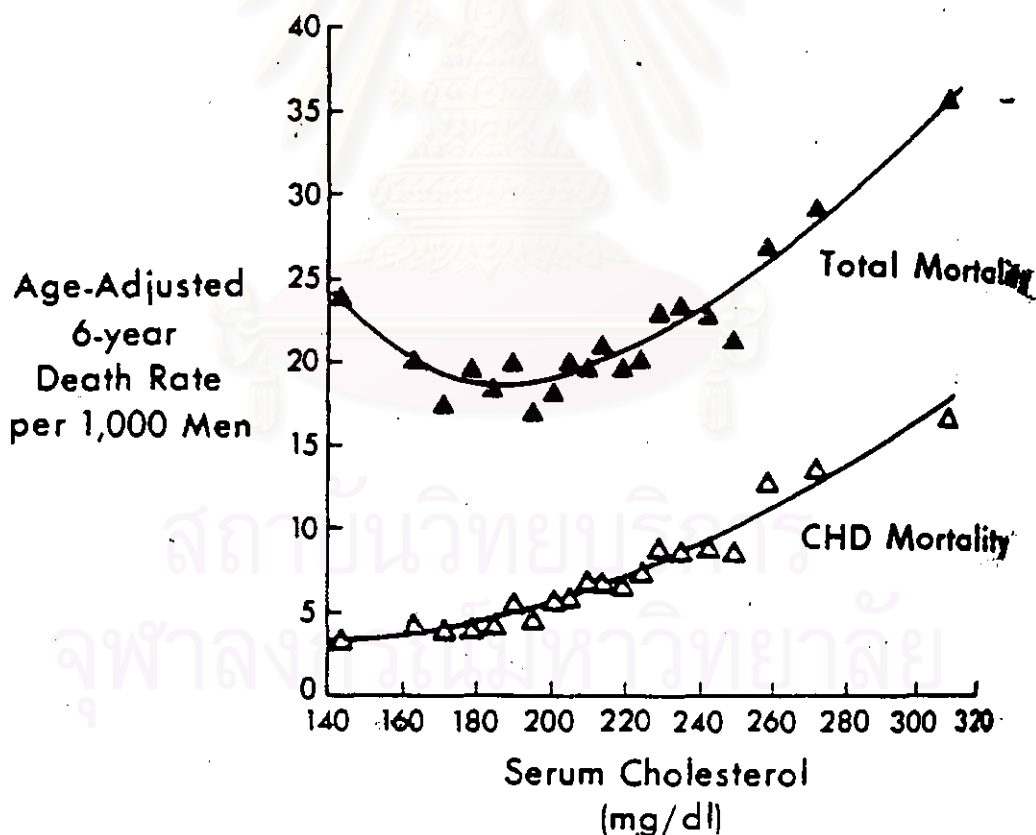




## บทที่ 2

### ปริทัศน์วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ได้มีการศึกษาปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ ของ coronary artery disease คือ ความดันโลหิตสูง, การสูบบุหรี่, เพศชาย, เบาหวาน, ไขมันในเลือดสูง จากการเปรียบเทียบระหว่างปัจจัยเหล่านี้ พบว่าผลต่อการเกิด coronary artery disease ในแต่ละบุคคลไม่เท่ากัน (McGill 1977) จากการติดตามประชากรชาย 361,662 คน เป็นเวลา 6 ปี พบว่า ความสัมพันธ์ระหว่าง cholesterol และ coronary artery disease เป็นเส้นตรงที่ต่อเนื่อง ดังแผนภูมิเส้นที่ 1 (Martin 1986)



แผนภูมิเส้นที่ 1

การศึกษาของ Martin แสดงความสัมพันธ์ของ cholesterol และ coronary artery disease deaths

บทบาทของไขมันในการเกิด coronary artery disease (รูปที่ 1) (Rader 1994)

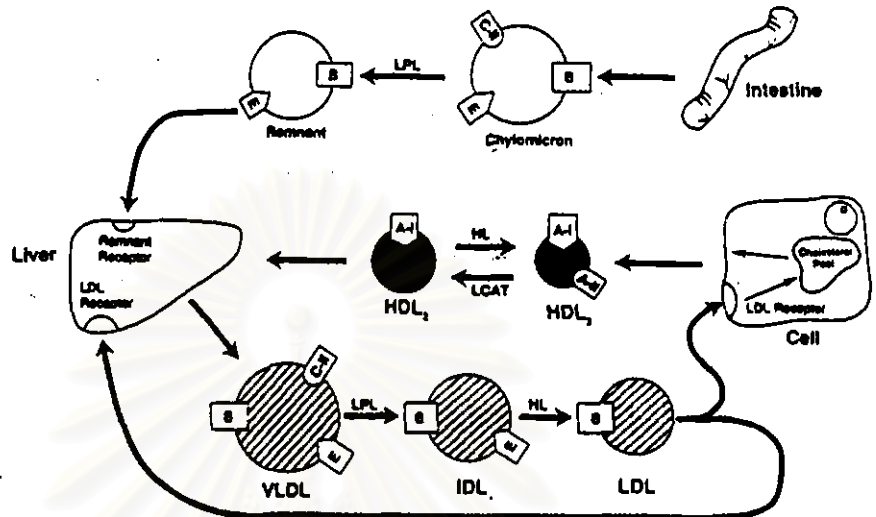


Figure 1. Schematic diagram of lipoprotein metabolism. HDL = high-density lipoproteins; IDL = intermediate-density lipoproteins; LDL = low-density lipoproteins; VLDL = very low-density lipoproteins.

รูปที่ 1 แสดงบทบาทของ apolipoprotein ต่อ lipoprotein ชนิดต่าง ๆ  
โดย Rader และคณะ 1994

Chylomicron เป็น lipoprotein ที่มี triglyceride เป็นส่วนประกอบสำคัญถูกสังเคราะห์ขึ้นจากไขมันที่ได้จากไขมันที่ได้จากสารอาหารโดยลำไส้เล็ก chylomicron มี apolipoprotein 3 ชนิด คือ apolipoprotein B 48, apolipoprotein C- II, apolipoprotein E triglyceride ใน chylomicron จะถูก hydrolysis โดย enzyme lipoprotein lipase ที่ผนังหลอดเลือดโดยมี apolipoprotein C- II เป็น cofactor ทำให้เกิด chylomicron remnants chylomicron remnants จะถูกกำจัดโดย histiocytes โดยมีการจับของ apolipoprotein E และ apolipoprotein E receptor เป็นส่วนสำคัญ

Very low density lipoprotein (VLDL) เป็น lipoprotein ที่ถูกสร้างขึ้นที่ตับ โดยมี triglyceride เป็นส่วนประกอบสำคัญและมี cholesterol เป็นส่วนประกอบรอง และมี apolipoprotein B-100 apolipoprotein C- II, apolipoprotein E เป็นส่วนประกอบสำคัญ VLDL จะถูกย่อยโดย enzyme lipoprotein lipase ที่ผนังหลอดเลือดเกิดเป็น intermediate density lipoprotein (IDL) นอกจากนี้ VLDL บางส่วนยังถูกจับโดย hepatocytes โดยผ่านกระบวนการที่อาศัย apolipoprotein E ส่วน IDL ที่เกิดขึ้นจะถูก hydrolysis โดย enzyme endothelial hepatic

lipase ทำให้เกิด low density lipoprotein (LDL) LDL- ส่วนหนึ่งจะนำ cholesterol ไปสะสมที่ส่วนต่าง ๆ ของร่างกาย LDL ส่วนใหญ่จะถูกกำจัดจากกระแสเลือดโดยตับซึ่งจะมีการจับของ apolipoprotein B-100 และ LDL-receptor เป็นส่วนสำคัญ นอกจากนี้ LDL โดยเฉพาะ LDL<sub>2</sub> หรือ small dense LDL จะถูก oxidization และถูกกินโดย macrophage ซึ่งเป็นจุดเริ่มต้นของการเกิด atherosclerosis plaque

High-density lipoproteins (HDL) ถูกสังเคราะห์โดยตับและลำไส้เล็ก HDL มี apolipoprotein A-1 และ apolipoprotein A-II เป็นส่วนประกอบสำคัญ HDL จะกระตุ้นให้เกิดการขนถ่าย cholesterol ออกจาก cell และ cholesterol จะถูก esterified โดยมี apolipoprotein A-I กระตุ้น enzyme LCAT เมื่อ HDL<sub>2</sub> จับกับ cholesterol แล้วจะเปลี่ยนเป็น HDL<sub>3</sub> ซึ่งมีขนาดใหญ่กว่า และมีความหนาแน่นน้อยกว่า HDL จะถูกย่อยโดย hepatic lipase ทำให้เกิด HDL<sub>2</sub> ซึ่งมีขนาดเล็กกว่า

ความสัมพันธ์ของ apolipoprotein A-I, apolipoprotein B-100 และ coronary artery disease ทางคลินิก (Rosseneu 1994) การศึกษาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มลูก (อายุ 18 - 26 ปี) ของผู้ป่วยชาย โดยเป็นการศึกษาจากประชากรจากประเทศต่าง ๆ ในทวีปยุโรป (European atherosclerosis research study, EARS) จำนวน 642 คน (case) กลุ่มควบคุม (control) 1,203 คน ผลปรากฏว่า ในกลุ่มลูกชาย apolipoprotein B และ LDL-cholesterol มีความแตกต่างกันมาก ( $P < 0.0001$ ) cholesterol, triglyceride ของทั้งสองกลุ่มมีความแตกต่างกัน ( $P < 0.001$ ) HDL, apolipoprotein A-I ของทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกัน (no significance) (ตารางที่ 1) ในกลุ่มลูกผู้หญิงของผู้ป่วย พบว่า apolipoprotein B และ cholesterol ในกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมแตกต่างกัน ( $P < 0.01$ ) triglyceride และ LDL ของทั้งสองกลุ่มก็มีความแตกต่างกัน ( $P < 0.05$ ) apolipoprotein A-I และ HDL ของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน (no significance) (ตารางที่ 2)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

	Men	n	Chol, mmol/L	LDL Chol, mmol/L	HDL Chol, mmol/L	Triglycerides, mmol/L
<b>Region</b>						
Finland	Cases	48	4.68 (0.87)	2.95 (0.73)	1.22 (0.29)	1.12 (0.56)
	Control subjects	99	4.19 (0.78)	2.51 (0.69)	1.28 (0.24)	0.87 (0.32)
United Kingdom	Cases	38	4.37 (0.93)	2.71 (0.90)	1.20 (0.21)	0.99 (0.35)
	Control subjects	71	4.34 (0.94)	2.61 (0.86)	1.32 (0.27)	0.92 (0.40)
Northern Europe	Cases	79	4.59 (0.86)	2.88 (0.79)	1.26 (0.30)	0.96 (0.33)
	Control subjects	162	4.40 (0.83)	2.70 (0.74)	1.29 (0.28)	0.83 (0.35)
Middle Europe	Cases	98	4.48 (0.86)	2.78 (0.81)	1.27 (0.23)	0.95 (0.36)
	Control subjects	157	4.35 (0.86)	2.63 (0.77)	1.33 (0.27)	0.87 (0.35)
Southern Europe	Cases	66	4.51 (0.83)	2.79 (0.79)	1.32 (0.29)	0.99 (0.45)
	Control subjects	117	4.24 (0.73)	2.61 (0.64)	1.27 (0.23)	0.79 (0.27)
<b>Tests</b>						
Region			NS	NS	NS	‡
Case-control			‡	§	NS	‡
Interaction			NS	NS	NS	NS

Chol indicates cholesterol; LDL, low-density lipoprotein; HDL, high-density lipoprotein; Apo, apolipoprotein; and Lp, lipoprotein.  
 \* $P < .05$ , † $P < .01$ , ‡ $P < .001$ , § $P < .0001$ .  
 Values are mean  $\pm$  SD.

Apo B, g/L	Apo A-I, g/L	LP A-I, g/L	Apo A-II, g/L	Apo E, g/L	Apo A-IV, g/L
0.99 (0.24)	1.36 (0.19)	0.39 (0.10)	0.32 (0.08)	0.028 (0.009)	0.14 (0.05)
0.82 (0.20)	1.35 (0.17)	0.40 (0.09)	0.30 (0.04)	0.028 (0.010)	0.14 (0.04)
0.92 (0.27)	1.32 (0.18)	0.34 (0.07)	0.30 (0.04)	0.024 (0.008)	0.18 (0.05)
0.88 (0.27)	1.39 (0.20)	0.40 (0.10)	0.30 (0.05)	0.029 (0.015)	0.18 (0.06)
0.91 (0.19)	1.36 (0.21)	0.40 (0.11)	0.30 (0.05)	0.031 (0.012)	0.18 (0.04)
0.89 (0.20)	1.40 (0.21)	0.41 (0.11)	0.29 (0.05)	0.030 (0.016)	0.18 (0.05)
0.96 (0.24)	1.37 (0.17)	0.40 (0.08)	0.29 (0.05)	0.034 (0.013)	0.18 (0.04)
0.92 (0.24)	1.37 (0.21)	0.41 (0.09)	0.29 (0.05)	0.039 (0.015)	0.18 (0.04)
0.91 (0.25)	1.36 (0.22)	0.41 (0.11)	0.30 (0.04)	0.037 (0.015)	0.16 (0.04)
0.86 (0.19)	1.32 (0.19)	0.41 (0.10)	0.29 (0.04)	0.035 (0.015)	0.17 (0.04)
NS	NS	NS	†	§	§
§	NS	NS	-	NS	NS
-	NS	NS	NS	-	NS

ตารางที่ 1 แสดงค่าไขมันเปรียบเทียบระหว่างลูกชายของผู้ป่วย myocardial infarction และกลุ่มควบคุม

Region	Women	n	Chol, mmol/L	LDL Chol, mmol/L	HDL Chol, mmol/L	Triglycerides, mmol/L
Finland	Cases	42	4.47 (0.65)	2.52 (0.59)	1.53 (0.31)	0.94 (0.34)
	Control subjects	86	4.43 (0.77)	2.52 (0.71)	1.50 (0.31)	0.91 (0.42)
United Kingdom	Cases	22	4.56 (0.68)	2.67 (0.68)	1.50 (0.25)	0.90 (0.28)
	Control subjects	42	4.50 (0.76)	2.54 (0.68)	1.56 (0.32)	0.88 (0.38)
Northern Europe	Cases	79	4.81 (0.78)	2.77 (0.70)	1.59 (0.36)	0.99 (0.44)
	Control subjects	150	4.63 (0.77)	2.64 (0.70)	1.59 (0.33)	0.88 (0.31)
Middle Europe	Cases	69	4.69 (0.81)	2.67 (0.77)	1.61 (0.31)	0.89 (0.29)
	Control subjects	128	4.40 (0.74)	2.47 (0.67)	1.54 (0.33)	0.85 (0.33)
Southern Europe	Cases	101	4.50 (0.87)	2.64 (0.82)	1.52 (0.31)	0.75 (0.28)
	Control subjects	191	4.41 (0.72)	2.51 (0.70)	1.57 (0.31)	0.72 (0.25)
Tests						
Region			†	NS	NS	§
Case-control			†	*	NS	*
Interaction			NS	NS	NS	NS

Chol indicates cholesterol; LDL, low-density lipoprotein; HDL, high-density lipoprotein; Apo, apolipoprotein; and Lp, lipoprotein.  
 \* $P < .05$ , † $P < .01$ , ‡ $P < .001$ , § $P < .0001$ .  
 Values are mean  $\pm$  SD.

Apo B, g/L	Apo A-I, g/L	Lp A-I, g/L	Apo A-II, g/L	Apo E, g/L	Apo A-IV, g/L
0.64 (0.16)	1.54 (0.24)	0.50 (0.12)	0.31 (0.07)	0.032 (0.015)	0.13 (0.03)
0.64 (0.19)	1.52 (0.25)	0.50 (0.13)	0.30 (0.06)	0.033 (0.014)	0.13 (0.05)
0.64 (0.15)	1.62 (0.17)	0.48 (0.12)	0.29 (0.03)	0.032 (0.011)	0.16 (0.06)
0.63 (0.19)	1.66 (0.23)	0.51 (0.12)	0.30 (0.06)	0.031 (0.016)	0.15 (0.04)
0.63 (0.22)	1.61 (0.25)	0.57 (0.15)	0.31 (0.07)	0.040 (0.018)	0.12 (0.04)
0.67 (0.20)	1.65 (0.28)	0.54 (0.14)	0.31 (0.07)	0.039 (0.016)	0.14 (0.05)
0.90 (0.22)	1.67 (0.27)	0.56 (0.15)	0.31 (0.06)	0.044 (0.016)	0.13 (0.04)
0.67 (0.20)	1.69 (0.24)	0.54 (0.12)	0.29 (0.06)	0.046 (0.020)	0.12 (0.04)
0.67 (0.24)	1.56 (0.31)	0.51 (0.13)	0.30 (0.07)	0.047 (0.022)	0.15 (0.04)
0.61 (0.19)	1.62 (0.28)	0.53 (0.12)	0.29 (0.06)	0.041 (0.019)	0.15 (0.04)
†	§	‡	NS	§	§
†	NS	NS	*	NS	NS
NS	NS	NS	NS	NS	*

ตารางที่ 2 แสดงค่าไขมันเปรียบเทียบกับระหว่างลูกสาวของผู้ป่วย myocardial infarction และกลุ่มเปรียบเทียบ

การศึกษาแบบ case-control ในผู้ป่วยที่รอดชีวิตจาก myocardial infarction โดยผู้ป่วยชายอายุ 33-78 ปี 218 คน และกลุ่มควบคุม 160 คน พบว่า HDL, apolipoprotein A-1 ในกลุ่มผู้ป่วยต่ำกว่ากลุ่มควบคุม ( $P < 0.01$ ) apolipoprotein B ในกลุ่มผู้ป่วยสูงกว่ากลุ่มควบคุม ( $P < 0.01$ ) triglyceride ในกลุ่มผู้ป่วยสูงกว่ากลุ่มควบคุม ( $P < 0.05$ ) ระดับ cholesterol ในกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุมไม่แตกต่างกัน (Avogaro และคณะ 1979) ตารางที่ 3

Buring และคณะ (1992) ศึกษาในผู้ป่วย myocardial infarction 283 คน เป็นชาย 78.1 % เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม 275 คน กลุ่มผู้ป่วยมี HDL, apolipoprotein A-1 ต่ำกว่ากลุ่มควบคุม ( $P < 0.0001$ ) และ triglyceride สูงกว่ากลุ่มควบคุม ( $P < 0.0001$ ) LDL และ apolipoprotein B ของกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุมไม่แตกต่างกัน ตารางที่ 4, 5 ซึ่งผลการศึกษาที่ได้มีลักษณะคล้ายกับผลการศึกษาของ Avogaro คือ apolipoprotein A-1 ที่ลดลงมีความสัมพันธ์กับการเกิด myocardial infarction แต่ Buring และคณะ ศึกษาในผู้ป่วยหญิงด้วย

Subjects	T.C. (mg/dl)	T.G. (mg/dl)	H.D.L.-C (mg/dl)	A <sub>1</sub> (mg/dl)	B (mg/dl)	T.C./B	A <sub>1</sub> /B
M.I. survivors (218)	242.0 ±47.4	132.9* ±69.7	47.3† ±8.4	108.5† ±18.0	148.6† ±32.8	1.65† ±0.23	0.76† ±0.21
Controls (160)	210.9 ±29.4	105.4 ±28.3	54.3 ±9.3	126.0 ±17.4	103.9 ±15.8	2.06 ±0.29	1.26 ±0.27

M.I. = myocardial infarction.  
T.C. = total cholesterol.  
T.G. = triglycerides.  
H.D.L.-C = high-density-lipoprotein cholesterol.  
A<sub>1</sub> = apolipoprotein A<sub>1</sub>.

B = apolipoprotein B.  
No. of subjects in parentheses.  
\* $P < 0.05$ .  
† $P < 0.01$ .

Subjects	T.C. (mg/dl)	T.G. (mg/dl)	H.D.L.-C (mg/dl)	A <sub>1</sub> (mg/dl)	B (mg/dl)	T.C./B	A <sub>1</sub> /B
Nonfatal M.I. survivors (133)	216.0 ±31.5	104.7 ±36.4	48.4* ±8.5	109.0* ±18.5	132.9* ±25.7	1.64* ±0.21	0.84* ±0.21
Controls (160)	210.9 ±29.9	105.4 ±28.3	54.3 ±9.3	126.0 ±17.4	103.9 ±15.8	2.06 ±0.29	1.26 ±0.27

† Abbreviations see table 1.  
No. of subjects in parentheses.  
\* $P < 0.01$ .

ตารางที่ 3 แสดงค่าไขมันเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วย myocardial infarction และกลุ่มควบคุม

Lipid (mg/dl)	Adjusted for	Cases	Controls	Difference	p
Total HDL	Age, sex	35.0	43.3	-8.3	<0.0001
	Risk factors*	31.7	37.9	-6.2	<0.0001
	Risk factors and lipids†	31.8	36.0	-4.2	<0.0001
HDL <sub>2</sub>	Age, sex	12.1	17.7	-5.6	<0.0001
	Risk factors	11.4	15.6	-4.2	<0.0001
	Risk factors and lipids	11.0	13.8	-2.8	<0.0001
HDL <sub>3</sub>	Age, sex	22.9	25.6	-2.7	<0.0001
	Risk factors	20.0	22.1	-2.1	<0.0001
	Risk factors and lipids	20.0	21.9	-1.9	<0.0001
LDL	Age, sex	136.7	131.8	4.9	0.115
	Risk factors	130.4	125.1	5.3	0.081
	Risk factors and lipids	132.4	127.4	5.0	0.097
VLDL	Age, sex	43.4	36.8	6.6	0.002
	Risk factors	36.7	31.6	5.1	0.012
	Risk factors and lipids	29.2	29.5	0.3	0.873
Triglycerides	Age, sex	174.8	135.2	39.6	<0.0001
	Risk factors	144.3	111.7	32.6	<0.0001
	Risk factors and lipids	110.6	102.0	8.6	0.044

HDL, high density lipoprotein; HDL<sub>2</sub> and HDL<sub>3</sub>, HDL subfractions; LDL, low density lipoprotein; VLDL, very low density lipoprotein.

ตารางที่ 4 Buring แสดงค่าไขมันเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วย และกลุ่มควบคุม

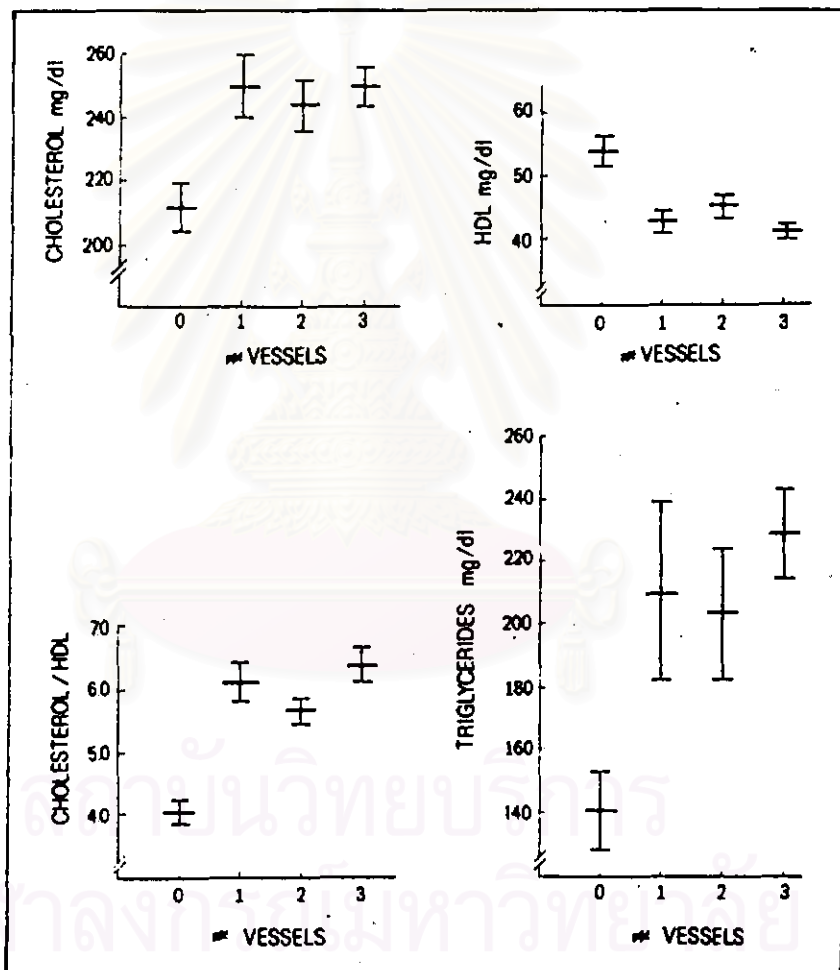
Apolipoproteins (mg/dl)	Adjusted for	Cases	Controls	Difference	p
A-I	Age, sex	89.1	101.8	-12.7	<0.0001
	Risk factors*	72.8	83.0	-10.2	<0.0001
	Risk factors and lipids†	81.4	85.5	-4.1	0.062
A-II	Age, sex	26.9	30.5	-3.6	<0.0001
	Risk factors	24.0	26.9	-2.9	0.0002
	Risk factors and lipids	26.9	28.4	-1.5	0.025
B	Age, sex	98.0	94.1	3.9	0.134
	Risk factors	92.3	87.5	4.8	0.057
	Risk factors and lipids	98.4	97.5	0.9	0.466
E	Age, sex	4.17	3.80	0.37	0.024
	Risk factors	3.66	3.31	0.35	0.026
	Risk factors and lipids	3.97	3.81	0.16	0.228

\*Adjusted for demographic (age, sex), medical history (diabetes, history of hypertension, body mass index, family history of premature myocardial infarction), and behavioral (cigarette smoking, physical activity, type A personality, alcohol consumption) risk factors.

†Further adjusted for lipid levels (high density lipoprotein, low density lipoprotein, very low density lipoprotein, and triglycerides).

ตารางที่ 5 Buring แสดงค่าไขมันเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วย และกลุ่มควบคุม

Swanson 1981 ทำการศึกษา (descriptive) ในผู้ป่วยที่เข้ารับการตรวจ coronary angiography โดยแบ่งผลการตรวจเป็นกลุ่ม no significance stenosis, single vessel disease, double vessels disease, tripple vessels disease พบว่ากลุ่มที่มี significance stenosis มี HDL ต่ำกว่า ( $P < 0.005$ ), cholesterol สูงกว่า ( $P < 0.005$ ), triglyceride ไม่ต่างกัน ( $P > 0.01$ ) ไม่มี ความแตกต่างของระดับไขมันในกลุ่ม single vessel disease, double vessels disease, tripple vessels disease (แผนภูมิเส้นที่ 2) โดยเป็นการศึกษาที่มีผู้ป่วยหญิงและผู้ป่วยชาย



Data (mean  $\pm$  SEM) for cholesterol, HDL, cholesterol to HDL ratio and triglycerides according to the number of coronary vessels with more than 70 percent stenosis.

แผนภูมิเส้นที่ 2

Swanson แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับไขมันและจำนวนหลอดเลือดหัวใจที่ตีบ



Maciejko และคณะ (1983) ได้ศึกษา (discriptive) ในผู้ป่วยชาย 108 คนที่เข้ารับการตรวจ coronary angiography ได้แบ่งผู้ป่วยเป็น 4 กลุ่ม กลุ่มแรก 25 คน (20 คนไม่มีการตีบของหลอดเลือด และ 5 คนมีการตีบของหลอดเลือดน้อยกว่า 70 %ของเส้นผ่าศูนย์กลาง) กลุ่มที่ 2 15 คน single vessel disease, กลุ่มที่ 3 23 คน double vessels disease, กลุ่มที่ 4 45 คน tripple vessels disease นอกจากนี้ได้มีการศึกษาความรุนแรงของการตีบของหลอดเลือดเชิงปริมาณ โดยใช้ Gensini score จากการทำ analysis of variance พบว่า HDL และ apolipoprotein A-1 ของผู้ป่วยทั้ง 4 กลุ่ม แตกต่างกัน ( $P < 0.001$ ) ตารางข้อมูลที่ 11 cholesterol, triglyceride ในผู้ป่วยทั้ง 4 กลุ่มไม่แตกต่างกัน จากการทำ linear diecriminant function analysis พบว่า apolipoprotein A-1 สามารถแยกผู้ป่วยที่ significance stenosis และไม่มี significance stenosis ได้ดีกว่า HDL

Reardon และคณะ (1985) ได้ศึกษา(discriptive) ในผู้ป่วยที่เข้ารับการตรวจ coronary angiography 107 คน (ชาย 65 คน, หญิง 42 คน) ได้มีการศึกษามลการตรวจให้คะแนนความรุนแรงของการตีบ และจากการทำ univariate analysis (ตารางที่ 10) พบว่า apolipoprotein B และ LDL-cholesterol มีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของการตีบของหลอดเลือด ( $P < 0.001$ ,  $P < 0.01$  ตามลำดับ) ส่วน apolipoprotein A-1 และ triglyceride ไม่มีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของการตีบตัน ในกลุ่มผู้ป่วยชาย LDL-cholesterol , total cholesterol มีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของการตีบ ( $P < 0.001$ ,  $P < 0.01$ ) ในกลุ่มผู้ป่วยหญิง triglyceride มีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของการตีบ ( $P < 0.01$ ) การศึกษานี้แสดงถึงความแตกต่างระหว่างความสัมพันธ์ระดับไขมันและการตีบของหลอดเลือดระหว่างผู้ป่วยชายและผู้ป่วยหญิง

Kottke และคณะ (1986) ได้มีการศึกษา (case-control) ในกลุ่มผู้ป่วยชายที่เข้ารับการตรวจ coronary angiography โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่มผู้ป่วยที่มี significance stenosis 255 คน กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มี significance stenosis 419 คน และกลุ่มควบคุม 135 คน การประเมินด้วยวิธี stepwise discrimination analysis (F test มี critical value ที่ 3.00) พบว่า apolipoprotein A-1, HDL, apolipoprotein B, triglyceride มีความสัมพันธ์กับ coronary artery disease ตามลำดับ (ตารางที่ 6)

Variable†	F-statistic	
	Step 1‡	Last steps§
Age†	45.4	11.7
Apolipoproteins		
A-I†	275.5	78.3
A-II†	224.9	50.7
B†	54.4	16.7
Cholesterol		
HDL†	82.0	17.7
Total	4.5	...
HDL/total cholesterol	65.6	...
Log of triglycerides†	35.7	8.6

ตารางที่ 6 Kottke แสดงความสัมพันธ์ระหว่างไขมันในเลือดและการตีบของหลอดเลือดหัวใจ

การศึกษาแบบ cohort (propective studies)

Surgurdsson และคณะ ได้ติดตามชาย 1,332 คน (ชาว Iceland) เป็นเวลาเฉลี่ย 8.6 ปี พบว่า มีการเกิด myocardial infarction (Fatal and non-fatal) กับผู้ป่วย 104 คน เปรียบกับกลุ่มควบคุม 1,228 คน apolipoprotein A-1, apolipoprotein B, cholesterol ในกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุมมีความแตกต่างกัน ( $P < 0.001$ ) ตารางที่ 7 แต่เมื่อคำนวณการลดลงของอัตราเสี่ยงของการเกิด myocardial infarction โดยการเปรียบเทียบให้ตัวแปรนั้นเปลี่ยนจากค่าเฉลี่ยไปสู่ค่าเปอร์เซ็นต์ที่ 20 และให้ตัวแปรอื่นมีค่าคงที่ พบว่า apolipoprotein A-1 มี risk reduction 31 % cholesterol 26 %, triglyceride 15 % (ตารางที่ 8) แสดงว่า apolipoprotein A-1 เป็นตัวทำนายการเกิด myocardial infarction ได้ดีกว่า cholesterol และ triglyceride

Variable	Beta		
	Coefficient*	SD	p Value
Apo(a) (units/liter)	0.00088	0.00036	0.014
Apo-AI (g/liter)	-1.27	0.37	<0.001
Apo-B (g/liter)†	1.04	0.37	<0.001
Total cholesterol (mg/dl)	0.010	0.003	<0.001
Triglycerides (mg/dl)	0.0026	0.0011	0.034
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	0.019	0.031	0.55
Smoking score	0.34	0.18	0.058
Systolic blood pressure (mm Hg)	0.0095	0.0046	0.04
Age (yr)	0.045	0.013	<0.001

ตารางที่ 7 Sigurdsson แสดงความสัมพันธ์ระหว่างไขมันในเลือดและ myocardial infarction

Risk factor	Odds Ratio		
	Mean $\pm$ SD	/SD	p Value
Apo(a)* (U/liter)	174 $\pm$ 230	1.22	0.014
Log(apo(a)+1)	4.12 $\pm$ 1.82	1.34	0.012
Apo-AI (g/liter)	1.72 $\pm$ 0.28	0.70	<0.001
Apo-B† (g/liter)	0.95 $\pm$ 0.27	1.32	<0.001
Total cholesterol (mg/dl)	235 $\pm$ 37	1.46	<0.001
Triglycerides (mg/dl)	121 $\pm$ 73	1.19	0.034
Systolic blood pressure (mm Hg)	139.1 $\pm$ 21.3	1.22	0.04
Age (yr)	56 $\pm$ 8	1.45	<0.001

Risk Factor	Mean Value	20th Percentile	Calculated Risk Reduction
Log(apo(a)+1)	4.12	2.3	15
Apo-AI (g/liter)	1.72	1.97	31
80th percentile			
Total cholesterol (mg/dl)	235	205	26
Triglycerides (mg/dl)	121	61	15
Systolic blood pressure (mm Hg)	139	123	15

ตารางที่ 8 Sigardsson แสดงความเสี่ยงที่ลดลงเมื่อระดับไขมันลดลง

Wald และคณะ (1994) ได้ติดตามชาย 21,520 คน (อายุ 35 - 64 ปี) ระหว่างปี ค.ศ. 1975 - 1982 จำนวนนี้ 229 คน เสียชีวิตจาก coronary artery disease (95 % confidence interval) เป็นดังนี้ คือ apolipoprotein B 4.22 (2.93 - 4.10), triglyceride 1.13 (0.69 - 1.85), cholesterol 1.09 (0.59 - 1.98) ตารางที่ 9 การศึกษา logistic regression coefficient พบว่า ความแตกต่างของ apolipoprotein B ที่ต่างกัน 10 % จะมีอัตราตายจาก coronary artery disease เพิ่มขึ้น 25 % และความแตกต่างของ apolipoprotein A-1 ที่ลดลง 10 % จะมีอัตราตายจาก coronary artery disease เพิ่มขึ้น 21 % จากการศึกษาการกระจายของข้อมูลต่าง ๆ ของกลุ่ม case และกลุ่ม control พบว่า ที่ระดับ false positive rate 5 % ถ้าใช้ cholesterol เป็นการตรวจ screening จะทำนายการเกิด coronary artery disease ได้ 11.6 % ถ้าใช้ apolipoprotein A-1 และ apolipoprotein B จะทำนายโรคได้ 18.0 %

Stamfer และคณะ (1991) ได้ศึกษาติดตามแพทย์ชาย 14,916 คน (อายุ 40 - 89 ปี) ได้ศึกษาผู้ป่วยที่มี myocardial infarction ครั้งแรกเทียบกับกลุ่มควบคุม 246 คน พบว่า HDL, apolipoprotein A-1, Total : HDL cholesterol ratio ของทั้งสองกลุ่มก็มีความแตกต่างกัน (P = 0.03) apolipoprotein B ของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน cholesterol มีความสัมพันธ์กับ apolipoprotein B-100 (r = 0.64) HDL มีความสัมพันธ์กับ apolipoprotein A-1 (r = 0.79) และเมื่อคำนวณ conditional logistic-regression analysis แล้ว พบว่า อัตราส่วน Total : HDL cholesterol ratio ที่เพิ่มขึ้น 1 หน่วยจะเพิ่มอัตราเสี่ยงต่อ myocardial infarction 53 % ขณะที่

cholesterol, apolipoprotein B-100 เพิ่มขึ้น 1 มิลลิกรัม จะเพิ่มอัตราเสี่ยงต่อ myocardial infarction 0.7 % และ 0.5% HDL, apolipoprotein A-1 ที่เพิ่มขึ้น 1 มิลลิกรัม จะเพิ่มอัตราเสี่ยงต่อ myocardial infarction 3.5 % และ 1.7 % ตามลำดับ (ตารางที่ 11) การศึกษาของ Stampfer พบว่า อัตราเสี่ยงต่อ myocardial infarction มีความสัมพันธ์กับ Total : HDL ratio, HDL มากกว่าไขมันชนิดอื่น

Variable and quintile group	Mean	Relative odds of IHD death (95% confidence interval)	RO <sub>adj</sub> † (95% confidence interval)	
			(Unadjusted)	Adjusted†
<b>Cholesterol (mmol/L)</b>				
1	4.64	1		
2	5.57	1.66 (0.97-2.85)		
3	6.14	1.81 (1.05-3.11)	3.03 (2.12-4.33)	1.09 (0.59-1.98)
4	6.72	1.53 (0.89-2.63)		
5	7.92	3.51 (2.14-5.76)		
<b>Triglyceride (mmol/L)*</b>				
1	0.78	1		
2	1.12	1.91 (1.08-3.37)		
3	1.45	1.92 (1.08-3.41)	2.90 (2.01-4.18)	1.13 (0.69-1.85)
4	1.87	2.89 (1.67-5.00)		
5	2.93	4.01 (2.37-6.80)		
<b>apo A1 (mg/dL)</b>				
1	109	1		
2	129	0.65 (0.42-0.99)		
3	143	0.48 (0.30-0.75)	2.91† (1.85-4.56)	2.55† (1.59-4.10)
4	157	0.42 (0.26-0.67)		
5	186	0.32 (0.19-0.54)		
<b>apo AII (mg/dL)</b>				
1	28	1		
2	34	0.73 (0.48-1.13)		
3	38	0.76 (0.48-1.19)	1.96† (0.90-2.06)	1.02† (0.54-1.94)
4	43	0.62 (0.38-1.01)		
5	51	0.76 (0.47-1.23)		
<b>apo B (mg/dL)</b>				
1	65	1		
2	80	1.50 (0.76-2.95)		
3	89	2.22 (1.17-4.21)	4.73 (3.31-6.77)	4.22 (2.93-6.07)
4	101	3.98 (2.22-7.14)		
5	129	7.02 (3.96-12.48)		
<b>apo (a) (mg/dL)*</b>				
1	0.8	1		
2	3.2	1.38 (0.81-2.35)		
3	6.0	1.60 (1.09-2.36)	2.63 (1.73-3.99)	2.31 (1.51-3.56)
4	12.0	1.55 (0.92-2.59)		
5	30.5	2.68 (1.67-4.32)		

ตารางที่ 9 Wald แสดงความสัมพันธ์ระหว่างไขมันและอัตราเสี่ยงต่อการตายจาก coronary artery disease

	Men and women	Men	Women
<b>Triglyceride<sup>b</sup></b>			
Plasma	.07	-.03	.47 <sup>B</sup>
VLDL	.13	.00	.26
IDL	.09	-.07	.40 <sup>B</sup>
LDL	.01	-.09	.42 <sup>B</sup>
HDL	-.02	-.12	.16
<b>Cholesterol</b>			
Plasma	.24	.31 <sup>B</sup>	.17
VLDL	-.03	-.09	.10
IDL	.15	-.03	.31 <sup>A</sup>
LDL	.29 <sup>B</sup>	.43 <sup>C</sup>	.12
HDL	-.17	-.05	-.23
<b>Apolipoprotein B</b>			
Plasma	.31 <sup>C</sup>	.27 <sup>A</sup>	.27
VLDL	.02	-.13	.18
IDL	.21 <sup>A</sup>	.05	.33 <sup>A</sup>
LDL	.29 <sup>B</sup>	.33 <sup>B</sup>	.18
Weight	.05	-.15	.21
Age	.21 <sup>A</sup>	.19	.32 <sup>A</sup>
E ratio	.13	.14	.19
Plasma A-I	-.09	.07	-.17

ตารางที่ 10 Reardon แสดงความสัมพันธ์ระหว่างไขมันในเลือดและความรุนแรงการตีบของหลอดเลือด

LIPID FRACTIONS	ADJUSTED FOR AGE AND SMOKING	change in risk (95% CI)		
		MODEL INCLUDES AGE, SMOKING, AND OTHER RISK FACTORS <sup>†</sup>	MODEL INCLUDES AGE, SMOKING, RISK FACTORS FOR CHD, AND OTHER LIPIDS	MODEL INCLUDES AGE, SMOKING, RISK FACTORS FOR CHD, OTHER LIPIDS, AND TOTAL:HDL CHOLESTEROL RATIO
Total cholesterol (0.026 mmol/liter)	0.5 (0.0 to 1.0)	0.7 (0.1 to 1.2)	1.4 (0.4 to 2.4)‡	—
HDL cholesterol (0.026 mmol/liter)	-3.6 (-5.2 to -1.9)	-3.5 (-5.4 to -1.5)	-3.7 (-7.2 to -0.1)‡	—
HDL <sub>2</sub> (0.026 mmol/liter)	-3.0 (-4.0 to -1.0)	-2.6 (-5.7 to 0.6)	-0.96 (-5.8 to 4.1)§	2.9 (-2.4 to 8.6)
HDL <sub>3</sub> (0.026 mmol/liter)	-5.2 (-7.6 to -2.8)	-6.0 (-9.0 to -2.9)	-7.1 (-12.2 to -1.8)§	-3.8 (-8.7 to 3.5)
Apo A-I (0.356 μmol/liter)	-1.7 (-2.6 to -0.8)	-1.7 (-2.7 to -0.7)	-0.6 (-2.4 to 1.3)‡	-0.2 (-2.2 to 1.8)
Apo A-II (0.574 μmol/liter)	-3.8 (-7.9 to 0.5)	-3.5 (-8.7 to 1.9)	0.1 (-6.9 to 7.6)‡	2.9 (-4.4 to 10.8)
Apo B-100 (0.00317 μmol/liter)	0.4 (-0.1 to 0.9)	0.5 (-0.2 to 1.1)	-0.6 (-1.7 to 0.4)‡	-0.4 (-1.4 to 0.6)
Total:HDL cholesterol ratio	36.7 (18.4 to 58.0)	52.6 (25.7 to 85.3)	—	60.1 (12.5 to 228.0)

ตารางที่ 11 Stampfer การเปลี่ยนแปลงอัตราการศึกษาเกิด myocardial infarction และการเปลี่ยนแปลงของไขมัน

จากการปริทัศน์วรรณกรรม จะเห็นได้ว่า ผลการศึกษาจะมีความแตกต่างกันแม้จะมีการศึกษาแบบไปข้างหน้า (prospective studies) แต่ผลการศึกษาเหล่านั้นก็ยังคงมีความแตกต่างกัน น่าจะเป็นจากประชากรที่เข้าศึกษา (เพศ, อายุ, เชื้อชาติ), ข้อบ่งชี้ในการกำหนดว่าจะมีภาวะ coronary artery disease (myocardial infarction, coronary angiography) วิธีการทางสถิติที่ใช้แตกต่างกัน ดังนั้นผู้ทำการวิจัยพิจารณาเห็นว่า ควรทำการวิจัยความสัมพันธ์ apolipoprotein A-1, apolipoprotein B-100 และ coronary artery disease ต่อไปในประเทศไทย ซึ่งมีเชื้อชาติ, ความเป็นอยู่, อาหารที่รับประทานต่างจากชาว caucasian ซึ่งเป็นประชากรกลุ่มศึกษาในการศึกษาที่ได้พบพจนมา แต่เนื่องจากความจำกัดในด้านทุนและระยะเวลาที่ต้องทำการศึกษาให้สำเร็จ จึงต้องทำการศึกษาแบบ descriptive โดยถ้าผลการศึกษาสนับสนุนความสัมพันธ์นี้ จึงควรที่จะมีการศึกษาแบบ prospective ต่อไป



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย