

รายงานการวิจัย

โครงการวิจัยการศึกษาความสัมพันธ์ของโปรตีนที่เกี่ยวข้องในเมแทบอลิซึมของไตรกลีเซอไรด์  
ในประชากรไทยที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์สูงมาก

Genetic analyses of proteins in triglyceride metabolism  
in Thai subjects with severe hypertriglyceridemia

ทุนอุดหนุนการวิจัยจาก

โครงการส่งเสริมการทำงานวิจัยเชิงลึกในสาขาวิชาที่มีศักยภาพสูง

กองทุนรัชดาภิเษกสมโภช

CU-CLUSTER-FUND

ประจำปี 2553

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

โดย

วีรพันธุ์ โขวิฑูรกิจ

ชิตี สันันบุญ

สุพรรณิการ์ เจริญ

วาณี เปล่งพานิชย์

สุชัญญา พูลสุข

ณัฐนิชา ห่วงงาม

รายงานการวิจัย

โครงการวิจัยการศึกษาความสัมพันธ์ของโปรตีนที่เกี่ยวข้องในเมตาบอลิซึมของไตรกลีเซอไรด์  
ในประชากรไทยที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์สูงมาก  
Genetic analyses of proteins in triglyceride metabolism  
in Thai subjects with severe hypertriglyceridemia

ทุนอุดหนุนการวิจัยจาก  
โครงการส่งเสริมการทำงานวิจัยเชิงลึกในสาขาวิชาที่มีศักยภาพสูง  
กองทุนรัชดาภิเษกสมโภช  
CU-CLUSTER-FUND  
ประจำปี 2553

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

โดย

วิรพันธุ์ โขวิฑูรกิจ  
ธิดิ สนั่นบุญ  
สุพรรณิการ์ เจริญ  
วาณี เปล่งพานิชย์  
สุชัญญา พูลสุข  
ณัฐนิชา ห่วงงาม

### บทคัดย่อภาษาไทย

**วัตถุประสงค์:** ภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงมากเกี่ยวข้องกับการเกิดตับอ่อนอักเสบ ปัจจัยทางพันธุกรรมที่เกี่ยวข้องกับภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงมากในคนไทย ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด ยีน *APOA5* สร้างโปรตีน apo A-5 ซึ่งเป็น โปรตีนใหม่ที่เกี่ยวข้องกับเมตาบอลิซึมของไตรกลีเซอไรด์ ใน การศึกษานี้ ทำการศึกษาการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมของยีน *APOA5* ในคนไทยที่มีภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงมาก

**วิธีการวิจัย:** คณะผู้วิจัยทำการถอดรหัสยีน *APOA5* ในคนไทยที่มีภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงมาก 50 ราย (ระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดมากกว่า 10 มิลลิโมล/ลิตร [886 มก./ดล.] ตั้งแต่ 2 ครั้งขึ้นไป เทียบกับกลุ่มควบคุม 59 ราย

**ผลการวิจัย:** คณะผู้วิจัยพบการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรม 6 ชนิดในยีน *APOA5* ดังตาราง

ตำแหน่ง	การเปลี่ยนแปลงเบส	การเปลี่ยนแปลงกรดอะมิโน	เคยพบมาก่อน	จำนวน			สัมพันธ์กับไตรกลีเซอไรด์
				คนไข้ (n=50)	ควบคุม (n=59)	P value	
Exon 2	c.-3A>G (rs651821)	Kozac sequence	เคย	41 (82%)	18 (31%)	<0.0001	ใช่
Exon 3	c.56C>G (rs3135506)	Ser19Trp	เคย	2 (4%)	0	0.208	ใช่
Exon 3	c.132C>A (rs12287066)	Ile44Ile	เคย	2 (4%)	0	0.208	ไม่ใช่
Exon 4	c.457G>A (rs3135507)	Val153Met	เคย	6 (12%)	12 (20%)	0.305	ไม่ใช่
Exon 4	c.553G>T (rs2075291)	Gly185Cys	เคย	15 (30%)	0	<0.0001	ใช่
Intron 2	IVS2-7T>C (c.50-7T>C)	-	ไม่เคย	1 (2%)	0	0.459	ไม่ทราบ

**สรุป:** การศึกษานี้ พบการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมของยีน *APOA5* ทั้งที่มีและไม่มีอาการรายงานมาก่อน ความชุกที่เพิ่มขึ้นของ c.-3A>G และ c.553G>T ในคนไข้ที่มีภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงมากบ่งว่าการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวน่าจะเกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะไตรกลีเซอไรด์สูง

## บทคัดย่อภาษาอังกฤษ

**Objective** Severe hypertriglyceridemia is associated with an increase risk for acute pancreatitis. Genetic determinants of severe hypertriglyceridemia in Thai subjects are incompletely understood. *APOA5* gene, encoding apo A-5, is a newly discovered gene implicated in triglyceride metabolism. In this study, we examined genetic variations in the *APOA5* gene in Thai subjects with severe hypertriglyceridemia.

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

**Results** We identified 6 variants in the *APOA5* gene as shown below.

Location	Change of base	Amino acid change	Known or novel	Number of subjects			Association with TG
				Case (n=50)	Control (n=59)	P value	
Exon 2	c.-3A>G (rs651821)	Kozac sequence	Known	41 (82%)	18 (31%)	<0.0001	Yes
Exon 3	c.56C>G (rs3135506)	Ser19Trp	Known	2 (4%)	0	0.208	Yes
Exon 3	c.132C>A (rs12287066)	Ile44Ile	Known	2 (4%)	0	0.208	No
Exon 4	c.457G>A (rs3135507)	Val153Met	Known	6 (12%)	12 (20%)	0.305	No
Exon 4	c.553G>T (rs2075291)	Gly185Cys	Known	15 (30%)	0	<0.0001	Yes
Intron 2	IVS2-7T>C (c.50-7T>C)	-	Novel	1 (2%)	0	0.459	Not known

**Conclusion** Both known and novel variants in the *APOA5* gene were identified. Increased prevalence of c.-3A>G and c.553G>T variants in the severe hypertriglyceridemic group may contribute to this phenotype in Thai subjects.

## สารบัญเรื่อง

	หน้า
บทนำ	8
วิธีดำเนินการวิจัย	11
ผลการวิจัย	13
อภิปรายผล	17
สรุป	19
บรรณานุกรม	20
ประวัติผู้วิจัย	23

## สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของประชากรที่นำมาศึกษาแบ่งตามระดับไตรกลีเซอไรด์	13
ตารางที่ 2 การเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมของยีน <i>APOA5</i> แบ่งตามระดับไตรกลีเซอไรด์	14

## สารบัญภาพ

รูปที่ 1 ผลของการตอบสนองต่อยาลดระดับไขมันในคนที่มีการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรม

c.553G>T

หน้า 16

รูปที่ 2 ผลของการตอบสนองต่อยาลดระดับไขมันในคนที่ไม่มีมีการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรม

c.553G>T

หน้า 16

### คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อที่ใช้ในการวิจัย

Apo	apolipoprotein
DBP	diastolic blood pressure
HDL	high-density lipoprotein
HIV	human immunodeficiency virus
NCEP ATP III	National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III
PCR	polymerase chain reaction
SBP	systolic blood pressure
SD	standard deviation
SNP	single nucleotide polymorphism
TG	triglyceride
VLDL	very low-density lipoprotein



## บทนำ

โรคหลอดเลือดและหัวใจ (Cardiovascular disease) เป็นสาเหตุของการเจ็บป่วยและสาเหตุของการตายอันดับต้นๆของประชากรไทยมาตลอด โดยที่แนวโน้มของโรคนี้มีสูงขึ้นในช่วงทศวรรษที่ผ่านมา ส่วนหนึ่งเกิดจากประชากรไทยมีอายุยืนยาวขึ้น มีจำนวนผู้สูงอายุมากขึ้น ทำให้พบโรคหลอดเลือดและหัวใจได้มากขึ้นด้วย อีกสาเหตุหนึ่งมาจากยุคโลกาภิวัตน์ ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงทางสังคม การดำเนินชีวิตและการบริโภค ซึ่งทำให้พบโรคไขมันในเลือดสูง โรคอ้วน โรคความดันโลหิตสูงและโรคเบาหวาน อันนำไปสู่ความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดและหัวใจ

ไตรกลีเซอไรด์ (triglyceride) เป็นไขมันที่เป็นแหล่งพลังงานที่สำคัญของร่างกายและเป็นส่วนประกอบของอนุภาคไขมันในเลือดที่เรียกว่า lipoprotein ชนิดต่างๆ โดยเฉพาะ chylomicron และ very low density lipoprotein (VLDL) ระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดถูกควบคุมด้วยปัจจัยต่างๆ ทั้งทางพันธุกรรมและสิ่งแวดล้อม กระบวนการย่อยสลายไตรกลีเซอไรด์ในเลือดให้เปลี่ยน free fatty acid และผ่านเข้าสู่เซลล์เพื่อนำไปใช้เป็นพลังงานนั้น อาศัยปัจจัยต่างๆหลายชนิด ซึ่งเอนไซม์ที่มีส่วนสำคัญที่สุดคือ เอนไซม์ lipoprotein lipase ซึ่งเป็นโปรตีนที่อยู่บนผิวของ endothelial cell การทำงานของ lipoprotein lipase นั้น ต้องอาศัย cofactor คือโปรตีน apolipoprotein C-II (apo C-II) ในคนที่มีความผิดปกติของ lipoprotein lipase หรือ apo C-II ทำให้ระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงมาก<sup>1,2</sup>

National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) กำหนดว่าระดับไตรกลีเซอไรด์ปกติ ควรต่ำกว่า 150 มก./ดล.<sup>3</sup> หากสูงกว่านั้น จัดว่ามีภาวะภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง (hypertriglyceridemia) ภาวะดังกล่าว พบได้บ่อยในคนไข้สูงอายุ ในคนไข้ อ้วนลงพุงและมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคต่างๆ รวมทั้งโรคหลอดเลือดและหัวใจ และระดับอ่อนอีกเสบียบพลัน<sup>4</sup> ข้อมูลการศึกษาปัจจัยเสี่ยงของโรคหลอดเลือดและหัวใจในประชากรไทยอายุมากกว่า 35 ปีจำนวน 5,305 คนจากการศึกษา InterASIA<sup>5</sup> พบว่าระดับคอเลสเตอรอลรวมเฉลี่ยเท่ากับ 194 มก./ดล. ในผู้ชายและเท่ากับ 207 มก./ดล. ในผู้หญิง ระดับ high-density lipoprotein (HDL)-cholesterol เฉลี่ยเท่ากับ 43 มก./ดล. ในผู้ชายและเท่ากับ 46 มก./ดล. ในผู้หญิง อย่างไรก็ตาม เป็นที่น่าสังเกตว่าระดับไตรกลีเซอไรด์เฉลี่ยในประชากรที่ศึกษาเท่ากับ 183 มก./ดล. ในผู้ชายและเท่ากับ 147 มก./ดล. ในผู้หญิง โดยคนที่อยู่ในเขตชนบท พบว่ามีระดับไตรกลีเซอไรด์สูงขึ้น ไปอีกคือเท่ากับ 190 มก./ดล. ในผู้ชายและเท่ากับ 153 มก./ดล. ในผู้หญิง ถ้าหากใช้เกณฑ์มาตรฐานของ NCEP-ATP III ที่ระบุว่าระดับไตรกลีเซอไรด์ปกติคือน้อยกว่า 150 มก./ดล. จะพบว่าในประเทศไทยมีค่าเฉลี่ยของระดับไตรกลีเซอไรด์สูงกว่าปกติจำนวนมาก

แม้ว่าปัจจัยทั้งทางสิ่งแวดล้อมและทางพันธุกรรมต่างมีส่วนต่อระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือด ปัจจัยทางพันธุกรรมที่สำคัญในการเกิดภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงมากนั้นยังมีการศึกษาไม่มากนัก ส่วนใหญ่เป็นการศึกษาถึงปัจจัยทางพันธุกรรมของยีน *LPL* และ *APOC2* ซึ่งสร้าง lipoprotein lipase และ apo C-II ตามลำดับ ยีน *LPL* ประกอบด้วย 10 exons อยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 8 การเปลี่ยนแปลงของรหัสพันธุกรรมกระจายในทุก exon ยีน *APOC2* อยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 19 ประกอบด้วย 3 exons การรายงานการเปลี่ยนแปลงรหัสพันธุกรรมของ *LPL* และ *APOC2* ส่วนมากจะรายงานในครอบครัว และกลุ่มคนไข้จำนวนน้อยในชนผิวดำ ในเอเชียมีรายงานประปรายจากประเทศญี่ปุ่น<sup>6</sup> แต่เป็นที่ทราบกันว่าปัจจัยทางพันธุกรรมของชาวเอเชียนั้นแตกต่างจากชนผิวดำ ตัวอย่างที่มีรายงานมาก่อนในกรณีของระดับ HDL (high-density lipoprotein) ในเลือดสูงนั้น การศึกษาในคนไทยของคณะผู้วิจัยนี้ พบว่าส่วนหนึ่งเกิดจากสาเหตุทางพันธุกรรมของยีน *CETP* ทำให้การทำงานของ cholesterol ester transfer protein ลดลง<sup>7</sup> ในขณะที่การศึกษาในคนผิวดำ การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวพบได้น้อยมาก<sup>8</sup>

ในปีพ.ศ.2547 ได้มีการค้นพบ *APOA5* gene ว่าเกี่ยวข้องกับภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงในสัตว์ทดลอง<sup>9</sup> สำหรับยีน *APOA5* ในคนอยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 11 ประกอบด้วย 3 exons บทบาทของ *APOA5* ต่อระดับไตรกลีเซอไรด์สูงมากในคน มีรายงานเป็นครั้งแรกในปี พ.ศ. 2548<sup>10</sup> ในผู้ป่วยเด็กผู้ชาย อายุ 9 ปี โดยมีประวัติแต่งงานในเครือญาติ ผู้ป่วยมีระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือดมากกว่า 4,400 มก./ดล. และตรวจพบว่าการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมของ *APOA5* ที่ตำแหน่ง c.433C>T โดยที่ตรวจไม่พบความผิดปกติทางพันธุกรรมของ *LPL* และ *APOC2*

ตั้งแต่ปีพ.ศ.2547 จนถึงปัจจุบัน ได้มีการศึกษาการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมของ *APOA5* gene ในผู้ป่วยที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง โดยพบว่าการเปลี่ยนแปลงในตำแหน่งต่างๆ เช่น c.-1131T>C, c.-3A>G, c.56C>G, c.132C>A, c.457G>A, c.433C>T, c.415C>T ในประชากรผิวดำ และ c.457G>A, c.553G>T ในประชากรเอเชีย การศึกษาส่วนใหญ่ของประชากรเอเชียพบการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมที่แตกต่างกับประชากรผิวดำ เช่น การศึกษาของ Kao และคณะ<sup>11</sup> ทำการศึกษาในประเทศไต้หวัน พบว่าประชากรที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์มากกว่า 400 มก./ดล.พบการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมที่ตำแหน่ง c.457G>A, c.1177C>T และ c.553G>T โดยพบว่า c.553G>T มีความสัมพันธ์กับระดับไตรกลีเซอไรด์ที่สูงมากที่สุด (odd ratio 9.325) สอดคล้องกับการศึกษาของ Pullinger และคณะ<sup>12</sup> ที่ทำการศึกษาประชากรจีนที่อาศัยอยู่ในแคลิฟอร์เนีย 300 รายพบว่าประชากรจีนที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์สูงกว่า 150 มก./ดล. มีการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรม c.553G >T สูงเป็น 4 เท่าคิดเป็น 15.1% เทียบกับกลุ่มประชากรที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์ต่ำกว่า 150 มก./ดล. คิดเป็น 3.7% ซึ่งมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.0001$ )

การศึกษาถึงปัจจัยทางพันธุกรรมในคนไข้ไตรกลีเซอไรด์สูงมากที่ทำอย่างเป็นระบบในคนผิวดำ<sup>13</sup> พบว่าคนไข้เหล่านี้ส่วนหนึ่งเกิดจากการเปลี่ยนแปลงของยีน *LPL*, *APOC2* และ *APOA5* ซึ่ง encode โปรตีน lipoprotein lipase, apo C-II และ apo A-5 ตามลำดับ

สำหรับในประเทศไทย การศึกษาทางพันธุกรรมของภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงมีเพียงการศึกษาที่ค้นหาการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่งเดียวของยีน *LPL* และไม่พบการกลายพันธุ์ดังกล่าว<sup>14</sup> และการศึกษา polymorphism ของยีน *LPL* 2 ตำแหน่ง แต่ไม่พบว่าสัมพันธ์กับระดับไขมัน<sup>15</sup> ในการศึกษาครั้งนี้ คณะผู้วิจัยเสนอที่จะศึกษาความสัมพันธ์ของยีน *APOA5* คนไข้ที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงมากอย่างว่ามีส่วนเกี่ยวข้องกับเมตาบอลิซึมของไตรกลีเซอไรด์และภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงมากหรือไม่ อย่างไร

องค์ความรู้ใหม่ที่จะได้จากการศึกษานี้คือทราบถึงการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมในยีน *APOA5* ที่มีผลต่อระดับไตรกลีเซอไรด์สูงในเลือด ซึ่งยังไม่เคยมีการศึกษามาก่อนในคนไทย องค์ความรู้ใหม่จากการศึกษานี้จะบอกถึงปัจจัยที่มีผลต่อระดับไตรกลีเซอไรด์สูงและใช้เป็นข้อมูลเพื่อศึกษาปัจจัยอื่นๆต่อไปรวมทั้งอาจใช้เป็นเป้าหมายในการศึกษาต่อยอดเพื่อค้นหาวิธีปรับลดระดับไตรกลีเซอไรด์ และลดภาวะแทรกซ้อนจากไตรกลีเซอไรด์สูงในที่สุด

## วิธีดำเนินการวิจัย

### เกณฑ์การคัดเลือกเข้ามศึกษา (Inclusion criteria)

#### กลุ่มผู้ที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์สูง

1. อายุมากกว่า 20 ปี ไม่จำกัดเพศ
2. ได้รับการตรวจระดับไตรกลีเซอไรด์สูงกว่าหรือเท่ากับ 10 มิลลิโมล/ลิตร (886 มก./ดล.) อย่างน้อย 2 ครั้งหรือค่าเฉลี่ยการตรวจเลือด 2 ครั้งสูงกว่าหรือเท่ากับ 10 มิลลิโมล/ลิตร (886 มก./ดล.)<sup>16</sup>

#### กลุ่มผู้ที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์ปกติ (กลุ่มควบคุม)

1. อายุมากกว่า 20 ปี ไม่จำกัดเพศ
2. ไม่เคยมีประวัติโรคไขมันในเลือดผิดปกติมาก่อน
3. ได้รับการตรวจระดับไตรกลีเซอไรด์น้อยกว่าหรือเท่ากับ 150 มก./ดล.

### เกณฑ์การตัดออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

เนื่องจากกลุ่มผู้ที่เข้าร่วมการวิจัยจะต้องไม่มีลักษณะที่เข้าได้กับข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้

1. มีภาวะความเจ็บป่วยหนักหรือติดเชื้อรุนแรง ในขณะที่เข้าร่วมการศึกษาวิจัย
2. เป็นโรคไตวายเรื้อรังซึ่งกำลังได้รับการรักษาด้วยการล้างไตทางหน้าท้อง (CAPD) หรือฟอกเลือด (Hemodialysis)
3. มีประวัติแน่นอนที่สงสัยว่าแพ้ยา Heparin มีประวัติเลือดออกง่าย โรคเลือดออกง่ายในครอบครัว มีประวัติเกล็ดเลือดต่ำ มีการผ่าตัดใหญ่ภายใน 1 เดือน มีเลือดออกผิดปกติที่ยังไม่ได้รับการรักษา หรือกำลังได้รับยาละลายลิ่มเลือด
4. หญิงมีครรภ์และหญิงให้นมบุตร

### การสังเกตและการวัด (Observation and measurement)

เก็บข้อมูลของผู้ร่วมวิจัย โดยใช้แบบบันทึก (Record form) ซึ่งประกอบด้วย

1. ข้อมูลทั่วไป เช่น ชื่อ เพศ อายุ ภูมิลำเนา โรคประจำตัว ยาที่ใช้ประจำ ประวัติครอบครัว อาศัยการซักประวัติและจากเวชระเบียน
2. ข้อมูลเฉพาะที่เกี่ยวข้องกับโรคหลอดเลือดแดงแข็ง ได้แก่ ประวัติโรคเส้นเลือดหัวใจตีบ โรคเส้นเลือดสมองตีบ โรคเส้นเลือดส่วนปลายตีบ และปัจจัยเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดแดงตีบ รวมทั้งประวัติตับอ่อนอักเสบ อาศัยการซักประวัติ ข้อมูลเดิมบันทึกที่มีในเวชระเบียน จากการตรวจร่างกาย
3. ข้อมูลทางรหัสพันธุกรรมของยีน *APOA5*

ขนาดตัวอย่าง

กลุ่มคนไข้ 50 ราย ได้จากการสืบค้นข้อมูลจากคอมพิวเตอร์ของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และ  
กลุ่มควบคุม 59 ราย

### วิธีการศึกษา (Intervention)

1. อธิบายให้ผู้เข้าร่วมวิจัยเข้าใจเกี่ยวกับการร่วม โครงการวิจัยและขั้นตอนการวิจัย
2. ชักประวัติ ทบทวนระบบต่างๆ และข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับเกณฑ์การคัดออก ตรวจร่างกาย การตรวจสอบยาที่ได้รับและรวบรวมข้อมูลต่างๆ ตามแบบบันทึกข้อมูล
3. ให้ผู้เข้ารับการศึกษา ลงชื่อในใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัย (Informed consent)
4. เจาะเลือดโดยใช้หัวเข็มซึ่งมีสายยางต่อสำหรับดูดเลือด (Winged infusion set) ก่อนรับประทานอาหารเช้าในตอนเช้าช่วงเวลา 8.00-10.00 น. ปั่นแยก Serum เก็บที่อุณหภูมิ -80 องศาเซลเซียส เพื่อรอตรวจระดับไขมันซ้ำ
5. ฉีดยา Heparin ขนาด 100 IU/kg IV หลังจากนั้น 15 นาที จะได้รับการดูดเลือดจากสายยาง (Winged infusion set) อีกครั้งหนึ่ง ปั่นแยก Serum และ Plasma เก็บที่อุณหภูมิ -20 องศาเซลเซียส เพื่อเก็บไว้ตรวจรหัสพันธุกรรม
6. ทำการตรวจทางพันธุกรรมของ *APOA5* gene ทุก exons ตั้งแต่ exon 2 ถึง exon 4 โดยแยก DNA จากเม็ดเลือดขาวโดยสกัด DNA แล้วทำการเพิ่มปริมาณ DNA โดยวิธี PCR (polymerase Chain Reaction) จากนั้นตรวจสอบผลผลิตจากการทำ PCR ด้วยวิธี gel electrophoresis และตรวจหาลำดับนิวคลีโอไทด์โดยวิธี sequencing ในทุก exons ของยีน *APOA5*

### การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)

ข้อมูลที่มีการกระจายตัวแบบปกติ (normal distribution) แสดงผลโดยใช้ mean  $\pm$  SD ส่วนข้อมูลที่ไม่มีการกระจายตัวแบบปกติ แสดงผลโดยใช้ median (interquartile range) การทดสอบการกระจายตัวว่าเป็นแบบปกติหรือไม่ ใช้การทดสอบด้วย One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test การเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มไข้ Chi square หรือ Student t test การวิเคราะห์ข้อมูลดังกล่าวใช้โปรแกรมทางสถิติ SPSS

## ผลการวิจัย

### ข้อมูลพื้นฐานของประชากรที่นำมาศึกษา

ประชากรที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 109 ราย มีข้อมูลพื้นฐานแสดงดังตารางที่ 1  
 ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของประชากรที่นำมาศึกษาแบ่งตามระดับไตรกลีเซอไรด์

ข้อมูลพื้นฐาน	ระดับไตรกลีเซอไรด์ ≥ 886 มก./ดล. (จำนวน 50 คน)	ระดับไตรกลีเซอไรด์ < 150 มก./ดล. (จำนวน 59 คน)	p-value
อายุ (ปี)	48 ± 10	51 ± 11	0.48
เพศชาย	32 (64%)	30 (51%)	0.24
ค่าดัชนีมวลกาย (กิโลกรัม/เมตร <sup>2</sup> )	25.6 ± 4	23.6 ± 5	0.62
ประวัติการใช้ยาลดไขมัน			
ไม่เคย	11 (22%)	59 (100%)	<0.001
Statin	3 (6%)	0	<0.001
Fibrate	22 (44%)	0	<0.001
Combined statin and fibrate	14 (28%)	0	<0.001
ความดันโลหิต (มม.ปรอท)			
SBP	129 ± 26	120 ± 18	0.15
DBP	79 ± 13	72 ± 11	0.005
<b>ข้อมูลความเสี่ยงไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง</b>			
ประวัติตับอ่อนอักเสบ	8 (16%)	0	<0.001
ประวัติการดื่มสุรา	21 (42%)	9 (15%)	0.004
ประวัติโรคเบาหวาน	19 (38%)	6 (10%)	0.001
ประวัติโรคติดเชื้อ HIV	11 (22%)	0	<0.001
การใช้ยากดภูมิ protease inhibitor	4 (8%)	0	0.04
<b>ระดับไขมันในเลือด (มก./ดล.)</b>			
คอเลสเตอรอล	230 (183-280)	217 (168-243)	0.08
ไตรกลีเซอไรด์	1,389 (1,104-2,307)	93 (75-118)	<0.001
HDL cholesterol	28 ± 9	62 ± 22	<0.001

## การเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมของยีน *APOA5*

ข้อมูลเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมของยีน *APOA5* แสดงดังตารางที่ 2  
 ตารางที่ 2 การเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมของยีน *APOA5* แบ่งตามระดับไตรกลีเซอไรด์

ตำแหน่ง	การเปลี่ยนลำดับเบส (reference SNP)	การเปลี่ยนลำดับกรดอะมิโน	จำนวนประชากรแบ่งกลุ่มตามระดับไตรกลีเซอไรด์		
			≥ 886 มก./ดล. (50 คน)	< 150 มก./ดล. (59 คน)	<i>p</i> -value
Exon 2	c.-3A>G (rs651821)	Kozak sequence	41 (82%)	18 (31%)	<0.001
Exon 3	c.56C>G (rs3135506)	Ser19Trp	2 (4%)	0	0.201
Exon 3	c.132C>A (rs12287066)	Ile44Ile	2 (4%)	0	0.201
Exon 4	c.457G>A (rs3135507)	Val153Met	6 (12%)	12 (20%)	0.36
Exon 4	c.553G>T (rs2075291)	Gly185Cys	15 (30%)	0	<0.001
Intron 2	IVS2-7T>C (c.50-7T>C)	-	1 (2%)	0	0.450

ประชากรที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์มากกว่าหรือเท่ากับ 886 มก./ดล. พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมของยีน *APOA5* บน exon ที่ 2 ได้แก่ c.-3A>G จำนวน 41 คนคิดเป็น 82% และพบว่าการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมบน exon ที่ 4 ได้แก่ c.553G>T จำนวน 15 คนคิดเป็น 30% ซึ่งทั้งคู่พบมีความแตกต่างระหว่างกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (*p* value < 0.001)

การเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมของยีน *APOA5* บน exon ที่ 3 ได้แก่ c.56C>G พบ 2 คนคิดเป็น 4% และ c.132C>A พบ 2 คนคิดเป็น 4% โดยไม่พบการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมดังกล่าวในกลุ่มที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์ปกติเลย นอกจากนี้พบการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมของยีน *APOA5* อยู่ใน Intron 2 ซึ่งไม่เคยมีรายงานการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมในตำแหน่งนี้มาก่อน ได้แก่ IVS2-7T>C พบ 1 คน

ความแตกต่างของประชากรที่มีและไม่มีการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรม c.-3A>G และ c.553G>T

เมื่อเปรียบเทียบประชากรกลุ่ม ไตรกลีเซอไรด์สูงที่มีและไม่มีการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรม c.-3A>G นั้น พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทั้งในด้านข้อมูลพื้นฐานทั่วไปและระดับไขมันในเลือด

ในทำนองเดียวกัน เมื่อเปรียบเทียบประชากรกลุ่ม ไตรกลีเซอไรด์สูงที่มีและไม่มีการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรม c.553G>T พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทั้งในด้านข้อมูลพื้นฐานทั่วไปและระดับไขมันในเลือดเช่นกัน

การเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรม c.553G>T และผลต่อการตอบสนองต่อยาลดระดับไขมัน

เมื่อวิเคราะห์ประชากรที่มีการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรม c.553G>T ทั้งหมด 15 ราย มีผู้ที่ได้รับลดยาลดระดับไขมันกลุ่ม fibrate 6 ราย พบว่าระดับไขมัน ไตรกลีเซอไรด์เฉลี่ยก่อนรักษา  $2,537 \pm 1,724$  มก./คด. และระดับไขมัน ไตรกลีเซอไรด์เฉลี่ยหลังรักษา  $880 \pm 1,562$  มก./คด. หรือลดลง 76% ดังรูปที่ 1 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรม c.553G>T ทั้งหมด 35 ราย มีผู้ที่ได้รับยาลดระดับไขมันกลุ่ม fibrate 16 ราย พบว่าระดับไขมัน ไตรกลีเซอไรด์เฉลี่ยก่อนรักษา  $1,638 \pm 638$  มก./คด. และระดับไขมัน ไตรกลีเซอไรด์เฉลี่ยหลังรักษา  $570 \pm 754$  มก./คด. พบว่าลดลง 66% ดังรูปที่ 2 ผลของการตอบสนองต่อยาลดระดับไขมันกลุ่ม fibrate ระหว่างทั้งสองกลุ่มที่พบและไม่พบการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรม c.553G>T นั้น พบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p$  value 0.15 )





## อภิปรายผล

ภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด<sup>17</sup> และมีความสัมพันธ์กับภาวะ metabolic syndrome นอกจากนี้ยังเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะตับอ่อนอักเสบ โดยเฉพาะอย่างยิ่งระดับไตรกลีเซอไรด์ที่สูงมาก คือ ระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดที่สูงมาก (มากกว่า 886 มก./ดล. [10 มิลลิโมล/ลิตร]) สาเหตุของระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงแบ่งเป็นสาเหตุจากปัจจัยทางพันธุกรรม และสาเหตุจากปัจจัยทางสิ่งแวดล้อม โดยปัจจัยทางพันธุกรรมที่รู้จักกันดี ได้แก่ การกลายพันธุ์ของยีนที่สร้าง lipoprotein lipase และ apolipoprotein C2 ซึ่งทำหน้าที่เป็น cofactor ของเอนไซม์ lipoprotein lipase เป็นต้น ส่วนสาเหตุจากปัจจัยทางสิ่งแวดล้อม ได้แก่ ภาวะน้ำหนักเกิน โรคเบาหวาน โรคติดเชื้อ HIV การดื่มสุรา และยาบางชนิด เช่น ยาสเตียรอยด์ ยาคุมกำเนิด และยาด้านไวรัสกลุ่ม Protease inhibitor เป็นต้น แต่อย่างไรก็ตาม ในคนไข้ที่มีภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงมาก มักจะมีสาเหตุทางพันธุกรรมร่วมด้วยเสมอ โดยมีปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมเป็นตัวกระตุ้น

ในการศึกษานี้มีจุดมุ่งหมายศึกษาการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมของ *APOA5* ในคนไทยที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงมาก โดยพบการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมในกลุ่มที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์สูงมาก 2 ชนิด ได้แก่ c.-3A>G อยู่ที่ exon 2 และ c.553G>T อยู่ที่ exon 4 แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรม c.-3A>G นั้น พบได้ในประชากรหลายเชื้อชาติ และพบว่าเกี่ยวข้องกับภาวะไตรกลีเซอไรด์สูง<sup>18</sup> ส่วน c.553G>T นั้น พบเฉพาะในประชากรเอเชียเท่านั้น จากการศึกษาของ Pullinger และคณะ<sup>12</sup> และการศึกษาของ Kao และคณะ<sup>11</sup> ที่ทำในประชากรเอเชีย พบว่า การเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรม *APOA5* c.553G>T มีความสัมพันธ์กับระดับไตรกลีเซอไรด์สูงเล็กน้อยจนถึงสูงมาก แต่การเปลี่ยนแปลงนี้ ไม่พบในประชากรผิวขาว<sup>19</sup> ข้อมูลจากการศึกษานี้ บ่งว่าการเปลี่ยนแปลงนี้ พบได้บ่อยในคนไทย โดยพบถึง 30% ในคนไทยที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงมาก แต่ไม่พบในกลุ่มควบคุมเลย การศึกษาทาง in vitro พบว่าการเปลี่ยนแปลง c.553G>T หรือ Gly185Cys นี้ ทำให้ apo A-5 มีการกระตุ้นการทำงานของ lipoprotein lipase ลดลงประมาณ 20%<sup>20</sup> นอกจากนี้ยังมีการศึกษาจากประเทศจีนที่พบว่า การเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรม *APOA5* c.553G>T มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดด้วย<sup>21</sup>

สำหรับการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรม c.56C>G หรือ Ser19Trp ที่พบ 2 รายในคนไข้ที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์สูงมากนั้น มีรายงานว่าสัมพันธ์กับภาวะไตรกลีเซอไรด์สูงมาก่อน<sup>18</sup> แต่ c.132C>A หรือ Ile44Ile นั้น เป็น synonymous variant ซึ่งไม่พบว่ามี ความสัมพันธ์กับภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง ส่วน intron 2 variant ที่พบ 1 รายในคนไข้มีระดับไตรกลีเซอไรด์สูงมากนั้น แม้ว่าตำแหน่งที่มีการเปลี่ยนแปลงอยู่ใกล้ splice site และ มีการทำนายว่าอาจทำให้ splice site ทำงานลดลง แต่จากการศึกษาในครอบครัว พบว่าทั้งบิดาและมารดาไม่ได้มีภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงมากเช่นเดียวกับผู้ป่วย จึงยังไม่เป็นที่ยืนยันว่า intron 2 variant ที่พบมีความเกี่ยวข้องกับภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง

## สรุป

การศึกษานี้บ่งว่าการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมของ *APOA5* มีความสัมพันธ์กับภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงในคนไทย โดยพบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่าง c.-3A>G และ c.553G>T กับภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงมาก โดยพบ c.553G>T ถึง 30% ในคนไข้ที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงมาก

## หมายเหตุ

ผลงานนี้ได้นำเสนอแบบ oral ในงานประชุมประจำปีของสมาคมต่อมไร้ท่อแห่งประเทศไทยเมื่อเดือนพฤศจิกายน 2553 และแบบ poster ในงาน 1<sup>st</sup> BIT Life Sciences 1<sup>st</sup> World Congress of Endocrinology 2011 เมื่อวันที่ 25-27 มกราคม 2554 ที่เมืองเซี่ยเหมิน สาธารณรัฐประชาชนจีน

## บรรณานุกรม

1. Murthy V, Julien P, Gagne C. Molecular pathobiology of the human lipoprotein lipase gene. *Pharmacol Ther* 1996; **70**: 101-135.
2. Fojo SS, Brewer HB. Hypertriglyceridaemia due to genetic defects in lipoprotein lipase and apolipoprotein C-II. *J Intern Med* 1992; **231**: 669-677.
3. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *Jama* 2001; **285**: 2486-2497.
4. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, Bittner V, Criqui MH, Ginsberg HN, et al. Triglycerides and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2011; **123**: 2292-2333.
5. Aekplakom W, Kosulwat V, Suriyawongpaisal P. Obesity indices and cardiovascular risk factors in Thai adults. *Int J Obes (Lond)* 2006; **30**: 1782-1790.
6. Maruyama T, Yamashita S, Matsuzawa Y, Bujo H, Takahashi K, Saito Y, et al. Mutations in Japanese subjects with primary hyperlipidemia--results from the Research Committee of the Ministry of Health and Welfare of Japan since 1996. *J Atheroscler Thromb* 2004; **11**: 131-145.
7. Plengpanich W, Siriwong S, Khovidhunkit W. Two novel mutations and functional analyses of the CETP and LIPC genes underlying severe hyperalphalipoproteinemia. *Metabolism* 2009; **58**: 1178-1184.
8. van der Steeg WA, Hovingh GK, Klerkx AH, Hutten BA, Nootenboom IC, Levels JH, et al. Cholesteryl ester transfer protein and hyperalphalipoproteinemia in Caucasians. *J Lipid Res* 2007; **48**: 674-682.
9. Pennacchio LA, Olivier M, Hubacek JA, Cohen JC, Cox DR, Fruchart JC, et al. An apolipoprotein influencing triglycerides in humans and mice revealed by comparative sequencing. *Science* 2001; **294**: 169-173.
10. Priore Oliva C, Pisciotta L, Li Volti G, Sambataro MP, Cantafora A, Bellocchio A, et al. Inherited apolipoprotein A-V deficiency in severe hypertriglyceridemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; **25**: 411-417.

11. Kao JT, Wen HC, Chien KL, Hsu HC, Lin SW. A novel genetic variant in the apolipoprotein A5 gene is associated with hypertriglyceridemia. *Hum Mol Genet* 2003; **12**: 2533-2539.
12. Pullinger CR, Aouizerat BE, Movsesyan I, Durlach V, Sijbrands EJ, Nakajima K, et al. An apolipoprotein A-V gene SNP is associated with marked hypertriglyceridemia among Asian-American patients. *J Lipid Res* 2008; **49**: 1846-1854.
13. Wang J, Cao H, Ban MR, Kennedy BA, Zhu S, Anand S, et al. Resequencing genomic DNA of patients with severe hypertriglyceridemia (MIM 144650). *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; **27**: 2450-2455.
14. Tirawanchai N, Yamwong P, Pongrapeeporn KU, Likidlilid A, Ong-Ajyooth S, Amornrattana A. Screening for a D9N common mutation in exon 2 of the LPL gene in Thai normolipidemic and hyperlipidemic subjects. *J Med Assoc Thai* 2000; **83 Suppl 2**: S54-60.
15. Tirawanchai N, Dulyasukdi B, Likidlilid A, Pongrapeeporn KU, Poldee S, Amornrattana A. Polymorphism of the gene encoding lipoprotein lipase in Thai primary hyperlipoproteinemias. *J Med Assoc Thai* 2000; **83 Suppl 2**: S19-27.
16. Durrington P. Dyslipidaemia. *Lancet* 2003; **362**: 717-731.
17. Neil HA, Cooper J, Betteridge DJ, Capps N, McDowell IF, Durrington PN, et al. All-cause and cardiovascular mortality in treated patients with severe hypertriglyceridaemia: A long-term prospective registry study. *Atherosclerosis* 2010; **211**: 618-623.
18. Pennacchio LA, Olivier M, Hubacek JA, Krauss RM, Rubin EM, Cohen JC. Two independent apolipoprotein A5 haplotypes influence human plasma triglyceride levels. *Hum Mol Genet* 2002; **11**: 3031-3038.
19. Hubacek JA, Adamkova V, Ceska R, Poledne R, Horinek A, Vrablik M. New variants in the apolipoprotein AV gene in individuals with extreme triglyceride levels. *Physiol Res* 2004; **53**: 225-228.
20. Dorfmeister B, Zeng WW, Dichlberger A, Nilsson SK, Schaap FG, Hubacek JA, et al. Effects of six APOA5 variants, identified in patients with severe hypertriglyceridemia, on in vitro lipoprotein lipase activity and receptor binding. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; **28**: 1866-1871.

21. Tang Y, Sun P, Guo D, Ferro A, Ji Y, Chen Q, et al. A genetic variant c.553G > T in the apolipoprotein A5 gene is associated with an increased risk of coronary artery disease and altered triglyceride levels in a Chinese population. *Atherosclerosis* 2006; **185**: 433-437.

## ประวัติผู้วิจัย

1. ชื่อหัวหน้าโครงการ (ภาษาไทย): นายวีรพันธุ์ โขวิทธุรกิจ ตำแหน่งทางวิชาการ: รองศาสตราจารย์

(ภาษาอังกฤษ): Weerapan Khovidhunkit

ภาควิชา: อายurvedศาสตร์ คณะ/สถาบัน: แพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

โทรศัพท์: 0-2256-4101 โทรสาร: 0-2652-5347 E-mail: wkhovid@gmail.com

2. ชื่อผู้ร่วมโครงการ (ภาษาไทย): นายธิตี สนับบุญ ตำแหน่งทางวิชาการ: ผู้ช่วยศาสตราจารย์

(ภาษาอังกฤษ): Thiti Snabboon

ภาควิชา: อายurvedศาสตร์ คณะ/สถาบัน: แพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

โทรศัพท์: 0-2256-4101 โทรสาร: 0-2652-5347 E-mail: snabboon@yahoo.com

3. ชื่อผู้ร่วมโครงการ (ภาษาไทย): ดร. วาณี เปล่งพานิชย์

(ภาษาอังกฤษ): Wanee Plengpanich

ภาควิชา: อายurvedศาสตร์ คณะ/สถาบัน: แพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

โทรศัพท์: 0-2256-4101 โทรสาร: 0-2652-5347 E-mail: wplengpanit@gmail.com

4. ชื่อผู้ร่วมโครงการ (ภาษาไทย): พญ.สุพรรณิการ์ เจริญ

(ภาษาอังกฤษ): Supannika Charoen

ภาควิชา: อายurvedศาสตร์ คณะ/สถาบัน: แพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

โทรศัพท์: 0-2256-4101 โทรสาร: 0-2652-5347 E-mail: supannika1079@yahoo.com

5. ชื่อผู้ร่วมโครงการ (ภาษาไทย): นส.สุชัญญา พูลสุข

(ภาษาอังกฤษ): Suchanya Poolsuk

ภาควิชา: อายurvedศาสตร์ คณะ/สถาบัน: แพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

โทรศัพท์: 0-2256-4101 โทรสาร: 0-2652-5347 E-mail: namphung\_2@hotmail.com

6. ชื่อผู้ร่วมโครงการ (ภาษาไทย): นส.ณัฐนิชา ห่วงงาม

(ภาษาอังกฤษ): Natnicha HOUNGNGAM

ภาควิชา: อายurvedศาสตร์ คณะ/สถาบัน: แพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

โทรศัพท์: 0-2256-4101 โทรสาร: 0-2652-5347 E-mail: natnicha\_houngngam@hotmail.com



## Title: Genetic Analysis of *APOA5* Gene in Thai Subjects with Severe Hypertriglyceridemia

Dr. Weerapan Khovidhunkit, Dr. Supannika Charoen, Mr. Palm Chartyingcharoen, Ms. Natnicha Houngngam, Dr. Wanee plengpanich

### Abstract

**Objective:** Severe hypertriglyceridemia is associated with an increase risk for acute pancreatitis. Genetic determinants of severe hypertriglyceridemia in Thai subjects are incompletely understood. *APOA5* gene, encoding apo A-5, is a newly discovered gene implicated in triglyceride metabolism. In this study, we examined genetic variations in the *APOA5* gene in Thai subjects with severe hypertriglyceridemia.

**Design and Methods:** The coding region and exon-intron junctions of the *APOA5* gene were examined by sequencing in 50 Thai subjects with severe hypertriglyceridemia (triglyceride levels more than 10 mmol/L [886 mg/dL] on  $\geq 2$  occasions) and 61 controls.

**Results:** We identified 6 variants in the *APOA5* gene as shown below.

Location	Change of base	Amino acid change	Known or novel	Number of subjects			Association with hypertriglyceridemia
				Case (n=50)	Control (n=61)	P value	
Exon 2	c.-3A>G (rs651821)	Kozac sequence	Known	41 (82%)	18 (30%)	<0.001	Yes
Exon 3	c.56C>G (rs3135506)	Ser19Trp	Known	2 (4%)	0	0.201	Yes
Exon 3	c.132C>A (rs12287066)	Ile44Ile	Known	2 (4%)	0	0.201	Yes
Exon 4	c.457G>A (rs3135507)	Val153Met	Known	6 (12%)	13 (21%)	0.297	Yes
Exon 4	c.553G>T (rs2075291)	Gly185Cys	Known	15 (30%)	0	<0.001	Yes
Intron 2	IVS2-7T>C (c.50-7T>C)	-	Novel	1 (2%)	0	0.450	No

**Conclusions:** Both known and novel variants in the *APOA5* gene were identified. Increased prevalence of c.-3A>G and c.553G>T variants in the severe hypertriglyceridemic group may contribute to this phenotype in Thai subjects.

### Biography

Dr Weerapan Khovidhunkit is an Associate Professor of Medicine in the Faculty of Medicine, Chulalongkorn University and King Chulalongkorn Memorial Hospital in Bangkok, Thailand. After graduation from Chulalongkorn University, he completed his residency training in Internal Medicine at Albert Einstein Medical Center in Philadelphia and fellowship training in Endocrinology and Metabolism and a Ph.D. at University of California in San Francisco. His research interests involve lipid and lipoprotein disorders, genetics, and acute phase response and lipoproteins.