

ระดับโปรตีนแองจิโอโอดีตินไลค์พรีในคนไทยที่มีระดับไขมันเอชดีแอลสูง



บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

The abstract and full text of theses from the academic year 2011 in Chulalongkorn University Intellectual Repository (CUIR)
are the thesis authors' files submitted through the University Graduate School.

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2558
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ANGIOPOIETIN-LIKE PROTEIN 3 LEVELS
IN THAI HYPERALPHALIPOPROTEINEMIC PATIENTS

Miss Waralee Chatchomchuan



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

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2015

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	ระดับโปรตีนแองจิโอเทนซินไลต์ในคนไทยที่มีระดับไขมันเอชดีแอลสูง
โดย	นางสาววรลณี ฉัตรชมชื่น
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	ศาสตราจารย์ นายแพทย์ วีรพันธุ์ ไชวิฑูรกิจ

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

.....คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุทธิพงษ์ วัชรสินธุ)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธานกรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิง สมนพร บุญยะรัตเวช สองเมือง)
.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ วีรพันธุ์ ไชวิฑูรกิจ)
.....กรรมการ
(อาจารย์ นายแพทย์ เจตน์ วิทิตสุวรรณกุล)
.....กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(อาจารย์ นายแพทย์ สฐาปกร ศิริวงศ์)

วราลี ฉัตรชมนั้น : ระดับโปรตีนแองจิโอโปตีนไลค์ทรืในคนไทยที่มีระดับไขมันเอชดีแอลสูง (ANGIOPOIETIN-LIKE PROTEIN 3 LEVELS IN THAI HYPERALPHALIPOPROTEINEMIC PATIENTS) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก: ศ. นพ. วีรพันธุ์ ไชวิทูรกิจ, 53 หน้า.

ที่มา : ภาวะไขมันเอชดีแอลสูงปฐมภูมิ สาเหตุหนึ่งเกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนที่สร้าง เอนไซม์เฮปาทิกไลเปสและคอเลสเทอรอลเอสเทอร์ทรานสเฟอร์โปรตีน โปรตีนแองจิโอโปตีนไลค์ทรื เป็นปัจจัยหนึ่งในการเพิ่มระดับไขมันเอชดีแอลโดยผ่านทาง การยับยั้งการทำงานของเอนไซม์เฮปาทิกไลเปส การศึกษานี้เป็นการศึกษาระดับของโปรตีนแองจิโอโปตีนไลค์ทรืในคนไทยที่มีระดับไขมันเอชดีแอลสูง

วิธีการศึกษา : ผู้ที่มีระดับไขมันเอชดีแอลในเลือดสูงกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล. อย่างน้อย 2 ครั้ง ที่มาตรวจในแผนกผู้ป่วยนอกโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์จำนวนทั้งสิ้น 90 คนและกลุ่มควบคุมซึ่งมีอายุและเพศใกล้เคียงกันแต่มีระดับไขมันเอชดีแอลในเลือดระหว่าง 40-60 มก./ดล. จำนวน 90 คน โดยตัดผู้ที่มีระดับไขมันเอชดีแอลในเลือดสูงที่เกิดจากทุติยภูมิออกจากการศึกษา ผู้ร่วมวิจัยทุกรายจะได้รับการซักประวัติตรวจร่างกายและตรวจวัดระดับโปรตีนแองจิโอโปตีนไลค์ทรื โดยวิธี ELISA

ผลการศึกษา : ในกลุ่มผู้มีระดับไขมันเอชดีแอลในเลือดสูงกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล. พบเป็นเพศหญิง 82 คน (คิดเป็นร้อยละ 91.1) อายุเฉลี่ย 59.7 ± 11.2 ปี ตรวจพบว่า มีระดับไขมันแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยระดับไขมันคอเลสเทอรอลรวมเฉลี่ย 249.8 ± 36.6 มก./ดล. เทียบกับ 219.9 ± 40.6 มก./ดล. ($p < 0.001$) ระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์เฉลี่ย 73.3 ± 31.2 มก./ดล. เทียบกับ 122.9 ± 50.0 มก./ดล. ($p < 0.001$) และระดับไขมันแอลดีแอล เฉลี่ย 131.3 ± 34.5 มก./ดล. เทียบกับ 143.5 ± 34.2 มก./ดล. ($p = 0.018$) สำหรับระดับของโปรตีนแองจิโอโปตีนไลค์ทรืพบว่าในผู้มีระดับไขมันเอชดีแอลในเลือดสูงกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล. มีค่าเฉลี่ย 287.9 ± 97.6 นก./มล. เทียบกับ 229.8 ± 99.6 นก./มล. ซึ่งมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$)

สรุปผลการศึกษา : ในคนที่มีความระดับเอชดีแอลสูง ระดับของโปรตีนแองจิโอโปตีนไลค์ทรืสูงกว่าคนที่มีความระดับเอชดีแอลปกติ ซึ่งบ่งว่าการเพิ่มขึ้นของระดับแองจิโอโปตีนไลค์ทรือาจสัมพันธ์กับการมีระดับไขมันเอชดีแอลสูงในประเทศไทย

ภาควิชา อายุรศาสตร์ ลายมือชื่อนิสิต

สาขาวิชา อายุรศาสตร์ ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก

ปีการศึกษา 2558

5774083330 : MAJOR MEDICINE

KEYWORDS: HYPERALPHALIPOPROTEINEMIA / ANGIOPOIETIN-LIKE PROTEIN 3 / ANGPTL3 / HDL / HALP

WARALEE CHATCHOMCHUAN: ANGIOPOIETIN-LIKE PROTEIN 3 LEVELS IN THAI HYPERALPHALIPOPROTEINEMIC PATIENTS. ADVISOR: PROF. WEERAPAN KHOVIDHUNKIT, M.D., 53 pp.

Background: Hyperalphalipoproteinemia (HALP) is primarily caused by mutations in the hepatic lipase and/or cholesteryl ester transfer protein genes. Angiotensin-like protein 3 (ANGPTL3) is a metabolic factor that increases HDL cholesterol level by inhibiting hepatic lipase. We aimed to examine the level of ANGPTL3 in Thai subjects with HALP.

Methods: Ninety ambulatory subjects with HDL level ≥ 100 mg/dl (HALP group) and ninety healthy match-case controls were recruited. Secondary causes of HALP were excluded. Clinical characteristics and lipid profiles were examined. Plasma ANGPTL3 levels were measured by ELISA technique.

Results: In the HALP group, ninety-one percent were female with the mean age of 59.7 ± 11.2 years. The mean total cholesterol levels were significantly higher in the HALP group compared with those in the control group (249.8 ± 36.6 vs. 219.9 ± 40.6 mg/dl, $p < 0.001$). The mean triglyceride levels and LDL levels were lower in the HALP group (73.3 ± 31.2 vs. 122.9 ± 50.0 mg/dl, $p < 0.001$ and 131.3 ± 34.5 vs. 143.5 ± 34.2 mg/dl, $p = 0.018$, respectively). The mean ANGPTL3 levels were significantly higher among the HALP patients (287.9 ± 97.6 vs. 229.8 ± 99.6 , $p < 0.001$). There was significant correlation between HDL levels and ANGPTL3 levels in both groups ($r = 0.3$, $p < 0.001$).

Conclusion: ANGPTL3 levels were significantly higher in the HALP patients, suggesting that ANGPTL3 may be causally related to HALP in Thai subjects.

Department: Medicine

Student's Signature

Field of Study: Medicine

Advisor's Signature

Academic Year: 2015

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยความช่วยเหลืออย่างยิ่งของศาสตราจารย์ นายแพทย์วีรพันธุ์ โขวิฑูรกิจ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ และอาจารย์นายแพทย์สุธาปกรณ์ ศิริวงศ์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วมและขอขอบพระคุณอาจารย์หน่วยต่อมไร้ท่อทุกท่านที่ให้ คำแนะนำและแนวทางในการวิจัย

ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่นักวิทยาศาสตร์งานวิจัยหน่วยต่อมไร้ท่อและเมตาบอลิซึม คุณ สุวรรณ เหมือนเพชร ที่ช่วยตรวจวัดผลในห้องปฏิบัติการเจ้าหน้าที่หน่วยต่อมไร้ท่อและพยาบาล ประจำตึกภปร.ชั้น 2 และ 3 ที่อำนวยความสะดวกและให้ความร่วมมือช่วยเหลือในการทำวิจัยจน ลุล่วงได้ด้วยดี



สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	จ
กิตติกรรมประกาศ	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญรูป	ญ
สารบัญตาราง.....	ฎ
คำอธิบายคำย่อ	ฏ
บทที่ 1.....	1
บทนำ	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and Rationale).....	1
1.2 คำถามของการวิจัย (Research question).....	3
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objective).....	3
1.4 สมมติฐาน (Hypothesis)	4
1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual framework)	4
1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น (Assumption)	4
1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย (Operational definitions).....	5
1.8 รูปแบบการวิจัย (Research design).....	5
1.9 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ (Protocol synopsis).....	5
1.10 ข้อพิจารณาทางด้านจริยธรรม (Ethical consideration).....	5
1.11 ข้อจำกัดในการวิจัย (Limitation)	6
1.12 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ (Expected benefits and application).....	6
1.13 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการในการแก้ไข (Obstacles and Strategies to solve the problem)	7

บทที่ 2.....	8
ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง	8
2.1 โครงสร้างและส่วนประกอบของ HDL	8
2.2 สาเหตุของภาวะ HDL ในเลือดสูง.....	10
2.3 คุณสมบัติและการทำงานของ hepatic lipase, endothelial lipase และ lipoprotein lipase	11
2.4 Angiopoietin-like protein	12
2.5 ANGPTL3 และการควบคุม lipid metabolism	14
2.6 ปัจจัยที่มีผลต่อ ANGPTL3	15
2.7 ความสัมพันธ์ระหว่าง ANGPTL3, metabolic syndrome และภาวะอ้วน.....	16
บทที่ 3.....	17
วิธีดำเนินการวิจัย	17
3.1 รูปแบบการวิจัย (Research design).....	17
3.2 ระเบียบวิธีวิจัย (Research methodology)	17
บทที่ 4.....	21
ผลการศึกษา.....	21
4.1 รายละเอียดข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มผู้มีระดับไขมันเอชดีแอลสูงกว่าหรือเท่ากับ 100 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร	21
4.2 ระดับไขมันในเลือดเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้มีระดับไขมันเอชดีแอลมากกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล. และกลุ่มผู้มีระดับไขมันเอชดีแอลในเลือดระหว่าง 40-60 มก./ดล.....	25
4.3 ระดับโปรตีน ANGPTL3 เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้มีไขมันเอชดีแอลมากกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล. และกลุ่มผู้มีระดับไขมันเอชดีแอลในเลือดระหว่าง 40-60 มก./ดล.....	26
4.4 ระดับความสัมพันธ์ของโปรตีน ANGPTL3 กับระดับไขมันและตัวแปรทางเมตาบอลิก.....	26

4.5 ระดับความสัมพันธ์ของโปรตีน ANGPTL3 กับระดับไขมันและตัวแปรทางเมตาบอลิกแบ่งตามระดับของไขมันเอชดีแอล	27
4.6 ปัจจัยที่มีผลต่อการทำนายค่าไขมันเอชดีแอล	28
บทที่ 5.....	29
สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ	29
รายการอ้างอิง	32
ภาคผนวก.....	39
ข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย (สำหรับผู้ที่มึระดับไขมันเอชดีแอลสูง)	40
ข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย (สำหรับผู้ที่มึระดับไขมันเอชดีแอลปกติ)	44
หนังสือแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย	48
แบบบันทึกข้อมูลงานวิจัย	50
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์	53

สารบัญรูป

รูปที่ 1: HDL metabolism	2
รูปที่ 2: องค์ประกอบของไขมัน HDL	8
รูปที่ 3: แสดงกลไกของ HDL ในการยับยั้งการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง.....	10
รูปที่ 4: แสดงค่าเฉลี่ยระดับโปรตีน ANGPTL3 ในผู้มีระดับไขมันเอชดีแอลในเลือดสูงกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล. (HALP group) เทียบกับกลุ่มควบคุม ซึ่งมีระดับไขมันเอชดีแอลระหว่าง 40-60 มก./ดล.	26
รูปที่ 5: แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับโปรตีน ANGPTL3 และระดับไขมันในกลุ่มที่มีระดับไขมันเอชดีแอลในเลือดสูงกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล.	28

สารบัญตาราง

ตารางที่ 1: แสดงชนิดและส่วนประกอบของ HDL	9
ตารางที่ 2: Etiology of primary and secondary hyperalphalipoproteinemia (HALP)	11
ตารางที่ 3: แสดงการเปรียบเทียบระหว่าง hepatic lipase และ endothelial lipase	12
ตารางที่ 4: ชนิดของ Angiopoietin-like protein	13
ตารางที่ 5: รายละเอียดข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มผู้มีระดับไขมันเอชดีแอลในเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล. และกลุ่มผู้มีระดับไขมันในเลือดระหว่าง 40-60 มก./ดล.....	23
ตารางที่ 6: แสดงภาวะเมตาบอลิซึมระหว่างกลุ่มผู้มีระดับไขมันเอชดีแอลในเลือดสูงกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล. และกลุ่มผู้มีระดับไขมันเอชดีแอลในเลือดปกติ จำแนกตามเพศ	24
ตารางที่ 7: ระดับไขมันในเลือดเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้มีระดับไขมันเอชดีแอลในเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล. และกลุ่มผู้มีระดับไขมันในเลือดระหว่าง 40-60 มก./ดล	25
ตารางที่ 8: แสดงค่าความสัมพันธ์ของระดับ ANGPTL3 กับระดับไขมัน ดัชนีมวลกาย และอัตราส่วนระหว่างเส้นรอบเอวและเส้นรอบสะโพก.....	27
ตารางที่ 9: ปัจจัยที่มีผลต่อการทำนายค่าไขมันเอชดีแอล	28

คำอธิบายคำย่อ

ABCA1 = ATP-binding cassette A1

ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor

ANGPTL3 = angiotensin-like protein 3

Apo = apolipoprotein

ARB = angiotensin-receptor blocker

BMI = body mass index

CE = esterified cholesterol

CETP = cholesteryl ester transfer protein

CM = chylomicron

DNA = deoxyribonucleic acid

EL = endothelial lipase

ESRD = end stage renal disease

HALP = hyperalphalipoproteinemia

HDL = high-density lipoprotein

HL = hepatic lipase

IDL = intermediate-density lipoprotein

kD = kilodalton

LCAT = lecithin cholesterol acyltransferase

LDL = low-density lipoprotein

LPL = lipoprotein lipase

PL = phospholipids

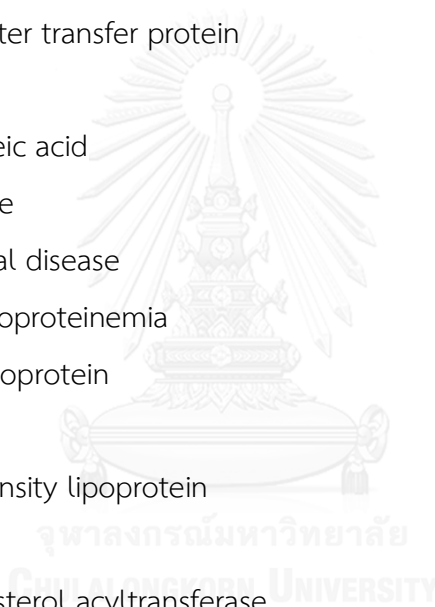
PPAR = peroxisome proliferator activated receptors

SR-A = scavenger receptor class A

SR-BI = scavenger receptor class B type1

Tg = triglyceride

VLDL = very low-density lipoprotein



บทที่ 1

บทนำ

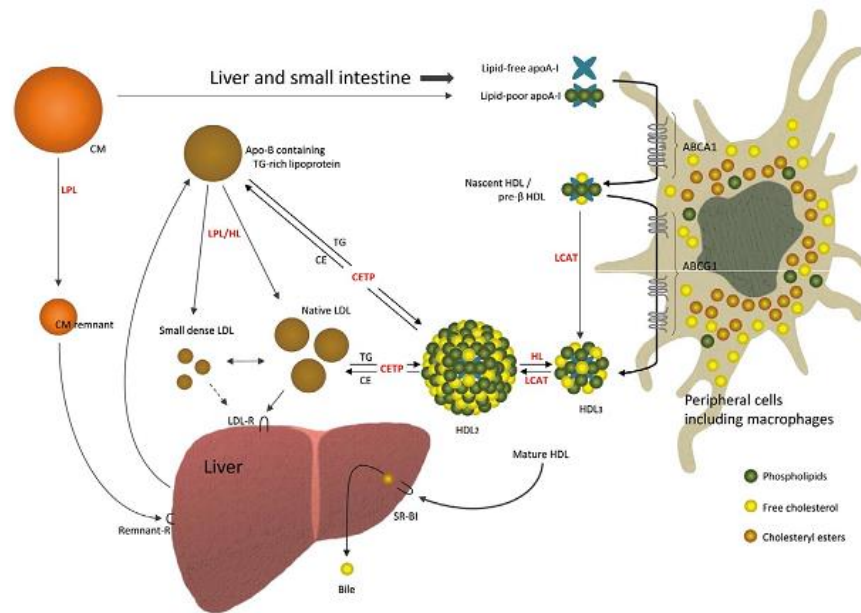
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and Rationale)

ภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง เป็นภาวะที่เกิดจากการสะสมของไขมัน cholesterol ที่ผนังของหลอดเลือด หากเกิดการอักเสบ หรือมีการปริแตกของผนังไขมัน จะเกิดการเกาะตัวของเกล็ดเลือด จนเกิดภาวะหลอดเลือดแดงอุดตันซึ่งก่อให้เกิดโรคหลอดเลือดหัวใจอุดตันเฉียบพลัน โรคอัมพฤกษ์ อัมพาต ซึ่งเป็นภาวะทุพพลภาพและเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตที่พบได้บ่อยเป็นลำดับที่ 1 และ 2 ของประชากรไทย (1)

สาเหตุของการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งสาเหตุหนึ่งเกิดจากการที่มีไขมัน cholesterol สูง ซึ่งไขมันชนิดนี้พบได้ใน LDL (low-density lipoprotein) โดย cholesterol จะถูก oxidized จากนั้นจะถูก phagocytosed โดยเซลล์ macrophage กลายเป็น foam cell ซึ่งเป็นองค์ประกอบหลักของ fatty streak เกิดมีการเพิ่มจำนวนของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบ ร่วมกับมีการรวมตัวของ extracellular matrix ก่อให้เกิดผนังชั้นในหลอดเลือดหนาตัว และแข็งตัวมากขึ้นตามลำดับ (2) โดยร่างกายมีการกำจัด cholesterol ที่มากเกินไปผ่านทาง HDL (high-density lipoprotein) ซึ่งจะนำ cholesterol จากเซลล์กลับเข้าสู่ตับเพื่อนำไปกำจัดทางน้ำดี เรียกกระบวนการนี้ว่า reverse cholesterol transport ต่อมาเมื่อมีการศึกษาพบว่า ระดับของ HDL ที่ลดลงสัมพันธ์กับการเกิด cardiovascular events ที่เพิ่มมากขึ้น (3-5)

HDL metabolism เป็นกระบวนการที่ซับซ้อน อาศัยการทำงานของโปรตีนและเอนไซม์หลายชนิด โดยเริ่มจากการสร้าง lipid-poor apo A-I จากตับและลำไส้เล็ก จากนั้น lipid-poor apo A-I นี้จะไปจับกับ ABCA1 (ATP-binding cassette A1) ที่ผิวเซลล์ของ peripheral cells และลำเลียง cholesterol ออกจาก cell ทำให้ HDL กลายเป็น nascent HDL particle จากนั้น free cholesterol จะถูก esterified โดย เอนไซม์ LCAT (lecithin: cholesterol acyltransferase) เกิดเป็น mature HDL ซึ่ง mature HDL สามารถลำเลียง cholesterol กลับไปสู่ตับได้ 2 ทาง คือ direct pathway โดย mature HDL จับกับ SR-BI (scavenger receptor class B type I) และลำเลียง cholesterol ester เข้า cell ตับ (6) อีกทางหนึ่ง คือ indirect pathway โดย mature HDL จะถูก เอนไซม์ CETP (cholesteryl ester transfer protein) ลำเลียง cholesterol ester จาก HDL มายัง triglyceride-rich lipoproteins เช่น VLDL (very low-density lipoprotein), IDL (intermediate-

density lipoprotein) และ LDL และรับ triglyceride กลับไปที่ HDL ซึ่ง triglyceride-rich HDL จะ ถูก hydrolyzed ด้วยเอนไซม์ hepatic lipase และ endothelial lipase อีกต่อหนึ่ง เป็นผลให้ HDL มีขนาดเล็กกลงและกลับเป็น nascent HDL อีกครั้ง (รูปที่ 1) ดังนั้นหากมีการพ่องของ ABCA1 หรือ LCAT จะส่งผลให้เกิดภาวะ HDL ต่ำ ในทางกลับกันภาวะพ่อง CETP หรือ hepatic lipase ก็จะมีผล ให้มีระดับ HDL สูงขึ้น (7)



รูปที่ 1: HDL metabolism

ABCA1: ATP-binding cassette A1, LCAT: lecithin: cholesterol acyltransferase, HL: hepatic lipase, CETP: cholesteryl ester transfer protein, TG: triglyceride, CE: cholesterol ester, LPL: lipoprotein lipase, CM: chylomicron, SR-BI: scavenger receptor class B type I (8)

Angiopoietin-like proteins คือ กลุ่มของโปรตีนที่มีโครงสร้างคล้ายกับ angiopoietin ซึ่งทำหน้าที่เป็น vascular growth factor โดย angiopoietin-like protein แตกต่างจาก angiopoietin ตรงที่ไม่สามารถจับกับ tyrosine kinase with immunoglobulin-like and EFG-like domain 1 (Tie1) หรือ endothelial-specific receptor tyrosine kinase 2 (TEK or Tie2) ได้ (9) ในปัจจุบัน มีการจำแนกประเภทของ angiopoietin-like protein เป็น 8 ชนิด ซึ่งมีหน้าที่เกี่ยวกับเมตาบอลิซึมของ lipoprotein (10) การสร้างเม็ดเลือด (11) และการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง (12)

มีการศึกษาพบว่าโปรตีน angiopoietin-like protein 3 (ANGPTL3) มีความสำคัญในกระบวนการ lipoprotein metabolism โดยโปรตีน ANGPTL3 ทำหน้าที่ยับยั้ง hepatic lipase (13)

ซึ่งในผู้ป่วยที่มีระดับโปรตีน ANGPTL3 ต่ำ พบว่าการลดลงของ triglyceride และ HDL ในทางกลับกันพบว่าหากมีระดับโปรตีน ANGPTL3 สูง ก็จะพบว่าระดับของ HDL สูงขึ้นด้วยเช่นกัน (14)

การศึกษาในชาวญี่ปุ่นพบว่าภาวะไขมัน HDL ในเลือดสูง เกิดจากการพร่องเอนไซม์ CETP เป็นส่วนใหญ่ (15) ในประเทศไทย การศึกษาของ ดร.วาณี เปล่งพาณิชย์ และนพ.สุธาสกร ศิริวงศ์และคณะ พบว่าอุบัติการณ์ของการพร่องเอนไซม์ CETP สูงถึง 53% ในกลุ่มที่มี HDL สูง (16) อย่างไรก็ตามในปีพ.ศ. 2552 มีการศึกษาในญี่ปุ่นที่พบว่าผู้ป่วยที่มีระดับ HDL สูง หรือ HALP (hyperalphalipoproteinemia) subjects กลับพบความชุกของระดับการเพิ่มโปรตีน ANGPTL3 มากกว่าการพร่องของเอนไซม์ CETP (14) ทั้งนี้ยังไม่เคยมีการศึกษาเกี่ยวกับระดับของโปรตีน ANGPTL3 ว่าเกี่ยวข้องกับภาวะ HDL สูงในคนไทยหรือไม่ ซึ่งการศึกษานี้มีวัตถุประสงค์ เพื่อเปรียบเทียบระดับของโปรตีน ANGPTL3 ระหว่างประชากรไทยที่มีระดับ HDL สูงและประชากรไทยที่มีระดับ HDL ปกติ การศึกษานี้จึงเป็นการศึกษานำร่องเพื่อพิสูจน์ว่า ANGPTL3 มีความสัมพันธ์กับระดับ HDL ในคนไทยหรือไม่อย่างไร

1.2 คำถามของการวิจัย (Research question)

คำถามหลัก (Primary research question)

ในผู้ที่มีระดับไขมันเอชดีแอล (HDL) ในเลือดสูงกว่าหรือเท่ากับ 100 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร มีความแตกต่างของระดับโปรตีนแองจิโอโปอิตินไลค์ทรี (Angiotensin-like protein 3) เทียบกับผู้ที่มีระดับไขมันเอชดีแอล (HDL) ในเลือดปกติหรือไม่ อย่างไร

คำถามรอง (Secondary research question)

ระดับโปรตีนแองจิโอโปอิตินไลค์ทรี (Angiotensin-like protein 3) ในเลือดมีความสัมพันธ์กับลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยหรือไม่ อย่างไร

1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objective)

1. เพื่อศึกษาว่าระดับโปรตีนแองจิโอโปอิตินไลค์ทรี (Angiotensin-like protein 3) ในคนไทยที่มีระดับไขมันเอชดีแอล (HDL) ในเลือดสูงมีความแตกต่างจากคนที่มีระดับไขมันเอชดีแอล (HDL) ปกติหรือไม่ อย่างไร

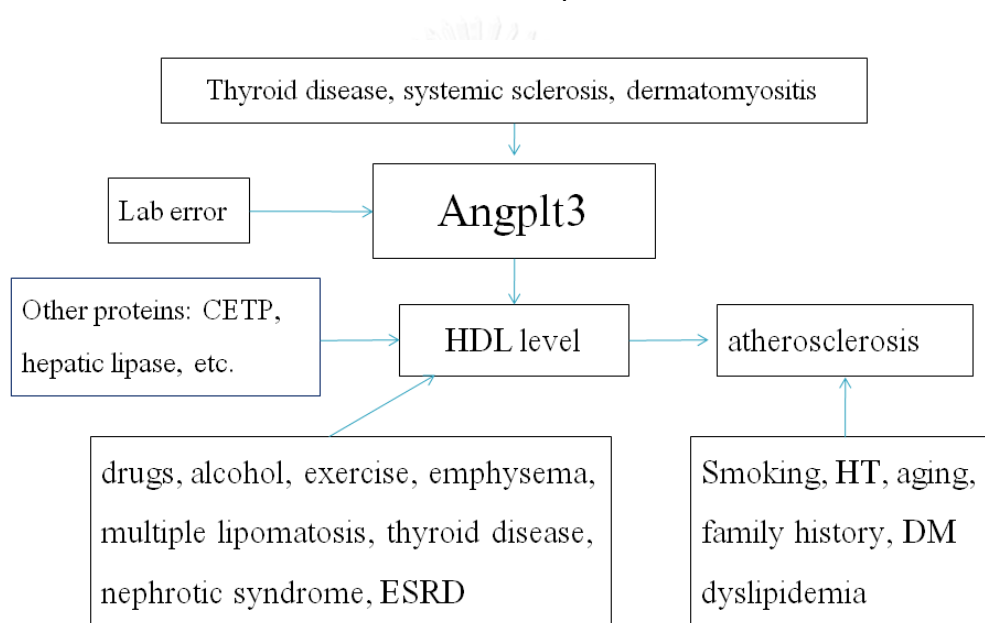
2. เพื่อศึกษาหาความสัมพันธ์ของระดับโปรตีนแองจิโอโปอิตินไลค์ทรี (Angiotensin-like protein 3) กับลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย เช่น ระดับไขมัน และภาวะอ้วนลงพุง (metabolic syndrome)

1.4 สมมติฐาน (Hypothesis)

H0: ระดับโปรตีนแองจิโอโปอิตินไลค์ทรี (Angiopietin-like protein 3) ไม่มีความแตกต่างกันในกลุ่มที่มีระดับไขมันเอชดีแอล (HDL) ในเลือดสูงกว่าหรือเท่ากับ 100 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร เทียบกับกลุ่มที่มีระดับไขมันเอชดีแอล (HDL) ในเลือดปกติ

Ha: ระดับโปรตีนแองจิโอโปอิตินไลค์ทรี (Angiopietin-like protein 3) มีความแตกต่างกันในกลุ่มที่มีระดับไขมันเอชดีแอล (HDL) ในเลือดสูงกว่าหรือเท่ากับ 100 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร เทียบกับกลุ่มที่มีระดับไขมันเอชดีแอล (HDL) ในเลือดปกติ

1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual framework)



1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น (Assumption)

ภาวะระดับไขมัน HDL สูงมาก หมายถึง ผลการตรวจเลือดด้วยวิธีอดอาหารอย่างน้อย 12 ชั่วโมง แล้วมีค่าไขมันในเลือดชนิด HDL ที่มากกว่า 100 มก./ดล. ซึ่งเทียบได้กับค่าเฉลี่ยของ HDL บวกประมาณ 5 เท่าของค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (17)

ภาวะระดับไขมันในเลือดชนิด HDL ปกติ คือ ผลการตรวจเลือดด้วยวิธีอดอาหารอย่างน้อย 12 ชั่วโมง แล้วมีค่าไขมันในเลือดชนิด HDL อยู่ระหว่าง 40-60 มก./ดล. (18)

1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย (Operational definitions)

ไม่มี

1.8 รูปแบบการวิจัย (Research design)

เป็นการวิจัยแบบ cross-sectional case control study

1.9 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ (Protocol synopsis)

ผู้ที่มีระดับไขมันเอชดีแอลเฉลี่ย 2 ครั้งมากกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล. โดยไม่คำนึงถึงความห่างระหว่างการตรวจวัดระดับไขมัน จะได้รับการสัมภาษณ์ว่าไม่มีคุณสมบัติที่ตรงกับเกณฑ์การคัดออกทางโทรศัพท์ โดยผู้เข้าร่วมวิจัยจะต้องไม่มีข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้ 1. มีประวัติดื่มสุราหรือเครื่องดื่มแอลกอฮอล์มากกว่า 0.5 กรัมต่อน้ำหนักตัว (กิโลกรัม) ต่อวัน ในช่วง 3 เดือนก่อนเข้าการวิจัย 2. มีโรคประจำตัวข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้ ถุงลมโป่งพอง, multiple lipomatosis, ต่อมไทรอยด์เป็นพิษ หรือต่อมไทรอยด์ทำงานน้อย, nephrotic syndrome, end stage renal disease ที่ต้อง renal replacement therapy, systemic sclerosis, dermatomyositis และ โรคตับแข็ง 3. ได้รับยาดังต่อไปนี้ภายในช่วง 1 เดือน ก่อนเข้าการศึกษา ได้แก่ HMG CoA reductase inhibitor, niacin, fibrates, insulin, estrogen, steroid และ phenytoin 4. หญิงมีครรภ์และหญิงให้นมบุตร 5. มีข้อห้ามของการให้ heparin 6. ไม่ยินยอมเข้าร่วมการศึกษา

หลังจากนั้นจะโทรศัพท์นัดวันเพื่อเข้าร่วมโครงการและมาเก็บตัวอย่างเลือด โดยวันนัดผู้ป่วยจะงดน้ำและอาหารเป็นเวลามากกว่า 12 ชั่วโมง ผู้ป่วยจะได้รับคำชี้แจงเกี่ยวกับโครงการวิจัย และตอบข้อซักถาม หลังจากลงนามยินยอม จะได้รับการสัมภาษณ์และตรวจร่างกายตามแบบบันทึกข้อมูล และจะได้รับการเก็บตัวอย่างเลือด 2 ครั้ง โดยครั้งแรกจะเก็บตัวอย่างเลือดปริมาณ 20 มิลลิลิตร (4 ซ้อนชา) ก่อนตามด้วยการให้ heparin เข้าหลอดเลือดดำ (100 ยูนิตต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม) จากนั้นเก็บตัวอย่างเลือดครั้งที่ 2 ปริมาณ 3 มิลลิลิตร (0.5 ซ้อนชา) หลังให้ heparin 15 นาที เพื่อนำเลือดไปตรวจวัดการทำงานของเอนไซม์ lipoprotein lipase โดยตัวอย่างเลือดทั้งหมดจะได้รับการปั่นแยกเม็ดเลือดขาวและเก็บที่อุณหภูมิ -80°C เพื่อรอตรวจโปรตีน ANGPTL3 ร่วมกับการตรวจวัดระดับไขมันในเลือด (คอเลสเตอรอล, ไทรกลีเซอไรด์, และไขมันเอชดีแอล) ต่อไป

1.10 ข้อพิจารณาทางด้านจริยธรรม (Ethical consideration)

อาสาสมัครที่เข้าร่วมการวิจัยจะได้รับข้อมูลเกี่ยวกับการดำเนินการวิจัยอย่างชัดเจนจากการ

อธิบายและการอ่านรายละเอียดของวิธีการวิจัยอย่างครบถ้วนจนอาสาสมัครเข้าใจเป็นอย่างดี และสามารถตัดสินใจอย่างอิสระในการให้ความยินยอมเข้าร่วมในงานวิจัย ตามหลักความเคารพในบุคคล (respect for person) โดยหากตกลงยินยอมเข้าร่วมการวิจัย ผู้วิจัยจะเก็บรักษาความลับของอาสาสมัครโดยไม่มี การบันทึกในส่วนใดๆในงานวิจัยรวมถึงแบบบันทึกข้อมูลที่จะระบุถึงตัวอาสาสมัครได้ ในแง่ของหลักการให้ประโยชน์ไม่ก่อให้เกิดอันตราย (Beneficence/Non-maleficence) การเจาะเลือดมีอันตรายที่จะเกิดขึ้นน้อยมากถ้าใช้วิธีปลอดเชื้อ สำหรับการวัดการทำงานของเอนไซม์ lipoprotein lipase ต้องอาศัยการฉีด heparin เข้าหลอดเลือดดำ 1 ครั้ง ผู้เข้าร่วมวิจัยมีโอกาสที่จะเกิดอาการเลือดออก แต่จะมีการตรวจสอบผู้เข้าร่วมวิจัยทุกคนว่าไม่มีข้อห้ามของการให้ heparin เช่น มีประวัติแพ้ยา มีประวัติเลือดออกง่าย มีประวัติโรคเลือดออกง่ายในครอบครัว มีประวัติเกล็ดเลือดต่ำ มีการผ่าตัดใหญ่ภายใน 1 เดือน มีเลือดออกผิดปกติที่ยังไม่ได้รับการรักษา กำลังได้รับยาละลายลิ่มเลือด เป็นต้น ดังนั้น โอกาสที่ผู้เข้าร่วมวิจัยจะเกิดเลือดออกผิดปกติจากการได้ยา heparin เพียงครั้งเดียว คาดว่าจะมีน้อยมากหรือไม่มีเลย โดยการศึกษาที่ผ่านมาของ พญ.สุพรรณิการ์ และคณะ ในผู้ป่วย 50 ราย ไม่พบผลแทรกซ้อนด้านเลือดออกผิดปกติ ส่วนในหลักความยุติธรรม (Justice) มีการระบุเกณฑ์คัดเข้าและคัดออกอย่างชัดเจนเพื่อความปลอดภัยและความถูกต้องในการจัดกลุ่มผู้ป่วยในงานวิจัยนี้

1.11 ข้อจำกัดในการวิจัย (Limitation)

ผู้ป่วยที่เข้าสู่โครงการวิจัยนี้อาจไม่ได้เป็นตัวแทนที่ดีสำหรับประชากรไทยทั้งหมดเนื่องจากตัวอย่างผู้ป่วยได้มาจากในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เพียงโรงพยาบาลเดียวและเทคนิคการเลือกผู้ป่วยไม่ได้เป็นแบบสุ่ม ในกรณีที่ผู้เข้าร่วมวิจัยจำข้อมูลส่วนตัวไม่ได้ จะแก้ไขโดยโทรศัพท์สอบถามหรือนัดมาตรวจซ้ำภายหลัง

1.12 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ (Expected benefits and application)

มีความเข้าใจเกี่ยวกับ ANGPTL3 มากขึ้น ว่าโปรตีนชนิดนี้มีความสัมพันธ์กับระดับ HDL สูงในคนไทยหรือไม่ และทราบว่าโปรตีนนี้ยังมีความสัมพันธ์กับภาวะอื่นๆ ได้อีกบ้าง นอกจากนี้ ANGPTL3 อาจจะนำมาใช้เป็น marker เพื่อทำนายการเกิดความผิดปกติทางเมตาบอลิซึมของไขมัน

1.13 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการในการแก้ไข (Obstacles and Strategies to solve the problem)

ผู้ป่วยที่มีภาวะไขมัน HDL สูงโดยส่วนใหญ่มักพบจากการตรวจสุขภาพ ไม่ได้มีโรคใดที่จำเป็นจะต้องมาที่โรงพยาบาล ทำให้อาจเก็บจำนวนตัวอย่างได้ไม่ครบตามที่คำนวณไว้ การแก้ไข คือ ต้องมีการประชาสัมพันธ์ที่ดี สร้างแรงจูงใจที่ดีกับผู้เข้ารับการศึกษา

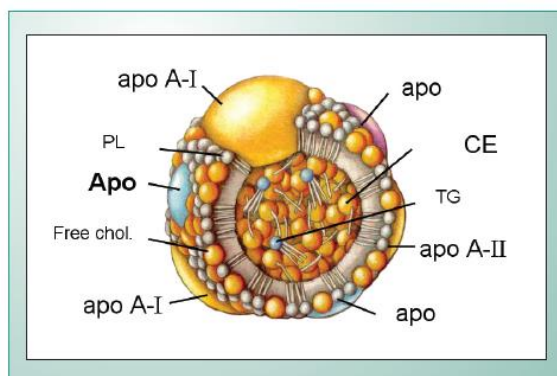


บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

2.1 โครงสร้างและส่วนประกอบของ HDL

องค์ประกอบหลักของ HDL ประกอบด้วย apolipoprotein (apo) 50% โดยพบ apo AI มากที่สุด รองลงมาคือ apo AII, apo CI, apo CII, apo CIII, apoE และ apoJ โดย HDL เดิมเรียกว่า alphalipoprotein ดังนั้นภาวะที่มีการเพิ่มขึ้นของ HDL จึงเรียกว่า hyperalphalipoproteinemia โดยนิยามของ hyperalphalipoproteinemia นั้น มีความแตกต่างกันในแต่ละงานวิจัย โดยส่วนใหญ่ อ้างอิงระดับ HDL มากกว่า 80-100 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร อย่างไรก็ตามหากเป็นภาวะ marked hyperalphalipoproteinemia นั้นมักจะหมายถึงภาวะที่มีค่า HDL มากกว่า 100 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (19) นอกจากนี้ apolipoprotein แล้ว HDL ยังประกอบด้วย phospholipids 25%, esterified cholesterol 15%, free cholesterol 5%, และ triglyceride 5% (รูปที่ 2)



รูปที่ 2: องค์ประกอบของไขมัน HDL

Apo = apolipoprotein; PL= phospholipids; chol. = cholesterol; CE = esterified cholesterol; TG= triglyceride (20)

มีการพยายามแบ่งชนิดของ HDL ด้วยการตรวจต่างๆ เช่น nuclear magnetic resonance spectroscopy, ion mobility, 2-D gel electrophoresis ฯลฯ (21) โดย HDL แบ่งออกเป็น 3 ชนิดหลัก คือ HDL1, HDL2 และ HDL3 ตามขนาดและความหนาแน่นของมวลโมเลกุล ซึ่งแบ่งเป็นชนิด

ย่อยได้อีก 5 ชนิด คือ HDL2b, HDL2a, HDL3a, HDL3b, และ HDL3c ตามลำดับ โดย HDL2b จะมีขนาดใหญ่ที่สุดหรืออาจเรียกว่า very large HDL ซึ่งเป็น mature form และ HDL3c มีขนาดเล็กที่สุดหรืออาจเรียกว่า very small HDL ซึ่งเป็น immature form โดย HDL แต่ละชนิดจะประกอบด้วยปริมาณของ apolipoprotein, cholesterol และ triglyceride ที่ไม่เท่ากันทำให้มีหน้าที่และความสำคัญในการป้องกันภาวะหลอดเลือดแดงแข็งต่างกัน HDL สามารถเปลี่ยนกลับไปมาได้ โดยอาศัย CETP, HL และ LCAT กล่าวคือ HDL2 ซึ่งมีขนาดใหญ่ถูกย่อยเอา triglyceride ที่รับมาออกโดยอาศัย HL จะได้ HDL3 ที่มีขนาดเล็กลง สามารถไปรับ cholesterol จากเนื้อเยื่อได้ใหม่ดังสรุปในตารางที่ 1

ตารางที่ 1: แสดงชนิดและส่วนประกอบของ HDL

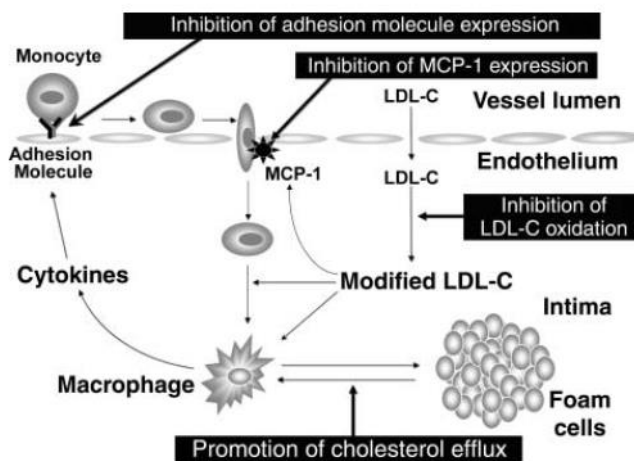
Mature	←—————→				immature
Predominate ApoA1					▶
Apo AII					◀
HDL2b	HDL2a	HDL3a	HDL3b	HDL3c	
alphaHDL1		alphaHDL2	alphaHDL3		alphaHDL4
HDL-VL	HDL-L	HDL-M	HDL-S		HDL-VS

ApoA1: apolipoprotein A1, ApoAII: apolipoprotein AII, VL: very large, L: large, M:

medium, S: small, VS: very small (22, 23)

ภาวะไขมันในเลือดสูงเป็นสาเหตุหลักของการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง โดยไขมันในเลือดประกอบด้วย cholesterol และ triglyceride เป็นที่ทราบกันดีว่า LDL ที่เพิ่มสูงขึ้น สัมพันธ์ชัดเจนกับอัตราการตายจากโรคหัวใจและหลอดเลือดสมอง อย่างไรก็ตามนอกจาก LDL ที่สูงแล้ว ภาวะ HDL ต่ำ ก็เป็นอีกสาเหตุหนึ่งของการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งและมีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตจากโรคหัวใจอย่างมีนัยสำคัญ (24) จากการศึกษาใน Framingham พบว่า HDL เป็นปัจจัยเสี่ยงที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจจุดตันมากกว่าระดับ LDL หรือระดับไขมันโดยรวมของ cholesterol ต่อมาได้มีการติดตามกลุ่มผู้ป่วยที่มาจากการศึกษาของ Framingham อีก 12 ปี พบว่าในกลุ่มที่มี HDL สูงมากกว่าเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 80 มีโอกาสการเกิดโรคหัวใจน้อยกว่ากลุ่มที่มี HDL ต่ำกว่า 20 เปอร์เซ็นต์ไทล์ถึงครึ่งหนึ่ง (25) โดยกลไกในการป้องกันการเกิดหลอดเลือดแดงแข็ง เชื่อว่าเกิดจากคุณสมบัติในการนำ cholesterol จากเนื้อเยื่อต่างๆ กลับคืนสู่ตับ การยับยั้งการรวมตัวกันของ

monocyte รวมไปถึงการยับยั้งปฏิกิริยา oxidation ของ LDL และการทำงานของ monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) (รูปที่ 3)



รูปที่ 3: แสดงกลไกของ HDL ในการยับยั้งการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง
MCP-1: monocyte chemotactic protein-1 (26)

2.2 สาเหตุของภาวะ HDL ในเลือดสูง

สาเหตุของภาวะไขมัน HDL ในเลือดสูง เกิดได้จากทั้งปัจจัยทางพันธุกรรม หรือปัจจัยทางสิ่งแวดล้อม โดยพบว่าสาเหตุของภาวะ HDL สูงส่วนใหญ่เกือบ 90 เปอร์เซ็นต์ พบว่าเป็นปัจจัยทางพันธุกรรม ซึ่งจะเกี่ยวข้องกับความผิดปกติใน HDL metabolism (ตารางที่ 2) (27) โดยก่อนหน้านี้พบว่าภาวะพร่อง cholesteryl ester transfer protein (CETP) พบได้มากที่สุด รองลงมาคือภาวะพร่อง hepatic lipase ซึ่งจะกล่าวโดยละเอียดต่อไป

CETP deficiency

กระบวนการ reverse cholesterol transport เริ่มจาก prebeta HDL รับ cholesterol จาก peripheral tissue ผ่านทาง ATP-binding cassette A1 (ABCA1) จากนั้น free cholesterol จะถูก esterified โดย lecithin: cholesterol acyltransferase (LCAT) ทำให้ HDL3 ซึ่งมีขนาดเล็ก กลายเป็น HDL2 ซึ่งมีขนาดใหญ่กว่า ต่อมา HDL2 จะแลกเปลี่ยน cholesterol ester ภายในเซลล์กับ triglyceride จาก apolipoprotein B เช่น VLDL, IDL หรือ LDL โดยอาศัยการทำงานของ CETP หลังจากนั้น HDL ที่ได้รับ triglyceride จาก apolipoprotein B ก็จะเข้าสู่ตับ และกำจัดออกทางน้ำดี ในอีกทางหนึ่ง เพราะฉะนั้นการพร่องเอนไซม์ CETP ก็จะทำให้เกิดการคั่งของ HDL2 และทำให้ระดับโดยรวมของ HDL2 สูงขึ้น

Hepatic lipase deficiency

จากกระบวนการ HDL metabolism พบว่า hepatic lipase มีความสำคัญในการย่อย triglyceride ที่อยู่ใน HDL2 ให้กลับมาเป็น HDL3 เพื่อที่ HDL3 จะได้ไปรับ cholesterol จาก peripheral tissue ได้ใหม่ การศึกษาในหนูที่มี hepatic lipase deficiency พบว่าระดับ cholesterol เพิ่มขึ้นประมาณ 30% เมื่อเทียบกับ wild type (28, 29) ต่อมามีการศึกษาในคน พบมีความผิดปกติของยีน LIPC ทำให้มี HL ลดลง และมีการเพิ่มขึ้นของ HDL (30, 31)

ตารางที่ 2: Etiology of primary and secondary hyperalphalipoproteinemia (HALP)

Primary (familial) HALP
<ul style="list-style-type: none"> CETP deficiency Hepatic lipase deficiency
Secondary (non-familial) HALP
<ul style="list-style-type: none"> Long-term massive intake of alcohol Primary biliary cirrhosis, cholestasis Multiple lipomatosis Emphysema Dermatomyositis, scleroderma Drugs: Corticosteroids Estrogen Insulin Lipid lowering agents: fibrates, nicotinic acid, HMG CoA reductase inhibitor Phenytoin Chlorinated hydrocarbons

2.3 คุณสมบัติและการทำงานของ hepatic lipase, endothelial lipase และ lipoprotein lipase

Hepatic lipase (HL), endothelial lipase (EL) และ lipoprotein lipase (LPL) จัดอยู่ในกลุ่มของ triacylglycerol lipase family จากคุณสมบัติในการละลายน้ำที่ต่างกัน ทำให้แต่ละเอนไซม์

มีความจำเพาะต่อสารตั้งต้นที่ต่างกัน โดย LPL จะจำเพาะต่อการย่อย triglyceride ให้กลายเป็น diglyceride และ fatty acid ในขณะที่ EL จะย่อย phospholipid เป็นหลัก สำหรับ HL สามารถย่อยได้ทั้ง triglyceride และ phospholipid จากคุณสมบัติดังกล่าวทำให้ HL และ EL เป็นเอนไซม์สำคัญใน HDL metabolism ซึ่งเป็น phospholipid มากกว่า LPL ที่จะย่อย triglyceride มากกว่า โดยความแตกต่างระหว่าง HL และ EL แสดงดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3: แสดงการเปรียบเทียบระหว่าง hepatic lipase และ endothelial lipase

	Hepatic lipase	Endothelial lipase
Structural features	65-kD glycoprotein	68-kD glycoprotein
Tissue expression	Hepatocytes, macrophages	Endothelial cells, macrophages, thyroid gland, hepatocytes, kidney, lung, ovary, testis, and placenta
Lipolytic activity	TG > PL	PL > TG
Substrates	All lipoproteins	HDL
Impact on cholesterol efflux	Knockout $\uparrow \leftrightarrow$	Knockout $\downarrow \uparrow$ Overexpression $\uparrow \downarrow$
Impact on hepatic uptake of HDL cholesterol	Knockout \downarrow Overexpression \uparrow	Knockout \downarrow Overexpression \uparrow

TG triglyceride, PL phospholipids; \uparrow = increased; \downarrow = decreased; \leftrightarrow = not affected (32)

2.4 Angiopoietin-like protein

Angiopoietin เป็นโปรตีนซึ่งประกอบด้วย N-terminal coiled-coil domain (CCD) และ C-terminal fibrinogen-like domain (FLD) โดยส่วนบริเวณ N terminal จะสร้างโปรตีนที่ทำหน้าที่ในการสร้างเส้นเลือด (angiogenesis) และการสร้างเม็ดเลือด (hematopoiesis) ผ่านทาง endothelial-specific receptor tyrosine kinase receptor (TEK or Tie2) สำหรับ Angiopoietin-like protein (ANGPTL) มีโครงสร้างคล้ายกับ Angiopoietin แต่ไม่สามารถจับกับ tyrosine kinase

with immunoglobulin-like and EGF-like domain 1 (Tie1) หรือ Tie2 ได้ (9, 33, 34) จนถึงปัจจุบัน มีการค้นพบ ANGPTL 8 ชนิด ซึ่งมีหน้าที่และพบตามเนื้อเยื่อต่างๆกัน ดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4: ชนิดของ Angiopoietin-like protein

	Main tissue expression	Function
ANGPTL1	Liver, muscle	Antiapoptotic effect of endothelial cells (35)
ANGPTL2	Heart, adipose tissue	Biomarker of endothelial dysfunction, insulin resistance and atherosclerosis (36), facilitates inflammatory carcinogenesis and metastasis (37)
ANGPTL3	Liver	Increases mature HDL (14)
ANGPTL4	Liver, adipose tissue, heart	Inhibits lipoprotein lipase, increases intracellular lipolysis, target of PPAR (38)
ANGPTL5	Cord blood	Expansion of hematopoietic stem cells (39)
ANGPTL6	Liver	Not well understood but increased in metabolic syndrome (40)
ANGPTL7	Eye	Not well understood but associated with glaucoma (41)
ANGPTL8	Liver, adipose tissue	Key modulator of the postprandial trafficking of fatty acid to adipose tissue, increases lipolysis, promotes proliferation of pancreatic beta cells (42)

PPAR: Peroxisome proliferator activated receptors

ANGPTL3 ค้นพบครั้งแรกจากการทำ EST database สำหรับ signal sequences และ amphipathic helices จากการทำ northern blot พบว่า ANGPTL3 พบส่วนใหญ่ในตับ และพบตั้งแต่ early development ในหนู ANGPTL3 ของหนูประกอบด้วย 455 amino-acid polypeptide ถูกถอดออกมาจาก 7 exons บนโครโมโซมคู่ที่ 4 สำหรับในคน ANGPTL3 ประกอบด้วย 460 amino-acid polypeptide (43)

2.5 ANGPTL3 และการควบคุม lipid metabolism

ANGPTL3 พบว่ามีบทบาทสำคัญเกี่ยวกับการควบคุม lipid metabolism จากการศึกษาของ Koishi และคณะ (44) ที่พบว่าหนู KK ซึ่งปกติจะมีภาวะอ้วน ไขมันในเลือดสูง และมีภาวะต้านอินซูลิน กลับพบว่าบางตัวมีไขมันที่ต่ำกว่าปกติ (KK/San mice) จึงนำมาดูพันธุกรรมเปรียบเทียบระหว่างหนู 2 กลุ่ม พบว่ามีความผิดปกติทางพันธุกรรมบริเวณ hypolipidemia locus บนโครโมโซมคู่ที่ 4 ซึ่งต่อมาพบว่าบริเวณนี้เป็นส่วนที่สร้างโปรตีน ANGPTL3 และเพื่อเป็นการยืนยัน Koishi และคณะจึงได้นำ cDNA ของหนูและคน นำมาใส่ใน adenovirus และนำกลับเข้าไปฉีดในหนู KK/San พบว่าสามารถเพิ่มระดับของ triglyceride, total cholesterol และ non-esterified fatty acids ได้

ต่อมาจึงมีการศึกษาหาหน้าที่ของ ANGPTL3 ใน lipid metabolism โดยจากเดิมที่พบว่า ANGPTL3 สามารถเพิ่มระดับของ triglyceride ได้ ทำให้มีการตั้งสมมติฐานว่าน่าจะเกี่ยวกับการทำงานของ lipoprotein lipase โดยนำหนู KK/san มาตรวจวัดระดับ lipoprotein lipase หลังให้ recombinant ANGPTL3 พบว่ามีระดับเอนไซม์ลดลงถึง 70% ร่วมกับการเพิ่มขึ้นของระดับ triglyceride ซึ่งอยู่ในรูปของ very low density lipoproteins (VLDL) (45)

แม้จะพบว่า ANGPTL3 สามารถยับยั้ง lipoprotein lipase ได้ แต่ก็ยังไม่สามารถอธิบายระดับ total cholesterol ที่เพิ่มขึ้นได้ โดย total cholesterol ที่เพิ่มขึ้นนั้น ส่วนใหญ่เป็น HDL ในปี 2007 Shimamura และคณะ (46) จึงได้ตั้งสมมติฐานว่า ANGPTL3 น่าจะสามารถยับยั้ง endothelial lipase ซึ่งอยู่ใน HDL metabolism ได้ด้วย โดย endothelial lipase มีโครงสร้างที่คล้าย lipoprotein lipase ถึง 44% (47) จึงได้มีการนำหนูมาให้ recombinant ANGPTL3 แล้ววัดระดับ HDL และ phospholipase activity ซึ่งบ่งถึงการทำงานของ endothelial lipase พบว่าหลังให้ recombinant ANGPTL3 ระดับ HDL เพิ่มขึ้นตั้งแต่วันที่ 4 และเพิ่มเป็น 2 เท่าในวันที่ 10 หลังได้ยามากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (69 ± 3.0 versus 33 ± 2.6 มก./ดล., $P < 0.001$) และพบว่า phospholipase activity ก็ลดลงโดยแปรผกผันกับปริมาณ recombinant ANGPTL3 ที่ให้

Nakajima และคณะ ได้ศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่าง ANGPTL3 กับ lipid profile, lipoprotein lipase activity และ hepatic lipase activity พบว่า triglyceride, remnant lipoprotein cholesterol, remnant lipoprotein triglyceride และ small dense LDL แปรผกผันกับ lipoprotein lipase activity ทั้งในภาวะที่อดอาหารและหลังอาหาร แต่ไม่สัมพันธ์กับ hepatic lipase และ ANGPTL3 อย่างไรก็ตามกลับพบว่าระดับ HDL ที่เพิ่มขึ้น สัมพันธ์กับ ANGPTL3 ($r = 0.36$, $P < 0.05$) และแปรผกผันกับระดับของ hepatic lipase ($r = -0.50$, $P < 0.001$) แสดงให้เห็นว่า ANGPTL3 น่าจะยับยั้งการทำงานของ hepatic lipase มากกว่าการทำงานของ lipoprotein lipase ส่งผลให้มีการเพิ่มขึ้นของ HDL แต่ไม่เพิ่ม remnant lipoprotein อื่นๆ (13)

มีการศึกษาโดยนำยา probucol ซึ่งพบว่าลดระดับไขมัน HDL ผ่านทางการเพิ่มการทำงานของเอนไซม์ CETP มาให้ในกลุ่มผู้ป่วยไขมันคอเลสเตอรอลสูงทั้งหมด 39 คน พบว่ามีการทำงานของเอนไซม์ CETP มากขึ้นจริงและยังพบว่ามีการลดลงของระดับโปรตีน ANGPTL3 ร่วมด้วย โดยระดับโปรตีน ANGPTL3 นี้ยังลดลงแม้ในกลุ่มที่ขาดเอนไซม์ CETP แสดงให้เห็นว่าการทำงานของโปรตีน ANGPTL3 น่าจะไม่ขึ้นกับการทำงานของ CETP (48, 49) และเป็นอีกสาเหตุหนึ่งของภาวะไขมัน HDL ผิดปรกติ

2.6 ปัจจัยที่มีผลต่อ ANGPTL3

Liver X receptors

มีการศึกษาในหนูพบว่า liver X receptors (LXRs) เป็นตัวควบคุมการแสดงออกของยีน Angptl3 โดยพบว่าหนูที่ได้รับอาหาร cholesterol สูง จะพบมีการแสดงออกที่เพิ่มขึ้นของยีน Angptl3 ในตับ นอกจากนี้ได้มีการทดลองให้ synthetic LXR-selective agonist พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของระดับไขมัน และระดับ ANGPTL3 แบบ dose dependent (50)

การทำงานของไทรอยด์

เป็นที่ทราบดีว่าการทำงานของไทรอยด์มีผลต่อระดับของไขมันในเลือด จึงได้มีการนำ ANGPTL3 มาศึกษาว่ามีความสัมพันธ์กับการทำงานของไทรอยด์หรือไม่ โดยการนำหนูแบ่งเป็น 3 กลุ่ม คือ wild type, TR α Knock out, and TR β Knock out มาให้ Propylthiouracil จนเกิดภาวะไทรอยด์ต่ำ จากนั้นนำฮอร์โมนไทรอยด์ (T3) มาให้ พบว่าระดับของ ANGPTL3 ลดลงหลังได้ฮอร์โมนไทรอยด์ในหนูกลุ่ม wild type และ TR α Knock out อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยไม่พบการเปลี่ยนแปลงนี้ในหนู TR β Knock out ซึ่งยืนยันว่าฮอร์โมนไทรอยด์น่าจะควบคุมการแสดงออกของยีน Angptl3 ผ่านทาง TR β (51)

Rheumatic disease

มีการศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่าง rheumatic disease กับระดับของ ANGPTL3 พบว่าในผู้ป่วย systemic sclerosis 21 คน, dermatomyositis 21 คน มีความแตกต่างจากกลุ่มควบคุม (healthy volunteer) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) อย่างไรก็ตามยังไม่ทราบถึงกลไกที่จะอธิบายความสัมพันธ์นี้ในปัจจุบัน (52)

2.7 ความสัมพันธ์ระหว่าง ANGPTL3, metabolic syndrome และภาวะอ้วน

จากการศึกษาของ Inukai และคณะ (53) พบว่าในหนูที่ทำให้เป็นเบาหวาน ไม่ว่าจะตั้งแต่ระดับพันธุกรรม (db/db mice) หรือทำให้เกิดเบาหวานภายหลังด้วย streptozocin (streptozocin-treated mice) พบว่ามีระดับของ ANGPTL3 เพิ่มมากกว่าหนูในกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และพบว่าหลังการให้ insulin ทั้งในหนู db/db และ streptozocin-treated ระดับ ANGPTL3 สามารถลดลงได้เมื่อเทียบกับก่อนให้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากการศึกษาทำให้พบว่า ANGPTL3 มีความสัมพันธ์กับภาวะน้ำตาลสูง และแปรผกผันกับการใช้ insulin ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Shimamura และคณะที่พบว่า ระดับของ ANGPTL3 สูงขึ้นในหนู leptin-resistant db/db และ leptin-resistant ob/ob เทียบกับกลุ่ม control อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และระดับของ ANGPTL3 สามารถลดลงได้ด้วยการให้ leptin หรือ insulin เช่นกัน (54)

ในคน Stejskal และคณะพบว่า ANGPTL3 เป็น marker ที่สำคัญของ metabolic syndrome โดยทำการศึกษาในประชากร 411 คน แบ่งเป็น 3 กลุ่ม คือ คนปกติ คนที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรมที่ทำให้ไขมันสูง และ คนที่มี metabolic syndrome พบว่าระดับ ANGPTL3 ที่เพิ่มมากขึ้น สัมพันธ์กับโรคไขมันสูงในครอบครัว และ metabolic syndrome อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (55)

ในคนพบว่า การพร่องของโปรตีน ANGPTL3 ทำให้เกิดโรค familial combined hypolipidemia (56) Kim และคณะ ยังพบว่าโปรตีน ANGPTL3 มีมากในสมอง โดยเฉพาะบริเวณ mediobasal hypothalamus ซึ่งเป็น lipid sensing area ทำหน้าที่ควบคุมความอยากอาหารและการใช้พลังงาน ได้มีการให้ intracerebral ANGPTL3 พบว่าร่างกายมีการใช้พลังงานเพิ่มขึ้น สามารถลดความอยากอาหาร และทำให้น้ำหนักลดลง (57)

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย (Research design)

เป็นการวิจัยแบบ cross-sectional case control study

3.2 ระเบียบวิธีวิจัย (Research methodology)

ประชากร (Population) แบ่งออกเป็น 2 ส่วน

1. กลุ่มผู้ป่วย (Case) คือ ผู้ป่วยนอกที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และโรงพยาบาลสมเด็จพระบรมราชเทวี ณ ศรีราชา

เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษา (Inclusion criteria)

- อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 20 ปี
- ระดับไขมัน HDL สูงเฉลี่ย 2 ครั้งมากกว่าหรือเท่ากับ 100 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร โดยไม่คำนึงถึงความห่างระหว่างการตรวจไขมัน

เกณฑ์ในการคัดออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

กลุ่มผู้เข้าร่วมการศึกษาจะต้องไม่มีลักษณะข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้

- มีประวัติดื่มสุราหรือเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์มากกว่า 0.5 กรัมต่อน้ำหนักตัว (กิโลกรัม) ต่อวันในช่วง 3 เดือนก่อนเข้าการศึกษา โดยคำนวณจากปริมาณสูงสุดของเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ (มล./วัน) = $(100 \times 0.5 \times \text{น้ำหนัก(กก.)}) / (\text{ปริมาณดีกรี} \times 0.8)$ เช่น ถ้าน้ำหนักตัว 50 กิโลกรัม จะสามารถดื่มเหล้า 40 ดีกรี ได้ไม่เกิน 78 มิลลิลิตรต่อวัน หรือเบียร์ไม่เกิน 625 มิลลิลิตรต่อวัน

- มีโรคประจำตัวข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้ ภาวะถุงลมโป่งพอง ,multiple lipomatosis, ไทรอยด์เป็นพิษ หรือไทรอยด์ทำงานน้อย ,nephrotic syndrome, end stage renal disease ที่ต้อง renal replacement therapy, systemic sclerosis และ dermatomyositis โดยแต่ละโรคจะตรวจวินิจฉัยต่างกันดังนี้

a. COPD คัดกรองจากผลการตรวจ CXR ซึ่งอ่านโดยรังสีแพทย์ หากผู้ที่เข้าเกณฑ์แต่ไม่มี CXR พิจารณาซักประวัติ ตรวจร่างกาย หากมีประวัติหรือการตรวจร่างกายที่สงสัย พิจารณาส่งตรวจ CXR เพิ่มเติม

b. Thyroid dysfunction คัดกรองจากผู้ที่มีค่า TSH ปกติ โดยไม่ได้รับยา thyroid ในขณะนั้นหากผู้ที่เข้าเกณฑ์แต่ไม่มีผล TSH พิจารณาซักประวัติ ตรวจร่างกาย หากมีประวัติหรือการตรวจร่างกายที่สงสัย พิจารณาส่งตรวจ TSH เพิ่มเติม

c. Nephrotic syndrome และ ESRD คัดกรองจากระดับ creatinine และการตรวจร่างกายเพิ่มเติม

d. Multiple lipomatosis, systemic sclerosis และ dermatomyositis อาศัยการซักประวัติและตรวจร่างกาย

- ได้รับยาดังต่อไปนี้ภายในช่วง 1 เดือนก่อนเข้าการศึกษา ได้แก่ HMG CoA reductase inhibitor, niacin, fibrates, insulin, estrogen, steroid และ phenytoin

- หญิงมีครรภ์และหญิงให้นมบุตร

- เป็นโรคตับแข็ง หรือ สงสัยว่าเป็นโรคตับแข็ง (cirrhosis) จากประวัติ ตรวจร่างกายหรือผลทางห้องปฏิบัติการ

- มีข้อห้ามของการให้ heparin เช่น มีประวัติแพ้ยา heparin มีประวัติเลือดออกง่าย มีประวัติโรคเลือดออกง่ายในครอบครัว มีประวัติเกล็ดเลือดต่ำ มีประวัติการผ่าตัดใหญ่ภายใน 1 เดือน มีเลือดออกผิดปกติที่ยังไม่ได้รับการรักษา หรือกำลังได้รับยาละลายลิ่มเลือด เป็นต้น

- ไม่ยินยอมเข้าร่วมการศึกษา

2. กลุ่มควบคุม (Control) คือ ผู้ป่วยนอกโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ อายุมากกว่า 20 ปี ซึ่งมีระดับไขมัน HDL อยู่ในเกณฑ์ปกติ (40-60 มก./ดล.) โดยที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาลดระดับไขมันและมีเพศ อายุใกล้เคียงกับกลุ่มผู้ป่วย (matched case-control) และมีเกณฑ์ในการคัดออกจากศึกษาเช่นเดียวกับกลุ่มผู้ป่วย

เทคนิคในการสุ่มตัวอย่าง (Sampling technique)

กลุ่มผู้ป่วย (Case) และกลุ่มควบคุม (Control) สุ่มตัวอย่างโดย consecutive technique ซึ่งคัดเลือกผู้ป่วยทุกรายที่เข้าเกณฑ์การศึกษา

การสังเกตและการวัด (Observation & measurement)

เก็บข้อมูลของผู้ร่วมวิจัยโดยใช้แบบบันทึก (Record form) ซึ่งประกอบด้วย

1. ข้อมูลทั่วไป ได้แก่ อายุโรคประจำตัว เช่น โรคเบาหวาน โรคไต ยาที่ใช้ประจำ ประวัติการดื่มสุรา ประวัติโรคหลอดเลือดแดงแข็ง เช่น โรคหลอดเลือดหัวใจ โรคหลอดเลือดสมอง โรคหลอดเลือดส่วนปลาย ประวัติครอบครัว โดยทั้งหมดอาศัยการซักประวัติ การตรวจร่างกาย การชั่งน้ำหนัก การวัดส่วนสูง และการวัดเส้นรอบเอว

2. ข้อมูลเฉพาะเกี่ยวข้องกับผลทางห้องปฏิบัติการชีวเคมี ดังต่อไปนี้ HDL, LDL และ TG

การรวบรวมข้อมูล (Data collection)

1. ค้นหาละเอียดผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การศึกษา
2. กระบวนการขอความยินยอมโดยจะอธิบายให้ผู้เข้าร่วมวิจัยเข้าใจเกี่ยวกับการร่วมโครงการวิจัยและขั้นตอนการวิจัย ให้เวลาแก่ผู้ป่วยในการซักถามข้อสงสัย ก่อนจะลงนามให้ความยินยอม
3. ซักประวัติทบทวนระบบต่างๆและข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับเกณฑ์การคัดออกตรวจร่างกาย ตรวจสอบยาที่ได้รับและรวบรวมข้อมูลต่างๆตามแบบบันทึกข้อมูล
4. ให้ผู้เข้ารับการศึกษาลงชื่อในใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัย (Informed consent)
5. ผู้เข้าร่วมการวิจัยจะได้รับการเจาะเลือดหลังจากอดอาหารเป็นเวลา 12 ชั่วโมง
6. เจาะเลือด 2 ครั้ง โดยเจาะเลือดปริมาณ 20 มิลลิลิตร (4 ซ้อนชา) และฉีด heparin เข้าหลอดเลือดดำ (100 ยูนิตต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม) จากนั้นเจาะเลือดครั้งที่ 2 ปริมาณ 3 มิลลิลิตร (0.5 ซ้อนชา) หลังฉีด heparin 15 นาที เพื่อนำเลือดเก็บไว้สำหรับตรวจวัดการทำงานของเอนไซม์ lipoprotein lipase ในลำดับต่อไป
7. การเจาะเลือด ใช้หลอด EDTA 3 หลอด, หลอด clotted blood 1 หลอด โดยนำมาปั่นแยกเม็ดเลือดขาวเก็บที่อุณหภูมิ -80 องศาเซลเซียส เพื่อรอตรวจโปรตีน ANGPTL3 ร่วมกับการตรวจระดับไขมันในเลือด รวมไปถึงการปั่นแยกซีรัมเพื่อเก็บไว้ใช้ศึกษา enzyme activity (lipoprotein lipase) อื่นๆ ต่อไป
8. ทำการตรวจระดับโปรตีน ANGPTL3 โดยวิธี ELISA

จำนวน หรือขนาดตัวอย่างที่ใช้ศึกษา

การศึกษาเพื่อหาค่าความแตกต่างในคน 2 กลุ่มที่เป็นอิสระต่อกัน (Two independent groups)

$$N \text{ per group} = 2 \times (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 \times \sigma^2 / d^2$$

กำหนดให้ $\alpha = 0.05$

$$\beta = 0.2$$

$$Z_{\alpha/2} \quad Z_{0.05/2} = 1.96$$

$$Z_{\beta} = Z_{0.2} = 0.84$$

σ^2 is the population variance

จากการศึกษานำร่องโดยวีรพันธุ์และคณะพบว่า

ค่าเฉลี่ยของ Angptl3 ในกลุ่มที่มี HDL 40-99 มก./ดล. = 234 ± 163 นก./ดล.

ค่าเฉลี่ยของ Angptl3 ในกลุ่มที่มี HDL \geq 100 มก./ดล. = 311 ± 210 นก./ดล.

ดังนั้น N ต่อกลุ่ม = 90 คน รวมทั้งหมด 180 คน

เนื่องจากอาศัยการเก็บข้อมูลจากผู้ป่วยเพียงครั้งเดียว เพราะฉะนั้นจึงไม่จำเป็นต้องคิด dropout rate ดังนั้นต้องการจำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษาทั้งหมด 90 ราย/กลุ่ม

การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)

1. การวิเคราะห์ข้อมูลเชิงปริมาณที่มีการแจกแจงแบบปกติจะแสดงผลให้อยู่ในลักษณะของค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ข้อมูลที่ไม่ได้กระจายตัวแบบการแจกแจงปกติ จะแสดงผลออกมาในลักษณะของค่ามัธยฐานและ interquartile range สำหรับข้อมูลเชิงคุณภาพจะแสดงผลออกมาในลักษณะของจำนวนและร้อยละ
2. แสดงการเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุม โดยข้อมูลเชิงปริมาณใช้วิธี unpaired t-test และข้อมูลเชิงคุณภาพใช้วิธี Chi-square test
3. การหาความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรต่างๆกับระดับ ANGPTL3 ใช้วิธี Pearson correlation และ multiple regression analysis
4. ในการวิเคราะห์ข้อมูลใช้ p -value เป็นแบบสองด้าน (two-sided) และพิจารณาระดับนัยสำคัญเมื่อน้อยกว่า 0.05
5. การวิเคราะห์ข้อมูลทั้งหมดอาศัยโปรแกรมทางคอมพิวเตอร์ SPSS version 17

บทที่ 4

ผลการศึกษา

4.1 รายละเอียดข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มผู้มีระดับไขมันเอชดีแอลสูงกว่าหรือเท่ากับ 100 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร

จากฐานข้อมูลผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ในช่วงเดือนมกราคม พ.ศ. 2555 ถึงเดือนมิถุนายน 2558 คัดกรองจากผู้ป่วยประมาณ 40,000 คน มีผู้ที่มีค่าไขมันเอชดีแอลสูงมากกว่า 100 มก./ดล. อย่างน้อย 2 ครั้งทั้งหมด 345 ราย การเข้าร่วมโครงการอาศัยการติดต่อเชิญทางโทรศัพท์ (Convenient sampling) ทำการศึกษาระหว่างเดือนสิงหาคม พ.ศ. 2558 จนถึงเดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ. 2559 ได้อาสาสมัครที่มีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์วิจัยทั้งสิ้น 90 ราย โดยอาสาสมัครทั้ง 90 ราย พบเป็นเพศหญิง 82 คน (คิดเป็นร้อยละ 91.1) เพศชาย 8 คน (คิดเป็นร้อยละ 10.8) อายุเฉลี่ย 59.7 ± 11.2 ปี

ในกลุ่มควบคุม (ระดับไขมันเอชดีแอลระหว่าง 40-60 มก./ดล.) คัดเลือกมาจากอาสาสมัครผู้สนใจเข้ารับการศึกษา โดยคัดกรองจากคลินิกตรวจสุขภาพของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่เดือนธันวาคม 2558 ถึงเดือนกุมภาพันธ์ 2559 อาสาสมัครทุกคนจะผ่านการซักประวัติตรวจร่างกายเพื่อตรวจสอบคุณสมบัติตามเกณฑ์เข้าร่วมการศึกษา ได้กลุ่มควบคุมมาทั้งสิ้น 127 คน หลังจากขออนุญาตและลงนามยินยอมเข้าร่วมการวิจัย ได้ทำการเก็บตัวอย่างเลือดเพื่อนำมาตรวจระดับไขมันเอชดีแอล พบว่าเหลืออาสาสมัครที่ตรงกับเกณฑ์เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 90 คน พบว่าเป็นเพศหญิง 80 คน (คิดเป็นร้อยละ 80.9) เพศชาย 10 คน (คิดเป็นร้อยละ 11.1) อายุเฉลี่ย 55.7 ± 10.4 ปี กลุ่มที่เลือกเข้ามาทำการศึกษาพบว่าไม่มีความแตกต่างกับกลุ่มควบคุมทางด้านอายุและเพศอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.07$ และ $p=0.62$ ตามลำดับ) (ตารางที่ 5) โดยในกลุ่มผู้มีระดับไขมันในเลือดสูงจำแนกตามช่วงอายุ พบว่าเกือบครึ่งหนึ่งมีอายุมากกว่า 60 ปี (47.8%)

ในกลุ่มผู้มีระดับไขมันเอชดีแอลในเลือดสูงกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล. มีผู้มีโรคประจำตัวเดิมอยู่ 43 คน คิดเป็นร้อยละ 47.8 โดยโรคความดันโลหิตสูงพบมากที่สุด คิดเป็นร้อยละ 34.8 รองลงมาคือโรคกระดูกพรุนจำนวน 6 คน คิดเป็นร้อยละ 14 สำหรับภาวะทางเมตาบอลิก พบว่ามีผู้

ที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงที่เคยรับประทานยาลดไขมันจำนวน 3 คน และมีโรคเบาหวานจำนวน 2 คน ซึ่งในกลุ่มนี้มีการออกกำลังกายต่อสัปดาห์มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (เฉลี่ย 2.6 ± 2.9 ครั้งเทียบกับ 1.5 ± 2.6 ครั้ง, $p=0.01$) โดยหากแบ่งระดับโดยแยกความถี่เป็นมากกว่า 3 ครั้ง และน้อยกว่า 3 ครั้งต่อสัปดาห์พบว่าในกลุ่มผู้มีระดับไขมัน เอชดีแอลในเลือดสูงกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล. มีจำนวน 40 คน คิดเป็นร้อยละ 44 ที่ออกกำลังกายมากกว่า 3 ครั้งต่อสัปดาห์เทียบกับกลุ่มควบคุมซึ่งมีจำนวน 23 คน คิดเป็นร้อยละ 26

ในกลุ่มผู้มีระดับไขมันเอชดีแอลในเลือดสูงกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล. ไม่มีผู้ใดป่วยเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ หรือมีประวัติเส้นเลือดส่วนปลายตีบ แต่กลับมีประวัติคนในครอบครัวสายตรงเป็นโรคหลอดเลือดแดงอุดตันก่อนวัยอันควร คือ มีโรคหัวใจขาดเลือด หรือหลอดเลือดสมองอุดตันในผู้ชายอายุน้อยกว่า 55 ปี หรือในผู้หญิงอายุน้อยกว่า 65 ปี จำนวนมากกว่ากลุ่มควบคุม คิดเป็นร้อยละ 17.8 เทียบกับร้อยละ 4.4 ($p=0.004$)

ผลการตรวจเส้นรอบเอวพบว่าในกลุ่มควบคุมมีเส้นรอบเอวมากกว่ากลุ่มผู้มีระดับไขมันเอชดีแอลในเลือดสูงกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล. อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.0001$) ดังตารางที่ 5 โดยหากนำมาคิดตามเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะอ้วนลงพุง พบว่าในกลุ่มควบคุมเพศชายมีผู้ที่มีเส้นรอบเอวมากกว่า 90 ซม. จำนวน 8 คน และเพศหญิงที่มีเส้นรอบเอวมากกว่า 80 ซม. จำนวน 51 คน เทียบกับกลุ่มผู้มีระดับไขมันเอชดีแอลในเลือดสูงกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล. พบเพศชายมีจำนวน 5 คน และเพศหญิงมีจำนวน 13 คน ซึ่งแตกต่างกันในเพศชายและเพศหญิงคิดเป็น $p=0.02$ และ $p<0.0001$ ตามลำดับ โดยหากนำมาคิดตามเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะเมตาบอลิกพบว่าเพศหญิงในกลุ่มควบคุมมีภาวะเมตาบอลิกมากกว่ากลุ่มผู้มีระดับไขมันเอชดีแอลในเลือดสูงกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล. อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.0001$) ดังตารางที่ 6

ตารางที่ 5: รายละเอียดข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มผู้มีระดับไขมันเอชดีแอลในเลือดสูงกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล. และกลุ่มผู้มีระดับไขมันเอชดีแอลในเลือดระหว่าง 40-60 มก./ดล.

ข้อมูลพื้นฐาน	ไขมันเอชดีแอล ≥100 มก./ดล.	ไขมันเอชดีแอล 40-60 มก./ดล.	P value
เพศหญิง: จำนวนคน (ร้อยละ)	82 (91.1)	80 (88.9)	0.62
อายุเฉลี่ย: ปี (ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	58.8±11.2	55.9±10.4	0.07
สูบบุหรี่: จำนวนคน (ร้อยละ)	2 (2.2)	0	0.36
โรคประจำตัวเดิม: จำนวนคน (ร้อยละ)	43 (47.8)	32 (35.6)	0.1
- ความดันโลหิตสูง	15 (34.8)	16 (50)	0.84
- เบาหวาน	2 (4.6)	4 (12.5)	0.41
การออกกำลังกาย (ครั้งต่อสัปดาห์)	2.6±2.9	1.5±2.6	0.01*
การออกกำลังกายเฉลี่ยต่อครั้ง (นาที)	19.6±22.5	13.3±25.2	0.08
ยาที่ใช้ประจำ: จำนวนคน (ร้อยละ)	60 (66.7)	38 (42.2)	0.001*
- ยาแคลเซียม	23 (39.7)	4 (10.5)	0.002*
- ยาวิตามินเสริม	25 (43.1)	12 (31.6)	0.26
- Beta blocker	2 (3.4)	3 (7.9)	0.34
- ACEI or ARB	5 (8.6)	4 (10.5)	0.75
ประวัติในครอบครัวเป็นโรคหลอดเลือด แดงอุดตันก่อนวัยอันควร	16 (17.8)	4 (4.4)	0.004*

*มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

ข้อมูลพื้นฐาน	ไขมันเอชดีแอล ≥100 มก./ดล.	ไขมันเอชดีแอล 40-60 มก./ดล.	P value
ดัชนีมวลกายเฉลี่ย: กก/ม ² (ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	21.0±2.6	24.4±3.4	<0.001*
เส้นรอบเอวเฉลี่ย: นิ้ว	29.0±3.4	32.2±3.6	<0.001*
เส้นรอบสะโพกเฉลี่ย: นิ้ว	36.6±2.6	38.0±3.2	0.003*
อัตราส่วนระหว่างเส้นรอบเอวและเส้น รอบสะโพก	0.79±0.08	0.85±0.08	<0.001*
ค่าเฉลี่ยความดันซิสโตลิก: มิลลิเมตร ปรอท (ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	123±17.9	131.2±19.0	0.003*
ค่าเฉลี่ยความดันไดแอสโตลิก: มิลลิเมตร ปรอท (ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	75.5±11.5	76.1±12.3	0.76
ค่าเฉลี่ยชีพจร: ครั้งต่อนาที (ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	75.6±10.2	75.0±10.3	0.69

*มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

ACEI: Angiotensin-converting enzyme inhibitors, ARB: angiotensin-receptor blockers

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ตารางที่ 6: แสดงภาวะเมตาบอลิกระหว่างกลุ่มผู้มีระดับไขมันเอชดีแอลในเลือดสูงกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล. และกลุ่มผู้มีระดับไขมันเอชดีแอลในเลือดปกติ จำแนกตามเพศ

	ไขมันเอชดีแอล ≥100 มก./ดล.	ไขมันเอชดีแอล 40-60 มก./ดล.	P value
เพศหญิง จำนวนคน (ร้อยละ)	3 (3.6)	22 (27.5)	0.001*
เพศชาย จำนวนคน (ร้อยละ)	3 (37.5)	4 (40)	0.772

*มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

4.2 ระดับไขมันในเลือดเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้มีระดับไขมันเอชดีแอลมากกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล. และกลุ่มผู้มีระดับไขมันเอชดีแอลในเลือดระหว่าง 40-60 มก./ดล.

ในกลุ่มผู้มีระดับไขมันเอชดีแอล ในเลือดสูงกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล. ตรวจพบว่ามีระดับไขมันคอเลสเตอรอลรวมเฉลี่ย 249.8±36.6 มก./ดล. ระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์เฉลี่ย 73.3±31.2 มก./ดล. ระดับไขมันแอลดีแอลเฉลี่ย 131.3±34.5 มก./ดล. และระดับไขมันเอชดีแอลเฉลี่ย 98.7±17.4 มก./ดล. ซึ่งแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 7)

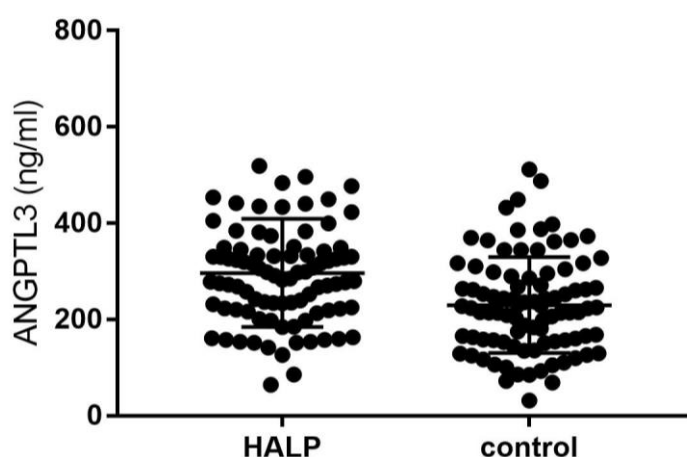
ตารางที่ 7: ระดับไขมันในเลือดเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้มีระดับไขมันเอชดีแอลมากกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล. และกลุ่มผู้มีระดับไขมันเอชดีแอลในเลือดระหว่าง 40-60 มก./ดล.

	ไขมันเอชดีแอล ≥100 มก./ดล.	ไขมันเอชดีแอล 40-60 มก./ดล.	P value
ไขมันรวมคอเลสเตอรอล: มก./ดล. (ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	249.8±36.6	219.9±40.6	<0.001*
ไตรกลีเซอไรด์: มก./ดล. (ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	73.3±31.2	122.9±50.0	<0.001*
ไขมันแอลดีแอล: มก./ดล. (ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	131.3±34.5	143.5±34.2	0.018*
ไขมันเอชดีแอล: มก./ดล. (ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	98.7±17.4	51.2±5.6	<0.001*
ระดับน้ำตาล: มก./ดล. (ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	92.8±10.8	94.2±15.3	0.54

*มีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.05)

4.3 ระดับโปรตีน ANGPTL3 เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้มีไขมันเอชดีแอลมากกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล. และกลุ่มผู้มีระดับไขมันเอชดีแอลในเลือดระหว่าง 40-60 มก./ดล.

สำหรับระดับของโปรตีน ANGPTL3 พบว่าในผู้มีระดับไขมันเอชดีแอลในเลือดสูงกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล. มีค่าเฉลี่ย 287.9 ± 97.6 นก./มล. ซึ่งมากกว่ากลุ่มควบคุมที่มีค่าเฉลี่ย 229.8 ± 99.6 นก./มล. อย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$) ดังรูปที่ 4



รูปที่ 4: แสดงค่าเฉลี่ยระดับโปรตีน ANGPTL3 ในผู้มีระดับไขมันเอชดีแอลในเลือดสูงกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล. (HALP group) เทียบกับกลุ่มควบคุม ซึ่งมีระดับไขมันเอชดีแอลระหว่าง 40-60 มก./ดล.

4.4 ระดับความสัมพันธ์ของโปรตีน ANGPTL3 กับระดับไขมันและตัวแปรทางเมตาบอลิก

จากการทำ linear regression พบว่าระดับโปรตีน ANGPTL3 มีความสัมพันธ์กับระดับไขมันรวมคอเลสเตอรอลและไขมันเอชดีแอล โดยมีค่า $r=0.23$, $p=0.02$ และ $r=0.3$, $p<0.001$ ตามลำดับ แต่ไม่พบความสัมพันธ์นี้ในไขมันไตรกลีเซอไรด์และไขมันแอลดีแอล นอกจากนี้ระดับโปรตีน ANGPTL3 ยังมีความสัมพันธ์แบบแปรผกผันกับดัชนีมวลกายอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($r=-0.14$, $p=0.04$) ดังตารางที่ 8

นอกจากนี้ยังพบอีกว่าอัตราส่วนระหว่างเส้นรอบเอวและเส้นรอบสะโพกมีความสัมพันธ์กับระดับ ANGPTL3 แบบแปรผกผันในระดับหนึ่ง แม้ว่าจะไม่มีนัยสำคัญทางสถิติก็ตาม ($r=-0.132$, $p=0.051$)

ตารางที่ 8: แสดงค่าความสัมพันธ์ของระดับ ANGPTL3 กับระดับไขมัน ดัชนีมวลกาย และ อัตราส่วนระหว่างเส้นรอบเอวและเส้นรอบสะโพก

	r	P value
เส้นรอบเอว	-0.151	0.06
เส้นรอบสะโพก	-0.063	0.431
อัตราส่วนระหว่างเส้นรอบเอวและเส้นรอบสะโพก	-0.13	0.051
ดัชนีมวลกาย	-0.14	0.039*
ไขมันรวมคอเลสเตอรอล	0.23	0.002*
ไขมันเอชดีแอล	0.3	<0.001*
ไตรกลีเซอไรด์	0.019	0.406
ไขมันแอลดีแอล	-0.008	0.463

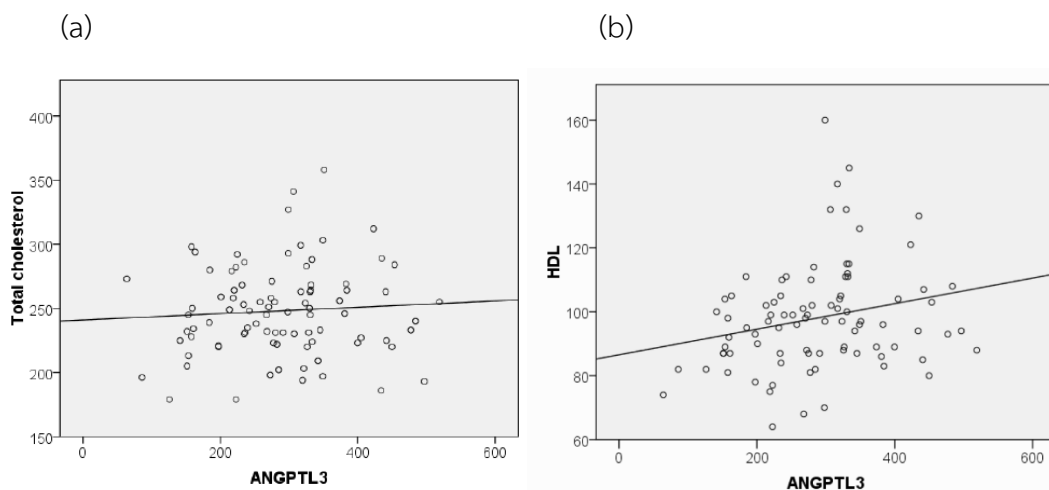
r=correlation coefficients

*มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

4.5 ระดับความสัมพันธ์ของโปรตีน ANGPTL3 กับระดับไขมันและตัวแปรทางเมตาบอลิก แบ่งตามระดับของไขมันเอชดีแอล

เมื่อแยกตามระดับไขมันเอชดีแอลเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่มีระดับไขมันเอชดีแอลในเลือดสูงกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล. และกลุ่มที่มีไขมันเอชดีแอลปกติ พบว่าในกลุ่มที่มีระดับไขมันเอชดีแอลในเลือดสูงกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล. ระดับของโปรตีน ANGPTL3 มีความสัมพันธ์กับระดับไขมันรวมคอเลสเตอรอล และไขมันเอชดีแอล ($r=0.12$, $p=0.04$ และ $r=0.32$, $p=0.001$ ตามลำดับ) ส่วนระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์และระดับไขมันแอลดีแอลไม่มีความสัมพันธ์กับระดับโปรตีน ANGPTL3 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($r=0.14$, $p=0.09$ และ $r=-0.004$, $p=0.5$ ตามลำดับ) (รูปที่ 5)

สำหรับในกลุ่มผู้มีไขมันเอชดีแอลปกติ กลับพบว่าระดับโปรตีน ANGPTL3 มีความสัมพันธ์กับระดับไตรกลีเซอไรด์ ($r=0.21$, $p=0.04$) แต่ไม่พบความสัมพันธ์กับระดับไขมันรวมคอเลสเตอรอล, ไขมันเอชดีแอล และไขมันแอลดีแอล ($r=0.14$, $p=0.13$, $r=-0.2$, $p=0.054$ และ $r=0.01$, $p=0.2$ ตามลำดับ)



รูปที่ 5: แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับโปรตีน ANGPTL3 และระดับไขมันในกลุ่มที่มีระดับไขมันเอชดีแอลในเลือดสูงกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล.

- (a) ความสัมพันธ์ระหว่างระดับโปรตีน ANGPTL3 และระดับไขมันรวมคอเลสเตอรอล
 (b) ความสัมพันธ์ระหว่างระดับโปรตีน ANGPTL3 และระดับไขมันเอชดีแอล

4.6 ปัจจัยที่มีผลต่อการทำนายค่าไขมันเอชดีแอล

เมื่อนำปัจจัยต่างๆ มาวิเคราะห์โดยการทำ multiple regression ด้วยวิธี stepwise method พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการทำนายค่าเอชดีแอลในกลุ่มที่มีไขมันเอชดีแอลสูงกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล. คือ ค่าโปรตีน ANGPTL3 และค่า BMI โดยสามารถทำนายค่าไขมันเอชดีแอลได้ 16 % ($R^2=0.16$) ดังตารางที่ 9

ตารางที่ 9: ปัจจัยที่มีผลต่อการทำนายค่าไขมันเอชดีแอล

	Beta	Standard error	t value	P value
ANGPTL3	0.271	0.015	2.697	0.008
BMI	-0.265	0.653	-2.635	0.010

Beta = Standardized Coefficients

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

อภิปรายผล

จากการศึกษานี้พบว่าในกลุ่มผู้ที่มีไขมันเอชดีแอลมากกว่า 100 มก./ดลมีระดับของโปรตีน ANGPTL3 มากกว่ากลุ่มอาสาสมัครที่มีระดับไขมันเอชดีแอลอยู่ในเกณฑ์ปกติ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Moon และคณะ ที่ทำการศึกษาในประชากรญี่ปุ่น 89 คน แบ่งเป็นกลุ่มที่มีไขมันเอชดีแอล < 40 มก/ดล ไขมันเอชดีแอลระหว่าง .ดล/- .ดล/มก 90 ไขมันเอชดีแอลมากกว่า .ดล/มก 90 พบว่าระดับของโปรตีนANGPTL3 แตกต่างกันโดยมีค่า 194 ± 73 , 218 ± 381 และ $72 \pm .ดล/มก 117$) ตามลำดับ และยังมีความสัมพันธ์กับระดับไขมันเอชดีแอลอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $r=0.67$, $p<0.001$ (14) มีการศึกษาในผู้ป่วยที่ทำ hemodialysis ก็พบว่าระดับ ANGPTL3 สัมพันธ์ระดับไขมันเอชดีแอลเช่นกัน (58) จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่าโปรตีน ANGPTL3 สามารถยับยั้งการทำงานของ hepatic lipase(13) และ endothelial lipase (47) และเป็นสาเหตุของภาวะไขมันเอชดีแอลสูงได้ โดยในกลุ่ม HALP ชาวญี่ปุ่นพบความชุกของการเพิ่มขึ้นของระดับโปรตีน ANGPTL3 มีมากกว่าการพร่องเอนไซม์ CETP ถึง 10 เท่า (44% เทียบกับ 4.5) (14)จากการศึกษาของ Holleboom และคณะ พบว่าในการกลายพันธุ์ของยีน LIPC ซึ่งเป็นยีนที่สร้าง hepatic lipase พบมีการเพิ่มขึ้นของระดับเอชดีแอลและแอลดีแอล (59, 60) ในคนไทยที่มีระดับไขมันเอชดีแอลสูง พบว่า 1 ใน 3 จะพบมีความผิดปกติของยีนใดยีนหนึ่งระหว่าง CETP และ LIPC (61)

เพื่อศึกษาเปรียบเทียบความแตกต่างของระดับโปรตีน ANGPTL3 ในกลุ่มผู้ที่มีเอชดีแอลสูงมากกว่า 100 มก./ดล. เทียบกับกลุ่มที่มีไขมันเอชดีแอลปกติ พบว่าผู้เข้าร่วมวิจัยส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง โดยลักษณะนี้สอดคล้องกับการศึกษาในสหรัฐอเมริกาที่ทำการศึกษา โดยพบเพศหญิง 43 ใน 46 คนของผู้ที่มีภาวะไขมันเอชดีแอลสูงมากกว่า 100 มก./ดล. (62) อาจเป็นไปได้ว่าแม้จะมีพันธุกรรมที่คล้ายกันในทั้งสองเพศ แต่เพศหญิงโดยปกติจะพบมีไขมันเอชดีแอลมากกว่าเพศชาย (63) โดยเฉลี่ยประมาณ 10% และเปลี่ยนแปลงตามระดับอายุ โดยในอายุที่เพิ่มขึ้นสัมพันธ์กับระดับไขมันเอชดีแอลที่ลดลง (64) นอกจากนี้ในเพศชายยังมีการดื่มสุราที่มากกว่า ทำให้ถูกตัดออกจากการศึกษามากกว่าเพศหญิง อย่างไรก็ตามแม้ว่าระดับไขมันเอชดีแอลจะแปรตามเพศและอายุ แต่ระดับโปรตีน ANGPTL3 มีการศึกษาว่าไม่มีความสัมพันธ์กับปัจจัยดังกล่าว (55)

ไขมันเอชดีแอลพบว่าเป็นปัจจัยป้องกันการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (3-5) ในการศึกษา
 นี้ ไม่พบกลุ่มผู้ที่มีไขมันเอชดีแอลมากกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล. เคยเป็นหรือมีภาวะหลอดเลือด
 แดงแข็ง ซึ่งในกลุ่มควบคุมก็ไม่พบเช่นเดียวกัน โดยอาจเกิดจาก กลุ่มควบคุมเลือกมาจากกลุ่มที่มา
 ตรวจสุขภาพ ซึ่งส่วนใหญ่จะไม่มีโรคประจำตัว สำหรับบุคคลที่เคยมีภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง
 โดยมากมักจะได้รับการรักษาด้วยยากกลุ่ม statin ก็จะไม่ถูกนำเข้ามาในการศึกษา อย่างไรก็ตาม
 การศึกษานี้กลับพบว่า ในกลุ่มผู้ที่มีไขมันเอชดีแอลสูงกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล. มีประวัติคนใน
 ครอบครัวเป็นโรคหลอดเลือดแดงอุดตันก่อนวันอันควรมากกว่ากลุ่มควบคุม โดยการศึกษาก่อนหน้านี้
 นี้ที่พบว่าความชุกของโรคหลอดเลือดแดงอุดตันก่อนวัยอันควรนั้น สัมพันธ์กับภาวะไขมันเอชดีแอล
 ต่ำ (65, 66) จนเป็นที่มาของการนำระดับไขมันเอชดีแอลมาใช้ในการทำนายโอกาสการเกิดภาวะ
 หลอดเลือดแดงแข็งใน 10 ปี (67) แต่เนื่องจากการศึกษานี้ไม่พบผู้ป่วยโรคหลอดเลือดแดงแข็ง การมี
 ประวัติครอบครัวจึงยังไม่สามารถสรุปว่าเกี่ยวข้องกับภาวะไขมันเอชดีแอลสูงมากหรือไม่

ในการศึกษานี้ยังพบว่าระดับ ANGPTL3 มีความสัมพันธ์แบบผกผันกับ BMI ซึ่งสอดคล้อง
 กับการศึกษาของ Wenbei และคณะ (68) ที่พบความสัมพันธ์เฉพาะ BMI และระดับ adiponectin
 แต่ไม่พบความสัมพันธ์กับภาวะเมตาบอลิกเช่นกัน

สำหรับสาเหตุปฐมภูมิที่ทำให้ระดับ ANGPTL3 สูงนั้น อาจเกิดได้จาก

1. การกลายพันธุ์ของยีนที่ควบคุมการสร้าง ANGPTL3 แบบ gain of function mutation
 ทำให้ ANGPTL3 มีการทำงานมากกว่าปรกติ เช่นเดียวกับ การกลายพันธุ์ของยีน LPL (lipoprotein
 lipase) ที่ตำแหน่ง Ser447Ter ซึ่งพบว่าทำให้ LPL ทำงานเพิ่มมากขึ้นได้ (69) โดยสมมติฐานนี้ต้อง
 อาศัยการวิเคราะห์การกลายพันธุ์ของยีน Angptl3 ต่อไป

2. โปรตีนที่ยับยั้งการทำงานของ ANGPTL3 ลดลง ทำให้โปรตีน ANGPTL3 มีการแสดงออก
 ที่เพิ่มมากขึ้น โดย Quagliarini และคณะทำการศึกษาในหนูทดลองพบว่า การแสดงออกที่เพิ่มมากขึ้น
 ของโปรตีน ANGPTL3 เพียงอย่างเดียว ไม่สามารถเพิ่มระดับไตรกลีเซอไรด์ได้ ต้องมีการแสดงออกทั้ง
 โปรตีน ANGPTL3 และโปรตีน ANGPTL8 จึงจะทำให้ระดับไตรกลีเซอไรด์สูงขึ้น (70) นอกจากนี้ยัง
 พบว่าหากนำ ANGPTL8 มาให้ใน ANGPTL3-knockout mice กลับไม่พบว่าระดับไตรกลีเซอไรด์เพิ่ม
 สูงขึ้น จากผลการศึกษาดังกล่าวจึงเป็นที่มาของสมมติฐานว่า ANGPTL8 อาจจะมีหน้าที่ควบคุม
 ANGPTL3 อย่างไรก็ตามสมมติฐานนี้คงยังต้องการการศึกษาต่อไป

การศึกษานี้มีข้อจำกัดคือ 1. ไม่ได้วัดระดับของ hepatic lipase และ lipoprotein lipase
 activity 2. ไม่ได้ตรวจโปรตีนตัวอื่นที่มีผลต่อระดับของไขมันเอชดีแอล เช่น CETP, ANGPTL4 และ
 ANGPTL8

สรุปผลการวิจัย

จากการศึกษานี้สรุปได้ว่าระดับโปรตีน ANGPTL3 สูงขึ้นในกลุ่มผู้มีระดับไขมันเอชดีแอลสูงมาก และอาจเป็นสาเหตุหนึ่งของภาวะไขมันเอชดีแอลสูงในประเทศไทย



รายการอ้างอิง

1. HEALTH PROFILE : THAILAND [Internet]. [cited APR 2016]. Available from: <http://www.worldlifeexpectancy.com/country-health-profile/thailand>.
2. Badimon L, Vilahur G. LDL-cholesterol versus HDL-cholesterol in the atherosclerotic plaque: inflammatory resolution versus thrombotic chaos. *Ann N Y Acad Sci*. 2012;1254:18-32.
3. Durrington PN. How HDL protects against atheroma. *Lancet*. 1993;342(8883):1315-6.
4. Barter PJ, Rye KA. Relationship between the concentration and antiatherogenic activity of high-density lipoproteins. *Current opinion in lipidology*. 2006;17(4):399-403.
5. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation*. 1989;79(1):8-15.
6. Wang N, Lan D, Chen W, Matsuura F, Tall AR. ATP-binding cassette transporters G1 and G4 mediate cellular cholesterol efflux to high-density lipoproteins. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004;101(26):9774-9.
7. Rye K-A, Barter PJ. Regulation of High-Density Lipoprotein Metabolism. *Circulation Research*. 2014;114:143-56.
8. Zhang B, Kawachi E, Miura S, Uehara Y, Matsunaga A, Kuroki M, et al. Therapeutic approaches to the regulation of metabolism of high-density lipoprotein. Novel HDL-directed pharmacological intervention and exercise. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2013;77(11):2651-63.
9. Katoh Y, Katoh M. Comparative integromics on Angiopoietin family members. *International journal of molecular medicine*. 2006;17(6):1145-9.
10. Kersten S. Regulation of lipid metabolism via angiopoietin-like proteins. *Biochemical Society transactions*. 2005;33(Pt 5):1059-62.
11. Zhang CC, Kaba M, Ge G, Xie K, Tong W, Hug C, et al. Angiopoietin-like proteins stimulate ex vivo expansion of hematopoietic stem cells. *Nature medicine*. 2006;12(2):240-5.

12. Galaup A, Cazes A, Le Jan S, Philippe J, Connault E, Le Coz E, et al. Angiotensin-like 4 prevents metastasis through inhibition of vascular permeability and tumor cell motility and invasiveness. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2006;103(49):18721-6.
13. Nakajima K, Kobayashi J, Mabuchi H, Nakano T, Tokita Y, Nagamine T, et al. Association of angiotensin-like protein 3 with hepatic triglyceride lipase and lipoprotein lipase activities in human plasma. *Annals of clinical biochemistry*. 2010;47(Pt 5):423-31.
14. Moon HD, Nakajima K, Kamiyama K, Takanashi K, Sakurabayashi I, Nagamine T. Higher frequency of abnormal serum angiotensin-like protein 3 than abnormal cholesteryl ester transfer protein in Japanese hyperalphalipoproteinemic subjects. *Clin Chim Acta*. 2008;398(1-2):99-104.
15. Maruyama T, Sakai N, Ishigami M, Hirano K, Arai T, Okada S, et al. Prevalence and phenotypic spectrum of cholesteryl ester transfer protein gene mutations in Japanese hyperalphalipoproteinemia. *Atherosclerosis*. 2003;166(1):177-85.
16. Sathapakorn S. Activity of cholesterol ester transfer protein in Thai people with very high levels of HDL [thesis]: Chulalongkorn university; 2004.
17. Teanwong S, Sitprija S, Santiyanont R. Reference range of serum lipids and lipoproteins according to age and sex *Chula Med J*. 1988;32(1):59-66.
18. Viseshakul D, Chularojamontri V, Premwatana P, Chuprasert S, Palachewin K. High density lipoprotein cholesterol in Thai adults: Study in a selected population free of coronary heart disease and in diabetes. *J Med ASS Thailand*. 1980;63(5):257-66.
19. Hirano K, Yamashita S, Kuga Y, Sakai N, Nozaki S, Kihara S, et al. Atherosclerotic disease in marked hyperalphalipoproteinemia. Combined reduction of cholesteryl ester transfer protein and hepatic triglyceride lipase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995;15(11):1849-56.
20. Forti N, Diament J. High-density lipoproteins: metabolic, clinical, epidemiological and therapeutic intervention aspects. An update for clinicians. *Arq Bras Cardiol*. 2006;87(5):671-9.
21. Rosenson RS, Brewer HB, Jr., Chapman MJ, Fazio S, Hussain MM, Kontush A, et al. HDL measures, particle heterogeneity, proposed nomenclature, and relation to atherosclerotic cardiovascular events. *Clin Chem*. 2011;57(3):392-410.

22. Rosenson RS. Functional assessment of HDL: Moving beyond static measures for risk assessment. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2010;24(1):71-5.
23. Gebhard C, Rhoads D, Tardif JC. HDL and cardiovascular risk: is cholesterol in particle subclasses relevant? *Eur Heart J.* 2015;36(1):10-2.
24. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med.* 1977;62(5):707-14.
25. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW, Abbott RD, Kalousdian S, Kannel WB. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *JAMA.* 1986;256(20):2835-8.
26. Barter PJ, Nicholls S, Rye KA, Anantharamaiah GM, Navab M, Fogelman AM. Antiinflammatory properties of HDL. *Circ Res.* 2004;95(8):764-72.
27. Yamashita S, Maruyama T, Hirano K, Sakai N, Nakajima N, Matsuzawa Y. Molecular mechanisms, lipoprotein abnormalities and atherogenicity of hyperalphalipoproteinemia. *Atherosclerosis.* 2000;152(2):271-85.
28. Homanics GE, de Silva HV, Osada J, Zhang SH, Wong H, Borensztajn J, et al. Mild dyslipidemia in mice following targeted inactivation of the hepatic lipase gene. *J Biol Chem.* 1995;270(7):2974-80.
29. Dichek HL, Brecht W, Fan J, Ji ZS, McCormick SP, Akeefe H, et al. Overexpression of hepatic lipase in transgenic mice decreases apolipoprotein B-containing and high density lipoproteins. Evidence that hepatic lipase acts as a ligand for lipoprotein uptake. *J Biol Chem.* 1998;273(4):1896-903.
30. Murtoimaki S, Tahvanainen E, Antikainen M, Tirt L, Nicaud V, Jansen H, et al. Hepatic lipase gene polymorphisms influence plasma HDL levels. Results from Finnish EARS participants. European Atherosclerosis Research Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17(10):1879-84.
31. Couture P, Otvos JD, Cupples LA, Lahoz C, Wilson PW, Schaefer EJ, et al. Association of the C-514T polymorphism in the hepatic lipase gene with variations in lipoprotein subclass profiles: The Framingham Offspring Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20(3):815-22.

32. Annema W, Tietge UJ. Role of hepatic lipase and endothelial lipase in high-density lipoprotein-mediated reverse cholesterol transport. *Curr Atheroscler Rep.* 2011;13(3):257-65.
33. Kim I, Kwak HJ, Ahn JE, So JN, Liu M, Koh KN, et al. Molecular cloning and characterization of a novel angiopoietin family protein, angiopoietin-3. *FEBS Lett.* 1999;443(3):353-6.
34. Kim I, Kim HG, Kim H, Kim HH, Park SK, Uhm CS, et al. Hepatic expression, synthesis and secretion of a novel fibrinogen/angiopoietin-related protein that prevents endothelial-cell apoptosis. *Biochem J.* 2000;346 Pt 3:603-10.
35. Kim I, Kim HG, So JN, Kim JH, Kwak HJ, Koh GY. Angiopoietin-1 regulates endothelial cell survival through the phosphatidylinositol 3'-Kinase/Akt signal transduction pathway. *Circ Res.* 2000;86(1):24-9.
36. Tabata M, Kadomatsu T, Fukuhara S, Miyata K, Ito Y, Endo M, et al. Angiopoietin-like protein 2 promotes chronic adipose tissue inflammation and obesity-related systemic insulin resistance. *Cell Metab.* 2009;10(3):178-88.
37. Aoi J, Endo M, Kadomatsu T, Miyata K, Ogata A, Horiguchi H, et al. Angiopoietin-like protein 2 accelerates carcinogenesis by activating chronic inflammation and oxidative stress. *Mol Cancer Res.* 2014;12(2):239-49.
38. Mandard S, Zandbergen F, van Straten E, Wahli W, Kuipers F, Muller M, et al. The fasting-induced adipose factor/angiopoietin-like protein 4 is physically associated with lipoproteins and governs plasma lipid levels and adiposity. *J Biol Chem.* 2006;281(2):934-44.
39. Zhang CC, Kaba M, Iizuka S, Huynh H, Lodish HF. Angiopoietin-like 5 and IGFBP2 stimulate ex vivo expansion of human cord blood hematopoietic stem cells as assayed by NOD/SCID transplantation. *Blood.* 2008;111(7):3415-23.
40. Namkung J, Koh SB, Kong ID, Choi JW, Yeh BI. Serum levels of angiopoietin-related growth factor are increased in metabolic syndrome. *Metabolism: clinical and experimental.* 2011;60(4):564-8.
41. Kuchtey J, Kallberg ME, Gelatt KN, Rinkoski T, Komaromy AM, Kuchtey RW. Angiopoietin-like 7 secretion is induced by glaucoma stimuli and its concentration is

elevated in glaucomatous aqueous humor. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2008;49(8):3438-48.

42. Yi P, Park JS, Melton DA. Betatrophin: a hormone that controls pancreatic beta cell proliferation. *Cell*. 2013;153(4):747-58.

43. Conklin D, Gilbertson D, Taft DW, Maurer MF, Whitmore TE, Smith DL, et al. Identification of a mammalian angiopoietin-related protein expressed specifically in liver. *Genomics*. 1999;62(3):477-82.

44. Koishi R, Ando Y, Ono M, Shimamura M, Yasumo H, Fujiwara T, et al. Angptl3 regulates lipid metabolism in mice. *Nat Genet*. 2002;30(2):151-7.

45. Shimizugawa T, Ono M, Shimamura M, Yoshida K, Ando Y, Koishi R, et al. ANGPTL3 decreases very low density lipoprotein triglyceride clearance by inhibition of lipoprotein lipase. *J Biol Chem*. 2002;277(37):33742-8.

46. Shimamura M, Matsuda M, Yasumo H, Okazaki M, Fujimoto K, Kono K, et al. Angiopoietin-like protein3 regulates plasma HDL cholesterol through suppression of endothelial lipase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27(2):366-72.

47. Hirata K, Dichek HL, Cioffi JA, Choi SY, Leeper NJ, Quintana L, et al. Cloning of a unique lipase from endothelial cells extends the lipase gene family. *J Biol Chem*. 1999;274(20):14170-5.

48. Miida T, Seino U, Miyazaki O, Hanyu O, Hirayama S, Saito T, et al. Probucol markedly reduces HDL phospholipids and elevated prebeta1-HDL without delayed conversion into alpha-migrating HDL: putative role of angiopoietin-like protein 3 in probucol-induced HDL remodeling. *Atherosclerosis*. 2008;200(2):329-35.

49. Noto H, Kawamura M, Hashimoto Y, Satoh H, Hara M, Iso-o N, et al. Modulation of HDL metabolism by probucol in complete cholesteryl ester transfer protein deficiency. *Atherosclerosis*. 2003;171(1):131-6.

50. Kaplan R, Zhang T, Hernandez M, Gan FX, Wright SD, Waters MG, et al. Regulation of the angiopoietin-like protein 3 gene by LXR. *J Lipid Res*. 2003;44(1):136-43.

51. Fugier C, Tousaint JJ, Prieur X, Plateroti M, Samarut J, Delerive P. The lipoprotein lipase inhibitor ANGPTL3 is negatively regulated by thyroid hormone. *J Biol Chem*. 2006;281(17):11553-9.

52. Hayashi Y, Jinnin M, Makino T, Kajihara I, Makino K, Honda N, et al. Serum angiopoietin-like protein 3 concentrations in rheumatic diseases. *Eur J Dermatol.* 2012;22(4):500-4.
53. Inukai K, Nakashima Y, Watanabe M, Kurihara S, Awata T, Katagiri H, et al. ANGPTL3 is increased in both insulin-deficient and -resistant diabetic states. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;317(4):1075-9.
54. Shimamura M, Matsuda M, Ando Y, Koishi R, Yasumo H, Furukawa H, et al. Leptin and insulin down-regulate angiopoietin-like protein 3, a plasma triglyceride-increasing factor. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;322(3):1080-5.
55. Stejskal D, Karpisek M, Humenanska V, Solichova P, Stejskal P. Angiopoietin-like protein 3: development, analytical characterization, and clinical testing of a new ELISA. *Gen Physiol Biophys.* 2007;26(3):230-3.
56. Robciuc MR, Maranghi M, Lahikainen A, Rader D, Bensadoun A, Oorni K, et al. Angptl3 deficiency is associated with increased insulin sensitivity, lipoprotein lipase activity, and decreased serum free fatty acids. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013;33(7):1706-13.
57. Kim HK, Shin MS, Youn BS, Kang GM, Gil SY, Lee CH, et al. Regulation of energy balance by the hypothalamic lipoprotein lipase regulator Angptl3. *Diabetes.* 2014.
58. Shoji T, Hatsuda S, Tsuchikura S, Kimoto E, Kakiya R, Tahara H, et al. Plasma angiopoietin-like protein 3 (ANGPTL3) concentration is associated with uremic dyslipidemia. *Atherosclerosis.* 2009;207(2):579-84.
59. Holleboom AG, Vergeer M, Hovingh GK, Kastelein JJ, Kuivenhoven JA. The value of HDL genetics. *Current opinion in lipidology.* 2008;19(4):385-94.
60. Boes E, Coassin S, Kollerits B, Heid IM, Kronenberg F. Genetic-epidemiological evidence on genes associated with HDL cholesterol levels: a systematic in-depth review. *Exp Gerontol.* 2009;44(3):136-60.
61. Khovidhunkit W, Chartyingcharoen P, Siriwong S, Limumpornpetch P, Plengpanich W. Resequencing CETP, LIPC and LIPG genes in Thai subjects with hyperalphalipoproteinemia. *Am J Cardiol.* 2012;110(1):62-6.
62. Weitzman JB, Vladutiu AO. Very high values of serum high-density lipoprotein cholesterol. *Arch Pathol Lab Med.* 1992;116(8):831-6.

63. Davis CE, Williams DH, Oganov RG, Tao SC, Rywik SL, Stein Y, et al. Sex difference in high density lipoprotein cholesterol in six countries. *Am J Epidemiol.* 1996;143(11):1100-6.
64. Green MS, Heiss G, Rifkind BM, Cooper GR, Williams OD, Tyroler HA. The ratio of plasma high-density lipoprotein cholesterol to total and low-density lipoprotein cholesterol: age-related changes and race and sex differences in selected North American populations. The Lipid Research Clinics Program Prevalence Study. *Circulation.* 1985;72(1):93-104.
65. Hawe E, Talmud PJ, Miller GJ, Humphries SE, Second Northwick Park Heart S. Family history is a coronary heart disease risk factor in the Second Northwick Park Heart Study. *Ann Hum Genet.* 2003;67(Pt 2):97-106.
66. Jousilahti P, Puska P, Vartiainen E, Pekkanen J, Tuomilehto J. Parental history of premature coronary heart disease: an independent risk factor of myocardial infarction. *J Clin Epidemiol.* 1996;49(5):497-503.
67. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation.* 1998;97(18):1837-47.
68. Guo W, Che Z, Xu A, Zhou Z. Angiotensin-like protein 3 and adiponectin levels in patients with metabolic syndrome. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2010;35(3):203-8.
69. Wittrup HH, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Lipoprotein lipase mutations, plasma lipids and lipoproteins, and risk of ischemic heart disease. A meta-analysis. *Circulation.* 1999;99(22):2901-7.
70. Quagliarini F, Wang Y, Kozlitina J, Grishin NV, Hyde R, Boerwinkle E, et al. Atypical angiotensin-like protein that regulates ANGPTL3. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2012;109(48):19751-6.



ภาคผนวก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย (สำหรับผู้ที่มิมีระดับไขมันเอชดีแอลสูง)

ชื่อโครงการวิจัย ระดับของโปรตีนแองจิโอโอดีตินไลค์ทรีในคนไทยที่มีระดับไขมันเอชดีแอลสูง
 แพทย์ผู้ทำวิจัย แพทย์หญิง วราลี ฉัตรชมชื่น
 อาจารย์ที่ปรึกษา รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ วีรพันธุ์ โชวิฑูรกิจ
 ที่อยู่ หน่วยต่อมไร้ท่อและเมตาบอลิสม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์
 มหาวิทยาลัย
 เบอร์โทรศัพท์ 02-256-4101, 086-5368388

เรียน ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้เนื่องจากท่านมีภาวะไขมันเอชดีแอลในเลือดสูง ก่อนที่ท่านจะตัดสินใจเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยดังกล่าว ขอให้ท่านอ่านเอกสารฉบับนี้อย่างถี่ถ้วน เพื่อให้ท่านได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เพิ่มเติม กรุณาซักถามจากทีมงานของแพทย์ผู้ทำวิจัย หรือแพทย์ผู้ร่วมทำวิจัยซึ่งจะเป็นผู้สามารถตอบคำถามและให้ความกระจ่างแก่ท่านได้โดยท่านจะได้รับคำอธิบายให้ทราบถึงรายละเอียดโครงการวิจัย สิทธิของผู้ป่วย สิ่งที่ต้องทำเมื่อเข้าร่วมโครงการวิจัย และมีโอกาสซักถามได้ตลอดเวลาที่เข้าร่วมการวิจัย

ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัวของท่านได้ ท่านมีเวลาอย่างเพียงพอในการตัดสินใจโดยอิสระ ถ้าท่านตัดสินใจแล้วว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ขอให้ท่านลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมของโครงการวิจัยนี้

เหตุผลความเป็นมา

ภาวะระดับไขมันในเลือดชนิดเอชดีแอลสูง พบได้ไม่มากนักในประชากรทั่วไป โดยพบว่าระดับของเอชดีแอลในเลือดที่สูงมีความสัมพันธ์กับอัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด สาเหตุอาจเกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรมของยีนหลายชนิด ทำให้มีการสร้างโปรตีนผิดปกติ ในที่นี้หมายถึงรวมถึงโปรตีนแองจิโอไลค์โอดีตินทรี การศึกษานี้จะทำการตรวจความผิดปกติของโปรตีนแองจิโอไลค์โอดีตินทรี ในผู้ที่มีระดับไขมันเอชดีแอลสูงมากกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล. เปรียบเทียบกับผู้ที่มีระดับไขมันเอชดีแอลในเลือดปกติ (40-60 มก./ดล.)

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

วัตถุประสงค์หลักจากการศึกษาในครั้งนี้คือ เพื่อศึกษาความแตกต่างของระดับโปรตีนแองจิโอไลค์โอดีตินทรี ในผู้ที่มีระดับไขมันเอชดีแอลสูงมากกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล. เปรียบเทียบกับผู้ที่มีระดับไขมันเอชดีแอลในเลือดปกติ (40-60 มก./ดล.) ทำการวิจัยกับอาสาสมัครจำนวนทั้งหมด 180 ราย

วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

หลังจากท่านให้ความยินยอมที่จะเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ ท่านจะได้รับการซักประวัติ ตรวจร่างกายก่อนว่าไม่มีข้อห้ามของการให้เฮปารินหรือสารกันเลือดแข็ง เช่น มีประวัติแพ้ยา มีประวัติเลือดออกง่าย มีประวัติโรคเลือดออกง่ายในครอบครัว มีประวัติเกล็ดเลือดต่ำ มีการผ่าตัดใหญ่ภายใน 1 เดือน มีเลือดออกผิดปกติที่ยังไม่ได้รับการรักษา หรือกำลังได้รับยาละลายลิ่มเลือด เป็นต้น และได้รับตรวจเลือดเบื้องต้น เช่น ตรวจค่าการทำงานของไต ค่าเอนไซม์ตับ ค่าการทำงานของไตรอยด์ ค่าไขมันในเลือด ก่อนเพื่อคัดกรองว่าท่านมีคุณสมบัติที่เหมาะสมที่จะเข้าร่วมการวิจัย

หากท่านมีคุณสมบัติตามเกณฑ์เข้าการศึกษาท่านจะได้รับการเจาะเลือดปริมาณ 20 มิลลิลิตร (4 ซ่อนชา) เพื่อนำไปตรวจระดับโปรตีนแองจิโอโปรตีนไลค์ทรี และฮอร์โมนต่างๆที่เกี่ยวข้องโดยการเจาะเลือดจะใช้วิธีปลอดเชื้อ กระทำโดยพยาบาลหรือเจ้าหน้าที่เทคนิคการแพทย์ซึ่งมีความชำนาญ โดยจะทำความสะอาดบริเวณที่เจาะเลือดก่อน หลังจากนั้นจะเจาะเลือดด้วยเข็มปลอดเชื้อ พร้อมทั้งให้เฮปารินหรือสารกันเลือดแข็ง โดยอาสาสมัครอาจรู้สึกเจ็บเล็กน้อยและอาจพบรอยเขียวช้ำบริเวณที่ถูกเจาะเลือด ซึ่งมักจะหายไปเองใน 2-3 วัน หลังเจาะเลือด

เลือดที่ทำการเก็บนี้ เมื่อตรวจเสร็จแล้วผู้วิจัยจะขออนุญาตจากท่านในการเก็บรักษาตัวอย่างเลือดต่อไป เพื่อการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมเกี่ยวกับโรคในอนาคต โดยไม่ระบุที่มาของสิ่งส่งตรวจจนทำให้ติดตามแหล่งที่มาได้ ทั้งนี้ผู้วิจัยจะเสนอโครงการวิจัยให้คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยพิจารณาก่อนดำเนินการวิจัย โดยจะเก็บเลือดโดยปั่นแยกซีรัมที่อุณหภูมิ -80 องศาเซลเซียส ชั้น 9 ตึกอ.ป.ร. โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย เป็นระยะเวลา 10 ปี

ผู้สนับสนุนการวิจัย

ไม่มี

ความเสี่ยงที่อาจได้รับ

การเจาะเลือดจากแขนอาจทำให้ท่านรู้สึกเจ็บ ปวด หรือมีจ้ำเลือดเกิดขึ้นในบริเวณที่เจาะสามารถหายได้ประมาณ 2-3 วัน ด้วยการดูแลรักษาตามปกติ และปริมาณเลือดที่เจาะในแต่ละครั้งเหมือนกับการเจาะเลือดตรวจทั่วไป ท่านสามารถประกอบกิจวัตรประจำวันได้ตามปกติ

การฉีดยาเฮปารินหรือสารกันเลือดแข็ง อาจทำให้เกิดเลือดออกผิดปกติได้ แต่จะมีการตรวจสอบผู้เข้าร่วมวิจัยทุกคนว่าไม่มีข้อห้ามของการให้เฮปารินหรือสารกันเลือดแข็ง เช่น มีประวัติแพ้ยา มีประวัติเลือดออกง่าย มีประวัติโรคเลือดออกง่ายในครอบครัว มีประวัติเกล็ดเลือดต่ำ มีการผ่าตัดใหญ่ภายใน 1 เดือน มีเลือดออกผิดปกติที่ยังไม่ได้รับการรักษา กำลังได้รับยาละลายลิ่มเลือด เป็นต้น ดังนั้นโอกาสที่ผู้เข้าร่วมวิจัยจะเกิดเลือดออกผิดปกติจากการฉีดยาเฮปารินหรือสารกันเลือดแข็ง เพียงครั้งเดียว คาดว่าจะมีน้อยมากหรือไม่เลย โดยการศึกษาที่ผ่านมาของ พญ. สุพรรณิการ์ และคณะ ในผู้ป่วยจำนวน 50 ราย ไม่พบผลแทรกซ้อนทางด้านเลือดออกเลย

ประโยชน์ที่ได้รับจากการวิจัย

ท่านจะไม่ได้รับประโยชน์ใดๆจากการเข้าร่วมการวิจัยในครั้งนี้ แต่ผลการศึกษาที่ได้จะสามารถนำไปต่อยอดองค์ความรู้เกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างโปรตีนแองจิโอไลคิโปตินทรินและภาวะไขมันเอซตีแอลในเลือดสูง อย่างไรก็ตามหากผลการตรวจร่างกาย ประเมินปัจจัยเสี่ยง พบว่าท่านมีปัจจัยเสี่ยงหรือความผิดปกติ ผู้วิจัยจะพิจารณาให้การรักษาที่ถูกต้องต่อไป

ค่าใช้จ่ายสำหรับท่านที่จะเข้าร่วมในการวิจัย

อาสาสมัครจะไม่เสียค่าใช้จ่ายใดๆ นอกเหนือจากค่าเดินทางมาโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สำหรับค่าการตรวจเลือด ชักประวัติและตรวจร่างกาย ทางผู้วิจัยจะเป็นผู้รับผิดชอบ และทางผู้วิจัยได้พิจารณาให้เงินชดเชยในความไม่สะดวก ไม่สบายจากการเจาะเลือด และเสียเวลาเป็นจำนวน 300 บาทต่อคน

คำชี้แจงเกี่ยวกับสิทธิของผู้ป่วย

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้ว ท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอถอนตัวจากโครงการวิจัย จะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคของท่านแต่อย่างใด หากท่านมีปัญหาหรือข้อสงสัยประการใด กรุณาติดต่อแพทย์หญิง วราลี ฉัตรชมชื่น ที่หน่วยต่อมไร้ท่อและเมตาบอลิซึม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เบอร์โทรศัพท์ 02-256-4101, 086-536-8388

การปกป้องรักษาข้อมูลของท่าน

ข้อมูลนี้อาจนำไปสู่การเปิดเผยตัวของท่าน จะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะต้องได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของท่าน

จากการลงนามยินยอมของท่าน แพทย์ผู้ทำวิจัยและท่านมีสิทธิ์สามารถเข้าไปตรวจสอบบันทึกข้อมูลทางการแพทย์ของท่านได้ตลอดเวลาและสามารถนำตัวอย่างเลือดของท่านไปตรวจหาสารพันธุกรรมเพิ่มเติม แม้จะสิ้นสุดโครงการวิจัยแล้ว โดยไม่ต้องขออนุญาตอีก หากท่านต้องการยกเลิกการให้สิทธิ์ดังกล่าวท่านสามารถเขียนบันทึกขอยกเลิกการให้คำยินยอม โดยส่งไปที่ แพทย์หญิง วราลี ฉัตรชมชื่น หน่วยต่อมไร้ท่อและเมตาบอลิซึม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เบอร์โทรศัพท์ 02-256-4101, 086-536-8388

หากท่านขอยกเลิกการให้คำยินยอมหลังจากที่ท่านได้เข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว ข้อมูลส่วนตัวของท่านจะไม่ถูกบันทึกเพิ่มเติม อย่างไรก็ตามข้อมูลอื่นๆ ของท่านอาจถูกนำมาใช้เพื่อประเมินผลการวิจัย และท่านจะไม่สามารถกลับมาเข้าร่วมในโครงการนี้ได้อีกทั้งนี้เนื่องจากข้อมูลของท่านที่จำเป็นสำหรับใช้เพื่อการวิจัยไม่ได้ถูกบันทึก

จากการลงนามยินยอมของท่าน แพทย์ผู้ทำการวิจัยสามารถบอกรายละเอียดของท่านที่เกี่ยวข้องกับการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ให้แก่แพทย์ผู้รักษาท่านได้

หากท่านไม่ได้รับการปฏิบัติตามที่ปรากฏในเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในการวิจัย ท่านสามารถร้องเรียนได้ที่ คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์

มหาวิทยาลัย ตึกอำนวยการชั้น 3 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ
10330 โทร 02-256-4498 ในเวลาราชการ

ขอขอบคุณในความร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้



ข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย (สำหรับผู้ที่มิมีระดับไขมันเอชดีแอลปกติ)

ชื่อโครงการวิจัย ระดับของโปรตีนแองจิโอเทนซินไลค์พีในคนไทยที่มีระดับไขมันเอชดีแอลสูง

แพทย์ผู้ทำวิจัย แพทย์หญิง วราลี ฉัตรชมชื่น

อาจารย์ที่ปรึกษา รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ วีรพันธุ์ โชวิฑูรกิจ

ที่อยู่ หน่วยต่อมไร้ท่อและเมตาบอลิซึม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เบอร์โทรศัพท์ 02-256-4101, 086-536-8388

เรียน ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้เนื่องจากท่านมีภาวะไขมันเอชดีแอลในเลือดปกติ ก่อนที่ท่านจะตัดสินใจเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยดังกล่าว ขอให้ท่านอ่านเอกสารฉบับนี้อย่างถี่ถ้วน เพื่อให้ท่านได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เพิ่มเติม กรุณาซักถามจากทีมงานของแพทย์ผู้ทำวิจัย หรือแพทย์ผู้ร่วมทำวิจัยซึ่งจะเป็นผู้สามารถตอบคำถามและให้ความกระจ่างแก่ท่านได้โดยท่านจะได้รับคำอธิบายให้ทราบถึงรายละเอียดโครงการวิจัย สิทธิของผู้ป่วย สิ่งที่ต้องทำเมื่อเข้าร่วมโครงการวิจัย และมีโอกาสซักถามได้ตลอดเวลาที่เข้าร่วมการวิจัย

ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัวของท่านได้ ท่านมีเวลาอย่างเพียงพอในการตัดสินใจโดยอิสระ ถ้าท่านตัดสินใจแล้วว่า จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ขอให้ท่านลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมของโครงการวิจัยนี้

เหตุผลความเป็นมา

ภาวะระดับไขมันในเลือดชนิดเอชดีแอลสูง พบได้ไม่มากนักในประชากรทั่วไป โดยพบว่าระดับของเอชดีแอลในเลือดที่สูงมีความสัมพันธ์กับอัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด สาเหตุอาจเกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรมของยีนหลายชนิด ทำให้มีการสร้างโปรตีนผิดปกติ ในที่นี้หมายถึงรวมถึงโปรตีนแองจิโอเทนซินไลค์พี การศึกษานี้จะทำการตรวจความผิดปกติของโปรตีนแองจิโอเทนซินไลค์พีในผู้ที่มิมีระดับไขมันเอชดีแอลสูงมากกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล. เปรียบเทียบกับผู้ที่มิมีระดับไขมันเอชดีแอลในเลือดปกติ (40-60 มก./ดล.)

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

วัตถุประสงค์หลักจากการศึกษาในครั้งนี้คือ เพื่อศึกษาความแตกต่างของระดับโปรตีนแองจิโอเทนซินไลค์พีในผู้ที่มิมีระดับไขมันเอชดีแอลสูงมากกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล. เปรียบเทียบกับผู้ที่มิมีระดับไขมันเอชดีแอลในเลือดปกติ (40-60 มก./ดล.) ทำการวิจัยกับอาสาสมัครจำนวนทั้งหมด 180 ราย

วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

หลังจากท่านให้ความยินยอมที่จะเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ ท่านจะได้รับการซักประวัติ ตรวจร่างกายก่อนว่าไม่มีข้อห้ามของการให้เฮปารินหรือสารกันเลือดแข็ง เช่น มีประวัติแพ้ยา มีประวัติเลือดออกง่าย มีประวัติโรคเลือดออกง่ายในครอบครัว มีประวัติเกล็ดเลือดต่ำ มีการผ่าตัดใหญ่ภายใน 1 เดือน มีเลือดออกผิดปกติที่ยังไม่ได้รับการรักษา หรือกำลังได้รับยาละลายลิ่มเลือด เป็นต้น และได้รับตรวจเลือดเบื้องต้น เช่น ตรวจค่าการทำงานของไต ค่าเอนไซม์ตับ ค่าการทำงานของไตรอยด์ ค่าไขมันในเลือด ก่อนเพื่อคัดกรองว่าท่านมีคุณสมบัติที่เหมาะสมที่จะเข้าร่วมการวิจัย

หากท่านมีคุณสมบัติตามเกณฑ์เข้าการศึกษาท่านจะได้รับการเจาะเลือดปริมาณ 20 มิลลิลิตร (4 ซ่อนชา) เพื่อนำไปตรวจระดับโปรตีนแองจิโอโปรตีนไลค์ทรี และฮอร์โมนต่างๆที่เกี่ยวข้องโดยการเจาะเลือดจะใช้วิธีปลอดเชื้อ กระทำโดยพยาบาลหรือเจ้าหน้าที่เทคนิคการแพทย์ซึ่งมีความชำนาญ โดยจะทำความสะอาดบริเวณที่เจาะเลือดก่อน หลังจากนั้นจะเจาะเลือดด้วยเข็มปลอดเชื้อ พร้อมทั้งให้เฮปารินหรือสารกันเลือดแข็ง โดยอาสาสมัครอาจรู้สึกเจ็บเล็กน้อยและอาจพบรอยเขียวช้ำบริเวณที่ถูกเจาะเลือด ซึ่งมักจะหายไปได้เองใน 2-3 วัน หลังเจาะเลือด

เลือดที่ทำการเก็บนี้ เมื่อตรวจเสร็จแล้วผู้วิจัยจะขออนุญาตจากท่านในการเก็บรักษาตัวอย่างเลือดต่อไป เพื่อการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมเกี่ยวกับโรคในอนาคต โดยไม่ระบุที่มาของสิ่งส่งตรวจจนทำให้ติดตามแหล่งที่มาได้ ทั้งนี้ผู้วิจัยจะเสนอโครงการวิจัยให้คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยพิจารณาก่อนดำเนินการวิจัย โดยจะเก็บเลือดโดยปั่นแยกซีรัมที่อุณหภูมิ -80 องศาเซลเซียส ชั้น 9 ตึกอ.ป.ร. โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย เป็นระยะเวลา 10 ปี

ผู้สนับสนุนการวิจัย

ไม่มี

ความเสี่ยงที่อาจได้รับ

การเจาะเลือดจากแขนอาจทำให้ท่านรู้สึกเจ็บ ปวด หรือมีจ้ำเลือดเกิดขึ้นในบริเวณที่เจาะสามารถหายได้ประมาณ 2-3 วัน ด้วยการดูแลรักษาตามปกติ และปริมาณเลือดที่เจาะในแต่ละครั้งเหมือนกับการเจาะเลือดตรวจทั่วไป ท่านสามารถประกอบกิจวัตรประจำวันได้ตามปกติ

การฉีดยาเฮปารินหรือสารกันเลือดแข็ง อาจทำให้เกิดเลือดออกผิดปกติได้ แต่จะมีการตรวจสอบผู้เข้าร่วมวิจัยทุกคนว่าไม่มีข้อห้ามของการให้เฮปารินหรือสารกันเลือดแข็ง เช่น มีประวัติแพ้ยา มีประวัติเลือดออกง่าย มีประวัติโรคเลือดออกง่ายในครอบครัว มีประวัติเกล็ดเลือดต่ำ มีการผ่าตัดใหญ่ภายใน 1 เดือน มีเลือดออกผิดปกติที่ยังไม่ได้รับการรักษา กำลังได้รับยาละลายลิ่มเลือด เป็นต้น ดังนั้น โอกาสที่ผู้เข้าร่วมวิจัยจะเกิดเลือดออกผิดปกติจากการฉีดยาเฮปารินหรือสารกันเลือดแข็งเพียงครั้งเดียว คาดว่าจะมีน้อยมากหรือไม่มีเลย โดยการศึกษาที่ผ่านมาของ พญ. สุพรรณิการ์ และคณะ ในผู้ป่วยจำนวน 50 ราย ไม่พบผลแทรกซ้อนทางด้านเลือดออกเลย

ประโยชน์ที่ได้รับจากการวิจัย

ท่านจะไม่ได้รับประโยชน์ใดๆจากการเข้าร่วมการวิจัยในครั้งนี้ แต่ผลการศึกษาที่ได้จะสามารถนำไปต่อยอดองค์ความรู้เกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างโปรตีนแองจิโอไลคโปตีนทรินและภาวะไขมันเอซตีแอลในเลือดสูง อย่างไรก็ตามหากผลการตรวจร่างกาย ประเมินปัจจัยเสี่ยง พบว่าท่านมีปัจจัยเสี่ยงหรือความผิดปกติ ผู้วิจัยจะพิจารณาให้การรักษาที่ถูกต้องต่อไป

ค่าใช้จ่ายสำหรับท่านที่จะเข้าร่วมในการวิจัย

อาสาสมัครจะไม่เสียค่าใช้จ่ายใดๆ นอกเหนือจากค่าเดินทางมาโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สำหรับค่าการตรวจเลือด ชักประวัติและตรวจร่างกาย ทางผู้วิจัยจะเป็นผู้รับผิดชอบ และทางผู้วิจัยได้พิจารณาให้เงินชดเชยในความไม่สะดวก ไม่สบายจากการเจาะเลือด และเสียเวลาเป็นจำนวน 300 บาทต่อคน

คำชี้แจงเกี่ยวกับสิทธิของผู้ป่วย

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้ว ท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอถอนตัวจากโครงการวิจัย จะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคของท่านแต่อย่างใด หากท่านมีปัญหาหรือข้อสงสัยประการใด กรุณาติดต่อแพทย์หญิง วราลี ฉัตรชมชื่น ที่หน่วยต่อมไร้ท่อและเมตาบอลิซึม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เบอร์โทรศัพท์ 02-256-4101, 086-536-8388

การปกป้องรักษาข้อมูลของท่าน

ข้อมูลที่ท่านนำไปสู่การเปิดเผยตัวของท่าน จะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะต้องได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของท่าน

จากการลงนามยินยอมของท่าน แพทย์ผู้ทำวิจัยและท่านมีสิทธิ์สามารถเข้าไปตรวจสอบบันทึกข้อมูลทางการแพทย์ของท่านได้ตลอดเวลาและสามารถนำตัวอย่างเลือดของท่านไปตรวจหาสารพันธุกรรมเพิ่มเติม แม้จะสิ้นสุดโครงการวิจัยแล้ว โดยไม่ต้องขออนุญาตอีก หากท่านต้องการยกเลิกการให้สิทธิ์ดังกล่าวท่านสามารถเขียนบันทึกขอยกเลิกการให้คำยินยอม โดยส่งไปที่ แพทย์หญิง วราลี ฉัตรชมชื่น หน่วยต่อมไร้ท่อและเมตาบอลิซึม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เบอร์โทรศัพท์ 02-256-4101, 086-536-8388

หากท่านขอยกเลิกการให้คำยินยอมหลังจากที่ท่านได้เข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว ข้อมูลส่วนตัวของท่านจะไม่ถูกบันทึกเพิ่มเติม อย่างไรก็ตามข้อมูลอื่นๆ ของท่านอาจถูกนำมาใช้เพื่อประเมินผลการวิจัย และท่านจะไม่สามารถกลับมาเข้าร่วมในโครงการนี้ได้อีกทั้งนี้เนื่องจากข้อมูลของท่านที่จำเป็นสำหรับใช้เพื่อการวิจัยไม่ได้ถูกบันทึก

จากการลงนามยินยอมของท่าน แพทย์ผู้ทำการวิจัยสามารถบอกรายละเอียดของท่านที่เกี่ยวข้องกับการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ให้แก่แพทย์ผู้รักษาท่านได้

หากท่านไม่ได้รับการปฏิบัติตามที่ปรากฏในเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในการวิจัย ท่านสามารถร้องเรียนได้ที่ คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตึกอำนวยการชั้น 3 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 โทร 02-256-4498 ในเวลาราชการ

ขอขอบคุณในความร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้



หนังสือแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย

การวิจัยเรื่อง ระดับของโปรตีนแองจิโอโอบิตินไลค์ทรีในคนไทยที่มีระดับไขมันเอชดีแอลสูง
 วันให้คำยินยอม วันที่.....เดือน.....พ.ศ.
 ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว
 ที่อยู่.....
 ได้อ่านรายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่
และข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนาม
 และ วันที่ พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอม
 ให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำ
 วิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะ
 เกิดขึ้นจากการวิจัย และแนวทางรักษาโดยวิธีอื่นอย่างละเอียด ข้าพเจ้ามีเวลาและโอกาสเพียงพอใน
 การซักถามข้อสงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่าง ๆ ด้วยความเต็มใจไม่
 ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ามีสิทธิ์ที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล
 และการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิ์อื่น ๆ ที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับ
 ต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อ
 ได้รับการยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของบริษัทผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการ
 พิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาอาจได้รับอนุญาตให้เข้ามา
 ตรวจสอบและประมวลข้อมูลของข้าพเจ้า ทั้งนี้จะต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความ
 ถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้มีการ
 ตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของข้าพเจ้าได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใด ๆ เพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้าขอยกเลิกการเข้าร่วม
 โครงการวิจัยและต้องการให้ทำลายเอกสารและ/หรือ ตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่สามารถสืบค้น
 ถึงตัวข้าพเจ้าได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิ์ที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าและ
 สามารถยกเลิกการให้สิทธิ์ในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ของข้าพเจ้าที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อ จะผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในแบบบันทึกและในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์ และการรายงานข้อมูลเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิชาการ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์ เท่านั้น

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นและมีความเข้าใจดีทุกประการแล้ว ยินดีเข้าร่วมในการวิจัยด้วยความเต็มใจ จึงได้ลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมนี้

ลงนามผู้ให้ความยินยอม.....

ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง (.....)

วันที่เดือน.....พ.ศ.

การจัดการกับตัวอย่างทางชีวภาพ

มีและขอเก็บตัวอย่างชีวภาพที่เหลือไว้เพื่อการวิจัยในอนาคต

ข้าพเจ้า ยินยอม

ไม่ยินยอม

ให้เก็บตัวอย่างชีวภาพที่เหลือไว้เพื่อการวิจัยในอนาคต

ลงนามผู้ให้ความยินยอม.....

ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง (.....)

วันที่เดือน.....พ.ศ.

CHULALONGKORN UNIVERSITY

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย อันตราย หรืออาการไม่พึงประสงค์ หรือความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากงานวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบ และมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามในเอกสารยินยอมด้วยความเต็มใจ

ลงนามผู้ทำวิจัย.....

ชื่อผู้ทำวิจัย ตัวบรรจง (.....)

วันที่เดือน.....พ.ศ.

ลงนามพยาน.....

ชื่อพยาน ตัวบรรจง (.....)

วันที่เดือน.....พ.ศ.

แบบบันทึกข้อมูลงานวิจัย

เลขที่.....

ข้อมูลทั่วไป

วันที่.....

1. เพศ ชาย หญิง
2. เกิดวันที่.....อายุ.....ปี
3. ภูมิลำเนาเดิมจังหวัด.....
4. ชื่อญาติ หรือผู้ที่ติดต่อได้.....เกี่ยวข้องเป็น.....
เบอร์โทรศัพท์ที่ติดต่อได้.....

ข้อมูลส่วนตัว

1. โรคประจำตัว ไม่มี มี ระบุ.....
2. ประวัติการผ่าตัด.....
3. ออกกำลังกาย.....ครั้ง/สัปดาห์ ครั้งละ.....นาที โดยวิธี.....
4. ดื่มสุรา ชนิด ไม่ดื่ม ดื่ม เคยดื่ม ดื่มมานาน..... ปี
ปริมาณ...../วัน ความบ่อยวัน...../สัปดาห์ หยุดดื่มมานาน.....ปี
5. ยาที่ใช้ในปัจจุบัน (กึ่งมีลกรั่มต่อครั้ง วันละกี่ครั้ง)
 - a. ยาความดัน.....
 - b. ยาเบาหวาน.....
 - c. ยาวิตามิน.....
 - d. ยาอื่นๆ.....

ประวัติครอบครัว

1. จำนวนพี่น้องสายตรงคน.....
2. จำนวนบุตรคน.....
3. โรคไขมันผิดปกติในครอบครัว ไม่มี มี ระบุ.....

สำหรับ pedigree

ข้อมูลเกี่ยวข้องกับภาวะหลอดเลือดแดงตีบ

1. 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.....
2. โรคเส้นเลือดสมองตีบ (CVD) ถ้าเป็น วินิจฉัยเมื่อ.....
 - 3.1 ประวัติอัมพาตหรือ TIA ไม่มี มี ระบุ.....
 - 3.2 CT / MRI brain ไม่เคยทำ ปกติ ผิดปกติ ระบุ.....
3. โรคเส้นเลือดส่วนปลายตีบ (PAD) ถ้าเป็น วินิจฉัยเมื่อ.....
4. ประวัติเส้นเลือดอุดตันที่แขนหรือขา ไม่มี มี ระบุ.....
5. โรคไต ไม่มี มี ระบุ.....
6. ปัจจัยเสี่ยง
 - 6.1 สูบบุหรี่ เคยสูบ เป็นเวลาหยุดมานาน

 ไม่สูบ สูบ.....ปี จำนวน.....มวน/วัน
 - 6.2 โรคความดันโลหิตสูง ไม่มี มี เป็นนาน.....ปี
 - 6.3 มีประวัติคนในครอบครัวป่วยเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดก่อนวัยอันควร

(หญิงอายุก่อน 65 ปี ชายอายุก่อน 55 ปี) ไม่มี มี ระบุ.....
 - 6.4 โรคเบาหวาน ไม่มี มี เป็นมานาน.....ปี

HbA1c..... โรคแทรก DN type.....duration.....

 DR type.....duration.....
 - 6.5 สำหรับผู้หญิง อยู่ในภาวะหมดประจำเดือน ไม่มี มี นาน.....ปี

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

ผลการตรวจร่างกาย

1. Vital sign BPmmHg Rt arm , BPmmHg Lt arm(sitting)

Pulse rate.....
2. Sign of abnormal lipid accumulation

<input type="checkbox"/> Xanthelasma	<input type="checkbox"/> Corneal arcus	<input type="checkbox"/> Tendinous xanthoma
<input type="checkbox"/> Eruptive xanthoma	<input type="checkbox"/> Palmar xanthoma	<input type="checkbox"/> Tuberos xanthoma
<input type="checkbox"/> Plantar xanthoma	<input type="checkbox"/> Hepatomegaly	<input type="checkbox"/> Splenomegaly
3. Heightcm. Weight.....kg. BMI.....

4. Waist.....inch. hip.....inch. Waist/hip ratio.....
5. Dorsalis pedis pulse - Rt แรง เบา คลำไม่ได้
 -Lt แรง เบา คลำไม่ได้
 Posterior tibial pulse - Rt แรง เบา คลำไม่ได้
 -Lt แรง เบา คลำไม่ได้
 Ankle brachial indexทำเมื่อ.....
6. Carotid bruit Rt..... Lt.....

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

1. Lipid profile วันที่..... วันที่.....
 1.1 Cholesterol (1)..... mg/dl (2)..... mg/dl
 1.2 Triglyceride (1)..... mg/dl (2)..... mg/dl
 1.3 HDL (1)..... mg/dl (2)..... mg/dl
 1.4 LDL (1)..... mg/dl (2)..... mg/dl
2. FPG mg/dl
3. EKG.....
4. creatinine.....
5. others.....

ผลการศึกษา

1. Angptl3.....

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ นางสาววราลี ฉัตรชมชื่น อายุ 29 ปี เกิดวันที่ 27 กุมภาพันธ์ 2529

ที่อยู่ จังหวัดสมุทรปราการ

ประวัติการศึกษา

2547-2553 แพทยศาสตร์บัณฑิต จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

2553-2557 แพทย์พี่เลี้ยงสาขาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลพระปกเกล้า จันทบุรี

2557-ปัจจุบัน แพทย์ประจำบ้านต่อยอดสาขา ต่อมไร้ท่อและเมตาบอลิซึม คณะ
แพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คุณวุฒิ

แพทยศาสตร์บัณฑิต จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วุฒิบัตร สาขาอายุรศาสตร์ แพทยสภา