

การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายทางพันธุกรรมของตัวรับของฮอร์โมนเอสโตรเจน
ชนิดอัลฟาและการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบของผู้ป่วยชายไทย ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

นางสาวดรกา ไควินทเศรษฐ์

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2553

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ASSOCIATION BETWEEN ESTROGEN RECEPTOR α POLYMORPHISM AND
CORONARY HEART DISEASE IN THAI MALE PATIENTS
AT KING CHULALONGKORN MEMORIAL HOSPITAL

Miss Daraka Kowintasate

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 2010

Copyright of Chulalongkorn University

##5274776130 : MAJOR MEDICINE

KEYWORDS : ESTROGEN RECEPTOR POLYMORPHISM/ CORONARY HEART DISEASE

DARAKA KOWINTASATE : ASSOCIATION BETWEEN ESTROGEN RECEPTOR α POLYMORPHISM AND CORONARY HEART DISEASE IN THAI MALE PATIENTS AT KING CHULALONGKORN MEMORIAL HOSPITAL. ADVISOR : ASST. PROF. THITI SNABBOON, M.D. 74 pp.

Background : Estrogens have favorable effects on the cardiovascular system. Their genomic effects are exerted via the estrogen receptor alpha (ER α) and beta (ER β) which are expressed in endothelial cells and vascular smooth muscle cells. Polymorphisms of the estrogen receptors may be associated with cardiovascular disease.

Objectives : To investigate the association between an ER α polymorphism (*c.454-397T>C*) with coronary heart disease in Thai male patients and other risk factors including diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia and obesity.

Methods : A cross-sectional case-control study, 85 patients with more than 50% coronary stenoses (CAD group) and 85 patients with less than 50% coronary stenoses (control group). The *c.454-397T>C* genotype were determined by standard method of polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphism.

Results : The frequency of the ER α *c.454-397T>C* polymorphism was similar in the CAD group and the control group (*P-value* = 0.18). In addition no association between ER α *c.454-397T>C* polymorphism and other diseases were demonstrated.

Conclusions : The result indicates that the *c.454-397T>C* polymorphism of ER α is not associated with of coronary heart disease in Thai male patients.

Department :Medicine..... Student's signature

Field of study :Medicine..... Advisor's signature.....

Academic year :2010.....

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณทุกท่านที่มีส่วนร่วมทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงสมความมุ่งหมาย
วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จได้ด้วยความช่วยเหลืออย่างดียิ่งของ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ ธิติ
สนับบุญ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ซึ่งได้ช่วยแก้ปัญหา ให้คำแนะนำและข้อคิดเห็นต่างๆ ใน
การวิจัยด้วยดีมาตลอด

ขอขอบคุณ นางสาว ณิชฌิชา ห่วงงาม รวมถึงอาจารย์และเจ้าหน้าที่ทุกท่าน ที่หน่วยต่อม
ไไร้ท่อและเมตะบอลิซึม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ให้
คำแนะนำและช่วยเหลือในการทำวิจัยเป็นอย่างดี

ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่ห้องตรวจสวนหัวใจ รพ.จุฬาลงกรณ์ ที่ได้กรุณาช่วยเก็บตัวอย่างเลือด
ผู้เข้าร่วมวิจัย

และสุดท้ายต้องขอขอบพระคุณผู้ป่วยทุกท่านที่เสียสละเวลาและให้ความร่วมมือในงานวิจัย
นี้เสร็จสมบูรณ์

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฌ
สารบัญภาพ.....	ฎ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย.....	1
1.2 คำถามการวิจัย.....	5
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	5
1.4 สมมติฐาน.....	5
1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	6
1.6 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ.....	6
1.7 ปัญหาทางจริยธรรม.....	7
1.8 ขอบเขตการวิจัย.....	7
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	8
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	30
3.1 รูปแบบการวิจัย.....	30
3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย.....	30
3.3 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติการที่ใช้ในการวิจัย.....	31
3.4 การคำนวณขนาดตัวอย่าง.....	31
3.5 การดำเนินการวิจัย.....	32
3.6 การรวบรวมข้อมูล.....	34
3.7 การวิเคราะห์ข้อมูล.....	35

	หน้า
บทที่ 4 ผลการวิจัย.....	36
บทที่ 5 อภิปรายผลและข้อเสนอแนะ.....	58
รายการอ้างอิง.....	63
ภาคผนวก.....	69
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	74

สารบัญตาราง

		หน้า
ตารางที่ 1	แสดงปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด.....	2
ตารางที่ 2	แสดงผลของฮอร์โมนเอสโตรเจนต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด.....	15
ตารางที่ 3	แสดงลักษณะข้อมูลพื้นฐานของประชากรที่นำมาศึกษา โดยแบ่งตามกลุ่มประชากร ได้แก่ กลุ่มหลอดเลือดหัวใจตีบ (case) และกลุ่มควบคุม (control).....	37
ตารางที่ 4	แสดงผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของประชากรที่เข้าร่วมศึกษา ทั้งกลุ่ม หลอดเลือดหัวใจตีบและกลุ่มผู้ป่วย	39
ตารางที่ 5	แสดงข้อบ่งชี้ในการตรวจสอบหลอดเลือดหัวใจของกลุ่มหลอดเลือดหัวใจตีบ และกลุ่มควบคุม.....	41
ตารางที่ 6	แสดง polymorphism ของ ER α ตำแหน่ง <i>c.454-397T>C</i> จำแนกตามลักษณะ ของพันธุกรรมแบบ genotype ในกลุ่มหลอดเลือดหัวใจตีบและกลุ่มควบคุม.....	43
ตารางที่ 7	แสดง polymorphism ของ ER α ตำแหน่ง <i>c.454-397T>C</i> จำแนกตามลักษณะ ของพันธุกรรมแบบ allele ในกลุ่มหลอดเลือดหัวใจตีบและกลุ่มควบคุม.....	43
ตารางที่ 8	แสดง polymorphism ของ ER α ตำแหน่ง <i>c.454-397T>C</i> ลักษณะ CC genotype และ TC genotype ในแต่ละกลุ่มของประชากร.....	44
ตารางที่ 9	แสดง polymorphism ของ ER α ตำแหน่ง <i>c.454-397T>C</i> ลักษณะ CC genotype และ TT genotype ในแต่ละกลุ่มของประชากร.....	44
ตารางที่ 10	แสดง polymorphism ของ ER α ตำแหน่ง <i>c.454-397T>C</i> ลักษณะ TC genotype และ TT genotype ในแต่ละกลุ่มของประชากร.....	45
ตารางที่ 11	แสดง polymorphism ของ ER α ตำแหน่ง <i>c.454-397T>C</i> จำแนกตามลักษณะ ของพันธุกรรมแบบ genotype ในประชากรกลุ่มหลอดเลือดหัวใจตีบ แบ่งตาม จำนวนของหลอดเลือดโคโรนารีที่พบการตีบ.....	46

ตารางที่ 12 แสดง polymorphism ของ ER α ตำแหน่ง *c.454-397T>C* จำแนกตามลักษณะของพันธุกรรมแบบ allele ในประชากรกลุ่มหลอดเลือดหัวใจตีบแบ่งตามจำนวนของหลอดเลือดโคโรนารีที่พบการตีบ.....46

ตารางที่ 13 แสดง polymorphism ของ ER α ตำแหน่ง *c.454-397T>C* ลักษณะ CC genotype และ TC genotype ในประชากรกลุ่มหลอดเลือดหัวใจตีบ แบ่งตามจำนวนของหลอดเลือดโคโรนารีที่พบการตีบ.....47

ตารางที่ 14 แสดง polymorphism ของ ER α ตำแหน่ง *c.454-397T>C* ลักษณะ CC genotype และ TT genotype ในประชากรกลุ่มหลอดเลือดหัวใจตีบ แบ่งตามจำนวนของหลอดเลือดโคโรนารีที่พบการตีบ.....47

ตารางที่ 15 แสดง polymorphism ของ ER α ตำแหน่ง *c.454-397T>C* ลักษณะ TC genotype และ TT genotype ในประชากรกลุ่มหลอดเลือดหัวใจตีบ แบ่งตามจำนวนของหลอดเลือดโคโรนารีที่พบการตีบ.....48

ตารางที่ 16 แสดง polymorphism ของ ER α ตำแหน่ง *c.454-397T>C* ใน genotype ต่างๆ กับความรุนแรงของการตีบของหลอดเลือดโคโรนารี.....48

ตารางที่ 17 แสดง polymorphism ของ ER α ตำแหน่ง *c.454-397T>C* ใน allele ต่างๆ กับความรุนแรงของการตีบของหลอดเลือดโคโรนารี.....49

ตารางที่ 18 แสดงลักษณะทางพันธุกรรมแบบ genotype ของ ER α polymorphism ตำแหน่ง *c.454-397T>C* ในกลุ่มประชากร แบ่งกลุ่มตามการเป็นโรคเบาหวาน.....50

ตารางที่ 19 แสดงลักษณะทางพันธุกรรมแบบ allele ของ ER α polymorphism ตำแหน่ง *c.454-397T>C* ในกลุ่มประชากร แบ่งกลุ่มตามการเป็นโรคเบาหวาน.....50

ตารางที่ 20 แสดงลักษณะทางพันธุกรรมแบบ genotype ของ ER α polymorphism ตำแหน่ง *c.454-397T>C* ในกลุ่มประชากร แบ่งกลุ่มตามการเป็นโรคความดันโลหิตสูง.....51

ตารางที่ 21 แสดงลักษณะทางพันธุกรรมแบบ allele ของ ER α polymorphism ตำแหน่ง *c.454-397T>C* ในกลุ่มประชากร แบ่งกลุ่มตามการเป็นโรคความดันโลหิตสูง.....51

ตารางที่ 22	แสดงลักษณะทางพันธุกรรมแบบ genotype ของ ER α polymorphism ตำแหน่ง <i>c.454-397T>C</i> ในกลุ่มประชากร แบ่งกลุ่มตามการเป็น โรคไขมันในเลือดสูง.....	52
ตารางที่ 23	แสดงลักษณะทางพันธุกรรมแบบ allele ของ ER α polymorphism ตำแหน่ง <i>c.454-397T>C</i> ในกลุ่มประชากร แบ่งกลุ่มตามการเป็น โรคไขมันในเลือดสูง.....	53
ตารางที่ 24	แสดงลักษณะทางพันธุกรรมแบบ genotype ของ ER α polymorphism ตำแหน่ง <i>c.454-397T>C</i> ในกลุ่มประชากร แบ่งกลุ่มตามระดับของ HDL.....	54
ตารางที่ 25	แสดง polymorphism ของ ER α ตำแหน่ง <i>c.454-397T>C</i> ลักษณะ CC genotype และ TC genotype ในกลุ่มประชากร แบ่งกลุ่มตามระดับของ HDL.....	54
ตารางที่ 26	แสดง polymorphism ของ ER α ตำแหน่ง <i>c.454-397T>C</i> ลักษณะ CC genotype และ TT genotype ในกลุ่มประชากร แบ่งกลุ่มตามระดับของ HDL.....	55
ตารางที่ 27	แสดง polymorphism ของ ER α ตำแหน่ง <i>c.454-397T>C</i> ลักษณะ TC genotype และ TC genotype ในกลุ่มประชากร โดยแบ่งกลุ่มตามระดับของ HDL.....	55
ตารางที่ 28	แสดงลักษณะทางพันธุกรรมแบบ allele ของ ER α polymorphism ตำแหน่ง <i>c.454-397T>C</i> ในกลุ่มประชากร โดยแบ่งกลุ่มตามระดับของ HDL.....	56
ตารางที่ 29	แสดงลักษณะทางพันธุกรรมแบบ genotype ของ ER α polymorphism ตำแหน่ง <i>c.454-397T>C</i> ในกลุ่มประชากร โดยแบ่งกลุ่มตาม BMI.....	57
ตารางที่ 30	แสดงลักษณะทางพันธุกรรมแบบ allele ของ ER α polymorphism ตำแหน่ง <i>c.454-397T>C</i> ในกลุ่มประชากร โดยแบ่งกลุ่มตาม BMI.....	57

สารบัญภาพ

		หน้า
รูปที่ 1	แสดงขบวนการ aromatization ของฮอร์โมนเพศโทสเทอโรน.....	8
รูปที่ 2	แสดงการกระจายตัวของ ER ในเนื้อเยื่อต่างๆ.....	9
รูปที่ 3	รูป A แสดง mRNA ของ <i>ESR1</i> ประกอบด้วย 8 exon.....	10
	รูป B แสดงโครงสร้างโปรตีนของ ER α แบ่งเป็นส่วน A-F.....	10
รูปที่ 4	รูป A แสดง mRNA ของ <i>ESR2</i> ประกอบด้วย 8 exon.....	10
	รูป B แสดงโครงสร้างของโปรตีน ER β แบ่งเป็นส่วน A-F.....	10
รูปที่ 5	แสดงการ dimerization ของ ER.....	12
รูปที่ 6	แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของฮอร์โมนเอสโตรเจนผ่านทาง ER (classical pathway)	
	และ GPR30 (non-classical pathway) รวมถึงกลไกอื่นๆ.....	14
รูปที่ 7	รูป A แสดงตำแหน่ง polymorphism ของ ER α	19
	รูป B แสดงตำแหน่ง polymorphism ของ ER β	19
รูปที่ 8	รูป A แสดงการกระจายตัวของ <i>PvuII</i> genotype ของ ER α ตามจำนวนของ	
	หลอดเลือดหัวใจที่มีการตีบมากกว่า 50 %.....	24
รูปที่ 8	รูป B แสดงการกระจายตัวของ <i>XbaI</i> genotype ของ ER α ตามจำนวนของ	
	หลอดเลือดหัวใจที่มีการตีบมากกว่า 50 %.....	24
รูปที่ 9	แสดงความสัมพันธ์ของ <i>c.454-397 CC</i> genotype ของ ER α กับการเกิด	
	nonfatal myocardial infarction.....	25
รูปที่ 10	แสดงการศึกษาที่รวบรวมเข้ามาในการศึกษาและผลวิเคราะห์ความสัมพันธ์	
	ระหว่าง <i>c.454-397T>C</i> polymorphism กับการเกิดโรคหลอดเลือดโคโรนารี	
	รูป A แสดงการเปรียบเทียบการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีใน	
	กลุ่ม <i>CT</i> genotype กับ <i>TT</i> genotype.....	27
รูปที่ 10	รูป B แสดงการเปรียบเทียบการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีใน	
	กลุ่ม <i>CC</i> genotype กับ <i>TT</i> genotype.....	28
รูปที่ 11	แสดงจำนวนคนในกลุ่มหลอดเลือดตีบแบ่งตามจำนวนหลอดเลือดโคโรนารีที่ตีบ	41

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

แนวโน้มของการเสียชีวิตในประชากรทั่วโลกในปัจจุบัน โดยเฉพาะในประเทศกำลังพัฒนา ได้เปลี่ยนจากการติดเชื้อและภาวะทุพโภชนาการเป็นการเจ็บป่วยเรื้อรังเช่น โรคหัวใจและหลอดเลือด โรคมะเร็ง เป็นต้น [1] ซึ่งจากข้อมูลของประเทศไทยก็พบปัญหาดังกล่าวเช่นกัน โดยพบว่า โรคหลอดเลือดหัวใจเป็นสาเหตุหลักของการเสียชีวิตตั้งแต่พ.ศ. 2532 และพบว่าอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดเพิ่มขึ้นทุกปี ในปีพ.ศ. 2547 พบว่ามีอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดมากถึง 18% [2, 3]

โรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular disease, CVD) เป็นกลุ่มโรคที่ประกอบด้วย โรคหลอดเลือดสมอง (cerebrovascular accident, CVA) โรคหลอดเลือดหัวใจตีบหรือกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (coronary heart disease, CHD) โรคหลอดเลือดส่วนปลายตีบหรืออุดตัน (peripheral vascular disease, PVD) โดยกลุ่มโรคนี้มีปัจจัยเสี่ยงในการเกิดร่วมกัน [4-7] ได้แก่

1. ผู้ชายอายุมากกว่า 55 ปีและผู้หญิงอายุมากกว่า 65 ปี หรือผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน (menopause)
2. บุคคลในครอบครัวเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ โคโรนารีตั้งแต่อายุน้อยกว่า 35 ปี
3. ประวัติการสูบบุหรี่
4. โรคอ้วนลงพุง (metabolic syndrome) มีเกณฑ์การวินิจฉัยอย่างน้อย 3 ปัจจัยดังต่อไปนี้ [8] คือ

รอบเอวที่บ่งถึงการมีภาวะอ้วนชนิดลงพุงโดยดูตามเชื้อชาติ ในประเทศแถบเอเชียถือว่า มีภาวะนี้กรณีรอบเอวมากกว่าหรือเท่ากับ 90 เซนติเมตร ในผู้ชายและมากกว่าหรือเท่ากับ 80 เซนติเมตร ในผู้หญิง

ระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ (triglyceride) มากกว่าหรือเท่ากับ 150 มิลลิกรัม/เดซิลิตร

ระดับไขมัน High-Density Lipoprotein cholesterol (HDL-C) น้อยกว่า 40 มิลลิกรัม/เดซิลิตร
ในผู้ชายและน้อยกว่า 50 มิลลิกรัม/เดซิลิตรในผู้หญิง

ความดันโลหิตมากกว่าหรือเท่ากับ 130/85 มิลลิเมตรปรอท

ระดับน้ำตาลในเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 100 มิลลิกรัม/เดซิลิตร

นอกจากนี้ยังมีปัจจัยอื่นที่เสริมการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด โดยสรุปได้ตามตารางที่ 1

ปัจจัยเสี่ยงหลัก	ปัจจัยเสี่ยงรอง
เพศชาย, อายุมาก	ปัจจัยเสริม
ประวัติครอบครัวเป็น CHD ในอายุ < 35 ปี	<ul style="list-style-type: none"> • ออกกำลังกายน้อย
โรคอ้วนลงพุง (metabolic syndrome)	<ul style="list-style-type: none"> • เชื้อชาติ
<ul style="list-style-type: none"> • ผู้ชาย รอบเอว ≥ 90 เซนติเมตร • ผู้หญิง รอบเอว ≥ 80 เซนติเมตร 	<ul style="list-style-type: none"> • ปัจจัยด้านสังคมและเศรษฐกิจ
<ul style="list-style-type: none"> • ความดันโลหิตสูง 	ปัจจัยที่มีผลกระทบ
<ul style="list-style-type: none"> • ระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์สูง 	<ul style="list-style-type: none"> • LDL-C มีขนาดเล็ก
<ul style="list-style-type: none"> • ระดับไขมัน HDL-C ต่ำ 	<ul style="list-style-type: none"> • ระดับโฮโมซิสเตอีนสูง
โรคเบาหวานหรือ FPG ≥ 100 มก./ดล.	<ul style="list-style-type: none"> • ระดับ lipoprotein(a)สูง
ระดับไขมัน LDL-C สูง	<ul style="list-style-type: none"> • ปัจจัยที่เสี่ยงต่อการเกิดการแข็งตัวของเลือด (เช่น Fibrinogen)
สูบบุหรี่	<ul style="list-style-type: none"> • ระดับของตัวบ่งชี้ของการอักเสบ (เช่น CRP)

ตารางที่ 1 แสดงปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด [9]

เพศชายจัดเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด CVD ที่สำคัญเมื่อเทียบกับเพศหญิงในอายุที่เท่ากัน เพศชายมีอุบัติการณ์การเกิด CVD มากกว่าประมาณ 2.4-4.5 เท่า เมื่อเทียบกันแล้วพบว่าเพศหญิงจะเกิด

CVD ซ้ำกว่าในเพศชายประมาณ 5-10 ปี ความแตกต่างของอุบัติการณ์ดังกล่าวพบมากโดยเฉพาะในช่วงวัยก่อนหมดประจำเดือน และลดลงในช่วงวัยหลังหมดประจำเดือน [10, 11]

ความแตกต่างของอุบัติการณ์ของการเกิด CVD ระหว่างเพศนี้ น่าจะเกิดจากความแตกต่างของฮอร์โมนเพศ [12-14] ฮอร์โมนเพศที่ได้รับความสนใจว่าอาจมีส่วนเกี่ยวข้องกับความเสี่ยงของการเกิด CVD และได้มีการศึกษาถึงความสัมพันธ์ดังกล่าวได้แก่ ฮอร์โมนเทสโทสเตอโรน (testosterone), ฮอร์โมนเอสโตรเจน (estrogen) และดีไฮโดรอีพิแอนโดรสเตอโรนซัลเฟต (dehydroepiandrosterone sulfate, DHEA-S)

ในปีพ.ศ. 2549 Armlöv และคณะ [12] ได้ทำการศึกษานานาชาติ เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของฮอร์โมนดังกล่าวกับอุบัติการณ์ของ CVD ในเพศชาย หลังจากติดตามผู้เข้าร่วมการศึกษา 2,084 คน เป็นเวลา 10 ปี พบว่าระดับของฮอร์โมนเทสโทสเตอโรนและ DHEA-S ไม่สัมพันธ์กับการเกิด CVD ในขณะที่การศึกษาของฮอร์โมนเอสโตรเจนพบว่า ระดับฮอร์โมนเอสโตรเจนที่สูงกว่าจะช่วยลดการเกิด CVD ได้ 33% ซึ่งลดได้มากกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่มีระดับฮอร์โมนเอสโตรเจนต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญ (HR = 0.67, 0.49-0.91, *P-value* = 0.01)

ฮอร์โมนเอสโตรเจนมีผลต่อหลอดเลือดทั้งทางตรงและทางอ้อม [15] ผลทางตรงต่อหลอดเลือดได้แก่ ทำให้หลอดเลือดขยายตัว (vasodilatation) สร้าง nitric oxide (NO) เพิ่มขึ้น ซึ่ง NO มีบทบาทต่อการคลายตัวของกล้ามเนื้อเรียบในหลอดเลือดและช่วยยับยั้งการเกาะตัวของเกล็ดเลือด และยังมีผลการเจริญเติบโตของกล้ามเนื้อเรียบในผนังหลอดเลือดอีกด้วย ส่วนผลทางอ้อมได้แก่ ระดับของไขมัน LDL-C ลดลง ขณะที่ระดับ HDL-C สูงขึ้น มีผลต่อขบวนการแข็งตัวของเลือดทั้งขบวนการ coagulation และ fibrinolysis นอกจากนี้ยังมี antioxidant effect ด้วย ดังนั้นฮอร์โมนเอสโตรเจนจึงมีความสำคัญในการป้องกันภาวะหลอดเลือดแข็ง (atherosclerosis) และการอักเสบ (inflammation) ของร่างกาย

ในเพศชาย ฮอร์โมนเอสโตรเจนจะได้อมาจากขบวนการอโรมาไทเซชัน (aromatization) ของฮอร์โมนเทสโทสเตอโรนและแอนโดรสเตอโรนไดโอน (androsterone) ซึ่งเป็นฮอร์โมนเพศหลักในกระแสเลือดของเพศชาย ขบวนการนี้จะเกิดขึ้นที่เนื้อเยื่อส่วนปลาย (peripheral tissue) ตำแหน่งที่มีเอนไซม์ aromatase อยู่เช่น ไฮโปทาลามัส ตับ กล้ามเนื้อ เนื้อเยื่อไขมัน กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด (vascular smooth muscle) และเซลล์เยื่อบุผนัง (endothelial cells) [16]

การออกฤทธิ์ของฮอร์โมนเอสโตรเจน เกิดขึ้นผ่านทางตัวรับของฮอร์โมนเอสโตรเจน (estrogen receptor, ER) ซึ่งปัจจุบัน ได้มีการทำการศึกษพบว่ามียังน้อย 3 ประเภท ประเภทแรก คือ Ligand activated transcription factors ได้แก่ ตัวรับของฮอร์โมนเอสโตรเจนชนิดอัลฟา ($ER\alpha$ หรือ ESR1) และเบต้า ($ER\beta$ หรือ ESR2) ประเภทที่ 2 คือ G protein-coupled receptor (GPER หรือ GPR30) และประเภทสุดท้ายคือ ER-X โดยการกระจายตัวของ $ER\alpha$ และ $ER\beta$ จะพบตามเนื้อเยื่อต่างๆ รวมถึงเนื้อเยื่อของระบบหัวใจและหลอดเลือด เช่น ผนังของหลอดเลือดแดง เซลล์กล้ามเนื้อเรียบ เยื่อบุผนังเซลล์และกล้ามเนื้อหัวใจ ส่วนตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจนประเภท GPER และ ER-X พบในสมองและเนื้อเยื่อต่างๆ ดังนั้นผลของฮอร์โมนเอสโตรเจนจะขึ้นกับประเภทและประสิทธิภาพการทำงานของ ER ในเนื้อเยื่อต่างๆ [16]

จากการศึกษาพบว่าความหลากหลายทางพันธุกรรม (polymorphism) ของ $ER\alpha$ และ $ER\beta$ มีผลต่อความเสี่ยงในการเกิดโรคทางหลอดเลือด รวมถึงโรคหลอดเลือดหัวใจตีบและกล้ามเนื้อหัวใจตาย ในขณะที่การเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมของ GPR30 และ ER-X ยังไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าวชัดเจน [16]

ยีนที่สร้าง $ER\alpha$ หรือ *ESR1* อยู่บนโครโมโซมที่ 6 q 25.1 ประกอบด้วย 8 exon พบว่า polymorphism ของ $ER\alpha$ ลักษณะ single nucleotide polymorphisms (SNPs) และ variable number tandem repeat polymorphism (VNTRP) มีความสัมพันธ์กับการเกิดหลอดเลือดหัวใจตีบรวมถึงการเปลี่ยนแปลงในระบบต่างๆ เช่น มวลกระดูก ความดันโลหิต และระดับของ HDL-C เป็นต้น

ความสัมพันธ์ระหว่าง polymorphism ของ $ER\alpha$ และการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจโคโรนารี มีผลการศึกษาทั้งที่คัดค้านและสนับสนุนความสัมพันธ์ดังกล่าว การศึกษาทางด้านนี้ส่วนใหญ่ได้ทำขึ้นในประเทศแถบตะวันตก ข้อมูลของประเทศในแถบเอเชียยังมีอยู่น้อย การศึกษานี้จึงจัดทำขึ้นเพื่อศึกษาถึงความสัมพันธ์ของ polymorphism ของ $ER\alpha$ กับการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบของผู้ป่วยชาวไทย ซึ่งผลของการศึกษานี้จะเป็นข้อมูลเสริมผลการศึกษา ก่อน และยังช่วยทำให้ได้ข้อมูลของความสัมพันธ์ดังกล่าวในประเทศแถบเอเชียเพิ่มขึ้นอีกด้วย

1.2 คำถามการวิจัย

คำถามหลัก

ความหลากหลายทางพันธุกรรมของ ER α มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบของผู้ป่วยชายไทยหรือไม่

คำถามรอง

ความหลากหลายทางพันธุกรรมของ ER α มีความสัมพันธ์กับโรคอื่นๆ ได้แก่ โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง โรคไขมันในเลือดสูงและภาวะอ้วน หรือไม่

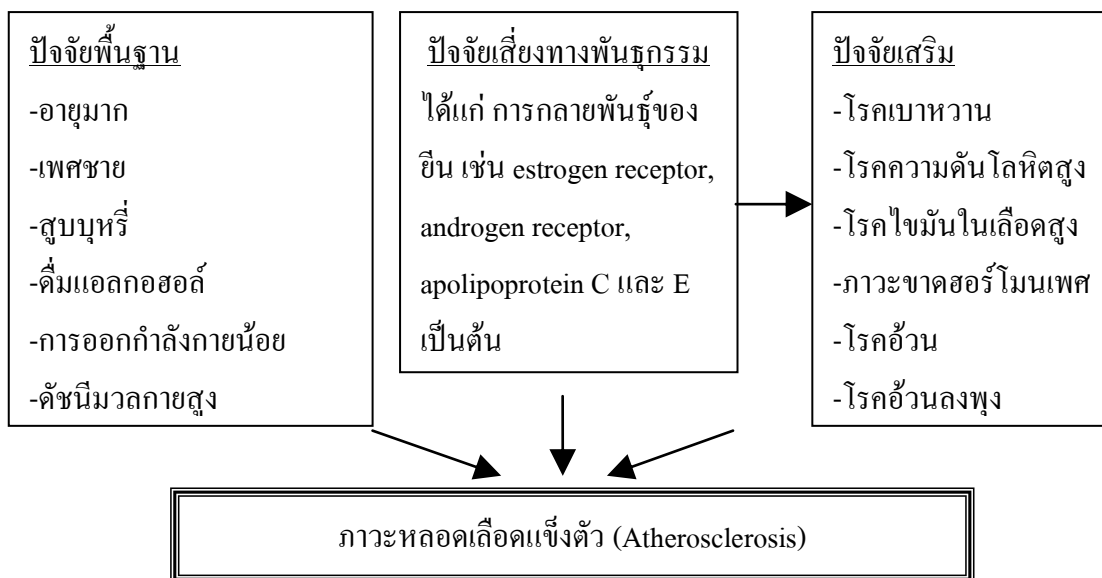
1.3 วัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย

1. วัตถุประสงค์หลักเพื่อศึกษาหาความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายทางพันธุกรรมของ ER α และการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบของผู้ป่วยชายไทยในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
2. วัตถุประสงค์รอง เพื่อศึกษาหาความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายทางพันธุกรรมของ ER α กับโรคอื่นๆ ได้แก่ โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง โรคไขมันในเลือดสูงและภาวะอ้วน

1.4 สมมติฐาน

ความหลากหลายทางพันธุกรรมของตัวรับของฮอร์โมนเอสโตรเจนตำแหน่ง *c.454-397T>C* มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบของผู้ป่วยชายไทย

1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย



1.6 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ

ประชากรที่ศึกษาคือ ผู้ป่วยชายที่ได้ทำการสวนหลอดเลือดหัวใจโคโรนารี ที่ห้องตรวจสวนหัวใจ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาจะต้องไม่มีประวัติการใช้ฮอร์โมนเพศหรือยาที่มีผลรบกวนฮอร์โมนเพศทั้งฮอร์โมนเอสโตรเจนและเทสโทสเตอโรน จากนั้นจะแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มหลอดเลือดหัวใจตีบ (case) และกลุ่มควบคุม (control) การแบ่งกลุ่มจะแบ่งตามผลการสวนหลอดเลือดโคโรนารี ผู้ป่วยที่พบหลอดเลือดโคโรนารีตีบมากกว่า 50% อย่างน้อย 1 เส้น จัดอยู่ในกลุ่มหลอดเลือดหัวใจตีบ หากพบหลอดเลือดโคโรนารีตีบน้อยกว่า 50% ในหลอดเลือดทุกเส้นจัดอยู่ในกลุ่มควบคุม

หากผู้ป่วยที่มาทำการสวนหลอดเลือดหัวใจโคโรนารียินดีเข้าร่วมโครงการวิจัย ผู้วิจัยจะเก็บรวบรวมข้อมูลพื้นฐาน ข้อมูลต่างๆ ที่เกี่ยวข้อง ทำการตรวจร่างกายและเก็บตัวอย่างเลือดเพื่อนำไปใช้ตรวจทางห้องปฏิบัติการทางเคมีและตรวจความหลากหลายทางพันธุกรรมของ ER α นำข้อมูลที่ได้ไปวิเคราะห์ทางสถิติต่อไป

1.7 ปัญหาทางจริยธรรม

การศึกษานี้ทำเพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายทางพันธุกรรมของ ER α กับ การเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ ซึ่งวิธีการศึกษาต้องการความร่วมมือของผู้ป่วยในการให้ข้อมูลและ เจาะเลือดไปตรวจเท่านั้น อันตรายจากการเจาะเลือดมีน้อยมาก การศึกษาจะทำเฉพาะอาสาสมัครที่ เข้าใจและให้การยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษรในใบยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย (consent form) เท่านั้น การวิจัยนี้ได้รับความเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ข้อมูล ของผู้ป่วยจะถูกเก็บรักษาเป็นความลับ การนำเสนอผลการวิจัยจะเป็นภาพรวมของการศึกษาทั้งหมด ไม่ได้นำเสนอข้อมูลเป็นรายบุคคล

1.8 ขอบเขตของการวิจัย

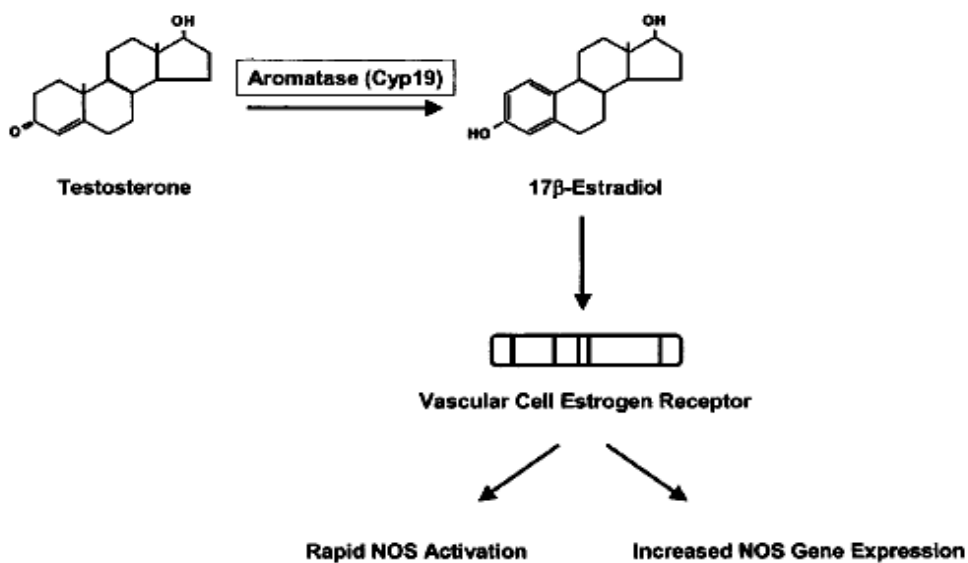
โครงการวิจัยนี้ จะทำการศึกษาในผู้ป่วยชายไทย ที่ได้รับการสวนหลอดเลือดหัวใจโคโรนารี ที่ห้องตรวจสวนหัวใจ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เท่านั้น

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ฮอร์โมนเอสโตรเจน

ฮอร์โมนเอสโตรเจนเป็นฮอร์โมนในกลุ่มสเตียรอยด์ ส่วนใหญ่สร้างมาจากรังไข่ มีฮอร์โมนเอสตราไดอล (estradiol) เป็นฮอร์โมนหลักที่อยู่ในกระแสเลือด ในเพศชายฮอร์โมนเอสโตรเจนได้มาจากกระบวนการอโรมาไทเซชัน (aromatization) ของฮอร์โมนแอนโดรเจน ได้แก่ เทสโทสเตอโรน (testosterone) และแอนโดรสตีโนไดโอน (androstenedione) ซึ่งเป็นฮอร์โมนเพศหลักในกระแสเลือดของเพศชาย ขบวนการ aromatization เกิดขึ้นโดยใช้เอนไซม์ aromatase ซึ่งอยู่ในกลุ่มของ CYP 450 ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ A-ring ในฮอร์โมนแอนโดรเจนเป็น phenolic A-ring ของฮอร์โมนเอสโตรเจนดังแสดงในรูปที่ 1 ขบวนการนี้จะเกิดขึ้นที่เนื้อเยื่อ (peripheral tissue) ในตำแหน่งที่มีเอนไซม์ aromatase เช่น ไฮโปทาลามัส ตับ กล้ามเนื้อ เนื้อเยื่อไขมัน กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด (vascular smooth muscle) และเซลล์เยื่อบุผนัง (endothelial cells) [17-19]



รูปที่ 1 แสดงขบวนการ aromatization ของฮอร์โมนเทสโทสเตอโรน [19]

พบว่าระดับของฮอร์โมนเอสโตรเจนในกระแสเลือดของเพศชายจะต่ำมากเมื่อเทียบกับเพศหญิง

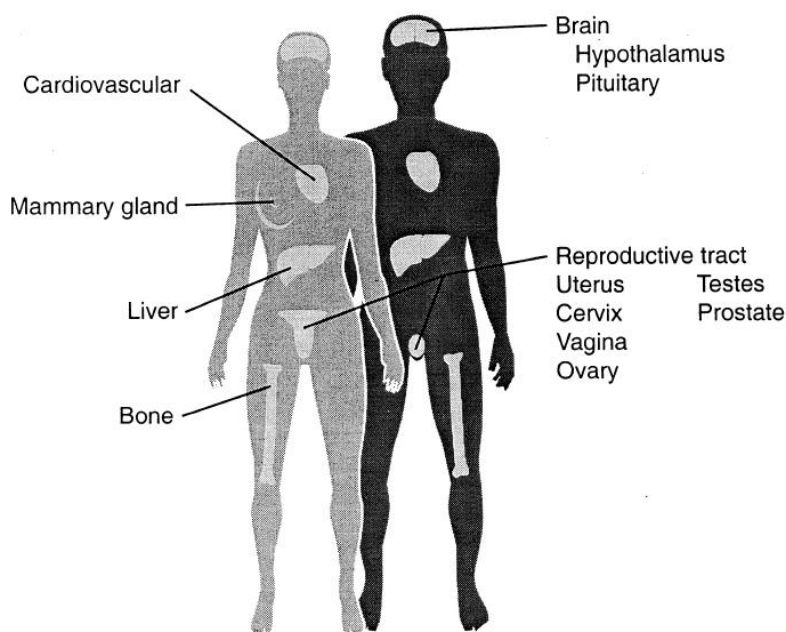
ตัวรับของฮอร์โมนเอสโตรเจน (estrogen receptor)

ฮอร์โมนเอสโตรเจนที่ถูกสร้างขึ้นจะออกฤทธิ์ผ่านทางตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจน (estrogen receptor, ER) จากหลักฐานในปัจจุบันพบว่า ER มี 3 ประเภท [16] ได้แก่

- 1) Ligand activated transcription factors estrogen receptor
- 2) G protein-coupled receptor (GPER หรือ GPR30)
- 3) ER-X

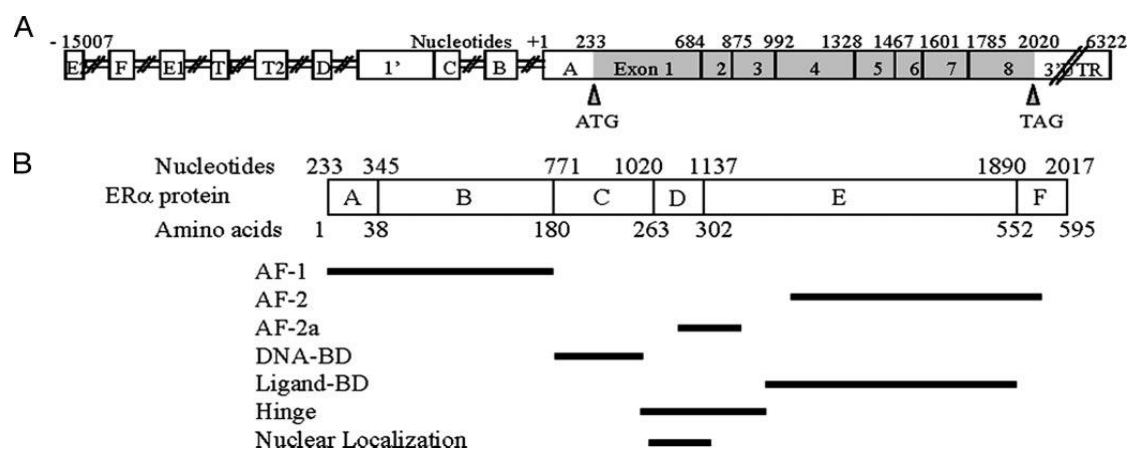
Ligand activated transcription factors estrogen receptor

Ligand activated transcription factors estrogen receptor เป็นตัวรับฮอร์โมนชนิด nuclear receptor ประกอบด้วย 2 ชนิดได้แก่ ER α หรือ ESR1 และ ER β หรือ ESR2 พบว่า ER α และ ER β กระจายตัวอยู่ตามเนื้อเยื่อต่างๆ เช่น ระบบสืบพันธุ์ ตับ กระจก สมอง ระบบหัวใจและหลอดเลือด (ผนังของหลอดเลือด กล้ามเนื้อเรียบ เซลล์เยื่อบุผนัง เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ) ดังแสดงในรูปที่ 2



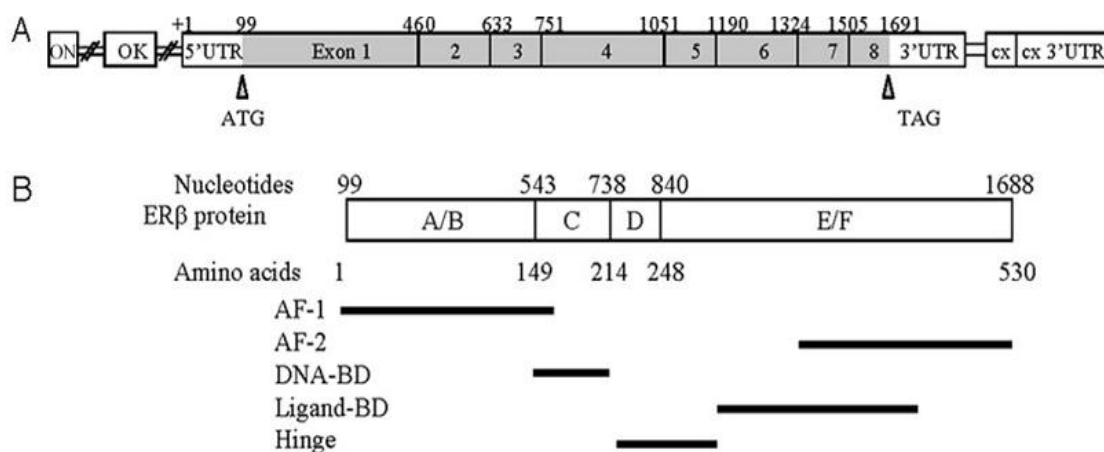
รูปที่ 2 แสดงการกระจายตัวของ ER ในเนื้อเยื่อต่างๆ [15]

ER α และ ER β สร้างจากโครโมโซมที่แตกต่างกัน โดยพบว่า *ESR1* ซึ่งเป็นยีนที่สร้าง ER α อยู่บน chromosome 6q ตำแหน่ง 6q25.1 ประกอบด้วย 8 exon ส่วน *ESR2* ซึ่งเป็นยีนที่สร้าง ER β พบอยู่บน chromosome 14q ประกอบด้วย 8 exon ด้วยเหตุนี้ทำให้ ER ทั้งสองชนิดนี้มีลักษณะโครงสร้างและการทำงานที่แตกต่างกัน แสดงโครงสร้างของ mRNA และ โปรตีนของ ER α และ ER β ตามรูปที่ 3 และรูปที่ 4 [20]



รูปที่ 3 รูป A : แสดง mRNA ของ *ESR1* ประกอบด้วย 8 exon

รูป B : แสดงโครงสร้างโปรตีนของ ER α แบ่งเป็นส่วน A-F



รูปที่ 4 รูป A : แสดง mRNA ของ *ESR2* ประกอบด้วย 8 exon

รูป B : แสดงโครงสร้างโปรตีนของ ER β ซึ่งแบ่งเป็นส่วน A-F

จากรูปที่ 3 และรูปที่ 4 พบว่าโครงสร้างโปรตีนของ ER ประกอบไปด้วยส่วนต่างๆ [20] ได้แก่

A-B domains หรือ amino terminal domain ประกอบด้วยโปรตีน activation function-1 (AF-1) ทำหน้าที่คอยจับสาร coactivators และ corepressors หลายชนิด เป็นตัวกำหนดบทบาทของ ER ใน transcriptional activity

C domains หรือส่วน DNA-binding domain (DBD) เป็นตำแหน่งที่จับกับ estrogen responsive elements (EREs) อย่างจำเพาะ

D domains เป็นส่วน hinge region ประกอบด้วย transactivation domain AF-2a และส่วนของ ER nuclear localization

E-F domains หรือส่วน carboxy-terminal domain เป็นส่วน hormone-binding domain ประกอบด้วย ligand binding domain (LBD) และ ligand –dependent AF-2 transactivation domain มีความเกี่ยวข้องกับขบวนการ dimerization และการจับกับ coregulatory proteins

บางส่วนของโปรตีน ER ของ ER α และ ER β เช่น ตำแหน่งของ DBD ใน C domain มีความคล้ายคลึงกันมากถึง 96% ขณะที่ส่วนของ hormone-binding domain (E-F domain) มีความคล้ายคลึงกันเพียง 53% ส่วนของ amino terminal domain (A-B domain) และ hinge ของ ER α และ ER β ไม่มีความคล้ายคลึงกันเลย

ความสามารถในการจับกับของ ER ทั้ง 2 ชนิดนี้มีความแตกต่างกันขึ้นกับชนิดของสารที่มาจับ เช่น 17 β -estradiol สามารถจับกับ ER ทั้ง 2 ชนิดนี้ได้ดีพอๆกัน estrone สามารถจับกับ ER α ได้ดีกว่า ขณะที่ estriol, raloxifene และ genistein จะจับกับ ER β ได้ดีกว่าเป็นต้น [15]

G protein-coupled receptor (GPER or GPR30)

การศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าฮอร์โมนเอสโตรเจนนอกจากจะออกฤทธิ์ผ่านทาง ER α และ ER β แล้ว ยังสามารถออกฤทธิ์ผ่านทาง plasma membrane receptors ซึ่งต่อมาพบว่าตัวรับฮอร์โมนชนิดนี้คือ GPR30 ระยะต่อมายังพบ GPR30 นี้ที่ตำแหน่ง endoplasmic reticulum อีกด้วย

หลังจากที่ฮอร์โมนเอสโตรเจนจับกับ GPR30 แล้วจะทำให้แคลเซียมเคลื่อนที่เข้าสู่เซลล์ ซึ่งทำให้มีการสังเคราะห์ nuclear phosphatidylinositol 3,4,5-triphosphate และมีการทำงานของ adenylyl cyclase เพิ่มขึ้น [21]

พบ ER ชนิดนี้ที่อวัยวะส่วนต่างๆ รวมถึงระบบหัวใจและหลอดเลือด แต่ยังไม่มียูโครงสร้างชัดเจนในบทบาทของ GPR30 แห่งของการป้องกันการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด [16]

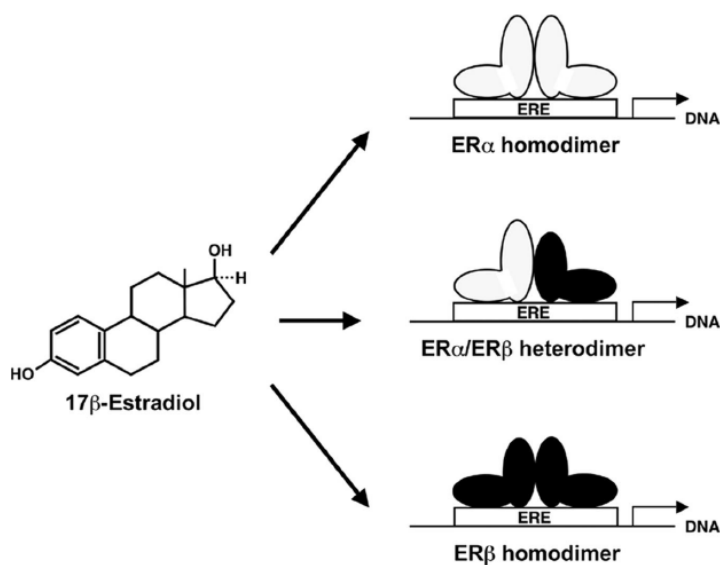
ER-X

ตัวรับฮอร์โมนที่ผิวของเยื่อหุ้มเซลล์ ในช่วงของการเจริญเติบโตพบ ER-X ได้ที่สมองและมดลูก สามารถจับกับ 17β -estradiol และ 17α -estradiol ได้ พบว่าเมื่อ 17α -estradiol จับกับ ER-X จะเกิดการกระตุ้นการเจริญเติบโตของ axon และ dendrite จึงเชื่อว่าฮอร์โมนเอสโตรเจนมีผลต่อการเจริญเติบโตของสมองผ่านทาง ER-X นี้ ตัวรับฮอร์โมนชนิดนี้จะหายไปเมื่ออายุ 1 เดือน แต่จะพบมีตัวรับฮอร์โมนนี้ได้อีกครั้งในกรณีเกิดการบาดเจ็บของสมองจากโรคหลอดเลือดสมอง

เนื่องจากฮอร์โมนเอสโตรเจนอาจมีผลป้องกันการเกิดโรคของสมองผ่าน ER-X จึงอาจนำความรู้นี้ไปใช้ในการรักษา cognitive disorder และ Alzheimer's disease [22]

กลไกการออกฤทธิ์ของฮอร์โมนเอสโตรเจน

หลังจากฮอร์โมนเอสโตรเจนเข้าสู่เซลล์จะไปจับกับ nuclear receptor ได้แก่ $ER\alpha$ และ $ER\beta$ ตัวรับทั้งสองจะนำฮอร์โมนเอสโตรเจนจากไซโทพลาสซึมเข้าสู่นิวเคลียสและทำให้เกิดการ dimerization ของ ER ตามมา ซึ่งการ dimerization จะได้เป็น homodimer หรือ heterodimer ขึ้นกับว่าในเนื้อเยื่อนั้นๆ มี ER ชนิด $ER\alpha$ หรือ $ER\beta$ หรือมีทั้ง 2 ชนิด แสดงตามรูปที่ 5



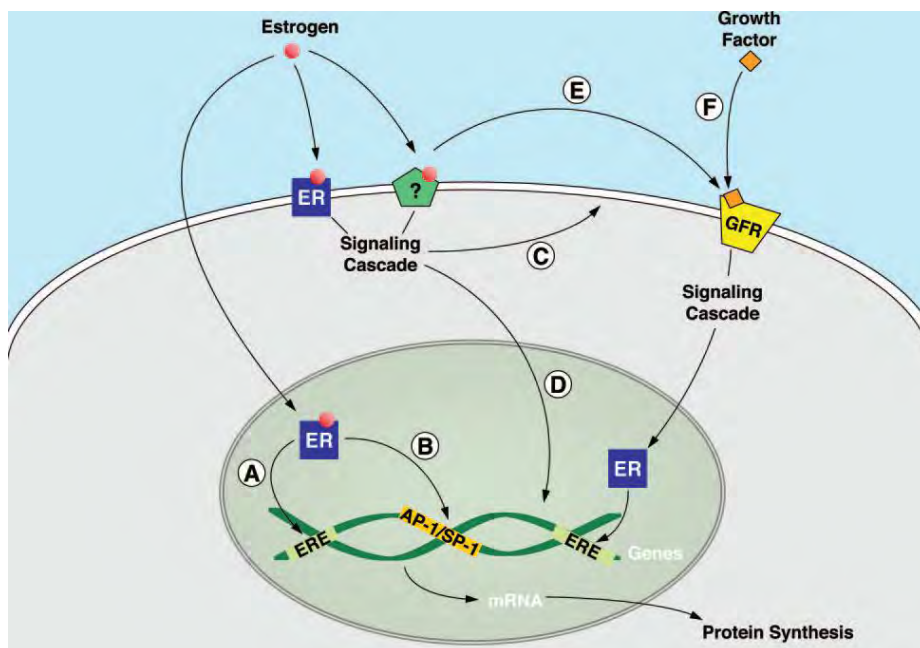
รูปที่ 5 แสดงการ dimerization ของ ER

หลังจากที่ ER ผ่านการ dimerization จะมีปฏิกิริยา (interaction) กับ estrogen responsive element (ERE) ที่อยู่ในตำแหน่ง promotor ของยีน ซึ่งจะมีผลต่อขบวนการ transcription เรียกกลไกการออกฤทธิ์ลักษณะนี้ว่า classical pathway หรือ ligand-dependent pathway (รูปที่ 6, กลไก A)

บางส่วน ER ที่ผ่านการ dimerization จะมีปฏิกิริยากับ transcription factors ต่างๆ เช่น activator protein-1 (AP-1) , SP-1 กลไกนี้ ER จะไม่ได้มีผลต่อ ERE โดยตรง แต่ transcription factors จะไปจับกับส่วนของ promotor ของยีน ทำให้มีผลต่อการ transcription เรียกกลไกนี้ว่า non-classical pathway (รูปที่ 6, กลไก B) ขบวนการนี้เกิดขึ้นภายในไม่กี่ชั่วโมงหลังจากได้รับฮอร์โมนเอสโตรเจน

การออกฤทธิ์ของฮอร์โมนเอสโตรเจนอาจเกิดขึ้นผ่าน ER ชนิดอื่นๆ ซึ่งเป็นโปรตีนที่อยู่บนเยื่อหุ้มเซลล์ได้แก่ GPR30, ER subpopulation หรือ ตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจนอื่นๆที่ยังไม่ถูกค้นพบ หลังจากที่มีการจับกับตัวรับดังกล่าวจะกระตุ้นให้เกิดขบวนการต่างๆ ภายในเซลล์ ซึ่งสามารถกระตุ้นได้ทั้งขบวนการ rapid non-genomic cellular response และ transcriptional activity (รูปที่ 6, กลไก C และ D) การออกฤทธิ์ของฮอร์โมนเอสโตรเจนโดยผ่านกลไกนี้จะเกิดขึ้นได้ภายในไม่กี่นาทีหลังได้รับฮอร์โมนเอสโตรเจน

นอกจากนี้ยังพบมีกลไกอื่นๆ ของฮอร์โมนเอสโตรเจน ซึ่งส่งผลให้เกิดขบวนการภายในเซลล์ตามรูปที่ 6 (กลไก E และ F)



รูปที่ 6 แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของฮอร์โมนเอสโตรเจนโดยผ่านทาง ER (classical pathway) และ GPR30 (non-classical pathway) รวมถึงกลไกอื่นๆ [23]

กลไก A : ER ที่ถูกกระตุ้นโดยฮอร์โมนเอสโตรเจน จับที่ตำแหน่ง ERE ทำให้เกิดการควบคุมการ transcription ของยีน

กลไก B : ER ที่ถูกกระตุ้นโดยฮอร์โมนเอสโตรเจนมีปฏิกริยาต่อ transcription factors เช่น AP-1, SP-1 ส่งผลต่อการ transcription ของยีนต่อไป

กลไก C : ฮอร์โมนเอสโตรเจนจับกับ ER ซึ่งเป็นโปรตีนที่อยู่บริเวณเยื่อหุ้มเซลล์ ได้แก่ GPR30, ER subpopulation หรือ ตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจนอื่นๆ ที่ยังไม่ถูกค้นพบจากนั้นทำให้เกิดการกระตุ้นขบวนการภายในเซลล์ในลักษณะ rapid non-genomic cellular response

กลไก D : ฮอร์โมนเอสโตรเจนจับกับ ER ชนิดเดียวกับกลไก C แต่การกระตุ้นขบวนการภายในเซลล์แตกต่างกัน โดยจะมีผลต่อ transcriptional activity ของยีน

กลไก E : ER ที่บริเวณผนังเซลล์เป็นสารที่ไปกระตุ้นตัวรับของ growth factor (growth factor receptor) ทำให้เกิดขบวนการเติมหมู่ฟอสเฟต (phosphorylation) ของ ER และส่งผลให้เกิดมีขบวนการ transcription ของยีนเกิดขึ้นตามมา

กลไก F : การตอบสนองต่อ growth factor สามารถทำให้เกิดขบวนการภายในเซลล์ ผลที่สุดสามารถกระตุ้น nuclear ER ได้คล้ายคลึงกับการที่มีฮอร์โมนเอสโตรเจน

ผลของฮอร์โมนเอสโตรเจนต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด

ฮอร์โมนเอสโตรเจนจะมีผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดทั้งทางตรง (direct effects) และทางอ้อม (indirect effects) สรุปอยู่ในตารางที่ 2 โดยผลของฮอร์โมนเอสโตรเจนในแง่การป้องกันการเกิดโรคของระบบหัวใจและหลอดเลือด (cardioprotective effects) จะเป็นผลจาก direct effects เป็นหลัก

ผลต่อหลอดเลือดทางตรง	ผลต่อหลอดเลือดทางอ้อม
Rapid nongenomic effects	ผลต่อระดับไขมันในเลือด
<ul style="list-style-type: none"> • ↑ การขยายตัวของหลอดเลือดแดง 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ ระดับ LDL-C
<ul style="list-style-type: none"> • ↑ การสร้าง NO 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ ระดับ HDL-C
Genomic effects	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ ระดับไตรกลีเซอไรด์
<ul style="list-style-type: none"> • ↑ เอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการขยายตัวของหลอดเลือด 	ผลต่อขบวนการ coagulation and fibrinolysis
<ul style="list-style-type: none"> • ↓ การบาดเจ็บของหลอดเลือด 	<ul style="list-style-type: none"> • ⇕ ผลที่ได้ขึ้นกับชนิด ขนาดและระยะเวลา ของฮอร์โมนเอสโตรเจนที่ได้รับ
<ul style="list-style-type: none"> • ↑ การเจริญเติบโตของเซลล์เยื่อผนังของหลอดเลือด 	
<ul style="list-style-type: none"> • ↓ การแบ่งตัวของกล้ามเนื้อเรียบในหลอดเลือด 	ผลด้าน Antioxidant effect
	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ LDL-C oxidation (17β-estradiol)

ตารางที่ 2 แสดงผลของฮอร์โมนเอสโตรเจนต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด [15]

ผลของฮอร์โมนเอสโตรเจนต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดโดยตรง ประกอบด้วย

1. Rapid nongenomic effects

เกิดการขยายตัวของหลอดเลือดแดง (arterial vasodilatation) โดยฮอร์โมนเอสโตรเจนทำให้มี calcium-activated potassium ion channels ใน cell membrane ของ vascular smooth muscle cell

เปิดออกทำให้เกิดการคลายตัวของ vascular smooth muscle นอกจากนี้ยังเป็นผลจากการที่มีการสร้าง nitric oxide (NO) เพิ่มขึ้น จากการที่มี nitric oxide synthase (NOS) เพิ่มขึ้น

2. Genomic effects

พบว่ามีการ expression ของยีนที่เกี่ยวข้องกับเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการขยายตัวของหลอดเลือด (vasodilatory enzymes) เพิ่มมากขึ้นเช่น prostacyclin synthase และ endothelial nitric oxide synthase นอกจากนี้ฮอร์โมนเอสโตรเจนยังไปเร่งการเจริญเติบโตของ endothelium และช่วยในการตอบสนองต่อการที่หลอดเลือดได้รับบาดเจ็บ

ผลของฮอร์โมนเอสโตรเจนต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดโดยอ้อม

1. ผลของฮอร์โมนเอสโตรเจนต่อระดับไขมันในเลือด พบว่าการรับประทานฮอร์โมนเอสโตรเจนจะทำให้ระดับไขมัน HDL-C มีระดับสูงขึ้นและมีระดับไขมัน LDL-C ต่ำลง ขณะที่ระดับไขมัน triglyceride มีระดับสูงขึ้น จากขบวนการ LDL-oxidation ลดลง

2. ผลต่อระบบการแข็งตัวของเลือด พบว่าระดับของ fibrinogen, antithrombin และ protein S ในกระแสเลือดมีระดับต่ำลงหลังจากให้ฮอร์โมนเอสโตรเจน แต่กรณีที่ฮอร์โมนเอสโตรเจนอยู่ในระดับสูงพบว่า ขบวนการย่อยสลายก้อนเลือด (fibrinolysis) เพิ่มขึ้นจากการที่ระดับของ plasminogen-activator inhibitor type I (PAI-1) ซึ่งมีฤทธิ์เป็น antifibrinolysis มีระดับต่ำลง

3. ผลด้าน antioxidant จากการศึกษาโดยการให้ 17β -estradiol พบว่าขบวนการ LDL-oxidation ลดลง จากการที่มีการสลายของ superoxide และยังพบว่ามีการสร้างและการกระตุ้นเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับขบวนการ oxidation ลดลง

นอกจากนี้พบว่าฮอร์โมนเอสโตรเจนยังช่วยเสริมฤทธิ์ด้าน vasodilatation จากที่ลดระดับของสารต่างๆ เช่น renin, angiotensin-converting enzyme (ACE), endothelin-1 และลดการ expression ของยีนที่สร้าง angiotensin II receptor type I อีกด้วย

กลไกของฮอร์โมนเอสโตรเจนดังกล่าว ส่วนใหญ่เกิดจากการที่ฮอร์โมนเอสโตรเจนมีผลต่อการแสดงของยีนที่จับ (expression of specific genes) เช่น ยีนของ apoprotein หรือ ยีนของเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับขบวนการ coagulation หรือ fibrinolysis

ฮอร์โมนเอสโตรเจนกับการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด

พบว่าในผู้หญิงวัยก่อนหมดประจำเดือนมีอุบัติการณ์การเกิดโรคหลอดเลือดโคโรนารีที่ต่ำกว่าผู้ชายวัยเดียวกัน เมื่อเข้าสู่วัยหมดประจำเดือนอุบัติการณ์จะเพิ่มขึ้น พบว่าประมาณ 95% ของผู้หญิงที่เกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดเกิดขึ้นในวัยหมดประจำเดือน ซึ่งเป็นระยะที่มีการเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมนเอสโตรเจน คือ ระดับฮอร์โมนเอสโตรเจนในเลือดลดลงเหลือประมาณ 10% ของวัยก่อนหมดประจำเดือน และฮอร์โมนเอสโตรเจนหลักที่อยู่ในกระแสเลือดได้เปลี่ยนจากฮอร์โมนเอสตราไดออล (estradiol) เป็นฮอร์โมนเอสโตรน (estrone) ซึ่งเปลี่ยนมาจากฮอร์โมนแอนโดรเจนที่เนื้อเยื่อไขมัน [24, 25]

ในหญิงที่หมดประจำเดือนก่อนวัย (premature menopause) จะมีอัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดเพิ่มขึ้นกว่าหญิงวัยเดียวกัน [26] ได้มีการทดลองให้ฮอร์โมนเอสโตรเจนทดแทนในสิ่งที่ตัดรังไข่ พบว่าสามารถลดการเกิดโรคหลอดเลือดโคโรนารีได้ 50-70% เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม [27] จาก meta-analysis ของ Rivara และคณะ [28] พบว่าหญิงที่ตัดรังไข่ 2 ข้างก่อนอายุ 45 ปี หากไม่ได้รับฮอร์โมนเอสโตรเจนทดแทนหรือได้รับฮอร์โมนเอสโตรเจนทดแทนแต่หยุดฮอร์โมนก่อนอายุ 45 ปีจะมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดเพิ่มขึ้น 1.84 เท่า (HR 1.84, 95% CI, 1.27–2.68, P -value = 0.001) พบว่าความเสี่ยงจะลดลงเป็น 0.65 เท่า เมื่อได้รับฮอร์โมนเอสโตรเจนทดแทนตั้งแต่หลังผ่าตัดระยะแรก (HR 0.65, 95% CI, 0.30-1.41, P -value = 0.28) นอกจากนี้ยังพบว่าอัตราตายจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในกลุ่มหญิงที่ตัดรังไข่ 2 ข้างก่อนอายุ 45 ปีและไม่ได้รับฮอร์โมนเอสโตรเจนทดแทนหรือได้รับฮอร์โมนเอสโตรเจนแต่หยุดฮอร์โมนก่อนอายุ 45 ปี สูงมากกว่าหญิงวัยเดียวกันหรือหญิงที่ตัดรังไข่และได้รับฮอร์โมนทดแทนต่อเนื่องถึง 1.44 เท่า (HR 1.44, 95% CI, 1.01–2.05, P -value = 0.04)

จะเห็นว่าอัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดเพิ่มขึ้น ในภาวะที่มีระดับของฮอร์โมนเอสโตรเจนลดลงทั้งจากการหมดประจำเดือนตามวัยหรือจากการผ่าตัด ทำให้เห็นความสำคัญของการป้องกันการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดของฮอร์โมนเอสโตรเจนดังที่กล่าวไป

ความหลากหลายทางพันธุกรรมของตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจนกับการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด

เนื่องจากการออกฤทธิ์ของฮอร์โมนเอสโตรเจนเกิดขึ้นผ่านทาง ER ดังนั้นการที่มีความผิดปกติของ ER จะทำให้การออกฤทธิ์ของฮอร์โมนเอสโตรเจนผิดปกติไป โดยไม่ขึ้นกับระดับของฮอร์โมนเอสโตรเจนในกระแสเลือด ซึ่งรวมไปถึงผลทางด้านการป้องกันการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดของฮอร์โมนเอสโตรเจน

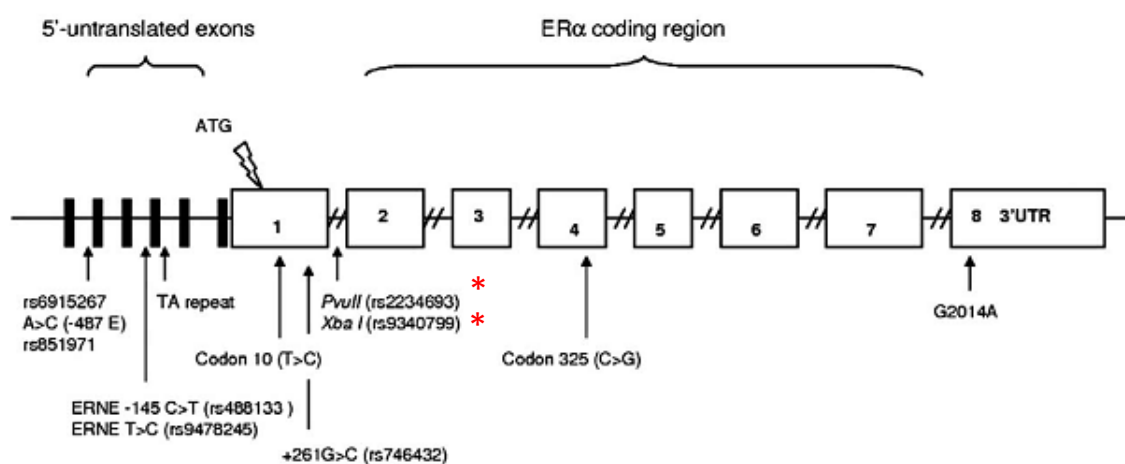
ในปีพ.ศ. 2540 Sudhir และคณะ [29] ทำการศึกษาถึงบทบาทของฮอร์โมนเอสโตรเจนต่อการทำงานของระบบหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยชายอายุ 31 ปีซึ่งมีการตอบสนองของฮอร์โมนเอสโตรเจนที่ผิดปกติ (estrogen insensitivity) จากการกลายพันธุ์ (mutation) ของยีน *ESR1* ที่ตำแหน่ง exon 2 การตรวจทางห้องปฏิบัติการและการตรวจพิเศษพบว่า ระดับไขมันคอเลสเตอรอลรวม (total cholesterol) อยู่ในระดับต่ำกว่า 5th percentile, LDL-C และ HDL-C อยู่ในระดับต่ำกว่า 10th percentile เมื่อเทียบกับผู้ชายวัยเดียวกัน ผลการทำอัลตราซาวด์เพื่อดูลักษณะทางกายภาพของหัวใจและการทำงานของหัวใจ (echocardiogram) และผลวิ่งสายพาน (exercise treadmill tesing) อยู่ในเกณฑ์ปกติ ไม่พบลักษณะที่เข้าได้กับโรคหัวใจขาดเลือดหรือหลอดเลือดหัวใจตีบ แต่จากการตรวจด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ด้วยวิธี electron beam computed tomography ซึ่งจะนำระดับคะแนนแคลเซียมที่วัดจากหลอดเลือดหัวใจโคโรนารี 4 ตำแหน่งคือ left main, left anterior descending, circumflex และ right coronary artery มารวมกันพบว่าเข้าได้กับการมีหลอดเลือดหัวใจแข็งในระยะแรก เนื่องจากการศึกษานี้ได้ศึกษาในผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติสูบบุหรี่ ความดันโลหิตอยู่ในเกณฑ์ปกติ ระดับไขมันคอเลสเตอรอลไม่สูง จึงเป็นที่น่าสนใจว่าการที่มีการทำงานของตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจนที่ผิดปกติ น่าจะสัมพันธ์กับการเกิดภาวะหลอดเลือดหัวใจแข็งในระยะแรก

การศึกษาด้านการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมของ ER กับความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีในระยะต่อมาทำการศึกษาการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมแบบความหลากหลายทางพันธุกรรม (polymorphism) ของ ER เป็นส่วนใหญ่

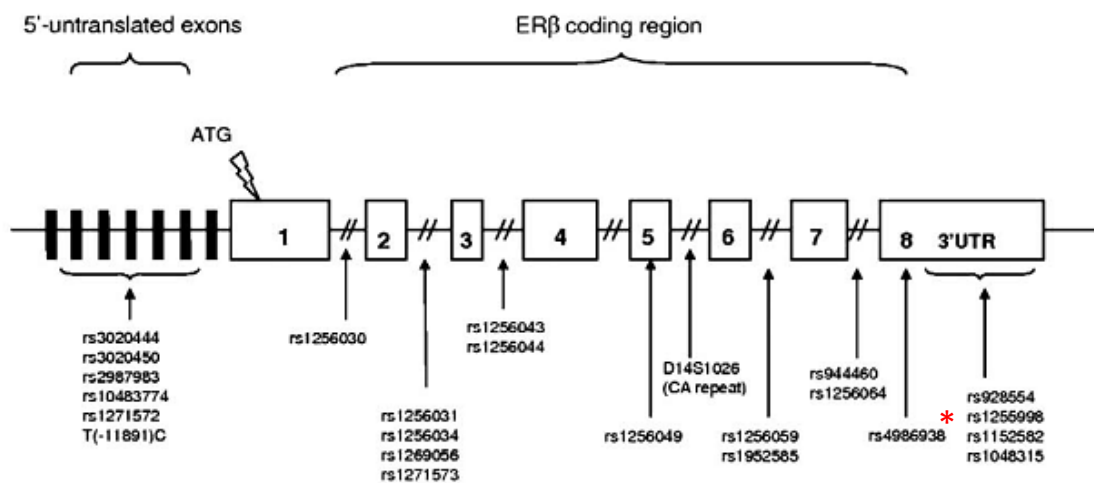
จากการศึกษาพบมี polymorphism ของ ER α หลายตำแหน่งดังแสดงตามรูปที่ 7 [30] ตำแหน่งของ polymorphism ที่พบมีการศึกษามากได้แก่ *c.454-351A>G (XbaI, rs9340799)* และ *c.454-397T>C (PvuII, rs2234693)* (รูป 7A) ขณะที่การศึกษาของ ER β พบมี polymorphism หลาย

ตำแหน่งเช่นกัน แต่เนื่องจากบทบาทของ ER β ในขบวนการออกฤทธิ์ของเอสโตรเจนมีน้อย ทำให้ได้รับความสนใจในการศึกษาถึงความสัมพันธ์ด้านต่างๆ น้อยกว่า ER α [31]

A.



B.



รูปที่ 7 รูป A แสดงตำแหน่ง polymorphism ของ ER α [30] ตำแหน่ง *c.454-351A>G (XbaI)* และ *c.454-397T>C (PvuII)* ใน intron 1 ซึ่งเป็นตำแหน่งที่มีการศึกษามากที่สุด [31]

รูป B แสดงตำแหน่ง polymorphism ของ ER β [30] ตำแหน่ง rs4986938 ใน exon 8 เป็นตำแหน่งที่ได้มีการศึกษาถึงความสัมพันธ์กับการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ [31]

การศึกษาถึงความสัมพันธ์ของ polymorphism ของ ER α มีการศึกษามาอย่างต่อเนื่องดังนี้ Shearman และคณะ [32] ทำการศึกษาความสัมพันธ์ของ polymorphism ของ ER α กับ การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด (CVD) โดยมีผู้เข้าร่วมการศึกษาในชาวผิวขาวทั้งผู้ชายและผู้หญิง ซึ่งเป็นลูกหลานของกลุ่ม Framingham study ทั้งหมด 1,739 คน เป็นผู้ชาย 875 คน ติดตามผู้เข้าร่วม การศึกษาเป็นเวลา 28 ปี เก็บข้อมูลของการเกิด CVD จากการทบทวนประวัติผู้ป่วย จะให้การวินิจฉัย กล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน (acute myocardial infarction, AMI) เมื่อพบมี 2 ใน 3 ข้อต่อไปนี้ได้แก่ อาการของ AMI การเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่เข้าได้กับ AMI และตรวจทางห้องปฏิบัติการ พบระดับ biomarker สูงขึ้น จากการศึกษาพบว่า polymorphism ที่ตำแหน่ง *c.454-397T>C* ในกลุ่ม CC genotype เมื่อเทียบกับ CT หรือ TT genotype จะมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดที่สำคัญ (major atherosclerotic CVD) ได้แก่ AMI โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (ischemic heart disease, IHD) การเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดหัวใจและโรคเส้นเลือดในสมองตีบสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญ (OR = 2.0, 95% CI, 1.3-3.2; *P-value* = 0.004) และถ้าเปรียบเทียบในแง่ของการเกิด AMI จะพบว่า กลุ่ม CC genotype มีความเสี่ยงมากกว่ากลุ่มอื่นถึง 3 เท่า (OR = 3.0, 95% CI, 1.7-5.2; *P-value* = <0.001)

ส่วน polymorphism อื่นๆ ได้แก่ *c.454-351A>G* ใน intron-1, *c.30T>C* ใน exon 1 และ *c.975C>G* ใน exon 4 ไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าว ยกเว้น *c.975C>G* พบมีความสัมพันธ์ต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดโดยรวม อย่างมีนัยสำคัญ (*P-value* = 0.002)

Schuit และคณะ [33] ได้ศึกษาความสัมพันธ์ของ polymorphism ของ ER α ตำแหน่ง *c.454-397T>C* (rs2234693) และ *c.454-351A>G* (rs9340799) กับโรคหัวใจและหลอดเลือดในด้านต่างๆ ได้แก่ โรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย (myocardial infarction) โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (ischemic heart disease) การตายด้วยสาเหตุต่างๆ ข้อมูลการวินิจฉัยโรคดังกล่าวจะได้อาจจากการทบทวนประวัติของ ผู้ป่วย ผลการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ การตรวจ cardiac enzymes ในผู้ชาย 2,617 คน (อายุเฉลี่ย 68 ปี) และผู้หญิงทั้งหมดประจำเดือน 3,791 คน (อายุเฉลี่ย 70 ปี) รวม 6,408 คน ซึ่งอยู่ใน Rotterdam study ติดตามผู้เข้าร่วมการศึกษาเป็นเวลาเฉลี่ย 7 ปี (ระยะเวลาตั้งแต่ 18 วัน -10.5 ปี) โดยผู้ทำการวิจัยได้แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 4 กลุ่ม คือ haplotype1 (T-A, 53%) haplotype2 (C-G, 34.7%) haplotype3 (C-A, 11.8%) และ haplotype4 (T-G, 0%)

ผลการศึกษาพบว่าในผู้หญิงที่มี heterozygous carriers ของ haplotype T-A จะมีความเสี่ยงต่อการเกิด myocardial infarction เพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับกลุ่ม non-carriers (RR 2.23, 95%CI, 1.13-4.43) homozygous carriers ของ haplotype T-A จะมีความเสี่ยงสูงขึ้นเมื่อเทียบกับกลุ่ม non-carriers เช่นกัน (RR 2.48, 95%CI, 1.22-5.03) ส่วนความเสี่ยงต่อการเกิด ischemic heart disease พบสูงขึ้นทั้งในกลุ่ม heterozygous carriers และกลุ่ม homozygous carriers ของ haplotype T-A เมื่อเทียบกับกลุ่ม non-carriers (RR 2.04, 95%CI, 1.16-3.58 และ RR 2.41, 95% CI, 1.35-4.31 ตามลำดับ) แต่ไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าวใน haplotype C-G, C-A และในผู้ชายทุกกลุ่ม haplotype นอกจากนี้ยังพบว่ากลุ่มผู้หญิงทั้ง heterozygous และ homozygous carriers ของ haplotype T-A ยังมีอัตราการตายทั้งจาก ischemic heart disease และอัตราการตายรวมสูงกว่าเมื่อเทียบกับ non-carriers อีกด้วย

ซึ่งจากการที่นำกลุ่มของ haplotype T-A มาทำการวิเคราะห์พบว่า polymorphism ตำแหน่ง *c.454-397T>C* และ *c.454-351A>G* มีความสัมพันธ์กันใน linkage disequilibrium อย่างมาก ร่วมกับการที่ไม่พบ haplotype T-G ดังนั้น haplotype T-A จึงเป็นตัวแทนของ *c.454-397T>C* เท่านั้น ความสัมพันธ์ดังกล่าวข้างต้นจึงเป็นผลจากการที่มี polymorphism ของ *c.454-397T>C*

Lethtimäki และคณะ [34] ทำการตรวจศพผู้เสียชีวิตกะทันหัน (sudden death) ในกลุ่มผู้ชาย ผิวดำ วัยกลางคน ในประเทศฟินแลนด์ จำนวน 300 คน ซึ่งสาเหตุการเสียชีวิตเป็นจากโรคหัวใจ 39% ได้ทำการตรวจศพเพื่อประเมินการเกิดหลอดเลือดหัวใจแข็งตัวซึ่งประเมินด้วยคอมพิวเตอร์ ตรวจดูการตีบของหลอดเลือดโคโรนารีโดยใช้ plastic cast และตรวจหาหลักฐานของกล้ามเนื้อหัวใจตายจากการตรวจดูกล้ามเนื้อหัวใจทั้งภายนอกและตรวจทางพยาธิวิทยา (histologic examination) นำเนื้อเยื่อของหัวใจไปสกัด DNA และนำไปตรวจหา polymorphism ตำแหน่ง *PvuII* ผลการศึกษาพบความสัมพันธ์ของการเกิด polymorphism กับการเกิดหลอดเลือดโคโรนารีแข็งตัวอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 53 ปี (P -value = 0.003) และพบความสัมพันธ์ของการเกิด polymorphism กับการมี coronary thrombosis โดยจะมีนัยสำคัญเมื่อเป็น homozygous polymorphism (OR=10.6, P -value = 0.048)

Karadag และคณะ [35] ทำการศึกษาแบบ cross-sectional study ในประเทศตุรกี ศึกษาในผู้ป่วยทำการสวนหลอดเลือดหัวใจ 187 คน (อายุเฉลี่ย 59.6 ± 13.2 ปี, ผู้ชาย 64.7%) พบผู้ที่มีหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีตีบมากกว่าหรือเท่ากับ 50% 140 คน พบหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีปกติ 47 คน ได้เก็บตัวอย่างเลือดมาตรวจ polymorphism ของ ER α ที่ตำแหน่ง *c.454-397T>C* (*PvuII*) และ

G594A บน exon 8 (rs2228480, *BtgI*) ผลการศึกษา ไม่พบความสัมพันธ์ของ *PvuII* polymorphism (P -value=0.384) กับผลตรวจสวนหัวใจ ในขณะที่ตรวจพบมี *BtgI* polymorphism ในกลุ่มหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีปกติ (23.4%) มากกว่ากลุ่มที่มีหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีตีบมากกว่าหรือเท่ากับ 50% (10%) อย่างมีนัยสำคัญ (OR = 2.75, 95%CI, 1.15-6.58, P -value = 0.019)

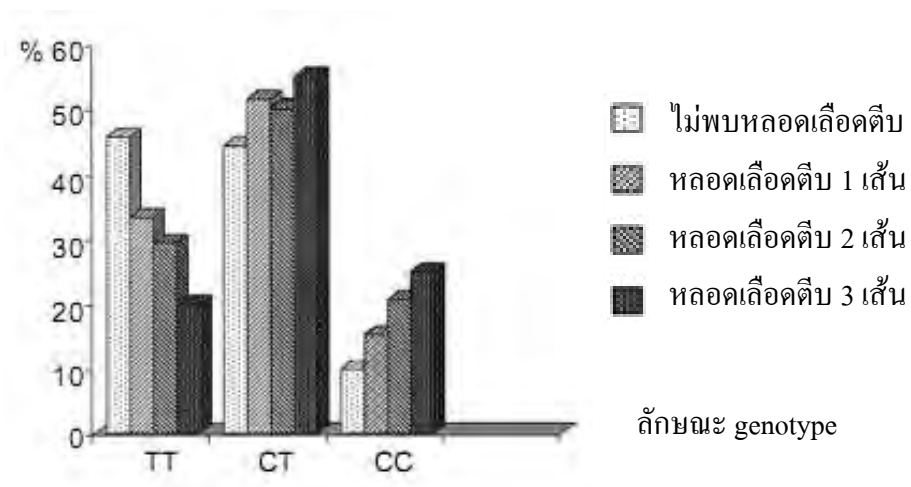
Almeida และคณะ [36] ทำการศึกษาความสัมพันธ์ของการเกิดโรคหลอดเลือดโคโรนารีกับ ER α polymorphism ในชาวกรีก โดยทำการศึกษาในผู้ที่ได้รับการสวนหลอดเลือดหัวใจรวม 483 คน เป็นผู้ที่จัดอยู่ในกลุ่มของโรคหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีคือ มีการตีบของหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีมากกว่า 60 % อย่างน้อย 1 เส้น 341 คน (ผู้ชาย 214 คน) และกลุ่มที่มีหลอดเลือดโคโรนารีปกติ คือ มีการตีบของหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีน้อยกว่า 10% 142 คน นำตัวอย่างเลือดของผู้เข้าร่วมการศึกษา ตรวจ polymorphism ของ ER α ที่ตำแหน่ง *c.454-397T>C* (rs2234693), *c.454-351A>G* (rs9340799) และ *+261G>C* (rs746432) ผลการศึกษาพบว่าผู้มี *+261G>C* polymorphism ในกลุ่มผู้ชายที่ผู้มีโรคหลอดเลือดโคโรนารีมากกว่ากลุ่มหลอดเลือดโคโรนารีปกติอย่างมีนัยสำคัญ (P -value = 0.02) แต่ไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าวในผู้หญิง นอกจากนี้ยังพบว่า *c.454-397T>C* polymorphism ยังสัมพันธ์กับความรุนแรงของร้อยละการตีบของหลอดเลือดโคโรนารีอย่างมีนัยสำคัญ (OR 2.99, 95% CI, 1.35-6.63, P -value = 0.007)

Xu และคณะ [37] ทำการศึกษาในชาวจีน เพื่อดูความสัมพันธ์ของ polymorphism ตำแหน่ง *c.454-397T>C* และ *c.454-351A>G* กับโรคหลอดเลือดหัวใจโคโรนารี ผู้เข้าร่วมการศึกษาคือผู้ที่ได้รับการสวนหลอดเลือดหัวใจจำนวน 374 คน ประกอบด้วยกลุ่มที่เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ ซึ่งกำหนดจากการฉีดสีพบมีการตีบของหลอดเลือดโคโรนารีมากกว่า 50% จำนวน 210 คน (ผู้ชาย 116 คน) และกลุ่มที่ไม่เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจจำนวน 174 คน ผลการศึกษาไม่พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญของ polymorphism ทั้ง 2 ตำแหน่ง แต่เมื่อวิเคราะห์เฉพาะในผู้ชายพบว่ามีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญใน polymorphism ตำแหน่ง *c.454-397T>C* โดยพบว่า *CC* genotype มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจมากกว่า *CT* และ *TT* genotype ถึง 2 เท่า (OR=2.134, P -value = 0.014) ซึ่งความสัมพันธ์ดังกล่าวไม่พบในผู้หญิง นอกจากนี้ยังพบว่า polymorphism ตำแหน่ง *c.454-397T>C* ยังสัมพันธ์กับจำนวนของหลอดเลือดโคโรนารีที่มีการตีบอีกด้วย กล่าวคือ *CC* genotype จะมีค่าเฉลี่ยของจำนวนหลอดเลือดโคโรนารีตีบมากกว่ากลุ่ม *TC* และ *TT* genotype (P -value = 0.017) ซึ่งความสัมพันธ์ดังกล่าวไม่พบ polymorphism ตำแหน่ง *c.454-351A>G*

Matsubara และคณะ [38] ทำการศึกษาในประเทศญี่ปุ่น ในกลุ่มผู้ที่เป็โรคลอดเลือดหัวใจโคโรนารี 87 คน (ผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน 22 คน และผู้ชาย 65 คน) ซึ่งได้รับการการวินิจฉัยโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายจากอาการและการเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่บ่งถึงภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย และ/หรือมีระดับของ creatine phosphokinase ที่สูงขึ้น โดยส่วนใหญ่จะได้รับการยืนยันการวินิจฉัยด้วยการสวนหลอดเลือดหัวใจ (77คน) จากนั้นเก็บตัวอย่างเลือดเพื่อตรวจ polymorphism ของ ER α ที่ตำแหน่ง *c.454-397T>C (PvuII)*, *c.454-351A>G (XbaI)* และ B-variant เทียบกับกลุ่มควบคุม ซึ่งเป็นผู้ที่ไม่ม่ประวัติโรคหัวใจมาก่อนร่วมกับมีคลื่นไฟฟ้าหัวใจอยู่ในเกณฑ์ปกติ 94 คน (ผู้หญิง 19 คนและผู้ชาย 75 คน) ผลการศึกษาไม่พบความแตกต่างของการเกิด polymorphism แบบ *PvuII* และ *XbaI* ในกลุ่มที่มีโรคลอดเลือดหัวใจโคโรนารีเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม (*P-value* > 0.05, *P-value* > 0.05ตามลำดับ) และไม่พบ polymorphism แบบ B-variant ในทั้ง 2 กลุ่ม

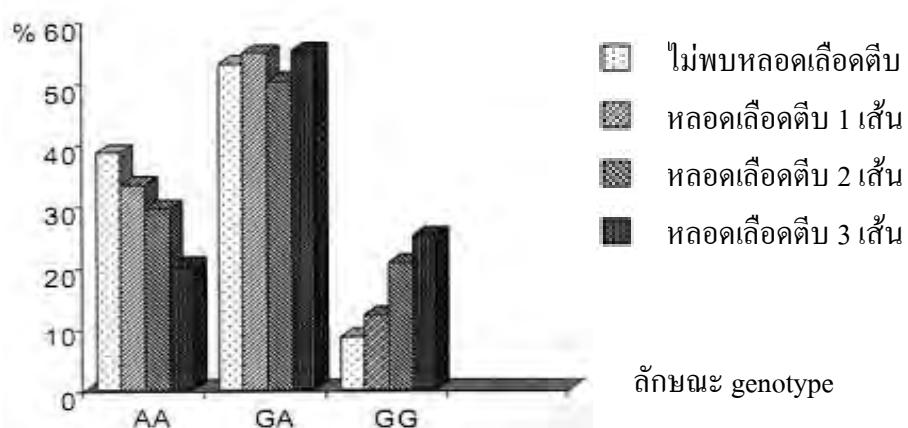
Alevizaki และคณะ [39] ทำการศึกษาในประเทศกรีก รวบรวมผู้ป่วยหญิง 157 คนที่มาด้วยอาการเข้าได้กับโรคลอดเลือดโคโรนารี ได้แก่ อาการแน่นหน้าอก ประวัติกล้ามเนื้อหัวใจตายทดสอบโดยการวิ่งสายพานให้ผลบวก หัวใจเต้นผิดปกติจังหวะชนิด atrial fibrillation และชนิดอื่นๆ อาการเหนื่อยขณะออกแรง โรคลิ้นหัวใจ มีประวัติโรคหัวใจโคโรนารีในครอบครัว โดยผู้เข้าร่วมการวิจัยจะได้รับการตรวจสวนหัวใจและเก็บตัวอย่างเลือดเพื่อตรวจ polymorphism ของ ER α ตำแหน่ง *c.454-397T>C (PvuII)* และ *c.454-351A>G (XbaI)* ผลการศึกษาพบว่า *PvuII* และ *XbaI* polymorphism มีความสัมพันธ์กับจำนวนของหลอดเลือดหัวใจที่ตีบมากกว่า 50% อย่างมีนัยสำคัญ (*P-value* = 0.008 และ *P-value* = 0.021 ตามลำดับ) ดังแสดงตามรูปที่ 8

ความรุนแรงของหลอดเลือดตีบ



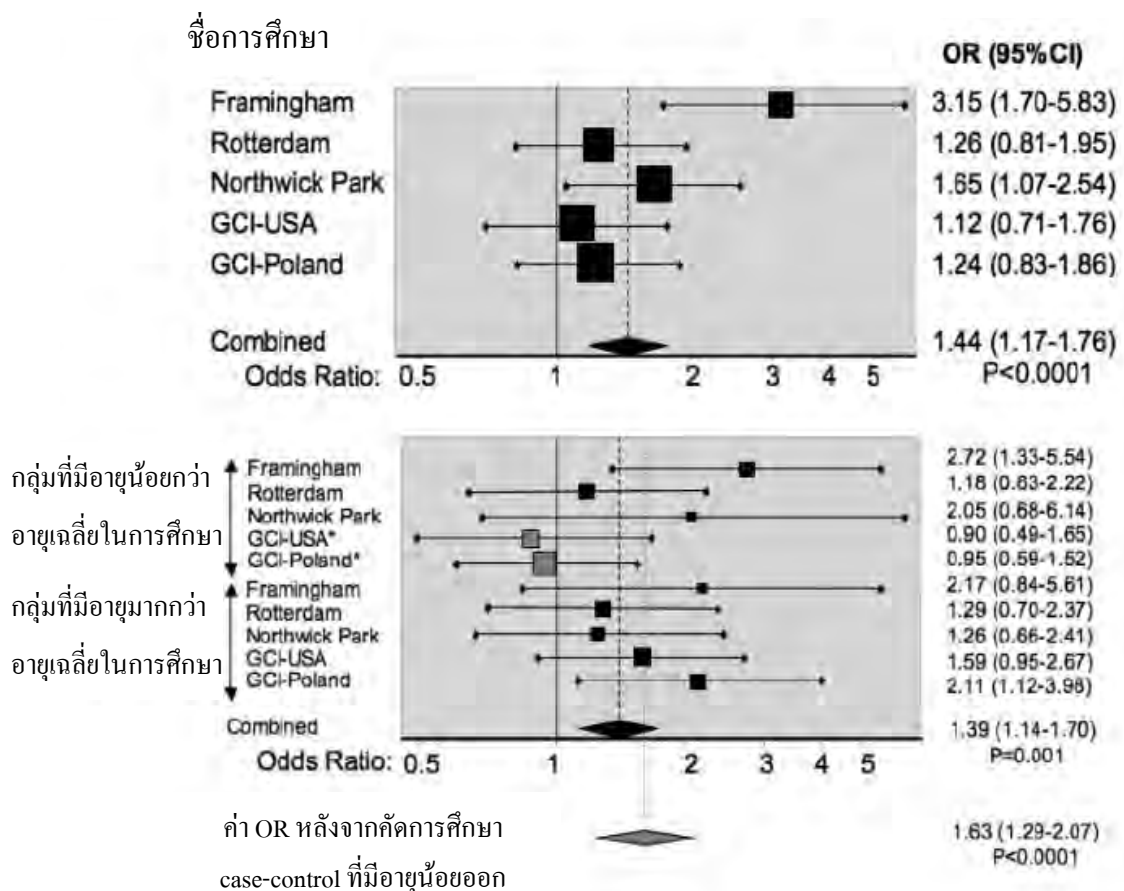
รูปที่ 8 รูป A แสดงการกระจายตัวของ *PvuII* genotype ของ ER α ตามจำนวนของหลอดเลือดหัวใจที่มีการตีบมากกว่า 50 % [39]

ความรุนแรงของหลอดเลือดตีบ



รูป B แสดงการกระจายตัวของ *XbaI* genotype ของ ER α ตามจำนวนของหลอดเลือดหัวใจที่มีการตีบมากกว่า 50 % [39]

Shearman และคณะ [40] ได้รวบรวมข้อมูลการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง polymorphism ของ ER α กับความเสี่ยงต่อการเกิด MI จาก 5 การศึกษา นำมาทำเป็น meta-analysis รวมผู้เข้าร่วมการศึกษาเป็นผู้ชายผิวขาวมากกว่า 7,000 คน แสดงในรูปที่ 9



รูปที่ 9 แสดงความสัมพันธ์ของ *c.454-397 CC genotype* ของ *ER α* กับการเกิด

nonfatal myocardial infarction [40]

การศึกษาพบว่า *c.454-397 CC genotype* มีความเสี่ยงต่อการเกิด MI มากกว่ากลุ่ม *c.454-397 CT* และ *TT genotype* อย่างมีนัยสำคัญ (OR = 1.44, 95% CI, 1.17-1.76, *P-value* < 0.0001) เมื่อวิเคราะห์ตามกลุ่มอายุของผู้ป่วยโดยแบ่งกลุ่มตามอายุเฉลี่ยรวม (อายุ 60 ปี) พบกลุ่มอายุมากกว่า 60 ปี มีค่า OR ที่สูงขึ้นเป็น 1.63 (OR = 1.63, 95% CI, 1.29-2.07, *P-value* < 0.001)

Lluis-Ganella และคณะ [41] ได้ทำ meta-analysis เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง *c.454-397T>C (PvuII)* polymorphism ของ *ER α* กับการเกิดโรคหลอดเลือดโคโรนารีจาก 16 การศึกษา ผู้เข้าร่วมการศึกษาจำนวน 32,783 คน และได้รวมการศึกษา meta-analysis เดิมของ Shearman และคณะ [40] ในการศึกษาครั้งนี้ด้วย ผลการศึกษาแสดงดังรูปที่ 10 เห็นว่าในการศึกษาก่อนหน้านี้เมื่อนำมารวบรวมใน meta-analysis พบว่ามี heterogeneity มาก เมื่อนำผลมาวิเคราะห์ใน meta-analysis นี้ ไม่

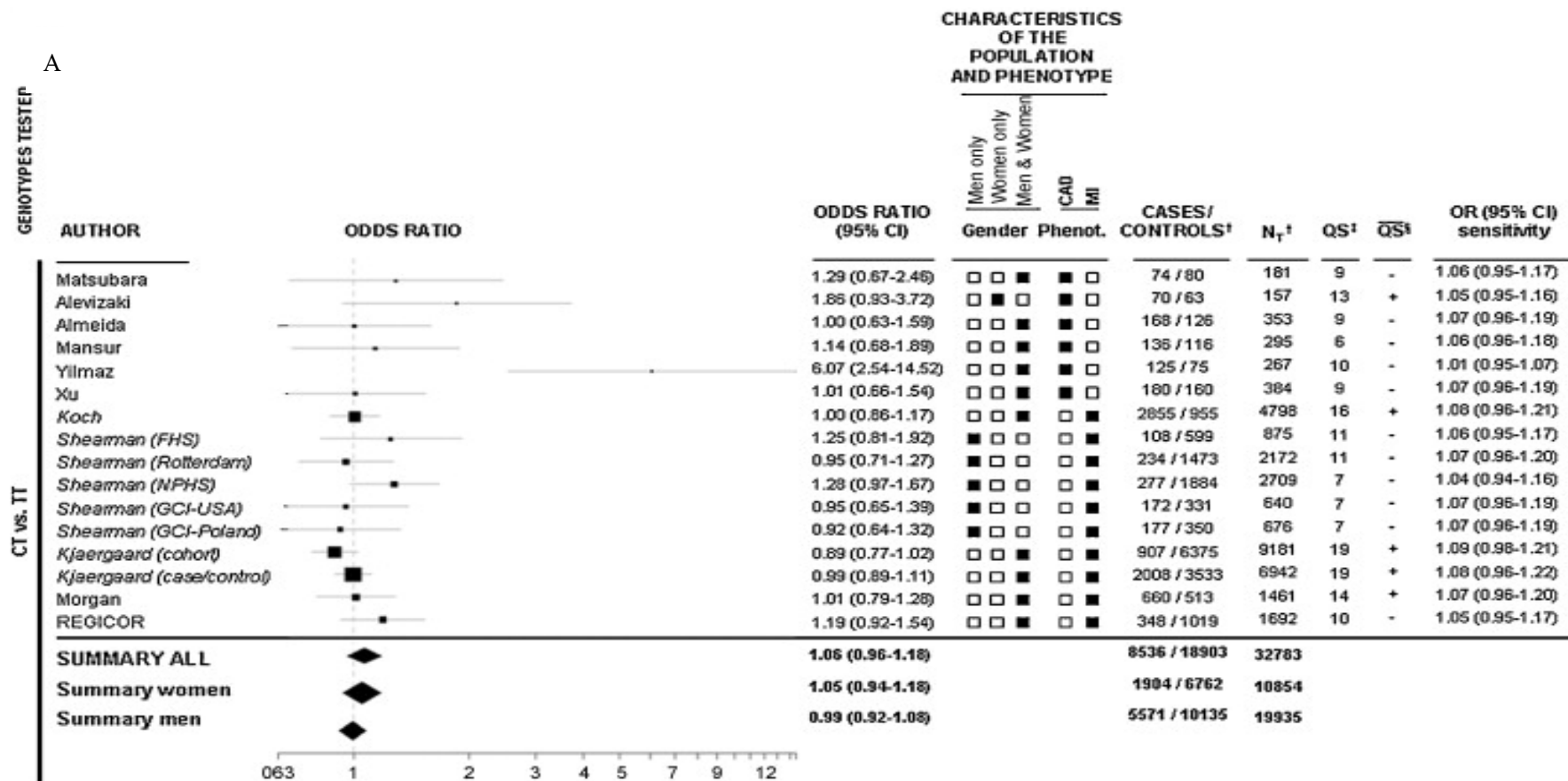
พบความสัมพันธ์ของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีกับ *PvuII* polymorphism เมื่อเทียบกับกลุ่ม *CT* genotype กับ *TT* genotype (OR =1.06, 95% CI, 0.96-1.16) และ *CC* genotype กับ *TT* genotype (OR=1.17, 1.00-1.32) เมื่อวิเคราะห์แยกตามเพศพบว่าผลการศึกษานี้ไม่แตกต่างไปจากเดิม แสดงในรูปที่ 10

ความหลากหลายทางพันธุกรรมของตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจนกับการเกิดโรคต่างๆ

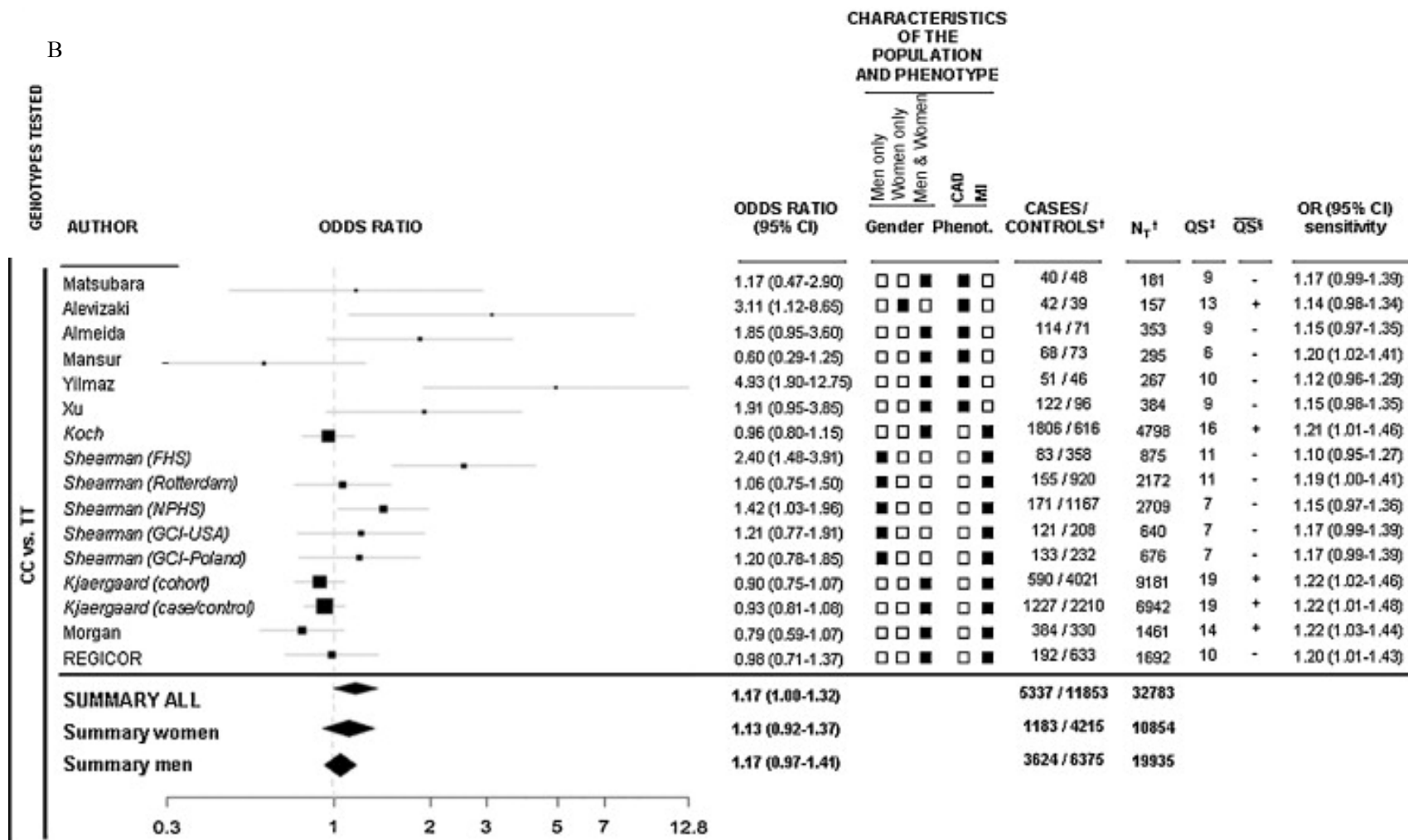
เนื่องจากฮอร์โมนเอสโตรเจนมีผลต่อหลายระบบในร่างกาย จึงได้มีการศึกษาถึงผลของความหลากหลายทางพันธุกรรมของตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจนต่อโรคอื่นๆ ขึ้น

Peter และคณะ [42] ศึกษาในประชากร Framingham study จำนวน 1,688 คน ทำการตรวจ polymorphism ของ $ER\alpha$ (ตำแหน่ง rs2077647, rs2234693, rs9340799, rs1801132), $ER\beta$ (ตำแหน่ง rs1256031, rs1256059, rs944460, rs1256034), CYP19A1, NCOA1 ร่วมกับติดตามระดับความดันโลหิตตัวบนและตัวล่าง (systolic blood pressure, SBP และ diastolic blood pressure, DBP) พบว่า polymorphism ตำแหน่ง rs2077647 หรือ *PvuII* มีความสัมพันธ์กับ SBP อย่างมีนัยสำคัญในผู้ชาย (P -value = 0.02) ในขณะที่ตำแหน่งอื่นๆ ไม่พบความสัมพันธ์ ส่วนการศึกษาของ Eillis และคณะ [43] พบความสัมพันธ์ของ SBP กับ polymorphism ตำแหน่ง rs2077647 และ rs2077647 หรือ *PvuII* เช่นกัน

Klos และคณะ [44] ศึกษาความสัมพันธ์ของ $ER\alpha$ polymorphism ตำแหน่ง rs9322331, rs2234693, rs9340799, rs12664989, rs712221,rs1801132 และ rs3798577 กับระดับของไขมันชนิดต่างๆ ผู้เข้าร่วมการศึกษา 1,847 คน พบความสัมพันธ์ของ Apolipoprotein A-I (apoA-I), apoA-II และ HDL-C กับ polymorphism ตำแหน่ง rs1801132 genotype (P -value = 0.0044, P -value = 0.0048 และ P -value = 0.0035 ตามลำดับ) ในผู้ชาย แต่ไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าวในผู้หญิง ในขณะที่พบว่าระดับของ apoA-I, apoA-II และ HDL-C มีความสัมพันธ์ไปตามจำนวนของ G allele ในผู้หญิง (P -value = 0.0120, P -value = 0.0032, and P -value = 0.0030) เมื่อวิเคราะห์เฉพาะกลุ่มที่อายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 15 ปีพบว่า polymorphism ตำแหน่ง rs9322331 และ rs9340799 มีความสัมพันธ์กับระดับของ apoC-II และไตรกลีเซอไรด์ (TG) โดยความสัมพันธ์ระหว่าง rs9322331 และ rs9340799 กับ apoC-II จะพบชัดเจนในผู้ชาย (P -value = 0.0036 และ P -value = 0.0124 ตามลำดับ) มากกว่าผู้หญิง (P -value > 0.05) ขณะที่ความสัมพันธ์ของระดับไตรกลีเซอไรด์ชัดเจนในผู้หญิง (P -value = 0.0030 และ P -value = 0.0024) มากกว่าผู้ชาย (P -value > 0.05)



รูปที่ 10 รูป A : แสดงการศึกษาที่ถูกรวบรวมเข้ามาในการศึกษาและผลวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่าง *c.454-297T>C* polymorphism กับการเกิดโรคหลอดเลือดโคโรนารี เปรียบเทียบการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีในกลุ่ม CT genotype กับ TT genotype (OR = 1.08, 0.96-1.18) [41]



รูปที่ 10 รูป B : แสดงการศึกษาที่ถูกรวบรวมเข้ามาในการศึกษาและผลวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่าง *c.454-297T>C* polymorphism กับ การเกิดโรคหลอดเลือดโคโรนารี เปรียบเทียบการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีในกลุ่ม CC genotype กับ TT genotype (OR=1.17, 1.00-1.32) [41]

การศึกษาของ Molvarec และคณะ [45] ผู้เข้าร่วมการศึกษา 58 คน ทำการศึกษาความสัมพันธ์ของระดับไขมันกับ polymorphism ของ ER α พบว่าระดับของไขมันคอเลสเตอรอลของผู้หญิงในกลุ่ม *PvuII* CC genotype สูงกว่ากลุ่ม *TT* หรือ *TC* genotypes อย่างมีนัยสำคัญ (P -value < 0.05) ขณะที่พบระดับของคอเลสเตอรอลรวมและ LDL-C ของผู้หญิงสุขภาพดีในกลุ่ม *GG* genotype ของ *XbaI* polymorphism สูงกว่ากลุ่ม *AA* หรือ *AG* genotype อย่างมีนัยสำคัญ ผลการศึกษานี้ตรงข้ามกับการศึกษาของ Boroumand และคณะ [46] ซึ่งไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับไขมันคอเลสเตอรอลรวม, TG, HDL-C, LDL-C และ lipoprotein(a) กับ *PvuII* และ *XbaI* polymorphism

ในการศึกษาของ Deng และคณะ [47] พบว่า *PvuII* polymorphism ของ ER มี BMI ที่สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญ (P -value = 0.04) โดยในกลุ่ม *CC* และ *TC* genotype พบมีน้ำหนักมากกว่า *TT* genotype 11.4% และ 4.8% ตามลำดับ ขณะที่การศึกษาของ Gualart และคณะ [48] พบว่า ER α polymorphism ตำแหน่ง *c.454-397T>C* *TT* genotype มี BMI ≥ 25 กก./ม² 18% ส่วน *CC* genotype มีเพียง 8.2% ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (P -value = 0.1) ขณะที่ไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าวใน ER α polymorphism ตำแหน่ง *c.454-351A>G*

การศึกษาของ Gallagher และคณะ [49] ได้ศึกษา polymorphism ของ ER α รวม 17 ตำแหน่ง พบว่า polymorphism ของ ER α ตำแหน่ง rs2431260 มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคอ้วนลงพุงได้มากถึง 2.51 เท่า (OR=2.5, 95% CI, 1.31–4.80) และตำแหน่ง rs1033182 มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวานอย่างมีนัยสำคัญ (P -value = 0.001) ในการศึกษาของ Qin และคณะ [50] พบว่า ในกลุ่มของผู้ป่วยโรคเบาหวานมี ER α polymorphism ตำแหน่ง *c.454-397T>C* (*PvuII*) มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ (P -value = 0.001) แต่ไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าวใน ER α polymorphism ตำแหน่ง *c.454-351A>G* (*XbaI*) (P -value = 0.122)

นอกจากนี้ยังพบมีการศึกษาถึงความสัมพันธ์ต่อการเกิดมะเร็งเต้านม [51, 52] มะเร็งมดลูก [53] ไมเกรน [54] มวลกระดูก (bone mineral density, BMD) [55-57] กับการศึกษา polymorphism ของ ER แต่ขอไม่กล่าวถึงในที่นี้

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย

Case-control study

3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย

ประชากรและตัวอย่าง

1. กลุ่มหลอดเลือดหัวใจตีบ (case) ได้แก่ ผู้ป่วยชายที่ได้รับการสวนหลอดเลือดหัวใจ พบมีหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีตีบมากกว่า 50% อย่างน้อย 1 เส้น
2. กลุ่มควบคุม (control) ได้แก่ ผู้ป่วยชายที่ได้รับการสวนหลอดเลือดหัวใจ แล้วพบว่าไม่มีหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีตีบน้อยกว่า 50 % ทุกเส้น

หลักเกณฑ์ในการคัดเลือกประชากรและตัวอย่าง

เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษา (inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยชายไทยอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี
2. เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการสวนหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษา (exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยฮอร์โมนเทสโทสเตอโรนหรือเอสโตรเจน
2. ผู้ป่วยที่ไม่ยินยอมเข้าร่วมการศึกษา

3.3 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย

กลุ่มหลอดเลือดหัวใจตีบ (case) ได้แก่ ผู้ป่วยเพศชายที่ได้รับการสวนหลอดเลือดหัวใจ พบมีหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีตีบมากกว่า 50% อย่างน้อย 1 เส้นหรือมีประวัติการสวนหลอดเลือดหัวใจ แล้วพบมีหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีตีบมากกว่า 50% อย่างน้อย 1 เส้น

โรคเบาหวาน (diabetes mellitus) คือ ผู้ป่วยที่เคยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นเบาหวานมาก่อน และได้รับการรักษาอยู่ หรือผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการวินิจฉัยโรคเบาหวานมาก่อนแต่มีระดับน้ำตาล หลังจากงดอาหารและน้ำเป็นเวลาอย่างน้อย 8 ชั่วโมง (fasting plasma glucose) มากกว่า 126 มิลลิกรัม/เดซิลิตร

โรคความดันโลหิตสูง (hypertension) คือ ผู้ป่วยที่เคยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคความดันโลหิตสูงมาก่อนและ/หรือได้รับการรักษาด้วยยาลดความดันโลหิตอยู่

โรคไขมันในเลือดสูงผิดปกติ (dyslipidemia) คือ ผู้ป่วยที่เคยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคไขมันในเลือดสูงมาก่อนและ/หรือได้รับการรักษาด้วยยาลดไขมันในเลือดอยู่

โรคหลอดเลือดสมอง (cerebrovascular accident) คือ ผู้ป่วยที่มีประวัติการอ่อนแรงหรือชาครึ่งซีกมาก่อน โดยอาการอาจเป็นเพียงช่วงขณะหรือยังมีร่องรอยหลงเหลืออยู่จนถึงปัจจุบัน อาจได้รับการตรวจยืนยันด้วยการเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (computer tomography) หรือการเอกซเรย์แม่เหล็กไฟฟ้า (magnetic resonance imaging) หรือ ไม่ก็ได้

3.4 การคำนวณขนาดตัวอย่าง

จากการศึกษาของ Shearman และคณะ [32] พบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมของ ER α และการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ โคโรนารีมีค่า OR = 3.0 จากนั้นนำมาคำนวณหาขนาดตัวอย่างต่อไปตามสูตร โดยกำหนด

$$\begin{aligned}
\text{Two-tailed significance level } (\alpha) &= 0.05 \\
\text{Power of statistics } (1 - \beta) &= 0.1 \\
Z_{\alpha/2} &= 1.96 \text{ (two tail)} \\
Z_{\beta} &= 1.28 \\
n/\text{group} &= (Z_{\alpha/2} \sqrt{2PQ} + Z_{\beta} \sqrt{(P_1 Q_1 + P_0 Q_0)})^2 / (P_1 - P_0)^2 \\
P_0 \text{ โอกาสที่กลุ่มควบคุมจะมีการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรม} &= 0.2 \\
R \text{ ค่า Odd ratio มีค่าเท่ากับ} &3.0 \\
P_1 &= P_0 R / (1 + P_0(R-1)) = 0.43 \\
P &= (P_1 + P_0) / 2 = 0.32 \\
Q_1 &= 1 - P_1 = 0.57
\end{aligned}$$

หลังจากแทนค่าในสูตร จะได้ขนาดตัวอย่างที่ต้องการ คือ 66 คน ต่อกลุ่ม

ในการศึกษานี้จะเก็บข้อมูลกลุ่มละ 85 คน รวม 2 กลุ่มเป็นจำนวนประชากรตัวอย่าง 170 คน

3.5 การดำเนินการวิจัย

การเก็บข้อมูลและกลุ่มประชากรที่จะศึกษา

การดำเนินการวิจัยเริ่มจากที่ห้องตรวจสวนหลอดเลือดหัวใจ ซึ่งเป็นที่รวบรวมรายชื่อผู้ป่วยที่ได้รับการสวนหลอดเลือดหัวใจของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ จากนั้นจะติดตามผู้ป่วยไปยังหอพักผู้ป่วย เพื่อทำการเก็บรวบรวมข้อมูลของผู้ป่วยในด้านต่างๆ รวมถึงผลการสวนหลอดเลือดหัวใจ ผลการสวนหลอดเลือดหัวใจนี้จะนำไปใช้ในการคัดแยกว่าผู้ป่วยจัดอยู่ในกลุ่มหลอดเลือดหัวใจตีบ (case) หรือกลุ่มควบคุม (control)

เมื่อผู้ป่วยที่ได้เข้ารับการสวนหลอดเลือดหัวใจที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์การคัดเข้าและไม่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์การคัดออก มีความยินดีเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ภายหลังจากที่ได้รับคำอธิบายเกี่ยวกับงานวิจัยและขั้นตอนการวิจัยแล้ว จะได้รับการซักประวัติ ตรวจร่างกายและทำการเก็บตัวอย่างเลือดประมาณ 20 มิลลิลิตร หลังจากงดน้ำและอาหารเป็นเวลา 12 ชั่วโมง แบ่งเลือดออกเป็น 4 หลอด ดังนี้

1. EDTA tube : เพื่อตรวจความหลากหลายทางพันธุกรรมของ ER
2. clot blood tube : เพื่อตรวจระดับคอเลสเตอรอล, ไตรกลีเซอไรด์, HDL-C, LDL-C
3. clot blood tube : เพื่อตรวจระดับ FSH, LH, free androgen index (FAI), SHBG, testosterone, estradiol
4. fluoride blood : เพื่อตรวจระดับ fasting plasma glucose (FPG)

จากนั้นนำเลือดที่ได้มาปั่นแยกซีรัมและเม็ดเลือดขาวไปเก็บที่อุณหภูมิ -80°C เพื่อรอการตรวจความหลากหลายทางพันธุกรรมของ ER ตรวจวัดระดับน้ำตาล ระดับไขมันในเลือดและฮอร์โมนเพศในเวลาต่อไป

การเก็บข้อมูลทำในผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับการสวนหลอดเลือดหัวใจโดยไม่ขึ้นกับข้อบ่งชี้ของการสวนหลอดเลือดหัวใจ และจะทำการเก็บข้อมูลจนกว่าจะได้จำนวนผู้ป่วยครบตามขนาดตัวอย่างที่ได้คำนวณไว้

ขั้นตอนในการดูแลและรักษาผู้ป่วยระหว่างพักรักษาตัวในโรงพยาบาลจะเป็นไปตามมาตรฐานการดูแลผู้ป่วยที่มารับการสวนหลอดเลือดหัวใจของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

การสังเกตและการวัด

เก็บข้อมูลของผู้เข้าร่วมวิจัยโดยใช้แบบบันทึก ซึ่งประกอบด้วย

1. ข้อมูลทั่วไป ได้แก่ ลำดับที่เข้าร่วมวิจัย อายุ
2. ข้อมูลส่วนตัว ได้แก่ โรคประจำตัว ได้แก่ โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง ประวัติการตรวจเกี่ยวกับโรคหัวใจและหลอดเลือด เป็นต้น ประวัติการสูบบุหรี่และดื่มเหล้า ประวัติการออกกำลังกาย ยาที่ใช้เป็นประจำทั้งที่แพทย์สั่งและผู้ป่วยจัดหาเอง
3. ประวัติครอบครัว ได้แก่ ประวัติโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ โรคไขมันในเลือดสูง โรคเบาหวานในครอบครัว
4. ผลตรวจร่างกาย ได้แก่ ความดันโลหิต ชีพจร น้ำหนักตัว ส่วนสูง คั่งนิมวตกาย รอบเอว ผลการตรวจเส้นเลือดส่วนปลายตำแหน่ง tibial artery และ dorsalis pedis จากการคลำชีพจร หากพบความแรงของชีพจรน้อยกว่าปกติหรือคลำชีพจรไม่ได้จะจัดว่ามีความผิดปกติ
5. ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการชีวเคมี ได้แก่ ระดับไขมันคอเลสเตอรอล, ไตรกลีเซอไรด์, HDL-C, LDL-C, FPG, FSH, LH, FAI, SHBG, testosterone, estradiol

6. ผลการตรวจความหลากหลายทางพันธุกรรมของ ER α ตำแหน่ง *c.454-397T>C* (*PvuII*)

7. ข้อมูลเกี่ยวกับการตรวจสวนหัวใจ ได้แก่ ข้อบ่งชี้ในการตรวจสวนหัวใจ ผลการตรวจสวนหัวใจเช่น จำนวนหลอดเลือดหัวใจที่ตีบมากกว่า 50 %, เปอร์เซนต์การตีบของหลอดเลือดหัวใจในแต่ละเส้น

การตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ

ตัวอย่างเลือดทั้งหมดที่เก็บอยู่ในรูปของซีรัม (serum) จะถูกเก็บในตู้แช่แข็งอุณหภูมิ -80°C เมื่อเก็บเลือดได้ครบตามจำนวนที่ต้องการแล้ว จึงนำซีรัมมาทำการตรวจทางห้องปฏิบัติการชีวเคมี โดยแบ่งการตรวจเป็น 2 วิธี ได้แก่

1. วิธี Enzymatic colorimetric assay เพื่อตรวจวัดระดับไขมันคอเลสเตอรอล, ไตรกลีเซอไรด์, HDL-C, LDL-C และ FPG

2. วิธี Electrochemiluminescence เพื่อตรวจวัดระดับ FSH, LH, FAL, SHBG, testosterone และ estradiol

ตัวอย่างเลือดที่ปั่นแยกเม็ดเลือดขาวจะถูกนำมาสกัด DNA ออกจากเม็ดเลือดขาวโดยวิธีมาตรฐาน Phenol-Chloroform นำ DNA ที่ได้เก็บที่ -20 องศาเซลเซียส เพื่อรอตรวจยีน ER α ที่ตำแหน่ง *c.454-397T>C* หลังจากนั้นเพิ่มปริมาณยีนนี้ด้วยวิธี PCR (Polymerase Chain Reaction) โดยใช้ไพรเมอร์ 5' CTGCCACCCTATCTGTATC 3' และ 5' ACCCTGGCGTCGATTATCTG 3' นำไปตรวจหาตำแหน่งที่เกิดความหลากหลายทางพันธุกรรมที่ตำแหน่ง *c.454-397T>C* โดยใช้เอนไซม์ตัดจำเพาะ *PvuII* (Restriction Fragment Length Polymorphism) ซึ่งเอนไซม์จะตัด T allele เป็นสองส่วนคือ ขนาด 935 คู่นิวคลีโอไทด์ และ 426 คู่นิวคลีโอไทด์ และจะไม่ตัด C allele ซึ่งมีขนาด 1,361 คู่นิวคลีโอไทด์ ตรวจสอบผลที่ได้ด้วย 2.5% agarose gel โดยวิธี Gel-Electrophoresis

3.6 การรวบรวมข้อมูล

ข้อมูลทั้งหมดของผู้ป่วยที่เข้าร่วมวิจัยจะถูกบันทึกลงแบบบันทึกข้อมูล และจัดเก็บเข้าสู่ระบบคอมพิวเตอร์ เพื่อนำไปวิเคราะห์ข้อมูลต่อไป

3.7 การวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ข้อมูลเชิงพรรณนาที่เป็นข้อมูลเชิงปริมาณ ได้แก่ อายุ น้ำหนักตัว ส่วนสูง ดัชนีมวลกาย ความยาวเส้นรอบเอว ระดับไขมันคอเลสเตอรอล, ไตรกลีเซอไรด์, HDL-C, LDL-C, FPG, FSH, LH, FAL, testosterone และ estradiol หากมีการแจกแจงปกติ จะแสดงผลออกมาในลักษณะของค่าเฉลี่ย (mean) \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD) และนำไปเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มหลอดเลือดหัวใจตีบ (case) และกลุ่มควบคุม (control) โดยใช้ unpaired t-test หากข้อมูลไม่ได้มีการกระจายตัวแบบการแจกแจงปกติ จะแสดงผลออกมาในลักษณะของค่ามัธยฐาน (median) และ interquartile range เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มหลอดเลือดหัวใจตีบ (case) และกลุ่มควบคุม (control) โดยใช้ non parametric test

การวิเคราะห์ข้อมูลเชิงพรรณนาที่เป็นข้อมูลเชิงคุณภาพ ได้แก่ โรคประจำตัวของผู้ป่วย ความหลากหลายทางพันธุกรรมของ ER α จะแสดงผลออกมาในลักษณะของจำนวนและร้อยละ และการหาความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายทางพันธุกรรมของ ER α กับการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ โดยใช้ chi-square test

การวิเคราะห์ข้อมูลทั้งหมดใช้ *P-value* เป็นแบบ 2 ด้าน (two-sided) และพิจารณาระดับนัยสำคัญเมื่อน้อยกว่า 0.05 การวิเคราะห์ทั้งหมดทำโดยใช้โปรแกรม SPSS version 17.0 (SPSS Inc.Chicago, IL,USA)

บทที่ 4

รายงานผลการวิจัย

คุณลักษณะของประชากรในการศึกษา

มีผู้เข้าเกณฑ์ในการคัดเลือกและยินยอมเข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 170 คน คุณลักษณะของประชากรที่นำมาศึกษามีดังต่อไปนี้

ข้อมูลพื้นฐานของประชากรที่นำมาศึกษา (ตารางที่ 3)

1. ข้อมูลพื้นฐานของประชากรในกลุ่มหลอดเลือดหัวใจตีบ (case) จำนวนประชากรที่เข้าร่วมการศึกษา 85 คน อายุตั้งแต่ 37 ถึง 86 ปี อายุเฉลี่ย 60.72 ± 11.38 ปี เป็นโรคเบาหวาน 26 คน คิดเป็น 30.6% โรคความดันโลหิตสูง 68 คน คิดเป็น 80% โรคไขมันในเลือดสูง 83 คน คิดเป็น 98.8% ในกลุ่มนี้ได้รับการรักษาด้วยยาลดไขมัน 73 คน (85.9%) โดยได้รับยากลุ่ม statin 73 คน (85.9%) ยา กลุ่ม fibrate 2 คน (2.4%) และยา ezetimibe 1 คน (1.2%) ประวัติสูบบุหรี่ 63 คน คิดเป็น 74.1% ประวัติดื่มสุรา 57 คน คิดเป็น 67.9% ประวัติเกี่ยวกับโรคหัวใจและหลอดเลือดพบว่ามีโรคหลอดเลือดสมอง 9 คน คิดเป็น 10.6% โดยพบว่าเป็นหลอดเลือดสมองตีบ 6 คนและไม่ทราบชนิดอีก 3 คน มีประวัติที่เข้าได้กับหลอดเลือดส่วนปลายอุดตัน 19 คน คิดเป็น 22.6% และพบมีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติ 54 คน คิดเป็น 65.1% ประวัติครอบครัวพบมีโรคหลอดเลือดหัวใจตีบในอายุน้อยกว่า 55 ปี ในผู้ชายและน้อยกว่า 65 ปีในผู้หญิง 9 คนคิดเป็น 11.7% ประวัติครอบครัวเป็นเบาหวาน 28 คน คิดเป็น 36.8% และมีโรคไขมันในเลือดสูงในครอบครัว 14 คน คิดเป็น 21.9% จากการตรวจร่างกายพบมีความดันโลหิตตัวบน (systolic blood pressure, SBP) เฉลี่ย 134.81 ± 22.20 มิลลิเมตรปรอท และความดันโลหิตตัวล่าง (diastolic blood pressure, DBP) 77.43 ± 12.34 มิลลิเมตรปรอท คำนีมวลกายเฉลี่ย 25.23 ± 4.42 กิโลกรัม/เมตร² มีความแรงของซีพจรที่ข้อเท้าผิดปกติ 30 คน คิดเป็น 35.3%

2. ข้อมูลพื้นฐานของประชากรในกลุ่มควบคุม หรือ control จำนวนประชากรที่เข้าร่วมการศึกษา 85 คน อายุตั้งแต่ 39 ถึง 86 ปี อายุเฉลี่ย 60.72 ± 11.80 ปี มีโรคเบาหวาน 17 คน คิดเป็น

20.5% โรคความดันโลหิตสูง 53 คน คิดเป็น 62.4% โรคไขมันในเลือดสูง 59 คน คิดเป็น 70.2% ในกลุ่มนี้ได้รับการรักษาด้วยยาลดไขมันในเลือด 41 คน (48.2%) โดยได้ยากลุ่ม statin 38 คน (44.7%) ยากลุ่ม fibrate 7 คน (8.2%) ไม่พบมีการใช้ยา ezetimibe ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ประวัติสูบบุหรี่ 52 คน คิดเป็น 61.2 % ประวัติดื่มสุรา 47 คน คิดเป็น 55.3 % ประวัติเกี่ยวกับโรคหัวใจและหลอดเลือด พบว่ามีโรคหลอดเลือดสมอง 3 คน คิดเป็น 3.7% โดยพบว่าเป็น หลอดเลือดสมองตีบ 3 คนและหลอดเลือดสมองแตก 1 คน มีประวัติที่เข้าได้กับโรคหลอดเลือดส่วนปลายอุดตัน 4 คน คิดเป็น 4.7% และพบบีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติ 49 คน คิดเป็น 59.8% ประวัติในครอบครัว พบมีโรคหลอดเลือดหัวใจตีบในอายุน้อย 16 คน คิดเป็น 19.5% ประวัติโรคเบาหวานในครอบครัว 26 คน คิดเป็น 36.8% และประวัติโรคไขมันในเลือดสูงในครอบครัว 15 คน คิดเป็น 22.4% ผลการตรวจร่างกายพบ SBP เฉลี่ย 129.55 ± 17.24 มิลลิเมตรปรอทและ DBP เฉลี่ย 75.18 ± 11.46 มิลลิเมตรปรอท คำนวณมวลกายเฉลี่ย 24.84 ± 4.13 กิโลกรัม/เมตร² ความแรงของซีพจรที่ข้อเท้าผิดปกติ 38 คน คิดเป็น 44.7%

ข้อมูลพื้นฐาน	กลุ่มหลอดเลือดหัวใจตีบ (case)	กลุ่มควบคุม (control)	<i>P-value</i>
อายุ (ปี) (ค่าเฉลี่ย \pm SD)	60.72 \pm 11.38	60.72 \pm 11.80	1.00
สูบบุหรี่	63 (74.1%)	52 (61.2%)	0.11
ดื่มสุรา	57 (67.9%)	47 (55.3%)	0.13
ประวัติโรคประจำตัว			
● โรคเบาหวาน	26 (30.6%)	17 (20.5%)	0.19
● โรคความดันโลหิตสูง	68 (80.0%)	53 (62.4%)	0.02
● โรคไขมันในเลือดสูง	83 (98.8%)	59 (70.2%)	<0.001
ใช้ยาลดไขมันในเลือด	73 (85.9%)	41 (48.2%)	
- ยากลุ่ม statin	73 (85.9%)	38 (44.7%)	
- ยากลุ่ม fibrate	2 (2.4%)	7 (8.2%)	
- ยา ezetimibe	1 (1.2%)	-	

ตารางที่ 3 แสดงลักษณะข้อมูลพื้นฐานของประชากรที่นำมาศึกษา แบ่งตามกลุ่มประชากร ได้แก่ กลุ่มหลอดเลือดหัวใจตีบ (case) และกลุ่มควบคุม (control)

ข้อมูลพื้นฐาน	กลุ่มหลอดเลือดหัวใจตีบ (case)	กลุ่มควบคุม (control)	<i>P-value</i>
ประวัติโรคหัวใจและหลอดเลือด			
● โรคหลอดเลือดสมอง	9 (10.6%)	3 (3.7%)	0.15
● โรคหลอดเลือดส่วนปลายอุดตัน	19 (22.6%)	4 (4.7%)	0.002
● อายุที่ได้รับการวินิจฉัยโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ	59.24±11.55	-	
ประวัติครอบครัว			
● โรคหลอดเลือดหัวใจตีบในอายุ < 55 ปีในผู้ชาย, <65 ปีในผู้หญิง	9 (11.7%)	16 (19.5%)	0.26
● โรคเบาหวาน	28 (36.8%)	26 (31.7%)	0.61
● โรคไขมันในเลือดสูง	14 (21.9%)	15 (22.4%)	1.00
ผลตรวจร่างกาย			
● ความดันโลหิต (มม.ปรอท) (ค่าเฉลี่ย ±SD) Systolic blood pressure	134.81±22.20	129.55±17.24	0.09
Diastolic blood pressure	77.43±12.34	75.18±11.46	0.27
● ดัชนีมวลกาย (กก./ม ²)	25.23±4.42	24.84±4.13	0.55
● ความแรงของชีพจรผิดปกติ	30 (35.3%)	38 (44.7%)	0.27
● คลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติ	54 (65.1%)	49 (59.8%)	0.59

ตารางที่ 3 (ต่อ) แสดงลักษณะข้อมูลพื้นฐานของประชากรที่นำมาศึกษา แบ่งตามกลุ่มประชากร ได้แก่ กลุ่มหลอดเลือดหัวใจตีบ (case) และกลุ่มควบคุม (control)

ข้อมูลผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของประชากรที่นำมาศึกษา (ตารางที่ 4)

1. ข้อมูลของประชากรกลุ่มหลอดเลือดหัวใจตีบ (case) พบระดับน้ำตาลหลังงดอาหาร 8 ชั่วโมง (fasting plasma glucose, FPG) เฉลี่ย 114.5 ± 53.6 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ระดับไขมันในเลือดชนิดคอเลสเตอรอลเฉลี่ย 167.40 ± 42.18 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ชนิดไตรกลีเซอไรด์เฉลี่ย 120.01 ± 46.28 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ชนิด HDL-C เฉลี่ย 41.62 ± 11.78 มิลลิกรัม/เดซิลิตร และชนิด LDL-C เฉลี่ย 105.47 ± 40.73 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ระดับฮอร์โมนเพศพบว่า เอสตราไดออลเฉลี่ย 96.77 ± 52.86 พิโกโมล/ลิตร (ค่าปกติในผู้ชาย 0-300 พิโกโมล/ลิตร) ระดับ free androgen index (FAI) เฉลี่ย $42.66 \pm 21.72\%$ (ค่าปกติในผู้ชาย 40-90%)

2. ข้อมูลของประชากรกลุ่มควบคุม (control) พบว่าระดับน้ำตาล FPG เฉลี่ย 101.02 ± 19.24 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ระดับไขมันในเลือดชนิดคอเลสเตอรอลเฉลี่ย 173.83 ± 40.76 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ชนิดไตรกลีเซอไรด์เฉลี่ย 111.93 ± 43.89 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ชนิด HDL-C 50.01 ± 13.82 มิลลิกรัม/เดซิลิตร และชนิด LDL-C เฉลี่ย 108.86 ± 36.22 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ระดับฮอร์โมนเพศพบว่า เอสตราไดออลเฉลี่ย 106.46 ± 55.70 พิโกโมล/ลิตร และระดับ FAI เฉลี่ย $39.40 \pm 16.03\%$

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ	กลุ่มหลอดเลือดหัวใจตีบ (case)	กลุ่มควบคุม (control)	P-value
ระดับน้ำตาลหลังงดอาหาร (มก./ดล.)	114.5 ± 53.6	101.02 ± 19.24	0.03
ระดับไขมันในเลือด			
● คอเลสเตอรอล (มก./ดล.)	167.40 ± 42.18	173.83 ± 40.76	0.33
● ไตรกลีเซอไรด์ (มก./ดล.)	120.01 ± 46.28	111.93 ± 43.89	0.26
● HDL-C (มก./ดล.)	41.62 ± 11.78	50.01 ± 13.82	<0.001
● LDL-C (มก./ดล.)	105.47 ± 40.73	108.86 ± 36.22	0.58
เอสตราไดออล (มก./ดล.)	96.77 ± 52.86	106.46 ± 55.70	0.25
Free androgen index	42.66 ± 21.72	39.40 ± 16.03	0.27

ตารางที่ 4 แสดงผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของประชากรที่เข้าร่วมศึกษา ทั้งกลุ่มหลอดเลือดหัวใจตีบและกลุ่มควบคุม

จากข้อมูลพื้นฐานของประชากรดังกล่าว พบว่ากลุ่มหลอดเลือดหัวใจตีบและกลุ่มควบคุมมีปัจจัยต่างๆ คล้ายคลึงกัน ยกเว้นพบว่ามีโรคความดันโลหิตสูงและโรคไขมันในเลือดสูงและโรคหลอดเลือดส่วนปลายอุดตัน ในกลุ่มหลอดเลือดหัวใจตีบมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติดังแสดงในตารางที่ 3 (P -value = 0.02, P -value < 0.001 และ P -value = 0.002 ตามลำดับ)

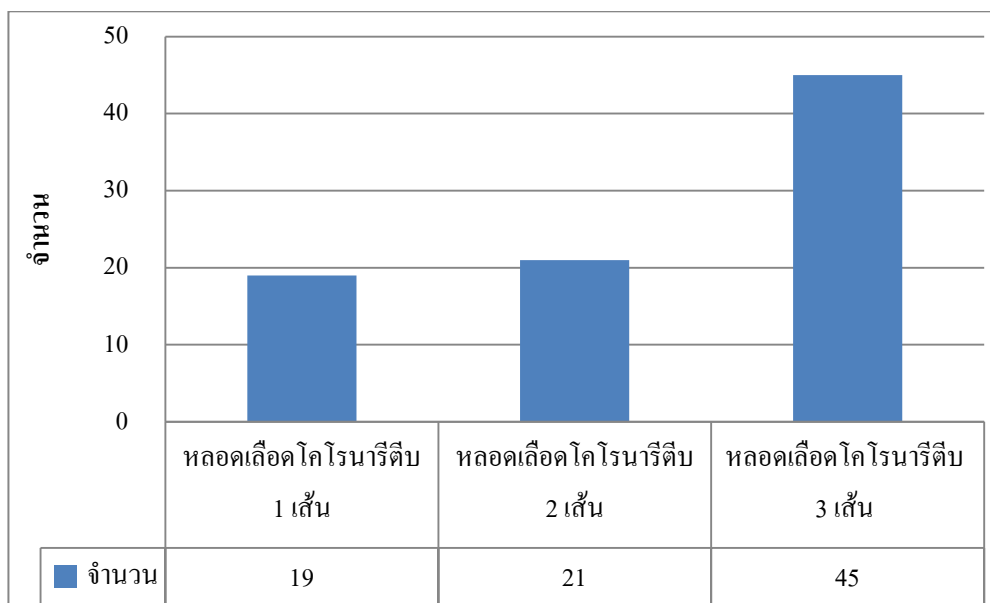
ผลการตรวจร่างกายทั้งระดับความดันโลหิต ค่าน้ำตาลกลูโคสและความแรงของชีพจรที่ผิดปกติ พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (P -value > 0.05) ระหว่างประชากรทั้ง 2 กลุ่ม

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่า กลุ่มหลอดเลือดหัวใจตีบมีระดับ FPG สูงกว่ากลุ่มควบคุม คือ 114.5 ± 53.6 และ 101.02 ± 19.24 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ซึ่งระดับ FPG ของทั้ง 2 กลุ่มมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (P -value = 0.03) ในขณะที่ระดับไขมันในเลือดชนิด HDL-C ของกลุ่มควบคุมสูงกว่ากลุ่มหลอดเลือดหัวใจตีบอย่างมีนัยสำคัญ คือ 50.01 ± 13.82 มิลลิกรัม/เดซิลิตรในกลุ่มควบคุมและ 41.62 ± 11.78 มิลลิกรัม/เดซิลิตรในกลุ่มหลอดเลือดหัวใจตีบ ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (P -value < 0.001) ในขณะที่ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ ได้แก่ ระดับไขมันในเลือดชนิดคอเลสเตอรอล ไขมันในเลือดชนิด HDL-C ไขมันในเลือดชนิด LDL-C และระดับของฮอร์โมนเพศทั้งเอสตราไดออลและ free androgen index ผลพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ระหว่างประชากรทั้ง 2 กลุ่ม

ข้อมูลของการสวนหลอดเลือดหัวใจของประชากรที่นำมาศึกษา

1. ข้อมูลของประชากรกลุ่มหลอดเลือดหัวใจตีบ (case) จากผลการสวนหลอดเลือดหัวใจ พบว่ามีการตีบของหลอดเลือดโคโรนารีมากกว่า 50% 3 เส้น 45 คน คิดเป็น 52.9% หลอดเลือดโคโรนารีมากกว่า 50% 2 เส้น 21 คน คิดเป็น 24.7% อีก 19 คนคิดเป็น 22.4% พบมีการตีบของหลอดเลือดหัวใจโคโรนารี 1 เส้น (รูปที่ 11) พบว่ามีค่ามัธยฐานของเปอร์เซ็นต์การตีบของหลอดเลือดคือ 95% (interquartile range 90-100%, ค่าต่ำสุด 70%, ค่าสูงสุด 100%) อายุเฉลี่ยที่ได้รับการวินิจฉัยหลอดเลือดหัวใจตีบคือ 59.24 ± 11.55 ปี (อายุน้อยสุด 30 ปี อายุมากที่สุด 86 ปี) ในประชากรกลุ่มนี้พบว่าส่วนใหญ่คือประมาณ 44 คน คิดเป็น 51.8% เป็นผู้ป่วยที่นัดมาทำการตรวจสวนหัวใจเนื่องมาจากมีลักษณะสงสัยเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ เช่น การตรวจโดยการวิ่งสายพานให้ผลบวก มีประวัติเจ็บแน่นหน้าอกที่เข้าได้กับหลอดเลือดหัวใจตีบ เป็นต้น ผู้ป่วย 15 คน คิดเป็น 17.6% มีข้อบ่งชี้ในการตรวจเนื่องมาจากเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีตีบเฉียบพลัน (acute coronary syndrome, ACS) และ

ผู้ป่วย 13 คน คิดเป็น 15.3% มีประวัติกล้ามเนื้อหัวใจตายช่วงก่อนที่จะมาทำการตรวจสวนหัวใจ (recent myocardial infarction) ผู้ป่วยกลุ่มที่เหลือได้รับการตรวจด้วยข้อบ่งชี้ คือ เตรียมตัวก่อนผ่าตัด (pre-operative evaluation) 5 คน (5.9%) และข้อบ่งชี้อื่นๆ 8 คน (9.4%) เช่น มีอาการหัวใจวาย เป็นต้น (ตารางที่ 5)



รูปที่ 11 แสดงจำนวนคนในกลุ่มหลอดเลือดตีบแบ่งตามจำนวนหลอดเลือดโคโรนารีที่ตีบ

ข้อบ่งชี้ในการสวนหลอดเลือดหัวใจ	กลุ่มหลอดเลือดหัวใจตีบ	ข้อบ่งชี้ในการสวนหลอดเลือดหัวใจ	กลุ่มควบคุม
นัดมาทำการตรวจสวนหัวใจ	44 คน (51.8%)	เตรียมตัวก่อนผ่าตัด	35 คน (41.2%)
Acute coronary syndrome	15 คน (17.6%)	ประวัติแน่นหน้าอก	17 คน (20%)
ประวัติกล้ามเนื้อหัวใจตาย	13 คน (15.3%)	ตรวจรังสีทรวงอกให้ผลบวก	8 คน (9.4%)
เตรียมตัวก่อนผ่าตัด	5 คน (5.9%)	ประวัติกล้ามเนื้อหัวใจตาย	2 คน (2.4%)
ข้อบ่งชี้อื่นๆ	8 คน (9.4%)	ข้อบ่งชี้อื่นๆ	21 คน (24.7%)

ตารางที่ 5 แสดงข้อบ่งชี้ในการสวนหลอดเลือดหัวใจของกลุ่มหลอดเลือดหัวใจตีบและกลุ่มควบคุม

2. ข้อมูลของประชากรกลุ่มควบคุม (control) กลุ่มนี้พบว่ามี การตีบของหลอดเลือดหัวใจ โคลโรนารีมีค่ามัธยฐานของการตีบคือ 0% (ค่าต่ำสุด 0%, ค่าสูงสุด 40%) ข้อบ่งชี้ของการสวนหลอดเลือดหัวใจ (ตารางที่ 5) ได้แก่ การเตรียมตัวผ่าตัด ซึ่งพบมากที่สุดคือ 35 คน คิดเป็น 41.2% มีประวัติแน่นหน้าอก 17 คน คิดเป็น 20% ผลตรวจรังสีทรวงอกให้ผลบวก 8 คน คิดเป็น 9.4% ประวัติกล้ามเนื้อหัวใจตาย 2 คน คิดเป็น 2.4% สวนหลอดเลือดหัวใจด้วยข้อบ่งชี้อื่นๆ อีก 21 คน คิดเป็น 24.7% เช่น มีอาการหัวใจวาย หัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด atrial fibrillation เป็นต้น และไม่ทราบข้อบ่งชี้ของการตรวจ 2 คน คิดเป็น 2.4 %

ข้อมูลเกี่ยวกับความหลากหลายทางพันธุกรรม (polymorphism) ของ ER α ตำแหน่ง c.454-397T>C ของประชากรที่นำมาศึกษา

ได้นำตัวอย่างเลือดของประชากรแต่ละกลุ่มไปตรวจวิเคราะห์หา polymorphism ของ ER α ตำแหน่ง c.454-397T>C แบ่งลักษณะของพันธุกรรมตาม genotype ได้เป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ CC genotype, TC genotype และ TT genotype และแบ่งลักษณะของพันธุกรรมตาม allele ได้เป็น 2 กลุ่ม คือ C allele และ T allele จากการวิเคราะห์ทางสถิติพบว่าการกระจายตัวของ polymorphism เป็นไปตามกฎของ Hardy-Weinberg การกระจายตัวของ polymorphism ในแต่ละกลุ่มแสดงในตารางที่ 6 และตารางที่ 7

1. ข้อมูลของประชากรกลุ่มหลอดเลือดหัวใจตีบ (case) พบว่ามี CC genotype 14 คน คิดเป็น 16.5 % TC genotype 46 คน คิดเป็น 54.1% และ TT genotype 25 คน คิดเป็น 29.4% เมื่อจำแนก ลักษณะพันธุกรรมตาม allele พบว่าในกลุ่มนี้มี C allele 74 allele และ T allele 96 allele

2. ข้อมูลของประชากรกลุ่มควบคุม (control) พบว่ามี CC genotype 14 คน คิดเป็น 16.5 % TC genotype 33 คน คิดเป็น 38.8% และ TT genotype 38 คน คิดเป็น 44.7% เมื่อวิเคราะห์ลักษณะ พันธุกรรมตาม allele จะพบ C allele 61 allele และ T allele 109 allele

กลุ่มประชากร	ลักษณะของพันธุกรรม (genotype)			P-value
	CC	TC	TT	
กลุ่มหลอดเลือดหัวใจตีบ (case)	14 คน 16.5%	46 คน 54.1%	25 คน 29.4%	0.09
กลุ่มควบคุม (control)	14 คน 16.5%	33 คน 38.8%	38 คน 44.7%	

ตารางที่ 6 แสดง polymorphism ของ ER α ตำแหน่ง *c.454-397T>C* จำแนกตามลักษณะของพันธุกรรมแบบ genotype ในกลุ่มหลอดเลือดหัวใจตีบและกลุ่มควบคุม

กลุ่มประชากร	ลักษณะของพันธุกรรม		
	C allele	T allele	
กลุ่มหลอดเลือดหัวใจตีบ (case)	74	96	OR = 1.38 P-value = 0.18
กลุ่มควบคุม (control)	61	109	

ตารางที่ 7 แสดง polymorphism ของ ER α ตำแหน่ง *c.454-397T>C* จำแนกตามลักษณะของพันธุกรรมแบบ allele ในกลุ่มหลอดเลือดหัวใจตีบและกลุ่มควบคุม

จากข้อมูล polymorphism ของ ER α ตำแหน่ง *c.454-397T>C* ของประชากร พบว่าในทั้งกลุ่มหลอดเลือดหัวใจตีบและกลุ่มควบคุมมีสัดส่วนของ CC genotype TC genotype และ TT genotype ไม่แตกต่างกันทางสถิติ (P -value = 0.09) เมื่อเปรียบเทียบในลักษณะของ C และ T allele ในทั้ง 2 กลุ่ม ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน (P -value = 0.18)

แต่เมื่อนำ polymorphism ของ ER α ตำแหน่ง *c.454-397T>C* มาวิเคราะห์เป็นกลุ่มย่อย พบว่าในกลุ่มหลอดเลือดหัวใจตีบมี TC genotype มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับ TT genotype (OR = 2.12, P -value = 0.04) ในขณะที่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มหลอดเลือดหัวใจตีบและกลุ่มควบคุมเมื่อวิเคราะห์ระหว่าง CC genotype กับ TC

genotype และ *CC* genotype กับ *TT* genotype (P -value = 0.57 และ P -value = 0.49 ตามลำดับ)

แสดงผลตามตารางที่ 8- ตารางที่ 10

กลุ่มประชากร	ลักษณะของพันธุกรรม (genotype)		รวม	
	<i>CC</i>	<i>TC</i>		
กลุ่มหลอดเลือด	14 คน	46 คน	60 คน	OR = 0.72 P -value = 0.59
หัวใจตีบ (case)	23.3%	76.7%	100%	
กลุ่มควบคุม	14 คน	33 คน	47 คน	
(control)	29.8%	70.2%	100%	

ตารางที่ 8 แสดง polymorphism ของ $ER\alpha$ ตำแหน่ง $c.454-397T>C$ ลักษณะ *CC* genotype และ *TC* genotype ในแต่ละกลุ่มของประชากร

กลุ่มประชากร	ลักษณะของพันธุกรรม (genotype)		รวม	
	<i>CC</i>	<i>TT</i>		
กลุ่มหลอดเลือด	14 คน	25 คน	39 คน	OR = 1.52 P -value = 0.49
หัวใจตีบ (case)	35.9%	34.1%	100%	
กลุ่มควบคุม	14คน	38 คน	52 คน	
(control)	26.9%	73.1%	100%	

ตารางที่ 9 แสดง polymorphism ของ $ER\alpha$ ตำแหน่ง $c.454-397T>C$ ลักษณะ *CC* genotype และ *TT* genotype ในแต่ละกลุ่มของประชากร

เนื่องจากข้อมูลพื้นฐานของประชากรในกลุ่มหลอดเลือดหัวใจตีบและกลุ่มควบคุมมีความแตกต่างกัน ได้แก่ โรคความดันโลหิตสูง โรคไขมันในเลือดสูง ซึ่งเป็นที่ทราบดีว่าทั้ง 2 โรคนี้เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ เมื่อนำข้อมูลมาวิเคราะห์โดย logistic regression ปรับปัจจัยรบกวนคือ โรคความดันโลหิตสูง โรคไขมันในเลือดสูงและระดับไขมัน HDL-C พบว่า polymorphism ของ $ER\alpha$ ตำแหน่ง $c.454-397T>C$ ยังคงไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคหลอดเลือด

เลือดหัวใจตีบเช่นเดิม แต่พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบอย่างมีนัยสำคัญได้แก่ โรคไขมันในเลือดสูง (P -value < 0.001) นอกจากนี้พบว่า กลุ่มหลอดเลือดหัวใจตีบมีระดับไขมัน HDL-C ต่ำกว่ากลุ่มควบคุม เมื่อนำมาวิเคราะห์ทางสถิติพบว่า ไม่พบความสัมพันธ์ของระดับไขมัน HDL-C กับอายุที่ได้รับการวินิจฉัยโรคหลอดเลือดหัวใจตีบไม่มีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญ (P -value = 0.08)

กลุ่มประชากร	ลักษณะของพันธุกรรม (genotype)		รวม	
	<i>TC</i>	<i>TT</i>		
กลุ่มหลอดเลือดหัวใจตีบ (case)	46 คน 64.8%	25 คน 35.2%	71 คน 100%	OR = 2.12 P -value = 0.04
กลุ่มควบคุม (control)	33 คน 80.5%	38 คน 19.5%	71 คน 100%	

ตารางที่ 10 แสดง polymorphism ของ ER α ตำแหน่ง *c.454-397T>C* ลักษณะ *TC* genotype และ *TT* genotype ในแต่ละกลุ่มของประชากร

ข้อมูลของความหลากหลายทางพันธุกรรม (polymorphism) ของ ER α *c.454-397T>C* ในกลุ่มของประชากรที่สวนหลอดเลือดหัวใจพบมีหลอดเลือดโคโรนารีตีบมากกว่า 50%

เมื่อวิเคราะห์กลุ่มประชากรที่สวนหลอดเลือดหัวใจพบมีหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีตีบมากกว่า 50% พบว่า กลุ่มที่มีหลอดเลือดโคโรนารีตีบ 1 เส้นมี *CC* genotype 2 คน *TC* genotype 10 คนและ *TT* genotype 7 คน กลุ่มที่มีหลอดเลือดโคโรนารีตีบ 2 เส้นมี *CC* genotype 4 คน *TC* genotype 13 คนและ *TT* genotype 4 คน ส่วนกลุ่มที่มีหลอดเลือดโคโรนารีตีบ 3 เส้นมี *CC* genotype 8 คน *TC* genotype 23 คนและ *TT* genotype 14 คน ซึ่งเมื่อนำมาวิเคราะห์ทางสถิติพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญในระหว่างกลุ่ม (P -value = 0.73) แสดงในตารางที่ 11 เช่นเดียวกับเมื่อเปรียบเทียบในลักษณะของ C และ T allele ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในระหว่างกลุ่ม (P -value = 0.49) แสดงในตารางที่ 12 เมื่อนำข้อมูลดังกล่าวไปวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่าง *CC* genotype กับ *TC* genotype *CC* genotype กับ *TT* genotype และ *TC* genotype กับ *TT* genotype ผลการวิเคราะห์ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มเช่นกัน (แสดงตามตารางที่ 13-ตารางที่ 15)

จำนวนหลอดเลือดที่ตีบ	ลักษณะของพันธุกรรม (genotype)			P-value
	CC	TC	TT	
หลอดเลือดโคโรนารีตีบ 1 เส้น	2 คน	10 คน	7 คน	0.73
	10.5%	52.6%	36.8%	
หลอดเลือดโคโรนารีตีบ 2 เส้น	4 คน	13 คน	4 คน	
	19.0%	61.9%	19.0%	
หลอดเลือดโคโรนารีตีบ 3 เส้น	8 คน	23 คน	14 คน	
	17.8%	51.1%	31.1%	

ตารางที่ 11 แสดง polymorphism ของ ER α ตำแหน่ง c.454-397T>C จำแนกตามลักษณะของพันธุกรรมแบบ genotype ในประชากรกลุ่มหลอดเลือดหัวใจตีบ แบ่งตามจำนวนของหลอดเลือดโคโรนารีที่พบการตีบ

จำนวนหลอดเลือดที่ตีบ	ลักษณะของพันธุกรรม (allele)		P-value
	C allele	T allele	
หลอดเลือดโคโรนารีตีบ 1 เส้น	14	24	0.49
	36.8%	63.2 %	
หลอดเลือดโคโรนารีตีบ 2 เส้น	21	21	
	50.0 %	50.0%	
หลอดเลือดโคโรนารีตีบ 3 เส้น	39	51	
	43.3 %	56.7 %	

ตารางที่ 12 แสดง polymorphism ของ ER α ตำแหน่ง c.454-397T>C จำแนกตามลักษณะของพันธุกรรมแบบ allele ในประชากรกลุ่มหลอดเลือดหัวใจตีบ แบ่งตามจำนวนของหลอดเลือดโคโรนารีที่พบการตีบ

จำนวนหลอดเลือดที่ตีบ	ลักษณะของพันธุกรรม (genotype)		P-value
	CC	TC	
หลอดเลือดโคโรนารีตีบ 1 เส้น	2 คน	10 คน	0.40
	16.7%	83.3%	
หลอดเลือดโคโรนารีตีบ 2 เส้น	4 คน	13 คน	
	23.5%	76.5%	
หลอดเลือดโคโรนารีตีบ 3 เส้น	8 คน	23 คน	
	25.8%	74.2%	

ตารางที่ 13 แสดง polymorphism ของ ER α ตำแหน่ง *c.454-397T>C* ลักษณะ CC genotype และ TC genotype ในประชากรกลุ่มหลอดเลือดหัวใจตีบ แบ่งตามจำนวนของหลอดเลือดโคโรนารีที่พบการตีบ

จำนวนหลอดเลือดที่ตีบ	ลักษณะของพันธุกรรม (genotype)		P-value
	CC	TT	
หลอดเลือดโคโรนารีตีบ 1 เส้น	2 คน	7 คน	0.49
	22.2%	77.8%	
หลอดเลือดโคโรนารีตีบ 2 เส้น	4 คน	4 คน	
	50.0%	50.0%	
หลอดเลือดโคโรนารีตีบ 3 เส้น	8 คน	14 คน	
	36.4%	63.6%	

ตารางที่ 14 แสดง polymorphism ของ ER α ตำแหน่ง *c.454-397T>C* ลักษณะ CC genotype และ TT genotype ในประชากรกลุ่มหลอดเลือดหัวใจตีบ แบ่งตามจำนวนของหลอดเลือดโคโรนารีที่พบการตีบ

จำนวนหลอดเลือดที่ตีบ	ลักษณะของพันธุกรรม (genotype)		P-value
	TC	TT	
หลอดเลือดโคโรนารีตีบ 1 เส้น	10 คน	7 คน	0.50
	58.8%	41.2%	
หลอดเลือดโคโรนารีตีบ 2 เส้น	13 คน	4 คน	
	76.5%	23.5%	
หลอดเลือดโคโรนารีตีบ 3 เส้น	23 คน	14 คน	
	62.2%	37.8%	

ตารางที่ 15 แสดง polymorphism ของ ER α ตำแหน่ง *c.454-397T>C* ลักษณะ TC genotype และ TT genotype ในประชากรกลุ่มหลอดเลือดหัวใจตีบ แบ่งตามจำนวนของหลอดเลือดโคโรนารีที่พบการตีบ

เมื่อนำข้อมูลของกลุ่มที่มีหลอดเลือดหัวใจตีบมาวิเคราะห์ความรุนแรงของการตีบโดยดูจากเปอร์เซ็นต์ของหลอดเลือดที่ตีบ พบว่าในกลุ่มที่มีหลอดเลือดตีบ น้อยกว่า 90% และกลุ่มที่มีหลอดเลือดตีบมากกว่าหรือเท่ากับ 90% ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญของ ER α polymorphism ตำแหน่ง *c.454-397T>C* ทั้งการวิเคราะห์แบบ genotype และ allele (*P-value* = 0.64 และ *P-value* = 0.72 ตามลำดับ) แสดงในตารางที่ 16 และตารางที่ 17

กลุ่มประชากร	ลักษณะของพันธุกรรม (genotype)			P-value
	CC	TC	TT	
หลอดเลือดโคโรนารีตีบ < 90%	1 คน	8 คน	4 คน	0.643
	7.7%	61.5%	30.8%	
หลอดเลือดโคโรนารีตีบ \geq 90%	13 คน	38 คน	21 คน	
	18.1%	52.8%	29.2%	

ตารางที่ 16 แสดง polymorphism ของ ER α ตำแหน่ง *c.454-397T>C* ใน genotype ต่างๆ กับความรุนแรงของการตีบของหลอดเลือดโคโรนารี

กลุ่มประชากร	ลักษณะของพันธุกรรม (allele)		
	C allele	T allele	
หลอดเลือดโคโรนารีตีบ < 90%	10	16	OR 1.28 <i>P-value</i> = 0.725
	38.5 %	61.5 %	
หลอดเลือดโคโรนารีตีบ ≥ 90%	64	80	
	44.4 %	55.6 %	

ตารางที่ 17 แสดง polymorphism ของ ER α ตำแหน่ง *c.454-397T>C* ใน allele ต่างๆ กับ ความรุนแรงของการตีบของหลอดเลือดโคโรนารี

ข้อมูลของความหลากหลายทางพันธุกรรม (polymorphism) ของ ER α *c.454-397T>C* กับ ปัจจัยอื่นๆ

1. polymorphism ของ ER α *c.454-397 T>C* กับ โรคเบาหวาน

จากข้อมูลพบว่าในประชากรที่ศึกษา 170 คน มีข้อมูลที่บ่งชี้ว่าเป็นหรือไม่เป็น โรคเบาหวาน 168 คน โดยมีผู้ที่เป็น โรคเบาหวาน 43 คน และผู้ที่ไม่เป็น โรคเบาหวาน 125 คน

ในกลุ่มผู้ที่เป็น โรคเบาหวาน 43 คน เมื่อแบ่งกลุ่มตาม genotype พบมี *CC* genotype 8 คนคิดเป็น 18.6% *TC* genotype 16 คนคิดเป็น 37.2% และ *TT* genotype 19 คนคิดเป็น 44.2% เมื่อแบ่งกลุ่มตาม allele พบมี C allele 32 allele และ T allele 54 allele

กลุ่มผู้ที่ไม่เป็น โรคเบาหวาน 125 คน พบ *CC* genotype 20 คน คิดเป็น 16% *TC* genotype 63 คน คิดเป็น 50.4% และ *TT* genotype 42 คน คิดเป็น 33.6% ขณะที่ C allele 103 allele และ T allele 147 allele

เมื่อนำผลดังกล่าวมาวิเคราะห์ทางสถิติพบว่า ในประชากรทั้ง 2 กลุ่มมี genotype และ allele ที่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ แสดงข้อมูลตามตารางที่ 18 และตารางที่ 19

กลุ่มประชากร	ลักษณะของพันธุกรรม (genotype)			รวม	P-value
	CC	TC	TT		
ผู้ที่เป็นเบาหวาน	8 คน	16 คน	19 คน	43 คน	0.32
	18.6%	37.2%	44.2%	100.0%	
ผู้ที่ไม่เป็นเบาหวาน	20 คน	63 คน	42 คน	125 คน	
	16.0%	50.4%	33.6%	100.0%	
รวม	28 คน	79 คน	61 คน	168 คน	
	16.7%	47.0%	36.3%	100.0%	

ตารางที่ 18 แสดงลักษณะทางพันธุกรรมแบบ genotype ของ ER α polymorphism ตำแหน่ง c.454-397T>C ในกลุ่มประชากร แบ่งกลุ่มตามการเป็นโรคเบาหวาน

กลุ่มประชากร	ลักษณะของพันธุกรรม		รวม	
	C allele	T allele		
ผู้ที่เป็นเบาหวาน	54	32	86	OR = 0.85
ผู้ที่ไม่เป็นเบาหวาน	103	147	250	P-value = 0.60

ตารางที่ 19 แสดงลักษณะทางพันธุกรรมแบบ allele ของ ER α polymorphism ตำแหน่ง c.454-397T>C ในกลุ่มประชากร แบ่งกลุ่มตามการเป็นโรคเบาหวาน

2. polymorphism ของ ER α c.454-397 T>C กับ โรคความดันโลหิตสูง

จากข้อมูลพบว่าในประชากรที่ศึกษา 170 คน มีข้อมูลที่บ่งชี้ว่าเป็นหรือไม่เป็นโรคความดันโลหิตสูงครบทุกคนพบว่าเป็นโรคความดันโลหิตสูง 121 คน และไม่เป็นโรคความดันโลหิตสูง 49 คน

ในกลุ่มผู้ที่เป็นโรคความดันโลหิตสูง 121 คน เมื่อแบ่งกลุ่มตาม genotype พบมี CC genotype 21 คน คิดเป็น 17.4% TC genotype 58 คน คิดเป็น 47.9% และ TT genotype 42 คน คิดเป็น 34.7% เมื่อแบ่งกลุ่มตาม allele พบมี C allele 100 allele และ T allele 142 allele

กลุ่มผู้ที่ไม่เป็นโรคความดันโลหิตสูง 49 คน พบ *CC* genotype 7 คน คิดเป็น 14.3% *TC* genotype 21 คน คิดเป็น 42.9% และ *TT* genotype 21 คน คิดเป็น 42.9% ขณะที่ C allele 35 allele และ T allele 63 allele

เมื่อนำผลดังกล่าวมาวิเคราะห์ทางสถิติพบว่า ในประชากรทั้ง 2 กลุ่มมี genotype และ allele ที่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ แสดงข้อมูลตามตารางที่ 20 และตารางที่ 21

กลุ่มประชากร	ลักษณะของพันธุกรรม (genotype)			รวม	P-value
	<i>CC</i>	<i>TC</i>	<i>TT</i>		
ผู้ที่เป็นโรค ความดันโลหิตสูง	21 คน 17.4%	58 คน 47.9%	42 คน 34.7%	121 คน 100.0%	0.60
ผู้ที่ไม่เป็นโรค ความดันโลหิตสูง	7 คน 14.3%	21 คน 42.9%	21 คน 42.9%	49 คน 100.0%	
รวม	28 คน 16.5%	79 คน 46.5%	63 คน 37.1%	170 คน 100.0%	

ตารางที่ 20 แสดงลักษณะทางพันธุกรรมแบบ genotype ของ *ER α* polymorphism ตำแหน่ง *c.454-397T>C* ในกลุ่มประชากร แบ่งกลุ่มตามการเป็นโรคความดันโลหิตสูง

กลุ่มประชากร	ลักษณะของพันธุกรรม		รวม	OR = 1.27 P-value = 0.40
	C allele	T allele		
ผู้ที่เป็นโรค ความดันโลหิตสูง	100	142	242	
ผู้ที่ไม่เป็นโรค ความดันโลหิตสูง	35	63	98	

ตารางที่ 21 แสดงลักษณะทางพันธุกรรมแบบ allele ของ *ER α* polymorphism ตำแหน่ง *c.454-397T>C* ในกลุ่มประชากร แบ่งกลุ่มตามการเป็นโรคความดันโลหิตสูง

3. polymorphism ของ ER α c.454-397 T>C กับโรคไขมันในเลือดสูง

จากข้อมูลพบว่าในประชากรที่ศึกษา 168 คน มีข้อมูลที่บ่งชี้ว่าเป็นหรือไม่เป็นโรคไขมันในเลือดสูงพบว่า เป็นโรคไขมันในเลือดสูง 142 คน และไม่เป็นโรคความดันโลหิตสูง 26 คน

ในกลุ่มผู้ที่เป็นโรคไขมันในเลือดสูง 142 คน เมื่อแบ่งกลุ่มตาม genotype พบมี CC genotype 24 คน คิดเป็น 16.9% TC genotype 69 คน คิดเป็น 48.6% และ TT genotype 49 คน คิดเป็น 34.5% เมื่อแบ่งกลุ่มตาม allele พบมี C allele 117 allele และ T allele 167 allele

กลุ่มผู้ที่ไม่เป็นโรคไขมันในเลือดสูง 26 คน พบ CC genotype 4 คน คิดเป็น 15.4% TC genotype 10 คน คิดเป็น 38.5% และ TT genotype 12 คน คิดเป็น 46.2% ขณะที่ C allele 18 allele และ T allele 34 allele

เมื่อนำผลดังกล่าวมาวิเคราะห์ทางสถิติพบว่า ในประชากรทั้ง 2 กลุ่มมี genotype และ allele ที่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ แสดงข้อมูลตามตารางที่ 22 และตารางที่ 23

กลุ่มประชากร	ลักษณะของพันธุกรรม (genotype)			รวม	P-value
	CC	TC	TT		
ผู้ที่เป็นโรคไขมันในเลือดสูง	24 คน	69 คน	49 คน	142 คน	0.51
	16.9%	48.6%	34.5%	100.0%	
ผู้ที่ไม่เป็นโรคไขมันในเลือดสูง	4 คน	10 คน	12 คน	26 คน	
	15.4%	38.5%	46.2%	100.0%	
รวม	28 คน	79 คน	61 คน	168 คน	
	16.7%	47.0%	36.3%	100.0%	

ตารางที่ 22 แสดงลักษณะทางพันธุกรรมแบบ genotype ของ ER α polymorphism ตำแหน่ง c.454-397T>C ในกลุ่มประชากร แบ่งกลุ่มตามการเป็นโรคไขมันในเลือดสูง

กลุ่มประชากร	ลักษณะของพันธุกรรม		รวม	
	C allele	T allele		
ผู้ที่เป็โรค ไขมันในเลือดสูง	117	167	284	OR = 1.32 <i>P-value</i> = 0.46
ผู้ที่ไม่เป็นโรค ความดันโลหิตสูง	18	34	52	

ตารางที่ 23 แสดงลักษณะทางพันธุกรรมแบบ allele ของ ER α polymorphism ตำแหน่ง *c.454-397T>C* ในกลุ่มประชากร แบ่งกลุ่มตามการเป็นโรคไขมันในเลือดสูง

ประชากรที่นำมาศึกษามีประชากรที่จัดว่ามีระดับไขมัน HDL-C ต่ำคือ น้อยกว่า 40 มิลลิกรัม/เดซิลิตรอยู่ 62 คน มีระดับไขมัน HDL-C มากกว่าหรือเท่ากับ 40 มิลลิกรัม/เดซิลิตร 108 คน ในกลุ่ม HDL-C น้อยกว่า 40 มิลลิกรัม/เดซิลิตร มี CC genotype 10 คน (16.1%) TC genotype 37 คน (59.7%) TT genotype 15 คน (24.2%) เมื่อดูตาม allele พบว่ามี C allele 57 allele และ T allele 67 allele ในกลุ่ม HDL-C มากกว่าหรือเท่ากับ 40 มิลลิกรัม/เดซิลิตรมี CC genotype 18 คน (16.7%) TC genotype 42 คน (38.9%) และ TT genotype 48 คน (44.4%) เมื่อดูตาม allele พบว่ามี C allele 78 allele ขณะที่ T allele 138 allele

เมื่อนำข้อมูลไปวิเคราะห์ทางสถิติพบว่า การกระจายตัวของ ER α polymorphism ตำแหน่ง *c.454-397T>C* ในลักษณะ genotype มีความแตกต่างกันในระหว่างกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญ (แสดงในตารางที่ 24) เมื่อวิเคราะห์เป็นกลุ่มย่อยพบว่าในกลุ่มที่มี HDL-C น้อยกว่า 40 มิลลิกรัม/เดซิลิตร พบ TC genotype มากกว่ากลุ่มที่มี HCL-C มากกว่าหรือเท่ากับ 40 มิลลิกรัม/เดซิลิตรเมื่อเทียบกับ TT genotype อย่างมีนัยสำคัญ (OR 2.82, 95% CI: 1.36-5.84, *P-value* < 0.01) ขณะที่ไม่พบความแตกต่างระหว่าง CC genotype กับ TC genotype และ CC genotype กับ TT genotype ในประชากรทั้ง 2 กลุ่มอย่างมีนัยสำคัญ (*P-value* = 0.42 และ *P-value* = 0.36 ตามลำดับ) แสดงผลตามตารางที่ 25-ตารางที่

นอกจากนี้ยังพบว่าประชากรทั้ง 2 กลุ่มยังพบมี C allele และ T allele ของ ER α polymorphism ตำแหน่ง *c.454-397T>C* ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญอีกด้วย (*P-value* = 0.09) แสดงผลตามตารางที่ 28

กลุ่มประชากร	ลักษณะของพันธุกรรม (genotype)			รวม	<i>P-value</i>
	<i>CC</i>	<i>TC</i>	<i>TT</i>		
ผู้ที่ HDL-C < 40 mg/dl	10 คน	37 คน	15 คน	62 คน	0.02
	16.1 %	59.7%	24.2%	100.0%	
ผู้ที่ HDL-C ≥ 40 mg/dl	18 คน	42 คน	48 คน	108 คน	
	16.7 %	38.9%	44.4%	100.0%	
รวม	28 คน	79 คน	63 คน	170 คน	
	16.5%	46.5%	37.1%	100.0%	

ตารางที่ 24 แสดงลักษณะทางพันธุกรรมแบบ genotype ของ ER α polymorphism ตำแหน่ง *c.454-397T>C* ในกลุ่มประชากร แบ่งกลุ่มตามระดับของ HDL

กลุ่มประชากร	ลักษณะของพันธุกรรม (genotype)		รวม	
	<i>CC</i>	<i>TC</i>		
ผู้ที่ HDL-C < 40 mg/dl	10 คน	37 คน	47 คน	OR = 0.63 <i>P-value</i> = 0.42
	21.3%	78.7%	100%	
ผู้ที่ HDL-C ≥ 40 mg/dl	18 คน	42 คน	60 คน	
	30.0%	70.0%	100%	

ตารางที่ 25 แสดง polymorphism ของ ER α ตำแหน่ง *c.454-397T>C* ลักษณะ *CC* genotype และ *TC* genotype ในกลุ่มประชากร แบ่งกลุ่มตามระดับของ HDL

กลุ่มประชากร	ลักษณะของพันธุกรรม (genotype)		รวม	
	<i>CC</i>	<i>TT</i>		
ผู้ที่ HDL-C	10 คน	15 คน	25 คน	OR = 1.78 <i>P-value</i> = 0.36
< 40 mg/dl	40.0%	60.0%	100%	
ผู้ที่ HDL-C	18 คน	48 คน	66 คน	
≥ 40 mg/dl	27.3%	72.7%	100%	

ตารางที่ 26 แสดง polymorphism ของ ER α ตำแหน่ง *c.454-397T>C* ลักษณะ *CC* genotype และ *TT* genotype ในกลุ่มประชากร แบ่งกลุ่มตามระดับของ HDL

กลุ่มประชากร	ลักษณะของพันธุกรรม (genotype)		รวม	
	<i>TC</i>	<i>TT</i>		
ผู้ที่ HDL-C	37 คน	15 คน	52 คน	OR = 2.82 <i>P-value</i> < 0.01
< 40 mg/dl	71.2%	28.8%	100%	
ผู้ที่ HDL-C	42 คน	48 คน	90 คน	
≥ 40 mg/dl	46.7%	53.3%	100%	

ตารางที่ 27 แสดง polymorphism ของ ER α ตำแหน่ง *c.454-397T>C* ลักษณะ *TC* genotype และ *TC* genotype ในกลุ่มประชากร แบ่งกลุ่มตามระดับของ HDL

กลุ่มประชากร	ลักษณะของพันธุกรรม		รวม	
	C allele	T allele		
ผู้ที่ HDL-C < 40 mg/dl	57	67	124	OR = 0.66 P-value = 0.09
ผู้ที่ HDL-C ≥ 40 mg/dl	78	138	216	

ตารางที่ 28 แสดงลักษณะทางพันธุกรรมแบบ allele ของ ER α polymorphism ตำแหน่ง *c.454-397T>C* ในกลุ่มประชากร โดยแบ่งกลุ่มตามระดับของ HDL

4. polymorphism ของ ER α *c.454-397 T>C* กับภาวะอ้วน

จากข้อมูลพบว่าในประชากรที่ศึกษา 167 คน พบว่ามีภาวะอ้วน คือ BMI มากกว่าหรือเท่ากับ 25 กิโลกรัม/เมตร² 84 คน BMI น้อยกว่า 25 กิโลกรัม/เมตร² 83 คน

ในกลุ่มผู้ที่ BMI มากกว่าหรือเท่ากับ 25 กิโลกรัม/เมตร² 84 คน เมื่อแบ่งกลุ่มตาม genotype พบมี *CC* genotype 10 คน คิดเป็น 11.9% *TC* genotype 40 คน คิดเป็น 47.6% และ *TT* genotype 34 คน คิดเป็น 40.5% เมื่อแบ่งกลุ่มตาม allele พบมี C allele 60 allele และ T allele 108 allele

กลุ่มผู้ BMI น้อยกว่า 25 กิโลกรัม/เมตร² 83 คน พบ *CC* genotype 16 คน คิดเป็น 19.3% *TC* genotype 38 คน คิดเป็น 45.8% และ *TT* genotype 29 คน คิดเป็น 34.9% ขณะที่ C allele 70 allele และ T allele 96 allele

เมื่อผลดังกล่าวมาวิเคราะห์ทางสถิติพบว่า ในประชากรทั้ง 2 กลุ่มมี genotype และ allele ที่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (*P-value* = 0.41 และ *P-value* = 0.33 ตามลำดับ) แสดงข้อมูลตาม ตารางที่ 29 และตารางที่ 30

กลุ่มประชากร	ลักษณะของพันธุกรรม (genotype)			รวม	P-value
	CC	TC	TT		
BMI มากกว่าหรือเท่ากับ 25 kg/m ²	10 คน	40 คน	34 คน	84 คน	0.25
	11.9%	47.6%	40.5%	100.0%	
BMI น้อยกว่า 25 kg/m ²	16 คน	38 คน	29 คน	83 คน	
	19.3%	45.8%	34.9%	100.0%	
รวม	26 คน	78 คน	63 คน	167 คน	
	15.6%	46.7%	37.7%	100.0%	

ตารางที่ 29 แสดงลักษณะทางพันธุกรรมแบบ genotype ของ ER α polymorphism ตำแหน่ง c.454-397T>C ในกลุ่มประชากร แบ่งกลุ่มตาม BMI

กลุ่มประชากร	ลักษณะของพันธุกรรม		รวม	
	C allele	T allele		
BMI มากกว่าหรือเท่ากับ 25 kg/m ²	86	140	226	OR = 0.81
BMI น้อยกว่า 25 kg/m ²	49	65	114	P-value = 0.45

ตารางที่ 30 แสดงลักษณะทางพันธุกรรมแบบ allele ของ ER α polymorphism ตำแหน่ง c.454-397T>C ในกลุ่มประชากร แบ่งกลุ่มตาม BMI

บทที่ 5

อภิปรายผลและข้อเสนอแนะ

การศึกษานี้ทำขึ้นเพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดความหลากหลายทางพันธุกรรม (polymorphism) ของ ER α กับโรคหลอดเลือดหัวใจตีบในคนไทย โดยทำการศึกษาในผู้ชายที่ได้รับการสวนหลอดเลือดหัวใจจำนวน 170 คน แบ่งเป็นผู้ที่มีหลอดเลือดโคโรนารีตีบมากกว่า 50 % อย่างน้อย 1 เส้น 85 คนและผู้ที่มีหลอดเลือดโคโรนารีตีบน้อยกว่า 50% 85 คน เมื่อนำตัวอย่างเลือดมาวิเคราะห์ด้านพันธุกรรมของ ER α ตำแหน่ง *c.454-397T>C* บน intron 1 ผลไม่พบความสัมพันธ์ของการเกิด polymorphism ของ ER α กับโรคหลอดเลือดหัวใจตีบทั้งวิเคราะห์แบบ genotype และ allele แม้วิเคราะห์โดย logistic regression ซึ่งปรับปัจจัยรบกวนคือ โรคความดันโลหิตสูง โรคไขมันในเลือดสูง และระดับไขมัน HDL-C ต่ำ ยังไม่พบความสัมพันธ์เช่นเดิม แต่เมื่อวิเคราะห์เป็นกลุ่มย่อยพบว่า polymorphism *TC* genotype มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดตีบมากกว่า *TT* genotype อย่างมีนัยสำคัญ (P -value = 0.04) ในกลุ่มที่มีโรคหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีตีบมากกว่า 50% จากการวิเคราะห์ไม่พบความสัมพันธ์ของการเกิด polymorphism ของ ER α กับความรุนแรงของโรคซึ่งดูจากจำนวนของหลอดเลือดโคโรนารีที่ตีบและเปอร์เซ็นต์การตีบของหลอดเลือด ในด้านความสัมพันธ์ของ polymorphism ของ ER α ตำแหน่ง *c.454-397T>C* กับปัจจัยอื่นๆ พบว่า มีความสัมพันธ์ของ polymorphism กับกลุ่มที่มีระดับไขมัน HDL-C ต่ำอย่างมีนัยสำคัญ โดยเฉพาะอย่างยิ่งใน *TC* genotype เมื่อเทียบกับ *TT* genotype ขณะที่ไม่พบความสัมพันธ์กับปัจจัยอื่นๆ เช่น โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง โรคไขมันในเลือดสูงและภาวะอ้วน

ผลการศึกษานี้สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Schuit และคณะ [33] ซึ่งแม้พบความสัมพันธ์ของกล้ามเนื้อหัวใจตายและโรคหลอดเลือดหัวใจตีบกับ polymorphism ของ ER α *c.454-397T>C* และ *c.454-351A>G* ในรูปของ haplotype พบว่า haplotype T-A พบมีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทั้งในกลุ่มที่เป็น heterozygous และ heterozygous carrier แต่พบความสัมพันธ์ดังกล่าวพบเฉพาะในหญิงวัยหมดประจำเดือน ไม่พบในกลุ่มผู้ชาย ส่วนการศึกษาในประเทศตุรกีโดย Karadag และคณะ [35] ศึกษาความสัมพันธ์ของ ER α polymorphism ตำแหน่ง *c.454-397T>C* ในผู้ป่วยที่ทำการสวน

หลอดเลือดหัวใจ ไม่พบมีความสัมพันธ์ของ polymorphism กับการที่พบหลอดเลือดหัวใจตีบมากกว่า 50 % อย่างมีนัยสำคัญ เช่นเดียวกับการศึกษาในประเทศญี่ปุ่น โดย Matsubara และคณะ [38] ซึ่งไม่พบความสัมพันธ์ของ polymorphism ของ ER α ตำแหน่ง *c.454-397T>C* และ *c.454-351A>G* กับโรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย นอกจากนี้ผลการศึกษา meta-analysis ของ Lluís-Ganella และคณะ [41] ซึ่งรวบรวมผู้เข้าร่วมการศึกษามากถึง 32,783 คน ผลการศึกษาไม่พบความสัมพันธ์ของ polymorphism ของ ER α ตำแหน่ง *c.454-397T>C* กับการเกิดโรคหลอดเลือดโคโรนารีเช่นกัน

ผลของการศึกษาในการศึกษานี้แตกต่างจากการศึกษาขนาดใหญ่ของ Shearman และคณะ [32] ซึ่งมีผู้เข้าร่วมการศึกษา 1,739 คน พบว่า CC genotype ของ ER α polymorphism ตำแหน่ง *c.454-397T>C* มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดที่สำคัญ (major atherosclerotic CVD) (OR = 2.0, *P-value* = 0.004) และ AMI อย่างมีนัยสำคัญ (OR = 3.0, *P-value* < 0.001) โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่มผู้ชาย Lethtimaki และคณะ [34] ได้ศึกษาความสัมพันธ์ของการเกิด polymorphism ของ ER α ตำแหน่ง *c.454-397T>C* กับการเกิดหลอดเลือดแข็งตัวในผู้ชายที่เสียชีวิตกะทันหัน ผลการศึกษาพบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่มที่อายุมากกว่า 53 ปี เช่นเดียวกับการศึกษาในประเทศจีน โดย Xu และคณะ [37] ที่พบความสัมพันธ์ของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจและความรุนแรงของโรคกับ polymorphism ตำแหน่ง *c.454-397T>C*

นอกจากจะไม่พบความสัมพันธ์ของ polymorphism กับการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบแล้ว เมื่อวิเคราะห์เฉพาะในกลุ่มที่มีหลอดเลือดหัวใจตีบ พบว่าความรุนแรงของโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ ซึ่งประเมินจากจำนวนหลอดเลือดโคโรนารีตีบและเปอร์เซ็นต์การตีบ ไม่สัมพันธ์กับการเกิด polymorphism ของ ER α *c.454-397T>C* อีกด้วย ซึ่งแตกต่างจากผลการศึกษาของ Xu และคณะ [37] และ Almeida และคณะ [36] เมื่อทำการวิเคราะห์กลุ่มย่อยพบความสัมพันธ์ของ TC genotype กับโรคหลอดเลือดหัวใจตีบอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับ TT genotype (OR = 2.12, *P-value* = 0.04) ผลการศึกษานี้ไม่สามารถหาคำอธิบายตามทฤษฎีได้ และจากการทบทวนวรรณกรรมไม่พบมีรายงานผลการศึกษาเช่นนี้มาก่อน

ในการศึกษานี้ได้พยายามปรับกระบวนการวิจัย เพื่อให้ได้การวินิจฉัยโรคหลอดเลือดหัวใจตีบที่ถูกต้องมากขึ้นกว่าการศึกษาก่อนๆ ซึ่งในบางการศึกษากการวินิจฉัยโรคได้จากการทบทวนแฟ้มประวัติผู้ป่วย หรือได้จากการซักประวัติผู้ป่วยเท่านั้น ในการศึกษานี้ผู้เข้าร่วมการศึกษาก็ได้รับการสวนหลอดเลือดหัวใจทุกราย หากผู้ป่วยสวนหลอดเลือดหัวใจพบการตีบของหลอดเลือดมากกว่า 50

% ซึ่งเป็นการตีบที่มีผลต่อการไหลเวียนของเลือดที่ไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจจะจัดอยู่ในกลุ่มผู้ที่มีหลอดเลือดหัวใจตีบ การสวนหลอดเลือดหัวใจนี้ นอกจากจะทำให้การวินิจฉัยโรคหลอดเลือดหัวใจตีบถูกต้องมากขึ้น และยังทำให้การวินิจฉัยกลุ่มควบคุมถูกต้องมากขึ้นเช่นกัน

เปอร์เซ็นต์การตีบของหลอดเลือดหัวใจถูกประเมิน โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านหัวใจ ไม่ได้วัดและคำนวณโดยคอมพิวเตอร์ ดังนั้นการประเมินเปอร์เซ็นต์การตีบของหลอดเลือดอาจไม่แม่นยำนัก การตีบของหลอดเลือดโคโรนารีที่ใกล้เคียง 50% อาจทำให้เกิดความผิดพลาดในการจัดกลุ่มผู้ป่วย ซึ่งจะส่งผลกระทบต่อวิเคราะห์ข้อมูลต่อไป แต่เมื่อพิจารณาผลการศึกษพบว่า ในกลุ่มที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นหลอดเลือดหัวใจตีบมีค่ามัธยฐานของเปอร์เซ็นต์การตีบคือ 95% ผู้ป่วยประมาณ 95% ในกลุ่มนี้ มีเปอร์เซ็นต์การตีบของหลอดเลือดมากกว่า 80% ส่วนในกลุ่มควบคุมพบค่ามัธยฐานของเปอร์เซ็นต์การตีบคือ 0% และประมาณ 90% ของผู้ป่วยกลุ่มนี้มีเปอร์เซ็นต์ของหลอดเลือดที่ตีบน้อยกว่า 20% จากข้อมูลนี้แสดงให้เห็นว่า การให้การวินิจฉัยและการจัดกลุ่มผู้ป่วยน่าจะมีความถูกต้อง แม้การจะไม่ได้รับการประเมินเปอร์เซ็นต์การตีบของหลอดเลือดอย่างแม่นยำด้วยคอมพิวเตอร์ เมื่อทำการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของ polymorphism ของ $ER\alpha$ c.454-397T>C ในกลุ่มควบคุมที่มีหลอดเลือดหัวใจตีบน้อยกว่า 10 % กับกลุ่มหลอดเลือดหัวใจตีบ ผลการวิเคราะห์ไม่แตกต่างจากเดิมคือไม่พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทั้งการวิเคราะห์ในรูปของ genotype และ allele (P -value = 0.17 และ P -value = 0.31 ตามลำดับ)

การที่ไม่พบความสัมพันธ์ของ polymorphism ของ $ER\alpha$ c.454-397T>C ในการศึกษานี้อาจเนื่องมาจากข้อมูลพื้นฐานของประชากรในกลุ่มหลอดเลือดหัวใจตีบ (case) มีปัจจัยบางประการที่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม (control) อย่างมีนัยสำคัญ ได้แก่ พบมีโรคความดันโลหิตสูงและโรคไขมันในเลือดสูงมากกว่า และระดับไขมัน HDL-C ต่ำกว่า ซึ่งเป็นที่ทราบดีว่าทั้งสามปัจจัยนี้เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ด้วยเหตุนี้จึงอาจทำให้ไม่เห็นความแตกต่างในประชากรทั้ง 2 กลุ่ม อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้ให้การวินิจฉัยว่าเป็นโรคความดันโลหิตสูงและโรคไขมันในเลือดสูง จากประวัติของผู้ป่วยและยาที่ผู้ป่วยรับประทาน ซึ่งยาที่ใช้ในการรักษาโรคหัวใจและหลอดเลือดส่วนใหญ่มีประสิทธิภาพในการลดความดันโลหิตร่วมด้วย ในผู้ป่วยบางรายจึงไม่สามารถทราบว่าผู้ป่วยรับประทานยาด้วยข้อบ่งชี้ใด อาจทำให้มีการวินิจฉัยว่าเป็นโรคความดันโลหิตสูงและโรคไขมันในเลือดสูงมากเกินไปจริง ส่วนระดับของ HDL-C ของกลุ่มหลอดเลือดหัวใจตีบที่ต่ำกว่ากลุ่มควบคุม น่าจะมีระดับต่ำกว่าจริงเนื่องจากพบมีการใช้ยาที่มีผลรบกวนทำให้ต่อระดับของ HDL-C คือ ยาลด

ไขมันกลุ่ม statin ซึ่งจะมีผลทำให้ระดับของ HDL-C เพิ่มขึ้น พบการใช้ยาในกลุ่มนี้ในกลุ่มหลอดเลือดหัวใจตีบประมาณ 85% ซึ่งมากกว่ากลุ่มควบคุมซึ่งมีการใช้ยานี้ประมาณ 45% ซึ่งมีความแตกต่างของการใช้ยาในทั้ง 2 กลุ่มอย่างมีนัยสำคัญ ($P\text{-value} < 0.001$)

นอกจากนี้ การคำนวณประชากรที่เข้าร่วมการศึกษา คำนวณมาจากการพบ polymorphism ของ ER α c.454-397T>C ในประชากรปกติ ในประเทศไทยยังไม่มีข้อมูลการศึกษาด้านนี้ จึงได้คำนวณโดยใช้ข้อมูลของประเทศในเอเชีย คือประเทศญี่ปุ่นซึ่งพบประมาณ 20% จากการพิจารณาผลการศึกษพบว่าในการศึกษานี้กลุ่มควบคุมมี polymorphism ของ ER α c.454-397T>C เพียงแค่ 16% เมื่อนำมาคำนวณแล้วพบว่าต้องการประชากรเข้าร่วมการศึกษาประมาณ 100 คนต่อกลุ่ม ซึ่งการศึกษานี้ผู้เข้าร่วมประชากรเพียง 85 คนต่อกลุ่ม ด้วยเหตุนี้จึงทำให้ไม่พบความสัมพันธ์ที่ต้องการศึกษา

เมื่อทำการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของ polymorphism ของ ER α c.454-397T>C กับโรคอื่นๆได้แก่ โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง โรคไขมันในเลือดสูง ภาวะอ้วน ไม่พบความสัมพันธ์กับการเกิด polymorphism เช่นกัน ซึ่งผลการศึกษาในโรคต่างๆเหล่านี้กับ polymorphism ของ ER α ในปัจจุบันยังไม่ได้ข้อสรุปชัดเจน แต่เนื่องจากการศึกษานี้ไม่ได้จัดทำขึ้นเพื่อหาความสัมพันธ์ของโรคเหล่านี้เป็นหลัก จึงยังไม่สามารถให้ข้อสรุปได้

อย่างไรก็ตามจากการวิเคราะห์พบมีความสัมพันธ์ของ polymorphism ของ ER α c.454-397T>C กับกลุ่มที่มีระดับไขมัน HDL-C ต่ำ (น้อยกว่า 40 มิลลิกรัม/เดซิลิตร) อย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งจากการวิเคราะห์ในกลุ่มย่อยพบว่า TC genotype มีความเสี่ยงต่อการมีระดับไขมัน HDL-C ต่ำ มากกว่า TT genotype ถึง 2.82 เท่า ($P\text{-value} < 0.01$) ซึ่งไม่สามารถหาคำอธิบายทางทฤษฎีได้ หากมีการคำนวณประชากรที่ใช้ในการศึกษาที่เหมาะสม อาจให้ผลการศึกษาที่ชัดเจนขึ้น การที่พบความสัมพันธ์นี้อาจทำให้ต้องระมัดระวังในการอธิบายความสัมพันธ์ระหว่าง polymorphism ของ ER α ตำแหน่ง c.454-397T>C TC genotype กับโรคหลอดเลือดหัวใจตีบว่า ความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบที่เพิ่มขึ้นเกิดจาก TC genotype ซึ่งก่อให้เกิดผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดโดยตรง หรือเกิดจากการที่ polymorphism ของ ER α ลักษณะ TC genotype ทำให้มีระดับไขมัน HDL-C ต่ำแล้วจึงก่อให้เกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบตามมา ผลการศึกษาพบว่าประชากรของกลุ่มที่ HDL-C ต่ำ ประมาณ 60% จัดอยู่ในกลุ่มหลอดเลือดหัวใจตีบ

เนื่องด้วยเป็นการศึกษาทางด้านพันธุกรรม ดังนั้นผลการศึกษาก็อาจมีความแตกต่างกันระหว่างชนชาติ พบว่าการศึกษาส่วนใหญ่ประชากรหลักที่เข้าร่วมการศึกษาคือชาวตะวันตก

การศึกษาในประเทศแถบเอเชียยังมีน้อยและผลการศึกษายังมีความขัดแย้งกัน ในการศึกษาี้แม้ไม่พบความสัมพันธ์ของ polymorphism ของ ER α ตำแหน่ง c.454-397T>C กับโรคหลอดเลือดหัวใจตีบและโรคอื่นๆ ได้แก่ โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง โรคไขมันในเลือดสูง และภาวะอ้วน แต่การพบความสัมพันธ์ของ TC genotype กับโรคหลอดเลือดหัวใจตีบอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับ TT genotype แม้ว่าจะไม่สามารถจะหาคำอธิบายทางทฤษฎีได้ แต่แสดงให้เห็นแนวโน้มว่าการเกิด polymorphism อาจมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบจากการที่มีผลต่อหัวใจและหลอดเลือดโดยตรงและโดยอ้อม นอกจากนี้การที่พบความสัมพันธ์ของ TC genotype กับการมีระดับไขมัน HDL-C ต่ำเป็นข้อมูลที่น่าสนใจเช่นกัน ในอนาคตหากมีการศึกษาที่ได้ปรับปรุงข้อบกพร่องดังที่กล่าวไปจะช่วยให้ได้ข้อสรุปในด้านความสัมพันธ์ที่ชัดเจนขึ้นกว่าเดิม

รายการอ้างอิง

- [1] Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. **Lancet** 2006;367:1747-57.
- [2] Division of International Health BoHPaP, Office of the Permanent Secretary, and Ministry of Public Health Thailand Health Profile, 1997–1998. Division of International Health, Bureau of Health Policy and Planning, Office of the Permanent Secretary, and Ministry of Public Health Thailand Health Profile, 1997–1998. 2000.
- [3] Chompook P, Sa Jd, Hanvoravongchai P, Lertiendumrong J, Putthasri W. Health System and Pandemic Preparedness: Thailand. 2009; Available from: http://www.asiaflucap.org/admin/editor_files/downloads/Thailand__RSA_Report_June_2009_Noname.pdf.
- [4] Chrysant SG. Stopping the cardiovascular disease continuum: Focus on prevention. **World J Cardiol** 2010;2:43-9.
- [5] Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. **J Clin Endocrinol Metab** 2004;89:2595-600.
- [6] Lloyd-Jones DM, Nam BH, D'Agostino RB, Sr., Levy D, Murabito JM, Wang TJ, et al. Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults: a prospective study of parents and offspring. **JAMA** 2004;291:2204-11.
- [7] Murabito JM, Pencina MJ, Nam BH, D'Agostino RB, Sr., Wang TJ, Lloyd-Jones D, et al. Sibling cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults. **JAMA** 2005;294:3117-23.
- [8] Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. **Circulation** 2009;120:1640-5.
- [9] Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S, Jr., Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for

- healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. **Circulation** 1999;100:1481-92.
- [10] De Backer G, De Bacquer D. Lifetime-risk prediction: a complicated business. **Lancet** 1999;353:82-3.
- [11] Barrett-Connor E. Sex differences in coronary heart disease. Why are women so superior? The 1995 Ancel Keys Lecture. **Circulation** 1997;95:252-64.
- [12] Arnlov J, Pencina MJ, Amin S, Nam BH, Benjamin EJ, Murabito JM, et al. Endogenous sex hormones and cardiovascular disease incidence in men. **Ann Intern Med** 2006;145:176-84.
- [13] Barrett-Connor E, Khaw KT. Endogenous sex hormones and cardiovascular disease in men. A prospective population-based study. **Circulation** 1988;78:539-45.
- [14] Yarnell JW, Beswick AD, Sweetnam PM, Riad-Fahmy D. Endogenous sex hormones and ischemic heart disease in men. The Caerphilly prospective study. **Arterioscler Thromb** 1993;13:517-20.
- [15] Mendelsohn ME. Protective effects of estrogen on the cardiovascular system. **Am J Cardiol** 2002;89:12E-7E; discussion 7E-8E.
- [16] Miller VM, Duckles SP. Vascular actions of estrogens: functional implications. **Pharmacol Rev** 2008;60:210-41.
- [17] Simpson ER, Clyne C, Rubin G, Boon WC, Robertson K, Britt K, et al. Aromatase--a brief overview. **Annu Rev Physiol** 2002;64:93-127.
- [18] Harada N, Sasano H, Murakami H, Ohkuma T, Nagura H, Takagi Y. Localized expression of aromatase in human vascular tissues. **Circ Res** 1999;84:1285-91.
- [19] Mendelsohn ME, Rosano GM. Hormonal regulation of normal vascular tone in males. **Circ Res** 2003;93:1142-5.
- [20] Herynk MH, Fuqua SA. Estrogen receptor mutations in human disease. **Endocr Rev** 2004;25:869-98.
- [21] Haas E, Meyer MR, Schurr U, Bhattacharya I, Minotti R, Nguyen HH, et al. Differential effects of 17beta-estradiol on function and expression of estrogen receptor alpha, estrogen receptor beta, and GPR30 in arteries and veins of patients with atherosclerosis. **Hypertension** 2007;49:1358-63.

- [22] Toran-Allerand CD, Guan X, MacLusky NJ, Horvath TL, Diano S, Singh M, et al. ER-X: a novel, plasma membrane-associated, putative estrogen receptor that is regulated during development and after ischemic brain injury. **J Neurosci** 2002;22:8391-401.
- [23] Meyer MR, Haas E, Barton M. Gender differences of cardiovascular disease: new perspectives for estrogen receptor signaling. **Hypertension** 2006;47:1019-26.
- [24] Orshal JM, Khalil RA. Gender, sex hormones, and vascular tone. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol** 2004;286:R233-49.
- [25] Shaw LJ, Bairey Merz CN, Pepine CJ, Reis SE, Bittner V, Kelsey SF, et al. Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study: Part I: gender differences in traditional and novel risk factors, symptom evaluation, and gender-optimized diagnostic strategies. **J Am Coll Cardiol** 2006;47:S4-S20.
- [26] Bairey Merz CN, Johnson BD, Sharaf BL, Bittner V, Berga SL, Braunstein GD, et al. Hypoestrogenemia of hypothalamic origin and coronary artery disease in premenopausal women: a report from the NHLBI-sponsored WISE study. **J Am Coll Cardiol** 2003;41:413-9.
- [27] Adams MR, Kaplan JR, Manuck SB, Koritnik DR, Parks JS, Wolfe MS, et al. Inhibition of coronary artery atherosclerosis by 17-beta estradiol in ovariectomized monkeys. Lack of an effect of added progesterone. **Arteriosclerosis** 1990;10:1051-7.
- [28] Rivera CM, Grossardt BR, Rhodes DJ, Brown RD, Jr., Roger VL, Melton LJ, 3rd, et al. Increased cardiovascular mortality after early bilateral oophorectomy. **Menopause** 2009;16:15-23.
- [29] Sudhir K, Chou TM, Chatterjee K, Smith EP, Williams TC, Kane JP, et al. Premature coronary artery disease associated with a disruptive mutation in the estrogen receptor gene in a man. **Circulation** 1997;96:3774-7.
- [30] Figtree GA, Noonan JE, Bhindi R, Collins P. Estrogen receptor polymorphisms: significance to human physiology, disease and therapy. **Recent Pat DNA Gene Seq** 2009;3:164-71.
- [31] Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. **N Engl J Med** 1999;340:1801-11.

- [32] Shearman AM, Cupples LA, Demissie S, Peter I, Schmid CH, Karas RH, et al. Association between estrogen receptor alpha gene variation and cardiovascular disease. **JAMA** 2003;290:2263-70.
- [33] Schuit SC, Oei HH, Witteman JC, Geurts van Kessel CH, van Meurs JB, Nijhuis RL, et al. Estrogen receptor alpha gene polymorphisms and risk of myocardial infarction. **JAMA** 2004;291:2969-77.
- [34] Lehtimäki T, Kunnas TA, Mattila KM, Perola M, Penttilä A, Koivula T, et al. Coronary artery wall atherosclerosis in relation to the estrogen receptor 1 gene polymorphism: an autopsy study. **J Mol Med** 2002;80:176-80.
- [35] Karadag B, Guven M, Hacioglu Y, Oz E, Batar B, Domanic N, et al. Relationship between two estrogen receptor-alpha gene polymorphisms and angiographic coronary artery disease. **Anadolu Kardiyol Derg** 2009;9:267-72.
- [36] Almeida S, Hutz MH. Estrogen receptor 1 gene polymorphisms and coronary artery disease in the Brazilian population. **Braz J Med Biol Res** 2006;39:447-54.
- [37] Xu H, Hou X, Wang N, Hui B, Jin J, Yun S, et al. Gender-specific effect of estrogen receptor-1 gene polymorphisms in coronary artery disease and its angiographic severity in Chinese population. **Clin Chim Acta** 2008;395:130-3.
- [38] Matsubara Y, Murata M, Kawano K, Zama T, Aoki N, Yoshino H, et al. Genotype distribution of estrogen receptor polymorphisms in men and postmenopausal women from healthy and coronary populations and its relation to serum lipid levels. **Arterioscler Thromb Vasc Biol** 1997;17:3006-12.
- [39] Alevizaki M, Saltiki K, Cimponeriu A, Kanakakis I, Xita N, Alevizaki CC, et al. Severity of cardiovascular disease in postmenopausal women: associations with common estrogen receptor alpha polymorphic variants. **Eur J Endocrinol** 2007;156:489-96.
- [40] Shearman AM, Cooper JA, Kotwinski PJ, Miller GJ, Humphries SE, Ardlie KG, et al. Estrogen receptor alpha gene variation is associated with risk of myocardial infarction in more than seven thousand men from five cohorts. **Circ Res** 2006;98:590-2.
- [41] Lluís-Ganella C, Lucas G, Subirana I, Escurriol V, Tomas M, Senti M, et al. Qualitative assessment of previous evidence and an updated meta-analysis confirms lack of

- association between the ESR1 rs2234693 (PvuII) variant and coronary heart disease in men and women. **Atherosclerosis** 2009;207:480-6.
- [42] Peter I, Shearman AM, Zucker DR, Schmid CH, Demissie S, Cupples LA, et al. Variation in estrogen-related genes and cross-sectional and longitudinal blood pressure in the Framingham Heart Study. **J Hypertens** 2005;23:2193-200.
- [43] Ellis JA, Infantino T, Harrap SB. Sex-dependent association of blood pressure with oestrogen receptor genes ERalpha and ERbeta. **J Hypertens** 2004;22:1127-31.
- [44] Klos KL, Boerwinkle E, Ferrell RE, Turner ST, Morrison AC. ESR1 polymorphism is associated with plasma lipid and apolipoprotein levels in Caucasians of the Rochester Family Heart Study. **J Lipid Res** 2008;49:1701-6.
- [45] Molvarec A, Nagy B, Kovacs M, Walentin S, Imreh E, Rigo J, Jr., et al. Lipid, haemostatic and inflammatory variables in relation to the estrogen receptor alpha (ESR1) PvuII and XbaI gene polymorphisms. **Clin Chim Acta** 2007;380:157-64.
- [46] Boroumand M, Ghaedi M, Mohammadtaghvaei N, Pourgholi L, Anvari MS, Davoodi G, et al. Lipid profile and inflammatory markers associated with estrogen receptor alpha PvuII and XbaI gene polymorphisms. **Transl Res** 2009;153:288-95.
- [47] Deng HW, Li J, Li JL, Dowd R, Davies KM, Johnson M, et al. Association of estrogen receptor-alpha genotypes with body mass index in normal healthy postmenopausal Caucasian women. **J Clin Endocrinol Metab** 2000;85:2748-51.
- [48] Goulart AC, Zee RY, Rexrode KM. Estrogen receptor 1 gene polymorphisms and decreased risk of obesity in women. **Metabolism** 2009;58:759-64.
- [49] Gallagher CJ, Langefeld CD, Gordon CJ, Campbell JK, Mychaleckyj JC, Bryer-Ash M, et al. Association of the estrogen receptor-alpha gene with the metabolic syndrome and its component traits in African-American families: the Insulin Resistance Atherosclerosis Family Study. **Diabetes** 2007;56:2135-41.
- [50] Huang Q, Wang TH, Lu WS, Mu PW, Yang YF, Liang WW, et al. Estrogen receptor alpha gene polymorphism associated with type 2 diabetes mellitus and the serum lipid concentration in Chinese women in Guangzhou. **Chin Med J (Engl)** 2006;119:1794-801.
- [51] Andersen TI, Heimdal KR, Skrede M, Tveit K, Berg K, Borresen AL. Oestrogen receptor (ESR) polymorphisms and breast cancer susceptibility. **Hum Genet** 1994;94:665-70.

- [52] Parl FF, Cavener DR, Dupont WD. Genomic DNA analysis of the estrogen receptor gene in breast cancer. **Breast Cancer Res Treat** 1989;14:57-64.
- [53] Ashton KA, Proietto A, Otton G, Symonds I, McEvoy M, Attia J, et al. Estrogen receptor polymorphisms and the risk of endometrial cancer. **BJOG** 2009;116:1053-61.
- [54] Colson NJ, Lea RA, Quinlan S, MacMillan J, Griffiths LR. The estrogen receptor 1 G594A polymorphism is associated with migraine susceptibility in two independent case/control groups. **Neurogenetics** 2004;5:129-33.
- [55] Kobayashi S, Inoue S, Hosoi T, Ouchi Y, Shiraki M, Orimo H. Association of bone mineral density with polymorphism of the estrogen receptor gene. **J Bone Miner Res** 1996;11:306-11.
- [56] Sano M, Inoue S, Hosoi T, Ouchi Y, Emi M, Shiraki M, et al. Association of estrogen receptor dinucleotide repeat polymorphism with osteoporosis. **Biochem Biophys Res Commun** 1995;217:378-83.
- [57] Deng HW, Li J, Li JL, Johnson M, Gong G, Davis KM, et al. Change of bone mass in postmenopausal Caucasian women with and without hormone replacement therapy is associated with vitamin D receptor and estrogen receptor genotypes. **Hum Genet** 1998;103:576-85.

ภาคผนวก

แบบบันทึกข้อมูล

Association between estrogen receptor α mutation and coronary heart disease in Thai male patients in King Chulalongkorn Memorial Hospital	
Case <input type="checkbox"/>	Control <input type="checkbox"/>
เลขที่ <input type="text"/>	
Date of visit <input type="text"/>	

1. ข้อมูลทั่วไป	สำหรับเจ้าหน้าที่
-----------------	-------------------

1. อายุ <input type="text"/> ปี	AGE <input type="text"/>
2. โรคประจำตัว	
1. <input type="checkbox"/> ไม่มี	
2. <input type="checkbox"/> มี ระบุ 2.1. <input type="checkbox"/> เบาหวาน	
2.2. <input type="checkbox"/> ความดันโลหิตสูง	
2.3. <input type="checkbox"/> ไขมันในเลือดสูง	
2.4. <input type="checkbox"/> อื่นๆ	DISEASE <input type="text"/>
3. ออกกำลังกาย <input type="text"/> นาที / อาทิตย์	EXER <input type="text"/>
4. ประวัติการสูบบุหรี่	
1. <input type="checkbox"/> ไม่สูบ 2. <input type="checkbox"/> ยังคงสูบ.....มวน/วัน นาน..... ปี	
3. <input type="checkbox"/> เคยสูบ มวน/ วัน นานปี เลิก..... ปี	SMOKE <input type="text"/>
5. ประวัติการดื่มสุรา	
1. <input type="checkbox"/> ไม่ดื่ม 2. <input type="checkbox"/> ยังดื่ม ปริมาณ..... นานปี	
3. <input type="checkbox"/> เคยดื่ม ปริมาณ..... นาน..... ปี เลิก.....ปี	ALC <input type="text"/>

6. ยาที่ใช้เป็นประจำ ขณะนี้

ยา	ขนาด(มก.)	ความถี่ (ครั้ง)	วันที่เริ่มยา
ฮอร์โมนเพศชาย 1. <input type="checkbox"/> ใช้ 2. <input type="checkbox"/> ไม่ใช้			
ฮอร์โมนเพศหญิง 1. <input type="checkbox"/> ใช้ 2. <input type="checkbox"/> ไม่ใช้			
ยาเบาหวาน 1. 2. 3.			
ยาลดไขมัน 1. 2.			
ยาลดความดันโลหิต 1. 2. 3.			
ยาด้านเกร็ดเลือดเกาะตัว 1. 2.			
อื่น ๆ			

2. ข้อมูลเกี่ยวข้องกับภาวะหลอดเลือดแดงตีบ

1. โรคหลอดเลือดหัวใจตีบ (Coronary Heart Disease)

1.1. ประวัติโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ 1. ไม่มี 2. มีเมื่ออายุ.....ปี3. ไม่ทราบ

1.2. EKG

1. ปกติ 2. ไม่ปกติ.....3. ไม่เคย

CAD

EKG

1.3. EST	1. <input type="checkbox"/> ปกติ 2. <input type="checkbox"/> ไม่ปกติ..... 3. <input type="checkbox"/> ไม่เคยทำ	EST	<input type="checkbox"/>
1.4. CAG/CABG/PTCA	1. <input type="checkbox"/> ปกติ 2. <input type="checkbox"/> ไม่ปกติ..... 3. <input type="checkbox"/> ไม่เคยทำ	CAG	<input type="checkbox"/>
2. โรคหลอดเลือดสมองตีบ (Cerebrovascular disease)			
2.1. ประวัติอัมพาต หรือ TIA	1. <input type="checkbox"/> ไม่มี 2. <input type="checkbox"/> มีชนิด Infarction 3. <input type="checkbox"/> มีชนิด Hemorrhage 4. <input type="checkbox"/> มีไม่ทราบชนิด	CVA	<input type="checkbox"/>
3. โรคหลอดเลือดส่วนปลายตีบ (Peripheral vascular disease)			
3.1. ประวัติหลอดเลือดอุดตันที่แขนหรือขา	1. <input type="checkbox"/> ไม่มี 2. <input type="checkbox"/> มี	PVD	<input type="checkbox"/>
3.2. อาการเมื่อยน่องขณะเดิน (Claudication)	1. <input type="checkbox"/> ไม่มี 2. <input type="checkbox"/> มี	PVD 1	<input type="checkbox"/>
4. ปัจจัยเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดแดงตีบ (Atherosclerosis risk factors)			
4.1. โรคความดันโลหิตสูง	1. <input type="checkbox"/> ไม่มี 2. <input type="checkbox"/> มี นาน..... ปี	HTN	<input type="checkbox"/>
4.2. ประวัติในครอบครัวเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจก่อนวัย (ชาย <55 ปี ,หญิง <65 ปี)	1. <input type="checkbox"/> ไม่มี 2. <input type="checkbox"/> มี 3. <input type="checkbox"/> ไม่ทราบ	FCAD	<input type="checkbox"/>
4.3. ประวัติคนในครอบครัวเป็นโรคเบาหวาน	1. <input type="checkbox"/> ไม่มี 2. <input type="checkbox"/> มี 3. <input type="checkbox"/> ไม่ทราบ	FDM	<input type="checkbox"/>
4.4. โรคไขมันผิดปกติในครอบครัว	1. <input type="checkbox"/> ไม่มี 2. <input type="checkbox"/> มี 3. <input type="checkbox"/> ไม่ทราบ	FDLP	<input type="checkbox"/>

3. ผลการตรวจร่างกาย

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

SBP

2. Height cms.

DBP

3. Weight kg

HT

4. Waist circumference cms.

WT

5. Dorsalis pedis pulse Rt. 1. แรง 2. เบา 3. คลำไม่ได้

WC

RDP

6. Dorsalis pedis pulse Lt. 1. แรง 2. เบา 3. คลำไม่ได้

LDP

7. Posterior tibial pulse Rt.	1. <input type="checkbox"/> แรง	2. <input type="checkbox"/> เบา	3. <input type="checkbox"/> คลำไม่ได้	RPT	<input type="checkbox"/>
8. Posterior tibial pulse Lt.	1. <input type="checkbox"/> แรง	2. <input type="checkbox"/> เบา	3. <input type="checkbox"/> คลำไม่ได้	LPT	<input type="checkbox"/>

4. ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

1. Lipid profile	1.1. Cholesterol(mg/dl)	CHL	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	1.2. Triglyceride(mg/dl)	TG	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	1.3. HDL-C(mg/dl)	HDL	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	1.4. LDL-C(mg/dl)	LDL	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
2. Fasting plasma glucose(mg/dl)	PG	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
3. Sex hormone	3.1. Free Androgen Index(%)	FAI	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	3.2. Estradiol(pmol/L)	EST	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	3.3. FSH(IU/L)	FSH	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	3.4. LH(IU/L)	LH	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
4. Estrogen receptor polymorphism					
1. <input type="checkbox"/> CC phenotype	2. <input type="checkbox"/> TC phenotype	3. <input type="checkbox"/> TT phenotype	ESR	<input type="checkbox"/>	
5. Coronary angiogram by Cardiologist.....date.....					
• Indication				
• Finding : Stenosis					
Lt. main				
LAD				
LCX				
RCA				
• Impression				

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ พญ.คารกา โควินทเศรษฐ์

วันเดือนปีเกิด 21 มิถุนายน พ.ศ. 2523 จังหวัดกรุงเทพมหานคร

ประวัติการศึกษาและการทำงาน

นิติคณະแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์	2540-2546
แพทย์เพิ่มพูนทักษะ โรงพยาบาลพุทธชินราช	2546-2548
แพทย์ห้วงเวลา โรงพยาบาลสิรินธร	2548-2549
แพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์	2549-2552
แพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาวิชาต่อมไร้ท่อและเมตะบอลิสม แผนกอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์	2552-2554

ปริญญาและประกาศนียบัตร

แพทยศาสตรบัณฑิต (เกียรตินิยมอันดับ 2) จุฬาลงกรณ์	2546
วุฒิบัตรแพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขาอายุรศาสตร์	2552
อนุมัติบัตรแพทย์ สาขาวิชาต่อมไร้ท่อและเมตะบอลิสม	2554

สมาชิกสมาคมวิชาชีพ

- สมาชิกราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย
- สมาชิกสมาคมต่อมไร้ท่อแห่งประเทศไทย
- สมาชิกแพทยสภา