การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนซ้ำของสารพันธุกรรม ซีเอจี ในยีนตัวรับฮอร์โมนแอนโดรเจน และ การเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ ในผู้ป่วยชายไทย

นาย ปราโมทย์ พัชรมณีปกรณ์

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2549
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

THE CAG REPEAT POLYMORPHISM IN THE ANDROGEN RECEPTOR GENE AND ASSOCIATION WITH CORONARY ARTERY DISEASE IN THAI MEN

Mr. Pramote Patcharamaneepakorn

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of Master of Science Program in Medicine

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic year 2006

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนซ้ำของสารพันธุกรรม ซีเอจี ในยีนตัวรับฮอร์โมนแอนโดเจน และ การเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ ในผู้ป่วยชายไทย
โดย	นาย ปราโมทย์ พัชรมณีปกรณ์
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษา	อาจารย์ นายแพทย์ ธิติ สนับบุญ
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม	อาจารย์ นายแพทย์ ยงเกษม วรเศรษฐการกิจ

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญามหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ภิรมย์ กมลรัตนกุล)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุทธิชัย จิตะพันธ์กุล)

..... อาจารย์ที่ปรึกษา

(อาจารย์ นายแพทย์ ธิติ สนับบุญ)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

(อาจารย์ นายแพทย์ ยงเกษม วรเศรษฐการกิจ)

..... กรรมการ

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ประวิตร อัศวานนท์)

..... กรรมการ

(อาจารย์ วีนัส อุดมประเสริฐกุล)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปราโมทย์ พัชรมณีปกรณ์ : การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนซ้ำของสารพันธุกรรม ซีเอจี ในยีนตัวรับฮอร์โมนแอนโดรเจนและการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบในผู้ป่วยชายไทย (THE CAG REPEAT POLYMORPHISM IN THE ANDROGEN RECEPTOR GENE AND ASSOCIATION WITH CORONARY ARTERY DISEASE IN THAI MEN) อ. ที่ปรึกษา : อ. นพ. ธิติ สนับบุญ, อ. ที่ปรึกษาร่วม : อ. นพ. ยงเกษม วรเศรษฐการกิจ ; 50 หน้า.

ที่มาของงานวิจัย : ความชุกและอัตราตายของโรคหลอดเลือดหัวใจตีบในผู้ชายพบมากกว่าในผู้หญิง ซึ่งฮอร์โมนเพศชายน่าจะมีส่วนทำให้เกิดการตีบของหลอดเลือดหัวใจ แต่ไม่พบว่าระดับฮอร์โมนเพศชายในเลือดมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ ดังนั้นจึงน่าจะเป็นผลของ transcriptional activity โดยผ่านทาง CAG repeat ของยีนตัวรับฮอร์โมนแอนโดรเจน (Androgen receptor gene, AR) ซึ่งพบว่า จำนวน CAG repeat มีความสัมพันธ์แบบผกผันกับ transcriptional activity ของยีน AR

วัตถุประสงค์ : เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของจำนวน CAG repeat ของยีน AR กับการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบในผู้ป่วยชายไทย

วิธีการดำเนินการ : ผู้ป่วยชายที่ได้รับการฉีดสีหลอดเลือดหัวใจ ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์จำนวน 90 คน ระหว่างเดือนธันวาคม 2548 ถึง สิงหาคม 2549 โดยประเมินความรุนแรงของโรคหลอดเลือดหัวใจตีบตามจำนวนหลอดเลือดหัวใจที่ตีบมากกว่า 50% ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการซักประวัติ ตรวจร่างกาย และเจาะเลือดเพื่อตรวจวัดจำนวน CAG repeat, total cholesterol, triglyceride, HDL, direct LDL รวมทั้งระดับฮอร์โมนเพศ free androgen index, estradiol, FSH ,LH

ผลการศึกษา : จำนวน CAG repeat ในกลุ่มผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจตีบจำนวน 45 คน มีค่าตั้งแต่ 12 ถึง 29 ค่าเฉลี่ย 22.8 (± 3.2) และ จำนวน CAG repeat ในกลุ่มควบคุมจำนวน 45 คน มีค่าตั้งแต่ 19 ถึง 30 ค่าเฉลี่ย 23.6(± 2.5) พบว่าจำนวน CAG repeat ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบหรือความรุนแรงของโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ นอกจากนั้น จำนวน CAG repeat ไม่มีความสัมพันธ์กับตัวแปรต่างๆ ได้แก่ ระดับไขมัน HDL ไขมัน LDL ดัชนีมวลกาย อัตราส่วนความยาวรอบเอวต่อความยาวรอบสะโพก และฮอร์โมนเพศ

สรุป : จำนวน CAG repeat ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบหรือความรุนแรงของโรคหลอดเลือดหัวใจตีบและไม่พบความสัมพันธ์กับปริมาณไขมัน HDL ด้วย

ภาควิชา อายุรศาสตร์ ลายมือชื่อนิสิต .....

สาขาวิชา อายุรศาสตร์ ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา .....

ปีการศึกษา 2549 ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม .....

4874752330 : MAJOR MEDICINE (ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM)
KEY WORD: CAG REPEAT POLYMORPHISM/ ANDROGEN RECEPTOR/ CORONARY ARTERY DISEASE

PRAMOTE PATCHARAMANEEPAKORN : THE CAG REPEAT POLYMORPHISM IN THE ANDROGEN RECEPTOR GENE AND ASSOCIATION WITH CORONARY ARTERY DISEASE IN THAI MEN. THESIS ADVISOR : THITI SNABBOON, M.D., THESIS CO-ADVISOR : YONGKASEM WORASETTAKARNKIT, M.D. 50 pp.

Background: The prevalence and mortality of coronary artery disease (CAD) is higher in men than women. Both estrogen and androgens may be responsible, however these remain controversial. The genomic effects of androgens are exerted via the androgen receptor (AR), which has the polyglutamine stretch of the transactivation domain (CAG repeat) in exon1. Recently, it was found that the number of CAG repeat is inversely related to the transcriptional activity of the AR on target genes.

Objective: To assess the association between CAG repeat polymorphism of the AR gene and CAD.

Materials and methods: A case-control study involving 90 Thai men undergoing coronary angiography at King Chulalongkorn Memorial Hospital during December 2005 – August 2006. The severity of CAD was assessed by the number (0–3) of coronary vessels with > 50% reduction in the luminal diameter. CAG repeat length, lipid profiles and sex hormones were measured.

Results: The CAG repeat length among the CAD group (45 patients) range from 12 to 29 with a mean of 22.8 (± 3.2) and the CAG repeat length among the control group (45 patients) range from 19 to 30 with a mean of 23.6(± 2.5). The number of CAG repeats in the AR gene is not associated with CAD or severity of CAD in our analyses. Moreover, CAG repeat length is not correlated to body mass index, waist to hip ratio, HDL , low-density lipoprotein or sex hormones.

Conclusion: CAG repeat length is not correlated with an increased risk for CAD or the severity of CAD or HDL level among Thai male patients.

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Department	Medicine	Student's signature	
Field of study	Medicine	Advisor's signature	
Academic year	2006	Co-advisor's signature	

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยความช่วยเหลืออย่างดีของอาจารย์ นายแพทย์ธิติ สนับบุญ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ อาจารย์ นายแพทย์ ยงเกษม วรเศรษฐการกิจ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม และขอขอบพระคุณคณาจารย์หน่วยต่อมไร้ท่อทุกท่านที่ให้คำแนะนำ และแนวทางในการทำวิจัย

ขอขอบคุณนักวิทยาศาสตร์งานวิจัยหน่วยต่อมไร้ท่อ คุณวาณี เปล่งพานิชย์ และคุณวรกมล แน่นอุดร ที่ช่วยตรวจทางห้องปฏิบัติการจนสำเร็จลุล่วงด้วยดี

ขอขอบคุณ คุณอาภาภรณ์ การินทร์ และ คุณนงลักษณ์ ทัพปรีชา เจ้าหน้าที่หน่วยต่อมไร้ท่อที่อำนวยความสะดวกและให้ความร่วมมือช่วยเหลือในการทำวิจัยเป็นอย่างดี

ขอขอบคุณพยาบาลและเจ้าหน้าที่ตึกผู้ป่วย ICCU ร.พ.จุฬาลงกรณ์ทุกท่าน ที่ช่วยเหลือในการเก็บตัวอย่างเลือดให้สำเร็จลุล่วงด้วยดีและขอบพระคุณผู้ป่วยทุกท่านที่เข้าการวิจัยที่ให้ความร่วมมือเป็นอย่างดีจนงานวิจัยนี้เสร็จสมบูรณ์

ท้ายนี้ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณบิดา มารดา และบูรพคณาจารย์ทุกท่าน ที่เป็นหลัก และเป็นกำลังใจที่ดีเสมอมา

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย.....ง

บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....จ

กิตติกรรมประกาศ.....ฉ

สารบัญ.....ช

สารบัญตาราง.....ฌ

สารบัญภาพ.....ญ

บทที่ 1 บทนำ.....1

1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหาของการวิจัย.....1

1.2 คำถามของการวิจัย.....3

1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....3

1.4 สมมติฐานของการวิจัย.....4

1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย.....4

1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น.....4

1.7 ข้อจำกัดของการวิจัย.....4

1.8 คำสำคัญ.....5

1.9 คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย.....5

1.10 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....5

บทที่ 2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....6

2.1 CAG repeat polymorphism และ ความเป็นผู้ชาย (maleness).....6

2.1.1ความเป็นผู้ชาย.....6

2.1.2 การทำงานของ androgen receptor.....7

2.1.3 ความแตกต่างของ CAG repeat ในแต่ละเชื้อชาติ.....7

2.1.4 CAG repeat และต่อมลูกหมาก.....7

2.1.5 CAG repeat และระบบสืบพันธุ์.....8

2.1.6 CAG repeat และภาวะผมร่วง.....8

2.1.7 CAG repeat และความหนาแน่นของกระดูก.....9

หน้า

2.2 CAG repeat polymorphism และการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ
และระดับ HDL cholesterol.....10
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....13
3.1 รูปแบบการวิจัย.....13
3.2 ระเบียบวิธีวิจัย.....13
3.3 ปัญหาทางจริยธรรม.....16
3.4 ข้อจำกัดในการวิจัย.....16
3.5 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย.....17
3.6 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรการในการแก้ไข 17
3.7 การบริหารงานวิจัยและตารางการปฏิบัติงาน.....17
บทที่ 4 ผลการวิเคราะห์ข้อมูล.....18
4.1 คุณลักษณะของประชากร.....18
4.2 ผลการศึกษาเกี่ยวกับ CAG repeat ในกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุม.....23
4.3 ผลการศึกษาเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างCAG repeat และการเกิด
โรคหลอดเลือดหัวใจตีบ.....25
4.4 ผลการศึกษาเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่าง จำนวน CAG repeat และความรุนแรง
ของโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ.....26
4.5 ผลการศึกษาเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่าง จำนวน CAG repeat และ
ปริมาณไขมัน HDL หรือ ไขมัน LDL.....27
4.6 ผลการศึกษาเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่าง จำนวน CAG repeat และ ปัจจัยอื่นๆ...31
บทที่ 5 สรุปผลการวิจัยและอภิปรายผลการวิจัย.....32
บทที่ 6 สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ.....35
รายการอ้างอิง.....36
ภาคผนวก.....41
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....50

สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่ 1 แสดงสัดส่วนและเปอร์เซ็นต์แยกตามชนิดของโรคประจำตัว
ที่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจในกลุ่มผู้ป่วย 18
ตารางที่ 2 แสดงสัดส่วนและเปอร์เซ็นต์แยกตามชนิดของโรคประจำตัว
ที่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจในกลุ่มควบคุม.....19
ตารางที่ 3 แสดงลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุม.....20
ตารางที่ 4 แสดงการใช้ยาชนิดต่างๆของผู้ป่วยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุม..21
ตารางที่ 5 แสดงข้อมูลการตรวจร่างกายของผู้ป่วยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วย
กับกลุ่มควบคุม.....22
ตารางที่ 6 แสดงผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยเปรียบเทียบระหว่าง
กลุ่มผู้ป่วยกับกลุ่มควบคุม.....23
ตารางที่ 7 แสดงจำนวน CAG repeat เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยกับกลุ่มควบคุม.....24
ตารางที่ 8 แสดงผล binary logistic regression ของปัจจัยเสี่ยงต่างๆต่อ
การเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ.....25
ตารางที่ 9 แสดงผล multinomial logistic regression ระหว่างจำนวน CAG repeat
กับความรุนแรงของโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ.....26
ตารางที่ 10 แสดง linear regression ระหว่าง จำนวน CAG repeat กับปัจจัยต่างๆ.....31

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญภาพ

ภาพประกอบ หน้า

รูปที่ 1 แสดง Androgen receptor gene ใน exon 1 ของ chromosome X และการ transcription เป็น Androgen receptor protein……2

รูปที่ 2 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างจำนวน CAG repeat และการทำงานของ androgen receptor protein……...10

รูปที่ 3 แสดงการกระจายตัวของจำนวน CAG repeat ของผู้ป่วยทั้งหมด……24

รูปที่ 4 แสดงความสัมพันธ์ของจำนวน CAG repeat และ ปริมาณไขมัน HDL.....27

รูปที่ 5 แสดงความสัมพันธ์ของจำนวน CAG repeat และ ปริมาณไขมัน HDL (เฉพาะผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาลดไขมันในเลือด)……..28

รูปที่ 6 แสดงความสัมพันธ์ของจำนวน CAG repeat และ ปริมาณไขมัน LDL……29

รูปที่ 7 แสดงความสัมพันธ์ของจำนวน CAG repeat และ ปริมาณไขมัน LDL (เฉพาะผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาลดไขมันในเลือด)……30

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 1
บทนำ

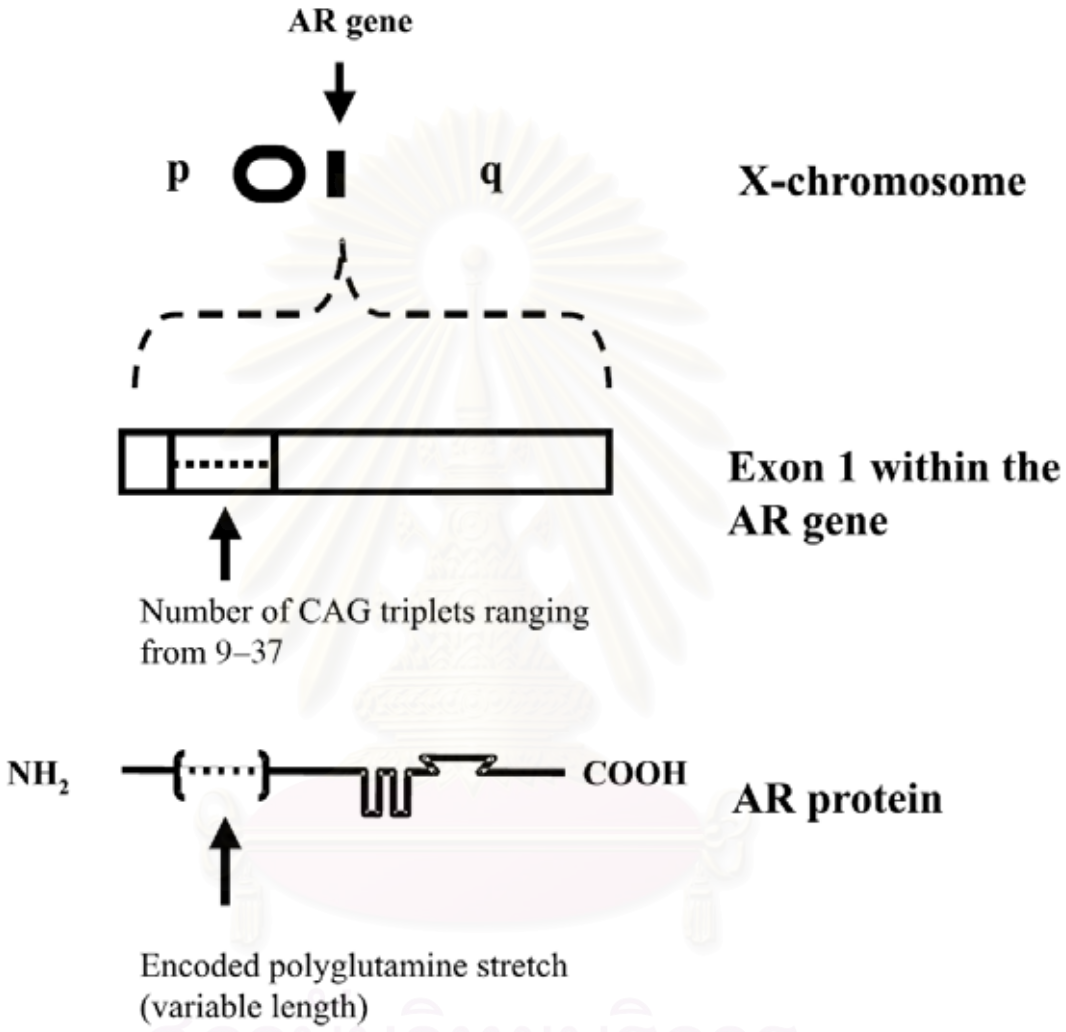
1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหาของการวิจัย (Background and Rationale)

โรคหลอดเลือดหัวใจตีบ เป็นสาเหตุการตาย อันดับต้นๆ ทั้งในคนไทย และทั่วโลก และพบว่าอัตราการเจ็บป่วย (morbidity) และ อัตราการตาย (mortality) จากโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ ในผู้ชายมีสูงกว่าผู้หญิง ถึง 2.5-4.5 เท่า [1]

ฮอร์โมนแอนโดรเจน (androgen) อาจเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้ภาวะหลอดเลือดแดงตีบ ดังจะเห็นได้จากการศึกษาในสัตว์ทดลอง ลิงเพศเมียที่ได้ฮอร์โมนเทสโทสเตอโรน (testosterone) จะเกิดการตีบของหลอดเลือดหัวใจเป็น 2 เท่าของลิงที่ไม่ได้ฮอร์โมน [2] ส่วนการศึกษาในมนุษย์พบว่า ในผู้หญิงที่ได้ฮอร์โมนแอนโดรเจนปริมาณสูง จะมีภาวะหลอดเลือดแดงตีบมากขึ้น [3] และการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบในนักกีฬาที่ได้ยาฮอร์โมนแอนโดรเจน (androgenic steroids) [4] แต่ไม่พบว่าระดับของฮอร์โมนเทสโทสเตอโรนในเลือด (serum testosterone) สัมพันธ์กับการเกิดโรคหัวใจขาดเลือด [5,6] ทั้งนี้อาจเป็นเพราะ ระดับฮอร์โมนเทสโทสเตอโรนที่ต่ำ พบได้ในโรคเรื้อรังต่างๆ รวมทั้งภาวะหัวใจวาย (heart failure) ภาวะอ้วน ภาวะดื้ออินสุลิน (insulin resistance) [7] ภาวะเหล่านี้มีผลต่ออัตราการเจ็บป่วย (morbidity) และ อัตราการตาย (mortality) จากโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ ซึ่งแสดงว่า ระดับฮอร์โมนในกระแสเลือด อาจไม่ได้บ่งถึงการออกฤทธิ์ทางชีวภาพ (biological action) ที่ระดับเนื้อเยื่อ

เนื่องจากฮอร์โมนแอนโดรเจนจะออกฤทธิ์ต่างๆได้ที่ระดับเนื้อเยื่อ โดยผ่านทางยีนตัวรับฮอร์โมนแอนโดรเจน (androgen receptor gene, *AR* gene) ที่อยู่บน chromosome X ซึ่งเป็นตัวกำหนดการถอดรหัสพันธุกรรม (transcription) ของ androgen-dependent protein ในส่วน exon 1 ของยีนตัวรับฮอร์โมนแอนโดรเจนจะมี นิวคลีโอไทด์ 3 ตัว คือ C(cytosine)-A(adenine)-G (guanine) เรียงตัวกันซ้ำๆ (CAG repeat) โดยปกติความยาวของ CAG repeat ประมาณ 9-37 [8] ซึ่งเป็นตัวกำหนดจำนวนของกรดอะมิโน glutamine ใน amino-terminal ของ *AR* protein ซึ่งมีผลต่อการออกฤทธิ์ของโปรตีนดังกล่าว (รูปที่ 1)

รูปที่ 1 แสดง androgen receptor gene ใน exon 1 ของ chromosome X และการ transcription เป็น androgen receptor protein [6,8]



นอกจากนี้จำนวน CAG repeat จะแปรผกผันกับ transcription activity บนยีนตัวรับฮอร์โมนแอนโดรเจน (AR gene) คือ ถ้าจำนวน CAG repeat ยาว จะทำให้การ transcription ของโปรตีนน้อยลง ทำให้การแสดงของฮอร์โมนแอนโดรเจนลดลง ตัวอย่างเช่น CAG repeat ที่มากกว่า 36 จะทำให้เกิด Kennedy disease ซึ่งมีภาวะพร่องฮอร์โมนแอนโดรเจน (Hypoandrogenism) [9] และถ้าจำนวน CAG repeat สั้น จะทำให้การ transcription ของโปรตีนมากขึ้น ทำให้การแสดงของฮอร์โมนแอนโดรเจนมากขึ้น ดังเช่น ในคนปกติ จำนวน CAG repeat 9-35 จะสัมพันธ์แบบแปรผกผันกับ ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดมะเร็งต่อมลูกหมาก [10-13] ต่อมลูกหมากโต [14] การสร้างอสุจิ [15] และความหนาแน่นของกระดูก(bone density) [16] นอกจากนั้น จำนวน CAG repeat ยัง

สัมพันธ์โดยตรงกับ endothelial function [17] ระดับ HDL cholesterol ปริมาณไขมันในร่างกาย ระดับอินสุลิน และระดับ leptin ในเลือด [18] ซึ่งอาจมีผลทำให้เกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบได้

ดังนั้น จำนวน CAG repeat น่าจะมีความสัมพันธ์กับ การเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ โดยมีการศึกษาในชายชาวตะวันตก พบว่าจำนวน CAG repeat ที่น้อยมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ [19] แต่การศึกษาดังกล่าวนั้นไม่มีกลุ่มควบคุมเปรียบเทียบ และการศึกษาเกี่ยวกับเรื่องนี้ยังมีน้อยซึ่งมีบางการศึกษาที่ได้ผลขัดแย้งกัน รวมทั้งยังไม่เคยมีการศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างจำนวน CAG repeat กับการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบในผู้ชายชาวเอเชีย ดังนั้นจึงเป็นที่มาของการศึกษานี้ที่จะบอกถึงความสัมพันธ์ระหว่างจำนวน CAG repeat กับการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบในผู้ป่วยชายไทย ซึ่งเป็นการศึกษาแรกในชาวเอเชีย ซึ่งจะมีประโยชน์ในการบ่งถึงปัจจัยเสี่ยงในระดับยีนที่ทำให้เกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ นอกเหนือจากปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ที่ทราบกันโดยทั่วกันแล้ว ซึ่งน่าจะมีประโยชน์ต่อไปในอนาคตที่อาจจะมีวิธีป้องกันและรักษาโรคหลอดเลือดหัวใจตีบในระดับยีนต่อไป นอกจากนั้นระดับไขมัน HDL ผู้ชายต่ำกว่าผู้หญิง ซึ่ง ไขมัน HDL ที่ต่ำเป็นปัจจัยเสี่ยงหนึ่งของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ และมีการศึกษาพบว่า จำนวน CAG repeat มีความสัมพันธ์กับระดับไขมัน HDL [17,20] จึงเป็นที่มาของคำถามรองของการศึกษานี้ด้วยว่าจำนวน CAG repeat มีความสัมพันธ์กับระดับ cholesterol โดยเฉพาะ HDL cholesterol หรือไม่

1.2 **คำถามของการวิจัย** (Research Questions)

<u>คำถามหลัก</u>

จำนวน CAG repeat มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบในผู้ป่วยชายไทยหรือไม่

<u>คำถามรอง</u>

จำนวน CAG repeat มีความสัมพันธ์กับระดับ cholesterol โดยเฉพาะ HDL cholesterol หรือไม่

1.3 **วัตถุประสงค์ของการวิจัย** (Objectives)

1) เพื่อศึกษาหาความสัมพันธ์ระหว่างจำนวน CAG repeat กับการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบในผู้ป่วยชายไทย

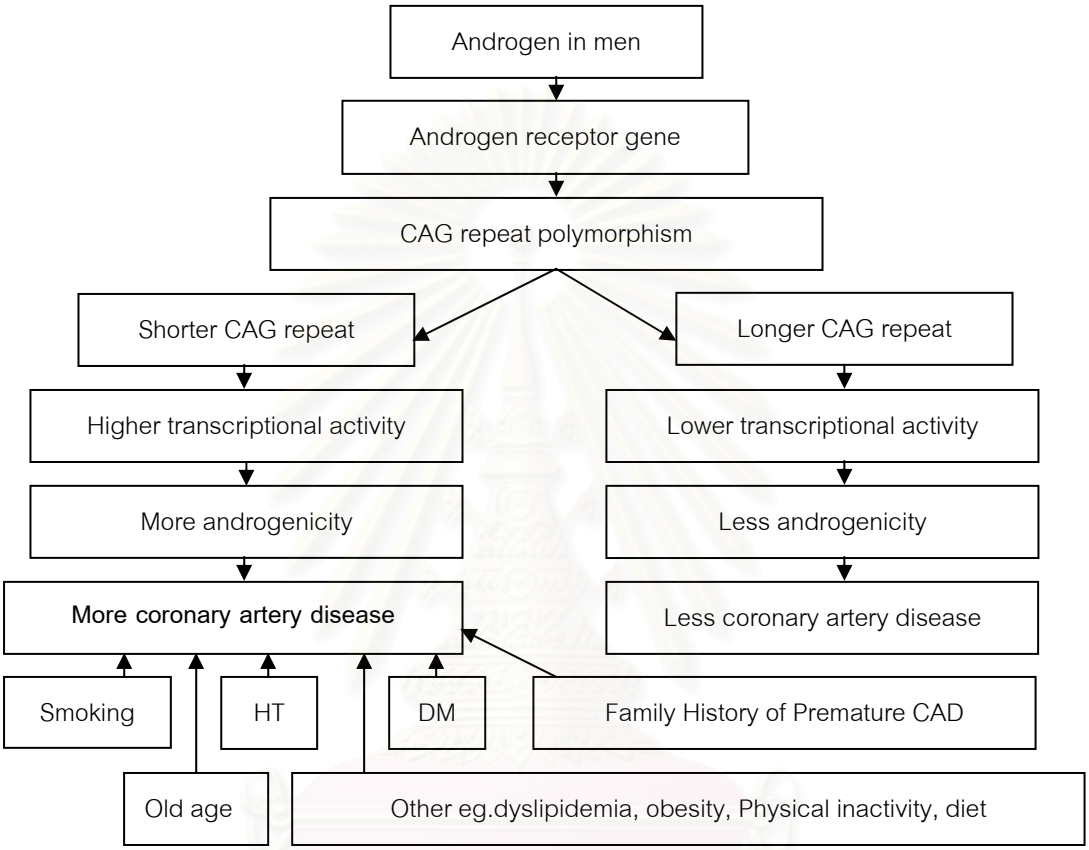
2) เพื่อศึกษาหาความสัมพันธ์ระหว่างจำนวน CAG repeat กับระดับ cholesterol โดยเฉพาะ HDL cholesterol ในผู้ป่วยชายไทย

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1.4 **สมมติฐานของการวิจัย** (Hypothesis)

จำนวน CAG repeat ที่สั้น จะสัมพันธ์กับการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบในผู้ป่วยชายไทย

1.5 **กรอบแนวความคิดในการวิจัย** (Conceptual Framework)



1.6 **ข้อตกลงเบื้องต้น**

ไม่มี

1.7 **ข้อจำกัดของการวิจัย** (Limitation)

เนื่องจากการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบเป็นโรคที่ใช้เวลานานในการเกิดการตีบของหลอดเลือดหัวใจจนเกิดอาการ ดังนั้น การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบ case-control ที่ศึกษา ณ. จุดใดจุดหนึ่ง (cross-sectional study) จึงอาจทำให้แสดงถึงผลของปัจจัยการเกิดโรคได้ไม่ชัดเจนนัก ดังนั้นจึงควรทำการศึกษาไปข้างหน้าระยะยาว (longitudinal prospective study) เพิ่มเติมเพื่อบอกผลที่ชัดเจน และโรคหลอดเลือดหัวใจตีบมีปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดโรคมากมาย ทั้งที่เป็นที่ทราบกันดี เช่น โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง โรคไขมันในเลือดสูง การสูบบุหรี่ ประวัติครอบครัวของการเกิด

โรคหลอดเลือดหัวใจ ฯลฯ และปัจจัยเสี่ยงใหม่อื่นๆที่กำลังศึกษากันอยู่ เช่น C-reactive protein ซึ่งการศึกษานี้ไม่ได้ตรวจวัดปัจจัยเสี่ยงใหม่เหล่านี้ด้วย

1.8 **คำสำคัญ** (Key Words)

CAG repeat polymorphism

Androgen receptor

Coronary artery disease

1.9 **คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย** (Operational Definition)

1) ผู้ป่วยหลอดเลือดหัวใจตีบ หมายถึง ผู้ป่วยที่ฉีดสีหลอดเลือดหัวใจแล้วพบว่ามีหลอดเลือดหัวใจตีบมากกว่า 50% ตั้งแต่ 1 เส้นขึ้นไป

2) จำนวน CAG repeat หมายถึง จำนวนของกลุ่ม nitrogenous base ที่เรียงตัวกันเป็น C(cytosine)-A(adenine)-G(guanine) ซึ่งเป็นส่วนของ DNA บน exon 1 ของ androgen receptor gene บน chromosome X

3) ความรุนแรงของโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ แบ่งตามจำนวนหลอดเลือดหัวใจที่ตีบมากกว่า 50 % ขึ้นไป ดังนี้

Single vessel disease คือ มีหลอดเลือดหัวใจตีบมากกว่า 50 % จำนวน 1 เส้น

Double vessel disease คือ มีหลอดเลือดหัวใจตีบมากกว่า 50 % จำนวน 2 เส้น

Triple vessel disease คือ มีหลอดเลือดหัวใจตีบมากกว่า 50 % จำนวน 3 เส้น

1.10 **ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ** (Expected Benefit and Application)

1) ทำให้ทราบถึงความสัมพันธ์ระหว่างจำนวน CAG repeat กับการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ ซึ่งจะทำให้ทราบปัจจัยเสี่ยงระดับยีนนอกเหนือปัจจัยเสี่ยงอื่นๆที่ทราบกันโดยทั่วไป ซึ่งน่าจะมีประโยชน์ต่อไปในอนาคตที่อาจจะมีวิธีป้องกันและรักษาโรคหลอดเลือดหัวใจในระดับยีนต่อไป

2) ทำให้ทราบความสัมพันธ์ระหว่างจำนวน CAG repeat กับปริมาณ HDL cholesterol ซึ่งปริมาณ HDL cholesterol ที่ต่ำเป็นปัจจัยเสี่ยงหนึ่งของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ

บทที่ 2
เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

2.1 CAG repeat polymorphism และ ความเป็นผู้ชาย (maleness)

ฮอร์โมนเพศทำให้เกิดความแตกต่างระหว่างเพศชายและหญิง ซึ่งกระบวนการนี้เริ่มตั้งแต่ในครรภ์ ฮอร์โมนแอนโดรเจนออกฤทธิ์ผ่านทาง *AR* gene ที่อยู่บน chromosome X ซึ่งเป็นตัวกำหนดการถอดรหัสพันธุกรรม (transcription) ของ androgen-dependent protein ใน exon 1 ของยีนตัวรับฮอร์โมนแอนโดรเจนจะมี นิวคลีโอไทด์ 3 ตัว คือ C(cytosine)-A(adenine)-G (guanine) เรียงตัวกันซ้ำๆ (CAG repeat) ซึ่งเป็นตัวกำหนดจำนวนกรดอะมิโน glutamine ใน amino-terminal ของ androgen receptor protein ซึ่งมีผลต่อการออกฤทธิ์ของโปรตีนดังกล่าว และพบว่า จำนวน CAG repeat จะแปรผกผันกับ transcription activity บนยีนตัวรับฮอร์โมนแอนโดรเจน คือ ถ้าจำนวน CAG repeat ยาว จะทำให้การ transcription ของโปรตีนน้อยลง ทำให้การแสดงของฮอร์โมนแอนโดรเจนลดลง

2.1.1 ความเป็นผู้ชาย (maleness and androgenicity)

จากมุมมองของโรคต่อมไร้ท่อ ความเป็นผู้ชาย (maleness) พิจารณาจากลักษณะ phenotype ที่สัมพันธ์กับการออกฤทธิ์ของฮอร์โมนเพศชาย เนื่องจาก ถ้าไม่มีการออกฤทธิ์ของฮอร์โมนเพศชายตั้งแต่ในครรภ์จะทำให้เกิดลักษณะเพศหญิง (female phenotype) ซึ่งเรียกว่า testicular feminization ในคนที่มี chromosome 46, XY ส่วนระดับความเป็นผู้ชาย (degree of maleness) ซึ่งเรียกว่า androgenicity

เนื่องจาก ฮอร์โมนเพศชายอยู่ในกระแสเลือด และ androgen receptor อยู่ในเกือบทุกเนื้อเยื่อ ดังนั้น androgenicity จึงแสดงออกในเกือบทุกอวัยวะของร่างกาย แต่บางอวัยวะมี androgen receptor มาก เช่น ต่อมลูกหมาก อัณฑะ กระดูก กล่องเสียง เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดแดง hair follicle บางชนิด และสมอง

ลักษณะทางคลินิกที่มี androgenicity ต่ำ เรียกว่า hypogonadism ซึ่งผู้ป่วยเหล่านี้มักมีลักษณะดังนี้ ต่อมลูกหมากเล็ก การสร้างอสุจิลดลง ความหนาแน่นกระดูกลดลง เสียงแหลมเล็ก ขีดลักษณะผมและขนเหมือนของผู้หญิง ความผิดปกติทางจิตเวช เช่น ซึมเศร้า ความรู้สึกทางเพศลดลง นอกจากนั้นฮอร์โมนเพศชายยังมีผลต่อเมตาบอลิสมของไขมัน น้ำตาล และเซลล์ไขมัน [21]

ระดับฮอร์โมนเทสโทสเตอโรนที่อยู่ในเกณฑ์ปกติ จะออกฤทธิ์ที่ androgen receptor จนถึงระดับอิ่มตัว และมีผลคงที่ (plateau) ที่ระดับฮอร์โมนนั้น [22,23] ดังนั้น ถ้าในระดับฮอร์โมนที่ถึงจุด

อิ่มตัวแล้ว (plateau of saturation) สิ่งที่บ่งถึงการออกฤทธิ์ที่ต่างกันคือ androgen receptor activity แต่ในผู้ป่วย hypogonadism ที่มีระดับระดับฮอร์โมนเทสโทสเตอโรนที่ต่ำ androgenicity จะขึ้นกับระดับฮอร์โมนเทสโทสเตอโรนและ dihydrotestosterone (DHT) ส่วนผู้ป่วยบางคนที่มีระดับฮอร์โมนเทสโทสเตอโรนอยู่ในระดับปกติแต่ค่อนไปทางต่ำนั้น อาการ hypogonadism ที่เกิดขึ้นนั้น จะขึ้นอยู่กับ androgen receptor activity

2.1.2 การทำงานของ androgen receptor

androgen receptor อยู่ในกลุ่ม steroid/nuclear receptor superfamily [24] เมื่อ *AR* ถูกกระตุ้นโดย androgen จะเคลื่อนย้ายสู่ nucleus และจับกันเป็น dimerized form ซึ่งเป็น specific genomic DNA sequence ที่เรียกว่า androgen response element ซึ่ง androgen-androgen receptor complex นี้จะกระตุ้นหรือยับยั้งการแสดงออกของ androgen-regulated protein [25] ดังนั้น androgen receptor จึงมีบทบาทสำคัญในการกำหนดการ transcription ของ androgen dependent protein ตั้งแต่ในครรภ์จนถึงผู้ใหญ่

androgen receptor gene อยู่บนโครโมโซม X ตำแหน่ง Xq11-12 [26] มี 8 exon [27] และประกอบด้วย 3 functional domain คือ transactivation domain DNA-binding domain และ ligand- binding domain [28] ใน exon 1 ของยีนตัวรับฮอร์โมนแอนโดรเจนจะมี นิวคลีโอไทด์ 3 ตัว คือ C(cytosine)-A(adenine)-G (guanine) เรียงตัวกันซ้ำๆ (CAG repeat) และพบว่า จำนวน CAG repeat จะแปรผกผันกับ transcription activity บนยีนตัวรับฮอร์โมนแอนโดรเจน

2.1.3 ความแตกต่างของ CAG repeat ในแต่ละเชื้อชาติ (Ethnic difference)

โดยปกติความยาวของ CAG repeat ประมาณ 9-37 ในผู้ชายชาวแอฟริกันปกติ มีค่าเฉลี่ยของจำนวน CAG repeat อยู่ระหว่าง 18 ถึง 20 [13,29] ชาวตะวันตกผิวขาวมีค่าเฉลี่ยประมาณ 21-22 [13,29] และชาวเอเชียตะวันออก มีค่าเฉลี่ย 22-23 [12,13,30,31]

2.1.4 CAG repeat และต่อมลูกหมาก

ต่อมลูกหมากเป็นอวัยวะที่ถูกควบคุมโดยฮอร์โมนแอนโดรเจน ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการเกิดมะเร็งต่อมลูกหมาก ถ้าไม่มีฮอร์โมนเทสโทสเตอโรนทำให้การเจริญเติบโตของมะเร็งต่อมลูกหมากลดลง และฮอร์โมนแอนโดรเจนสามารถกระตุ้นการเจริญเติบโตของมะเร็งต่อมลูกหมากได้ แต่ไม่มีหลักฐานว่า ฮอร์โมนแอนโดรเจนเป็นตัวทำให้เซลล์ต่อมลูกหมากปกติกลายเป็นเซลล์มะเร็ง

การศึกษาเกี่ยวกับ CAG repeat กับการเกิดโรคมะเร็งต่อมลูกหมาก จากการศึกษาในประชากรชาวจีนพบว่า ผู้ชายที่จำนวน CAG repeat ที่สั้นกว่า 23 จะเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งต่อมลูกหมาก 65% (odd ratio 1.65; 95% confidence interval,1.14-2.39) [12] และการศึกษาในกลุ่มประชากร African-American พบว่าในกลุ่มนี้เกิดมะเร็งต่อมลูกหมากมากกว่าคนผิวขาวหรือชาวเอเชีย และค่าเฉลี่ยของจำนวน CAG repeat ในกลุ่ม African-American ต่ำกว่าคนผิวขาวและชาวเอเชีย ดังนั้นความแตกต่างกันของ จำนวน CAG repeat ในแต่ละเชื้อชาติอาจมีผลต่อปัจจัยเสี่ยงของมะเร็งต่อมลูกหมาก [13] แต่การศึกษาในเชื้อชาติอื่นๆได้ผลตรงข้ามกันเช่น จากการศึกษาในประชากรชาวเยอรมันและฝรั่งเศส พบว่า จำนวน CAG repeat ไม่สัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งต่อมลูกหมาก [32] และการศึกษา case-control ในประชากรผิวขาวในสหรัฐอเมริกาพบว่าจำนวน CAG repeat ที่น้อยกว่า 22 ไม่เพิ่มปัจจัยเสี่ยงของการเกิดมะเร็งต่อมลูกหมาก [33] แต่ในชาวผิวขาวกลับพบว่าจำนวน CAG repeat สัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งต่อมลูกหมากในคนอายุน้อย [10,11]

การศึกษาเกี่ยวกับ CAG repeat กับการเกิดโรคต่อมลูกหมากโต พบว่า ผู้ป่วยที่มีจำนวน CAG repeat สั้น (น้อยกว่าหรือเท่ากับ 19)จะมีโอกาสเป็นต่อมลูกหมากโตหรือได้รับการผ่าตัดต่อมลูกหมากมากกว่ากลุ่มที่มี CAG repeat ยาว (มากกว่าหรือเท่ากับ 25) ถึง 1.92 เท่า และถ้า CAG repeat ลดลง 6 repeat จะทำให้มีโอกาสเกิดอาการของต่อมลูกหมากโตระดับปานกลางถึงรุนแรงเพิ่มขึ้น 3.62 เท่า [14,34] นอกจากนั้นยังพบว่า ขนาดของต่อมลูกหมาก จะแปรผกผันกับจำนวน CAG repeat ด้วย [35]

2.1.5 CAG repeat **และระบบสืบพันธุ์**

การศึกษาเกี่ยวกับ CAG repeat และการสร้างอสุจิ ยังได้ผลที่ขัดแย้งกัน บางการศึกษาพบว่าผู้ชายที่เป็นหมันจะมีจำนวน CAG repeat ที่ยาวกว่า [36-43] แต่บางการศึกษาพบว่าไม่ได้มีความสัมพันธ์กับระหว่างการเป็นหมันกับ CAG repeat [44-49]

ในผู้ชายปกติที่ไม่เป็นหมัน พบว่า จำนวน CAG repeat ที่สั้นมีความสัมพันธ์กับจำนวนอสุจิที่มากกว่า [15,47] ดังนั้นการสร้างอสุจิน่าจะมีผลจากจำนวน CAG repeat ที่อยู่ในเกณฑ์ปกติ แต่จะมีความสำคัญมากน้อยเพียงใดยังไม่เป็นที่แน่ชัด

2.1.6 CAG repeat **และภาวะผมร่วง** (Alopecia)

ภาวะศีรษะล้านแบบผู้ชาย (male pattern baldness) พบได้บ่อยและถ่ายทอดทางพันธุกรรม และพบถึง 80% ของผู้ชายที่อายุมากกว่า 80 ปี ภาวะศีรษะล้านพบในภาวะที่มีฮอร์โมนแอนโดรเจน

และมีการแสดงออกของ androgen receptor ต่อ hair follicle ดังนั้นจึงเรียกว่า androgenetic alopecia

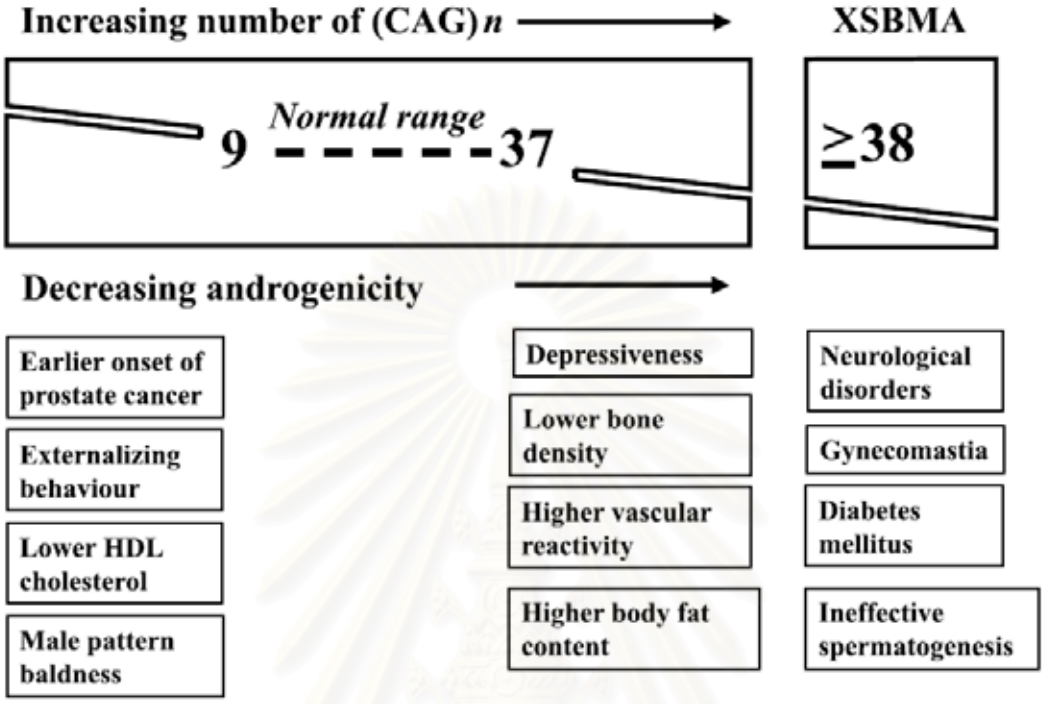
การศึกษาเกี่ยวกับ CAG repeat และภาวะผมร่วง พบว่าผู้ชายที่มีภาวะ androgenetic alopecia จะมีจำนวน CAG repeat ที่สั้นกว่ากลุ่มควบคุม [50] อีกการศึกษาหนึ่งพบว่า ผู้ชายที่มีภาวะ androgenetic alopecia 446 คน มีจำนวน CAG repeat ที่สั้นกว่ากลุ่มควบคุม 107 คนแต่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เฉพาะเมื่อรวม CGC repeat ด้วยเท่านั้น [51] ดังนั้น CAG repeat น่าจะมีบทบาทเกี่ยวกับผลของ androgen ที่มีต่อภาวะศีรษะล้านของผู้ชาย แต่ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติมีน้อย เนื่องจากมีความแตกต่างกันค่อนข้างมากในแต่ละบุคคล

2.1.7 CAG repeat **และความหนาแน่นของกระดูก** (Bone density)

ในผู้ชายปกติ polymorphism ของ estrogen receptor มีผลต่อคุณภาพและปริมาณเนื้อเยื่อกระดูก [52] ส่วน CAG repeat กับความหนาแน่นของกระดูก มีการศึกษาในผู้ชายปกติอายุ 20-50ปี 110 คน พบว่า จำนวน CAG repeat ที่มาก มีความสัมพันธ์กับความหนาแน่นกระดูกที่น้อยกว่า [16]และได้ผลเช่นเดียวกับในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนด้วย [53] แต่ผลการศึกษาในผู้ชายสูงอายุกลับได้ผลที่ขัดแย้งกัน มีการศึกษาหนึ่งพบว่ามีความสัมพันธ์แบบแปรผกผันระหว่างจำนวน CAG repeat กับ ความหนาแน่นกระดูกที่ femoral neck ในกลุ่มผู้ชายชาวตะวันตกอายุ 65ปีจำนวน508 คน นอกจากนั้นพบว่าจำนวน CAG repeat ที่ยาวมีความสัมพันธ์กับการสูญเสียกระดูกที่กระดูกสะโพกและเพิ่มการหักของกระดูกสันหลัง แต่การศึกษาในผู้ชายชาวเบลเยี่ยมอายุ 71 ถึง 86 ปี จำนวน 273 คน พบว่า ไม่มีความสัมพันธ์ระหว่าง CAG repeat กับความหนาแน่นกระดูก [54]

ดังนั้นผลของ CAG repeat ที่มีต่อความหนาแน่นกระดูกจึงพบเฉพาะในผู้ชายอายุน้อย และความแตกต่างจะลดลงเนื่องจากมีการสูญเสียกระดูกตามอายุที่เพิ่มขึ้น ซึ่งทำให้ไม่พบความแตกต่างในผู้ชายสูงอายุ ดังนั้น จำนวน CAG repeat ที่ยาว จะมีความหนาแน่นกระดูกสูงสุด (peak bone density) น้อยกว่า แต่อย่างไรก็ตาม ยังไม่เป็นที่แน่ชัดว่า ผลของ CAG repeat จะมีผลทางคลินิกต่อการหักของกระดูกหรือไม่

รูปที่ 2 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างจำนวน CAG repeat และการทำงานของ androgen receptor protein



2.2 CAG repeat polymorphism และการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบและระดับ HDL cholesterol

การศึกษาเกี่ยวกับจำนวน CAG repeat กับการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ มีการศึกษาอยู่ 2 การศึกษา การศึกษาแรกโดย Alevizaki และคณะ [19] ทำการศึกษาในประเทศกรีซ ผู้ป่วยชาย 131 คนที่มาทำ elective coronary angiography โดยประเมินความรุนแรงของโรคหลอดเลือดหัวใจตีบจากจำนวนเส้นเลือดหัวใจที่ตีบมากกว่า 50% พบว่า ผู้ชายที่มีจำนวน CAG repeat สั้น(<23) จะมีสัมพันธ์กับการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ(79.5%)มากกว่าผู้ชายที่มีจำนวน CAG repeat ยาว (>/=23) (20.5%) อย่างมีนัยสำคัญ(P=0.038) ซึ่งความสัมพันธ์นี้ไม่ขึ้นกับอายุและ BMI โดยไม่ความแตกต่างกันในด้าน ไขมันในเลือด insulin resistance ความดันโลหิตและประวัติครอบครัวที่มีโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ

การศึกษาที่สองโดย Hersberger และคณะ [20] ในประเทศเยอรมัน และสวิสเซอร์แลนด์ โดยกลุ่มผู้ป่วยชายในสวิสเซอร์แลนด์ที่มีเส้นเลือดหัวใจตีบมากกว่า 50% อย่างน้อย 1 เส้นจากการทำฉีดสีดูหลอดเลือดหัวใจจำนวน 205 คน และกลุ่มควบคุมคือคนปกติ 139 คนที่ไม่มีประวัติโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ โรคหลอดเลือดสมอง หรือโรคหลอดเลือดส่วนปลายและบางส่วนจากผู้ที่ฉีดสีดูหลอดเลือดหัวใจแล้วผลเป็นปกติ และกลุ่มผู้ป่วยชายในเยอรมัน ที่เคยวินิจฉัยว่าเป็นกล้ามเนื้อ

หัวใจตาย 100 คน และกลุ่มควบคุมคือคนปกติ 100 คน พบว่าในกลุ่มควบคุมชาวสวิส จำนวน CAG repeat มีความสัมพันธ์กับปริมาณ HDL cholesterol (r=0.21; P=0.015) แต่ไม่มีความสัมพันธ์กับ total cholesterol, triglyceride, LDL cholesterol ส่วนกลุ่มควบคุมชาวเยอรมัน ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่าง CAG repeat และ ปริมาณ HDL cholesterol ในเลือด และเมื่อเปรียบเทียบกลุ่มผู้ป่วยกับกลุ่มควบคุม พบว่าไม่มีความสัมพันธ์กันระหว่าง CAG repeat กับการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ ทั้งในกลุ่มชาวสวิส และชาวเยอรมัน แต่เมื่อรวมกันทั้ง 2 กลุ่ม พบว่า จำนวน CAG repeat ที่สั้น (<22) มีแนวโน้มสัมพันธ์กับการลดการเกิดหลอดเลือดหัวใจตีบ และไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (odd ratio = 0.79, 95%Confidence interval 0.53-1.18, P=0.25) ซึ่งขัดแย้งกับการศึกษาแรก

การศึกษาเกี่ยวกับ จำนวน CAG repeat กับ ผลของ arterial vasoreactivity โดย Zitzmann และคณะ [17] ทำการศึกษาในประเทศเยอรมัน โดยศึกษาในผู้ชายปกติ อายุ 20-50 ปี จำนวน 110 คน ทำ Doppler ultrasound เพื่อประเมิน vascular reactivity ของ brachial artery โดย endothelium-dependent vasodilatation ประเมินจากเส้นผ่าศูนย์กลางของหลอดเลือดแดงหลังจากใช้ blood pressure cuff รัดต้นแขนที่ 180 mmHg นาน 4 นาที แล้วปล่อยความดันจาก cuff ทันที แล้วดูการตอบสนองของหลอดเลือดแดงที่เวลา 1 นาที และประเมิน endothelium-independent vasodilatation โดยดูจากการตอบสนองของหลอดเลือดแดงหลัง อม glycerol trinitrate 3 นาที โดยการศึกษานี้พบว่า จำนวน CAG repeat มีความสัมพันธ์โดยตรงกับ flow-mediated vasodilatation ซึ่งบ่งถึง endothelial function โดยที่ไม่ขึ้นกับการสูบบุหรี่ ระดับ LDL cholesterol และฮอร์โมน testosterone และพบว่า จำนวน CAG repeat ยังมีความสัมพันธ์กับระดับ HDL cholesterol ด้วย คือ จำนวน CAG repeat ที่สั้น จะเพิ่มปัจจัยเสี่ยงของการตอบสนองที่ลดลงของ endothelium ต่อการขาดเลือด ซึ่งจะพบก่อนที่จะเกิดอาการของโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ และสัมพันธ์กับระดับ HDL cholesterol ที่ต่ำ ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงหนึ่งของโรคหลอดเลือดหัวใจตีบเช่นกัน

และเมื่อเร็วๆนี้ มีการศึกษาของ Page และคณะ [55] เป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้าในระดับประชากร (Longitudinal ,population-based cohort study)ในประเทศสหรัฐอเมริกา โดยมีผู้เข้าร่วมการศึกษาเป็นผู้ชาย 1034 คน ที่ได้รับการตรวจจำนวน CAG repeat อายุ 40-70 ปี แล้วตรวจติดตาม 3 ครั้งเป็นเวลา 15 ปี เพื่อดูการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ จากการสอบถามจากผู้ป่วยเอง จากประวัติการรักษาตัวในโรงพยาบาล และดัชนีสาเหตุการตายแห่งชาติ (National death index) พบว่าจำนวน CAG repeat ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ หรือระดับ HDL cholesterol

การศึกษาเกี่ยวกับจำนวน CAG repeat กับระดับ HDL cholesterol มีการศึกษาที่สนับสนุนว่า จำนวน CAG repeat สัมพันธ์กับระดับ HDL cholesterol คือ การศึกษาของ Zitzmann และคณะ [17] ที่ทำการศึกษาดู arterial vasoreactivity พบว่า จำนวน CAG repeat มีความสัมพันธ์กับระดับ HDL cholesterol ($r=0.44$; p-value<0.001) และอีกการศึกษาหนึ่งของ Zitzmann [18]ทำการศึกษาผู้ชายปกติ อายุ 20-50 ปี พบว่า จำนวน CAG repeat มีความสัมพันธ์กับระดับ HDL cholesterol ($r=0.24$; p-value<0.05) เช่นกัน และการศึกษาของ Hersberger ที่กล่าวไปข้างต้น ก็พบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่าง จำนวน CAG repeat กับ ระดับ HDL cholesterol ($r=0.21$; p-value$=0.015$) แต่บางการศึกษากลับพบว่า จำนวน CAG repeat ไม่มีความสัมพันธ์กับระดับ HDL cholesterol เช่น การศึกษาของ Page และคณะ [55] ที่เป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้าในระดับประชากร (longitudinal ,population-based cohort study)ในประเทศสหรัฐอเมริกา ดังได้กล่าวแล้วข้างต้น

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 3
วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย (Research Method)

การวิจัยเชิงวิเคราะห์แบบกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุม (Case-control analytic study)

3.2 ระเบียบวิธีวิจัย (Research Methodology)

3.2.1 ประชากร (Population) และตัวอย่าง (Sample) แบ่งออกเป็น 2 ส่วน

3.2.1.1 กลุ่มผู้ป่วย (Case) คือ ผู้ป่วยชายไทยที่ได้รับการฉีดสีหลอดเลือดหัวใจ แล้วพบว่ามีหลอดเลือดหัวใจตีบมากกว่า 50% อย่างน้อย 1 เส้น ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่างวันที่ 1 ธันวาคม 2548 ถึงวันที่ 31 สิงหาคม 2549

3.2.1.2 กลุ่มควบคุม (Control) คือ ผู้ป่วยชายไทยที่ได้รับการฉีดสีหลอดเลือดหัวใจ แล้วพบว่าไม่มีหลอดเลือดหัวใจใดตีบมากกว่า 50% ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่างวันที่ 1 ธันวาคม 2548 ถึงวันที่ 31 สิงหาคม 2549

3.2.2 กฎเกณฑ์การคัดเลือกเข้ามาศึกษา (Inclusion criteria)

3.2.2.1 กลุ่มผู้ป่วย ได้แก่ ผู้ป่วยชายไทยที่ได้รับการฉีดสีหลอดเลือดหัวใจ แล้วพบว่ามีหลอดเลือดหัวใจตีบมากกว่า 50% อย่างน้อย 1 เส้น ซึ่งผู้ป่วยได้เซ็นชื่อยินยอมเข้าร่วมการศึกษา

3.2.2.2 กลุ่มควบคุม ได้แก่ ผู้ป่วยชายที่ได้รับการฉีดสีหลอดเลือดหัวใจ แล้วพบว่าไม่มีหลอดเลือดหัวใจใดตีบมากกว่า 50% ซึ่งผู้ป่วยได้เซ็นชื่อยินยอมเข้าร่วมการศึกษา

3.2.3 กฎเกณฑ์การตัดออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

ได้แก่ผู้ป่วยที่ได้รับฮอร์โมนเพศชาย (androgen) หรือ ฮอร์โมนเพศหญิง (estrogen)

3.2.4 การคำนวณขนาดตัวอย่าง [56]

การศึกษาของ Alevizaki และคณะ [19] พบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างจำนวน CAG repeat และการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ โดย odd ratio = 3 จากนั้นจึงนำมาคำนวณหาขนาดตัวอย่างต่อไป ตามสูตรดังนี้

กำหนด $\alpha = 0.1$

$\beta = 0.20$

$$Z_{\alpha/2} = Z_{0.1/2} = 1.645 \text{ (two tail)}$$

$$Z_{\beta} = Z_{0.20} = 0.84$$

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

P_0 = โอกาสที่กลุ่มควบคุมจะมีปัจจัยเสี่ยง (กลุ่มผู้ชายปกติที่มีจำนวน CAG repeat มาก) = 0.13

R = odd ratio = 3

$P_1 = P_0R/ (1+P_0(R-1)) = 0.309$

$P = (P_1+P_0)/ 2 = 0.215$

$Q = 1-P = 0.785$

หลังจากแทนค่าในสูตร จะได้ n = 62 คนในแต่ละกลุ่ม

3.2.5 **การสังเกตและการวัด** (Observation and measurement)

เก็บข้อมูลของผู้ร่วมวิจัยโดยใช้แบบบันทึก (Record form) ซึ่งประกอบด้วย

1) ข้อมูลทั่วไป ได้แก่ ชื่อ อายุ เลขที่ผู้ป่วยนอก โรคประจำตัว เช่น โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง ประวัติการสูบบุหรี่ และดื่มเหล้า ยาที่ใช้ประจำ ประวัติครอบครัวที่มีโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ น้ำหนักตัว ส่วนสูง และความยาวรอบเอวและรอบสะโพก อาศัยการซักประวัติ ชั่งน้ำหนัก วัดส่วนสูง วัดความยาวรอบเอวและรอบสะโพก และจากเวชระเบียน

2) ข้อมูลเฉพาะที่เกี่ยวข้องกับโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ ได้แก่ ประวัติโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ โรคหลอดเลือดสมองตีบ โรคหลอดเลือดส่วนปลายตีบ และปัจจัยเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดแดงตีบและการรักษา อาศัยการซักประวัติ ข้อมูลเดิมบันทึกที่มีในเวชระเบียน และผลการฉีดสีดูหลอดเลือดหัวใจโดยอายุรแพทย์โรคหัวใจ โดยวิธีมาตรฐาน

3) ข้อมูลเฉพาะเกี่ยวข้องกับผลทางห้องปฏิบัติการชีวเคมี ได้แก่ ปริมาณ total cholesterol, triglycerides, HDL cholesterol, direct LDL cholesterol, fasting plasma glucose โดยวิธี Enzymetic colorimetric assay

4) ข้อมูลเฉพาะเกี่ยวข้องกับฮอร์โมนเพศ ได้แก่ Free androgen index, estradiol, FSH, LH โดยวิธี Electrochemiluminescence immunoassay

5) ข้อมูลผลจำนวน CAG repeat ของ androgen receptor

3.2.6 **วิธีการศึกษา** (Intervention)

1) อธิบายให้ผู้เข้าร่วมวิจัยเข้าใจเกี่ยวกับการร่วมโครงการวิจัยและขั้นตอนการวิจัย

2) ซักประวัติ ทบทวนระบบต่างๆ และ ข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับเกณฑ์การคัดออก ตรวจร่างกาย ตรวจสอบยาที่ได้รับ และรวบรวมข้อมูลต่างๆ ตามแบบบันทึกข้อมูล

3) ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจสอบคุณสมบัติตามเกณฑ์คัด-เข้า/ออก

4) ให้ผู้เข้ารับการศึกษา ลงชื่อในใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัย (Informed consent)

5) ผู้ป่วยต้องงดน้ำและอาหารเป็นเวลาอย่างน้อย 12 ชั่วโมงเพื่อรับการเจาะเลือด

6) การเจาะเลือดจะเจาะเลือด 4 หลอด หลอดละ 3 cc. หลอดแรกใช้หลอด EDTA เพื่อตรวจ CAG repeat หลอดที่สองใช้หลอด clot blood เพื่อตรวจระดับไขมัน หลอดที่สามใช้หลอด clot blood เพื่อตรวจระดับฮอร์โมนเพศ หลอดที่สี่ใช้หลอด fluoride blood เพื่อตรวจระดับน้ำตาลในเลือด

โดยเป็นการเจาะเลือดในครั้งเดียวกับการเปิดเส้นเลือดเพื่อให้น้ำเกลือก่อนไปทำการฉีดสีดูหลอดเลือดหัวใจซึ่งเป็นสิ่งที่ต้องกระทำก่อนทำการฉีดสีดูหลอดเลือดหัวใจอยู่แล้ว ดังนั้นจึงไม่ได้เป็นการทำให้ผู้ป่วยเจ็บตัวเพิ่มในการเจาะเลือดเพื่อทำการวิจัยแต่อย่างใด

7) นำเลือดมาปั่นแยกซีรั่ม (Serum)และเม็ดเลือดขาว เก็บที่อุณหภูมิ –20˚C เพื่อรอตรวจจำนวน CAG repeat ระดับไขมันคอเลสเตอรอล ไขมัน HDL ไขมันไตรกลีเซอไรด์ ไขมัน LDL free androgen index, estradiol, FSH, LH

8) ทำการตรวจ CAG repeat โดยแยก DNA จากเม็ดเลือดขาวโดยวิธีมาตรฐาน แล้วทำการ PCR (Polymerase Chain Reaction) โดยใช้ primer เป็น sense primer :5'-TCC-AGA-ATC-TGT-TCC-AGA-GCG-TGC-3', antisense primer : 5'-GCT-GTG-AAG-GTT-GCT-GTT-CCT-CAT-3' โดย DNA ปริมาณ 50-100 ng จะถูกเพิ่มจำนวนในสารละลายปริมาณ 50 µLซึ่งประกอบด้วย Tris-HCl pH 9.0 10mM, KCl 50mM, $MgCl_2$ 1.5µM/L, dNTPs 300 µM, Taq DNA polymerase 2.5 units และกำหนดให้ปฏิกริยาของ PCR เป็นดังนี้ ทำการ denaturation ครั้งแรกโดยทำให้ DNA สายคู่ แยกจากกันเป็นสายเดี่ยว โดยให้ DNA เกิดปฏิกริยาที่อุณหภูมิ 95˚C นาน 5 นาที หลังจากนั้น ทำปฏิกริยา PCR ทั้งหมด 35 รอบ โดยเริ่มจาก denaturation ที่ 95˚C นาน 30 วินาที ต่อด้วย Primer annealing โดย primer 2 สายเข้าไปจับคู่บน DNA สายเดี่ยวที่เป็นแม่พิมพ์ (template) ซึ่งจะเกิดปฏิกิริยาที่อุณหภูมิ 57˚C นาน 30 วินาที แล้วตามด้วย primer extension เป็นการต่อลำดับนิวคลีโอไทด์ที่ปลาย 3'OH ของ primer ซึ่งใช้อุณหภูมิ 72˚C นาน 30 วินาที หลังจากทำปฏิกิริยาครบ 35 รอบแล้ว จะต่อด้วยการใช้อุณหภูมิ 72˚C นาน 7 นาที หลังจากนั้นจึงนำ DNA ที่ผ่านการทำ PCR แล้วไปทำการ electrophoresis ใน agarose gel สุดท้ายจึงส่งไปหาลำดับของนิวคลีโอไทด์ โดยใช้เครื่อง automated sequence analysis ที่ Macrogen กรุงโซล ประเทศเกาหลี

9) จะทำลายเลือดที่เหลือจากการทดลองทิ้งทั้งหมด

10) เมื่อได้ผลเลือดแล้วจะแจ้งผู้ป่วยรับทราบผลเลือดของตนเอง

3.2.7 **การรวบรวมข้อมูล** (Data Collection)

ข้อมูลทั้งหมดของผู้เข้ารับการศึกษาทุกรายจะถูกบันทึกลงแบบฟอร์ม และจัดเก็บเข้าสู่ระบบคอมพิวเตอร์เพื่อจะนำไปสู่การวิเคราะห์ข้อมูลต่อไป โดยผู้ทำการวิจัยเป็นผู้รวบรวม

3.2.8 **การวิเคราะห์ข้อมูล** (Data Analysis)

1) การวิเคราะห์ข้อมูลเชิงพรรณนา ได้แก่ข้อมูลอายุ น้ำหนัก ส่วนสูง ดัชนีมวลกาย ความยาวรอบเอวและรอบสะโพก สัดส่วนความยาวรอบเอวต่อรอบสะโพก ปริมาณ total cholesterol, triglyceride, HDL-cholesterol, LDL cholesterol, fasting plasma glucose, free androgen index, estradiol, FSH, LH คำนวณเป็นค่าเฉลี่ย +/- SD เปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุม โดย unpaired t-test

2) การหาความสัมพันธ์ระหว่างจำนวน CAG repeat กับการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจวิเคราะห์โดย binary logistic regression analysis [57] ซึ่งการวิเคราะห์ข้อมูลทั้งหมด ทำโดยใช้โปรแกรม SPSS version 13

3.3 **ปัญหาทางจริยธรรม** (Ethical Considerations)

การศึกษานี้เพื่อหาความสัมพันธ์จำนวน CAG repeat กับ การเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจในผู้ป่วยชายไทยซึ่งอันตรายจากการเจาะเลือดมีน้อยมาก โดยการศึกษาจะทำเฉพาะอาสาสมัครที่เข้าใจและยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษรเท่านั้นและการวิจัยนี้ได้รับความเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

3.4 **ข้อจำกัดในการวิจัย** (Limitation)

เนื่องจากการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบเป็นโรคที่ใช้เวลานานในการเกิดการตีบของหลอดเลือดหัวใจจนเกิดอาการ ดังนั้น การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบ case-control ที่ศึกษา ณ. จุดใดจุดหนึ่ง (cross-sectional study) จึงอาจทำให้แสดงถึงผลของปัจจัยการเกิดโรคได้ไม่ชัดเจนนัก ดังนั้นจึงควรทำการศึกษาไปข้างหน้าระยะยาว (longitudinal prospective study) เพิ่มเติมเพื่อบอกผลที่ชัดเจน และโรคหลอดเลือดหัวใจตีบมีปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดโรคมากมาย ทั้งที่เป็นที่ทราบกันดี เช่น โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง โรคไขมันในเลือดสูง การสูบบุหรี่ ประวัติครอบครัวของการเกิด

โรคหลอดเลือดหัวใจ ฯลฯ และปัจจัยเสี่ยงใหม่อื่นๆที่กำลังศึกษากันอยู่ เช่น C-reactive protein ซึ่งการศึกษานี้ไม่ได้ตรวจวัดปัจจัยเสี่ยงใหม่เหล่านี้ด้วย

3.5 **ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย** (Expected Benefit and Application)

1) ทำให้ทราบถึงความสัมพันธ์ระหว่างจำนวน CAG repeat กับการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ ซึ่งจะทำให้ทราบปัจจัยเสี่ยงระดับยีนนอกเหนือปัจจัยเสี่ยงอื่นๆที่ทราบกันโดยทั่วไป ซึ่งน่าจะมีประโยชน์ต่อไปในอนาคตที่อาจจะมีวิธีป้องกันและรักษาโรคหลอดเลือดหัวใจในระดับยีนต่อไป

2) ทำให้ทราบความสัมพันธ์ระหว่างจำนวน CAG repeat กับปริมาณ HDL cholesterol ซึ่งปริมาณ HDL cholesterol ที่ต่ำเป็นปัจจัยเสี่ยงหนึ่งของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ

3.6 **อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรการในการแก้ไข** (Obstacles and problem solving strategies)

การศึกษาดังกล่าวต้องอาศัยความร่วมมือจากผู้ป่วยในการตรวจเลือด ดังนั้นหลังจากได้ผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การศึกษาแล้ว ควรต้องอธิบายข้อมูลให้อาสาสมัครเข้าใจและมั่นใจต่อความปลอดภัยในการเข้าร่วมวิจัย

3.7 **การบริหารงานวิจัยและตารางการปฏิบัติงาน** (Administration & Time Schedule)

เดือน	ก.ย. 48	ต.ค. 48	พ.ย. 48	ธ.ค.48-พ.ค.49	มิ.ย. 49	ก.ค. 49	ส.ค.-ธ.ค. 49	ม.ค.-มี.ค. 50	เม.ย. 50
1. การศึกษาเตรียมงานและเขียน proposal	*	*							
2. เสนอบัณฑิตศึกษาของคณะและยื่นใบคำร้องขอรับการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย		*	*						
3. การรวบรวมข้อมูล				*	*	*	*		
4. วิเคราะห์ข้อมูล					*	*	*		
5. สรุปผลและเขียนรายงาน								*	
6.รายงานผล									*

บทที่ 4
ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

4.1 คุณลักษณะของประชากร

จากการคำนวนขนาดตัวอย่างต้องมีจำนวนตัวอย่างกลุ่มละ 62 คน แต่การศึกษานี้มีอาสาสมัครเพศชายที่เข้าร่วมโครงการวิจัยจำนวน 90 คน โดยจำแนกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มผู้ป่วย จำนวน 45 คน และ กลุ่มควบคุม จำนวน 45 คน

4.1.1 รายละเอียดข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มผู้ป่วย

ในกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วย จำนวน 45 คน โดยมีอายุเฉลี่ย (mean) 64.3 ± 10.6 ปี พิสัย 43 ถึง 87 ปี ค่ามัธยฐาน 64 ปี

กลุ่มผู้ป่วยมีโรคประจำตัวที่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ คือ โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง โรคไขมันในเลือดสูง อย่างน้อย 1 โรค มีจำนวน 42 คน คิดเป็น 93 เปอร์เซ็นต์ โดยแยกตามชนิดของโรค ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงสัดส่วนและเปอร์เซ็นต์แยกตามชนิดของโรคประจำตัวที่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจในกลุ่มผู้ป่วย

	จำนวน (คน)	เปอร์เซ็นต์
โรคเบาหวาน	13	28.9
โรคความดันโลหิตสูง	40	88.9
โรคไขมันในเลือดสูง	32	71.1

ข้อมูลเกี่ยวกับการออกกำลังกายพบว่า ค่าเฉลี่ย (mean) ของเวลาการออกกำลังกายเท่ากับ 123 ±163 นาทีต่อสัปดาห์ มีผู้ที่ไม่ออกกำลังกาย 21 คน คิดเป็น 47 เปอร์เซ็นต์ และรายที่ออกกำลังกายมีระยะเวลามากกว่าหรือเท่ากับ 150 นาทีต่อสัปดาห์มีจำนวน 15 คน คิดเป็น 33 เปอร์เซ็นต์ ส่วนใหญ่ของการออกกำลังกายเป็นการวิ่ง หรือเดิน

4.1.2 รายละเอียดข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มควบคุม

ในกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วย จำนวน 45 คน โดยมีอายุเฉลี่ย (mean) 60.5 ± 11.0 ปี พิสัย 46 ถึง 86 ปี ค่ามัธยฐาน 57 ปี

กลุ่มควบคุมมีโรคประจำตัวที่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ คือ โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง โรคไขมันในเลือดสูง อย่างน้อย 1 โรค มีจำนวน 15 คน คิดเป็น 33 เปอร์เซ็นต์ โดยแยกตามชนิดของโรค ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงสัดส่วนและเปอร์เซ็นต์แยกตามชนิดของโรคประจำตัวที่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจในกลุ่มควบคุม

	จำนวน (คน)	เปอร์เซ็นต์
โรคเบาหวาน	6	13.3
โรคความดันโลหิตสูง	25	55.6
โรคไขมันในเลือดสูง	21	46.7

ข้อมูลเกี่ยวกับการออกกำลังกายพบว่า ค่าเฉลี่ย (mean) ของเวลาการออกกำลังกายเท่ากับ 106 ±161 นาทีต่อสัปดาห์ มีผู้ที่ไม่ออกกำลังกาย 22 คน คิดเป็น 49 เปอร์เซ็นต์ และรายที่ออกกำลังกายมีระยะเวลามากกว่าหรือเท่ากับ 150 นาทีต่อสัปดาห์มีจำนวน 15 คน คิดเป็น 33 เปอร์เซ็นต์ ส่วนใหญ่ของการออกกำลังกายเป็นการวิ่ง หรือเดิน

4.1.3 ผลการศึกษาเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานระหว่างกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุม

เมื่อศึกษาเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานระหว่างกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุม โดยใช้ unpaired t-test พบว่า ลักษณะพื้นฐานส่วนใหญ่ของประชากรทั้งสองกลุ่ม ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ยกเว้นโรคความดันโลหิตสูงและโรคไขมันในเลือดสูงจะพบมากกว่าในกลุ่มผู้ป่วยเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ($p<0.05$) ดังแสดงในตารางที่ 3

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 3 แสดงลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุม

ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย	กลุ่มผู้ป่วย	กลุ่มควบคุม	p-value
จำนวนผู้ป่วย(คน)	45	45	
อายุเฉลี่ย (ปี) ± SD	64.3±10.6	60.5±11.0	0.09
ประวัติโรคเบาหวาน(คน)	13(28.9%)	6(13.3%)	0.071
ประวัติโรคความดันโลหิตสูง (คน)	40(88.9%)	25(55.6%)	0.001*
ประวัติโรคไขมันในเลือดสูง (คน)	32(71.1%)	21(46.7%)	0.018*
ระยะเวลาออกกำลังเฉลี่ย (นาทีต่อสัปดาห์) ± SD	123.02±162.94	106.33±160.93	0.626
ประวัติการสูบบุหรี่(ซอง- ปี)	14.99±19.56	8.78±11.73	0.059
ประวัติโรคหลอดเลือดสมอง (คน)	9(20%)	3(6.67%)	0.06
ประวัติโรคหลอดเลือดส่วนปลายตีบ(คน)	1(2.2%)	1(2.2%)	1
ประวัติโรคหลอดเลือดหัวใจตีบในครอบครัว(คน)	5(11.1%)	2(4.4%)	0.238
ประวัติโรคเบาหวานในครอบครัว(คน)	18(40%)	15(33.3%)	0.512
ประวัติโรคไขมันสูงในครอบครัว(คน)	20(44.4%)	14(31.1%)	0.167

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

จากข้อมูลการใช้ยาชนิดต่างๆของผู้ป่วย พบว่า กลุ่มผู้ป่วยได้รับยากลุ่ม Statin ยา Beta blocker ยา Calcium channel blocker และ ยา Aspirin มากกว่า กลุ่มควบคุม ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 แสดงการใช้ยาชนิดต่างๆของผู้ป่วยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุม

ประวัติการใช้ยา	กลุ่มผู้ป่วย	กลุ่มควบคุม	p-value
ยากลุ่ม Statin (คน)	36(80%)	20(44.4%)	0.001*
ยากลุ่ม Fibrate (คน)	2(4.4%)	3(6.7%)	0.645
ยากลุ่ม Sulfonylurea (คน)	6(13.3%)	5(11.1%)	0.748
ยา Metformin (คน)	5(11.1%)	5(11.1%)	1
ยากลุ่มThiazolidinedione (คน)	2(4.4%)	0	0.153
ยา Insulin (คน)	2(4.4%)	0	0.153
ยากลุ่ม ACEI (คน)	27(60%)	19(42.2%)	0.092
ยากลุ่ม ARB (คน)	3(6.7%)	3(6.7%)	1
ยากลุ่ม Beta blocker (คน)	32(71.1%)	16(35.6%)	0.001*
ยากลุ่ม Ca blocker (คน)	13(28.9%)	5(11.1%)	0.035*
ยาขับปัสสาวะ (คน)	7(15.6%)	10(22.2%)	0.419
ยากลุ่ม Alpha blocker (คน)	3(6.7%)	2(4.4%)	0.645
ยา Aspirin (คน)	29(64.4%)	17(37.8%)	0.011*
ยา Clopidogrel (คน)	4(8.9%)	2(4.4%)	0.398
ยา ASA+Clopidogrel (คน)	7(15.6%)	2(4.4%)	0.079

จากข้อมูลการตรวจร่างกาย พบว่า น้ำหนัก ดัชนีมวลกาย เส้นรอบเอว เส้นรอบสะโพก สัดส่วนของเส้นรอบเอวต่อเส้นรอบสะโพก ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ยกเว้น ส่วนสูง ในกลุ่มควบคุมมีส่วนสูงมากกว่า กลุ่มผู้ป่วยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 แสดงข้อมูลการตรวจร่างกายของผู้ป่วยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยกับกลุ่มควบคุม

ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย	กลุ่มผู้ป่วย	กลุ่มควบคุม	p-value
ส่วนสูง (เซนติเมตร)	163.16±6.20	165.84±6.32	0.045*
น้ำหนัก (กิโลกรัม)	69.36±12.45	69.13±13.57	0.934
ดัชนีมวลกาย (กิโลกรัม/เมตร^2)	25.95±3.77	25.06±4.27	0.299
เส้นรอบเอว (เซนติเมตร)	91.5±9.29	90.57±11.89	0.679
เส้นรอบสะโพก (เซนติเมตร)	96.19±7.95	96.697±.99	0.767
สัดส่วนของเส้นรอบเอวต่อเส้นรอบสะโพก	0.95±0.05	0.93±0.07	0.206

ค่าเฉลี่ยของแต่ละกลุ่มจะรายงานเป็นค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (mean ± SD)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

จากข้อมูลผลการตรวจทางห้องปฏิบัติพบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยมีผล triglyceride และ ค่า FSH เฉลี่ย มากกว่า กลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ ในกลุ่มควบคุมมีค่า estradiol เฉลี่ย มากกว่า กลุ่มผู้ป่วยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ดังแสดงในตารางที่ 6

ตารางที่ 6 แสดงผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยกับกลุ่มควบคุม

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ	กลุ่มผู้ป่วย	กลุ่มควบคุม	p-value
Cholesterol (mg/dl)	175.27±43.66	172.53±41.65	0.762
Triglyceride (mg/dl)	133.27±61.57	109.00±45.58	0.036*
HDL cholesterol (mg/dl)	49.24±14.46	51.23±14.32	0.516
LDL cholesterol (mg/dl)	101.84±41.56	108.8±36.32	0.4
Fasting Plasma Glucose (mg/dl)	113.91±49.92	99.6±19.88	0.079
Free Androgen Index(%)	40.02±17.4	40.75±16.96	0.84
Estradiol (pmol/L)	96.46±37.56	118.26±58.36	0.038*
FSH (IU/L)	8.98±8.25	5.4±3.8	0.01*
LH (IU/L)	7.84±7.47	7.16±4.69	0.607

ค่าเฉลี่ยของแต่ละกลุ่มจะรายงานเป็นค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (mean ± SD)

4.2 ผลการศึกษาเกี่ยวกับจำนวนซ้ำของสารพันธุกรรม ซีเอจี ในยีนตัวรับฮอร์โมนแอนโดเจน (CAG repeat) ในกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุม

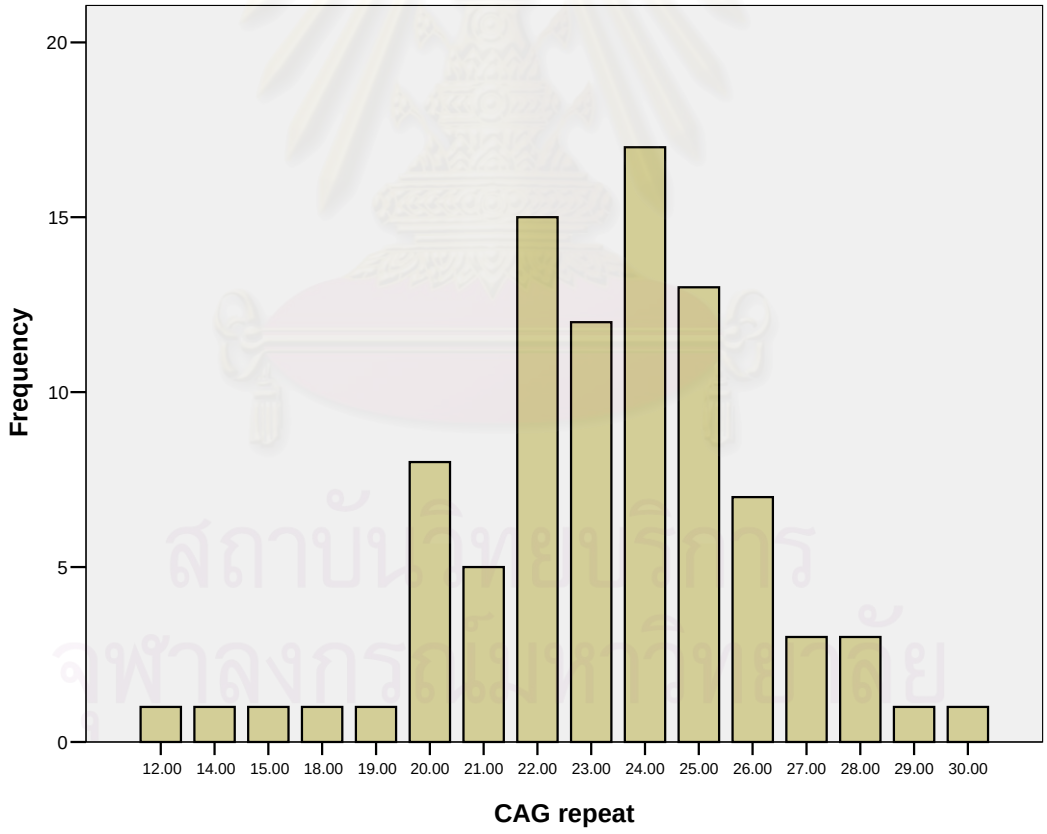
จากการศึกษาจำนวนซ้ำของสารพันธุกรรม ซีเอจี ในยีนตัวรับฮอร์โมนแอนโดเจน (CAG repeat) พบว่า จำนวน CAG repeat ในกลุ่มผู้ป่วยมีค่าเฉลี่ย (mean) เท่ากับ 22.8±3.2 มีพิสัยตั้งแต่ 12 ถึง 29 และจำนวน CAG repeat ในกลุ่มควบคุมมีค่าเฉลี่ย (mean) เท่ากับ 23.6±2.5 มีพิสัยตั้งแต่ 19 ถึง 30 ซึ่งเมื่อคำนวณทางสถิติโดยวิธี unpaired t-test ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p= 0.248) ดังแสดงในตารางที่ 7

ตารางที่ 7 แสดงจำนวน CAG repeat เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยกับกลุ่มควบคุม

	กลุ่มผู้ป่วย	กลุ่มควบคุม	p-value
CAG repeat±SD	22.8±3.2	23.6±2.5	0.248
พิสัย	12 ถึง 29	19 ถึง 30	

จากข้อมูลการกระจายตัวของจำนวน CAG repeat ของผู้ป่วยทั้งหมด (n=90) พบว่า มีค่าเฉลี่ย (mean ±SD) เท่ากับ 23.2 ± 2.9 ค่ามัธยฐาน (median) เท่ากับ 23.5 ค่าฐานนิยม (mode) เท่ากับ 24 พิสัยตั้งแต่12 ถึง 30 ดังแสดงในรูปที่ 3

รูปที่ 3 แสดงการกระจายตัวของจำนวน CAG repeat ของผู้ป่วยทั้งหมด (n=90)



4.3 ผลการศึกษาเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่าง จำนวน CAG repeat และ การเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ

จากการคำนวณทางสถิติโดยใช้ binary logistic regression พบว่า จำนวน CAG repeat มีแนวโน้มแปรผกผันกับการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ แต่ไม่พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.249) นอกจากนั้น ไม่พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างตัวแปรอิสระอื่นๆกับการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ ดังแสดงในตารางที่ 8

ตารางที่ 8 แสดงผล binary logistic regression ของปัจจัยเสี่ยงต่างๆต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ

Variable	Predictor	Coefficient	SE	p-value
Coronary artery disease	จำนวน CAG repeat	-0.088	0.076	0.249
	อายุ	0.035	0.021	0.092
	ดัชนีมวลกาย	0.056	0.053	0.296
	Waist to Hip Ratio	4.456	3.539	0.208
	ไขมัน HDL	-0.01	0.015	0.512
	ไขมัน LDL	-0.005	0.006	0.397
	Free Androgen Index	-0.003	0.012	0.837

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

4.4 ผลการศึกษาเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่าง จำนวน CAG repeat และ ความรุนแรงของโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ

จากการคำนวณทางสถิติโดยใช้ multinomial logistic regression พบว่า ไม่พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างจำนวน CAG repeat กับความรุนแรงของโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ ซึ่งแบ่งเป็น หลอดเลือดหัวใจตีบ 1 เส้น (single vessel disease) หลอดเลือดหัวใจตีบ 2 เส้น (double vessel disease) และหลอดเลือดหัวใจตีบ 3 เส้น (triple vessel disease) ดังแสดงในตารางที่ 9

ตารางที่ 9 แสดงผล multinomial logistic regression ระหว่างจำนวน CAG repeat กับความรุนแรงของโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ

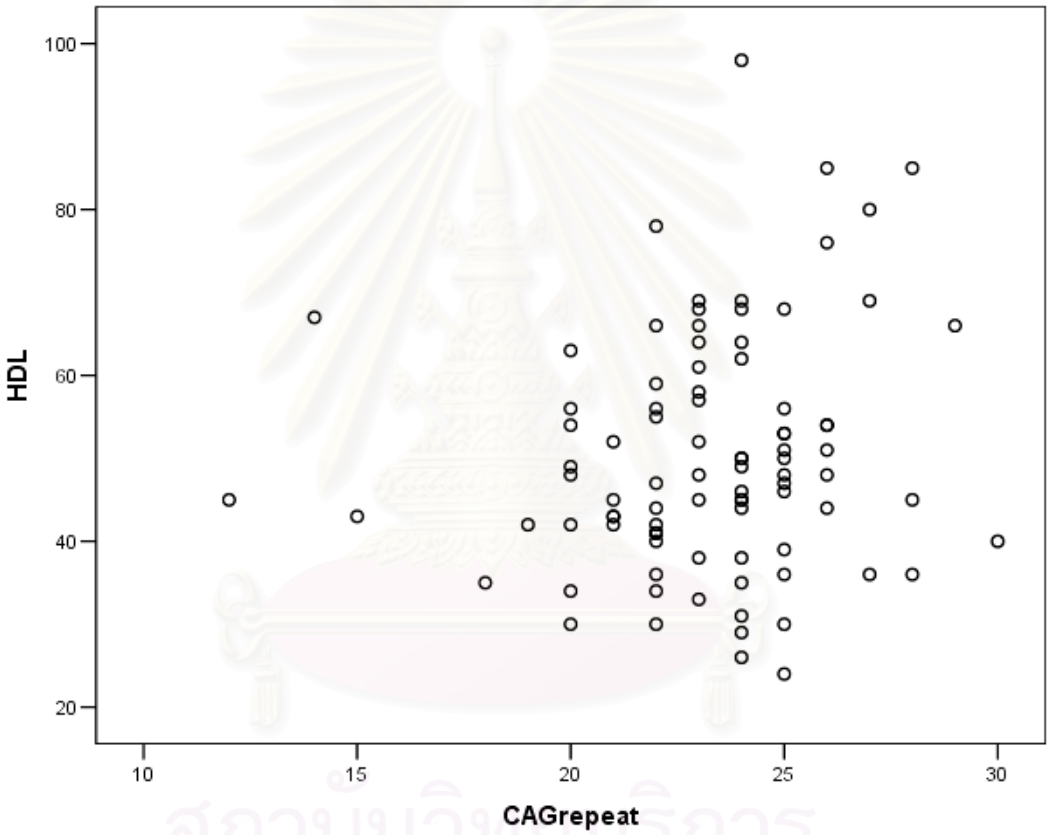
CAG repeat	Coefficient	SE	p-value
Single vessel disease	-0.048	0.109	0.658
Double vessel disease	-0.027	0.113	0.808
Triple vessel disease	-0.169	0.099	0.089

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

4.5 ผลการศึกษาเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่าง จำนวน CAG repeat และ ปริมาณไขมัน HDL หรือ ไขมัน LDL

เมื่อพิจารณาความสัมพันธ์ของจำนวน CAG repeat และ ปริมาณไขมัน HDL โดยนำค่าจำนวน CAG repeat และ ปริมาณไขมัน HDL ของผู้ป่วยทุกรายมาแสดงดังรูปที่ 4 จะเห็นว่าไม่พบความสัมพันธ์ระหว่าง จำนวน CAG repeat และ ปริมาณไขมัน HDL

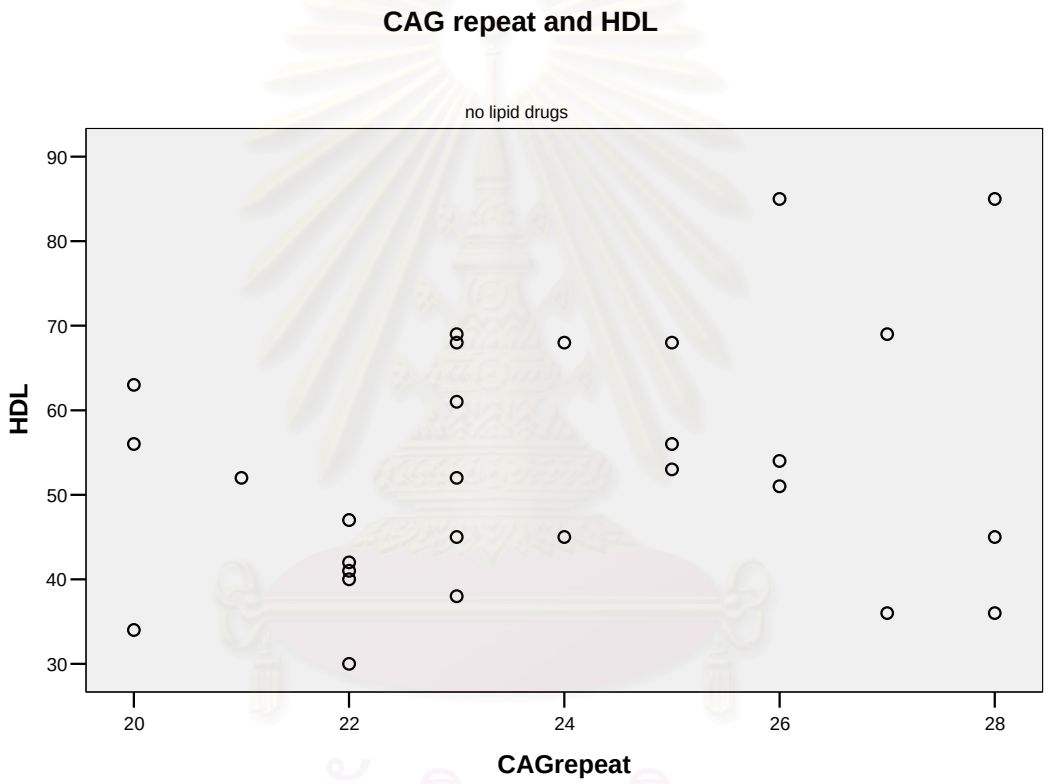
รูปที่ 4 แสดงความสัมพันธ์ของจำนวน CAG repeat และ ปริมาณไขมัน HDL



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

แต่เมื่อคัดเฉพาะผู้ป่วยซึ่งไม่ได้รับยาลดไขมันในเลือด ซึ่งมีผลต่อระดับไขมันในเลือดโดยตรง จะเห็นว่ายังไม่พบความสัมพันธ์ระหว่าง จำนวน CAG repeat และ ปริมาณไขมัน HDL ดังแสดงในรูปที่ 5

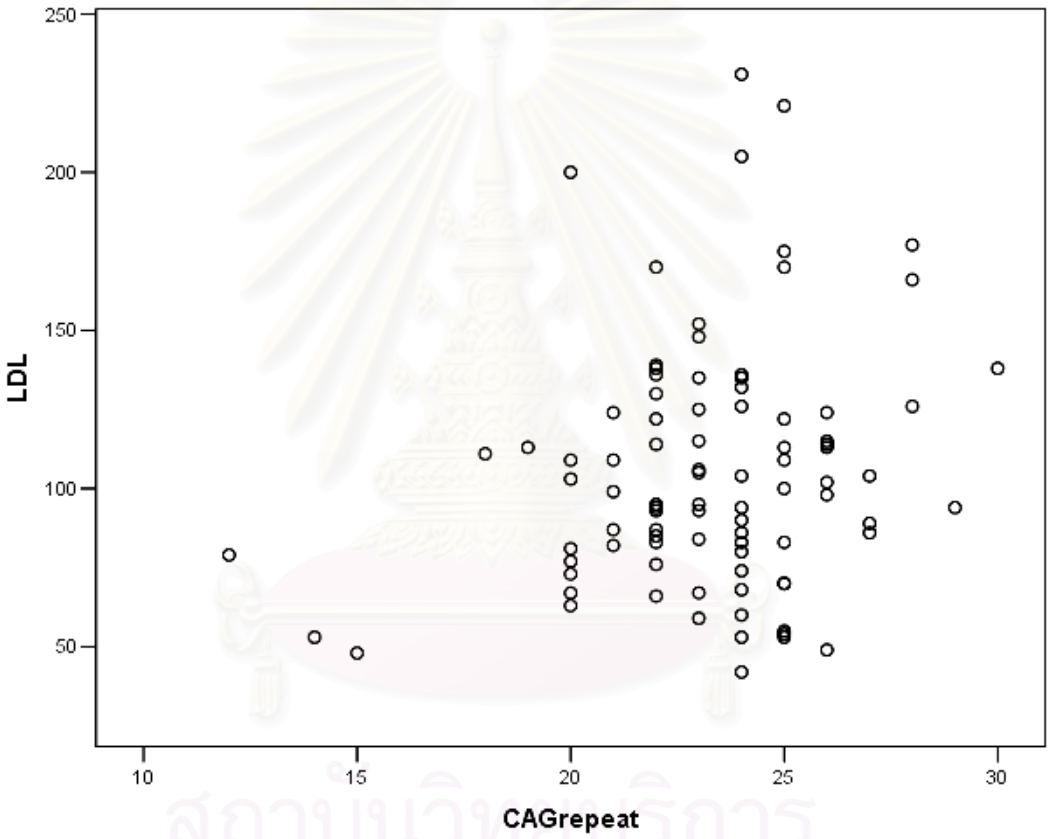
รูปที่ 5 แสดงความสัมพันธ์ของจำนวน CAG repeat และ ปริมาณไขมัน HDL (เฉพาะผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาลดไขมันในเลือด)



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เมื่อพิจารณาความสัมพันธ์ของจำนวน CAG repeat และ ปริมาณไขมัน LDL โดยนำค่าจำนวน CAG repeat และ ปริมาณไขมัน LDL จากการวัดโดยตรง (direct LDL) ของผู้ป่วยทุกรายมาแสดงดังรูปที่ 6 จะเห็นว่ามีความสัมพันธ์ระหว่าง จำนวน CAG repeat และ ปริมาณไขมัน LDL (p-value = 0.044)

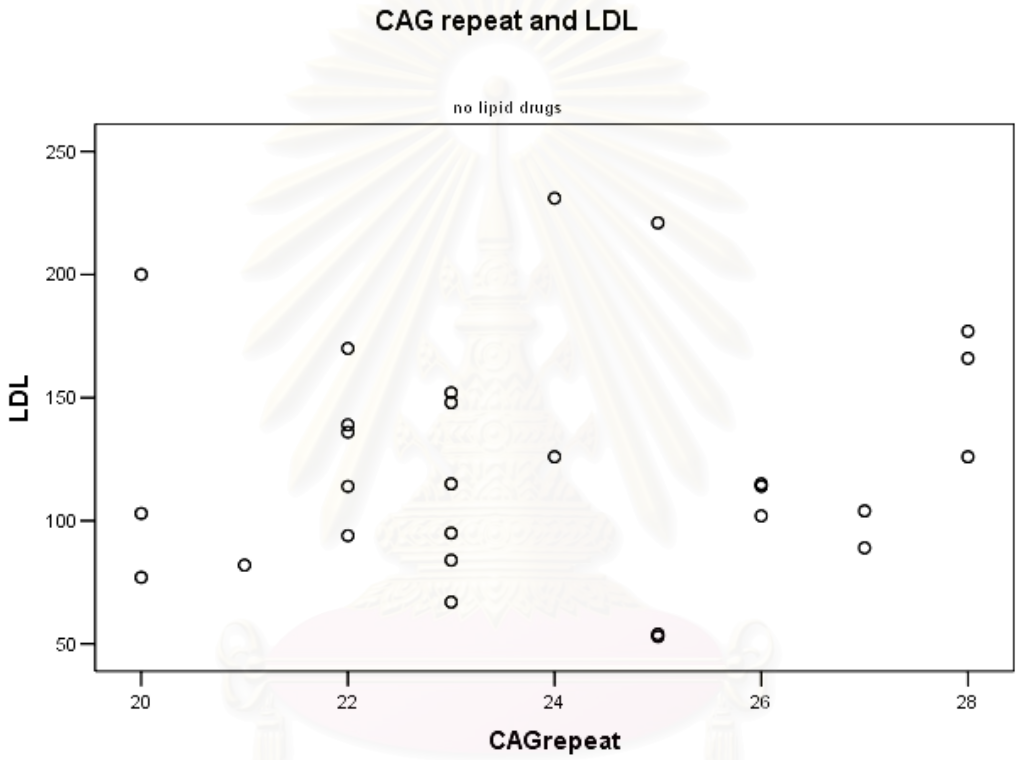
รูปที่ 6 แสดงความสัมพันธ์ของจำนวน CAG repeat และ ปริมาณไขมัน LDL



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

แต่เมื่อคัดเฉพาะผู้ป่วยซึ่งไม่ได้รับยาไขมันในเลือดแล้ว จะเห็นว่าไม่พบความสัมพันธ์ระหว่าง จำนวน CAG repeat และ ปริมาณไขมัน LDLแล้ว ดังแสดงในรูปที่ 7

รูปที่ 7 แสดงความสัมพันธ์ของจำนวน CAG repeat และ ปริมาณไขมัน LDL (เฉพาะผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาลดไขมันในเลือด)



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

4.6 ผลการศึกษาเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่าง จำนวน CAG repeat และ ปัจจัยอื่นๆ

จากการคำนวณทางสถิติโดยใช้ linear regression พบว่า ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างจำนวน CAG repeat และปัจจัยอื่นๆ เช่น ดัชนีมวลกาย อัตราส่วนความยาวรอบเอวต่อความยาวรอบสะโพก ฮอร์โมนเพศทั้ง free androgen index และ estradiol รวมทั้ง ฮอร์โมน FSH และ LH ดังแสดงในตารางที่ 10

ตารางที่ 10 แสดง linear regression ระหว่าง จำนวน CAG repeat กับปัจจัยต่างๆ

ตัวแปรอิสระ	ตัวแปรตาม	Coefficient	SE	p-value
CAG repeat	ดัชนีมวลกาย	-0.26	0.145	0.077
	Waist-Hip Ratio	-0.003	0.002	0.141
	Free Androgen Index	-0.035	0.627	0.956
	Estradiol	0.769	1.834	0.676
	FSH	-0.244	0.242	0.315
	LH	0.088	0.228	0.701

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 5
สรุปผลการวิจัยและอภิปรายผลการวิจัย

สรุปผลการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างจำนวน CAG repeat กับการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบในผู้ป่วยชายไทย โดยศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการฉีดสีหลอดเลือดหัวใจ ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ซึ่งผลการศึกษาพบว่า เมื่อเปรียบเทียบจำนวน CAG repeat ในกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุม ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และ ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่าง จำนวน CAG repeat และปริมาณไขมัน HDL ไขมัน LDL ดัชนีมวลกาย อัตราส่วนความยาวรอบเอวต่อความยาวรอบสะโพก ฮอร์โมนเพศทั้ง free androgen index และ estradiol รวมทั้งฮอร์โมน FSH และ LH

อภิปรายผลการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างจำนวน CAG repeat กับการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบในผู้ป่วยชายไทย โดยศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการฉีดสีหลอดเลือดหัวใจซึ่งเป็นการศึกษาแบบกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุม (case-control analytic study) ซึ่งกลุ่มผู้ป่วยในการศึกษานี้เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการยืนยันว่าเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจตีบจริงจากการฉีดสีหลอดเลือดหัวใจ และกลุ่มควบคุมก็เป็นกลุ่มที่ยืนยันว่าไม่มีหลอดเลือดหัวใจตีบจากการฉีดสีหลอดเลือดหัวใจเช่นกันซึ่งยังไม่เคยมีการศึกษาเปรียบเทียบมาก่อน

การศึกษาของ Alevizaki และคณะ [19] ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มาฉีดสีหลอดเลือดหัวใจเปรียบเทียบกลุ่มผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดหัวใจตีบมากกว่า 50% อย่างน้อย 1 เส้น จำนวน 108 คน กับกลุ่มที่ไม่มีหลอดเลือดหัวใจตีบมากกว่า 50% จำนวน 23 คน แต่ไม่ได้ออกแบบเป็น case-control study ซึ่งมีจำนวนกลุ่มผู้ป่วยแตกต่างกับจำนวนกลุ่มควบคุมค่อนข้างมาก และการศึกษาของ Hersberger และคณะ [20] ซึ่งออกแบบเป็น case-control study โดยมีกลุ่มผู้ป่วย 2 กลุ่มคือ กลุ่มผู้ป่วยในสวิสเซอร์แลนด์ และกลุ่มผู้ป่วยในเยอรมัน โดยกลุ่มผู้ป่วยในสวิสเซอร์แลนด์คือผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดหัวใจตีบมากกว่า 50% อย่างน้อย 1 เส้นจากการทำฉีดสีหลอดเลือดหัวใจจำนวน 205 คน และกลุ่มควบคุมคือคนปกติ 139 คนที่ไม่มีประวัติโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ โรคหลอดเลือดสมองหรือโรคหลอดเลือดส่วนปลายและบางส่วนจากผู้ที่ฉีดสีหลอดเลือดหัวใจแล้วผลเป็นปกติ และกลุ่มผู้ป่วยในเยอรมัน คือผู้ป่วยที่เคยวินิจฉัยว่าเป็นกล้ามเนื้อหัวใจตาย 100 คน ซึ่งไม่ได้ระบุวิธีการวินิจฉัยหรือได้รับการฉีดสีหลอดเลือดหัวใจ เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมคือคนปกติ 100 คน จะเห็น

ได้ว่ากลุ่มควบคุมในการศึกษาดังกล่าว อาจไม่ใช่กลุ่มควบคุมที่แท้จริง เนื่องจากผู้ที่ไม่มีประวัติโรคหลอดเลือดหัวใจตีบหรือไม่มีอาการอาจมีหลอดเลือดหัวใจตีบแล้วแต่ยังไม่แสดงอาการ

เมื่อพิจารณาจากผลการศึกษา พบว่าการศึกษาที่ได้เหมือนกับการศึกษาของ Hersberger และคณะ [20] และการศึกษาของ Page และคณะ [55] คือ ไม่พบว่าจำนวน CAG repeat มีสัมพันธ์กับการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ ซึ่งแตกต่างกับการศึกษาของ Alevizaki และคณะ [19] ที่พบว่า จำนวน CAG repeat สัมพันธ์แบบผกผันกับความรุนแรงของโรคหลอดเลือดหัวใจตีบที่แบ่งตามจำนวนหลอดเลือดหัวใจที่ตีบมากกว่า 50% ซึ่ง เมื่อพิจารณาปัจจัยต่างๆ เช่น อายุ และปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจอื่นๆ ไม่มีความแตกต่างกันในการศึกษาทั้งหมดดังกล่าว

ส่วนการศึกษาในความสัมพันธ์ระหว่าง CAG repeat กับ ไขมัน HDL การศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่าง ระหว่าง CAG repeat กับ ไขมัน HDL นอกจากนั้นไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างจำนวน CAG repeat กับปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบต่างๆ ได้แก่ ไขมัน LDL ดัชนีมวลกาย และอัตราส่วนความยาวรอบเอวต่อความยาวรอบสะโพก ซึ่งตรงกับการศึกษาขนาดใหญ่ของ Page และคณะ [55] ซึ่งไม่ตรงกับบางการศึกษาที่พบว่า จำนวน CAG repeat มีความสัมพันธ์กับระดับ HDL cholesterol เช่นการศึกษาของ Zitzmann และคณะ [17,18] แต่เป็นการศึกษาในผู้ชายปกติซึ่งไม่มีโรคประจำตัว ซึ่งกลุ่มตัวอย่างไม่เหมือนในการศึกษานี้ที่มีโรคประจำตัว เช่น เบาหวาน โรคไขมันในเลือดสูงซึ่งอาจมีผลต่อระดับ HDL cholesterol

เนื่องจากการศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างจำนวน CAG repeat และการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ อาจอธิบายได้จาก

1) จำนวนกลุ่มตัวอย่างทั้งกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุม ไม่เพียงพอที่จะแสดงให้เห็นความแตกต่างระหว่างสองกลุ่ม เห็นได้จากการคำนวณขนาดตัวอย่างต้องมีจำนวนตัวอย่าง 62 คนต่อกลุ่ม แต่การศึกษานี้มีจำนวนตัวอย่างเพียง 45 คนต่อกลุ่ม ดังนั้นจึงควรมีการศึกษาเพิ่มเติมให้ได้จำนวนกลุ่มตัวอย่างเพียงพอ

2) เป็นที่ทราบกันดีแล้วว่าโรคหลอดเลือดหัวใจตีบเป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดโรคหลายปัจจัย จะเห็นว่า กลุ่มผู้ป่วยในการศึกษานี้มีปัจจัยเสี่ยงของโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ เช่นโรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง โรคไขมันในเลือดสูง มากกว่ากลุ่มควบคุม และอายุเฉลี่ยของกลุ่มผู้ป่วยมากกว่ากลุ่มควบคุม แต่ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งปัจจัยเสี่ยงเหล่านี้เป็นตัวกวน (confounders) ของการศึกษานี้ อาจทำให้ผลของ CAG repeat ต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจไม่ชัดเจน นอกจากนั้น สภาพฐานะทางเศรษฐกิจของกลุ่มตัวอย่างอาจมีผลต่อผลการฉีดสีหลอดเลือดหัวใจ เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มควบคุมอาจมีฐานะทางเศรษฐกิจดีกว่า ทำให้สามารถทำการฉีดสีดูหลอดเลือดหัวใจได้มากกว่า ซึ่งในการศึกษานี้ไม่ได้เก็บรวบรวมไว้

3) จำนวน CAG repeat ในกลุ่มผู้ป่วย มีค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน มากกว่า กลุ่มควบคุม (3.2 กับ 2.5) และกลุ่มผู้ป่วยมีจำนวน CAG repeat ที่ค่อนไปทางน้อยกว่า กลุ่มควบคุม (12 ถึง 29 กับ 19 ถึง 30) แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งทำให้มองเห็นแนวโน้มว่า กลุ่มผู้ป่วยอาจมีจำนวน CAG repeat ที่น้อยกว่า

4) เชื้อชาติอาจมีผลต่อ จำนวน CAG repeat ในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ จะเห็นว่า ค่าเฉลี่ยของ จำนวน CAG repeat ของชาวตะวันตกจะน้อยกว่าชาวเอเชีย และจากการศึกษา จำนวน CAG repeat กับการเกิดโรคมะเร็งต่อมลูกหมาก พบว่า จำนวน CAG repeat ที่สั้นมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคมะเร็งต่อมลูกหมากในประชากรชาวจีน [12] และ African-American [13] แต่ไม่พบความสัมพันธ์ในคนผิวขาว [33] ดังนั้น เชื้อชาติอาจมีผลทำให้การศึกษาได้ผลแตกต่างกันได้ ซึ่งอาจเป็นไปได้ว่า ชาวเอเชียที่มีจำนวน CAG repeat ยาวกว่าชาวตะวันตก ดังนั้น จำนวน CAG repeat ของชาวเอเชียนั้นต้องสั้นมากถึงจะมีผลทำให้เกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ

5) ระดับ estradiol ในกลุ่มควบคุม มากกว่า กลุ่มผู้ป่วยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งไม่สามารถอธิบายสาเหตุที่ชัดเจนได้ เนื่องจาก ระดับ estradiol ในผู้ชายจะขึ้นกับความอ้วน ซึ่งในการศึกษานี้ ทั้งน้ำหนัก ดัชนีมวลกาย เส้นรอบเอว เส้นรอบสะโพก ไม่มีความแตกต่างกันในทั้งสองกลุ่ม ซึ่งอาจพิจารณาว่า estradiol อาจเป็นปัจจัยปกป้องทำให้เกิดโรคหลอดเลือดหัวใจน้อยกว่าในกลุ่มควบคุม ในประเด็นนี้ต้องได้รับการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

ข้อจำกัดของการศึกษานี้ คือ เนื่องจากการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบเป็นโรคที่ใช้เวลานานในการเกิดการตีบของหลอดเลือดหัวใจจนเกิดอาการ ดังนั้น การศึกษานี้เป็นการศึกษา ณ. จุดใดจุดหนึ่ง (cross-sectional study) จึงอาจทำให้แสดงถึงผลของปัจจัยการเกิดโรคได้ไม่ชัดเจนนัก ดังนั้น จึงควรทำการศึกษาไปข้างหน้าระยะยาว (longitudinal prospective study) เพิ่มเติมเพื่อบอกผลที่ชัดเจน และโรคหลอดเลือดหัวใจตีบมีปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดโรคมากมาย ทั้งที่เป็นที่ทราบกันดี เช่น โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง โรคไขมันในเลือดสูง การสูบบุหรี่ ประวัติครอบครัวของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ ฯลฯ และปัจจัยเสี่ยงใหม่อื่นๆที่กำลังศึกษากันอยู่ เช่น C-reactive protein ซึ่งการศึกษานี้ไม่ได้ตรวจวัดปัจจัยเสี่ยงใหม่เหล่านี้ด้วย ดังนั้นจึงควรศึกษาเพิ่มเติมโดยควบคุมปัจจัยเสี่ยงต่างๆทุกอย่างให้เหมือนกันทั้งกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุม

บทที่ 6
สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

สรุปผลการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างจำนวน CAG repeat กับการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบในผู้ป่วยชายไทย โดยศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการฉีดสีหลอดเลือดหัวใจ ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ซึ่งผลการศึกษาพบว่า เมื่อเปรียบเทียบจำนวน CAG repeat ในกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุม ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และ ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่าง จำนวน CAG repeat และปริมาณไขมัน HDL ไขมัน LDL ดัชนีมวลกาย อัตราส่วนความยาวรอบเอวต่อความยาวรอบสะโพก ฮอร์โมนเพศทั้ง free androgen index และ estradiol รวมทั้งฮอร์โมน FSH และ LH

ข้อเสนอแนะ

1) ควรมีการศึกษาซ้ำเพื่อยืนยันผลการศึกษาดังกล่าวโดยอาจเพิ่มจำนวนกลุ่มตัวอย่างที่เข้าร่วมการศึกษา และทำการศึกษาแบบไปข้างหน้า (prospective study) และมีการควบคุมปัจจัยอื่นๆ ที่อาจมีผลต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบให้เหมือนกัน ทั้งสองกลุ่ม

2) ควรทำการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับ ความสัมพันธ์ของจำนวน CAG repeat และ ไขมัน HDL ในรายที่ไม่ได้รับยาลดไขมัน

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รายการอ้างอิง

[1] Lloyd-Jones DM, Larson MG, Beiser A, Levy D. Lifetime risk of developing coronary heart disease. **Lancet** 1999;353(9147):89-92.

[2] Adams MR, Williams JK, Kaplan JR. Effects of androgens on coronary artery atherosclerosis and atherosclerosis-related impairment of vascular responsiveness. **Arterioscler Thromb Vasc Biol** 1995;15(5):562-70.

[3] McCredie RJ, McCrohon JA, Turner L, Griffiths KA, Handelsman DJ, Celermajer DS. Vascular reactivity is impaired in genetic females taking high-dose androgens. **J Am Coll Cardiol** 1998;32(5):1331-5.

[4] Sullivan ML, Martinez CM, Gennis P, Gallagher EJ. The cardiac toxicity of anabolic steroids. **Prog Cardiovasc Dis** 1998;41(1):1-15.

[5] Liu PY, Death AK, Handelsman DJ. Androgens and cardiovascular disease. **Endocr Rev** 2003;24(3):313-40.

[6] Wu FC, von Eckardstein A. Androgens and coronary artery disease. **Endocr Rev** 2003;24(2):183-217.

[7] Zitzmann M, Nieschlag E. Testosterone levels in healthy men and the relation to behavioural and physical characteristics: facts and constructs. **Eur J Endocrinol** 2001;144(3):183-97.

[8] Zitzmann M, Nieschlag E. The CAG repeat polymorphism within the androgen receptor gene and maleness. **Int J Androl** 2003;26(2):76-83.

[9] La Spada AR, Wilson EM, Lubahn DB, Harding AE, Fischbeck KH. Androgen receptor gene mutations in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. **Nature** 1991;352(6330):77-9.

[10] Beilin J, Harewood L, Frydenberg M, Mameghan H, Martyres RF, Farish SJ, et al. A case-control study of the androgen receptor gene CAG repeat polymorphism in Australian prostate carcinoma subjects. **Cancer** 2001;92(4):941-9.

[11] Hardy DO, Scher HI, Bogenreider T, Sabbatini P, Zhang ZF, Nanus DM, et al. Androgen receptor CAG repeat lengths in prostate cancer: correlation with age of onset. **J Clin Endocrinol Metab** 1996;81(12):4400-5.

[12] Hsing AW, Gao YT, Wu G, Wang X, Deng J, Chen YL, et al. Polymorphic CAG and GGN repeat lengths in the androgen receptor gene and prostate cancer risk: a population-based case-control study in China. **Cancer Res** 2000;60(18):5111-6.

[13] Platz EA, Rimm EB, Willett WC, Kantoff PW, Giovannucci E. Racial variation in prostate cancer incidence and in hormonal system markers among male health professionals. **J Natl Cancer Inst** 2000;92(24):2009-17.

[14] Giovannucci E, Platz EA, Stampfer MJ, Chan A, Krithivas K, Kawachi I, et al. The CAG repeat within the androgen receptor gene and benign prostatic hyperplasia. **Urology** 1999;53(1):121-5.

[15] von Eckardstein S, Syska A, Gromoll J, Kamischke A, Simoni M, Nieschlag E. Inverse correlation between sperm concentration and number of androgen receptor CAG repeats in normal men. **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86(6):2585-90.

[16] Zitzmann M, Brune M, Kornmann B, Gromoll J, Junker R, Nieschlag E. The CAG repeat polymorphism in the androgen receptor gene affects bone density and bone metabolism in healthy males. **Clin Endocrinol (Oxf)** 2001;55(5):649-57.

[17] Zitzmann M, Brune M, Kornmann B, Gromoll J, von Eckardstein S, von Eckardstein A, et al. The CAG repeat polymorphism in the AR gene affects high density lipoprotein cholesterol and arterial vasoreactivity. **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86(10):4867-73.

[18] Zitzmann M, Gromoll J, von Eckardstein A, Nieschlag E. The CAG repeat polymorphism in the androgen receptor gene modulates body fat mass and serum concentrations of leptin and insulin in men. **Diabetologia** 2003;46(1):31-9.

[19] Alevizaki M, Cimponeriu AT, Garofallaki M, Sarika HL, Alevizaki CC, Papamichael C, et al. The androgen receptor gene CAG polymorphism is associated with the severity of coronary artery disease in men. **Clin Endocrinol (Oxf)** 2003;59(6):749-55.

[20] Hersberger M, Muntwyler J, Funke H, Marti-Jaun J, Schulte H, Assmann G, et al. The CAG repeat polymorphism in the androgen receptor gene is associated with HDL-cholesterol but not with coronary atherosclerosis or myocardial infarction. **Clin Chem** 2005;51(7):1110-5.

[21] Oh JY, Barrett-Connor E, Wedick NM, Wingard DL. Endogenous sex hormones and the development of type 2 diabetes in older men and women: the Rancho Bernardo study. **Diabetes Care** 2002;25(1):55-60.

[22] Zitzmann M, Brune M, Nieschlag E. Vascular reactivity in hypogonadal men is reduced by androgen substitution. **J Clin Endocrinol Metab** 2002;87(11):5030-7.

[23] Zitzmann M, Brune M, Vieth V, Nieschlag E. Monitoring bone density in hypogonadal men by quantitative phalangeal ultrasound. **Bone** 2002;31(3):422-9.

[24] Quigley CA, De BA, Marschke KB, el-Awady MK, Wilson EM, French FS. Androgen receptor defects: historical, clinical, and molecular perspectives. **Endocr Rev** 1995;16(3):271-321.

[25] Choong CS, Wilson EM. Trinucleotide repeats in the human androgen receptor: a molecular basis for disease. **J Mol Endocrinol** 1998;21(3):235-57.

[26] Brown CJ, Goss SJ, Lubahn DB, Joseph DR, Wilson EM, French FS, et al. Androgen receptor locus on the human X chromosome: regional localization to Xq11-12 and description of a DNA polymorphism. **Am J Hum Genet** 1989;44(2):264-9.

[27] Lubahn DB, Joseph DR, Sar M, Tan J, Higgs HN, Larson RE, et al. The human androgen receptor: complementary deoxyribonucleic acid cloning, sequence analysis and gene expression in prostate. **Mol Endocrinol** 1988;2(12):1265-75.

[28] Mangelsdorf DJ, Thummel C, Beato M, Herrlich P, Schutz G, Umesono K, et al. The nuclear receptor superfamily: the second decade. **Cell** 1995;83(6):835-9.

[29] Edwards A, Hammond HA, Jin L, Caskey CT, Chakraborty R. Genetic variation at five trimeric and tetrameric tandem repeat loci in four human population groups. **Genomics** 1992;12(2):241-53.

[30] van Houten ME, Gooren LJ. Differences in reproductive endocrinology between Asian men and Caucasian men--a literature review. **Asian J Androl** 2000;2(1):13-20.

[31] Wang G, Chen G, Wang X, Zhong J, Lu J. [The polymorphism of (CAG)n repeats within androgen receptor gene among Chinese male population]. **Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi** 2001;18(6):456-8.

[32] Correa-Cerro L, Wohr G, Haussler J, Berthon P, Drelon E, Mangin P, et al. (CAG)nCAA and GGN repeats in the human androgen receptor gene are not associated with prostate cancer in a French-German population. **Eur J Hum Genet** 1999;7(3):357-62.

[33] Stanford JL, Just JJ, Gibbs M, Wicklund KG, Neal CL, Blumenstein BA, et al. Polymorphic repeats in the androgen receptor gene: molecular markers of prostate cancer risk. **Cancer Res** 1997;57(6):1194-8.

[34] Giovannucci E, Stampfer MJ, Chan A, Krithivas K, Gann PH, Hennekens CH, et al. CAG repeat within the androgen receptor gene and incidence of surgery for benign prostatic hyperplasia in U.S. physicians. **Prostate** 1999;39(2):130-4.

[35] Mitsumori K, Terai A, Oka H, Segawa T, Ogura K, Yoshida O, et al. Androgen receptor CAG repeat length polymorphism in benign prostatic hyperplasia (BPH): correlation with adenoma growth. **Prostate** 1999;41(4):253-7.

[36] Dowsing AT, Yong EL, Clark M, McLachlan RI, de Kretser DM, Trounson AO. Linkage between male infertility and trinucleotide repeat expansion in the androgen-receptor gene. **Lancet** 1999;354(9179):640-3.

[37] Legius E, Vanderschueren D, Spiessens C, D'Hooghe T, Matthijs G. Association between CAG repeat number in the androgen receptor and male infertility in a Belgian study. **Clin Genet** 1999;56(2):166-7.

[38] Mifsud A, Sim CK, Boettger-Tong H, Moreira S, Lamb DJ, Lipshultz LI, et al. Trinucleotide (CAG) repeat polymorphisms in the androgen receptor gene: molecular markers of risk for male infertility. **Fertil Steril** 2001;75(2):275-81.

[39] Patrizio P, Leonard DG, Chen KL, Hernandez-Ayup S, Trounson AO. Larger trinucleotide repeat size in the androgen receptor gene of infertile men with extremely severe oligozoospermia. **J Androl** 2001;22(3):444-8.

[40] Tut TG, Ghadessy FJ, Trifiro MA, Pinsky L, Yong EL. Long polyglutamine tracts in the androgen receptor are associated with reduced trans-activation, impaired sperm production, and male infertility. **J Clin Endocrinol Metab** 1997;82(11):3777-82.

[41] Wallerand H, Remy-Martin A, Chabannes E, Bermont L, Adessi GL, Bittard H. Relationship between expansion of the CAG repeat in exon 1 of the androgen receptor gene and idiopathic male infertility. **Fertil Steril** 2001;76(4):769-74.

[42] Yong EL, Lim LS, Wang Q, Mifsud A, Lim J, Ong YC, et al. Androgen receptor polymorphisms and mutations in male infertility. **J Endocrinol Invest** 2000;23(9):573-7.

[43] Yoshida KI, Yano M, Chiba K, Honda M, Kitahara S. CAG repeat length in the androgen receptor gene is enhanced in patients with idiopathic azoospermia. **Urology** 1999;54(6):1078-81.

[44] Dadze S, Wieland C, Jakubiczka S, Funke K, Schroder E, Royer-Pokora B, et al. The size of the CAG repeat in exon 1 of the androgen receptor gene shows no significant relationship to impaired spermatogenesis in an infertile Caucasoid sample of German origin. **Mol Hum Reprod** 2000;6(3):207-14.

[45] Giwercman YL, Xu C, Arver S, Pousette A, Reneland R. No association between the androgen receptor gene CAG repeat and impaired sperm production in Swedish men. **Clin Genet** 1998;54(5):435-6.

[46] Hiort O, Horter T, Schulze W, Kremke B, Sinnecker GH. Male infertility and increased risk of diseases in future generations. **Lancet** 1999;354(9193):1907-8.

[47] Rajpert-De ME, Leffers H, Petersen JH, Andersen AG, Carlsen E, Jorgensen N, et al. CAG repeat length in androgen-receptor gene and reproductive variables in fertile and infertile men. **Lancet** 2002;359(9300):44-6.

[48] Sasagawa I, Suzuki Y, Tateno T, Nakada T, Muroya K, Ogata T. CAG repeat length of the androgen receptor gene in Japanese males with cryptorchidism. **Mol Hum Reprod** 2000;6(11):973-5.

[49] Van GR, Van HK, Kiemeney L, Kremer J, Tuerlings J, Schalken J, et al. Is increased CAG repeat length in the androgen receptor gene a risk factor for male subfertility? **J Urol** 2002;167(2 Pt 1):621-3.

[50] Sawaya ME, Shalita AR. Androgen receptor polymorphisms (CAG repeat lengths) in androgenetic alopecia, hirsutism, and acne. **J Cutan Med Surg** 1998;3(1):9-15.

[51] Ellis JA, Stebbing M, Harrap SB. Polymorphism of the androgen receptor gene is associated with male pattern baldness. **J Invest Dermatol** 2001;116(3):452-5.

[52] Sapir-Koren R, Livshits G, Landsman T, Kobyliansky E. Bone mineral density is associated with estrogen receptor gene polymorphism in men. **Anthropol Anz** 2001;59(4):343-53.

[53] Sowers M, Willing M, Burns T, Deschenes S, Hollis B, Crutchfield M, et al. Genetic markers, bone mineral density, and serum osteocalcin levels. **J Bone Miner Res** 1999;14(8):1411-9.

[54] Van P, I, Lumbroso S, Goemaere S, Sultan C, Kaufman JM. Lack of influence of the androgen receptor gene CAG-repeat polymorphism on sex steroid status and bone metabolism in elderly men. **Clin Endocrinol (Oxf)** 2001;55(5):659-66.

[55] Page ST, Kupelian V, Bremner WJ, McKinlay JB. The androgen receptor gene CAG repeat polymorphism does not predict increased risk of heart disease: longitudinal results from the Massachusetts Male Ageing Study. **Clin Endocrinol (Oxf)** 2006;65(3):333-9.

[56] ปิยลัมพร หะวานนท์. การพิจารณาขนาดตัวอย่าง . ใน ภิรมย์ กมลรัตนกุล, มนต์ชัย ชาลา ประวรรตน์, ทวีสิน ตันประยูร, editors. **หลักการทำวิจัยให้สำเร็จ** . กรุงเทพมหานคร: เท็กซ์ แอนด์ เจอร์นัล พับลิเคชั่น , 2545: 125-130.

[57] กัลยา วานิชย์บัญชา. การวิเคราะห์ความถดถอยโลจิสติค .ใน **การวิเคราะห์สถิติขั้นสูงด้วย SPSS** . กรุงเทพมหานคร : โรงพิมพ์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2548: 79-124.

ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ก

ใบยินยอมเข้ารับการเจาะเลือดเพื่อการวิจัย
การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนซ้ำของสารพันธุกรรม ซีเอจี ในยีนตัวรับฮอร์โมน แอนโดเจน และ การเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ ในผู้ป่วยชายไทย

1. คำชี้แจงเกี่ยวกับงานวิจัยและวัตถุประสงค์ของการวิจัย

โรคหลอดเลือดหัวใจตีบ เป็นสาเหตุการตาย อันดับต้นๆ ทั้งในคนไทย และทั่วโลก นอกจากปัจจัยเสี่ยงอื่นๆที่ทำให้เกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบแล้ว เช่น โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง การสูบบุหรี่ ภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูง ฯลฯ ฮอร์โมนเพศชายอาจมีส่วนทำให้เกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบด้วย ดังจะเห็นได้จากพบโรคนี้ในผู้ชายมากกว่าผู้หญิง แต่พบว่าระดับฮอร์โมนเพศชายในเลือด ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคดังกล่าว ดังนั้นการวิเคราะห์ยีนของตัวรับฮอร์โมนเพศชายน่าจะเป็นตัวแทนที่บอกถึงความสัมพันธ์กับโรคหลอดเลือดหัวใจตีบได้ ซึ่งการวิจัยนี้จะศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนซ้ำของสารพันธุกรรม ซีเอจี ในยีนตัวรับฮอร์โมนเพศชายกับการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ ซึ่งจะทำให้ทราบปัจจัยเสี่ยงในระดับยีนของการเกิดโรคนี้ ซึ่งน่าจะมีประโยชน์ในอนาคตที่อาจจะมีวิธีป้องกันและรักษาโรคหลอดเลือดหัวใจตีบในระดับยีนต่อไป

2. คำชี้แจงเกี่ยวกับขั้นตอน วิธีการ ผลข้างเคียง และการปฏิบัติตัวในขณะเข้าร่วมการวิจัย

1. อาสาสมัครจะได้รับการอธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัยโดยท่านจะได้รับเอกสารชุดนี้และได้ลงนามในใบยินยอมก่อน
2. อาสาสมัครจะต้องงดอาหารเป็นเวลา 12 ชั่วโมงก่อนการเจาะเลือด
3. อาสาสมัครจะได้รับการซักประวัติ ตรวจร่างกาย ได้รับการเจาะเลือดจากหลอดเลือดดำเพียงหนึ่งครั้ง การเจาะเลือดจะใช้วิธีปลอดเชื้อ โดยผู้เจาะเลือดจะทำความสะอาดบริเวณเส้นเลือดดำที่ข้อพับแขน ก่อนเจาะเลือดด้วยเข็มฉีดยาปลอดเชื้อ การเจาะเลือดจะกระทำโดยแพทย์ พยาบาล หรือ เจ้าหน้าที่เทคนิคการแพทย์ อาสาสมัครอาจรู้สึกเจ็บเล็กน้อยและอาจพบรอยเขียวช้ำบริเวณที่ถูกเจาะเลือด ซึ่งมักจะหายไปได้เองใน 2-3 วัน หลังเจาะเลือด อาสาสมัครสามารถประกอบกิจวัตรประจำวันได้ตามปกติ
4. อาสาสมัครที่เข้าร่วมในโครงการนี้ จะไม่เสียค่าใช้จ่าย สำหรับการตรวจวิเคราะห์จำนวนซ้ำของสารพันธุกรรม ซีเอจี ในยีนตัวรับฮอร์โมนเพศชาย หรือการตรวจอื่นๆที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย

3. ประโยชน์ที่ผู้เข้าร่วมการวิจัยจะได้รับ

อาสาสมัครจะได้รับการตรวจร่างกาย ประเมินปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ โรคอัมพาต โรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายและภาวะไขมันในเลือดผิดปกติอย่างละเอียด

อาสาสมัครจะได้รับการตรวจวิเคราะห์จำนวนซ้ำของสารพันธุกรรม ซีเอจี ในยีนตัวรับฮอร์โมนเพศชาย ระดับฮอร์โมนเพศ และการตรวจระดับไขมันในเลือด ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงหนึ่งของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ และสามารถปรับเปลี่ยนพฤติกรรมเพื่อลดปัจจัยเสี่ยงดังกล่าว

4. คำชี้แจงเกี่ยวกับสิทธิของอาสาสมัคร

การเจาะเลือดเพื่อนำไปใช้ในการวิจัยครั้งนี้ จะนำเลือดที่ได้ไปทำการทดสอบในห้องปฏิบัติการวิจัยของคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ภายใต้การดูแลอย่างใกล้ชิดของ อาจารย์ นายแพทย์ ธิติ สนับบุญ และนายแพทย์ปราโมทย์ พัชรมณีปกรณ์ อาสาสมัครจะไม่เสียค่าใช้จ่ายในส่วนของการเจาะเลือดและการทดลองในห้องปฏิบัติการแต่อย่างใด นอกจากนี้อาสาสมัครมีสิทธิที่จะปฏิเสธการเจาะเลือดเพื่อนำไปใช้ในการวิจัยดังกล่าว โดยไม่มีผลกระทบใดๆต่ออาสาสมัคร

การเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยสมัครใจ อาสาสมัครอาจจะปฏิเสธที่จะเข้าร่วมหรือถอนตัวออกจากการศึกษาวิจัยนี้ได้ทุกเมื่อ อนึ่ง ผลของการศึกษาวิจัยครั้งนี้จะใช้สำหรับวัตถุประสงค์ทางวิชาการเท่านั้น โดยที่ข้อมูลส่วนตัวของอาสาสมัครจะถูกเก็บเป็นความลับ ไม่มีการเปิดเผยชื่อ และไม่มีการเผยแพร่สู่สาธารณชน

หากท่านมีปัญหาหรือข้อสงสัยประการใด กรุณาติดต่อ อาจารย์ นายแพทย์ ธิติ สนับบุญ และนายแพทย์ปราโมทย์ พัชรมณีปกรณ์ ที่หน่วยต่อมไร้ท่อและเมตาบอลิสม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โทรศัพท์ 02-256-4296 และ 01-8778484

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

5. คำยินยอมของอาสาสมัครในการเข้าร่วมโครงการวิจัย

ข้าพเจ้าได้อ่านและทำความเข้าใจทั้งหมดที่เกี่ยวกับโครงการวิจัยในใบยินยอมครบถ้วนดีแล้ว ข้าพเจ้าเข้าใจถึงลักษณะ วัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย พร้อมทั้งได้รับการอธิบายเกี่ยวกับขั้นตอนและประโยชน์ที่จะได้จากการวิจัย ข้าพเจ้าเข้าใจว่าการเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้เป็นไปด้วยความสมัครใจ ซึ่งข้าพเจ้าได้มีเวลาที่จะพิจารณาตัดสินใจในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ ข้าพเจ้ายินดีที่จะเข้าร่วมตามโครงการวิจัยนี้ จึงลงลายมือชื่อไว้เป็นหลักฐาน

ลงชื่อ …… (อาสาสมัคร)

(……..…..)

…… (แพทย์ผู้ทำการวิจัย)

(…….……)

……. (พยาน)

(……..)

วันที่ ….… / ……..…… / ……

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ข

The CAG Repeat Polymorphism In the Androgen Receptor Gene And Association With Coronary Artery Disease In Thai Men	
☐ CASE..... ☐ CONTROL.....	**เลขที่**: ☐☐☐
Date of visit ☐☐ ☐☐ ☐☐☐☐	

1. ข้อมูลทั่วไป **สำหรับเจ้าหน้าที่**

1. อายุ ☐☐ ปี AGE☐☐
2. โรคประจำตัว 1. ☐ ไม่มี
   2. ☐ มี ระบุ 2.1 ☐ เบาหวาน
   2.2 ☐ ความดันโลหิตสูง
   2.3 ☐ ไขมันในเลือดสูง
   2.4 ☐ อื่นๆ.....DISEASE ☐☐
3. ออกกำลังกาย ☐☐☐ นาที / อาทิตย์ EXER ☐☐☐
4. ยาที่ใช้ประจำขณะนี้

ยา	ขนาด (มก.)	ความถี่(ครั้ง)	วันเวลาที่เริ่มยา
ฮอร์โมนเพศชาย (Androgen)1. ☐ ไม่ใช้ 2. ☐ ใช้ ฮอร์โมนเพศหญิง (Estrogen)1. ☐ ไม่ใช้ 2. ☐ ใช้ ยาเบาหวาน .... ยาลดไขมัน .... ยาลดความดัน			

.... ยาต้านเกร็ดเลือดเกาะตัว ..... อื่นๆ			

4. ประวัติการสูบบุหรี่ 1. ☐ ไม่สูบ 2. ☐ ยังคงสูบ .....มวน/วัน นาน.....ปี SMOKE ☐
3. ☐ เคยสูบ.....มวน/วัน นาน.....ปี และเลิก..... ปี

5. ประวัติการดื่มสุรา 1. ☐ ไม่ดื่ม2. ☐ ยังดื่ม ปริมาณ..... นาน.....ปี ALC ☐
3. ☐ เคยดื่ม ปริมาณ..... นาน.....ปี และเลิก..... ปี

2. ข้อมูลเกี่ยวข้องกับภาวะหลอดเลือดแดงตีบ

1. โรคเส้นเลือดหัวใจตีบ (Coronary heart disease)

1.1 ประวัติโรคเส้นเลือดหัวใจตีบ 1. ☐ ไม่มี 2. ☐ มี 3. ☐ ไม่ทราบ CAD ☐

1.2 EKG 1. ☐ ปกติ 2. ☐ ไม่ปกติ ระบุ _____ EKG ☐
9. ☐ ไม่เคยทำ

1.3 EST 1. ☐ ปกติ 2. ☐ ไม่ปกติ ระบุ _____ EST ☐
9. ☐ ไม่เคยทำ

1.4 CAG/CABG/PTCA 1. ☐ ปกติ 2. ☐ ไม่ปกติ ระบุ _____ CAG ☐
9. ☐ ไม่เคยทำ

2. โรคเส้นเลือดสมองตีบ (Cerebrovascular disease)

2.1 ประวัติอัมพาตหรือ TIA 1. ☐ ไม่มี 2. ☐ มีชนิด infarction CVA .☐
3. ☐ มีชนิด hemorrhage 4. ☐ มีไม่ทราบชนิด

3. โรคเส้นเลือดส่วนปลายตีบ (Peripheral vascular disease)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

3.1 ประวัติเส้นเลือดอุดตันที่แขนหรือขา 1.☐ ไม่มี 2.☐ มี PVD ☐

3.2 อาการเมื่อยน่องขณะเดิน(Claudication) 1.☐ ไม่มี 2.☐ มี PVD1 ☐

4. ปัจจัยเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดแดงตีบ (Atherosclerotic risk factors)

4.1 โรคความดันโลหิตสูง 1.☐ ไม่มี 2.☐ มี เป็นมานาน ___ ปี HT ☐

4.2 ประวัติคนในครอบครัวเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจก่อนวัย(ชายก่อน 55 ปี,หญิงก่อน 65 ปี)

1.☐ ไม่มี 2.☐ มี PREMAT ☐

4.3 ประวัติคนในครอบครัวเป็นโรคเบาหวาน FH_DM ☐

1.☐ ไม่มี 2.☐ มี ระบุ_____

4.4 โรคไขมันผิดปกติในครอบครัว 1.☐ ไม่มี 2.☐ มี ระบุ_____ FH ☐

3.☐ ไม่ทราบ

3. ผลการตรวจร่างกาย

1. Vital sign SBP ……/ DBP…….mmHg SBP☐☐☐

DBP☐☐☐

2. Sign of abnormal lipid accumulation (กา ☑ ถ้ามี, ☒ ถ้าไม่มี) SIGN

1.☐ Xanthelasma 2.☐ Corneal arcus 3.☐ Tendinous xanthoma

4.☐ Eruptive xanthoma 5.☐ Tuberous xanthoma 6.☐ Palmar xanthoma

7.☐ Plantar xanthoma 8.☐ Hepatomegaly 9.☐ Splenomegaly

3. Height ……..cm. HT☐☐☐.☐

4. Weight……..…kg. WT☐☐☐.☐

5. BMI…… Kg/m2 BMI☐☐.☐

6. Waist……..cms Waist☐☐☐.☐

(วัดในแนวรอบตัวผ่านจุดกึ่งกลางระหว่างขอบล่างสุดของกระดูกซายโครงกับขอบบนของกระดูก iliac crest)

7. hip……cms (วัดในแนวรอบตัวผ่านปุ่มกระดูก greater trochanter)

HIP☐☐☐.☐

8. Waist/hip ratio…… W_H☐☐.☐

9. Dorsalis pedis pulse Rt 1.☐ แรง 2.☐ เบา 3.☐ คลำไม่ได้ RDP ☐

10. Dorsalis pedis pulse Lt 1.☐ แรง 2.☐ เบา 3.☐ คลำไม่ได้ LDP ☐

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

11. Posterior tibial pulse Rt 1. ☐ แรง 2. ☐ เบา 3. ☐ คลำไม่ได้ RTP ☐

12. Posterior tibial pulse Lt 1. ☐ แรง 2. ☐ เบา 3. ☐ คลำไม่ได้ LTP ☐

4. ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

1. Lipid profile วันที่__/___/____

   1.1. Cholesterol (mg/dl) ☐☐☐ TC ☐☐☐

   1.2. Triglyceride(mg/dl) ☐☐☐ TG ☐☐☐

   1.3. HDL-C(mg/dl) ☐☐☐ HDL ☐☐☐

   1.4. LDL(mg/dl) ☐☐☐ LDL ☐☐☐

2. Fasting blood glucose (mg/dl) ☐☐☐ FPG ☐☐☐

3. Sex hormone

   3.1 Free androgen index (%) ☐☐☐ FAI ☐☐☐

   3.2 Estradiol (pmol/L) ☐☐☐ E ☐☐☐

   3.3 FSH (IU/L) ☐☐☐ FSH ☐☐☐

   3.4 LH (IU/L) ☐☐☐ LH ☐☐☐

4. Number of CAG repeats ☐☐☐ CAG ☐☐☐

5. Coronary angiogram Cardiologist…… Date…….

   Indication……

   Finding : Stenosis

   - Left main …….%

   - LAD Prox. ……...%, Mid……..%, Distal……...%, Diagonal…...%

   - LCX Prox. ……...%, Mid……..%, Distal……...%, OM…...%

   - RCA Prox. ……...%, Mid……..%, Distal……...%

   Impression : ……

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นายปราโมทย์ พัชรมณีปกรณ์ เกิดวันที่ 10 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2520 ที่จังหวัดบุรีรัมย์ สำเร็จการศึกษาระดับปริญญาตรีแพทยศาสตรบัณฑิต (เกียรตินิยมอันดับ 2) จากคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เมื่อปีการศึกษา 2541 และวุฒิบัตรผู้เชี่ยวชาญสาขาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เมื่อปีการศึกษา 2547 และเข้าศึกษาต่อในหลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เมื่อปี พ.ศ. 2548 ปัจจุบันเป็นแพทย์ประจำบ้านต่อยอด ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย