

การศึกษาภาวะหลอดเลือดแข็งชนิดไม่แสดงอาการ โดยการวัดระดับแคลเซียมบริเวณหลอดเลือด
หัวใจในผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมเปรียบเทียบกับผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงที่ไม่ได้เกิด
จากพันธุกรรม



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

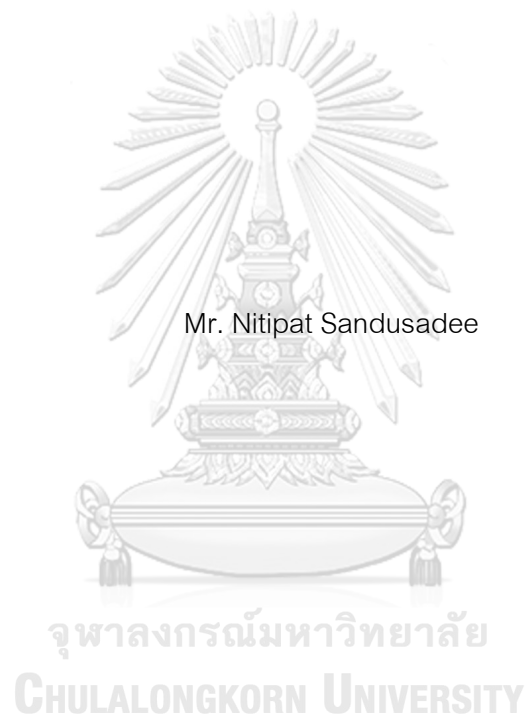
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2563

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ASSESSMENT OF SUBCLINICAL ATHEROSCLEROSIS DEMONSTRATED BY
CORONARY ARTERY CALCIFICATION IN FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA
PATIENTS COMPARED WITH NON-FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA PATIENTS



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of Master of Science in Medicine

Department of Medicine

FACULTY OF MEDICINE

Chulalongkorn University

Academic Year 2020

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การศึกษาภาวะหลอดเลือดแข็งชนิดไม่แสดงอาการ โดยการวัดระดับแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจในผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมเปรียบเทียบกับผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงที่ไม่ได้เกิดจากพันธุกรรม
โดย	นายนิธิพัฒน์ สันตสุขฎิ
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	ศาสตราจารย์ นายแพทย์วีรพันธุ์ ไชวิฑูรกิจ
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงมนตรวี ทুমโสมสิต ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ไพโรจน์ ฉัตรานุกุลชัย

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัยเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

..... คณะบดีคณะแพทยศาสตร์
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์สุทธิพงศ์ วิฑูรสินธุ)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์พลภัทร โรจน์นครินทร์)
..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์วีรพันธุ์ ไชวิฑูรกิจ)
..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงมนตรวี ทুমโสมสิต)
..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ไพโรจน์ ฉัตรานุกุลชัย)
..... กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ปฏิณัฐ บุรณะทรัพย์ขจร)
..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(อาจารย์ นายแพทย์ปริญญา วาทีสาธกกิจ)

นิทัศน์ สันตสุข : การศึกษาภาวะหลอดเลือดแข็งชนิดไม่แสดงอาการ โดยการวัดระดับแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจ
ในผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมเปรียบเทียบกับผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงที่ไม่ได้เกิดจากพันธุกรรม. (ASSESSMENT
OF SUBCLINICAL ATHEROSCLEROSIS DEMONSTRATED BY CORONARY ARTERY CALCIFICATION IN
FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA PATIENTS COMPARED WITH NON-FAMILIAL
HYPERCHOLESTEROLEMIA PATIENTS) อ.ที่ปรึกษาหลัก : ศ. นพ. วีรพันธุ์ โชวิฑูรกิจ, อ.ที่ปรึกษาร่วม : รศ. พญ. มนตรวี
ทุมโฆสิต, ศศ. นพ. ไพโรจน์ ฉัตรานุกุลชัย

วัตถุประสงค์ เพื่อเปรียบเทียบระดับแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจ และลิ้นหัวใจในผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม
และผู้ป่วยที่มีระดับคอเลสเตอรอลสูงที่ไม่ได้เกิดจากพันธุกรรม

วิธีการวิจัย ผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมวินิจฉัยจากเกณฑ์ Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) ที่มีค่าตั้งแต่ 6
คะแนนขึ้นไป (Probable or definite familial hypercholesterolemia) และผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงที่ไม่ได้เกิดจากพันธุกรรม โดยวินิจฉัย
จากการที่ผู้ป่วยเคยมีระดับ LDL-c สูงสุดมากกว่า 130 มก./ดล. และคะแนน DLCN น้อยกว่า 6 คะแนน โดยนำผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มเข้ารับการ
ตรวจวัดระดับแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจ และลิ้นหัวใจเอออร์ติก ด้วยการถ่ายภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ชนิดไม่ใช้สารทึบรังสี

ผลการศึกษา ผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทั้งหมด 71 ราย แบ่งเป็นผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม 36 ราย และผู้ป่วย
คอเลสเตอรอลสูงที่ไม่ได้เกิดจากพันธุกรรม 35 ราย พบว่าผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมมีระดับ LDL-c ก่อนการรักษา ระดับ LDL-
c และ total cholesterol ในวันที่เข้าร่วมวิจัยสูงกว่า, Total cholesterol burden มากกว่า และระยะเวลาการรักษาที่นานกว่ากลุ่มควบคุม
ผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมมีระดับ Coronary artery calcium (CAC) มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ (25.3 Agatston
unit (AU) (0-210.2 AU) และ 0 AU (0-37.6 AU), $P = 0.01$) และมีสัดส่วนผู้ป่วยที่มีระดับแคลเซียมที่หลอดเลือดหัวใจมากกว่า 0 AU
มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 69.4 และร้อยละ 42.9, $P = 0.02$) นอกจากนี้ในผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม ยังมี
สัดส่วนผู้ป่วยที่มีระดับแคลเซียมบริเวณลิ้นหัวใจเอออร์ติกมากกว่า 0 AU มากกว่ากลุ่มควบคุม (ร้อยละ 19.4 และร้อยละ 0, $P = 0.02$) และ
มีเอ็นร้อยหวายที่หนากว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ (6.2 มม. (5.00-9.03 มม.) และ 5.1 มม. (4.53-5.65 มม.), $P = 0.001$) ระดับ
แคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจมีความสัมพันธ์กับอายุ Total LDL-c burden, ความหนาของเอ็นร้อยหวาย และคะแนนความเสี่ยงในการ
เกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในคนไทย (Thai CV risk score) ($R = 0.53, 0.51, 0.34$ และ 0.53 ตามลำดับ, $P < 0.01$) พบว่าปัจจัยที่มีความ
ความสัมพันธ์กับระดับแคลเซียมที่มากกว่า 0 AU ได้แก่ ภาวะเบาหวาน, การวินิจฉัยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม และ อายุ (OR 18.5,
 $P = 0.02$, OR 7.94, $P < 0.01$ และ OR 7.26 สำหรับอายุ 49-56 ปี, OR 14.95 สำหรับอายุมากกว่า 56 ปี, $P = 0.01$ ตามลำดับ) ในผู้ป่วย
คอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม การมีระดับ Total LDL-c burden มากกว่าหรือเท่ากับ 11,520 มก./ดล. จะมีความสัมพันธ์กับระดับ
แคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจที่มากกว่า 0 AU (OR 10.86, $P = 0.041$)

สรุป ผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมมีภาวะหลอดเลือดหัวใจแข็งชนิดไม่แสดงอาการมากกว่าผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูง
ที่ไม่ได้เกิดจากพันธุกรรม โดยแสดงให้เห็นจากระดับแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจ และลิ้นหัวใจเอออร์ติกที่มากกว่า อีกทั้งยังพบว่า
อายุ, เบาหวาน และการวินิจฉัยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมสัมพันธ์กับระดับแคลเซียมที่หลอดเลือดหัวใจมากกว่า 0 AU ผู้ป่วย
คอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมที่มีระดับ Total LDL-c burden ที่มีค่าตั้งแต่ 11,520 มก./ดล. ขึ้นไป มีความสัมพันธ์กับระดับแคลเซียม
บริเวณหลอดเลือดหัวใจที่มากกว่า 0 AU อย่างมีนัยสำคัญ

สาขาวิชา อายุรศาสตร์

ปีการศึกษา 2563

ลายมือชื่อ นิสิต

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม

6270045530 : MAJOR MEDICINE

KEYWORD: familial hypercholesterolemia, subclinical atherosclerosis, coronary artery calcification

Nitipat Sandusadee : ASSESSMENT OF SUBCLINICAL ATHEROSCLEROSIS DEMONSTRATED BY CORONARY ARTERY CALCIFICATION IN FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA PATIENTS COMPARED WITH NON-FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA PATIENTS. Advisor: Prof. WEERAPAN KHOVIDHUNKIT, M.D. Co-advisor: Assoc. Prof. MONRAVEE TUMKOSIT, M.D., Asst. Prof. Pairoj Chattranukulchai, M.D.

Objective: To evaluate coronary artery calcium score among familial hypercholesterolemia (FH) patients and patients with high LDL-c levels not fulfilling the criteria for FH.

Methods: FH patients and age- and sex-matched patients with high LDL-c levels not fulfilling the criteria for FH (non-FH group) underwent computed tomography for coronary artery calcium score evaluation between August 2020 and December 2020 at King Chulalongkorn Memorial Hospital. FH patients were diagnosed by Dutch Lipid Clinic Network score ≥ 6 points (probable or definite FH). The non-FH group had LDL-c level ≥ 130 mg/dl with Dutch Lipid Clinic Network score < 6 points.

Results: 36 FH patients and 35 non-FH patients were enrolled. At baseline, FH participants had significantly greater current LDL-c level, pretreatment LDL-c level, total LDL-c burden, and longer duration of treatment. FH participants had a significantly higher CAC score than that of non-FH participants (25.3 AU (0-210.2 AU) vs 0 AU (0-37.6 AU), $P = 0.01$) with a higher proportion of patients who had a CAC score > 0 AU (69.4% vs 42.9%, $P = 0.02$). In addition, the FH group also had a greater proportion of subjects who had an aortic valve calcium (AoVC) score > 0 AU (19.4% vs 0%, $P = 0.02$) and had a higher Achilles tendon thickness than that of the non-FH subjects (6.2 mm (5.00-9.03 mm) vs 5.1 mm (4.53-5.65 mm), $P = 0.001$). The CAC score of all participants was strongly correlated with age, total LDL-c burden, Achilles tendon thickness and a Thai CV risk score ($R = 0.53, 0.51, 0.34$ and 0.53 respectively, $P < 0.01$). Diabetes, FH status and age were significantly associated with CAC > 0 AU (OR 18.5, $P = 0.02$, OR 7.94, $P < 0.01$ and OR 7.26 for age 49-56 years, OR 14.95 for age > 56 years, $P = 0.01$, respectively). In FH patients, total LDL-c burden $\geq 11,520$ mg-year/dl was significantly associated with CAC > 0 (OR 10.86, $P = 0.041$).

Conclusion: Asymptomatic FH patients exhibited greater subclinical atherosclerosis than that of non-FH patients demonstrated by higher CAC and AoVC scores. Age was the most correlated factor with the CAC score. Age, diabetes, and FH status were associated with the greater CAC score in all patients. Total LDL-c burden $\geq 11,520$ mg-year/dl was associated with CAC > 0 AU in FH patients. These findings may be useful in tailoring treatment based on an individual risk of a particular subject.

Field of Study: Medicine

Academic Year: 2020

Student's Signature

Advisor's Signature

Co-advisor's Signature

Co-advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยฉบับนี้สามารถสำเร็จลุล่วงได้เนื่องจากความเมตตากรุณา และความช่วยเหลือเป็นอย่างดีจาก ศาสตราจารย์ นายแพทย์วีรพันธุ์ ไชวิฑูรกิจ, รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงมนตร์วิฑูมโฆสิต และผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ไพโรจน์ ฉัตรานุกูลชัย ซึ่งเป็นอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก และอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วมที่ได้เสียสละเวลาในการให้คำปรึกษาอย่างดีเสมอมา ซึ่งผู้วิจัยกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงไว้ ณ โอกาสนี้

ขอบพระคุณเจ้าหน้าที่หน่วยต่อมไร้ท่อ และเมตตะบอลิสม และเจ้าหน้าที่รังสีโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่ให้ความร่วมมือในการเก็บข้อมูล เก็บตัวอย่างเลือด และขอบพระคุณผู้ป่วย และผู้ดูแลทุกท่านที่เสียสละเวลาอันมีค่าในการเข้าร่วมโครงการนี้

ผู้วิจัยรู้สึกซาบซึ้งในความกรุณาของทุกท่านที่กล่าวมา ตลอดจนผู้ที่ไม่ได้กล่าวนามในที่นี้ซึ่งมีส่วนให้งานวิจัยสำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

สุดท้ายนี้ กราบขอบพระคุณบิดา มารดา และภรรยาที่ให้ความช่วยเหลือและเป็นกำลังใจตลอดมา

นิธิพัฒน์ สันดุษฎี

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สารบัญ

	หน้า
.....ค	ค
บทคัดย่อภาษาไทย	ค
.....ง	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	ง
กิตติกรรมประกาศ.....	จ
สารบัญ	ฉ
สารบัญตาราง.....	ช
สารบัญรูปภาพ	ฌ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย.....	1
1.2 คำถามของการวิจัย.....	2
1.3 วัตถุประสงค์งานวิจัย	3
1.4 สมมติฐาน.....	3
1.5 ข้อตกลงเบื้องต้น.....	3
1.6 กรอบแนวความคิดวิจัย	3
1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย.....	4
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	8
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	12
3.1 รูปแบบการวิจัย	12
3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย.....	12
3.3 ขนาดตัวอย่าง.....	14

3.4 ขั้นตอนการทำวิจัย	14
3.5 การรวบรวมข้อมูล.....	18
3.6 ข้อจำกัดในการวิจัย.....	18
3.7 การเปิดเผยข้อมูลแสดงตัวตนของผู้ป่วย	18
บทที่ 4 ผลการวิเคราะห์ข้อมูล	19
4.1 ประชากรที่นำมาศึกษา	19
4.2 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย	19
4.3 ผลเปรียบเทียบปัจจัยที่ศึกษา.....	20
บทที่ 5 อภิปรายผล สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ	28
5.1 อภิปรายผล	28
5.2 สรุปผล.....	31
5.3 ข้อดีของการศึกษานี้.....	31
5.4 ข้อด้อยของการศึกษานี้.....	32
5.5 ข้อเสนอแนะ.....	32
บรรณานุกรม.....	34
ประวัติผู้เขียน.....	42



สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะคอเลสเทอรอลสูงทางพันธุกรรม.....	4
ตารางที่ 2 ข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วย.....	19
ตารางที่ 3 ระดับแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจ และลิ้นหัวใจเอออร์ติกในผู้ป่วยคอเลสเทอรอลสูงทางพันธุกรรม และผู้ป่วยคอเลสเทอรอลสูงที่ไม่ได้เกิดจากพันธุกรรม	20
ตารางที่ 4 Spearman correlation coefficient ของผู้ป่วยคอเลสเทอรอลสูงทางพันธุกรรม และผู้ป่วยคอเลสเทอรอลสูงที่ไม่ได้เกิดจากพันธุกรรม	22
ตารางที่ 5 Spearman correlation coefficient ของผู้ป่วยกลุ่มคอเลสเทอรอลสูงทางพันธุกรรม	22
ตารางที่ 6 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับระดับแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจมากกว่า 0 AU ในผู้ป่วยคอเลสเทอรอลสูงทางพันธุกรรม และคอเลสเทอรอลสูงที่ไม่ได้เกิดจากพันธุกรรม	24
ตารางที่ 7 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับระดับแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจที่มากกว่า 0 ในผู้ป่วยคอเลสเทอรอลสูงทางพันธุกรรม	27

สารบัญรูปภาพ

	หน้า
รูปที่ 1 กรอบแนวความคิดวิจัย	3
รูปที่ 2 แคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจ	5
รูปที่ 3 แคลเซียมบริเวณลิ้นหัวใจเอออร์ติก	6
รูปที่ 4 การวัดความหนาของ Achilles tendon ใน Sagittal view.....	7
รูปที่ 5 ขั้นตอนการทำวิจัย.....	17
รูปที่ 6 การกระจายตัวของกลุ่มตัวอย่างตามระดับแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจ	22
รูปที่ 7 ความสัมพันธ์ระหว่างอายุ และระดับแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจในผู้ป่วย คอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม	23
รูปที่ 8 ความเสี่ยงในการมีแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจมากกว่า 0 AU แบ่งตามอายุ เบาหวาน และภาวะคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม	25
รูปที่ 9 ROC curve ของ Total LDL-c burden และ Achilles tendon thickness ในการแยก ผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมที่มีแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจมากกว่า 0 AU.....	26
รูปที่ 10 ความเสี่ยงในการมีแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจมากกว่า 0 AU แบ่งตาม Total LDL-c burden และความหนาของเอ็นร้อยหวายในผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม	27

บทที่ 1 บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

โรคคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมที่เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนเพียงอัลลีลเดียว (Heterozygous familial hypercholesterolemia) พบได้ประมาณร้อยละ 0.2-0.4 ของประชากร (1-3) ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบยีนเด่นบนออโตโซม (Autosomal dominant) (4) ซึ่งเกิดจากความผิดปกติได้จากหลายยีนที่ทำหน้าที่สร้างโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมระดับคอเลสเตอรอล เช่น Low-density lipoprotein receptor (LDLR), Apolipoprotein B (APOB) และ Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) ซึ่งพบประมาณมากกว่าร้อยละ 90, ร้อยละ 5 และ 1 ตามลำดับ (3)

เกณฑ์การวินิจฉัยโรคคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมนั้นมีหลายเกณฑ์การวินิจฉัย โดยเกณฑ์การวินิจฉัยที่นิยมใช้ในปัจจุบันได้แก่

1. Dutch Lipid Clinic Network (5)
2. Simon Broome criteria (6)
3. MEDPED criteria (Make Early Diagnosis to Prevent Early Death) (7)

โดยเกณฑ์ Dutch Lipid Clinic Network มีความแม่นยำในการวินิจฉัยภาวะคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมมากกว่าอีก 2 เกณฑ์การวินิจฉัยด้วย Area under receiver operating characteristic curve เท่ากับ 0.73 เปรียบเทียบกับ 0.69 และ 0.62 ของเกณฑ์ Simon Broome criteria และ MEDPED criteria ตามลำดับ (8) ผู้ป่วยโรคคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมมีความเสี่ยงที่จะเกิดโรคหัวใจ และหลอดเลือด (Atherosclerotic cardiovascular disease) ในอนาคตสูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้เป็นโรคคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมถึง 3-13 เท่า (9-11) โดยพบว่ามีสัดส่วนของโรคหลอดเลือดหัวใจ (Cardiovascular disease) สูงกว่าโรคหลอดเลือดสมอง (Cerebrovascular disease) และหลอดเลือดแดงส่วนปลาย (Peripheral arterial disease) ถึง 3.6 เท่า (10) จะเห็นได้ว่าโรคคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมเป็นโรคที่มี

ความสำคัญ เนื่องจากเป็นโรคที่มักไม่มีอาการในช่วงแรก แต่สามารถทำให้เกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ตั้งแต่อายุไม่มาก (12)

ในปัจจุบันได้มีการนำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (Computed tomography scan) มาตรวจวัดระดับแคลเซียมที่สะสมบริเวณหลอดเลือดหัวใจ (Coronary artery calcium score) ในผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูง เพื่อบ่งชี้ถึงความเสี่ยงที่จะเกิดโรคหัวใจ และหลอดเลือดในอนาคต (13) และนำค่าที่ได้มาใช้ในการพิจารณาเริ่มยาลดไขมัน (14) อย่างไรก็ตามยังไม่มีคำแนะนำเกี่ยวกับการนำค่าระดับแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจมาใช้ในผู้ป่วยโรคคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม ร่วมกับยังไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างระดับแคลเซียมที่หลอดเลือดหัวใจ และโรคคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมมากนัก อีกทั้งผลการศึกษาในหลายการศึกษา (13, 15-20) ยังให้ผลที่ขัดแย้งกันเกี่ยวกับระดับแอลดีแอลคอเลสเตอรอล (LDL-c) และระดับแคลเซียมในหลอดเลือดหัวใจในผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม นอกจากนี้ยังไม่เคยมีการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจ และโรคคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมในประเทศไทย จึงเป็นที่มาของการศึกษาเพื่อหาความสัมพันธ์ของระดับแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจ และโรคคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมนี้

1.2 คำถามของการวิจัย

คำถามหลัก (PRIMARY RESEARCH QUESTION)

ระดับแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจ ระหว่างผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม กับผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงที่ไม่ได้เกิดจากพันธุกรรมแตกต่างกันหรือไม่

คำถามรอง (SECONDARY RESEARCH QUESTION)

1. ระดับแคลเซียมบริเวณลิ้นหัวใจเอออร์ติก ระหว่างผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม กับผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงที่ไม่ได้เกิดจากพันธุกรรมแตกต่างกันหรือไม่
2. ปัจจัยต่างๆ ในผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม ได้แก่ อายุ, เพศ, น้ำหนัก, ระยะเวลาที่วินิจฉัยโรคคอเลสเตอรอลสูง, ระดับไขมันแอลดีแอลคอเลสเตอรอล, Total low-density lipoprotein cholesterol (LDL-c) burden, การสะสมของไขมันบริเวณเอ็นร้อยหวาย, ประวัติการได้รับยาลดระดับไขมัน และแคลเซียมบริเวณลิ้นหัวใจเอออร์ติก มีความสัมพันธ์กับระดับแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจหรือไม่

1.3 วัตถุประสงค์งานวิจัย

เพื่อเปรียบเทียบภาวะหลอดเลือดแข็งชนิดไม่แสดงอาการในผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม และผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงที่ไม่ได้เกิดจากพันธุกรรม โดยการวัดระดับแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจโดยการทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์

1.4 สมมติฐาน

Null hypothesis:

ระดับแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจใน ผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม ไม่แตกต่างจากผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงที่ไม่ได้เกิดจากพันธุกรรม

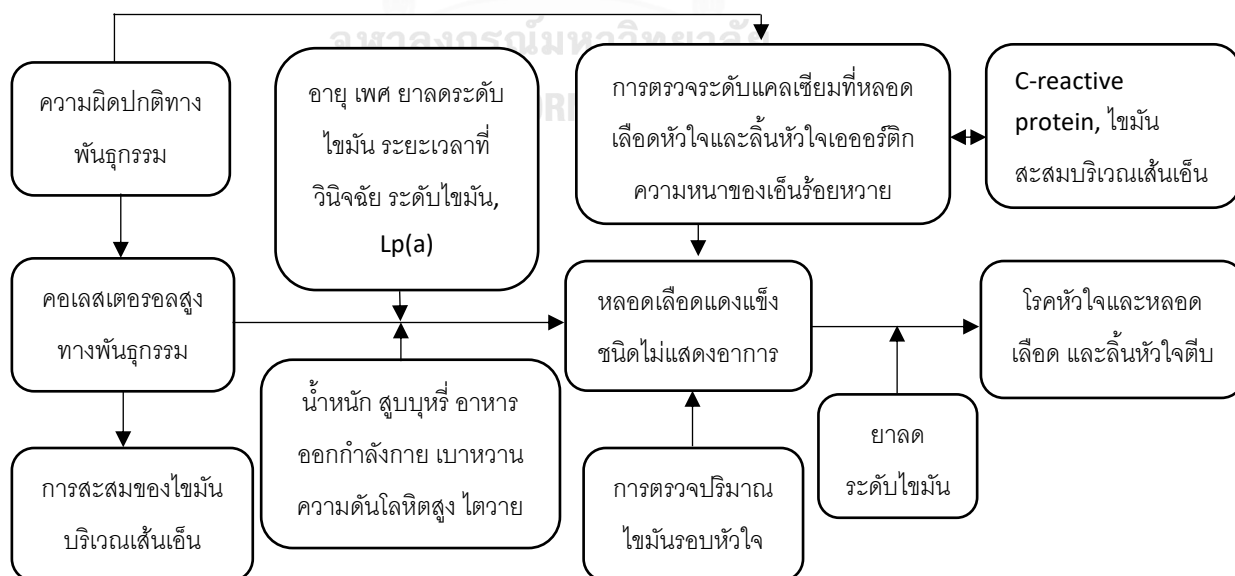
Alternative hypothesis:

ระดับแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจใน ผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม แตกต่างจากผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงที่ไม่ได้เกิดจากพันธุกรรม

1.5 ข้อตกลงเบื้องต้น

ข้อมูลทางคลินิกของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้จากการสัมภาษณ์ ตรวจร่างกาย ตรวจทางห้องปฏิบัติการ และตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ ณ วันที่ทำการเก็บข้อมูล เป็นข้อมูลที่น่ามาใช้ในการวิเคราะห์

1.6 กรอบแนวความคิดวิจัย



รูปที่ 1 กรอบแนวความคิดวิจัย

1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย

1. The Dutch Lipid Clinic Network (21)

ผู้ป่วยในกลุ่มคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมต้องได้รับการวินิจฉัยเป็น Probable หรือ Definite familial hypercholesterolemia ซึ่งมีคะแนนมากกว่า 6 คะแนน ตามเกณฑ์การวินิจฉัยของ The Dutch Lipid Clinic Network

Criteria	Score
Family History	
First-degree relative with premature coronary and/or vascular disease (men < 55 years, women < 60 years), OR First-degree relative with known LDL-cholesterol > 95th percentile for age and sex	1
First-degree relative with tendon xanthomata and/or arcus cornealis, OR Children aged < 18 years with known LDL-cholesterol > 95th percentile for age and sex	2
Clinical History	
Patient with premature coronary artery disease (age as above)	2
Patient with premature cerebral or peripheral vascular disease (age as above)	1
Physical Examination	
Tendon Xanthomas	6
Arcus cornealis at age < 45 years	4
LDL Cholesterol (mmol/L) (mg/dL)	
LDL-C > 8.5 (330)	8
LDL-C 6.5 - 8.4 (250 - 329)	5
LDL-C 5.0 - 6.4 (190 - 249)	3
LDL-C 4.0 - 4.9 (155 - 189)	1
DNA Analysis – functional mutation LDLR, APOB and PCSK9	8

ตารางที่ 1 เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม

วินิจฉัย

คะแนนรวม

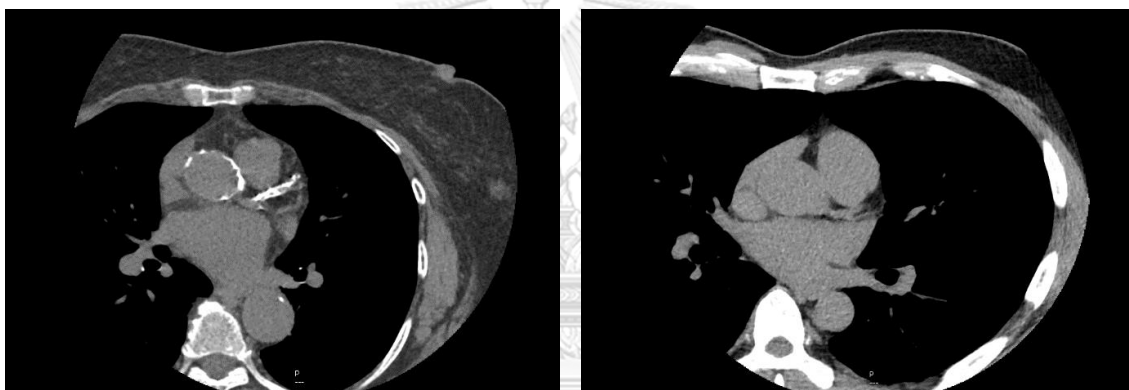
Definite Familial Hypercholesterolemia

>8

Probable Familial Hypercholesterolemia	6-8
Possible Familial Hypercholesterolemia	3-5
Unlikely Familial Hypercholesterolemia	<3

2. การวัดระดับแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจ (22)

การวัดระดับแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจ คำนวณจากภาพตัดขวางจากเอกซเรย์คอมพิวเตอร์รุ่น Revolution™ CT 256 detector rows, 512 slices ชนิดไม่ใช้สารทึบรังสี โดยใช้คลื่นไฟฟ้าหัวใจเป็นตัวกำหนด (EKG-Triggered) โดยวัดระดับแคลเซียมด้วยวิธีของ Agatston และคณะ (22) โดยค่าที่ได้จะออกมาเป็นหน่วย Agatston unit

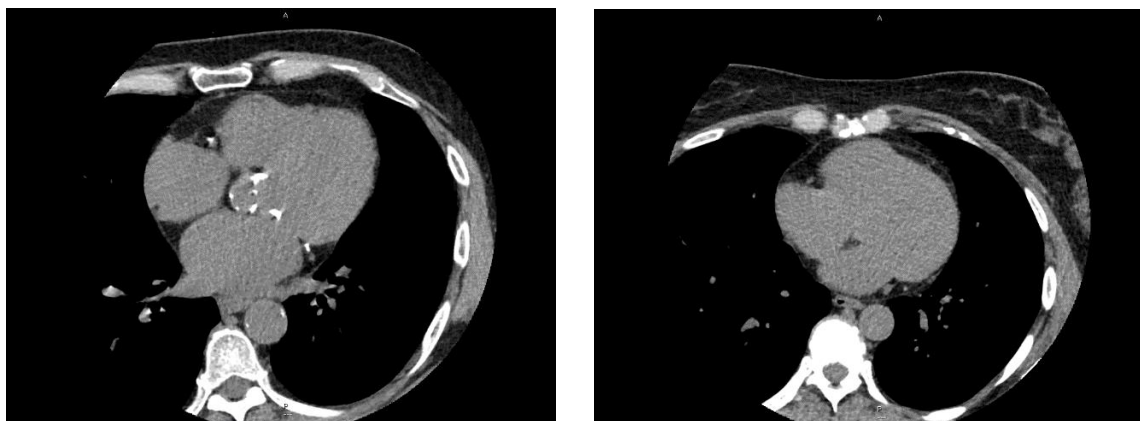


รูปที่ 2 แคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจ และหลอดเลือดเอออร์ตา (ซ้าย) และหลอดเลือดหัวใจที่ไม่มีแคลเซียม (ขวา)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

3. การวัดระดับแคลเซียมบริเวณลิ้นหัวใจเอออร์ติก (23)

การวัดระดับแคลเซียมบริเวณลิ้นหัวใจเอออร์ติก คำนวณจากภาพตัดขวางจากเอกซเรย์คอมพิวเตอร์รุ่น Revolution™ CT 256 detector rows, 512 slices ชนิดไม่ใช้สารทึบรังสี โดยใช้คลื่นไฟฟ้าหัวใจเป็นตัวกำหนด (EKG-Triggered) โดยวัดระดับแคลเซียมด้วยวิธีของ Agatston และคณะ (22) โดยค่าที่ได้จะออกมาเป็นหน่วย Agatston unit



รูปที่ 3 แคลเซียมบริเวณลิ้นหัวใจเอออร์ติก และหลอดเลือดหัวใจ (ซ้าย) และลิ้นหัวใจเอออร์ติกปกติที่ไม่มีแคลเซียม (ขวา)

4. แอลดีแอลคอเลสเตอรอลสะสม (Total LDL-c burden) (24)

Total LDL-c burden = ระดับ LDL-c เมื่อแรกเริ่มวินิจฉัยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม x อายุที่เริ่มวินิจฉัยโรคคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม + ผลรวมของค่าเฉลี่ยของ LDL-c ใน 1 ปี ทุกปี โดยค่าที่ได้จะออกมาเป็น มิลลิกรัม-ปี/เดซิลิตร (38)

5. นิยามของคอเลสเตอรอลในเลือดสูง

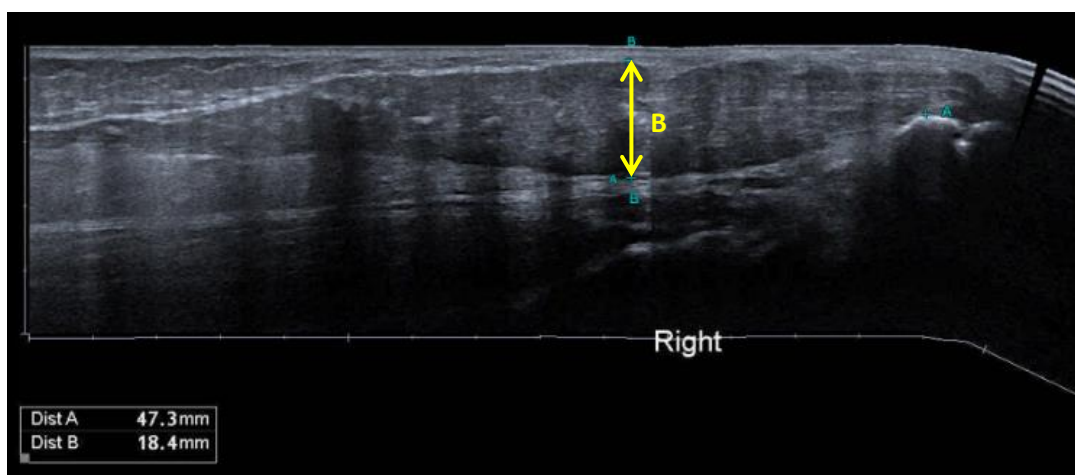
ในการศึกษานี้ นิยามผู้ป่วยมีระดับไขมันในเลือดสูงเมื่อมีระดับคอเลสเตอรอลมากกว่า 200 มิลลิกรัม/เดซิลิตร หรือแอลดีแอลคอเลสเตอรอลมากกว่าหรือเท่ากับ 130 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (25)

6. ความหนาของเอ็นร้อยหวาย

การตรวจร่างกายที่พบเอ็นร้อยหวายหนา หมายถึงประวัติการตรวจร่างกายในอดีตที่มีการบันทึกในเวชระเบียน โดยหากเคยตรวจพบเอ็นร้อยหวายหนาผิดปกติในอดีต แต่ปัจจุบันตรวจไม่พบเอ็นร้อยหวายหนาแล้ว จะถูกบันทึกในแบบบันทึกข้อมูลว่ามีเอ็นร้อยหวายหนา

การวัดความหนาเอ็นร้อยหวายโดยอัลตราซาวด์ทำโดยรังสีแพทย์ที่ไม่ทราบวินิจฉัยของผู้ป่วย ด้วยเครื่องอัลตราซาวด์ Canon Aplio i800 และ 14L5 PLT-1005BT transducer (frequency 10.0 MHz, frequency range 3.8-10.0 MHz) โดยผู้ป่วยอยู่ในท่านอนคว่ำ และขอข้อเท้า 90

องศา วัดความหนาของเอ็นร้อยหวายแต่ละข้างในตำแหน่งที่หนาที่สุดใน sagittal view โดยค่าเอ็นร้อยหวายที่รายงานในงานวิจัยนี้ ใช้เป็นค่าเฉลี่ยความหนาของเอ็นร้อยหวายระหว่าง 2 ข้าง



รูปที่ 4 การวัดความหนาของ Achilles tendon ใน Sagittal view โดยวัดในตำแหน่งที่หนาที่สุด ตัวอย่างในรูปเป็นการวัดความหนาของเอ็นร้อยหวายข้างขวา โดยวัดได้เท่ากับ 18.4 มม.(B) ซึ่งตำแหน่งที่วัดอยู่เหนือจาก Calcaneal insertion 47.3 มม.

7. Thai cardiovascular risk score (Thai CV risk score)

โปรแกรมที่ประเมินความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจ และหลอดเลือด ในประชากรไทยอายุ 35-70 ปีที่ยังไม่มีโรคหัวใจและหลอดเลือด โดยแสดงผลเป็นความเสี่ยงต่ออัตราการเสียชีวิต หรือเจ็บป่วยจากโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ หรือหลอดเลือดสมองตีบในระยะเวลา 10 ปีข้างหน้า โดยปัจจัยที่ใช้ในการคำนวณได้แก่ เพศ อายุ ความดันโลหิต ระดับไขมันในวันที่เข้าร่วมวิจัย เบาหวาน การสูบบุหรี่ รอยโรค และส่วนสูง (26)

บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ระดับแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจและระดับคอเลสเตอรอล

ในช่วง 10 ปีที่ผ่านมา มีการนำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หลอดเลือดหัวใจชนิดใช้สารทึบรังสี (Coronary computed tomography angiography) มาใช้ในผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมเพื่อประเมินภาวะหลอดเลือดแดงแข็งชนิดไม่มีอาการ (Subclinical atherosclerosis) ซึ่งสามารถคาดการณ์ความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจ และหลอดเลือดในอนาคต การทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หลอดเลือดหัวใจชนิดใช้สารทึบรังสี จะทำให้เห็นตำแหน่งของหลอดเลือดที่ตีบ (Segment involvement score) ขนาดของการตีบของหลอดเลือด (Segment stenosis score) และระดับแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจ (Coronary calcium score) (27) อย่างไรก็ตาม พบว่าการทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หลอดเลือดหัวใจชนิดใช้สารทึบรังสี ไม่ได้ให้ข้อมูลที่ใช้ในการประเมินความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจ และหลอดเลือดได้ดีกว่าการทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หลอดเลือดหัวใจชนิดไม่ใช้สารทึบรังสีเพื่อประเมินเพียงแค่อัตราเสี่ยงหลอดเลือดหัวใจ (27) ในประชากรทั่วไปที่ไม่เคยมีประวัติโรคหัวใจ และหลอดเลือด และไม่ได้เป็นเบาหวาน ค่าแคลเซียมที่หลอดเลือดหัวใจที่เท่ากับ 0 Agatston unit จะมีอัตราการเกิดโรคหัวใจ และหลอดเลือดต่อปี อยู่ที่ร้อยละ 0.4, ในขณะที่ค่าแคลเซียมที่มี 1-100 Agatston unit และมากกว่า 100 Agatston unit มีอัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดต่อปีอยู่ที่ร้อยละ 0.8 และ 2.4 ตามลำดับ (28, 29) ซึ่งการศึกษาจาก Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) พบว่าระดับแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจในกลุ่มผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคหัวใจ และหลอดเลือดในอนาคตอย่างมีนัยสำคัญ เช่นเดียวกับผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นโรคคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม (13)

จากการศึกษา Meta-analysis ที่ศึกษาระดับแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจในผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมที่ได้รับการยืนยันโดยการตรวจพันธุกรรมทั้งหมด 1,176 ราย อายุเฉลี่ย 47 ปี พบว่าร้อยละ 45 ของผู้ป่วยมีระดับแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจเท่ากับ 0 AU (30) โดยพบว่าผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมที่มีระดับแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจ 0, 1-100 และมากกว่า 100 AU จะมีอัตราการเกิดโรคหัวใจ และหลอดเลือด 0, 26.4 และ 44.1 ครั้งต่อปีต่อผู้ป่วย 1,000 ราย (31)

การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับคอเลสเตอรอล และระดับแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจ พบว่ามีหลายการศึกษาที่ให้ผลขัดแย้งกัน ในการศึกษาของ ten Kate G-JR et al., Galaska R, et al., Hoffmann, et al และ Miname MH, et al (17, 18, 32, 33) พบว่าระดับ Total cholesterol และ LDL-c ในผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมมีความสัมพันธ์กับระดับแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจ และลิ้นหัวใจเอออร์ติคอย่างมีนัยสำคัญ อีกทั้งการศึกษาของ Alrasadi K, et al., Pérez de Isla L, et al. และ Gallo A, et al. (15, 19, 20) พบว่าระดับคอเลสเตอรอลสะสม (Total cholesterol burden) มีความสัมพันธ์กับระดับแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจ และลิ้นหัวใจเอออร์ติคอย่างมีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตามในการศึกษาของ Budoff MJ, et al., Alrasadi K, et al. และ Awan Z, et al. (15, 16, 34) พบว่าระดับคอเลสเตอรอลไม่มีความสัมพันธ์กับระดับแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจ และลิ้นหัวใจเอออร์ติค

ระดับแคลเซียมบริเวณลิ้นหัวใจเอออร์ติค (Aortic valve calcification)

การเกิดแคลเซียมเกาะบริเวณลิ้นหัวใจเอออร์ติคเป็นโรคที่พบได้บ่อยถึงร้อยละ 25 ในผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 65 ปี (35) โดยผู้ป่วยที่แคลเซียมเกาะบริเวณลิ้นหัวใจเอออร์ติค จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจถึง 50% (36) การตรวจวัดค่าแคลเซียมบริเวณลิ้นหัวใจเอออร์ติคสามารถทำได้โดยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ชนิดไม่ใช้สารทึบรังสี จากการศึกษา MESA study ในประชากรที่ไม่เคยมีประวัติโรคหัวใจ และหลอดเลือด พบว่าผู้ที่มีระดับแคลเซียมบริเวณลิ้นหัวใจเอออร์ติคที่มากกว่า 0 Agatston unit จะเพิ่มอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจ และหลอดเลือด ถึง 2.51 เท่า เมื่อเทียบกับกลุ่มที่มีค่าแคลเซียมที่ลิ้นหัวใจเอออร์ติคเท่ากับ 0 Agatston unit (37) นอกจากนี้การมีแคลเซียมบริเวณลิ้นหัวใจเอออร์ติค จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดลิ้นหัวใจเอออร์ติคตีบ (Aortic stenosis) ซึ่งมีความสัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี และนำไปสู่การผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจในที่สุด (38)

ความชุกของผู้ที่มีระดับค่าแคลเซียมบริเวณลิ้นหัวใจเอออร์ติคที่มากกว่า 0 Agatston unit ในกลุ่มผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมอยู่ที่ร้อยละ 41 ในขณะที่ผู้ที่มีคอเลสเตอรอลสูงที่ไม่ได้เกิดจากพันธุกรรม มีความชุกอยู่ที่ร้อยละ 21 โดยที่ค่าเฉลี่ยระดับแคลเซียมบริเวณลิ้นหัวใจเอออร์ติคในกลุ่มคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมอยู่ที่ 51 Agatston unit ในขณะที่กลุ่มที่มีคอเลสเตอรอลสูงที่ไม่ได้เกิดจากพันธุกรรมอยู่ที่ 21 Agatston unit นอกจากนี้ยังพบว่าปัจจัยที่มี

ผลต่อระดับแคลเซียมที่ลิ้นหัวใจเอออร์ติกได้แก่ อายุ ระดับแอลดีแอลคอเลสเตอรอลสูงสุดก่อนเริ่มการรักษาด้วยยาลดระดับไขมัน ระดับแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจ และระดับความดันโลหิต (32)

มีการศึกษาที่พบว่าความชุกของการตรวจพบแคลเซียมบริเวณลิ้นหัวใจเอออร์ติกมีความสัมพันธ์กับระดับแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจอย่างมีนัยสำคัญ โดยพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงระดับแคลเซียม อยู่ในช่วง 0, 1-99, 100-399 และมากกว่า 400 Agatston unit นั้น จะมีความชุกของการตรวจพบแคลเซียมบริเวณลิ้นหัวใจเอออร์ติกร้อยละ 5, 14, 25 และ 38 ตามลำดับ (39)

การตรวจพบการกลายพันธุ์ของตัวรับแอลดีแอล (Low-density lipoprotein receptor) ในผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม เป็นอีกหนึ่งปัจจัยที่สัมพันธ์กับการมีระดับแคลเซียมบริเวณลิ้นหัวใจเอออร์ติกที่สูงกว่า เมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่พบการกลายพันธุ์ของตัวรับแอลดีแอล โดยพบค่าเฉลี่ยระดับแคลเซียมที่ลิ้นหัวใจเอออร์ติก 12.8 Agatston unit ต่อ 0.94 Agatston unit ตามลำดับ (23) นอกจากนี้ปัจจัยทางด้านพันธุกรรมแล้ว ยังพบว่าระดับไลโปโปรตีนเอ (Lipoprotein(a)) ที่มากกว่า 50 มิลลิกรัม/เดซิลิตร มีความสัมพันธ์กับการเกิดแคลเซียมบริเวณลิ้นหัวใจเอออร์ติกอย่างมีนัยสำคัญ (40)

ปัจจัยอื่น ๆ ที่มีผลต่อการเกิดโรคหัวใจ และหลอดเลือดในผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม

นอกจากแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจ และลิ้นหัวใจเอออร์ติกแล้ว มีการศึกษาที่พบว่ากลุ่มผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมที่ตรวจพบแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดเอออร์ตาส่วนต้น (Aortic Root) จะเพิ่มโอกาสในการเกิดโรคหัวใจ และหลอดเลือด 1.48 เท่า เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่พบแคลเซียมบริเวณดังกล่าว (41)

ปริมาณไขมันรอบหัวใจ (Epicardial fat volume) ซึ่งสามารถวัดได้พร้อมกับการทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์เพื่อดูแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจ ยังมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ โดยพบว่าปริมาณไขมันรอบหัวใจที่เพิ่มขึ้นจากเดิม 2 เท่าจะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจในอนาคตถึง 1.5 เท่า (42) อีกทั้งยังพบว่า การเพิ่มขึ้นของระดับแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจร้อยละ 6.3 จะสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของปริมาณไขมันรอบหัวใจ 1 ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Standard deviation) โดยการเพิ่มขึ้นของระดับแคลเซียมบริเวณ

หลอดเลือดหัวใจต่อ 1 ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของปริมาณไขมันรอบหัวใจจะเพิ่มมากขึ้นในกรณีที่ผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 55 ปี, ระดับแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจอยู่ในช่วง 1-99 Agatston unit และ ดัชนีมวลกายน้อยกว่า 25 กิโลกรัม/เมตร² ทำให้ในปัจจุบันการนำค่าปริมาณไขมันรอบหัวใจมาใช้ในการค้นหาผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดแข็งในระยะเริ่มแรกร่วมกับการใช้ระดับแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจ (Coronary artery calcium score) มากยิ่งขึ้น (43)

ไขมันสะสมบริเวณเอ็นร้อยหวาย (Achilles tendon xanthoma)

มีการศึกษาในประชากรจีนจำนวน 205 คน พบว่าผู้เข้าร่วมวิจัยที่มีระดับ LDL-c ที่น้อยกว่า 130 มก./ดล., 130-160 มก./ดล. และมากกว่า 160 มก./ดล. จะมีค่าเฉลี่ยความหนาของเอ็นร้อยหวายจากการตรวจเอกซเรย์เท่ากับ 6.05 มม., 8.24 มม. และ 9.42 มม. ตามลำดับ ซึ่งแตกต่างกันในแต่ละกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญ และพบว่าระดับ LDL-c มีความสัมพันธ์กับระดับความหนาของเอ็นร้อยหวายอย่างมีนัยสำคัญ ($r=0.346$, $P<0.001$) (44)

จากการศึกษาของ L. C. Mangili et al (45) ที่ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างไขมันสะสมบริเวณเอ็นร้อยหวายกับระดับแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจ พบว่าผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมที่ตรวจร่างกายพบไขมันสะสมบริเวณเอ็นร้อยหวาย จะมีค่าเฉลี่ยของระดับแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจเท่ากับ 26 Agatston unit ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยที่ตรวจไม่พบไขมันสะสมบริเวณเอ็นร้อยหวาย จะมีระดับแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจเท่ากับ 0 Agatston unit ดังนั้นการมีไขมันสะสมบริเวณเอ็นร้อยหวาย จึงมีความสัมพันธ์กับภาวะหลอดเลือดแข็งในผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม

การศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดเลือดหัวใจตีบที่ได้รับการฉีดสีหลอดเลือดหัวใจ พบว่าผู้ป่วยที่มีความหนาของเอ็นร้อยหวายมากกว่า หรือเท่ากับ 9 มม. โดยการตรวจเอกซเรย์ จะพบการตีบของหลอดเลือดหัวใจที่รุนแรง ได้แก่ multivessel disease และ left main disease มากกว่ากลุ่มที่มีเอ็นร้อยหวายหนาน้อยกว่า 9 มม. อย่างมีนัยสำคัญ (46)

บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาชนิด Cross-sectional analytical study

3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย

ประชากร (POPULATION) และตัวอย่าง (SAMPLE)

ประชากรเป้าหมาย (Target population) ผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมที่ไม่เคยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจตีบหรือโรคหลอดเลือดในสมองตีบในประเทศไทย

ประชากรตัวอย่าง (Sample population) ผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม และผู้ป่วยที่มีไขมันในเลือดสูงจากสาเหตุอื่นที่ไม่เคยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจตีบหรือโรคหลอดเลือดในสมองตีบ ที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

1. กลุ่มผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามศึกษา (Inclusion criteria)

ผู้เข้ารับการรักษาที่คลินิกเบาหวาน ไทรอยด์ และฮอร์โมนโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย และบุคลากรในจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยที่มีผลระดับไขมันจากการตรวจสุขภาพประจำปีที่มีระดับไขมันสูงเข้าเกณฑ์การวินิจฉัยโรคคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม (Definite and probable familial hypercholesterolemia) ตามเกณฑ์การวินิจฉัย The Dutch Lipid Clinic Network

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. เคยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ หรือโรคหลอดเลือดในสมองตีบ
2. อายุน้อยกว่า 18 ปี
3. ตั้งครรภ์
4. ไม่สามารถกลั้นหายใจได้ หรือมีข้อห้ามในการทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์
5. ไขมันในเลือดสูงโดยมีสาเหตุ (Secondary cause of hypercholesterolemia) ได้แก่ ภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำ (Hypothyroidism) ภาวะน้ำดีคั่ง (Cholestasis) กลุ่มอาการโปรตีนรั่วในปัสสาวะ (Nephrotic syndrome) กลุ่มอาการที่มีฮอร์โมนคอร์ติซอลสูง (Cushing's syndrome) และการใช้ยาบางชนิด เช่น เบต้า บล็อกเกอร์ (β -

Blockers) ยาขับปัสสาวะกลุ่มไธอะไซด์ (thiazide diuretics) ขนาดสูง สเตียรอยด์ (steroids) ไซโคลสปอริน (cyclosporine) ทาโครลิมีส (tacrolimus) และยายับยั้ง เอนไซม์โปรตีเอส (protease inhibitors)

2. กลุ่มผู้ที่มีไขมันในเลือดสูงจากสาเหตุอื่น

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา (Inclusion criteria)

ผู้เข้ารับการรักษาที่คลินิกเบาหวาน ไทรอยด์ และฮอร์โมนโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย และบุคลากรในจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยที่มีผลระดับไขมันจากการตรวจสุขภาพประจำปีที่มีระดับแอลดีแอลคอเลสเตอรอลมากกว่าหรือเท่ากับ 130 มิลลิกรัม/เดซิลิตร และไม่เข้าเกณฑ์การวินิจฉัยของโรคคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม โดยคัดเลือกผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีช่วงอายุ และเพศใกล้เคียงกันกับกลุ่มผู้ที่มีคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม (Age and sex matched)

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกรับการศึกษา (Exclusion criteria)

1. เคยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจตีบหรือโรคหลอดเลือดในสมองตีบ
2. อายุน้อยกว่า 18 ปี
3. ตั้งครรภ์
4. ไม่สามารถกลั้นหายใจได้ หรือมีข้อห้ามในการทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์
5. ไขมันในเลือดสูงโดยมีสาเหตุ (Secondary cause of hypercholesterolemia) ได้แก่ ภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำ (Hypothyroidism) ภาวะน้ำดีคั่ง (Cholestasis) กลุ่มอาการโปรตีนรั่วในปัสสาวะ (Nephrotic syndrome) กลุ่มอาการที่มีฮอร์โมนคอร์ติซอลสูง (Cushing's syndrome) และการใช้ยาบางชนิด เช่น เบต้า บล็อกเกอร์ (β -Blockers) ยาขับปัสสาวะกลุ่มไธอะไซด์ (thiazide diuretics) ขนาดสูง สเตียรอยด์ (steroids) ไซโคลสปอริน (cyclosporine) ทาโครลิมีส (tacrolimus) และยายับยั้ง เอนไซม์โปรตีเอส (protease inhibitors)

3.3 ขนาดตัวอย่าง

จากการศึกษาของ Zhong-Xuan Ye, et al (47) ได้มีการศึกษาไว้ระดับ Coronary artery calcium score ในผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม มีค่าระดับแคลเซียมที่หลอดเลือดหัวใจเท่ากับ 59.1 ± 19.4 Agatston unit ในขณะที่กลุ่มที่ไม่ได้เป็นโรคคอเลสเตอรอลสูงที่เกิดจากพันธุกรรมมีระดับแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจเท่ากับ 0.5 ± 1.5 Agatston unit

คำนวณขนาดประชากรจากโปรแกรม n4Studies (48)

$$N = 2(Z_{2a} + Z_{2b})^2 \times (SD/\text{mean difference})^2$$

$$\text{Alpha } (\alpha) = 0.05, Z_{2a} (0.975) = 1.96$$

$$\text{Beta } (\beta) = 0.10, Z_{2b} (0.900) = 1.282$$

$$SD = 19.4$$

$$\text{Mean difference} = 15$$

$$N = 2(1.96 + 1.282)^2 \times (19.4/15)^2$$

$$N = 2 \times 10.51 \times 1.67$$

$$N = 35$$

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ขนาดประชากรกลุ่มที่ 1 = 35 คน, ประชากรกลุ่มที่ 2 = 35 คน

3.4 ขั้นตอนการทำวิจัย

- คัดเลือกผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่คลินิกเบาหวาน ไทรอยด์ ฮอร์โมนโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย และจากการตรวจสุขภาพประจำปีของบุคลากรในจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่เข้าเกณฑ์การวินิจฉัยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม กล่าวคือมีคะแนนตามเกณฑ์ของ Dutch Lipid Clinic Network Criteria ตั้งแต่ 6 คะแนนขึ้นไป และผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงที่ไม่ได้เกิดจากพันธุกรรม กล่าวคือมีผล LDL-c เดิมหรือผล LDL-c ล่าสุดที่มากกว่า 130 มก./ดล. โดยไม่พบสาเหตุของไขมันสูงตามเกณฑ์ใน

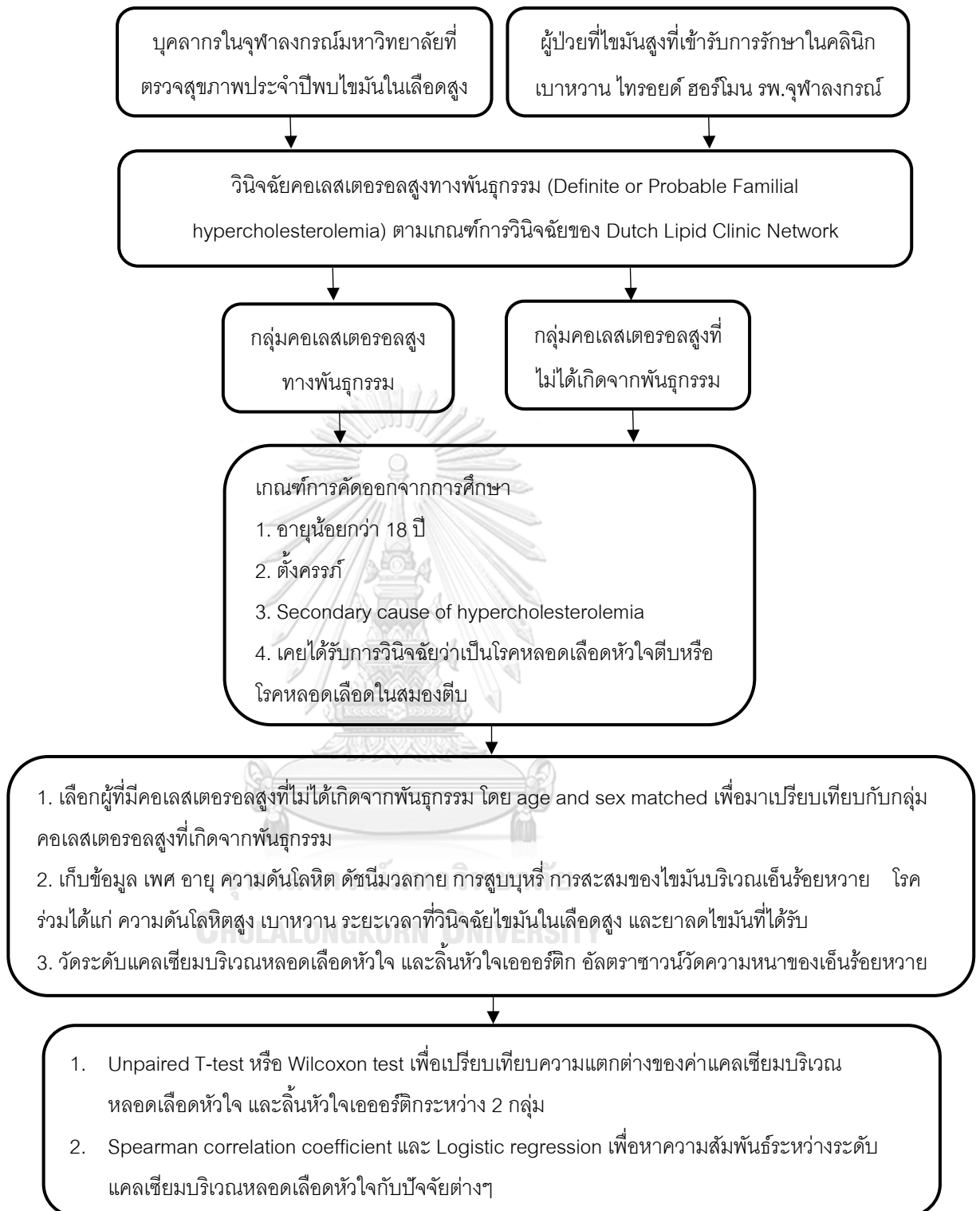
การคัดออกและคะแนน Dutch Lipid Clinic Network Criteria น้อยกว่า 6 คะแนนเป็นกลุ่มเปรียบเทียบ โดยเลือกกลุ่มเปรียบเทียบที่มีอายุ และเพศใกล้เคียงกับกลุ่มที่มีคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม (Age and sex matched)

2. ผู้ทำการศึกษาให้รายละเอียด และวิธีการศึกษา ให้ผู้เข้าร่วมการศึกษาลงชื่อในใบยินยอมเข้าร่วมการศึกษา (informed consent) หากสนใจเข้าร่วมการศึกษา
3. ชักประวัติ ทบทวนเวชระเบียน ตรวจร่างกาย เจาะเลือดเพื่อตรวจระดับไขมันในเลือด โดยผู้ป่วยต้องงดอาหารก่อนมาเจาะเลือดอย่างน้อย 12 ชั่วโมง
4. ผู้เข้าร่วมการศึกษาเข้ารับการทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หัวใจ ทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ด้วยเครื่องรุ่น RevolutionTM CT 256 detector rows, 512 slices ชนิดไม่ใช้สารทึบรังสี และใช้คลื่นไฟฟ้าหัวใจเป็นตัวกำหนด (EKG-Triggered) วิเคราะห์ค่าแคลเซียมด้วยวิธีของ Agatston และคณะ(22) โดยค่าที่ได้จะออกมาเป็นหน่วย Agatston unit อ่านผลโดยรังสีแพทย์ 2 ท่าน โดยรังสีแพทย์รายงานผลโดยไม่ทราบว่าผู้เข้าร่วมการศึกษาได้รับการวินิจฉัยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมหรือไม่
5. บันทึกข้อมูลของผู้ป่วยแต่ละรายลงในแบบบันทึกข้อมูล (case record form)
6. วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรม IBM SPSS Statistics 22
 - เปรียบเทียบลักษณะพื้นฐานผู้ป่วยระหว่างกลุ่มคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม และคอเลสเตอรอลสูงที่ไม่ได้เกิดจากพันธุกรรมด้วย unpaired T-test หรือ Wilcoxon test ขึ้นกับการกระจายตัวของข้อมูล สำหรับ continuous data และใช้ Fisher's exact test สำหรับ categorical data
 - วิเคราะห์ความแตกต่างของระดับแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจ และลิ้นหัวใจเอออร์ติกระหว่างผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม และคอเลสเตอรอลสูงที่ไม่ได้เกิดจากพันธุกรรมด้วย Fisher's exact test
 - วิเคราะห์ความแตกต่างของความหนาแน่นร้อยละระหว่างผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มด้วย Wilcoxon test
 - วิเคราะห์ความสัมพันธ์ (correlation) ด้วย Spearman's correlation coefficient ระหว่างระดับแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจกับปัจจัยต่างๆ เช่น อายุ เพศ BMI

Total LDL-c burden ความหนาของเอ็นร้อยหวาย และ Thai cardiovascular risk score เป็นต้น

- วิเคราะห์หาความสัมพันธ์ (Association) ด้วย Multiple logistic regression analysis ระหว่างระดับแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจกับปัจจัยต่างๆ เช่น อายุ เพศ ดัชนีมวลกาย เบาหวาน ความดันโลหิตสูง ภาวะคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม ความหนาของเอ็นร้อยหวาย การรักษาด้วยยาลดระดับไขมัน เป็นต้น





รูปที่ 5 ขั้นตอนการทำวิจัย

3.5 การรวบรวมข้อมูล

1. ข้อมูลพื้นฐาน ผลการตรวจร่างกาย ถูกรวบรวมในรูปแบบบันทึกข้อมูล
2. บันทึกผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการต่างๆ เช่น ระดับคอเลสเตอรอล, แอลดีแอลคอเลสเตอรอล ในระบบคอมพิวเตอร์ของโรงพยาบาลลงในแบบบันทึกข้อมูล
3. บันทึกผลการตรวจทางรังสี ที่รายงานในระบบคอมพิวเตอร์ของโรงพยาบาลลงในแบบบันทึกข้อมูล

3.6 ข้อจำกัดในการวิจัย

1. การวินิจฉัยโรคคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม ใช้เกณฑ์การวินิจฉัยทางคลินิกเป็นหลัก ไม่ได้ยืนยันการวินิจฉัยด้วยการตรวจพันธุกรรม
2. เป็นการศึกษา ณ จุดเวลาใดเวลาหนึ่ง (Cross sectional study) ไม่ได้มีการตามผู้ป่วยไปจนถึงช่วงที่เกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด
3. ผู้ป่วยที่เข้าร่วมวิจัยบางรายไม่สามารถจำระดับ LDL-c เมื่อแรกวินิจฉัยได้ และไม่สามารถตามผลเลือดได้ ซึ่งมีผลในการคำนวณ Total LDL-c burden แก้ไขโดยการใส่ค่า LDL-c สูงสุดระหว่างที่ตรวจติดตาม มาแทน LDL-c แรกเมื่อวินิจฉัยในการคำนวณ Total LDL-c burden

3.7 การเปิดเผยข้อมูลแสดงตัวตนของผู้ป่วย

ข้อมูลที่แสดงตัวตนของผู้ป่วยจะถูกเก็บไว้เป็นความลับ จะไม่มีการนำข้อมูลที่แสดงตัวตนของผู้ป่วยไปเปิดเผยโดยเด็ดขาด สำหรับการนำข้อมูลไปวิเคราะห์ จะใช้รหัสแทนตัวผู้ป่วยแต่ละราย ในการตีพิมพ์ผลงานการวิจัยหรือนำเสนอผลงานวิชาการจะเสนอในภาพรวมของผลการวิจัย จะไม่มีการนำข้อมูลที่แสดงตัวตนของผู้ป่วยไปเปิดเผยโดยเด็ดขาด หากมีความจำเป็นต้องแสดงข้อมูลที่เป็นตัวตนของผู้ป่วย จะต้องได้รับการยินยอมจากผู้ป่วยเป็นลายลักษณ์อักษรเท่านั้น

บทที่ 4 ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

4.1 ประชากรที่นำมาศึกษา

ผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงที่ไม่เคยมีประวัติโรคหลอดเลือดหัวใจ และหลอดเลือด หรือโรคหลอดเลือดสมองตีบ 71 ราย ถูกคัดเข้าสู่งานวิจัยในช่วงวันที่ 1 สิงหาคม พ.ศ. 2563 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2563 แบ่งเป็นผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม 36 ราย และคอเลสเตอรอลสูงที่ไม่ได้เกิดจากพันธุกรรม 35 ราย

4.2 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

อาสาสมัครทุกรายไม่เคยมีประวัติโรคหัวใจ และหลอดเลือด หรือโรคหลอดเลือดสมองตีบ ผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมมีระดับ LDL-c ก่อนการรักษา, ระดับ LDL-c และ total cholesterol ในวันที่เข้าร่วมวิจัยสูงกว่ากลุ่มควบคุม อีกทั้งมีระดับ Total cholesterol burden และสัดส่วนผู้ป่วยที่ใช้ยาลดระดับไขมันที่มากกว่า และมีระยะเวลาการรักษาที่นานกว่ากลุ่มควบคุม อย่างมีนัยสำคัญ ในขณะที่เพศ อายุ เบาหวาน ความดันโลหิต ดัชนีมวลกาย ระดับ Total cholesterol, HDL-c, Triglyceride วันที่เข้าร่วมการศึกษาไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญในทั้ง 2 กลุ่ม (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย (mean \pm SD)

	FH (n = 36)	Non-FH (n = 35)	p-value
Female, n (%)	22 (61)	21 (60)	>0.99
Age (years)	48.6 \pm 13.4	47.8 \pm 11.5	0.78
Diagnosis duration (years)	14.6 \pm 11.4	4.3 \pm 3.7	<0.001
DLCN score	10.2 \pm 2.6	1.5 \pm 1.4	<0.001
LDL-c at diagnosis (mg/dl)	262 \pm 56	167 \pm 30	<0.001
Currently on statin, n (%)	28 (78)	18 (51)	0.026
Currently on ezetimibe, n (%)	17 (47)	1 (3)	<0.001
Duration of treatment (years)	10.3 \pm 9.1	2.6 \pm 3.6	0.001
DM, n (%)	5 (14)	7 (20)	0.54
HT, n (%)	6 (17)	12 (34)	0.11

Smoking, n (%)	4 (11)	3 (9)	>0.99
BMI (kg/m ²)	25 ± 13	25 ± 22	0.67
SBP (mmHg)	124 ± 14	126 ± 18	0.56
DBP (mmHg)	73 ± 12	75 ± 10	0.42
Xanthoma, n (%)	24 (67)	0 (0)	<0.001
Arcus cornealis, n (%)	22 (61)	0 (0)	<0.001
Total cholesterol (mg/dl)	261 ± 108	208 ± 35	0.01
LDL-c (mg/dl)	191 ± 107	133 ± 34	0.003
HDL-c (mg/dl)	55 ± 13	55 ± 15	0.93
Triglyceride (mg/dl)	115 ± 43	130 ± 92	0.40
Thai ASCVD risk (%)	5.5 ± 7.3	4.8 ± 6.1	0.65
Total LDL-c burden (mg-year/dl)	11,628 ± 3,048	7,380 ± 2,244	<0.001

4.3 ผลเปรียบเทียบปัจจัยที่ศึกษา

ผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมมีระดับแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจสูงกว่าผู้ป่วยกลุ่มคอเลสเตอรอลสูงที่ไม่ได้เกิดจากพันธุกรรม (25.3 AU และ 0 AU, P = 0.01) (ตาราง 3) และมีสัดส่วนผู้ป่วยที่มีระดับแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจสูงกว่า 0 AU มากกว่า (ร้อยละ 69.4 และร้อยละ 42.9, P = 0.02) นอกจากนี้ผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมยังมีสัดส่วนผู้ป่วยที่มีระดับแคลเซียมที่ลิ้นหัวใจเอออร์ติกมากกว่า 0 AU มากกว่า (ร้อยละ 19.4 และร้อยละ 0, P = 0.02) และขนาดเอ็นร้อยหวายที่หนากว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ (6.2 มม. และ 5.1 มม., P = 0.001) (ตารางที่ 3)

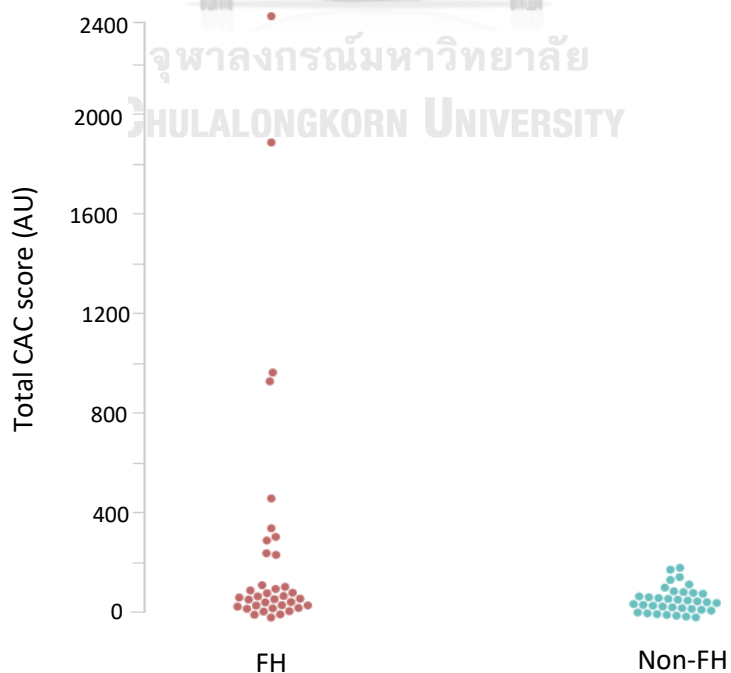
ตารางที่ 3 ระดับแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจ และลิ้นหัวใจเอออร์ติกในผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม และผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงที่ไม่ได้เกิดจากพันธุกรรม

	FH (n = 36)	Non-FH (n = 35)	p-value
Total CAC score (AU)*	25.35 (0-210.2)	0 (0-37.6)	0.01
CAC classification 1, n (%)			0.02

- CAC = 0	11 (30.6%)	20 (57.1%)	
- CAC > 0	25 (69.4%)	15 (42.9%)	
CAC classification 2, n (%)			0.08
- <100	26 (72.2%)	31 (88.6%)	
- 100-400	5 (13.9%)	4 (11.4%)	
- >400	5 (13.9%)	0 (0%)	
AoVC score (AU) of patients with AoVC score >0 AU *	36.4 (28.3-149.6)	-	-
AoVC, n (%)			0.02
- AoVC score = 0	29 (80.6%)	35 (100%)	
- AoVC score > 0	7 (19.4%)	0 (0%)	
Achilles tendon thickness (mm)*, **	6.18 (5.00-9.03)	5.08 (4.53-5.65)	0.001

* แสดงในค่า median \pm IQR

** ขาดข้อมูลจากผู้ป่วย 7 รายในกลุ่มควบคุม



รูปที่ 6 การกระจายตัวของกลุ่มตัวอย่างตามระดับแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจ ผู้ป่วย คอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมมีค่ามัธยฐานของระดับแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจ 25.4 AU (0-210.2) เปรียบเทียบกับ 0 AU (0-37.6) ในกลุ่มคอเลสเตอรอลสูงที่ไม่ได้เกิดจากพันธุกรรม (P = 0.01)

ระดับแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจในผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม และ คอเลสเตอรอลสูงที่ไม่ได้เกิดจากพันธุกรรมมีความสัมพันธ์กับอายุ, Total LDL-c burden, ความหนาของเอ็นร้อยหวาย และ Thai CV risk score (R = 0.53, 0.51, 0.34 และ 0.53 ตามลำดับ) (ตารางที่ 4) โดยหากวิเคราะห์เฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม พบว่าอายุ, Total LDL-c burden และ Thai CV risk score ยังคงมีความสัมพันธ์กับระดับแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจอย่างมีนัยสำคัญ (R = 0.53, 0.48 และ 0.54 ตามลำดับ) (ตารางที่ 5)

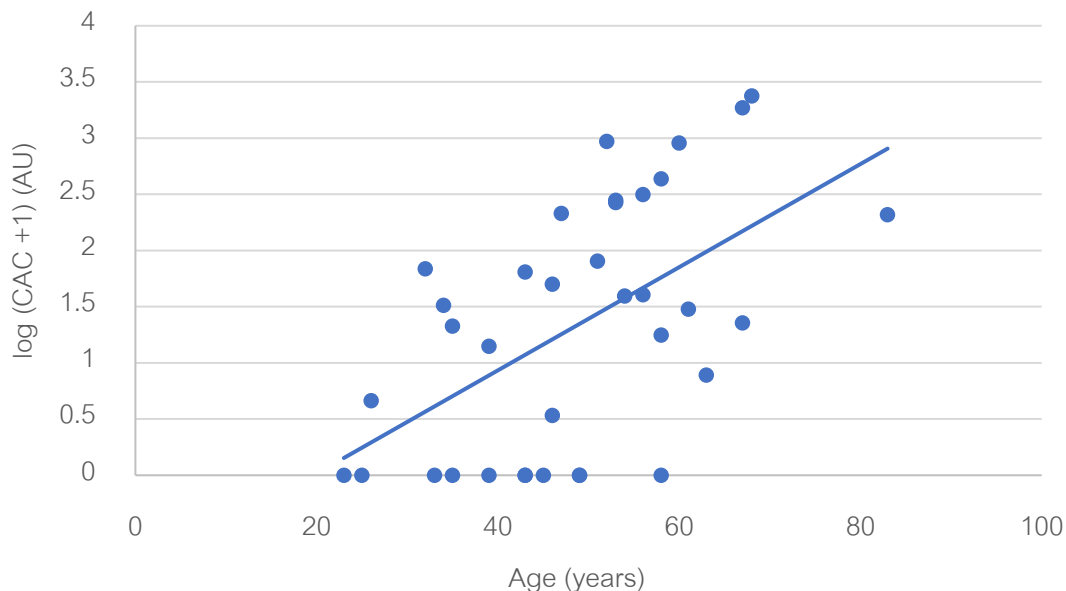
ตารางที่ 4 Spearman correlation coefficient ของผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม และ ผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงที่ไม่ได้เกิดจากพันธุกรรม

Variables	CAC score	
	R	P value
Age	0.533	<0.001
Total LDL-c burden	0.510	<0.001
Achilles tendon thickness (n=64)	0.340	0.006
Thai CV risk score	0.528	<0.001

ตารางที่ 5 Spearman correlation coefficient ของผู้ป่วยกลุ่มคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม

Variables	CAC score	
	R	P value
Age	0.543	<0.001
Total LDL-c burden	0.484	0.003
Achilles tendon thickness	0.272	0.108
Thai CV risk score	0.535	<0.001

Correlation between age and CAC in FH patients



รูปที่ 7 ความสัมพันธ์ระหว่างอายุ และระดับแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจในผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม ($R = 0.54$, $P < 0.001$)

จากการวิเคราะห์ Univariable analysis พบว่าอายุ, Total LDL-c burden, ขนาดของเอ็นร้อยหวาย, เบาหวาน, การใช้ยาลดระดับไขมัน และภาวะคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมสัมพันธ์กับระดับหินปูนบริเวณหลอดเลือดหัวใจที่มากกว่า 0 AU ในผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม และคอเลสเตอรอลสูงที่ไม่ได้เกิดจากพันธุกรรม

อายุ เบาหวาน และภาวะคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมถูกนำเข้ามาวิเคราะห์ใน Multivariable analysis พบว่าเบาหวาน และภาวะคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมสัมพันธ์กับแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจที่มากกว่า 0 AU (OR 18.5, $P = 0.02$ และ OR 7.94, $P < 0.01$ ตามลำดับ) และพบว่าอายุยังคงสัมพันธ์กับระดับแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจที่มากกว่า 0 AU (OR 7.26 สำหรับอายุ 49-56 ปี, OR 14.95 สำหรับอายุมากกว่า 56 ปี, $P = 0.01$) (ตารางที่ 6)

ตารางที่ 6 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับระดับแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจมากกว่า 0 AU ในผู้ป่วย
คอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม และคอเลสเตอรอลสูงที่ไม่ได้เกิดจากพันธุกรรม

	Univariable analysis		Multivariable analysis	
	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value
Age		<0.001		0.01
- <49 y	1 (ref)		1	
- 49-56 y	4.5 (1.39-14.52)		7.26 (1.61-32.81)	
- >56 y	10.5 (2.46-44.78)		14.95 (2.55-87.57)	
DLCN score		0.13		
- 0	1 (ref)			
- 1-5	1.18 (0.27-5.24)			
- 6-8	5.25 (0.7-39.48)			
- > 8	3 (0.67-13.4)			
Total LDL-c burden (mg-year/dl)		<0.001		
- 3,372-6,707	1 (ref)			
- 6,708-9,383	5.83 (1.23 - 27.63)			
- 9,384-11,352	9.33 (1.91 - 45.58)			
- > 11,352	23.33 (4.02 - 135.39)			
Achilles tendon thickness		0.003		
- <4.8 mm	1 (ref)			
- 4.8-7.2 mm	2.83 (0.8 - 10.04)			
- >7.2 mm	15.4 (2.5 - 95.05)			
BMI	1.06 (0.95-30.80)	0.30		
Female	0.58 (0.22 - 1.55)	0.28		
Smoking	1.04 (0.21 - 5.02)	0.96		
Diabetes	11.38 (1.38 - 93.84)	0.02	18.50 (1.54-221.65)	0.02
Hypertension	2.5 (0.78 - 8.01)	0.12		
Statin use	4.86 (1.7 - 13.87)	0.003		

Ezetimibe use	3.63 (1.06 - 12.49)	0.04		
FH vs non-FH	3.03 (1.14 - 8.04)	0.03	7.94 (1.93-32.67)	<0.01

เมื่อนำผลจากผลจากตารางที่ 7 มาวิเคราะห์ตามความเสี่ยงในการมีระดับแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจมากกว่า 0 AU จะพบว่าผู้ป่วยที่มีระดับคอเลสเตอรอลสูงที่อายุมากกว่า 49 ปี และมีภาวะเบาหวาน หรือคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมจะมีความเสี่ยงมากกว่าร้อยละ 75 ที่จะมีความเสี่ยงที่หลอดเลือดหัวใจมากกว่า 0 AU ในขณะที่ผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงที่ไม่ได้เกิดจากพันธุกรรมที่อายุน้อยกว่า 49 ปี และไม่ได้มีภาวะเบาหวานจะมีความเสี่ยงที่จะมีระดับแคลเซียมมากกว่า 0 AU ร้อยละ 0-25 (รูปที่ 8)

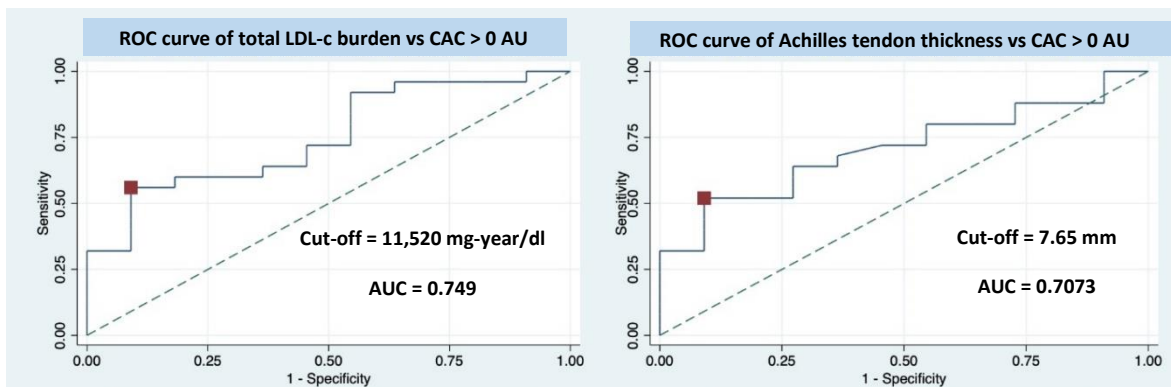
Age	Non-DM		DM	
	Non-FH	FH	Non-FH	FH
<49				
49-56				
≥57				

Probability of CAC score > 0 AU

0-25%
 25-50%
 50-75%
 75-100%

รูปที่ 8 ความเสี่ยงในการมีแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจมากกว่า 0 AU แบ่งตามอายุ เบาหวาน และภาวะคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม

ROC curve แสดงค่า Total LDL-c burden ที่มีค่าตั้งแต่ 11,520 มก.-ปี/ดล.ขึ้นไป และขนาดเอ็นร้อยหวายที่มีความหนาตั้งแต่ 7.65 มม. ขึ้นไป เป็นค่าตัดที่เหมาะสมที่สุดในการแยก ระดับแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจที่เท่ากับ 0 และมากกว่า 0 AU ในผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม โดยมี Area under the curve 0.75 และ 0.71 ตามลำดับ (รูปที่ 9)



รูปที่ 9 ROC curve ของ Total LDL-c burden และ Achilles tendon thickness ในการแยกผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมที่มีแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจมากกว่า 0 AU

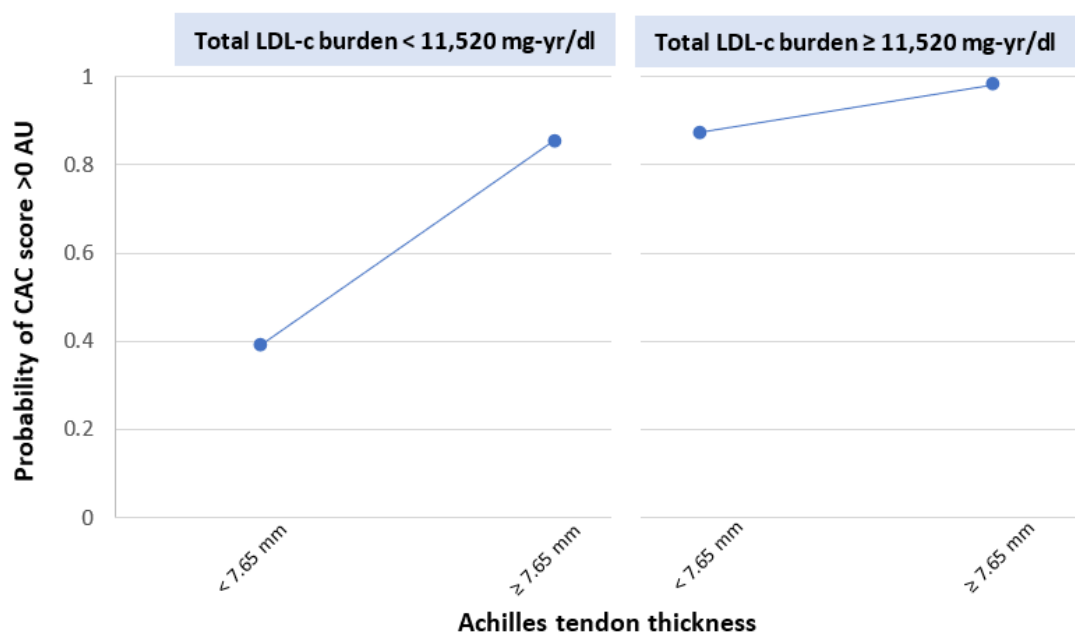
เมื่อวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่าง Total LDL-c burden ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 11,520 มก.-ปี/ดล. และเอ็นร้อยหวายที่หนากว่า 7.65 มม. กับระดับแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจที่มากกว่า 0 AU ในผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม พบว่า Total LDL-c burden ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 11,520 มก.-ปี/ดล. สัมพันธ์กับระดับแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจที่มากกว่า 0 AU อย่างมีนัยสำคัญ (OR 10.86, P = 0.041) ในขณะที่ขนาดเอ็นร้อยหวายที่หนากว่าหรือเท่ากับ 7.65 มม. มีแนวโน้มที่จะสัมพันธ์กับระดับแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจที่มากกว่า 0 AU แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (OR = 9.08 [0.91-90.92], P = 0.06) (ตารางที่ 7)

ผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมที่มี Total LDL-c burden น้อยกว่า 11,520 มก.-ปี/ดล. มีความเสี่ยงที่จะมีระดับแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจมากกว่า 0 AU เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 39 เป็น 85 เมื่อเปรียบเทียบในผู้ที่มีขนาดเอ็นร้อยหวายน้อยกว่า 7.65 มม. กับมากกว่าหรือเท่ากับ 7.65 มม. ตามลำดับ ในทางกลับกัน ในผู้ป่วยที่มี Total LDL-c burden มากกว่าหรือเท่ากับ 11,520 มก.-ปี/ดล. ความเสี่ยงที่จะมีระดับแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจมากกว่า 0 AU เพิ่มขึ้นเล็กน้อยจากร้อยละ 87 เป็นร้อยละ 98 ในผู้ที่มีขนาดเอ็นร้อยหวายน้อยกว่า 7.65 มม. และมากกว่าหรือเท่ากับ 7.65 มม. ตามลำดับ (รูปที่ 10)

ตารางที่ 7 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับระดับแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจที่มากกว่า 0 ในผู้ป่วย
คอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม

	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value
Achilles tendon thickness ≥ 7.65 mm		0.034		0.060
- <7.65 mm	1 (ref)		1 (ref)	
- ≥ 7.65 mm	10.83 (1.20-97.79)		9.08 (0.91-90.92)	
Total LDL-c burden $\geq 11,520$ mg-year/dl		0.024		0.041
- <11,520 mg-year/dl	1 (ref)		1 (ref)	
- $\geq 11,520$ mg-year/dl	12.7 (1.41-115.10)		10.86 (1.11-106.62)	

Predicted CAC >0 AU probabilities from adjusted model by
Achilles tendon thickness and total LDL-c burden



รูปที่ 10 ความเสี่ยงในการมีแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจมากกว่า 0 AU แบ่งตาม Total LDL-c burden และความหนาของเอ็นร้อยหวายในผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม

บทที่ 5 อภิปรายผล สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

5.1 อภิปรายผล

การศึกษานี้มีจุดประสงค์หลักในการเปรียบเทียบระดับแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจระหว่างผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม และคอเลสเตอรอลสูงที่ไม่ได้เกิดจากพันธุกรรม ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมมีระดับแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจมากกว่าผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงที่ไม่ได้เกิดจากพันธุกรรมอย่างมีนัยสำคัญที่ 25.4 AU และ 0 AU ตามลำดับ

จากการศึกษาก่อนหน้านี้ที่เปรียบเทียบระดับแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจระหว่างผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมที่มีความผิดปกติของยีน LDLR หรือ APOB เปรียบเทียบกับผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงที่ไม่ได้เกิดจากพันธุกรรม โดยผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มไม่เคยมีประวัติโรคหัวใจและหลอดเลือด พบว่าสัดส่วนผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมที่มีระดับแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจมากกว่า 0 AU สูงถึงร้อยละ 81 เปรียบเทียบกับร้อยละ 56 ในกลุ่มควบคุม (32) ซึ่งสาเหตุที่การศึกษานี้พบผู้ป่วยที่มีระดับแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจสูงกว่าการศึกษาของเรา อาจเป็นเพราะผู้เข้าร่วมวิจัยมีอายุสูงกว่า และมีสัดส่วนผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูง สูบบุหรี่ และภาวะอ้วนมากกว่า อีกทั้งการศึกษาของเราอาจรวมผู้ป่วยกลุ่ม Polygenic severe hypercholesterolemia บางส่วน เข้าไปในกลุ่มคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม เนื่องจากไม่ได้ตรวจพันธุกรรมเพื่อยืนยันการวินิจฉัย อย่างไรก็ตามก่อนหน้านี้ได้มีการศึกษา meta-analysis (30) จาก 9 การศึกษาในผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมที่ได้รับการยืนยันโดยการตรวจพันธุกรรม และไม่เคยมีประวัติโรคหัวใจและหลอดเลือด รวม 1,176 ราย อายุเฉลี่ย 47 ปี พบว่ามีผู้ป่วยมากถึงร้อยละ 45 ที่ไม่พบแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจ ซึ่งมากกว่าที่พบการศึกษาของเราซึ่งพบอยู่ที่ร้อยละ 30.6 อย่างไรก็ตามข้อมูลของแต่ละการศึกษาใน meta-analysis นี้มีความแตกต่างกันมาก ด้วยค่า I^2 ร้อยละ 87 จึงต้องแปลผลด้วยความระมัดระวัง

การศึกษาก่อนหน้านี้ (49, 50) พบว่าการให้ Statin ในผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงมีผลทำให้ระดับแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจเพิ่มมากขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก ซึ่งเชื่อว่าเกิดจากการซ่อมแซมของ plaque บริเวณผนังหลอดเลือดหัวใจ มากกว่าการเร่งการดำเนินโรคของ plaque การศึกษาของเราพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมที่มีระดับแคลเซียมบริเวณ

หลอดเลือดหัวใจมากกว่า 100 AU มีผู้ป่วยถึงร้อยละ 90 ที่ได้รับการรักษาด้วย statin ในขณะที่ผู้ป่วยที่มีระดับแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจน้อยกว่า 100 AU มีเพียงร้อยละ 73 ที่ได้ statin ดังนั้นสัดส่วนผู้ป่วยที่ได้ statin ที่แตกต่างกันอาจส่งผลกระทบต่อระดับแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจที่แตกต่างกันได้

ในแง่ของระดับแคลเซียมบริเวณลิ้นหัวใจเอออร์ติก ผลการศึกษานี้ไปในแนวทางเดียวกันกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่พบว่าผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ของ LDLR จะมีระดับแคลเซียมบริเวณลิ้นหัวใจเอออร์ติกที่มากกว่ากลุ่มที่เป็น wild-type LDLR (23) อีกทั้งจากผลการศึกษาของเราพบว่าผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมมีสัดส่วนผู้ป่วยที่มีระดับแคลเซียมบริเวณลิ้นหัวใจเอออร์ติกมากกว่า 0 AU อยู่ที่ร้อยละ 19.4 และค่าเฉลี่ยมัธยฐานของระดับแคลเซียมบริเวณลิ้นหัวใจเอออร์ติกเท่ากับ 0 AU ซึ่งน้อยกว่าการศึกษาก่อนหน้านี้ (32) ที่พบสัดส่วนอยู่ที่ร้อยละ 41 และค่าเฉลี่ยมัธยฐานอยู่ที่ 51 AU

จากผลการศึกษาพบว่าในผู้ป่วยในกลุ่มคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมมีค่าเฉลี่ยความหนาของเอ็นร้อยหวายที่หนากว่ากลุ่มคอเลสเตอรอลสูงที่ไม่ได้เกิดจากพันธุกรรมอย่างมีนัยสำคัญซึ่งผลเป็นไปในทิศทางเดียวกันกับการศึกษาก่อนหน้านี้ (44) นอกจากนี้ในการศึกษาของเรายังให้ผลการศึกษาที่สอดคล้องไปกับการศึกษาก่อนหน้านี้ (45) ที่พบว่าขนาดของเอ็นร้อยหวายสัมพันธ์กับระดับแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจ โดยการศึกษาของเราพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมที่มีเอ็นร้อยหวายหนากว่า 7.65 มม. จะมีแนวโน้มที่จะมีระดับแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจมากกว่า 0 AU แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ เนื่องด้วยข้อจำกัดเรื่องจำนวนประชากร

เนื่องจากการลดลงของระดับไขมันจากการรักษาด้วยยาลดระดับไขมันนั้น สามารถลดขนาดของเอ็นร้อยหวายที่มีไขมันสะสมได้ ผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมในการศึกษานี้ได้รับการรักษาด้วยระยะเวลาเฉลี่ย 10.3 ปี ลดระดับค่าเฉลี่ย LDL-c จาก 261 มก./ดล. เมื่อแรกวินิจฉัย เหลือ 191 มก./ดล. ในวันที่เข้าการศึกษา ดังนั้นการวัดขนาดเอ็นร้อยหวายในขณะที่ระดับไขมันลดลงมาแล้ว อาจมีส่วนทำให้ความแตกต่างของขนาดเอ็นร้อยหวายระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มน้อยกว่าการศึกษาก่อนหน้านี้ได้ (51)

ผลการศึกษพบว่า Total LDL-c burden และอายุมีความสัมพันธ์กับระดับแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจที่มากกว่า 0 AU ในผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม ซึ่งเป็นไปในทางเดียวกันกับการศึกษาของ Gallo A และคณะ (20, 47) การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่พบว่า Thai CV risk score มีความสัมพันธ์กับระดับแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจในกลุ่มผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม และคอเลสเตอรอลสูงที่ไม่ได้เกิดจากพันธุกรรม จากการศึกษาแล้วยังพบว่า Total LDL-c burden มีความสัมพันธ์กับระดับแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจที่มากกว่า 0 AU ในผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม เช่นเดียวกับผลการศึกษาจาก SAFEHEART study (52)

การคำนวณ Thai CV risk score ในงานวิจัยนี้ ใช้ค่า Lipid profile ในวันที่เข้าร่วมงานวิจัย ซึ่งผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมส่วนใหญ่ได้รับการรักษาด้วยยาลดระดับไขมันมาแล้ว และมีค่าเฉลี่ยของ LDL-c ลดลงเกือบร้อยละ 30 เปรียบเทียบกับร้อยละ 20 ในกลุ่มควบคุม เมื่อคำนวณ Thai CV risk score พบว่าความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจ และหลอดเลือดในอนาคตไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งเหตุผลหนึ่งอาจเป็นเพราะผู้ป่วยกลุ่มคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมมีสัดส่วนผู้ป่วยที่ได้รับยาลดไขมันที่มากกว่า และได้รับยาหลายชนิดกว่า อย่างไรก็ตามความเสี่ยงที่คำนวณได้อาจน้อยกว่าความเป็นจริงเนื่องจากใช้ระดับไขมันเพียงจุดเวลาเดียว

การศึกษานี้ยังเป็นการศึกษาแรกที่นำเสนอตารางจำแนกความเสี่ยงในการเกิดระดับแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจที่มากกว่า 0 AU ตามอายุ เบาหวาน และภาวะคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม ซึ่งสามารถนำมาประยุกต์ใช้ในการรักษาผู้ป่วยไขมันในเลือดสูงตามความเสี่ยงต่างๆ นอกจากนี้การศึกษานี้ยังได้นำเสนอค่า cut off point ของระดับ Total LDL-c burden ที่ 11,520 มก.-ปี/ดล. และความหนาของเอ็นร้อยหวายที่ 7.65 มม. ในการแยกความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดตามระดับแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจที่มากกว่า 0 AU ในผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม ผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมเกือบทุกรายที่มี Total LDL-c burden ที่มีค่าตั้งแต่ 11,520 มก.-ปี/ดล. และขนาดเอ็นร้อยหวายที่หนากว่า 7.65 มม. มีระดับแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจมากกว่า 0 AU ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยที่มี Total LDL-c burden น้อยกว่า 11,520 มก.-ปี/ดล. การมีขนาดเอ็นร้อยหวายที่หนากว่า 7.65 มม. จะมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นถึง 2 เท่า ที่จะมีแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจมากกว่า 0 AU เปรียบเทียบกับผู้ที่เอ็นร้อยหวายหนาน้อยกว่า 7.65 มม.

5.2 สรุปผล

ผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมที่ไม่เคยมีประวัติโรคหัวใจและหลอดเลือด หรือโรคหลอดเลือดสมองตีบ มีภาวะหลอดเลือดแข็งชนิดไม่มีอาการมากกว่าผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงที่ไม่ได้เกิดจากพันธุกรรม โดยเห็นได้จากการที่มีระดับแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจ และลิ้นหัวใจเอออร์ติกที่สูงกว่า โดยระดับแคลเซียมมีความสัมพันธ์มากกับอายุ และ Thai CV risk score นอกจากนี้ปัจจัยที่สัมพันธ์กับผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม และคอเลสเตอรอลสูงที่ไม่ได้เกิดจากพันธุกรรม ได้แก่ อายุ, เบาหวาน และภาวะคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม ในผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมพบว่าระดับ Total LDL-c burden ที่มากกว่า 11,520 มก.-ปี/ดล. และเอ็นร้อยหวายที่หนากว่า 7.65 มม. สัมพันธ์กับระดับแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจที่มากกว่า 0 AU

5.3 ข้อดีของการศึกษานี้

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกในประเทศไทยที่มีการวิเคราะห์ทั้งระดับแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจ และลิ้นหัวใจเอออร์ติก ระหว่างผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม และคอเลสเตอรอลสูงที่ไม่ได้เกิดจากพันธุกรรม

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่พบว่า Thai CV risk score มีความสัมพันธ์ที่ดีกับระดับแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจ จึงเป็นการแสดงให้เห็นว่าเครื่องมือที่ใช้ในการประเมินความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดที่ใช้ในประเทศไทยทั่วไป น่าจะสามารถนำมาใช้ในผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมที่ยังไม่มีอาการของโรคหัวใจ และหลอดเลือดได้

จากผลการวิจัยพบว่าระดับ Total LDL-c burden มีความสัมพันธ์ และสัมพันธ์กับระดับแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจทั้งในผู้ป่วยทั้งการศึกษา และเฉพาะผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม ซึ่งผลการศึกษานี้เป็นการเน้นย้ำถึงความสำคัญในการใช้ Total LDL-c burden ในการ

ประเมินความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจ และหลอดเลือดในอนาคต ซึ่งแม่นยำกว่าการใช้ระดับ LDL-c ณ จุดใดจุดหนึ่งเพียงอย่างเดียว

นอกจากนี้ผู้วิจัยยังได้นำเสนอตารางที่ใช้ในการตัดแยกความเสี่ยงในการมีแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจทั้งในผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทั้งหมด และเฉพาะผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม ซึ่งผลศึกษาที่ได้ก็นำมาใช้พัฒนาการรักษาผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงแต่ละราย เพื่อให้ผู้ป่วยได้ประโยชน์ และใช้งบประมาณการรักษาอย่างคุ้มค่าที่สุด

5.4 ข้อดีของการศึกษานี้

การวินิจฉัยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมในการศึกษานี้เป็นการวินิจฉัยโดยการใช้ลักษณะทางคลินิกเพียงอย่างเดียว ไม่ได้ยืนยันโดยการส่งตรวจทางพันธุกรรม อย่างไรก็ตามจากการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่า การวินิจฉัยโดยการใช้ Dutch Lipid Clinic Network criteria มีความแม่นยำที่ดีในการวินิจฉัยโรคคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรมด้วย AUC 0.72 ซึ่งสูงกว่าเกณฑ์การวินิจฉัย Simon Broome criteria และ MEDPED criteria

เนื่องจากจำนวนประชากรที่นำเข้ามาศึกษาไม่มากนัก การวิเคราะห์ผลวัตถุประสงค์รองจึงถูกจำกัด ดังจะเห็นได้จากค่า Confidence interval ที่กว้างมาก ในการคำนวณ multivariable analysis ในกลุ่มผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบ Cross-sectional study ดังนั้นการปรับเปลี่ยนปัจจัยที่สัมพันธ์กับระดับแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจที่สูง จะสามารถลดอัตราการเกิดโรคหัวใจ และหลอดเลือดได้จริงหรือไม่ในอนาคต จำเป็นต้องมีการศึกษา Prospective study เพิ่มเติม

5.5 ข้อเสนอแนะ

1. เพิ่มการวัดระดับไขมันรอบหัวใจ (Epicardial fat volume) เนื่องจากมีการศึกษาก่อนหน้านี้ (42) ที่พบว่าระดับไขมันรอบหัวใจมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคหัวใจในอนาคต และมีความสัมพันธ์กับระดับแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจ ซึ่งสามารถวิเคราะห์ได้พร้อมกับการทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์เพื่อดูแคลเซียมหลอดเลือดหัวใจ

2. ควรมีการทำ Prospective study ต่อเนื่องเพื่อศึกษาว่าหากปรับเปลี่ยนปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจแล้ว จะสามารถลดอัตราการเกิดโรคหัวใจ และหลอดเลือดได้หรือไม่

3. การเพิ่มจำนวนประชากรที่ศึกษาจะทำให้ได้ผลการศึกษาในวัตถุประสงค์ของความแม่นยำมากขึ้น

4. การวิเคราะห์ความหนาของเอ็นร้อยหวายที่สัมพันธ์กับการมีแคลเซียมบริเวณหลอดเลือดหัวใจในผู้ป่วยคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม อาจพิจารณาใช้การตรวจวิธีอื่นร่วมด้วย เช่น เอกซเรย์ข้อเท้าด้านข้าง (Plain film of lateral heel)

5. เพิ่มการยืนยันการวินิจฉัยด้วยการตรวจพันธุกรรม เพื่อแยกภาวะคอเลสเตอรอลสูงทางพันธุกรรม กับภาวะ polygenic severe hypercholesterolemia



บรรณานุกรม

1. de Ferranti SD, Rodday AM, Mendelson MM, Wong JB, Leslie LK, Sheldrick RC. Prevalence of Familial Hypercholesterolemia in the 1999 to 2012 United States National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES). *Circulation*. 2016;133(11):1067-72.
2. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. *European Heart Journal*. 2013;34(45):3478-90.
3. Soutar AK, Naoumova RP. Mechanisms of Disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nat Rev Cardiol*. 2007;4(4):214-25.
4. Khachadurian AK. The inheritance of essential familial hypercholesterolemia. *The American Journal of Medicine*. 1964;37(3):402-7.
5. Damgaard D, Larsen ML, Nissen PH, Jensen JM, Jensen HK, Soerensen VR, et al. The relationship of molecular genetic to clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia in a Danish population. *Atherosclerosis*. 2005;180(1):155-60.
6. Marks D, Thorogood M, Neil HAW, Humphries SE. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis*. 2003;168(1):1-14.
7. Williams RR, Hunt SC, Schumacher MC, Hegele RA, Leppert MF, Ludwig EH, et al. Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics. *Am J Cardiol*. 1993;72(2):171-6.
8. Weng S, Kai J, Akyea R, Qureshi N. Detection of familial hypercholesterolaemia: external validation of the FAMCAT clinical case-finding algorithm to identify patients in primary care. *The Lancet Public Health*. 2019;4(5):e256-e64.
9. Khera AV, Won H-H, Peloso GM, Lawson KS, Bartz TM, Deng X, et al. Diagnostic Yield and Clinical Utility of Sequencing Familial Hypercholesterolemia Genes in Patients With Severe Hypercholesterolemia. *Journal of the American College of Cardiology*.

2016;67(22):2578-89.

10. Pérez de Isla L, Alonso R, Mata N, Saltijeral A, Muñoz O, Rubio-Marin P, et al. Coronary Heart Disease, Peripheral Arterial Disease, and Stroke in Familial Hypercholesterolaemia: Insights From the SAFEHEART Registry (Spanish Familial Hypercholesterolaemia Cohort Study). *ATVB*. 2016;36(9):2004-10.
11. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Familial Hypercholesterolemia in the Danish General Population: Prevalence, Coronary Artery Disease, and Cholesterol-Lowering Medication. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;97(11):3956-64.
12. Gidding SS, Ann Champagne M, de Ferranti SD, Defesche J, Ito MK, Knowles JW, et al. The Agenda for Familial Hypercholesterolemia: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132(22):2167-92.
13. Budoff MJ, Young R, Burke G, Jeffrey Carr J, Detrano RC, Folsom AR, et al. Ten-year association of coronary artery calcium with atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) events: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *European Heart Journal*. 2018;39(25):2401-8.
14. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. 2019:51.
15. Alrasadi K, Alwaili K, Awan Z, Valenti D, Couture P, Genest J. Aortic calcifications in familial hypercholesterolemia: Potential role of the low-density lipoprotein receptor gene. *American Heart Journal*. 2009;157(1):170-6.
16. Awan Z, Alrasadi K, Francis GA, Hegele RA, McPherson R, Frohlich J, et al. Vascular Calcifications in Homozygote Familial Hypercholesterolemia. *ATVB*. 2008;28(4):777-85.
17. Hoffmann U, Bodlaj G, Derfler K, Bernhard C, Wicke L, Herold CJ, et al. Quantification of coronary artery calcification in patients with FH using EBCT. *Eur J Clin Invest*. 2001;31(6):471-5.
18. Miname MH, Ribeiro MS, Filho JP, Avila LF, Bortolotto LA, Martinez LRC, et al.

Evaluation of subclinical atherosclerosis by computed tomography coronary angiography and its association with risk factors in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*.

2010;213(2):486-91.

19. Pérez de Isla L, Alonso R, Mata N, Fernández-Pérez C, Muñoz O, Díaz-Díaz JL, et al. Predicting Cardiovascular Events in Familial Hypercholesterolemia: The SAFEHEART Registry (Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study). *Circulation*.

2017;135(22):2133-44.

20. Gallo A, Giral P, Carrié A, Carreau V, Béliard S, Bittar R, et al. Early coronary calcifications are related to cholesterol burden in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Journal of Clinical Lipidology*. 2017;11(3):704-11.e2.

21. Singh S, Bittner V. Familial hypercholesterolemia--epidemiology, diagnosis, and screening. *Curr Atheroscler Rep*. 2015;17(2):482.

22. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *Journal of the American College of Cardiology*. 1990;15(4):827-32.

23. Gałska R, Kulawiak-Gałska D, Chmara M, Chlebus K, Studniarek M, Fijałkowski M, et al. Aortic valve calcium score in hypercholesterolemic patients with and without low-density lipoprotein receptor gene mutation. *PLoS ONE*. 2018;13(12):e0209229.

24. Schmidt HHJ, Hill S, Makariou EV, Feuerstein IM, Dugi KA, Hoeg JM. Relation of cholesterol-year score to severity of calcific atherosclerosis and tissue deposition in homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 1996;77(8):575-80.

25. Expert Panel on Detection E, Treatment of High Blood Cholesterol in A. 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: The Journal of the American Medical Association*.

2001;285(19):2486-97.

26. Thai CV risk score 2015 2015 [Available from:

https://www.rama.mahidol.ac.th/cardio_vascular_risk/thai_cv_risk_score/.

27. Shapiro MD, Fazio S. "Taking a look under the hood"—imaging the phenotypic

heterogeneity of familial hypercholesterolemia. *Journal of Clinical Lipidology*.

2018;12(5):1095-8.

28. Miedema MD, Duprez DA, Misialek JR, Blaha MJ, Nasir K, Silverman MG, et al.

Use of Coronary Artery Calcium Testing to Guide Aspirin Utilization for Primary Prevention: Estimates From the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2014;7(3):453-60.

29. Neves PO, Andrade J, Monção H. Coronary artery calcium score: current status.

Radiol Bras. 2017;50(3):182-9.

30. Mszar R, Grandhi GR, Valero-Elizondo J, Virani SS, Blankstein R, Blaha M, et al.

Absence of Coronary Artery Calcification in Middle-Aged Familial Hypercholesterolemia Patients Without Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JACC Cardiovasc Imaging*.

2020;13(4):1090-2.

31. Miname MH, Bittencourt MS, Moraes SR, Alves RIM, Silva PRS, Jannes CE, et al.

Coronary Artery Calcium and Cardiovascular Events in Patients With Familial Hypercholesterolemia Receiving Standard Lipid-Lowering Therapy. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2018:S1936878X830932X.

32. ten Kate G-JR, Bos S, Dedic A, Neefjes LA, Kurata A, Langendonk JG, et al.

Increased Aortic Valve Calcification in Familial Hypercholesterolemia. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(24):2687-95.

33. Galaska R, Kulawiak-Galaska D, Wegrzyn A, Wasag B, Chmara M, Borowiec J, et

al. Assessment of Subclinical Atherosclerosis Using Computed Tomography Calcium Scores in Patients with Familial and Nonfamilial Hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb*. 2016;23(5):588-95.

34. Alonso R, Mata P, Muñoz O, Fuentes-Jimenez F, Díaz JL, Zambón D, et al. PCSK9

and lipoprotein (a) levels are two predictors of coronary artery calcification in asymptomatic patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2016;254:249-53.

35. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, et al.

Clinical Factors Associated With Calcific Aortic Valve Disease fn1fn1This study was

supported in part by Contracts NO1-HC85079 through HC-850086 from the National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997;29(3):630-4.

36. Otto CM, Siscovick DS. Association of Aortic-Valve Sclerosis with Cardiovascular Mortality and Morbidity in the Elderly. *The New England Journal of Medicine*. 1999;6.
37. Owens DS, Budoff MJ, Katz R, Takasu J, Shavelle DM, Carr JJ, et al. Aortic Valve Calcium Independently Predicts Coronary and Cardiovascular Events in a Primary Prevention Population. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2012;5(6):619-25.
38. Kawaguchi A, Yutani C, Yamamoto A. Hypercholesterolemic Valvulopathy: An Aspect of Malignant Atherosclerosis. *Therapher Dial*. 2003;7(4):439-43.
39. Nasir K, Katz R, Al-Mallah M, Takasu J, Shavelle DM, Carr JJ, et al. Relationship of aortic valve calcification with coronary artery calcium severity: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*. 2010;4(1):41-6.
40. Vuorio A, Watts GF, Kovanen PT. Lipoprotein(a) as a risk factor for calcific aortic valvulopathy in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2019;281:25-30.
41. Okada H, Tada H, Hayashi K, Kawashima H, Takata T, Sakata K, et al. Aortic Root Calcification Score as an Independent Factor for Predicting Major Adverse Cardiac Events in Familial Hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb*. 2018;25(7):634-42.
42. Mahabadi AA, Berg MH, Lehmann N, Kälsch H, Bauer M, Kara K, et al. Association of Epicardial Fat With Cardiovascular Risk Factors and Incident Myocardial Infarction in the General Population. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(13):1388-95.
43. Mahabadi AA, Lehmann N, Kälsch H, Robens T, Bauer M, Dykun I, et al. Association of Epicardial Adipose Tissue With Progression of Coronary Artery Calcification Is More Pronounced in the Early Phase of Atherosclerosis. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2014;7(9):909-16.
44. Wang B, Zhang Q, Lin L, Pan L-L, He C-Y, Wan X-X, et al. Association of Achilles tendon thickness and LDL-cholesterol levels in patients with hypercholesterolemia. *Lipids*

Health Dis. 2018;17(1):131.

45. Mangili LC, Miname MH, Silva PRS, Bittencourt MS, Rocha VZ, Mangili OC, et al. Achilles tendon xanthomas are associated with the presence and burden of subclinical coronary atherosclerosis in heterozygous familial hypercholesterolemia: A pilot study. *Atherosclerosis*. 2017;263:393-7.

46. Hashimoto T, Minami Y, Kakizaki R, Nemoto T, Fujiyoshi K, Meguro K, et al. Achilles tendon thickening is associated with disease severity and plaque vulnerability in patients with coronary artery disease. *J Clin Lipidol*. 2019;13(1):194-200.

47. Ye Z-X, Cheng H-M, Chiou K-R, Huang P-H, Lin S-J, Chang M-J. Relation of Coronary Artery Calcium to Flow-Mediated Dilation and C-Reactive Protein Levels in Asymptomatic Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2007;100(7):1119-23.

48. Rosner B. *Fundamentals of biostatistics*. 5th edition ed: Duxbury: Thomson learning; 2000. 384-5 p.

49. Henein M, Granåsen G, Wiklund U, Schermund A, Guerci A, Erbel R, et al. High dose and long-term statin therapy accelerate coronary artery calcification. *Int J Cardiol*. 2015;184:581-6.

50. Auscher S, Heinsen L, Nieman K, Vinther KH, Løgstrup B, Møller JE, et al. Effects of intensive lipid-lowering therapy on coronary plaques composition in patients with acute myocardial infarction: Assessment with serial coronary CT angiography. *Atherosclerosis*. 2015;241(2):579-87.

51. Descamps OS, Leysen X, Van Leuven F, Heller FR. The use of Achilles tendon ultrasonography for the diagnosis of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2001;157(2):514-8.

52. Pérez de Isla L, Alonso R, Muñoz-Grijalvo O, Díaz-Díaz JL, Zambón D, Miramontes JP, et al. Coronary computed tomographic angiography findings and their therapeutic implications in asymptomatic patients with familial hypercholesterolemia. Lessons from the SAFEHEART study. *Journal of Clinical Lipidology*. 2018;12(4):948-57.



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	นิธิพัฒน์ สันดุษฎี
วัน เดือน ปี เกิด	8 มิถุนายน 2533
สถานที่เกิด	กรุงเทพ
วุฒิการศึกษา	ตำแหน่งทางการศึกษาปัจจุบัน แพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาต่อมไร้ท่อและเมตะบอลิซึม คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ประวัติการศึกษา และการทำงาน	ประวัติการศึกษา และการทำงาน พ.ศ.2552-2558 นิสิตคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย พ.ศ.2558-2562 แพทย์ใช้ทุนสาขาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น พ.ศ.2562-ปัจจุบัน แพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาต่อมไร้ท่อและเมตะบอลิซึม คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ผลงานตีพิมพ์	- PROGNOSTIC FACTORS FOR REMISSION OF AUTOIMMUNE HEPATITIS IN SRINAGARIND HOSPITAL – SURVIVAL ANALYSIS - RALSTONIA MANNITOLILYTICA INFECTION IN SHORT BOWEL SYNDROME PATIENT WHO RECEIVES PARENTERAL NUTRITION VIA CENTRAL LINE CATHETER – CASE REPORT
รางวัลที่ได้รับ	ปริญญา และประกาศนียบัตร พ.ศ.2558 แพทยศาสตรบัณฑิต พ.ศ.2562 วุฒิบัตรผู้มีความชำนาญประกอบวิชาชีพเวชกรรม สาขาอายุรศาสตร์