196 มก./ดล.เมื่อเทียบกับประชากรที่มีระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือดปกติ

2. c.-3A>G

ในตำแหน่งของ kozak sequence บน exon 2 มีการเปลี่ยนลำดับนิวคลีโอไทด์ในลำดับที่ 3 ก่อน start codon จาก adenine เป็น guanine

พบว่ามีความสัมพันธ์กับระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง จากการศึกษาของ Wright และคณะ[35] ในปีพ.ศ. 2549 ทำการศึกษาประชากรในประเทศไอร์แลนด์เหนือ พบ c.-3A>G เพิ่มขึ้น 3.23 เท่า ในกลุ่มประชากรที่มีระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือดมากกว่า 797 มก./ดล.เมื่อเทียบกับประชากรที่มีระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือดปกติ และการศึกษาของ Wang และคณะในปีพ.ศ. 2551 [34, 36] ทำการศึกษาประชากรในยุโรปพบ c.-3A>G เพิ่มขึ้น 2.98 เท่า ในกลุ่มประชากรที่มีระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือดเฉลี่ย 337 มก./ดล.เมื่อเทียบกับประชากรที่มีระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือดเฉลี่ย 160 มก./ดล. และพบ c.-3A>G เพิ่มขึ้น 7.79 เท่า ในกลุ่มประชากรที่มีระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือดมากกว่า 886 มก./ดล.

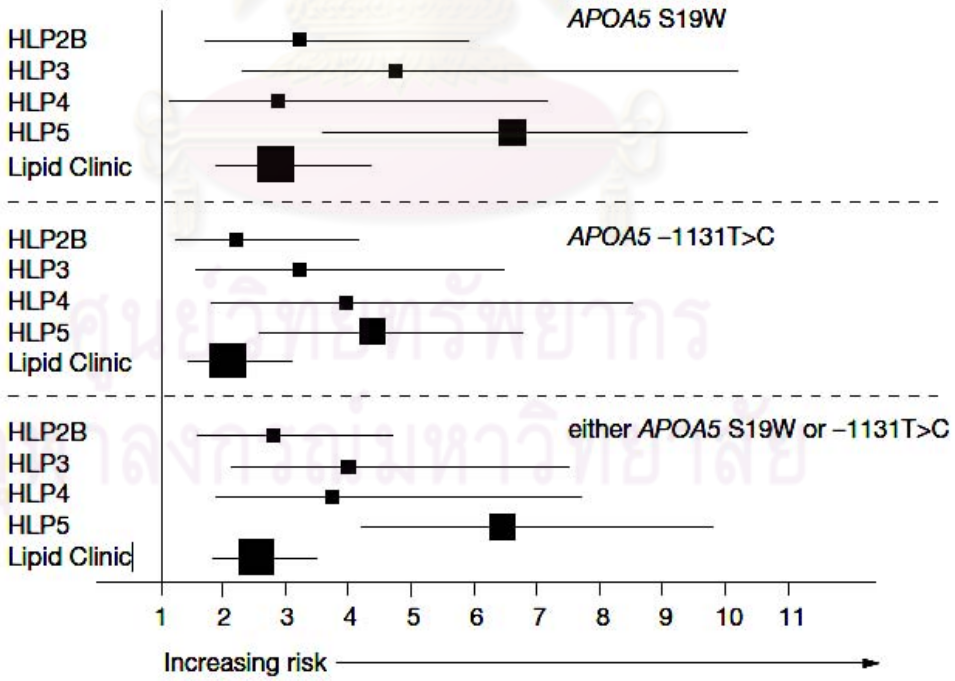
3. c.56C>G

เป็นการกลายพันธุ์แบบ missense mutation ที่ exon 3 คือมีการเปลี่ยนลำดับนิวคลีโอไทด์จาก cytosine เป็น guanine ที่ตำแหน่ง 56 ส่งผลทำให้มีการเปลี่ยนลำดับกรดอะมิโนจาก serine เป็น tryptophan (Ser19Trp หรือ p.S19W) ที่ตำแหน่ง 19

พบว่ามีความสัมพันธ์กับระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง จากการศึกษาของ Wright และคณะ[35] ในปีพ.ศ. 2549 ทำการศึกษาประชากรในประเทศไอร์แลนด์เหนือ พบ c.56C>G เพิ่มขึ้น 4.49 เท่า ในกลุ่มประชากรที่มีระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือดมากกว่า 797 มก./ดล.เมื่อเทียบกับประชากรที่มีระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือดปกติ ต่อมาในปีพ.ศ.2551 Wright และคณะ [36] ทำการศึกษาประชากรในประเทศแคนาดาพบ c.56C>G เพิ่มขึ้น 7.79 เท่า ในกลุ่มประชากรที่มีระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือดมากกว่า 886 มก./ดล.เมื่อเทียบกับประชากรที่มีระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือดปกติ เช่นเดียวกับการศึกษาของ Wang และคณะ [37] ทำการศึกษาในประเทศแคนาดา ศึกษาความผิดปกติทางพันธุกรรมของผู้ป่วยที่ระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงมากคือ มากกว่า 886 มก./ดล. (10 mmol/L) ทั้งหมด 110 ราย พบว่ามีความผิดปกติทางพันธุกรรมของ lipoprotein lipase 10% (OR 52, 95% CI 8.6 to 319) และมี ความผิดปกติทางพันธุกรรม *APOA5* แบบ p.S19W 41.8%

( OR 7.4, 95% CI 4.5 to 12.0) โดย Wang และคณะได้ทำการศึกษาต่อมา [36] ในผู้ป่วยที่ระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงมาก 132 ราย พบว่า ความผิดปกติทางพันธุกรรม *APOA5* ชนิด p.S19W 28% เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม 6% ซึ่งมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P < 0.0001) และ c.–1131T>C 27.3% เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม 9.7% ซึ่งมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน (P < 0.0001) สอดคล้องกับการศึกษาของ Wang และคณะ [34] ต่อมาได้ทำการศึกษาประชากรที่มีระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ 522.74 – 1,196 มก./ดล. พบว่ามีความสัมพันธ์กับความผิดปกติทางพันธุกรรม ชนิด p.S19W OR 2.98 ( 95% CI 1.93 – 4.60 ) c.–1131T>C OR 2.01 ( 95% CI 1.38 – 2.95 ) และความผิดปกติทางพันธุกรรมทั้ง p.S19W และ c.–1131T>C OR 2.58 % ( 95% CI 1.89 – 3.52 )ดังแสดงในรูปที่ 5 และแบ่งระดับไตรกลีเซอไรด์เป็น 4 ควอไทล์ พบว่ามีระดับไตรกลีเซอไรด์ที่ควอไทล์ 1, 2, 3 และ 4 มีความสัมพันธ์กับความผิดปกติทางพันธุกรรม ชนิด p.S19W 6.2 %, 7 %, 10.3 % และ 16.2 % ตามลำดับ มีความสัมพันธ์กับความผิดปกติทางพันธุกรรม ชนิด c.–1131T>C 11.8 %, 13.4 %, 20 % และ 30.5 % ตามลำดับ ดังแสดงในรูปที่ 6

**รูปที่ 5 [34] แสดงถึงค่า odds ratios ( สัญลักษณ์สี่เหลี่ยม ) และ 95 % CI ( สัญลักษณ์เส้นทึบ ) ของความผิดปกติทางพันธุกรรม ชนิด p.S19W และ c.–1131T>C**

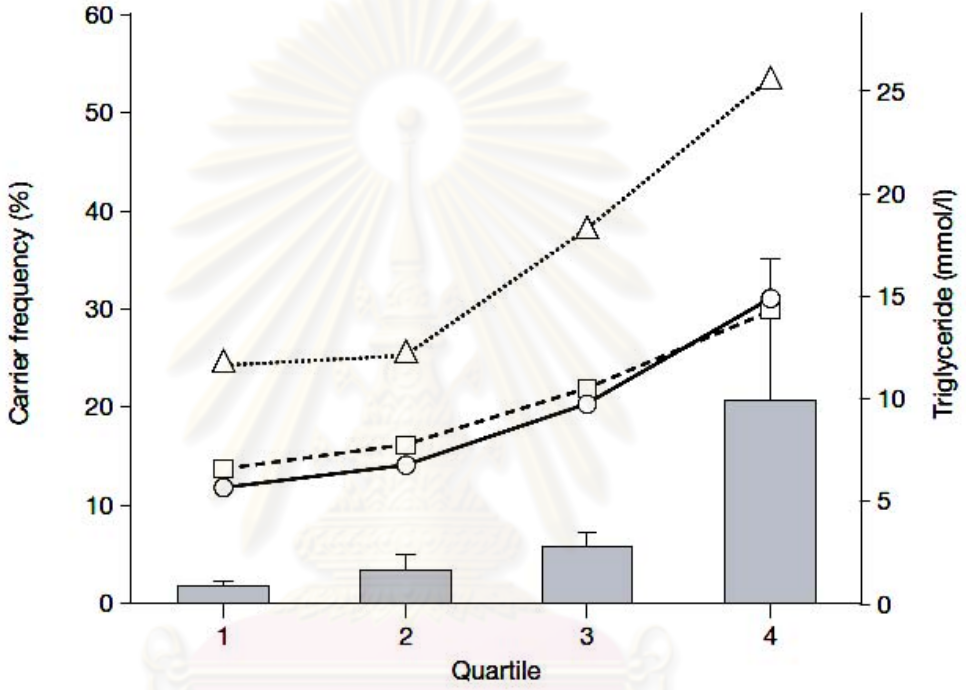


**รูปที่ 6 [34] แผนภูมิแท่ง Histogram แสดงความสัมพันธ์ระหว่างความผิดปกติทางพันธุกรรม p.S19W และ c.-1131 T>C กับระดับของไตรกลีเซอไรด์**

สัญลักษณ์วงกลม แสดงถึง ความผิดปกติทางพันธุกรรมชนิด p.S19W

สัญลักษณ์สี่เหลี่ยม แสดงถึง ความผิดปกติทางพันธุกรรมชนิด c.–1131T>C

สัญลักษณ์สามเหลี่ยม แสดงถึง ความผิดปกติทางพันธุกรรมทั้ง 2 ชนิด




4. c.553G>T

เป็นการกลายพันธุ์แบบ missense mutation ที่ exon 4 คือมีการเปลี่ยนลำดับนิวคลีโอไทด์จาก guanine เป็น thymine ที่ตำแหน่ง 553 ส่งผลทำให้มีการเปลี่ยนลำดับกรดอะมิโนจาก Glycine เป็น Cysteine (Gly185Cys) ที่ตำแหน่ง 185

พบว่ามีความสัมพันธ์กับระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงจากการศึกษาของ Kao และคณะ [13] ทำการศึกษาในประชากรจีนที่มีระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือดมากกว่า 400 มก./ดล.ในปี พ.ศ.2547 พบว่ามีความสัมพันธ์กับความผิดปกติทางพันธุกรรมของ *APOA5* c.553G>T 11.73 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดปกติ เช่นเดียวกับการศึกษาของ Pullinger และคณะ [14] ทำการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกา ศึกษาประชากรที่อาศัยอยู่ในแคลิฟอร์เนีย 300 รายพบว่าประชากรจีนที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์สูงกว่า 150 มก./ดล. การเกิดความผิดปกติทางพันธุกรรม *APOA5* c.553G>T สูงเป็น 4 เท่าคิดเป็น15.1% เทียบกับกลุ่มประชากรที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์ต่ำกว่า

150 มก./ดล. คิดเป็น 3.7% ซึ่งมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.0001$) โดยพบว่า T allele พบสูงมากในเพศชายเมื่อเทียบกับเพศหญิงคิดเป็น 5.5 เท่าและ 2.6 เท่าตามลำดับเช่นเดียวกับประชากรเชื้อชาติอื่นที่อาศัยอยู่ในแคลิฟอร์เนีย พบ T allele สูงสุดในประชากรญี่ปุ่นและต่ำที่สุดในประชากรเอเชียตะวันออกเฉียงใต้

5. c.415C>T

เป็นการกลายพันธุ์แบบ nonsense mutation ที่ exon 4 คือมีการเปลี่ยนลำดับนิวคลีโอไทด์จาก cytosine เป็น thymine ที่ตำแหน่ง 415 ส่งผลทำให้มีการเปลี่ยนลำดับกรดอะมิโนจาก Glutamine เป็น stop codon ที่ตำแหน่ง 139 (Q139X)

พบว่ามีความสัมพันธ์กับระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงมากจากการศึกษาของ Marcais และคณะ [12] ทำการศึกษาในประเทศฝรั่งเศส พบผู้ป่วยที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงมากจาก 2 ครอบครัว ผู้ป่วยรายที่ 1 ผู้ป่วยชายผิวขาว อายุ 63 ปีมีระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือด 1949 มก./ดล. โดยมีโรคประจำตัวเป็นเบาหวานซึ่งคุมได้ดีและไม่มีปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมที่เป็นสาเหตุของระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง ไม่มีประวัติเป็นโรคตับอ่อนอักเสบหรือโรคหลอดเลือดหัวใจมาก่อน และตอบสนองต่อการรักษาด้วยการคุมอาหารหรือยาลดระดับไขมันไม่ดี นอกจากนี้ยังพบว่าสามารถถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ vertical transmission โดยพบว่ามีความผิดปกติทางพันธุกรรม apolipoprotein A5 – Q139X และไม่พบว่ามีความผิดปกติทางพันธุกรรมของ *LPL* และ *APOC2* และผู้ป่วยรายที่ 2 ผู้ป่วยหญิงผิวขาว อายุ 54 ปีมีระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือด 6024 มก./ดล. โดยมีโรคประจำตัวเป็นเบาหวานซึ่งคุมได้ดี ความดันโลหิตสูงและไม่มีปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมที่เป็นสาเหตุของระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงเช่นกัน พบความผิดปกติทางพันธุกรรม *APOA5* – Q139X เช่นกัน

6. c.443C>T

เป็นการกลายพันธุ์แบบ nonsense mutation ที่ exon 4 คือมีการเปลี่ยนลำดับนิวคลีโอไทด์จาก cytosine เป็น thymine ที่ตำแหน่ง 443 ส่งผลทำให้มีการเปลี่ยนลำดับกรดอะมิโนจาก Glutamine เป็น stop codon ที่ตำแหน่ง 148 (Q148X) พบในผู้ป่วยที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงจากการศึกษาของ Oliva และคณะ [11] ทำการศึกษาในประเทศอิตาลี พบว่าในเด็กชายอายุ 9 ปี มีประวัติบิดามารดาแต่งงานในครอบครัวและเกิดตับอ่อนอักเสบเป็นๆหายๆ พบว่ามีระดับไตรกลีเซอไรด์สูงมาก โดยระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดมากกว่า 4,430 มก./ดล. (50 mmol/l) โดยไม่พบความผิดปกติทางพันธุกรรมของทั้ง lipoprotein lipase และ apolipoprotein C2 แต่พบความผิดปกติทางพันธุกรรมของ apolipoprotein A5 โดยมีการเปลี่ยนแปลงตำแหน่ง nucleotide จาก CAG เป็น TAG (c.433 C>T,

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Q145X) ทำให้หยุดการสังเคราะห์ของ nucleotide (nonsense mutation) จากนั้นได้ศึกษาความผิดปกติทางพันธุกรรมของ apolipoprotein A5 ของสมาชิกในครอบครัวทั้งหมด 14 ราย พบว่าเป็น carrier ของ c.433C>T 10 ราย มีค่าเฉลี่ยระดับไตรกลีเซอไรด์ 101-301 มก./ดล.(2.27±1.13 mmol/l) ซึ่งสูงกว่าสมาชิกในครอบครัวที่ไม่ได้เป็น carrier ที่มีค่าเฉลี่ยระดับไตรกลีเซอไรด์ 42-205 มก./ดล. (1.74±1.26 mmol/l) แต่ไม่พบความแตกต่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

7. c.289C>T

เป็นการกลายพันธุ์แบบ nonsense mutation ที่ exon 4 คือมีการเปลี่ยนลำดับนิวคลีโอไทด์จาก cytosine เป็น thymine ที่ตำแหน่ง 289 ส่งผลทำให้มีการเปลี่ยนลำดับกรดอะมิโนจาก Glutamine เป็น stop codon ที่ตำแหน่ง 148 (Q97X) พบว่ามีความสัมพันธ์กับระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงจากการศึกษาของ Charriere และคณะ [38] ศึกษาประชากรในประเทศฝรั่งเศสที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงมากกว่า 1,329 มก./ดล. 286 รายโดยที่ไม่พบว่ามีความผิดปกติทางพันธุกรรมของ *LPL* และ *APOC2* แต่พบว่ามีความผิดปกติทางพันธุกรรม apolipoprotein A5 – c.289C>T ในผู้ป่วย 4 ราย

**ตารางที่ 2 แสดง odd ratio ของ genetic variants *APOA5* gene ในประชากรที่มีระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์สูง**

| Study | ระดับไตรกลีเซอไรด์ (มก./ดล.) | | Genetic variants *APOA5* | Odd ratio | *p*-value |
|---|---|---|---|---|---|
| ประชากรคอเคเซียน | | | | | |
| Wright,2006 [35] | 433 | <177 | c.56C>G<br>c.-3A>G | 4.49<br>3.23 | <0.001<br><0.001 |
| Wang,2007 [37] | ≥886 | 129 | c.56C>G | 5.5 | <0.0001 |
| Wang,2008 [34] | 337 | 160 | c.56C>G<br>c.-1131T>C | 2.98<br>2.01 | <0.0001<br><0.0001 |
| Wang,2008 [36] | ≥886 | 106 | c.56C>G<br>c.-1131T>C | 7.79<br>5.56 | <0.0001<br><0.0001 |
| ประชากรเอเชีย | | | | | |
| Kao 2003 [13] | >400 | 93 | c.553G>T | 11.73 | <0.0001 |
| Pullinger 2008 [14] | >150 | <150 | c.553G>T | 4.45 | <0.001 |

**7. <u>ความสัมพันธ์ระหว่าง apolipoprotein A5 variants กับโรคหัวใจและหลอดเลือด</u>**

การศึกษาในคนเกี่ยวกับความผิดปกติทางพันธุกรรมของ apolipoprotein A5 กับโรคหัวใจและหลอดเลือด ได้แก่

1. จากการศึกษา meta analysis ในปี พ.ศ. 2553 [39] ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างความผิดปกติทางพันธุกรรม APOA5 c.-1131T>C กับการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ทำการศึกษาในประชากรที่มีโรคหัวใจและหลอดเลือด 20,842 ราย เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม 35,206 ราย ผลการศึกษาพบว่า ความผิดปกติทางพันธุกรรม APOA5 c.-1131T>C มีความสัมพันธ์กับระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดที่สูงขึ้น และเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด (Odd ratio 1.18)

2.Vaessen และคณะ [25] ทำการศึกษาประชากรในประเทศแถบยุโรป ศึกษาถึงความสัมพันธ์ของความผิดปกติทางพันธุกรรมของ apolipoprotein A5 กับการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ประชากรที่เข้าร่วมการศึกษา 1,034 ราย โดยประชากรทั้ง 2 กลุ่มมีระดับของ apolipoprotein A5 เท่าๆกัน โดยที่กลุ่ม case จะมีระดับไตรกลีเซอไรด์สูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ 168.3 มก./ดล. เทียบกับ 150.6 มก./ดล. ผลการศึกษาพบว่า ความผิดปกติทางพันธุกรรมของ *APOA5* ที่ตำแหน่ง c.-1131T>C เพิ่มปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด

3. จากการศึกษา genetic variants ของ *APOA5* ในประชากรจาก Framingham offspring study 2,273 คน ศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่าง apolipoprotein A5 กับ การหนาตัวของหลอดเลือด carotid artery ในชั้น intima media พบว่าความหนาของชั้น intima media ของ carotid artery ซึ่งเป็นการวัดเพื่อประเมินภาวะ atherosclerosis ซึ่งพบว่าความหนาของชั้น intima media ของ carotid artery เพิ่มขึ้นสัมพันธ์กับความผิดปกติทางพันธุกรรมของ *APOA5* c.56C>G และ c.-1131T>C, c.-3A>G, c.162-43A>G และ c.1259T>C มีความสัมพันธ์กับความหนาของชั้น intima media ของ carotid artery อย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่ดัชนีมวลกาย (body mass index) $\geq$ 30 กิโลกรัมต่อตารางเมตร[40]

**8. <u>ความสัมพันธ์ระหว่าง apolipoprotein A5 variants กับระดับไตรกลีเซอไรด์สูงในคนที่มีการติดเชื้อเอชไอวี</u>**

จากการศึกษาของ Arnedo [41] และ Guardiola [42] และคณะ พบว่าความผิดปกติทางพันธุกรรมของ *APOA5* ที่ตำแหน่ง c.–1331T>C มีความสัมพันธ์กับระดับไตรกลีเซอไรด์ที่เพิ่มขึ้น โดยพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่มีการใช้ยาต้านไวรัสชนิด protease inhibitor โดยเฉพาะยา Ritonavir มีความสัมพันธ์กับระดับไตรกลีเซอไรด์ที่สูงขึ้น ถึงแม้ว่าการศึกษาทั้ง 2 จะมี power ในการพบถึงความแตกต่างทางสถิติอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ แต่แสดงถึงความเป็นไปได้ว่าความผิดปกติทางพันธุกรรมของ *APOA5* อาจเป็นปัจจัยเสี่ยงของไขมันในเลือดสูงหลังจากได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส

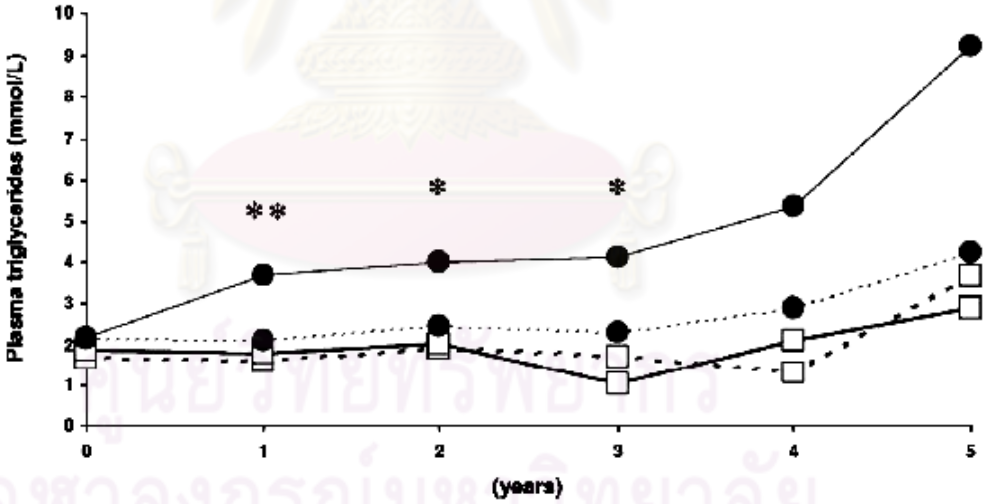
**รูปที่ 7 [42] แสดงถึงการเปลี่ยนแปลงของระดับไตรกลีเซอไรด์ก่อนและหลังจากได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสกลุ่ม Protease inhibitor**

สัญลักษณ์ เส้นทึบ แสดงถึง carrier ของ APOA5 c.–1331T>C allele

เส้นประ แสดงถึง wild type allele

วงกลมทึบ แสดงถึง กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา Protease inhibitor

สี่เหลี่ยม แสดงถึง กลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยยา Protease inhibitor



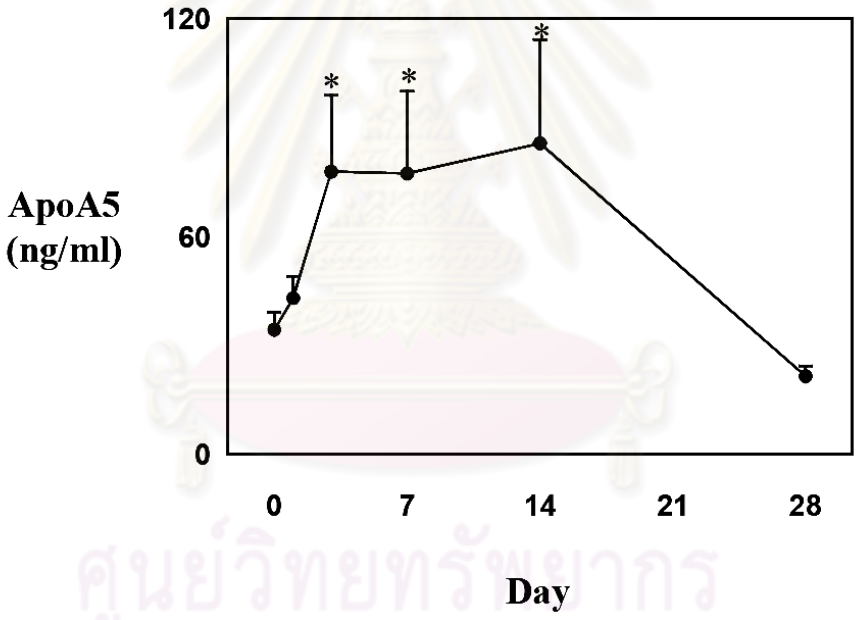

## 9. ปัจจัยที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของ apolipoprotein A5

1. ยา fenofibrate ออกฤทธิ์กระตุ้น peroxisome proliferative activated receptor α ซึ่งเป็น nuclear transcription factor มีผลเพิ่มการสร้าง fatty acid transporter protein และเพิ่มกระบวนการ fatty acid oxidation และเพิ่มการทำงานของ lipoprotein lipase enzyme นอกจากนี้ fenofibrate เพิ่ม

ปริมาณ ( up regulation ) การแสดงออกของ mRNA ของ apolipoprotein A5 ผ่านทางการจับกันระหว่าง peroxisome proliferative activated receptor α กับ retinoid X receptor

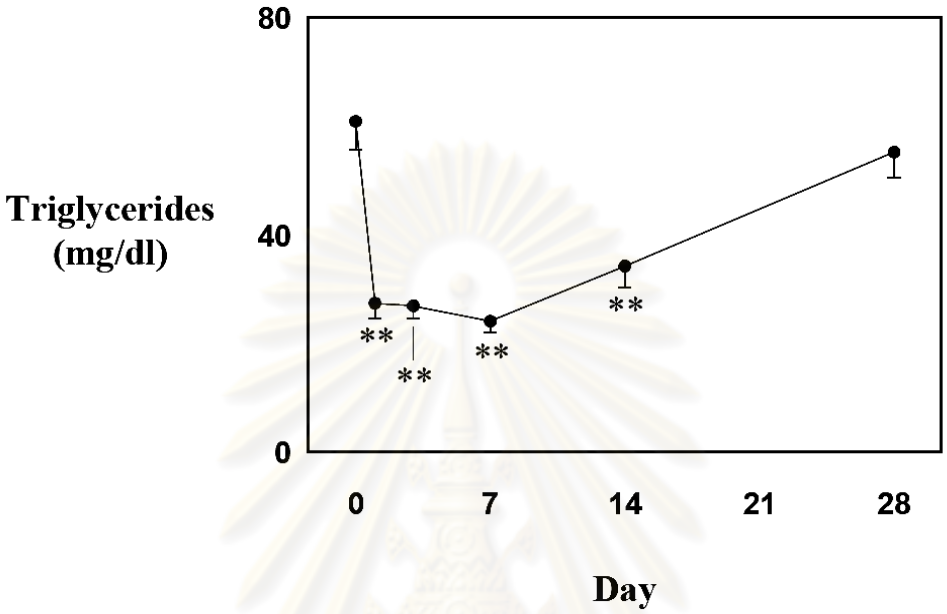
จากการศึกษาในสัตว์ทดลองโดยทำการศึกษาในลิง [43] ศึกษาการเปลี่ยนแปลงของระดับของ apolipoprotein A5 หลังจากให้ยา PPAR α agonist พบว่าหลังจากให้ยา PPAR α agonist ระดับของ apolipoprotein A5 เพิ่มขึ้น 2 เท่า และระดับของไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือดลดลง 50 % และหลังจากหยุดให้ยาพบว่าระดับของ apolipoprotein A5 กลับลงมาในระดับเดิม ดังรูปที่ 8 และ 9

**รูปที่ 8 [43] แสดงถึงระดับของ apolipoprotein A5 ในเลือดของลิงหลังจากได้รับยา PPAR α agonist 14 วันแรก**




ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**รูปที่ 9 [43] แสดงถึงระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือดของลิงหลังจากได้รับยา PPAR agonist 14 วันแรก**




ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

# บทที่ 3

# วิธีดำเนินการวิจัย

## 3.1 รูปแบบการวิจัย

Case-control study

## 3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย

### ประชากรและตัวอย่าง

1. กลุ่มผู้ป่วย คือ ผู้ป่วยนอกที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ อายุมากกว่า 15 ปีซึ่งมีระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงมาก

2. กลุ่มควบคุม คือ ผู้ป่วยนอกที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ อายุมากกว่า 15 ปีซึ่งมีระดับไตรกลีเซอไรด์อยู่ในเกณฑ์ปกติ (น้อยกว่า 150 มก./ดล.) โดยที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาลดระดับไขมัน

### หลักเกณฑ์ในการคัดเลือกประชากรและตัวอย่าง

ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยดังกล่าวมีเกณฑ์คัดเข้าและคัดออกดังนี้

<u>เกณฑ์คัดเข้า</u>

- อายุมากกว่า 15 ปี
- ระดับไตรกลีเซอไรด์สูงกว่าหรือเท่ากับ 886 มก./ดล. อย่างน้อย 2 ครั้ง โดยที่ไม่คำนึงถึงระยะห่างในการตรวจวัดระดับไตรกลีเซอไรด์
- เคยได้รับการรักษาด้วยการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมหรือได้รับยาลดระดับไขมันในเลือดหรือไม่ก็ได้

<u>เกณฑ์การคัดออกจากการวิจัย ได้แก่</u>

-อายุน้อยกว่า 15 ปี

- เป็นโรคตับแข็ง หรือ สงสัยว่าเป็นโรคตับแข็ง (cirrhosis) จากประวัติ ตรวจร่างกาย หรือผลทางห้องปฏิบัติการ

- มีข้อห้ามของการให้ heparin เช่น มีประวัติแพ้ยา heparin มีประวัติเลือดออกง่าย มีประวัติโรคเลือดออกง่ายในครอบครัว มีประวัติเกล็ดเลือดต่ำ มีการผ่าตัดใหญ่ภายใน 1 เดือน มีเลือดออกผิดปกติที่ยังไม่ได้รับการรักษากำลังได้รับยาละลายลิ่มเลือด เป็นต้น

**3.3 การคำนวณขนาดตัวอย่าง**

จากการศึกษาของ Wang [37] และคณะ พบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมของ ApolipoproteinA5 ในผู้ป่วยที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงมาก โดย Odd ratio = 7.4 จากนั้นนำมาคำนวณหาขนาดตัวอย่างต่อไปตามสูตรดังนี้

$$n/group = \frac{(Z_{\alpha/2}\sqrt{2PQ} + Z_{\beta}\sqrt{(P_1Q_1 + P_0Q_0)})^2}{(P_1-P_0)^2}$$

กำหนด $\alpha = 0.05$ $Z_{\alpha/2} = Z0.05/2 = 1.96$ (two tail)

$\beta = 0.10$ $Z_{\beta} = Z0.10 = 1.28$

$P_0$ = โอกาสที่กลุ่มควบคุมจะมีปัจจัยเสี่ยง = 8.9 % = 0.089

R = odd ratio = 7.4

$P_1 = P_0R / 1+P_0 (R-1) = 0.420$

$P = (P_1 + P_0) / 2 = 0.255$

$Q = 1-P = 0.745$

$Q_0 = 1- P_0 = 0.911$

$Q_1 = 1- P_1 = 0.58$

$$N / group = \frac{(1.96\sqrt{2* 0.255 * 0.745 + 1.28} + \sqrt{(0.42 * 0.58) + (0.089 * 0.911)})^2}{(0.42 - 0.089)^2}$$

หลังจากแทนค่าในสูตร จะได้ n = 34 คน ต่อกลุ่ม

ดังนั้นขนาดตัวอย่างที่ต้องการคือ ประชากรตัวอย่าง จำนวน ~ 34 คน/กลุ่ม
ในการศึกษานี้จะใช้จำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษาทั้งหมด ~ 50 คน/กลุ่ม หรือ 100 คนทั้งหมด

**3.4 การดำเนินการวิจัย**

**การเก็บข้อมูล และกลุ่มประชากรที่จะศึกษา**

ประชากรกลุ่มตัวอย่างได้มาจากผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่คลินิกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และมีการตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่ามีระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงมากกว่า 886 มก./ดล.อย่างน้อย 2 ครั้ง หลังจากนั้นจะมีการเก็บข้อมูลทั่วไป ได้แก่ อายุ เพศ ประวัติโรคประจำตัว ประวัติไขมันในเลือดสูงของบุคคลในครอบครัว ประวัติการดื่มสุราและสูบบุหรี่ ประวัติการรับประทานยาประจำ ประวัติการเกิดโรคตับอ่อนอักเสบ รวมถึงปัจจัยเสี่ยงของโรคหัวใจและหลอดเลือด ซึ่งได้จากการซักประวัติและการตรวจสอบจากเวชระเบียน

ถ้าผู้ป่วยที่มารับการตรวจยินดีที่จะเข้าร่วมโครงการวิจัย โดยจะติดต่อผู้ป่วยให้มาเจาะเลือดที่หน่วยต่อมไร้ท่อและเมตะบอลิสม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ผู้ป่วยจะได้รับการเจาะเลือดหลังจากอดอาหารเป็นเวลา 12 ชั่วโมงเจาะเลือด 2 ครั้ง และฉีด heparin เข้าหลอดเลือดดำ (100 ยูนิตต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม) เพื่อให้ lipoprotein lipase หลุดออกจากเซลล์บุผนังหลอดเลือดเข้ามาอยู่ในกระแสเลือด โดยเก็บเลือดก่อนและหลังฉีด heparin เข้าหลอดเลือด 15 นาที เพื่อนำเลือดไปตรวจหาการเกิดความผิดปกติของ อะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์และใช้ในการศึกษาการทำงานของเอนไซม์ lipoprotein lipase ต่อไปในอนาคต จากนั้นจะนำมาปั่นแยกซีรั่มและเก็บไว้ที่ – 20° C เพื่อนำมาตรวจวัดระดับไขมันในเลือด (คอเลสเตอรอล, ไตรกลีเซอไรด์, และ HDL cholesterol) เพื่อตรวจ *APOA5* gene และเพื่อวัดระดับปริมาณโปรตีน apolipoprotein A5

ประชากรกลุ่มควบคุมโดยคัดเลือกผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่คลินิกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และมีการตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่ามีระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดน้อยกว่า 150 มก./ดล. โดยที่ไม่ได้รับประทานยาลดไขมันอยู่

**การสังเกตและการวัด**

เก็บข้อมูลของผู้ร่วมวิจัยโดยใช้แบบบันทึก ซึ่งประกอบด้วย

1. ข้อมูลทั่วไป ได้แก่ ชื่อ สกุล อายุ

2. ข้อมูลส่วนตัว เช่น โรคประจำตัวและยาที่ใช้ประจำ ประวัติการผ่าตัด การดื่มสุรา การสูบบุหรี่ น้ำหนักตัว ส่วนสูง เส้นรอบเอว เส้นรอบสะโพก
3. ข้อมูลเกี่ยวกับปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะไขมันไตรกลีเซอไรด์ เช่น ประวัติตับอ่อนอักเสบ
4. ประวัติครอบครัว เช่น โรคหัวใจและหลอดเลือดในครอบครัว
5. ข้อมูลจากการตรวจร่างกายที่บ่งถึงระดับไขมันในเลือดสูง เช่น xanthelasma, corneal arcus, eruptive xanthoma, plantar xanthoma, tuberous xanthoma, tendinous xanthoma, palmar xanthoma, hepatomegaly, splenomegaly เป็นต้น
6. ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ เช่น ผลระ ดับไขมันในเลือด ปริมาณโปรตีนอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์

**การตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ**

เลือดที่เก็บจะอยู่ในรูปของซีรั่ม (serum) และพลาสมา (plasma) โดยเก็บตัวอย่างเลือดทั้งหมดในตู้แช่แข็งที่ -20 °C เมื่อเก็บเลือดได้ครบกำหนดตามต้องการแล้ว จะทำการตรวจทางพันธุกรรมของ *APOA5* gene ทุก exons ตั้งแต่ exon 2 ถึง exon 4 โดยแยก DNA จากเม็ดเลือดขาวโดยสกัด DNA แล้วทำการเพิ่มปริมาณ DNA โดยวิธี PCR (Polymerase Chain Reaction) จากนั้นตรวจสอบผลิตผลจากการทำ PCR ด้วยวิธี Gel Electrophoresis และตรวจหาลำดับนิวคลีโอไทด์โดยวิธี Sequencing ในทุก exons ของยีน *APOA5* และนำซีรั่มมาวัดระดับ apolipoproteinA5 ด้วยวิธี enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) จากบริษัท Millipore ประเทศสหรัฐอเมริกา การวัดระดับไขมันในเลือด จะวัดระดับคอเลสเตอรอลรวม ไตรกลีเซอไรด์ และไขมันเอชดีแอล ด้วยวิธี enzymatic method

**3.5 การรวบรวมข้อมูล**

ข้อมูลทั้งหมดของผู้เข้าร่วมวิจัยจะถูกบันทึกลงแบบบันทึกข้อมูล และจัดเก็บเข้าสู่ระบบคอมพิวเตอร์ เพื่อจะนำไปวิเคราะห์ข้อมูลต่อไป

**3.6 การวิเคราะห์ข้อมูล**

การวิเคราะห์ข้อมูล ข้อมูลเชิงปริมาณที่มีการแจกแจงแบบปกติจะแสดงผลให้อยู่ในลักษณะของค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ข้อมูลที่ไม่ได้กระจายตัวแบบการแจกแจงปกติ จะแสดงผล

ออกมาในลักษณะของค่ามัธยฐานและ interquartile range สำหรับข้อมูลเชิงคุณภาพจะแสดงผลออกมาในลักษณะของจำนวนและร้อยละ

ผู้วิจัยทำการแบ่งกลุ่มออกเป็น 2 กลุ่มคือกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์มากกว่าหรือเท่ากับ 886 มก./ดล.และกลุ่มควบคุม คือมีระดับไตรกลีเซอไรด์น้อยกว่า 150 มก./ดล.การเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานชนิดข้อมูลเชิงคุณภาพ วิเคราะห์ด้วย Chi-square test ส่วนการเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานชนิดข้อมูลเชิงปริมาณ ข้อมูลเชิงปริมาณที่มีการแจกแจงแบบปกติวิเคราะห์ด้วย Unpaired t-test ข้อมูลเชิงปริมาณที่มีการแจกแจงแบบไม่ปกติวิเคราะห์ด้วย Mann-Whitney U test

เปรียบเทียบความแตกต่างลักษณะทางพันธุกรรมของโปรตีนอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์ของกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุมวิเคราะห์ด้วย Chi-square test

ในการวิเคราะห์ข้อมูลทั้งหมดทำโดยใช้โปรแกรม SPSS version 17.0 และพิจารณาระดับนัยสำคัญ ( *p* value ) เมื่อน้อยกว่า 0.05

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

# บทที่ 4

## รายงานผลการวิจัย

**คุณลักษณะของประชากรในการศึกษา**

มีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 109 ราย คุณลักษณะของประชากรที่นำมาศึกษา ดังในตารางที่ 3

ข้อมูลพื้นฐานของประชากรที่นำมาศึกษา

1. ข้อมูลพื้นฐานของประชากรที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์มากกว่าหรือเท่ากับ 886 มก./ดล.มีจำนวนประชากรที่เข้าร่วมการศึกษา 50 คน มีอายุตั้งแต่ 33 ถึง 72 ปี อายุเฉลี่ย 48 ± 10 ปี เป็นเพศชาย 32 คนคิดเป็น 64 % ดัชนีมวลกายเฉลี่ย 25.6 ± 4 กิโลกรัม/เมตร$^2$ ความดันโลหิต systolic blood pressure 129 ± 26 มม.ปรอท ความดันโลหิต diastolic blood pressure 79 ± 13 มม.ปรอท มีประวัติดื่มสุรา 21 คนคิดเป็น 42 % มีประวัติตับอ่อนอักเสบชนิดเฉียบพลัน 8 คน คิดเป็น 16 % มีโรคเบาหวาน 19 คน คิดเป็น 38 % เป็นโรคติดเชื้อเอชไอวี 11 คนคิดเป็น 22 %และใช้ยาต้านไวรัสชนิด protease inhibitor 4 คนคิดเป็น 8 %

2. ข้อมูลพื้นฐานของประชากรที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์น้อยกว่า 150 มก./ดล.มีจำนวนประชากรที่เข้าร่วมการศึกษา 59 คน มีอายุตั้งแต่ 22 ถึง 71 ปี อายุเฉลี่ย 51 ± 11 ปี เป็นเพศชาย 30 คน คิดเป็น 51 % ดัชนีมวลกายเฉลี่ย 23.6 ± 5 กิโลกรัม/เมตร$^2$ ความดันโลหิต systolic blood pressure 120 ± 18 มม.ปรอท ความดันโลหิต diastolic blood pressure 72 ± 11 มม.ปรอท มีประวัติดื่มสุรา 9 คนคิดเป็น 15 % ไม่มีประวัติตับอ่อนอักเสบชนิดเฉียบพลัน มีโรคเบาหวาน 6 คน คิดเป็น 10 % ไม่มีประวัติโรคติดเชื้อเอชไอวี

ข้อมูลเกี่ยวกับผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ

1. ข้อมูลของประชากรที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์มากกว่าหรือเท่ากับ 886 มก./ดล.มีระดับไขมันคอเลสเตอรอลในเลือดเฉลี่ย 230 มก./ดล. ระดับไขมันเอชดีแอลในเลือดเฉลี่ย 28 ± 9 มก./ดล.

ระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือดเฉลี่ย 1389 มก./ดล. (ระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ค่าต่ำที่สุด 892 มก./ดล. และค่าสูงสุด 5899 มก./ดล.)

2. ข้อมูลของประชากรที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์น้อยกว่า 150 มก./ดล.มีระดับไขมันคอเลสเตอรอลในเลือดเฉลี่ย 217 มก./ดล. ระดับไขมันเอชดีแอลในเลือดเฉลี่ย 62 ± 22 มก./ดล. ระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือดเฉลี่ย 93 มก./ดล. (ระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ค่าต่ำที่สุด 21 มก./ดล. และค่าสูงสุด 149 มก./ดล.)

**ตารางที่ 3 แสดงลักษณะข้อมูลพื้นฐานของประชากรที่นำมาศึกษาโดยแบ่งกลุ่มตามระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ จำนวนทั้งหมด 109 ราย**

| **ข้อมูลพื้นฐาน** | **ระดับไตรกลีเซอไรด์ ≥ 886 มก./ดล. (จำนวน 50 คน)** | **ระดับไตรกลีเซอไรด์ < 150 มก./ดล. (จำนวน 59 คน)** | ***p*-value** |
|---|---|---|---|
| อายุ (ปี) | 48 ±10 | 51 ±11 | 0.48 |
| เพศชาย | 32 (64%) | 30 (51%) | 0.24 |
| ค่าดัชนีมวลกาย (กิโลกรัม/เมตร$^2$) | 25.6 ±4 | 23.6 ±5 | 0.62 |
| ประวัติการใช้ยาลดไขมัน | | | |
| ไม่เคย | 11 (22%) | 59 (100%) | <0.001 |
| Statin | 3 (6%) | 0 | 0.09 |
| Fibrate | 22 (44%) | 0 | <0.001 |
| Combined statin and fibrate | 14 (28%) | 0 | <0.001 |
| ความดันโลหิต (มม.ปรอท) | | | |
| SBP | 129 ±26 | 120 ±18 | 0.15 |
| DBP | 79 ±13 | 72 ±11 | 0.005 |
| **ข้อมูลความเสี่ยงไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง** | | | |
| ประวัติตับอ่อนอักเสบ | 8 (16%) | 0 | <0.001 |
| ประวัติการดื่มสุรา<br>ไม่ดื่ม<br>ดื่มน้อยกว่า 20 กรัม/วัน | <br>29 (58%)<br>12 (24%) | <br>50 (85%)<br>5 (8%) | <br><br>0.01 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| ดื่ม 20-100 กรัม/วัน<br>ดื่มมากกว่า 100 กรัม/วัน | 5 (10%)<br>4 (8%) | 1 (2%)<br>3 (5%) | |
| ประวัติโรคเบาหวาน | 19 (38%) | 6 (10%) | 0.001 |
| ประวัติโรคติดเชื้อเอชไอวี | 11 (22%) | 0 | <0.001 |
| การใช้ยากลุ่ม protease inhibitor | 4 (8%) | 0 | 0.04 |
| **ระดับไขมันในเลือด (มก./ดล.)** | | | |
| คอเลสเตอรอล | 230 (183-280) | 217 (168-243) | 0.08 |
| ไตรกลีเซอไรด์ | 1389 (1104-2307) | 93 (75-118) | <0.001 |
| เอชดีแอล | 28 ± 9 | 62 ± 22 | <0.001 |

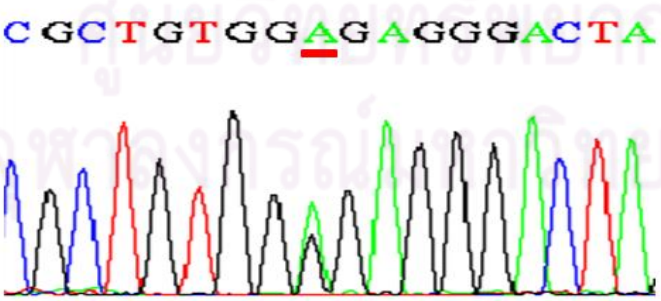
ข้อมูลเกี่ยวกับความผิดปกติทางพันธุกรรมของยีน *APOA5* โดยแบ่งกลุ่มตามระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ ดังในตารางที่ 4

ประชากรที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์มากกว่าหรือเท่ากับ 886 มก./ดล. พบว่ามีความผิดปกติทางพันธุกรรมของยีน *APOA5* อยู่บน exon ที่ 2 ได้แก่ c.-3A>G พบ 41 คนคิดเป็น 82 % และพบว่ามีความผิดปกติทางพันธุกรรมของยีน *APOA5* อยู่บน exon ที่ 4 ได้แก่ c.553G>T พบ 15 คนคิดเป็น 30 % ซึ่งทั้งคู่พบมีความแตกต่างระหว่างกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p$ value < 0.001) และมีความผิดปกติทางพันธุกรรมของยีน *APOA5* อยู่บน exon ที่ 3 ได้แก่ c.56C>G พบ 2 คนคิดเป็น 4 % และ c.132C>A พบ 2 คนคิดเป็น 4 % โดยไม่พบความผิดปกติทางพันธุกรรมทั้ง c.56C>G และ c.132C>A ในกลุ่มที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์ปกติ และพบว่ามีความผิดปกติทางพันธุกรรมของยีน *APOA5* อยู่บน exon ที่ 4 ได้แก่ c.457G>A พบ 6 คนคิดเป็น 12% ซึ่งไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของทั้งสองกลุ่ม นอกจากนี้พบความผิดปกติทางพันธุกรรมของยีน *APOA5* อยู่ใน Intron 2 ซึ่งไม่เคยมีรายงานความผิดปกติทางพันธุกรรมในตำแหน่งนี้มาก่อน ดังแสดงในรูปที่ 10 ได้แก่ IVS2-7T>C พบ 1 คน

**ตารางที่ 4 ข้อมูลเกี่ยวกับความผิดปกติทางพันธุกรรมของยีน *APOA5* โดยแบ่งกลุ่มตามระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์**

| ตำแหน่ง | การเปลี่ยนลำดับเบส (reference SNP) | การเปลี่ยนลำดับกรดอะมิโน | จำนวนประชากรแบ่งกลุ่มตามระดับไตรกลีเซอไรด์ | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | **≥ 886 มก./ดล. (จำนวน 50 คน)** | **< 150 มก./ดล. (จำนวน 59 คน)** | ***p*-value** |
| Exon 2 | c.-3A>G (rs651821) | Kozak sequence | 41 (82%) | 18 (31%) | **<0.001** |
| Exon 3 | c.56C>G (rs3135506) | Ser19Trp | 2 (4%) | 0 | 0.201 |
| Exon 3 | c.132C>A (rs12287066) | lle44lle | 2 (4%) | 0 | 0.201 |
| Exon 4 | c.457G>A (rs3135507) | Val153Met | 6 (12%) | 12 (20%) | 0.36 |
| Exon 4 | c.553G>T (rs2075291) | Gly185Cys | 15 (30%) | 0 | **<0.001** |
| Intron 2 | IVS2-7T>C (c.50-7T>C) | - | 1 (2%) | 0 | 0.450 |

**รูปที่ 10 แสดง genetic variant *APOA5* IVS2-7T>C (reverse pattern)**



**ตารางที่ 5 แสดงข้อมูลปัจจัยเสี่ยงของภาวะไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง**

| ปัจจัย | *p*-value | Adjusted odd ratio* | 95% CI |
|---|---|---|---|
| ประวัติโรคเบาหวาน | 0.015 | 4.7 | 1.3 - 16.1 |
| ประวัติการดื่มสุรา | 0.005 | 5.4 | 1.7 - 17.3 |
| Genetic variant *APOA5* c.-3A>G | <0.001 | 12.1 | 4.2 - 34.5 |

* ปรับข้อมูลด้วยปัจจัยดังนี้ ได้แก่ อายุ เพศ และดัชนีมวลกาย

ข้อมูลเกี่ยวกับระดับของอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์โปรตีนโดยแบ่งกลุ่มตามระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์

โดยทำการวิเคราะห์ข้อมูลในกลุ่มประชากรที่ยังคงมีระดับไตรกลีเซอไรด์ในวันที่เก็บข้อมูลมากกว่าหรือเท่ากับ 886 มก./ดล.จำนวน 14 คน และกลุ่มที่ระดับไตรกลีเซอไรด์น้อยกว่า 150 มก./ดล. จำนวน 14 คน ดังแสดงในตารางที่ 6

ข้อมูลพื้นฐานของประชากรศึกษา

พบว่าอายุเฉลี่ยในกลุ่มที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์มากกว่าหรือเท่ากับ 886 มก./ดล. 44 ปี น้อยกว่าอายุเฉลี่ยกลุ่มที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์ปกติ คือ 48 ปี แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (*p*-value 0.52) ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย 11 คน คิดเป็น 79 % ดัชนีมวลกายเฉลี่ยของกลุ่มที่ระดับไตรกลีเซอไรด์มากกว่าหรือเท่ากับ 886 มก./ดล. 25.9 ± 3 กิโลกรัม/เมตร$^2$ ไม่แตกต่างทางสถิติกับกลุ่มที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์ปกติคือ 24 ± 3 กิโลกรัม/เมตร$^2$ (*p*-value 0.97) ความดันโลหิต ทั้ง systolic และ diastolic blood pressure ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ข้อมูลพื้นฐานของประชากรที่มีความสัมพันธ์กับระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือด

พบว่ากลุ่ม ประชากรที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์มากกว่าหรือเท่ากับ 886 มก./ดล.มีประวัติดื่มสุรา 6 คนคิดเป็น 43 % มากกว่ากลุ่มที่มีระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือดปกติ คือ 4 คนคิดเป็น

29 % แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (*p*-value 0.69) มีประวัติตับอ่อนอักเสบชนิดเฉียบพลันเฉพาะกลุ่มที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์มากกว่าหรือเท่ากับ 886 มก./ดล.คือ 4 คน คิดเป็น 29 % มีโรคเบาหวาน 6 คน คิดเป็น 43 % และมีโรคติดเชื้อเอชไอวี 1 คน คิดเป็น 7 % แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มที่มีระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือดปกติ (*p*-value 0.08 และ >0.99 ตามลำดับ )

ข้อมูลเกี่ยวกับผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ

พบว่ากลุ่มประชากรที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์มากกว่าหรือเท่ากับ 886 มก./ดล.มีระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดเฉลี่ย 1463 มก./ดล. และไขมันคอเลสเตอรอลในเลือดเฉลี่ย 375 มก./ดล. มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (*p*-value <0.001 และ 0.001 ตามลำดับ ) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ระดับไตรกลีเซอไรด์น้อยกว่า 150 มก./ดล.คือ มีระดับระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือดเฉลี่ย 102 มก./ดล. และไขมันคอเลสเตอรอลในเลือดเฉลี่ย 187 มก./ดล. และกลุ่มประชากรที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์มากกว่าหรือเท่ากับ 886 มก./ดล.มีระดับไขมันเอชดีแอลในเลือดเฉลี่ย 22 ± 7 มก./ดล. แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มที่มีระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือดปกติ (*p*-value 0.08)

**ตารางที่ 6 แสดงลักษณะข้อมูลพื้นฐานของประชากรที่นำมาศึกษาโดยแบ่งกลุ่มตามระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ จำนวนทั้งหมด 28 ราย**

| **ข้อมูลพื้นฐาน** | **ระดับไตรกลีเซอไรด์ ≥ 886 มก./ดล. (จำนวน 14 คน)** | **ระดับไตรกลีเซอไรด์ < 150 มก./ดล. (จำนวน 14 คน)** | ***p*-value** |
|---|---|---|---|
| อายุ (ปี) | 44 ± 9 | 48 ± 8 | 0.52 |
| เพศชาย | 11 (79%) | 11 (79%) | >0.99 |
| ค่าดัชนีมวลกาย (กิโลกรัม/เมตร$^2$) | 26 ± 3 | 24 ± 3 | 0.97 |
| ประวัติการใช้ยาลดไขมัน | | | |
| ไม่เคย | 5 (36%) | 14 (100%) | 0.001 |
| Statin | 1 (7%) | 0 | >0.99 |
| Fibrate | 6 (43%) | 0 | 0.02 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Combine statin และ fibrate | 2 (14%) | 0 | 0.48 |
| ความดันโลหิต (มม.ปรอท) | | | |
| SBP | 123 ± 20 | 118 ± 15 | 0.35 |
| DBP | 80 ± 9 | 72 ± 12 | 0.59 |
| **ข้อมูลความเสี่ยงไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง** | | | |
| ประวัติตับอ่อนอักเสบ | 4 (29%) | 0 | 0.07 |
| ประวัติการดื่มสุรา | 6 (43%) | 4 (29%) | 0.69 |
| ประวัติโรคเบาหวาน | 6 (43%) | 1 (7%) | 0.08 |
| ประวัติโรคติดเชื้อเอชไอวี | 1 (7%) | 0 | >0.99 |
| การใช้ยากลุ่ม protease inhibitor | 0 | 0 | |
| **ระดับไขมันในเลือด (มก./ดล.)** | | | |
| คอเลสเตอรอล | 375 ± 209 | 187 ± 43 | 0.001 |
| ไตรกลีเซอไรด์ | 1463 (1153-2862) | 102 (85-117) | <0.001 |
| เอชดีแอล | 22 ± 7 | 46 ± 16 | 0.08 |

ข้อมูลเกี่ยวกับระดับของอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์โปรตีน พบว่ากลุ่มประชากรที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์มากกว่าหรือเท่ากับ 886 มก./ดล.มีระดับของอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์โปรตีนเฉลี่ย 89 นก./มล. สูงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ระดับไตรกลีเซอไรด์น้อยกว่า 150 มก./ดล.มีระดับของอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์โปรตีนเฉลี่ย 53 นก./มล. พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p$-value <0.001) ดังแสดงในตารางที่ 7

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**ตารางที่ 7 ข้อมูลเกี่ยวกับระดับของอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์โปรตีนโดยแบ่งกลุ่มตามระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์**

| ระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ | ระดับของอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์โปรตีนเฉลี่ย (นก./มล.) | ค่ามัธยฐาน (พิสัยระหว่างควอร์ไทล์ที่ 25–พิสัยระหว่างควอร์ไทล์ที่ 75) (นก./มล.) | *p*-value |
|---|---|---|---|
| ระดับไตรกลีเซอไรด์ ≥ 886 มก./ดล. (จำนวน 14 คน) | 166.5 ± 142 | 89 (55-288) | <0.001 |
| ระดับไตรกลีเซอไรด์ < 150 มก./ดล. (จำนวน 14 คน) | 57 ± 24 | 53 (38-76) | |

ข้อมูลเกี่ยวกับความผิดปกติทางพันธุกรรมของยีน *APOA5*

ประชากรที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์มากกว่าหรือเท่ากับ 886 มก./ดล. พบว่ามีความผิดปกติทางพันธุกรรมของยีน *APOA5* c.-3A>G 13 คนคิดเป็น 93 % มีความแตกต่างระหว่างกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (*p* value 0.001) ดังแสดงในตารางที่ 8

**ตารางที่ 8 ข้อมูลเกี่ยวกับความผิดปกติทางพันธุกรรมของยีน *APOA5* โดยแบ่งกลุ่มตามระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์**

| ตำแหน่ง | จำนวนประชากรแบ่งกลุ่มตามระดับไตรกลีเซอไรด์ | | *p*-value |
|---|---|---|---|
| | ≥ 886 มก./ดล. (จำนวน 14 คน) | < 886 มก./ดล. (จำนวน 14 คน) | |
| c.-3A>G | 13 (93%) | 3 (21%) | 0.001 |
| c.56C>G | - | - | - |
| c.132C>A | - | - | - |
| c.457G>A | 4 (29%) | 4 (29%) | >0.99 |
| c.553G>T | 4 (29%) | 0 | 0.11 |
| IVS2-7T>C | 1 (7%) | 0 | >0.99 |

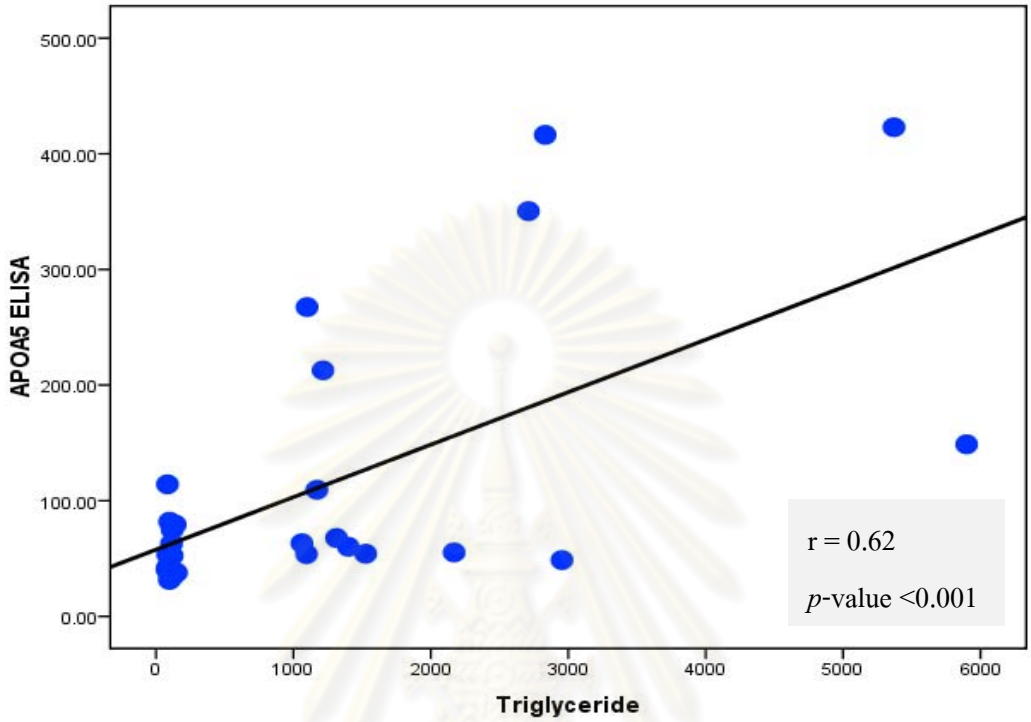
**ตารางที่ 9 ข้อมูลเกี่ยวกับระดับของอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์โปรตีนโดยแบ่งกลุ่มตามความผิดปกติทางพันธุกรรมของยีน *APOA5***

| ตำแหน่ง | ความผิดปกติทางพันธุกรรมของยีน *APOA5* | ระดับของอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์โปรตีน (นก./มล.) | | *p*-value |
|---|---|---|---|---|
| | | ค่าเฉลี่ย | ค่ามัธยฐาน (ค่าต่ำสุด – ค่าสูงสุด) | |
| c.-3A>G | มี (16 คน)<br>ไม่มี (12 คน) | 148 ±140<br>63 ±21 | 64 (31.5-422.9)<br>58.6 (37.5-114) | 0.33 |
| c.56C>G | ไม่มี (28 คน) | - | - | - |
| c.132C>A | ไม่มี (28 คน) | - | - | - |
| c.457G>A | มี (8 คน)<br>ไม่มี (20 คน) | 100 ± 130<br>116 ± 111 | 50.5 (34-416)<br>65.4 (32-422.9) | 0.15 |
| c.553G>T | มี (4 คน)<br>ไม่มี (24 คน) | 209 ± 125<br>96 ± 107 | 208 (67.8-350.4)<br>54.8 (31.5-422.9) | 0.03 |

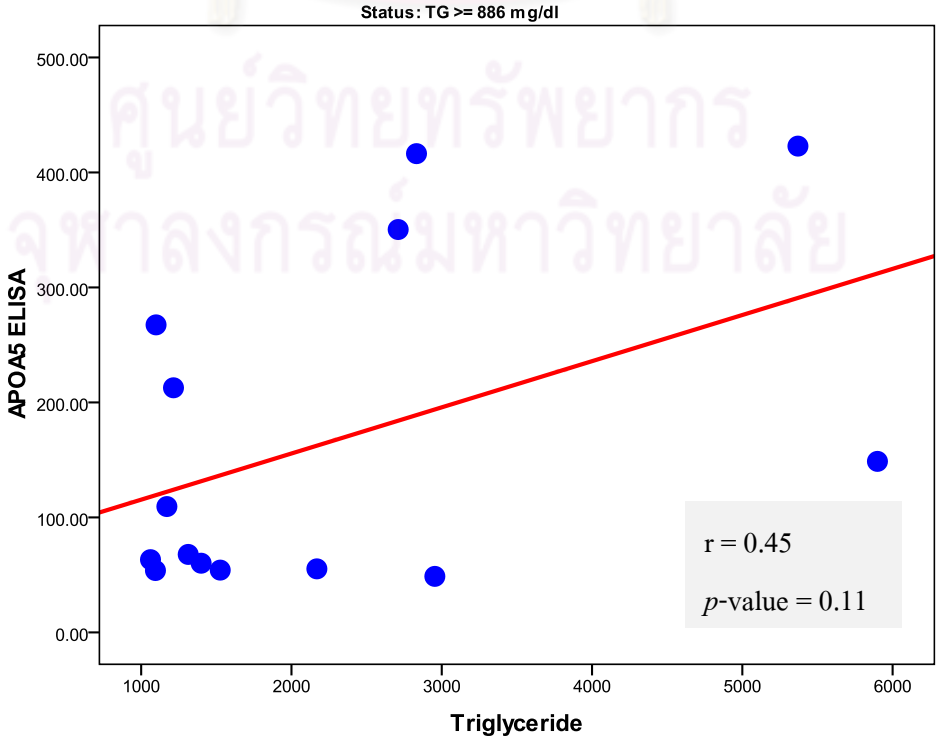
<u>ความสัมพันธ์ระหว่างระดับของอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์โปรตีนกับระดับไขมันในเลือด</u>

พบว่าระดับของอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์โปรตีนมีผลไปในทางเดียวกันกับระดับไตรกลีเซอไรด์ แบบ moderate correlation (r = 0.62, *p*-value <0.001) โดยถ้าวิเคราะห์แยกตามระดับความรุนแรงของไขมันไตรกลีเซอไรด์พบว่าในกลุ่มที่ระดับไตรกลีเซอไรด์มากกว่าหรือเท่ากับ 886 มก./ดล.พบว่าระดับของอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์โปรตีนมีผลไปในทางเดียวกันกับระดับไตรกลีเซอไรด์แบบ moderate correlation เช่นเดียวกัน (r = 0.45, *p*-value <0.11) ในขณะที่ระดับไตรกลีเซอไรด์น้อยกว่า 150 มก./ดล.มีความสัมพันธ์ไปในทางตรงกันข้าม (r = -0.05, *p*-value 0.87) ดังรูปที่ 11-13 นอกจากนี้ยังพบว่าระดับของอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์โปรตีนมีผลไปในทางเดียวกันกับระดับไขมันคอเลสเตอรอลแบบ moderate correlation (r = 0.54, *p*-value 0.003) และมีความสัมพันธ์ไปในทิศทางตรงกันข้ามกับระดับไขมันเอชดีแอล (r = -0.35, *p*-value 0.67) ดังแสดงในรูปที่ 14 และ 15 ตามลำดับ

**รูปที่ 11 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับของอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์โปรตีนกับระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ทั้งหมด**

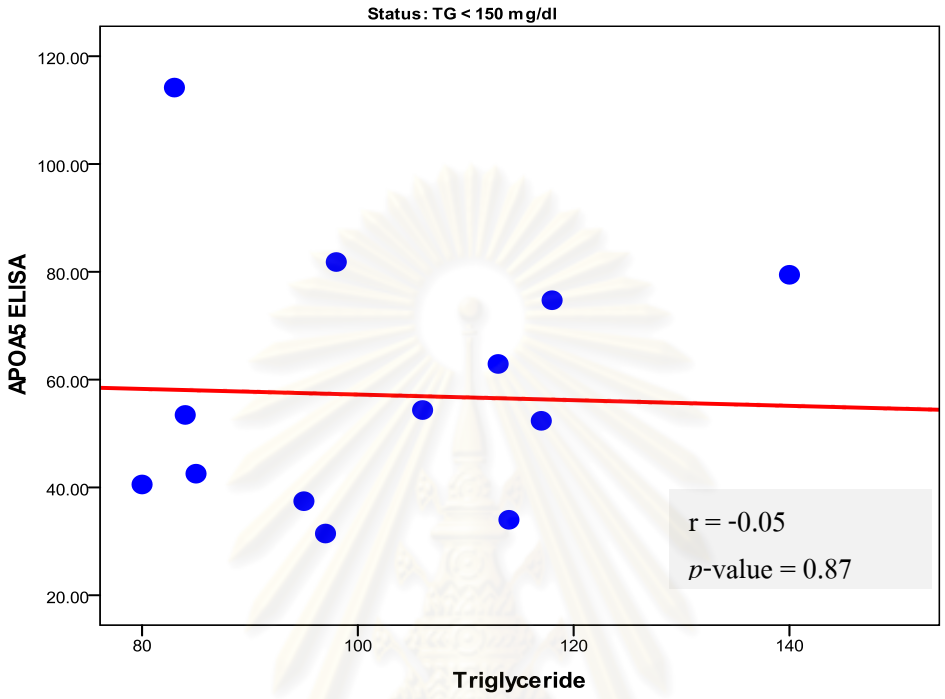



**รูปที่ 12 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับของอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์โปรตีนกับระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ในกลุ่มที่มีค่ามากกว่า 886 มก./ดล.**

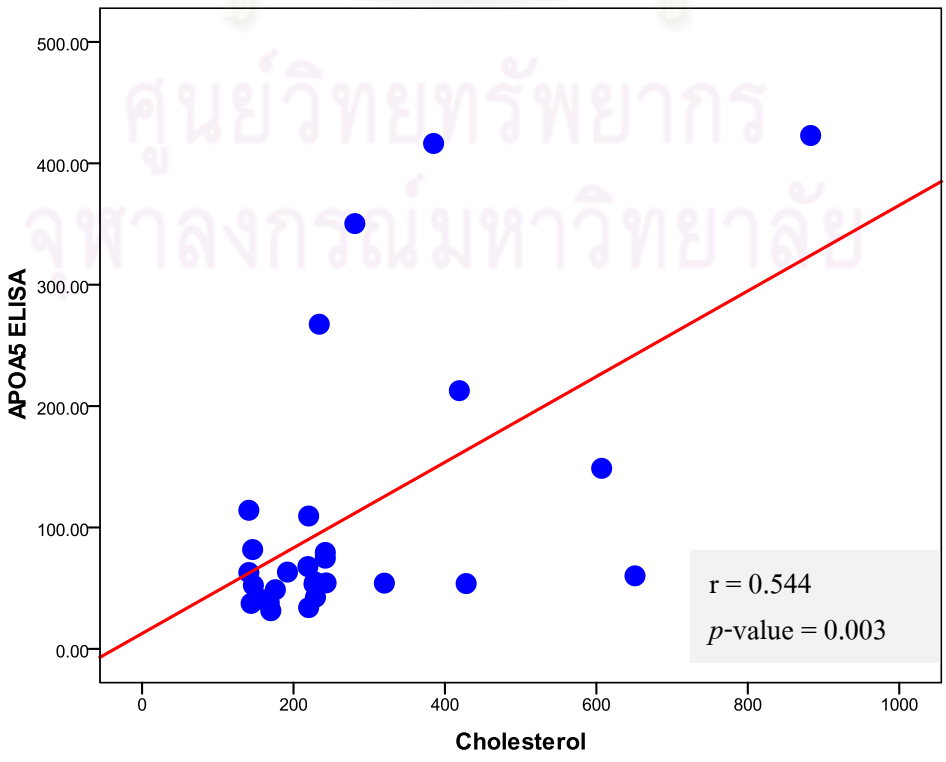



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**รูปที่ 13 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับของอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์โปรตีนกับระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ที่มีค่าน้อยกว่า 150 มก./ดล.**

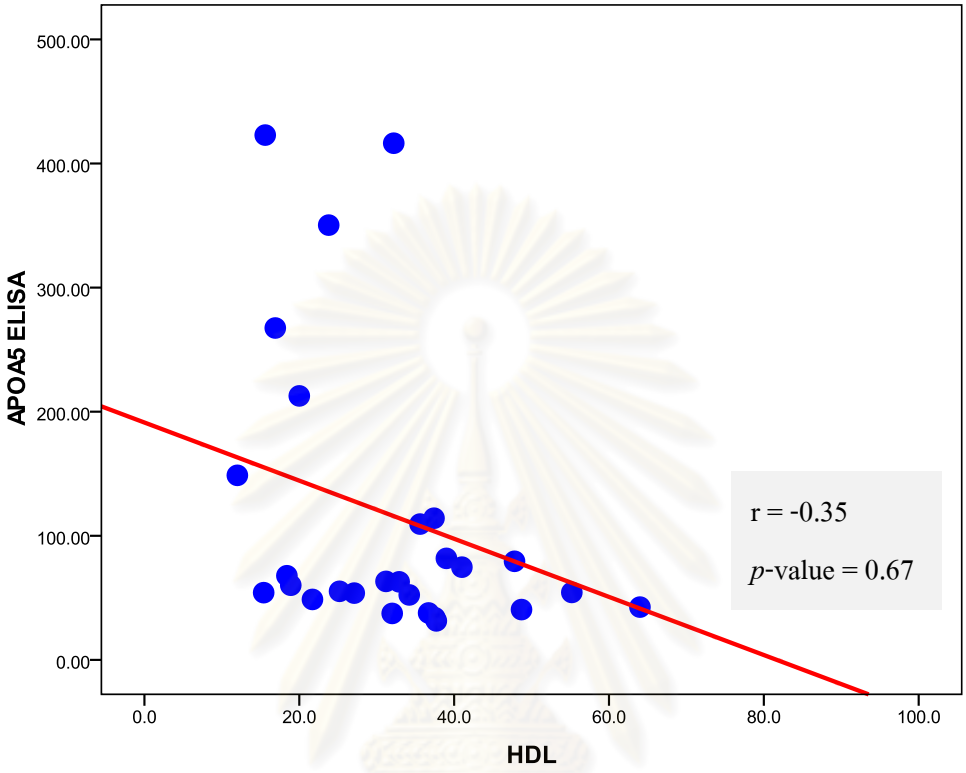



**รูปที่ 14 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับของอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์โปรตีนกับระดับไขมันคอเลสเตอรอล**




ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**รูปที่ 15 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับของอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์โปรตีนกับระดับไขมันเอชดีแอล**




**<u>คุณลักษณะของประชากรศึกษา จัดกลุ่มตามความผิดปกติทางพันธุกรรมชนิด c.-3A>G</u>**

ตารางที่ 10 เปรียบเทียบระหว่างคนที่มีและไม่มีความผิดปกติทางพันธุกรรมชนิด c.-3A>G ในกลุ่มประชากรที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์ ≥ 886 มก./ดล.

<u>ข้อมูลพื้นฐานของประชากรศึกษา</u> พบว่า อายุเฉลี่ยในกลุ่มที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์มากกว่าหรือเท่ากับ 886 มก./ดล. 48 ปี ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย 28 คน คิดเป็น 68 % มีประวัติดื่มสุรา 18 คนคิดเป็น 44 % มีประวัติตับอ่อนอักเสบชนิดเฉียบพลันเฉพาะกลุ่มที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง 7 คน คิดเป็น 17 % มีโรคเบาหวาน 17 คน คิดเป็น 42% และมีโรคติดเชื้อเอชไอวี 8 คน คิดเป็น 20 % โดยพบว่ามีการใช้ยากลุ่ม protease inhibitor 2 คน คิดเป็น 5 %

ดัชนีมวลกายเฉลี่ยของกลุ่มที่ระดับไตรกลีเซอไรด์มากกว่าหรือเท่ากับ 886 มก./ดล. 26 ± 4 กิโลกรัม/เมตร$^2$ ความดันโลหิต systolic blood pressure 132 ± 28 มม.ปรอท ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ความดันโลหิต diastolic blood pressure 81 ± 14 มม.ปรอท สูงกว่ากลุ่มที่ไม่มีความผิดปกติทางพันธุกรรมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (*p*-value 0.03)

ข้อมูลเกี่ยวกับผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ พบว่ากลุ่มประชากรที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์มากกว่าหรือเท่ากับ 886 มก./ดล.มีระดับระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือดเฉลี่ย 1457 มก./ดล. และไขมันคอเลสเตอรอลในเลือดเฉลี่ย 267 มก./ดล. และมีระดับไขมันเอชดีแอลในเลือดเฉลี่ย 28 มก./ดล. ไม่พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับกลุ่มที่ไม่มีความผิดปกติทางพันธุกรรม

**ตารางแสดงคุณลักษณะของประชากรศึกษา จัดกลุ่มตามความผิดปกติทางพันธุกรรมของยีน *APOA5***

**ตารางที่ 10 แสดงลักษณะข้อมูลพื้นฐานของประชากรที่ระดับไตรกลีเซอไรด์ ≥ 886 มก./ดล.จัดกลุ่มตามความผิดปกติทางพันธุกรรมชนิด c.-3A>G**

| | ความผิดปกติทางพันธุกรรมชนิด c.-3A>G | | |
|---|---|---|---|
| **ข้อมูลพื้นฐาน** | **มี (จำนวน 41 คน)** | **ไม่มี (จำนวน 9 คน)** | ***p*-value** |
| อายุ (ปี) | 48 ± 10 | 49 ± 11 | 0.8 |
| เพศชาย | 28 (68%) | 4 (44%) | 0.25 |
| ค่าดัชนีมวลกาย (กิโลกรัม/เมตร$^2$) | 26 ± 4 | 24 ± 4 | 0.3 |
| ประวัติการใช้ยาลดไขมัน | | | |
| ไม่เคย | 11 (27%) | 0 | 0.04 |
| Statin | 1 (2%) | 2 (22%) | 0.08 |
| Fibrate | 18 (44%) | 4 (44%) | >0.99 |
| Combine statin และ fibrate | 11 (27%) | 3 (33%) | 0.7 |
| ความดันโลหิต (มม.ปรอท) | | | |
| SBP | 132 ± 28 | 117 ± 12 | 0.13 |
| DBP | 81 ± 14 | 70 ± 7 | 0.03 |
| ประวัติตับอ่อนอักเสบ | 7 (17%) | 1 (11%) | >0.99 |
| ประวัติการดื่มสุรา | 18 (44%) | 3 (33%) | 0.7 |
| ประวัติโรคเบาหวาน | 17 (42%) | 2 (22%) | 0.45 |
| ประวัติโรคติดเชื้อเอชไอวี | 8 (20%) | 3 (33%) | 0.39 |
| การใช้ยากลุ่ม protease inhibitor | 2 (5%) | 2 (22%) | 0.14 |
| คอเลสเตอรอล (มก./ดล.) | 267 ± 149 | 242 ± 83 | 0.64 |
| ไตรกลีเซอไรด์ (มก./ดล.) | 1457 (1144-2462) | 1185 (1041-1455) | 0.7 |
| เอชดีแอล (มก./ดล.) | 28 ± 8 | 29 (11.5) | 0.11 |

**<u>คุณลักษณะของประชากรศึกษา จัดกลุ่มตามความผิดปกติทางพันธุกรรมชนิด c.553G>T</u>**
ซึ่งพบเฉพาะในประชากรในกลุ่มที่ระดับไตรกลีเซอไรด์ในมากกว่าหรือเท่ากับ 886 มก./ดล. จำนวน 15 คน ดังแสดงในตารางที่ 11

<u>ข้อมูลพื้นฐานของประชากรศึกษา</u> มีประชากรทั้งหมด 15 คน พบว่าอายุเฉลี่ยของประชากร 50 ปี ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย 10 คน คิดเป็น 68 % พบว่าส่วนใหญ่มีประวัติดื่มสุรา 8 คนคิดเป็น 53 % มีประวัติตับอ่อนอักเสบชนิดเฉียบพลัน 2 คน คิดเป็น 13 % มีโรคเบาหวาน 7 คน คิดเป็น 48 % และมีโรคติดเชื้อเอชไอวี 2 คน คิดเป็น 13 % และมีการใช้ยากลุ่ม protease inhibitor 1 คน คิดเป็น 7 % ดัชนีมวลกายเฉลี่ย 25 ± 4 กิโลกรัม/เมตร$^2$ ความดันโลหิต systolic และ diastolic blood pressure 125/80 มม.ปรอท

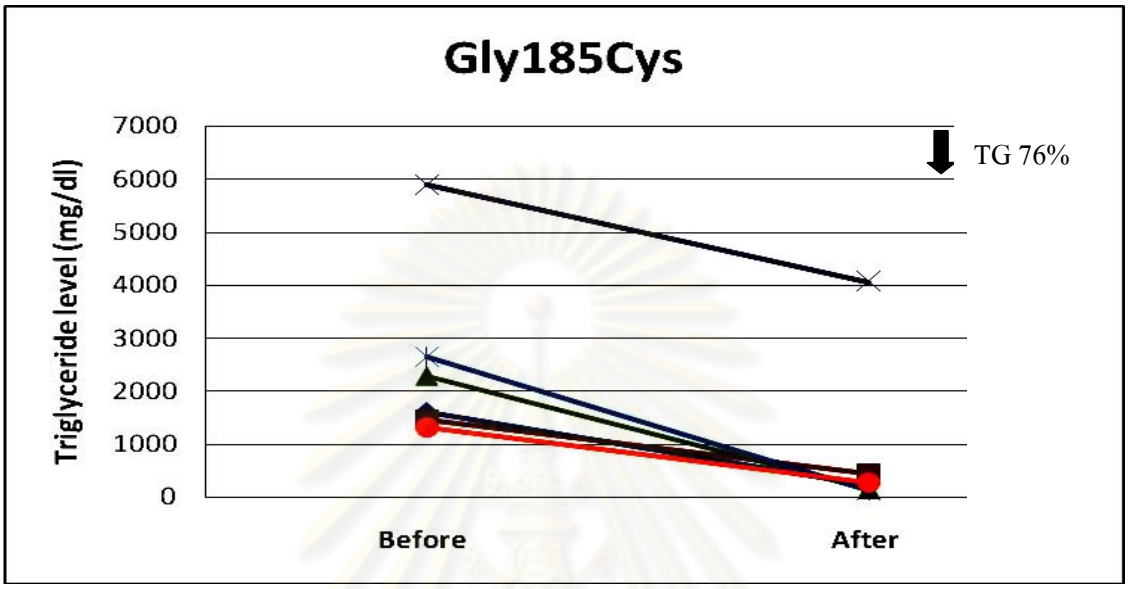
<u>ข้อมูลเกี่ยวกับผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ</u> พบว่ามีระดับระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือดเฉลี่ย 1812 มก./ดล. ไขมันคอเลสเตอรอลในเลือดเฉลี่ย 233 มก./ดล. ระดับไขมันเอชดีแอลในเลือดเฉลี่ย 26 มก./ดล. และระดับของอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์โปรตีน 209 นก./มล.

เมื่อวิเคราะห์ระหว่างผู้ป่วยที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรม c.553G>T ทั้งหมด 15 ราย มีผู้ป่วยที่ได้รับลดไขมัน fibrate 6 ราย พบว่าระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์เฉลี่ยก่อนรักษา 2537 ± 1724 มก./ดล. และระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์เฉลี่ยหลังรักษา 880 ± 1562 มก./ดล. พบว่าลดลง 76 % อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (*p*-value 0.005) ดังรูปที่ 16 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่พบความผิดปกติทางพันธุกรรม c.553G>Tทั้งหมด 35 ราย มีผู้ป่วยที่ได้รับลดไขมัน fibrate 16 ราย พบว่าระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์เฉลี่ยก่อนรักษา 1638 ± 638 มก./ดล. และระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์เฉลี่ยหลังรักษา 570 ± 754 มก./ดล. พบว่าลดลง 66 % อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (*p*-value <0.001) ดังรูปที่ 17 เฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาลดไขมันกลุ่ม Fibrate เช่นเดียวกัน และเมื่อวิเคราะห์ผลการตอบสนองเฉพาะกลุ่มที่ได้รับยาไขมัน fibrate ระหว่างทั้งสองกลุ่มที่พบและไม่พบความผิดปกติทางพันธุกรรม c.553G>T พบว่าระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ของทั้งสองกลุ่มลดลงไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของ (*p*-value 0.15)

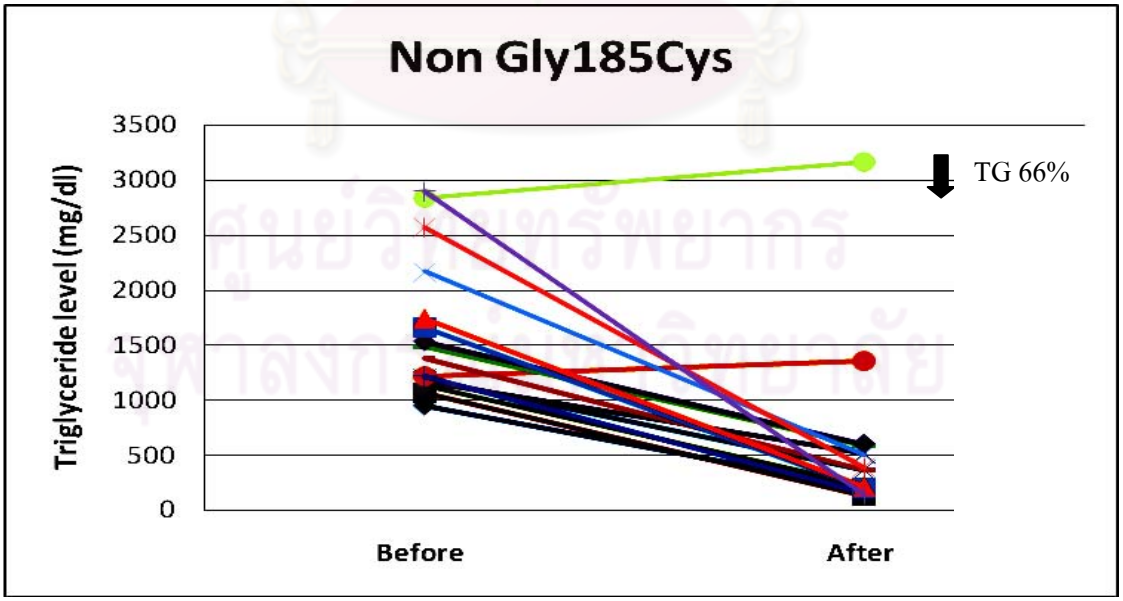
**ตารางที่ 11 แสดงลักษณะข้อมูลพื้นฐานของประชากรจัดกลุ่มตามความผิดปกติทางพันธุกรรมชนิด c.553G>T ในประชากรที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือด ≥ 886 มก./ดล.**

| ข้อมูลพื้นฐาน | ความผิดปกติทางพันธุกรรม c.553G>T | | *p*-value |
|---|---|---|---|
| | มี (จำนวน 15 คน) | ไม่มี (จำนวน 35 คน) | |
| อายุ (ปี) | 50 ± 10 | 48 ± 10 | 0.06 |
| เพศชาย | 10 (67%) | 22 (63%) | > 0.99 |
| ค่าดัชนีมวลกาย (กิโลกรัม/เมตร$^2$) | 25 ± 4 | 26 ± 5 | 0.28 |
| ประวัติการใช้ยาลดไขมัน | | | |
| ไม่เคย | 5 (33%) | 6 (17%) | 0.41 |
| Statin | 1 (7%) | 2 (6%) | > 0.99 |
| Fibrate | 6 (40%) | 16 (46%) | 0.77 |
| Combine statin และ fibrate | 3 (20%) | 11 (32%) | 0.51 |
| ความดันโลหิต (มม.ปรอท) | | | |
| SBP | 130 ± 22 | 129 ± 28 | 0.6 |
| DBP | 81 ± 11 | 78 ± 14 | 0.25 |
| **ข้อมูลความเสี่ยงไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง** | | | |
| ประวัติตับอ่อนอักเสบ | 2 (13%) | 6 (17%) | > 0.99 |
| ประวัติการดื่มสุรา | 8 (53%) | 13 (37%) | 0.36 |
| ประวัติโรคเบาหวาน | 7 (47%) | 12 (34%) | 0.53 |
| ประวัติโรคติดเชื้อเอชไอวี | 2 (13%) | 9 (26%) | 0.47 |
| การใช้ยากลุ่ม protease inhibitor | 1 (7%) | 3 (9%) | > 0.99 |
| **ระดับไขมันในเลือด (มก./ดล.)** | | | |
| คอเลสเตอรอล | 233 ± 109 | 275 ± 150 | 0.25 |
| ไตรกลีเซอไรด์ | 1812 ± 1271 | 1754 ± 944 | 0.58 |
| เอชดีแอล | 26 ± 9 | 29 ± 9 | > 0.99 |
| **ระดับของอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์ โปรตีน (นก./มล.)** | 209 ± 125 (จำนวน 4 คน) | 149 ± 150 (จำนวน 10 คน) | 0.65 |

**รูปที่ 16 แสดงการเปลี่ยนแปลงของระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ก่อนและหลังการรักษาด้วยยาลดไขมัน fibrate ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรม c.553G>T (Gly185Cys) 6 คน**




**รูปที่ 17 แสดงการเปลี่ยนแปลงของระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ก่อนและหลังการรักษาด้วยยาลดไขมัน fibrate ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่พบความผิดปกติทางพันธุกรรม c.553G>T (Gly185Cys) 16 คน**



**<u>คุณลักษณะของประชากรศึกษา จัดกลุ่มตามความผิดปกติทางพันธุกรรมชนิด IVS2-7T>C</u>**

ความผิดปกติทางพันธุกรรมเฉพาะ IVS2-7T>C ซึ่งไม่เคยมีรายงานความผิดปกติทางพันธุกรรมในตำแหน่งนี้มาก่อนในผู้ป่วยที่มีไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง พบว่าผู้ป่วยเป็นเพศชาย อายุ 42 ปี มีโรคประจำตัว คือ โรคลมชัก ดัชนีมวลกายเฉลี่ย 24.7 กิโลกรัม/เมตร$^2$ ความดันโลหิต systolic blood pressure 120 มม.ปรอท ความดันโลหิต diastolic blood pressure 84 มม.ปรอท และใช้ยาลดไขมันในเลือดชนิด Fibrate มีประวัติดื่มสุรา และไม่เคยมีประวัติตับอ่อนอักเสบชนิดเฉียบพลันมาก่อน ไม่มีโรคเบาหวานหรือโรคติดเชื้อเอชไอวี ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ พบว่ามีระดับระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือด 2169 มก./ดล. ไขมันคอเลสเตอรอลในเลือด 228 มก./ดล. และระดับไขมันเอชดีแอลในเลือด 25 มก./ดล. และระดับของอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์โปรตีน 55.27 นก./มล.

<u>เมื่อวิเคราะห์แยกตามกลุ่มประชากรที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง ได้แก่</u>

1. ผู้ป่วยโรคติดเชื้อเอชไอวี มีทั้งหมด 11 ราย พบว่ามีความผิดปกติทางพันธุกรรม 9 รายของ APOA5 คิดเป็น 82 % โดยมีข้อมูลพื้นฐานดังต่อไปนี้ อายุเฉลี่ย 43 ปี (อายุน้อยสุด 37 ปี อายุมากสุด 55 ปี) เพศชาย 55 % เพศหญิง 45 % ดัชนีมวลกายเฉลี่ย 22 กิโลกรัม/ตารางเมตร ใช้ยากลุ่ม protease inhibitor 4 รายคิดเป็น 36 % มีเบาหวานร่วมด้วย 1 รายคิดเป็น 9 % ไม่มีประวัติตับอ่อนอักเสบมาก่อนทุกราย และมี 2 รายมีประวัติดื่มสุรา คิดเป็น 18 % และข้อมูลระดับไขมันในเลือด พบว่า พบว่าระดับไตรกลีเซอไรด์เฉลี่ย 1506 มก./ดล.(ค่าต่ำสุด 945 มก./ดล. ค่าสูงสุด 2644 มก./ดล.) ระดับคอเลสเตอรอลเฉลี่ย 245 มก./ดล.(ค่าต่ำสุด 112 มก./ดล. ค่าสูงสุด 419 มก./ดล.) ระดับไขมันเอชดีแอลเฉลี่ย 28 มก./ดล.(ค่าต่ำสุด 17 มก./ดล. ค่าสูงสุด 51 มก./ดล.) ข้อมูลเกี่ยวกับความผิดปกติทางพันธุกรรม พบความผิดปกติทางพันธุกรรม c.-3A>G มากที่สุด 8 ราย คิดเป็น 73 % ความผิดปกติทางพันธุกรรมที่พบรองลงมา ได้แก่ c.553G>T 2 ราย คิดเป็น 18 % และพบความผิดปกติทางพันธุกรรม c.56C>G, c.132C>A และ c.457G>A อย่างละ 1 ราย โดยไม่พบความผิดปกติทางพันธุกรรมชนิด IVS2-7T>C ดังนั้นไม่พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของความผิดปกติทางพันธุกรรมของ *APOA5* ระหว่างผู้ป่วยที่ติดเชื้อและไม่ได้ติดเชื้อเอชไอวี

2. ผู้ป่วยโรคเบาหวานมีทั้งหมด 25 ราย 19 ราย ประกอบด้วยผู้ป่วยที่มีระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงมาก 19 ราย และผู้ป่วยทีมี่ระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือดปกติ 6 ราย

ความผิดปกติทางพันธุกรรมที่พบในผู้ป่วยที่มีระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงมาก ได้แก่ c.-3A>G 17 ราย c.553G>T 7 ราย c.56C>G 1 ราย c.132C>A 1 ราย และ c.457G>A 2 ราย

ความผิดปกติทางพันธุกรรมที่พบในผู้ป่วยที่มีระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือดปกติ c.-3A>G 1 ราย

มีข้อมูลพื้นฐานดังต่อไปนี้ อายุเฉลี่ย 50.8 ปี ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย 68 % ดัชนีมวลกายเฉลี่ย 27 กิโลกรัม/ตารางเมตร เป็นโรคติดเชื้อเอช ไอ วี 1 รายและใช้ยากลุ่ม protease inhibitor ร่วมด้วย และมี 9 รายมีประวัติดื่มสุรา คิดเป็น 47 % มีประวัติตับอ่อนอักเสบ 4 ราย คิดเป็น 21 % ข้อมูลระดับไขมันในเลือด พบว่า พบว่าระดับไตรกลีเซอไรด์เฉลี่ย 2184 มก./ดล.ระดับคอเลสเตอรอลเฉลี่ย 273 มก./ดล. ระดับไขมันเอชดีแอลเฉลี่ย 28 มก./ดล. และระดับของอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์โปรตีนซึ่งตรวจในผู้ป่วย 6 รายมีค่า 225 นก./มล.

**ตารางที่ 12 แสดงลักษณะข้อมูลพื้นฐานของประชากรจัดกลุ่มตามโรคเบาหวาน**

| ข้อมูลพื้นฐาน | โรคเบาหวาน | | *p*-value |
|---|---|---|---|
| | ระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงมาก (จำนวน 19 คน) | ระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือดปกติ (จำนวน 6 คน) | |
| อายุ (ปี) | 50.8 ± 12 | 55.3 ± 5 | 0.03 |
| เพศชาย | 13 (68%) | 2 (33%) | 0.18 |
| ค่าดัชนีมวลกาย (กิโลกรัม/เมตร$^2$) | 27 ± 4 | 26 ± 5 | 0.61 |
| ประวัติการใช้ยาลดไขมัน | | | |
| ไม่เคย | 3 (16%) | 6 (100%) | 0.003 |
| Statin | 2 (11%) | 0 | >0.99 |
| Fibrate | 7 (37%) | 0 | 0.14 |
| Combine statin และ fibrate | 7 (37%) | 0 | 0.14 |
| ประวัติตับอ่อนอักเสบ | 4 (21%) | 0 | 0.11 |
| ประวัติการดื่มสุรา | 9 (47%) | 1 (17%) | 0.35 |
| ประวัติโรคติดเชื้อเอชไอวี | 1 (5%) | 0 | >0.99 |
| การใช้ยากลุ่ม protease inhibitor | 1 (5%) | 0 | >0.99 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| HbA1C (%) | 8.9 ± 2<br>(จำนวน 11 คน) | 8 ± 2<br>(จำนวน 5 คน) | 0.6 |
| คอเลสเตอรอล (มก./ดล.) | 273 ± 185 | 187 ± 45 | 0.16 |
| ไตรกลีเซอไรด์ (มก./ดล.) | 2184 ± 1420 | 96 ± 35 | 0.01 |
| เอชดีแอล (มก./ดล.) | 28.8 ± 8 | 59 ± 18 | 0.03 |

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

# บทที่ 5

## อภิปรายผลและข้อเสนอแนะ

ภาวะไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด [2] และมีความสัมพันธ์กับภาวะ metabolic syndrome นอกจากนี้ยังเป็นปัจจัยเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะตับอ่อนอักเสบ โดยเฉพาะระดับไตรกลีเซอไรด์ที่สูงมาก คือ ระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดที่มากกว่า 886 มก./ดล. ซึ่งเกิดจากความผิดปกติของเมตะบอลิสมไตรกลีเซอไรด์ พบว่าเกิดจากที่มีการสะสมของ chylomicron หรือ VLDL หรือทั้งคู่ โดยสาเหตุของไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงแบ่งเป็นสาเหตุจากปัจจัยทางพันธุกรรม และสาเหตุจากปัจจัยทางสิ่งแวดล้อม โดยปัจจัยทางพันธุกรรม ได้แก่ การเกิดการกลายพันธุ์ของ lipoprotein lipase และ apolipoprotein C2 ซึ่งทำหน้าที่เป็น cofactor ของเอนไซม์ lipoprotein lipase เป็นต้น และสาเหตุจากปัจจัยทางสิ่งแวดล้อม ได้แก่ ภาวะน้ำหนักเกิน โรคเบาหวาน โรคติดเชื้อเอชไอวี การดื่มสุรา และยาบางชนิด เช่น ยาสเตียรอยด์ ยาคุมกำเนิด และ ยาต้านไวรัสกลุ่ม Protease inhibitor เป็นต้น แต่อย่างไรก็ตาม ภาวะที่ไขมันในเลือดที่สูงมาก คือ ระดับไตรกลีเซอไรด์ที่มากกว่า 886 มก./ดล. (10 mmol/L) มักจะมีสาเหตุทางพันธุกรรมร่วมด้วย โดยที่มีปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมเป็นตัวกระตุ้น

ในปีพ.ศ.2547 ได้ค้นพบ *APOA5* gene ซึ่งพบว่าเกี่ยวข้องกับภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงในสัตว์ทดลอง บทบาทของ APOA5 ต่อระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ในคน มีรายงานเป็นครั้งแรกในปี พ.ศ. 2548 [11] ในผู้ป่วยเด็กผู้ชาย อายุ 9 ปี โดยมีประวัติแต่งงานในเครือญาติ มีระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือดมากกว่า 4400 มก./ดล. ตรวจพบว่ามีความผิดปกติทางพันธุกรรม *APOA5* ที่ตำแหน่ง c.433C>T และตรวจไม่พบความผิดปกติทางพันธุกรรมของ *LPL* และ *APOC2*

ตั้งแต่ปีพ.ศ.2547 จนถึงปัจจุบันได้มีการศึกษาความผิดปกติทางพันธุกรรมของ *APOA5* gene ในผู้ป่วยที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงโดยพบว่ามีความผิดปกติในตำแหน่งต่างๆ เช่น c.-1131T>C, c.-3A>G, c.56C>G, c.132C>A, c.457G>A, c.433C>T, c.415C>T ในประชากรคอเคเซียน และ c.457G>A, c.553G>T ในประชากรเอเชีย การศึกษาส่วนใหญ่ของประชากรเอเชียพบความผิดปกติทางพันธุกรรมที่แตกต่างกับประชากรคอเคเซียน เช่น การศึกษาของ Kao และคณะ [13] ทำการศึกษาในประเทศไต้หวัน พบว่าประชากรที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์มากกว่า 400 มก./ดล.พบ

ผิดปกติทางพันธุกรรม apolipoprotein A5 ที่ c.457 G>A, c.1177 C>T และ c.553 G>Tโดยพบ c.553 G>T มีความสัมพันธ์กับระดับไตรกลีเซอไรด์ที่สูงมากที่สุด (odd ratio 9.325) สอดคล้องกับการศึกษาของ Pullinger และคณะ [14] ทำการ ศึกษาประชากรจีนที่อาศัยอยู่ในแคลิฟอร์เนีย 300 รายพบว่าประชากรจีนที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์สูงกว่า 150 มก./ดล. การเกิดความผิดปกติทางพันธุกรรม *APOA5* c.553 G > T สูงเป็น 4 เท่าคิดเป็น15.1% เทียบกับกลุ่มประชากรที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์ต่ำกว่า 150 มก./ดล. คิดเป็น 3.7% ซึ่งมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P < 0.0001) นอกจากนี้ Kao และคณะ [13] ทำการศึกษาในประเทศไต้หวัน พบว่าประชากรที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์มากกว่า 400 มก./ดล.พบผิดปกติทางพันธุกรรม *APOA5* ที่ c.457 G>A, c.1177 C>T และ c.553 G>Tโดยพบ c.553 G>T มีความสัมพันธ์กับระดับไตรกลีเซอไรด์ที่สูงมากที่สุด (odd ratio 9.325)

ในการศึกษานี้มีจุดมุ่งหมายศึกษาความผิดปกติทางพันธุกรรมของ *APOA5* ในคนไทยที่มีไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงมาก โดยพบความผิดปกติทางพันธุกรรมในกลุ่มที่ไตรกลีเซอไรด์สูงมาก 2 ชนิด ได้แก่ c.-3A>G อยู่ที่ตำแหน่ง exon 2 และ c.553G>T อยู่ที่ตำแหน่ง exon 4 แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่มีไขมันไตรกลีเซอไรด์อยู่ในเกณฑ์ปกติ และพบความผิดปกติทางพันธุกรรมในตำแหน่ง exon 3 ได้แก่ c.56C>G และ c.132C>A เฉพาะในกลุ่มที่ไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงมากแต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

จากข้อมูลนี้บ่งถึงความผิดปกติทางพันธุกรรมของ *APOA5* c.553G>T มีความสัมพันธ์กับไขมันไตรกลีเซอไรด์ที่สูงมากสอดคล้องกับการศึกษาของ Pullinger และคณะ [14] และการศึกษาของ Kao และคณะ [13] พบว่ามีความผิดปกติทางพันธุกรรม *APOA5* c.553G>T มากที่สุด โดยพบว่าในประชากรเอเชียความผิดปกติทางพันธุกรรม *APOA5* c.553G>T มีความสัมพันธ์กับระดับไตรกลีเซอไรด์สูงเล็กน้อยจนถึงสูงมาก นอกจากนี้ยังพบว่าความผิดปกติทางพันธุกรรม *APOA5* c.553G>T มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด จากการศึกษาของ Tang และคณะ[44] ทำการศึกษาประชากรในประเทศจีน 232 รายที่มีโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ พบว่าในกลุ่มที่ระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์สูง เฉลี่ย 236 ± 131 มก./ดล. พบว่า ความผิดปกติทางพันธุกรรม *APOA5* c.553G>T 7.76 % มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (*p* value 0.008) เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม 3.97 % และจากการศึกษานี้ยังพบความผิดปกติทางพันธุกรรมของ *APOA5* c.-3A>G ที่มีความสัมพันธ์กับระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงมาก เช่นเดียวกับการศึกษาของ Wright และคณะ [35] ทำการศึกษาประชากรในประเทศไอร์แลนด์เหนือที่มีระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์มากกว่า 797 มก./ดล. เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่มีระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ปกติ พบความผิดปกติทางพันธุกรรม *APOA5* c.-3A>G 3 เท่า และ c.56C>G 4.5 เท่า

นอกจากนี้ในภาวะ metabolic syndrome และโรคเบาหวานซึ่งจะพบความผิดปกติของไขมันในเลือด คือ ไขมันไตรกลีเซอไรด์สูง และไขมันเอชดีแอลต่ำ ซึ่งจากการศึกษานี้มีผู้ป่วยเบาหวาน 38 % มีระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์เฉลี่ย 2184 มก./ดล. และระดับไขมันเอชดีแอลเฉลี่ย 28 มก./ดล. พบความผิดปกติทางพันธุกรรม *APOA5* c.-3A>G และ c.553G>T สอดคล้องกับการศึกษาของ Yamada และคณะ [45] พบความผิดปกติทางพันธุกรรม *APOA5* c.-3A>G และ c.553G>T เพิ่มขึ้นในภาวะ metabolic syndrome และมีระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์สูงขึ้นและไขมันเอชดีแอลลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p$ value <0.05)

ในขณะที่โรคติดเชื้อเอชไอวี จากการศึกษานี้มีประชากรที่เป็นโรคติดเชื้อเอชไอวี 22 % และใช้ยากลุ่ม protease inhibitor 36 % พบความผิดปกติทางพันธุกรรม *APOA5* c.-3A>G และ c.553G>T การศึกษาที่ผ่านมาศึกษาถึงความผิดปกติทางพันธุกรรมในผู้ป่วยเอชไอวีที่มีระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์สูง [41, 42] ที่จะพบความผิดปกติทางพันธุกรรมของ APOA5 ที่ c.-1131T>C ซึ่งอยู่บน promoter ของ APOA1/C3/A4/A5 gene cluster บนโครโมโซมที่ 11 แต่อย่างไรก็ตาม การศึกษาครั้งนี้ไม่ได้ตรวจความผิดปกติทางพันธุกรรมในตำแน่ง promoter

ความสัมพันธ์ระหว่างระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์กับระดับของอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์โปรตีน จากการศึกษานี้พบว่าระดับของอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์โปรตีนเพิ่มขึ้นในกลุ่มที่มีไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงมากอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มที่มีไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือดปกติ และพบว่าระดับของอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์โปรตีนมีความสัมพันธ์กับความผิดปกติทางพันธุกรรมของ APOA5 c.553G>T ในกลุ่มที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรมของ APOA5 ที่ c.553G>T มีระดับของอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์โปรตีน 209 ± 125 นก./มล.สูงกว่ากลุ่มที่ไม่มีความผิดปกติทางพันธุกรรมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p$-value 0.03) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Henneman และคณะ [33] ทำการศึกษาประชากรที่ไขมันไตรกลีเซอไรด์สูงมาก 141 ราย โดยมีค่าเฉลี่ยของไขมันไตรกลีเซอไรด์ 1267 ± 1223 มก./ดล. พบว่าระดับของอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์โปรตีนมีความสัมพันธ์ไปในทางเดียวกันกับระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ โดยระดับของอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์โปรตีนมีค่าเฉลี่ย 965 ± 1392 นก./มล. และในกลุ่มที่ได้รับยาลดไขมันจะไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับของอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์โปรตีนกับระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์โดยใช้วิธีการตรวจแบบ ELISA assay เช่นเดียวกับการศึกษานี้ และพบว่ากลุ่มที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรมของ APOA5 ที่ c.56C>G มีความสัมพันธ์กับระดับของอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์โปรตีน ที่เพิ่มขึ้นโดยอธิบายถึงความสัมพันธ์ดังกล่าวอาจเป็น consequence จากภาวะไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง

นอกจากนี้ปัจจัยที่มีผลต่อระดับของอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์โปรตีนได้แก่ยาลดไขมันกลุ่ม fibrate ซึ่งยามีคุณสมบัติเป็น peroxisome proliferator-activated receptor α (PPARα) agonist ทำให้มีการ up regulation ของ *LPL* และ *APOA5* gene expression และลดการ expression ของ *APOC3* gene [7] กลไกการเพิ่มการ expression ของ APOA5 gene ที่ตับ โดยมีกระบวนการ β-oxidation ที่ตับเพิ่มขึ้นทำให้มีการสร้าง VLDL จากตับลดลง ซึ่งจากการศึกษานี้มีผู้ป่วยใช้ยาลดไขมันกลุ่ม fibrate 22 คน คิดเป็น 44 % และตรวจระดับของอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์โปรตีน 6 ราย มีค่าเฉลี่ย 168 นก./มล. (ค่าปกติ 4.96-300 นก./มล.) จากการศึกษานี้ไม่พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของระดับของอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์โปรตีนในกลุ่มที่ไม่ได้ใช้ยาลดไขมันกลุ่ม fibrate 8 ราย มีค่าเฉลี่ยของระดับของอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์โปรตีน 167 นก./มล. (*p value* 0.32)

ข้อสรุปจากการศึกษานี้บ่งว่าความผิดปกติทางพันธุกรรมของ *APOA5* มีความสัมพันธ์กับภาวะไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงในคนไทย โดยพบว่ามีความสัมพันธ์กับ c.-3A>G และ c.553G>T โดยพบความผิดปกติทางพันธุกรรมของ *APOA5* c.553G>T เฉพาะในกลุ่มที่มีไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงมากเท่านั้นสอดคล้องกับการศึกษาของประชากรจีนและไต้หวัน ดังนั้นความแตกต่างของเชื้อชาติน่าจะมีอิทธิพลต่อความผิดปกติทางพันธุกรรมของไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง นอกจากนี้ยังพบความผิดปกติทางพันธุกรรมเฉพาะ IVS2-7T>C ซึ่งไม่เคยมีรายงานความผิดปกติทางพันธุกรรมในตำแหน่งนี้มาก่อนในผู้ป่วยที่มีไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง แต่อย่างไรก็ตามคงต้องรอการศึกษาเพิ่มเติมในแง่ function ของ IVS2-7T>C ว่ามีความสัมพันธ์กับภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงหรือไม่

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

# รายการอ้างอิง


[1] George Yuan KZA-S, Robert A. Hegele. Hypertriglyceridemia: its etiology, effects and treatment. **CMAJ** 2007;176:113-1120.

[2] Neil HA, Cooper J, Betteridge DJ, Capps N, McDowell IF, Durrington PN, et al. All-cause and cardiovascular mortality in treated patients with severe hypertriglyceridaemia: A long-term prospective registry study. **Atherosclerosis** 2010;211:618-23.

[3] Lohsoonthorn V, Lertmaharit S, Williams MA. Prevalence of metabolic syndrome among professional and office workers in Bangkok, Thailand. **J Med Assoc Thai** 2007;90:1908-15.

[4] Pongchaiyakul C, Pratipanawatr T. Prevalence of dyslipidemia in rural Thai adults: an epidemiologic study in Khon Kaen province. **J Med Assoc Thai** 2005;88:1092-7.

[5] Durrington P. Dyslipidaemia. **Lancet** 2003;362:717-31.

[6] Tsuang WN, Udayakumar Ruiz, Luis Palascak, Joseph B Gelrud, Andres. Hypertriglyceridemic pancreatitis: presentation and management. **Am J Gastroenterol** 2009;104:984-91.

[7] van Dijk KW, Rensen PC, Voshol PJ, Havekes LM. The role and mode of action of apolipoproteins CIII and AV: synergistic actors in triglyceride metabolism? **Curr Opin Lipidol** 2004;15:239-46.

[8] M.kluger JH, Martin. Merkel Apoprotein A-V:An important regulator of triglyceride metabolism. **J Inherit Metab Dis** 2008;31:281-8.

[9] Jakel H, Nowak M, Helleboid-Chapman A, Fruchart-Najib J, Fruchart JC. Is apolipoprotein A5 a novel regulator of triglyceride-rich lipoproteins? **Ann Med** 2006;38:2-10.

[10] Pennacchio LA, Rubin EM. Apolipoprotein A5, a newly identified gene that affects plasma triglyceride levels in humans and mice. **Arterioscler Thromb Vasc Biol** 2003;23:529-34.

[11] Priore Oliva C, Pisciotta L, Li Volti G, Sambataro MP, Cantafora A, Bellocchio A, et al. Inherited apolipoprotein A-V deficiency in severe hypertriglyceridemia. **Arterioscler Thromb Vasc Biol** 2005;25:411-7.

[12] Marcais C, Verges B, Charriere S, Pruneta V, Merlin M, Billon S, et al. Apoa5 Q139X truncation predisposes to late-onset hyperchylomicronemia due to lipoprotein lipase impairment. **J Clin Invest** 2005;115:2862-9.

[13] Kao JT, Wen HC, Chien KL, Hsu HC, Lin SW. A novel genetic variant in the apolipoprotein A5 gene is associated with hypertriglyceridemia. **Hum Mol Genet** 2003;12:2533-9.

[14] Pullinger CR, Aouizerat BE, Movsesyan I, Durlach V, Sijbrands EJ, Nakajima K, et al. An apolipoprotein A-V gene SNP is associated with marked hypertriglyceridemia among Asian-American patients. **J Lipid Res** 2008;49:1846-54.

[15] Henry M. Kronenberg KSP, Reed Larsen. Williams Textbook of ENDOCRINOLOGY. 11th ed2008.

[16] Hegele RA. Plasma lipoproteins: genetic influences and clinical implications. **Nat Rev Genet** 2009;10:109-21.

[17] Goldberg IJ. Hypertriglyceridemia: impact and treatment. **Endocrinol Metab Clin North Am** 2009;38:137-49.

[18] Beigneux AP, Weinstein MM, Davies BS, Gin P, Bensadoun A, Fong LG, et al. GPIHBP1 and lipolysis: an update. **Curr Opin Lipidol** 2009;20:211-6.

[19] Gan SI, Edwards AL, Symonds CJ, Beck PL. Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis: A case-based review. **World J Gastroenterol** 2006;12:7197-202.

[20] Ewald NH, Philip D Kloer, Hans-Ulrich. Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis: presentation and management. **Curr Opin Lipidol** 2009;20:497-504.

[21] Cullen P. Evidence that triglycerides are an independent coronary heart disease risk factor. **Am J Cardiol** 2000;86:943-9.

[22] Forte TM, Shu X, Ryan RO. The ins (cell) and outs (plasma) of apolipoprotein A-V. **J Lipid Res** 2009;50 Suppl:S150-5.

[23] Schaap FG, Nierman MC, Berbee JF, Hattori H, Talmud PJ, Vaessen SF, et al. Evidence for a complex relationship between apoA-V and apoC-III in patients with severe hypertriglyceridemia. **J Lipid Res** 2006;47:2333-9.

[24] Talmud PJ, Cooper JA, Hattori H, Miller IP, Miller GJ, Humphries SE. The apolipoprotein A-V genotype and plasma apolipoprotein A-V and triglyceride levels: prospective risk of type 2 diabetes. Results from the Northwick Park Heart Study II. **Diabetologia** 2006;49:2337-40.

[25] Vaessen SF, Schaap FG, Kuivenhoven JA, Groen AK, Hutten BA, Boekholdt SM, et al. Apolipoprotein A-V, triglycerides and risk of coronary artery disease: the prospective Epic-Norfolk Population Study. **J Lipid Res** 2006;47:2064-70.

[26] Dallinga-Thie GM, van Tol A, Hattori H, van Vark-van der Zee LC, Jansen H, Sijbrands EJ. Plasma apolipoprotein A5 and triglycerides in type 2 diabetes. **Diabetologia** 2006;49:1505-11.

[27] van der Vliet HN, Sammels MG, Leegwater AC, Levels JH, Reitsma PH, Boers W, et al. Apolipoprotein A-V: a novel apolipoprotein associated with an early phase of liver regeneration. **J Biol Chem** 2001;276:44512-20.

[28] Pennacchio LA, Olivier M, Hubacek JA, Cohen JC, Cox DR, Fruchart JC, et al. An apolipoprotein influencing triglycerides in humans and mice revealed by comparative sequencing. **Science** 2001;294:169-73.

[29] Weinberg RB, Cook VR, Beckstead JA, Martin DD, Gallagher JW, Shelness GS, et al. Structure and interfacial properties of human apolipoprotein A-V. **J Biol Chem** 2003;278:34438-44.

[30] Beckstead JA, Oda MN, Martin DD, Forte TM, Bielicki JK, Berger T, et al. Structure-function studies of human apolipoprotein A-V: a regulator of plasma lipid homeostasis. **Biochemistry** 2003;42:9416-23.

[31] Merkel M, Loeffler B, Kluger M, Fabig N, Geppert G, Pennacchio LA, et al. Apolipoprotein AV accelerates plasma hydrolysis of triglyceride-rich lipoproteins by interaction with proteoglycan-bound lipoprotein lipase. **J Biol Chem** 2005;280:21553-60.

[32] Williams KJ. Molecular processes that handle -- and mishandle -- dietary lipids. **J Clin Invest** 2008;118:3247-59.

[33] Henneman P, Schaap FG, Havekes LM, Rensen PC, Frants RR, van Tol A, et al. Plasma apoAV levels are markedly elevated in severe hypertriglyceridemia and positively correlated with the APOA5 S19W polymorphism. **Atherosclerosis** 2007;193:129-34.

[34] Wang J, Ban MR, Kennedy BA, Anand S, Yusuf S, Huff MW, et al. APOA5 genetic variants are markers for classic hyperlipoproteinemia phenotypes and hypertriglyceridemia. **Nat Clin Pract Cardiovasc Med** 2008;5:730-7.

[35] Wright WT, Young IS, Nicholls DP, Patterson C, Lyttle K, Graham CA. SNPs at the APOA5 gene account for the strong association with hypertriglyceridaemia at the APOA5/A4/C3/A1 locus on chromosome 11q23 in the Northern Irish population. **Atherosclerosis** 2006;185:353-60.

[36] Wang J, Ban MR, Zou GY, Cao H, Lin T, Kennedy BA, et al. Polygenic determinants of severe hypertriglyceridemia. **Hum Mol Genet** 2008;17:2894-9.

[37] Wang J, Cao H, Ban MR, Kennedy BA, Zhu S, Anand S, et al. Resequencing genomic DNA of patients with severe hypertriglyceridemia (MIM 144650). **Arterioscler Thromb Vasc Biol** 2007;27:2450-5.

[38] Charriere SC, C.Guitard, M.Bernard, S.Groisne, L.Charcosset, M.Pruneta-Deloche, V.Merlin, M.Billon, S.Delay, M.Sassolas, Marcais, C. Modulation of phenotypic expression of APOA5 Q97X and L242P mutations. **Atherosclerosis** 2009;207:150-6.

[39] Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, Butterworth AS, Di Angelantonio E, Boekholdt SM, et al. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. **Lancet**;375:1634-9.

[40] Elosua R, Ordovas JM, Cupples LA, Lai CQ, Demissie S, Fox CS, et al. Variants at the APOA5 locus, association with carotid atherosclerosis, and modification by obesity: the Framingham Study. **J Lipid Res** 2006;47:990-6.

[41] Arnedo M, Taffe P, Sahli R, Furrer H, Hirschel B, Elzi L, et al. Contribution of 20 single nucleotide polymorphisms of 13 genes to dyslipidemia associated with antiretroviral therapy. **Pharmacogenet Genomics** 2007;17:755-64.

[42] Guardiola M, Ferre R, Salazar J, Alonso-Villaverde C, Coll B, Parra S, et al. Protease inhibitor-associated dyslipidemia in HIV-infected patients is strongly influenced by the APOA5-1131T->C gene variation. **Clin Chem** 2006;52:1914-9.

[43] Schultze AE, Alborn WE, Newton RK, Konrad RJ. Administration of a PPARalpha agonist increases serum apolipoprotein A-V levels and the apolipoprotein A-V/apolipoprotein C-III ratio. **J Lipid Res** 2005;46:1591-5.

[44] Tang Y, Sun P, Guo D, Ferro A, Ji Y, Chen Q, et al. A genetic variant c.553G > T in the apolipoprotein A5 gene is associated with an increased risk of coronary artery disease and altered triglyceride levels in a Chinese population. **Atherosclerosis** 2006;185:433-7.

[45] Yamada Y, Ichihara S, Kato K, Yoshida T, Yokoi K, Matsuo H, et al. Genetic risk for metabolic syndrome: examination of candidate gene polymorphisms related to lipid metabolism in Japanese people. **J Med Genet** 2008;45:22-8.

# ภาคผนวก

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**แบบบันทึกข้อมูลงานวิจัย**

**ข้อมูลทั่วไป** วันที่.....

1. เพศ ☐ ชาย ☐ หญิง
2. เกิดวันที่.....เดือน.....พ.ศ.....อายุ.....ปี
3. ที่อยู่ปัจจุบัน

   ..... .....

   เบอร์โทรศัพท์ 1)บ้าน .....2)ที่ทำงาน.....3)มือถือ.....

   Email address……
4. ภูมิลำเนาเดิมจังหวัด.....
5. ชื่อญาติหรือผู้ที่ติดต่อได้.....เกี่ยวข้องเป็น.....

   ที่อยู่ผู้ที่ติดต่อได้.....

   เบอร์โทรศัพท์ ผู้ที่ติดต่อได้……

**ข้อมูลส่วนตัว**

1. โรคประจำตัว ☐ ไม่มี ☐ มี ระบุ.....

   .....

   .....

   .....
2. ประวัติการผ่าตัด.....

   .....
3. ออกกำลังกาย.....ครั้ง/อาทิตย์ ครั้งละ .....นาทีโดยวิธี.....
4. ดื่มสุรา ชนิด..... ☐ ไม่ดื่ม ☐ ดื่ม ☐ เคยดื่ม ดื่มมานาน.....ปี

   ปริมาณ...../วัน ความบ่อย.....วัน/สัปดาห์ หยุดดื่มมานาน.....ปี

**ประวัติครอบครัว**

1. จำนวนพี่น้องสายตรง.....คน
2. จำนวนบุตร.....คน
3. โรคไขมันผิดปกติในครอบครัว ☐ ไม่มี ☐ มี ระบุ.....

Pedigree (ระบุ อายุ ,ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติและโรคหัวใจและหลอดเลือด)

เว้นไว้เติม แผนภูมิ pedegree

**ข้อมูลเกี่ยวข้องกับภาวะไตรกลีเซอร์ไรด์ในเลือดสูง**

1. โรคตับอ่อนอักเสบ ถ้าเป็น วินิจฉัยเมื่อ.....
2. โรคเส้นเลือดหัวใจตีบ (IHD) ถ้าเป็น วินิจฉัยเมื่อ.....
   - 2.1 ประวัติโรคเส้นเลือดหัวใจตีบ ☐ ไม่มี ☐ มี ระบุ.....
   - 2.2 อาการ angina pectoris ☐ ไม่มี ☐ มี นาน.....
   - 2.3 ประวัติหัวใจล้มเหลว ☐ ไม่มี ☐ มี ระบุ.....
   - 2.4 EKG ☐ ไม่เคยทำ ☐ ปกติ ☐ ผิดปกติ ระบุ.....
   - 2.5 EST ☐ ไม่เคยทำ ☐ ปกติ ☐ ผิดปกติ ระบุ.....
   - 2.6 CAG/CABG/PTCA ☐ ไม่เคยทำ ☐ ปกติ ☐ ผิดปกติ ระบุ.....
     .....ทำเมื่อ.....
3. โรคเส้นเลือดสมองตีบ (CVD) ถ้าเป็น วินิจฉัยเมื่อ.....
   - 3.1 ประวัติอัมพาตหรือ TIA ☐ ไม่มี ☐ มี ระบุ.....
   - 3.2 CT / MRI brain ☐ ไม่เคยทำ ☐ ปกติ ☐ ผิดปกติ ระบุ.....
4. โรคเส้นเลือดส่วนปลายตีบ (PVD) ถ้าเป็น วินิจฉัยเมื่อ.....
   - 4.1 ประวัติเส้นเลือดอุดตันที่แขนหรือขา ☐ ไม่มี ☐ มี ระบุ.....
5. โรคไต ☐ ไม่มี ☐ มี ระบุ.....

6. ปัจจัยเสี่ยง

6.1 สูบบุหรี่ ☐ เคยสูบ เป็นเวลา..... หยุดมานาน.....

☐ ไม่สูบ ☐ สูบ .....มวน/วัน นาน.....ปี

6.2 โรคความดันโลหิตสูง ☐ ไม่มี ☐ มี เป็นนาน.....ปี

6.3 มีประวัติคนในครอบครัวป่วยเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดก่อนวัยอันควร (ชายก่อน 55 ปี, หญิงก่อน 65 ปี) ☐ ไม่มี ☐ มี ระบุ.....

6.4 โรคเบาหวาน ☐ ไม่มี ☐ มี เป็นนาน.....ปี

HbA1c…..... โรคแทรก .....

6.5 ภาวะหมดประจำเดือน (สำหรับผู้หญิง) ☐ ไม่มี ☐ มี นาน.....ปี

☐ ไม่เคยกินฮอร์โมน ☐ เคยกินฮอร์โมน นาน.....ปี หยุดนาน.....ปี

7. ประวัติการใช้ยา ☐ ไม่มี ☐ มี

ชนิด steroid hormone ☐ ไม่มี ☐ มี

Contraceptive pill ☐ ไม่มี ☐ มี

Statin ☐ ไม่มี ☐ มี

Fibrate ☐ ไม่มี ☐ มี

Bile acid sequestrants ☐ ไม่มี ☐ มี

Nicotinic acid ☐ ไม่มี ☐ มี

Fish oil ☐ ไม่มี ☐ มี

Thaizide diuretic ☐ ไม่มี ☐ มี

Protease inhibitor ☐ ไม่มี ☐ มี

**ผลการตรวจร่างกาย**

1. Vital sign BP ……..mmHg Rt arm , BP ……..mmHg Lt arm(sitting)

   Pulse rate…….

2. Sign of abnormal lipid accumulation

   ☐ Xanthelasma ☐ Corneal arcus ☐ Tendinous xanthoma

   ☐ Eruptive xanthoma ☐ Tuberous xanthoma ☐ Palmar xanthoma

   ☐ Plantar xanthoma ☐ Hepatomegaly ☐ Splenomegaly

3. Height …….cm. , Weight……..kg. , BMI…….

4. Waist……..inch. , hip……inch. , Waist/hip ratio……..

5. Dorsalis pedis pulse - Rt ☐ แรง ☐ เบา ☐ คลำไม่ได้

   - Lt ☐ แรง ☐ เบา ☐ คลำไม่ได้

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Posterior tibial pulse - Rt ☐ แรง ☐ เบา ☐ คลำไม่ได้

- Lt ☐ แรง ☐ เบา ☐ คลำไม่ได้

Ankle brachial index ……ทำเมื่อ.....

6. Carotid bruit Rt……. Lt……

**ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ**

1. Lipid profile วันที่..... วันที่.....

Cholesterol (1)…… mg/dl (2)…… mg/dl

Triglyceride (1)…… mg/dl (2)…… mg/dl

HDL (1)…… mg/dl (2)…… mg/dl

LDL (1)…… mg/dl (2)…… mg/dl

2. FPG …… mg/dl

3. EKG…….

4. creatinine……..

5. others……..

……..

Note ……..

……..

**ผลการศึกษา**

1. *APOA5* mutation ☐ ไม่มี ☐ มี

2.ปริมาณ apolipoprotein A5

เซ็นชื่อ……...

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

# ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ข้อมูลส่วนตัว

ชื่อ นางสาวสุพรรณิการ์ เจริญ

วันเดือนปีเกิด 20 มีนาคม พ.ศ. 2523 จังหวัดกรุงเทพมหานคร

สถานภาพ โสด

ประวัติการศึกษาและการทำงาน

| | |
|---|---|
| ระดับมัธยมศึกษาตอนปลาย โรงเรียนเตรียมอุดมศึกษา | 2538-2541 |
| ระดับอุดมศึกษา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ | 2541-2546 |
| ปฏิบัติงานแพทย์เพิ่มพูนทักษะที่โรงพยาบาลตำรวจ | 2547-2548 |
| แพทย์ประจำบ้าน ภาควิชาอายุรศาสตร์ | |
| โรงพยาบาลวชิรพยาบาลและกรุงเทพมหานคร | 2548-2552 |
| แพทย์ประจำบ้านต่อยอดสาขาวิชาต่อมไร้ท่อและเมตาบอลิซึม | |
| ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย | 2552-2554 |

ประวัติกิจกรรมและรางวัลที่เคยได้รับ

| | |
|---|---|
| รางวัลคะแนนสูงสุด นักศึกษาแพทย์ชั้นปีที่ 4 | 2544 |
| เกียรตินิยมอันดับสอง แพทยศาสตร์บัณฑิต คณะแพทยศาสตร์ | |
| มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ | 2546 |

ปริญญาและประกาศนียบัตร

| | |
|---|---|
| แพทยศาสตรบัณฑิต (เกียรตินิยมอันดับสอง) | |
| มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ | 2546 |
| อนุมัติบัตรแพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขาอายุรศาสตร์ | 2552 |

สมาชิกสมาคมวิชาชีพ

สมาชิกแพทยสภา

สมาชิกราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย

สมาชิกสมาคมต่อมไร้ท่อแห่งประเทศไทย

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย