วารสาร
เทคนิคการแพทย์และกายภาพบำบัด
JOURNAL OF MEDICAL TECHNOLOGY AND PHYSICAL THERAPY

นิพนธ์ต้นฉบับ
ORIGINAL ARTICLE

ความหลากหลายทางพันธุกรรมของอะโปไลโปโปรตีนอีจีน และภาวะไขมันในเลือดผิดปกติในคนไทย

นิสา เดชาราชกุล[1], ชาตรี เศรษฐเสถียร[2, 3], นงนุช เศรษฐเสถียร[2, 4*], นันทรัตน์ โฆมานะสิน[2, 5], นฤมล ลีลายุวัฒน์[2, 6], สุชาติ ศิริใจชิงกุล[7], เยาวลักษณ์ ธีระเจตกูล[2, 4], ดวงฤดี จังตระกูล[4]

บทคัดย่อ

อะโปไลโปโปรตีนอี (apoE) เป็นองค์ประกอบหนึ่งที่อยู่บนผิวของไลโปโปรตีน มีบทบาทสำคัญในวิถีเมแทบอลิซึมของไขมัน apoE ในมนุษย์ประกอบด้วย 3 ไอโซฟอร์ม ได้แก่ apoE2, apoE3 และ apoE4 ซึ่งเป็นผลผลิตจากอัลลีล 3 ชนิด คือ *ε2, ε3* และ *ε4* ตามลำดับ และอัลลีลแต่ละชนิดมีผลต่อระดับไขมันในเลือดแตกต่างกันและอาจนำไปสู่การเกิดภาวะไขมันในเลือดผิดปกติได้ การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อหาความหลากหลายทางพันธุกรรมของอะโปไลโปโปรตีนอีจีน (*APOE*) กับระดับไขมันต่างๆ ในเลือดในคนไทย กลุ่มการศึกษาประกอบด้วยอาสาสมัครที่มีระดับไขมันในเลือดปกติจำนวน 121 คน กับกลุ่มที่มีระดับไขมันในเลือดผิดปกติจำนวน 125 คน ทำการสกัดดีเอ็นเอจากเม็ดเลือดขาวและตรวจหาจีโนไทป์ของ *APOE* ด้วยเทคนิค PCR-RFLP พบความถี่อัลลีลของ *ε2, ε3* และ *ε4* เท่ากับร้อยละ 9.3, 77.8 และ 12.8 ตามลำดับ และความถี่ของ *APOE* จีโนไทป์ *ε2/ε2, ε3/ε3, ε4/ε4, ε2/ε3, ε2/ε4* และ *ε3/ε4* คือ ร้อยละ 1.2, 62.2, 0.8, 11.8, 4.5 และ 19.5 ตามลำดับ ความถี่อัลลีลและจีโนไทป์ของ *APOE* ไม่มีความแตกต่างกันในอาสาสมัครทั้งสองกลุ่ม ความหลากหลายทางพันธุกรรมของ *APOE* ไม่มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ เพศชายมีระดับไขมันบางชนิดสูงกว่าเพศหญิงในบางจีโนไทป์ และอาสาสมัครกลุ่มที่มีไขมันในเลือดผิดปกติมีระดับไขมันส่วนใหญ่สูงกว่ากลุ่มที่มีไขมันในเลือดปกติ ทั้งนี้อาจมีสาเหตุจากปัจจัยและความหลากหลายทางพันธุกรรมของจีนอื่นๆ

คำสำคัญ: ความหลากหลายทางพันธุกรรมของอะโปไลโปโปรตีนอีจีน, ระดับไขมันในเลือด, ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ

[1] หลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิทยาศาสตร์การแพทย์ คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
[2] กลุ่มวิจัยหัวใจและหลอดเลือด มหาวิทยาลัยขอนแก่น
[3] ภาควิชาพยาธิวิทยา และ [6] ภาควิชาสรีรวิทยา คณะแพทยศาสตร์
[4] กลุ่มวิชาเคมีคลินิก, [5] กลุ่มวิชาจุลทรรศน์คลินิก และ [7] กลุ่มวิชาภูมิคุ้มกันวิทยาคลินิก คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
* ผู้รับผิดชอบบทความ

08 141 8/20/09, 11:32 PM

วารสาร
เทคนิคการแพทย์และกายภาพบำบัด
JOURNAL OF MEDICAL TECHNOLOGY AND PHYSICAL THERAPY

นิพนธ์ต้นฉบับ
ORIGINAL ARTICLE

Apolipoprotein E gene polymorphism and dyslipidemia in Thais

Nisa Decharatchakul[1], Chatri Settasatian[2, 3], Nongnuch Settasatian[2, 4*], Nantarat Komanasin[2, 5], Naruemon Leelayuwat[2, 6], Suchart Sirijaichingkul[7], Yaovalak Teerajetgul[2, 4], Duangrudee Changtrakun[4]

Abstract

Apolipoprotein E (apoE) is a constituent on lipoprotein surface and plays an important role in lipid metabolism. There are three common isoforms of human apoE, designed apoE2, apoE3 and apoE4 that are coded by three polymorphic alleles of the *APOE* genes, $\varepsilon 2$, $\varepsilon 3$ and $\varepsilon 4$. Polymorphism of *APOE* influences the blood lipid concentration and may contribute to susceptibility to dyslipidemia. The present study was therefore to investigate the role of *APOE* polymorphism on blood lipid levels in Thai individuals. A total of 121 normolipidemic and 125 dyslipidemic subjects were recruited. DNA was isolated from peripheral blood leukocytes and *APOE* genotypes were determined by PCR-RFLP. Allele frequencies of $\varepsilon 2$, $\varepsilon 3$ and $\varepsilon 4$ were 9.3%, 77.8% and 12.8%, respectively. The respective prevalence of APOE genotypes for $\varepsilon 2/\varepsilon 2$, $\varepsilon 3/\varepsilon 3$, $\varepsilon 4/\varepsilon 4$, $\varepsilon 2/\varepsilon 3$, $\varepsilon 2/\varepsilon 4$ and $\varepsilon 3/\varepsilon 4$ were 1.2%, 62.2%, 0.8%, 11.8%, 4.5% and 19.5%. The frequencies of *APOE* allele and genotype of both groups as well as the relation of *APOE* genotypes to the risk of dyslipidemia were not significantly different. The elevation of some lipid parameters observed in male subjects and the higher level of lipid profile in dyslipidemic group may be due to other factors and gene polymorphisms.

Key words: Apolipoprotein E Gene (*APOE*), Polymorphism, Blood Lipid Levels, Dyslipidemia

[1] Master of Science in Medical Science Program, Faculty of Associated Medical Sciences,
[2] Cardiovascular Research Group, Khon Kaen University
[3] Department of Pathology and [6] Department of Physiology, Faculty of Medicine,
[4] Department of Clinical Chemistry, [5] Department of Clinical Microscopy, [7] Department of Clinical Immunology, School of Medical Technology, Faculty of Associated Medical Sciences, Khon Kaen University
* Corresponding author (e-mail: nonset@kku.ac.th)

08 142 8/20/09, 11:33 PM

บทนำ

โรคหลอดเลือดหัวใจเป็นสาเหตุสำคัญของความพิการและการเสียชีวิตของโลกและประเทศไทย[1] โรคนี้เกิดจากหลายปัจจัยเสี่ยงด้วยกัน ได้แก่ อายุ เพศ ความอ้วน ภาวะที่มีระดับไขมันในเลือดผิดปกติ (dyslipidemia) การสูบบุหรี่ และปัจจัยทางพันธุกรรม เป็นต้น[2] อย่างไรก็ตามบางปัจจัยเสี่ยงสามารถป้องกันด้วยการควบคุมหรือปรับเปลี่ยนพฤติกรรมให้เหมาะสม แต่ถ้าหากการมีระดับไขมันในเลือดผิดปกติเป็นผลมาจากปัจจัยทางพันธุกรรมก็ไม่อาจหลีกเลี่ยงได้ แต่ต้องควบคุมหรือลดปัจจัยเสี่ยงอื่นๆให้น้อยที่สุดแทน

อะโปไลโปโปรตีนอี (apolipoproteinE; apoE) เป็น arginine-rich glycoprotein ประกอบด้วยกรดอะมิโน 299 ตัว เป็นองค์ประกอบหนึ่งที่พบอยู่บนผิวของไลโปโปรตีน[6] มีบทบาทสำคัญในกระบวนการเมแทบอลิซึมของไลโปโปรตีนและในการควบคุมระดับหรือกำจัด remnants ของ triglyceride rich lipoproteins (TGRL, ได้แก่ chylomicrons และ very low density lipoproteins; VLDL) ซึ่งมีความเป็น atherogenicity สูงออกจากกระแสเลือด[7] โดย apoE ทำหน้าที่เป็น ligand ให้กับไลโปโปรตีนในการจับกับ receptors บนผิวของเซลล์ตับ เช่น heparan sulfate proteoglycans (HSPGs) และ low density lipoprotein (LDL) receptor family[8] มนุษย์เรามี apoE 3 ไอโซฟอร์มคือ apoE2, apoE3 และ apoE4 ซึ่งเป็นผลิตผลจากอัลลีล (alleles) 3 ชนิดของอะโปไลโปโปรตีนอีจีน (*APOE*) บนโครโมโซมที่ตำแหน่ง 19q13.2 คือ *ε2, ε3* และ *ε4* ตามลำดับ ทำให้ได้จีโนไทป์ 6 ชนิด คือ *ε2/ε2, ε3/ε3, ε4/ε4, ε2/ε3, ε2/ε4* และ *ε3/ε4* โดย apoE ทั้ง 3 ไอโซฟอร์มมีความแตกต่างกันที่ชนิดของกรดอะมิโนตำแหน่งที่ 112 และ158 ซึ่งกรดอะมิโนทั้งสองตำแหน่งของ apoE2 เป็น cysteine (Cys) แต่ apoE4 เป็น arginine (Arg) ส่วน apoE3 ที่ตำแหน่ง 112 เป็น Cys และ ตำแหน่ง 158 เป็น Arg[8]

มีการศึกษาพบว่าประมาณร้อยละ 60 ของความแตกต่างระดับ TC ในแต่ละคนขึ้นอยู่กับพันธุกรรม (genetically determined) โดยร้อยละ 14 เป็นผลจากความหลากหลายทางพันธุกรรมของ *APOE*[9] โปรตีน apoE2 และ apoE3 พบมากใน high density lipoproteins (HDL) แต่ apoE4 พบใน TGRL เป็นส่วนใหญ่ ทั้ง apoE3 และ apoE4 จะจับกับ LDL receptor family ได้ดี ในขณะที่ apoE2 จับได้ไม่ดี เมื่อเปรียบเทียบค่า receptor affinity ของ apoE2 พบว่ามีค่าประมาณร้อยละ 1 ของ apoE3 และ apoE4[10] จึงทำให้การกำจัด TGRL remnants ในร่างกายของผู้ที่มี apoE2 มีประสิทธิภาพลดลง มีการสะสม TGRL remnants ในเลือดมากขึ้น มีการเพิ่มขึ้นของ TG ในเลือด ทำให้มีโอกาสเป็น type III hyperlipoproteinemia[11] จึงเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดหัวใจ แต่มีบางการศึกษาพบว่าผู้ที่มี apoE2 นั้นมีระดับ TC และ LDL-C ต่ำกว่าผู้ที่มีไอโซฟอร์มแบบอื่น ดังนั้นผู้ที่มี apoE2 จึงมีแนวโน้มที่จะป้องกันโรคหลอดเลือดหัวใจได้มากกว่า[12] ส่วนผู้ที่มี apoE4 มักพบว่ามีระดับ TC และ LDL-C สูง[9] นอกจากนี้มีการศึกษาที่พบว่าอัลลีลแบบ *ε4* มีความสัมพันธ์กับโรคชนิดต่างๆ ได้แก่ โรคหลอดเลือดหัวใจ[13] ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย[14] และโรคความจำเสื่อม (Alzheimers disease)[15,16] แต่ก็มีบางการศึกษาที่ไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าว[17,18] สำหรับผู้ที่มี *ε3* อัลลีลนั้นพบว่ามีระดับ TC และ LDL-C ต่ำกว่า จึงมีความเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดหัวใจน้อยกว่าผู้ที่มีอัลลีลแบบ *ε2* และ *ε4* ดังนั้น *ε3* อัลลีล จึงเป็น atheroprotective allele

ความถี่อัลลีลของ *ε2, ε3* และ *ε4* ในประชากรแต่ละเชื้อชาติมีความแตกต่างกัน[9] โดยกลุ่ม Caucasians มีความถี่ของ *ε2, ε3* และ *ε4* อัลลีล เท่ากับร้อยละ 8, 77 และ 15[19-21] การศึกษาในประเทศสาธารณรัฐสิงคโปร์พบความถี่ของ *ε2, ε3* และ *ε4* อัลลีลเท่ากับร้อยละ 8, 80 และ 12[22] ประเทศญี่ปุ่นเท่ากับร้อยละ 4, 90 และ 6[23] ส่วนคนจีนพบร้อยละ 5, 88 และ 7[24] และคนเกาหลีเท่ากับร้อยละ 11, 83 และ 6[25] ตามลำดับ โดยรวมแล้วความถี่ของ *ε3* อัลลีลจะพบมากที่สุดในประชากรทุกกลุ่ม รองลงมาส่วนใหญ่ คือ *ε4* อัลลีล[9,20] ในกลุ่มประเทศยุโรปและอเมริกาเหนือความถี่ของ *ε3* อัลลีลโดยเฉลี่ยมีไม่เกินร้อยละ 79 ส่วนประชากรในกลุ่มประเทศอื่นๆ เช่น ซาอุดิอาระเบีย ญี่ปุ่น จีน และเกาหลีมีความถี่ของ*ε3* อัลลีลโดยเฉลี่ยร้อยละ 80 ขึ้นไป[20] นอกจากนี้ความถี่ของ *ε4* อัลลีล ซึ่งมีความเป็น atherogenicity นั้น ในกลุ่ม Caucasians และคนอัฟริกันจะมีความถี่สูงกว่ากลุ่มประเทศอื่น ดังนั้นประชากรกลุ่มประเทศตะวันตกและอัฟริกาจึงมีโอกาสเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดหัวใจมากกว่ากลุ่มประเทศอื่น

ในประเทศไทยได้มีการศึกษาเกี่ยวกับความหลากหลายทางพันธุกรรมของ APOE โดยการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าความถี่อัลลีลแบบ *ε2, ε3* และ *ε4* คือร้อยละ 6.5, 85.9 และ 10.9 ตามลำดับ[26] มีรายงานการศึกษาในประชากรไทย

08 143 8/20/09, 11:33 PM

ที่มีสุขภาพดีพบว่าอัลลีลแบบ *ε2* มีความสัมพันธ์กับการมีระดับ TC, TG และ LDL-C ที่ลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับ *ε3* ส่วนอัลลีลแบบ *ε4* มีความสัมพันธ์กับการมีค่าดังกล่าวสูงขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับ *ε3*[27] และพบว่า *ε4* มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยงต่อโรคความจำเสื่อม Alzheimer's อีกด้วย[28] อย่างไรก็ตามการศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายทางพันธุกรรมของ *APOE* กับภาวะไขมันในเลือดผิดปกติยังไม่มีการศึกษามาก่อนในประเทศไทย ดังนั้นการศึกษาครั้งนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อตรวจหาความหลากหลายทางพันธุกรรมของ *APOE* และระดับไขมันชนิดต่างๆ ในเลือดของคนไทยกลุ่มที่มีภาวะระดับไขมันในเลือดปกติเปรียบเทียบกับกลุ่มที่มีระดับไขมันในเลือดผิดปกติ

วัสดุและวิธีการศึกษา

กลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษา

การศึกษานี้ได้ผ่านการรับรองด้านจริยธรรมการวิจัยจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่นแล้ว กลุ่มตัวอย่างเป็นอาสาสมัครไทยที่มารับบริการตรวจสุขภาพที่สถานบริการสุขภาพเทคนิคการแพทย์และกายภาพบำบัด คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น จำนวนทั้งหมด 246 คน ที่ได้ลงนามในใบยินยอมเข้าร่วมโครงการด้วยความสมัครใจ ซึ่งไม่มีอาการแสดงของโรคหลอดเลือดหัวใจ มี electrocardiogram (ECG) ที่ปกติ มีระดับน้ำตาลในเลือด, เอนไซม์ตับ (alanine aminotransferase; ALT, aspartate aminotransferase; AST และ alkaline phosphatase; ALP), blood urea nitrogen (BUN) และ creatinine อยู่ในเกณฑ์ปกติและไม่มีความดันโลหิตสูง อาสาสมัครถูกแบ่งออกเป็นสองกลุ่ม คือ กลุ่มที่มีระดับไขมันในเลือดปกติจำนวน 121 คน และกลุ่มที่มีระดับไขมันในเลือดผิดปกติจำนวน 125 คน เกณฑ์ที่ใช้วินิจฉัยว่ามีภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ คือ มีระดับไขมันชนิดใดชนิดหนึ่งต่อไปนี้ผิดปกติ ได้แก่มีระดับ TC > 240 mg/dL, TG > 200 mg/dL, LDL-C > 160 mg/dL หรือ HDL-C < 35 mg/dL[29]

การเจาะเก็บและเตรียมตัวอย่างเลือด

เจาะเลือดจากเส้นเลือดดำของอาสาสมัครที่ได้งดอาหารและเครื่องดื่มมาอย่างน้อย 12 ชั่วโมง พลาสมาที่ใช้สำหรับตรวจระดับ FBS เตรียมจากเลือดที่มีโซเดียมฟลูออไรด์เป็นสารกันเลือดแข็ง ส่วนซีรัมซึ่งเตรียมจากเลือดที่ไม่มีสารกันเลือดแข็งถูกใช้ในการตรวจ ALT, AST, ALP, BUN, creatinine, TC, TG และ HDL-C สำหรับเลือดที่ใช้ EDTA เป็นสารกันเลือดแข็งใช้ในการสกัดดีเอ็นเอจากเม็ดเลือดขาวโดยใช้ชุดน้ำยาสำเร็จรูป FlexiGene DNA kit (QIAGEN, Hilden, Germany)

การตรวจหาระดับสารเคมีในเลือด

ตรวจวัดปริมาณ FBS, ALT, AST, ALP, BUN, creatinine, TC, TG และ HDL-C ด้วยเครื่องวิเคราะห์อัตโนมัติ Beckman CX4 (Beckman Coulter, Fullerton, CA) โดยใช้น้ำยาสำเร็จรูป (Trace®, Clayton, Australia) ส่วนระดับ LDL-C ได้จากการคำนวณโดยใช้ Friedewald equation[30]

การตรวจหาจีโนไทป์ของ APOE

ตรวจหาความหลากหลายของ APOE ด้วยเทคนิค polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) ปรับปรุงจากวิธีของ Zivelin A และคณะ[31] ลำดับนิวคลีโอไทด์ของ forward และ reverse primers (Invitrogen, Carlsbad, CA) คือ 5'TGTAAAACGACGGCCAGTCAAGGAGCTGCAGGCGGCGCA-3' และ 5'-GCCCCGGCCTGGTACACTGC-3' ตามลำดับ ส่วนผสมต่างๆ ในปฏิกิริยา PCR ที่ปริมาตรรวม 25 μL ประกอบด้วย primer แต่ละชนิดความเข้มข้น 0.3 μM, dNTPs (Promega, Madison, WI) 200 μM ในbuffer ที่มีส่วนผสมของ $MgCl_2$ 1.5 mM (QIAGEN), 1X Q-solution (QIAGEN), *Taq* DNA polymerase (QIAGEN) 0.5 unit และดีเอ็นเอของกลุ่มตัวอย่าง 100 ng ทำ PCR โดยใช้เครื่อง Thermal Cycler PTC 100 และ PTC 200 (MJ research, Ramsey, MN) ประกอบด้วยขั้นตอนต่างๆดังนี้ คือ denaturation ที่อุณหภูมิ 94 ℃ เป็นเวลา 6 นาที ตามด้วย PCR cycle ที่อุณหภูมิ 94 ℃ 40 วินาที, อุณหภูมิ 65 ℃ 40 วินาที และอุณหภูมิ 72 ℃ 2 นาที จำนวน 36 รอบ และ final extension ที่อุณหภูมิ 72 ℃ เป็นเวลา 5 นาที หลังจากนั้นแบ่งผลผลิตจาก PCR ออกเป็น 2 หลอด หลอดละ 10 μL และนำไปย่อยด้วยเอนไซม์ *Afl* III (New England BioLabs, Harts, UK) 3 unit และ *Hae* II (New England BioLabs) 5 unit ตามลำดับ ที่อุณหภูมิ 37°C เป็นเวลา 24 ชั่วโมง แล้วตรวจสอบขนาดชิ้นส่วนของดีเอ็นเอที่ได้จากการย่อยด้วยวิธี electrophoresis บน 2 % high resolution agarose gel (Promega)

08 144 8/20/09, 11:33 PM

การวิเคราะห์ทางสถิติ

วิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติด้วยโปรแกรม SPSS version 15 แสดงข้อมูลเป็นค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ส่วนการทดสอบการกระจายของข้อมูลใช้ Kolmogorov-Smirnov Test ข้อมูลตัวแปรที่เป็นค่าตัวเลขต่อเนื่องที่มีการกระจายตัวเป็นแบบโค้งปกติ (normal distribution) ได้แก่ ความดันโลหิต creatinine และ LDL-C/HDL-C ส่วนข้อมูลที่มีการกระจายแบบโค้งไม่ปกติจะถูกแปลงข้อมูลให้เป็นค่า log10 ก่อน ชนิดของการวิเคราะห์ทางสถิติได้ระบุไว้ท้ายตาราง ค่า $P < 0.05$ ถือว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ และการหาความสัมพันธ์ระหว่างจีโนไทป์ของ *APOE* กับภาวะไขมันในเลือดผิดปกติในคนไทยใช้ logistic regression เพื่อวิเคราะห์หาค่า Odds Ratio (OR)

ผลการศึกษา

การเปรียบเทียบค่าตัวแปรต่างๆทางคลินิกและผลการตรวจสารเคมีในเลือดชนิดต่างๆระหว่างอาสาสมัครทั้งสองกลุ่ม พบว่าอาสาสมัครที่มีระดับไขมันผิดปกติมีค่าเฉลี่ยของความดันโลหิต อายุ ดัชนีมวลกาย ระดับ FBS, creatinine, ALT, AST, TC, TG, LDL-C, TC/HDL-C, LDL-C/HDL-C และ TG/HDL-C สูงกว่าอาสาสมัครที่มีระดับไขมันในเลือดปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ **(ตารางที่ 1)** และเมื่อพิจารณาถึงชนิดของไขมันในเลือดของกลุ่มที่มีภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ อาสาสมัครส่วนใหญ่ (ร้อยละ 43.2) มีระดับ TC ร่วมกับ LDL-C สูงกว่าปกติ ลำดับถัดมา คือ มี TG สูงกว่าปกติอย่างเดียวพบร้อยละ 13.6 (ไม่ได้แสดงผลในตาราง)

ตารางที่ 1 แสดงพารามิเตอร์ต่างๆ เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่มีไขมันในเลือดปกติและกลุ่มที่มีไขมันในเลือดผิดปกติ

Parameter	Normolipidemic group *(n = 121)*	Dyslipidemic group *(n = 125)*	*P*-value
Gender; Female (%)	80 (66.1)	73 (58.4)	0.212
Male (%)	41 (33.9)	52 (41.6)	
SBP (mmHg)	110.63 ± 13.33	114.72 ± 12.30	0.014
DBP (mmHg)	70.75 ± 8.38	73.25 ± 8.28	0.021
Age (years)	43.19 ± 7.99	47.17 ± 7.53	< 0.001
BMI (kg/m^2)	22.38 ± 2.98	23.88 ± 3.12	< 0.001
FBS (mg/dL)	77.25 ± 6.80	80.24 ± 8.16	0.003
BUN (mg/dL)	11.15 ± 2.48	11.77 ± 2.74	0.097
Creatinine (mg/dL)	0.99 ± 0.21	1.06 ± 0.23	0.009
ALT (mg/dL)	18.93 ± 7.69	21.02 ± 8.07	0.023
AST (mg/dL)	26.14 ± 5.70	27.71 ± 6.13	0.038
ALP (mg/dL)	57.55 ± 16.13	60.69 ± 16.14	0.088
TC (mg/dL)	195.39 ± 23.27	243.69 ± 40.11	< 0.001
TG (mg/dL)	90.65 ± 35.63	172.81 ± 101.27	< 0.001
HDL-C (mg/dL)	50.10 ± 10.76	52.74 ± 16.85	0.533
LDL-C (mg/dL)	126.97 ± 20.65	158.39 ± 41.02	< 0.001
TC/HDL-C	4.01 ± 0.69	4.98 ± 1.34	< 0.001
LDL-C/HDL-C	2.63 ± 0.62	3.26 ± 1.21	< 0.001
TG/HDL-C	1.90 ± 0.93	3.72 ± 3.19	< 0.001

เพศหญิงและชายแสดงจำนวน (ร้อยละ) ค่าพารามิเตอร์อื่นๆแสดงค่าเป็น mean ± SD การทดสอบความแตกต่างทางสถิติใช้ independent t-test (SBP = systolic blood pressure, DBP = diastolic blood pressure, BMI = body mass index)

08 145 8/20/09, 11:33 PM

ตารางที่ 2 แสดงความถี่อัลลีล *ε2, ε3* และ *ε4* ของอาสาสมัครทั้งหมด คือร้อยละ 9.3, 77.8 และ 12.8 ตามลำดับ ความถี่อัลลีลและจีโนไทป์ของอาสาสมัครทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน จีโนไทป์ที่พบมากสุดคือ *ε3/ε3* รองลงมาคือ *ε3/ε4* อาสาสมัครกลุ่มที่มีระดับไขมันปกติไม่พบจีโนไทป์ *ε2/ε2* และ *ε4/ε4* แต่พบได้เล็กน้อยในกลุ่มที่มีระดับไขมันผิดปกติ การกระจายตัวความถี่จีโนไทป์ของทั้งสองกลุ่มเป็นไปตามกฎสมดุล Hardy-Weinberg (กลุ่มไขมันในเลือดปกติ χ^2 = 4.025, P = 0.546 และกลุ่มไขมันในเลือดผิดปกติ *ε2* = 2.821, P = 0.728) แสดงว่าความถี่ของ *APOE* อัลลีลในประชากรแต่ละรุ่นไม่มีการเปลี่ยนแปลงหรือมีค่าคงที่ในทุกๆ รุ่น เนื่องจากไม่มีการเคลื่อนย้ายของกลุ่มประชากร ไม่เกิดการคัดเลือกโดยธรรมชาติ หรือไม่เกิดการกลายพันธุ์ของจีน *APOE* เป็นต้น

ตารางที่ 2 ความถี่อัลลีลและจีโนไทป์ของ *APOE* ในกลุ่มที่มีไขมันในเลือดปกติและกลุ่มที่มีไขมันในเลือดผิดปกติ

Allele/genotype	Frequency; n (%)		
	Normolipidemic group (n = 121)	Dyslipidemic group (n = 125)	Total (n = 246)
Allele			
ε2	23 (9.5)	23 (9.2)	46 (9.3)
ε3	190 (78.5)	193 (77.2)	383 (77.8)
ε4	29 (12.0)	34 (13.6)	63 (12.8)
Genotype			
ε2/ε2	-	3 (2.4)	3 (1.2)
ε3/ε3	75 (62.0)	78 (62.4)	153 (62.2)
ε4/ε4	-	2 (1.6)	2 (0.8)
ε2/ε3	17 (14.0)	12 (9.6)	29 (11.8)
ε2/ε4	6 (5.0)	5 (4.0)	11 (4.5)
ε3/ε4	23 (19.0)	25 (20.0)	48 (19.5)

Chi-square analysis ใช้ในการทดสอบความแตกต่างทางสถิติของความถี่อัลลีลและจีโนไทป์ของ *APOE* ระหว่างเพศหญิงและเพศชายและระหว่างกลุ่มที่มีไขมันในเลือดปกติและกลุ่มที่มีไขมันในเลือดผิดปกติ ผลการทดสอบไม่พบความแตกต่าง (P-value > 0.05)

ตารางที่ 3 แสดงผลของการศึกษากลุ่มที่มีระดับไขมันในเลือดปกติ พบว่าระดับ TG และ TG/HDL-C ของชายที่มีจีโนไทป์แบบ *ε3/ε3* มีค่าสูงกว่าหญิงที่มีจีโนไทป์แบบเดียวกัน

เนื่องจากจีโนไทป์แบบ *ε2/ε2* และ *ε4/ε4* ในกลุ่มที่มีระดับไขมันในเลือดผิดปกติมีจำนวนน้อย (ตารางที่ 2) ดังนั้นจึงมีการจัดกลุ่มใหม่โดยรวม *ε2/ε2* เข้ากับ *ε2/ε3* เป็นกลุ่ม

08 146 8/20/09, 11:33 PM

ตารางที่ 3 แสดงระดับไขมันต่างๆ ในเพศหญิงและชายของกลุ่มที่มีระดับไขมันในเลือดปกติแยกตามชนิดของจีโนไทป์ของ *APOE*

Parameter	*ε2/ε3* (n = 17)	*ε3/ε3* (n = 75)	*ε3/ε4* (n = 23)	*ε2/ε4* (n = 6)	*P* - value
TC (mg/dL)					
Total	195.00 ± 20.11	193.91 ± 24.35	199.13 ± 21.67	200.67 ± 26.95	0.747
Male	195.25 ± 22.79	196.46 ± 25.76	196.56 ± 28.83	198.50 ± 16.26	0.998
Female	194.92 ± 20.23	192.55 ± 23.73	200.79 ± 16.61	201.75 ± 33.43	0.584
TG (mg/dL)					
Total	89.00 ± 35.52	87.20 ± 32.75	102.57 ± 45.09	92.83 ± 27.59	0.570
Male	108.50 ± 49.80	104.46 ± 36.98[a]	115.78 ± 39.11	109.50 ± 31.82	0.885
Female	83.00 ± 29.93	78.04 ± 26.35[a]	94.07 ± 47.96	84.50 ± 25.57	0.728
HDL-C (mg/dL)					
Total	50.47 ± 9.41	50.57 ± 11.12	48.83 ± 11.09	48.00 ± 10.30	0.847
Male	47.75 ± 8.18	51.08 ± 14.31	51.00 ± 14.11	39.00 ± 4.24	0.617
Female	51.31 ± 9.91	50.31 ± 9.17	47.43 ± 8.95	52.50 ± 9.47	0.623
LDL-C (mg/dL)					
Total	126.76 ± 14.77	125.52 ± 20.29	129.91 ± 25.17	134.33 ± 22.70	0.773
Male	125.50 ± 14.84	123.96 ± 24.62	122.56 ± 34.06	138.00 ± 14.14	0.848
Female	127.15 ± 15.33	126.35 ± 17.81	134.64 ± 17.23	132.50 ± 27.91	0.502
TC/HDL-C					
Total	3.94 ± 0.53	3.94 ± 0.62	4.24 ± 0.89	4.30 ± 0.92	0.346
Male	4.15 ± 0.62	4.03 ± 0.85	4.10 ± 1.20	5.14 ± 0.98	0.528
Female	3.88 ± 0.52	3.89 ± 0.47	4.33 ± 0.66	3.88 ± 0.61	0.062
LDL-C/HDL-C					
Total	2.58 ± 0.44	2.57 ± 0.58	2.80 ± 0.79	2.90 ± 0.80	0.595
Male	2.67 ± 0.44	2.59 ± 0.78	2.60 ± 1.05	3.58 ± 0.75	0.547
Female	2.55 ± 0.46	2.56 ± 0.44	2.92 ± 0.57	2.56 ± 0.65	0.161
TG/HDL-C					
Total	1.83 ± 0.82	1.80 ± 0.82	2.25 ± 1.27	2.02 ± 0.85	0.445
Male	2.35 ± 1.23	2.19 ± 1.00[b]	2.51 ± 1.32	2.87 ± 1.13	0.764
Female	1.67 ± 0.63	1.59 ± 0.63[b]	2.08 ± 1.25	1.59 ± 0.22	0.568

ค่าพารามิเตอร์ต่างๆแสดงเป็น mean ± SD การทดสอบความแตกต่างระหว่างจีโนไทป์ใช้สถิติแบบ ANOVA และการทดสอบความแตกต่างระหว่างเพศใช้ independent t-test (ค่า *P*-value:- a = 0.001 และ b = 0.003)

ε2 carriers และรวม *ε4/ε4* เข้ากับ *ε3/ε4* เป็น *ε4* carriers ดัง **ตารางที่ 4** เมื่อเปรียบเทียบระดับไขมันชนิดต่างๆในแต่ละจีโนไทป์พบว่าชายกลุ่มจีโนไทป์แบบ *ε2* carriers และ *ε2/ε4* มีค่า TC/HDL-C สูงว่าในผู้หญิง ส่วนชายที่เป็น *ε3/ε3* มีค่า TG และ TG/HDL-C สูงกว่าและ LDL-C/HDL-C ต่ำกว่าเพศหญิง นอกจากนี้พบว่าชายที่เป็น *ε4* carriers มี TG สูงกว่าเพศหญิง เมื่อเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างจีโนไทป์พบว่าค่า TC/HDL-C และ LDL-C/HDL-C ในเพศหญิงจะแตกต่างกัน โดย *ε4* carriers มีค่าสูงสุดและ *ε2/ε4* มีค่าต่ำสุด

08 147 8/20/09, 11:34 PM

ตารางที่ 4 แสดงระดับไขมันต่างๆในเพศหญิงและชายของกลุ่มที่มีระดับไขมันในเลือดผิดปกติแยกตามชนิดของจีโนไทป์ของ *APOE*

Parameter	*ε2/ε2 + ε2/ε3* (n = 15)	*ε3/ε3* (n = 78)	*ε4/ε4 + ε3/ε4* (n = 27)	*ε2/ε4* (n = 5)	*P*-value
TC (mg/dL)					
Total	235.07 ± 42.73	244.65 ± 39.11	246.89 ± 42.09	237.20 ± 45.83	0.784
Male	243.17 ± 25.77	242.25 ± 41.12	237.09 ± 39.22	243.67 ± 44.43	0.982
Female	229.67 ± 51.94	246.33 ± 38.02	253.63 ± 43.90	227.50 ± 64.35	0.475
TG (mg/dL)					
Total	195.60 ± 116.30	168.78 ± 101.09	160.89 ± 80.58	231.60 ± 155.27	0.665
Male	249.00 ± 129.17	206.25 ± 111.89[a]	202.09 ± 94.32[b]	264.67 ± 181.33	0.836
Female	160.00 ± 98.38	142.72 ± 84.67[a]	132.56 ± 56.76[b]	182.00 ± 149.91	0.939
HDL-C (mg/dL)					
Total	49.13 ± 15.25	53.82 ± 17.42	51.93 ± 16.77	51.20 ± 15.50	0.818
Male	42.67 ± 11.34	56.28 ± 21.19	55.55 ± 21.00	41.00 ± 9.17	0.420
Female	53.44 ± 16.56	52.11 ± 14.24	49.44 ± 13.32	66.50 ± 3.54	0.478
LDL-C (mg/dL)					
Total	146.93 ± 37.07	160.00 ± 38.54	162.74 ± 47.19	141.50 ± 61.15	0.511
Male	150.83 ± 38.32	151.23 ± 40.99	141.00 ± 41.34	158.50 ± 41.72	0.904
Female	144.33 ± 38.31	165.72 ± 36.17	177.69 ± 46.22	124.50 ± 91.22	0.101
TC/HDL-C					
Total	5.08 ± 1.42	4.90 ± 1.28	5.15 ± 1.52	4.95 ± 1.49	0.908
Male	6.03 ± 1.66[c]	4.81 ± 1.58	4.84 ± 1.79	5.98 ± 0.31[d]	0.235
Female	4.45 ± 0.84[c]	4.95 ± 1.03	5.36 ± 1.32	3.40 ± 0.79[d]	0.041*
LDL-C/HDL-C					
Total	3.17 ± 1.03	3.21 ± 1.14	3.48 ± 1.44	3.05 ± 1.59	0.880
Male	3.68 ± 1.15	2.98 ± 1.39[e]	3.04 ± 1.61	4.27 ± 0.15	0.377
Female	2.83 ± 0.84	3.37 ± 0.93[e]	3.78 ± 1.29	1.84 ± 1.27	0.020*
TG/HDL-C					
Total	4.55 ± 3.51	3.63 ± 3.52	3.34 ± 1.68	4.84 ± 3.13	0.579
Male	6.76 ± 4.42	4.61 ± 4.88[f]	3.99 ± 1.80	6.20 ± 3.12	0.443
Female	3.08 ± 1.80	2.94 ± 1.90[f]	2.89 ± 1.48	2.80 ± 2.40	0.970

ค่าพารามิเตอร์ต่างๆ แสดงเป็น mean ± SD * มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของทดสอบความแตกต่างระหว่างจีโนไทป์ด้วยสถิติแบบ ANOVA และการทดสอบความแตกต่างระหว่างเพศใช้ independent t-test (ค่า *P*-values:- a = 0.002, b = 0.018, c = 0.032, d = 0.021, e = 0.043 และ f = 0.018)

ตารางที่ 5 ได้ทำการเปรียบเทียบระดับไขมันของทุกจีโนไทป์ระหว่างอาสาสมัครทั้งสองกลุ่ม พบว่าระดับไขมันส่วนใหญ่ของกลุ่มที่มีระดับไขมันในเลือดผิดปกติมีค่าสูงกว่ากลุ่มที่มีระดับไขมันในเลือดปกติอย่างมีนัยสำคัญ ยกเว้นระดับ HDL-C จะไม่แตกต่างกัน ระดับไขมันทุกพารามิเตอร์ของอาสาสมัครทั้งสองกลุ่มที่มีจีโนไทป์แบบ *ε2/ε4* พบมีค่าไม่แตกต่างกัน

นอกจากนี้ยังพบว่าทุกจีโนไทป์ไม่มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ เนื่องจากช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 ของค่า Odds Ratio ทุกค่ามีค่าคร่อม 1.00 (ไม่ได้แสดงผลในตาราง)

08 148 8/20/09, 11:34 PM

ตารางที่ 5 เปรียบเทียบระดับไขมันต่างๆ กับความชุกของอัลลีลและชนิดจีโนไทป์ในอาสาสมัครทั้งสองกลุ่ม

Parameter	ε2 (AN = 46)	ε3 (AN = 383)	ε4 (AN = 63)	ε2/ε3 (n = 29)	ε3/ε3 (n = 153)	ε3/ε4 (n = 48)	ε2/ε4 (n = 11)
TC (mg/dL)							
Group 1	196.5 ± 21.6	194.6 ± 23.6	199.4 ± 22.3	195.0 ± 20.1	193.9 ± 24.4	199.1 ± 21.7	200.7 ± 27.0
Group 2	230.8 ± 45.6	244.5 ± 38.8	248.1 ± 42.6	244.2 ± 33.6	244.6 ± 39.1	243.4 ± 41.2	237.2 ± 45.8
P-value	0.011*	< 0.001*	< 0.001*	< 0.001*	< 0.001*	< 0.001*	0.133
TG (mg/dL)							
Group 1	90.0 ± 33.1	89.2 ± 34.8	100.6 ± 41.8	89.0 ± 35.5	87.2 ± 32.8	102.6 ± 45.1	92.8 ± 27.6
Group 2	211.5 ± 122.1	168.2 ± 99.1	172.5 ± 94.1	180.1 ± 114.7	168.8 ± 101.1	159.3 ± 82.4	231.6 ± 155.3
P-value	< 0.001*	< 0.001*	< 0.001*	0.010*	< 0.001*	0.002 *	0.058
HDL-C (mg/dL)							
Group 1	49.8 ± 9.5	50.4 ± 10.9	48.7 ± 10.8	50.5 ± 9.4	50.6 ± 11.1	48.8 ± 11.1	48.0 ± 10.3
Group 2	48.6 ± 14.7	53.5 ± 17.2	51.2 ± 16.0	51.0 ± 15.7	53.8 ± 17.4	52.7 ± 17.2	51.2 ± 15.5
P-value	0.740	0.280	0.698	0.910	0.479	0.564	0.691
LDL-C (mg/dL)							
Group 1	128.7 ± 16.9	126.2 ± 20.4	130.8 ± 24.4	126.8 ± 14.8	125.5 ± 20.3	129.9 ± 25.2	134.3 ± 22.7
Group 2	140.3 ± 41.8	159.7 ± 39.0	163.2 ± 48.8	157.2 ± 31.4	160.0 ± 38.5	158.7 ± 46.6	141.5 ± 61.2
P-value	0.226	< 0.001*	0.023*	0.002*	< 0.001*	0.055	0.796
TC/HDL-C							
Group 1	4.1 ± 0.6	4.0 ± 0.7	4.2 ± 0.9	3.9 ± 0.5	3.9 ± 0.6	4.2 ± 0.9	4.3 ± 0.9
Group 2	5.0 ± 1.4	4.9 ± 1.3	5.2 ± 1.5	5.2 ± 1.5	4.9 ± 1.3	5.0 ± 1.5	5.0 ± 1.5
P-value	0.003*	< 0.001*	0.003*	0.005 *	< 0.001*	0.038 *	0.395
LDL-C/HDL-C							
Group 1	2.7 ± 0.5	2.6 ± 0.6	2.8 ± 0.8	2.6 ± 0.4	2.6 ± 0.6	2.8 ± 0.8	2.9 ± 0.8
Group 2	3.1 ± 1.1	3.2 ± 1.2	3.5 ± 1.4	3.3 ± 1.1	3.2 ± 1.1	3.3 ± 1.4	3.0 ± 1.6
P-value	0.113	< 0.001*	0.022 *	0.030 *	0.002 *	0.104	0.845
TG/HDL-C							
Group 1	1.9 ± 0.8	1.9 ± 0.9	2.2 ± 1.2	1.8 ± 0.8	1.8 ± 0.8	2.2 ± 1.3	2.0 ± 0.8
Group 2	4.8 ± 3.2	3.6 ± 3.3	3.6 ± 1.9	4.2 ± 3.7	3.6 ± 3.5	3.3 ± 1.7	4.8 ± 3.1
P-value	< 0.001*	< 0.001*	0.001*	0.017 *	< 0.001*	0.024 *	0.061

ค่าพารามิเตอร์ต่างๆแสดงเป็น mean ± SD การทดสอบความแตกต่างระหว่างกลุ่มใช้สถิติแบบ independent t-test,

* *P*-value < 0.05, (Group 1 = Normolipidemic group, Group 2 = Dyslipidemic group)

วิจารณ์และสรุปผลการศึกษา

ความถี่ของ *APOE* อัลลีลแต่ละชนิดมีความแตกต่างกันไปในแต่ละเชื้อชาติ[26, 32-43] แต่โดยรวมแล้วความถี่ของอัลลีล *ε3* มีความถี่สูงที่สุด รองลงมาคือ *ε4* และ *ε2* ตามลำดับ การศึกษาในคนไทยครั้งนี้พบความถี่ของ *ε3* มีน้อยกว่าและความถี่ของ *ε4* มีมากกว่าเมื่อเทียบกับการศึกษาในคนแถบประเทศเอเชียอื่นๆ ได้แก่ ชาวไต้หวัน จีน ญี่ปุ่นและลาว รวมทั้งการศึกษาในคนไทยก่อนหน้านี้[26] ซึ่งเป็นกลุ่มอาสาสมัครที่อาศัยอยู่ในกรุงเทพมหานครและปริมณฑล แต่ความถี่ของ *ε3* และ *ε4* ของการศึกษาครั้งนี้ใกล้เคียงกับชาว Caucasian ทั้งนี้อาจเนื่องจากความแตกต่างของการคัดเลือกกลุ่มศึกษา

การที่พบว่าความถี่อัลลีลและจีโนไทป์ของ *APOE* ไม่มีความแตกต่างกันในอาสาสมัครทั้งสองกลุ่ม รวมถึงค่า Odds Ratio แสดงให้เห็นถึงความหลากหลายทางพันธุกรรมของ *APOE* ไม่มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาในชาวลาวซึ่งเป็นประเทศใกล้เคียงกับประเทศไทย[35] แต่การศึกษาในประเทศบราซิลกลับพบความสัมพันธ์ดังกล่าว[12] ผลการศึกษาครั้งนี้ที่พบว่าเพศชายมีระดับไขมันบางชนิดสูงกว่าเพศหญิงในบาง

08 149 8/20/09, 11:34 PM

จีโนไทป์ และอาสาสมัครกลุ่มที่มีไขมันในเลือดผิดปกติมีระดับไขมันส่วนใหญ่สูงกว่ากลุ่มที่มีไขมันในเลือดปกติ (ดังผลของตารางที่ 5) จึงอาจมาจากสาเหตุหรือปัจจัยอื่นๆ เช่น ชนิดของอาหารที่รับประทาน การขาดการออกกำลังกายที่พอเพียง การมีน้ำหนักเกิน การสูบบุหรี่ การรับประทานยาคุมกำเนิด การดื่มแอลกอฮอล์จัดและประวัติสุขภาพของครอบครัว เป็นต้น [2, 44] อย่างไรก็ตามการศึกษาครั้งนี้ไม่ได้สอบถามประวัติอาสาสมัครเกี่ยวกับปัจจัยดังกล่าว นอกจากนี้อาจมีผลจากการมีความหลากหลายทางพันธุกรรมของจีนอื่นๆ ด้วยที่มีการศึกษาพบว่าส่งผลต่อภาวะไขมันในเลือดผิดปกติเช่นเดียวกัน[45]

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณอาสาสมัครที่เข้าร่วมโครงการทุกท่าน เจ้าหน้าที่ประจำสถานบริการสุขภาพเทคนิคการแพทย์และกายภาพบำบัด คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่นที่ช่วยเหลือในด้านทะเบียน การเก็บตัวอย่างเลือดและการตรวจวิเคราะห์สารชีวเคมีในเลือด และขอบคุณคณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่นที่สนับสนุนอุปกรณ์และสถานที่ในการดำเนินวิจัย การศึกษาครั้งนี้ได้รับทุนสนับสนุนจากทุนอุดหนุนทั่วไป มหาวิทยาลัยขอนแก่น และทุนบางส่วนจากกลุ่มวิจัยหัวใจและหลอดเลือด คณะแพทยศาสตร์ และกลุ่มวิจัยหัวใจและหลอดเลือด มหาวิทยาลัยขอนแก่น

เอกสารอ้างอิง

1. วนัสนันท์ รุจิวิพัฒน์. รายงานการเฝ้าระวังการเฝ้าระวังโรคเรื้อรัง (chronic diseases surveillance) โรคเบาหวาน ความดันโลหิตสูง และหัวใจขาดเลือด พ.ศ. 2549. กลุ่มงานระบาดวิทยาโรคไม่ติดต่อ สำนักระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. กรกฎาคม 2550.
2. Gotto A, Pownall H. Manual of lipid disorders: Reducing the risk for coronary heart disease. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, A Waverly company, 1999: 1-379.
3. Taechakraichana N, Pasatrat S, Ninlagarn T, Panyakhamlerd K, Chaikittisilpa S, Limpaphayom K. Dyslipidemia among healthy postmenopausal Thai women. J Med Assoc Thai 1999; 82: 895-9.
4. Chotivittayatarakorn P, Chewataworn A, Sathapoldeja R, Sirimonkol P. Hyperlipidemia in children at risk for coronary heart disease. J Med Assoc Thai 2003; 86: S195-S200.
5. Pongchaiyakul C, Pongchaiyakul C, Pratipanawatr T. Prevalence of dyslipidemia in rural Thai adults: an epidemiologic study in Khon Kaen province. J Med Assoc Thai 2005; 88: 1092-7.
6. Weisgraber KH. Apolipoprotein E distribution among human plasma lipoproteins: role of the cysteine-arginine interchange at residue 112. J Lipid Res 1990; 31: 1503-11.
7. Sherrill BC, Innerarity TL, Mahley RW. Rapid hepatic clearance of the canine lipoproteins containing only the E apoprotein by a high affinity receptor. Identity with the chylomicron remnant transport process. J Biol Chem 1980; 255: 1804-7.
8. Mahley RW. Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. Science 1988; 240: 622-30.
9. Davignon J, Gregg RE, Sing CF. Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis. Arteriosclerosis 1988; 8: 1-21.
10. Weisgraber KH, Innerarity TL, Mahley RW. Abnormal lipoprotein receptor-binding activity of the human E apolipoprotein due to cysteine-arginine interchange at a single site. J Biol Chem 1982; 257: 2518-21.
11. Mahley RW, Huang Y, Rall SC Jr. Pathogenesis of type III hyperlipoproteinemia (dysbetalipoproteinemia). Questions, quandaries, and paradoxes. J Lipid Res 1999; 40: 1933-49.
12. Mendes-Lana A, Pena GG, Freitas SN, Lima AA, Nicolato RL, Nascimento-Neto RM, et al. Apolipoprotein E polymorphism in Brazilian dyslipidemic individuals: Ouro Preto study. Braz J Med Biol Res 2007; 40: 49-56.
13. Kharrazi H, Vaisi Raygani A, Sabokroh AR, Pourmotabbed T. Association between apolipoprotein E polymorphism and coronary artery disease in the Kermanshah population in Iran. Clin Biochem 2006; 30: 613-6.

08 150 8/20/09, 11:34 PM

14. Koch W, Hoppmann P, Schomig A, Kastrati A. Apolipoprotein E gene *ε2/ε3/ε4* polymorphism and myocardial infarction: Case-control study in a large population sample. Int J Cardiol 2008; 125: 116-7.
15. Kolovou G, Yiannakouris N, Hatzivassilion M, Malakos J, Daskalova D, Hatzigeorgiou G, et al. Association of apolipoprotein E polymorphism with myocardial infarction in Greek patients with coronary artery disease. Curr Med Res Opin 2002; 18: 118-24.
16. Souza S, de Godoy MR, Hotta J, Tajara H, Brandao AC, Pinheiro S Jr, et al. Association of apolipoprotein E polymorphism in late onset Alzheimer's disease and vascular dementia in Brazilians. Braz J Med Biol Res 2003; 36: 919-23.
17. Souza DRS, Nakachima L, Biagioni RB, Nakazone MA, Pinhel MAS, Trindade DM, et al. Relevance of apolipoprotein E4 for the lipid profile of Brazilian patients with coronary artery disease. Braz J Med Biol Res 2007: 40: 189-97.
18. GrOnroos P, Faitakari OT, KahOnen M, Hutri-KahOnen N, Juonala M, Marniemi J, et al. Relation of apolipoprotien E polymorphism to markers of early atherosclerotic changes in young adults: the cardiovasvular risk in young Finns study. Circ J 2008; 72: 29-34.
19. Zannis VI, Breslow JL. Human VLDL apoE isoprotein polymorphism is explained by genetic variation and post-translational modification. Biochemistry 1981; 20: 1033-41.
20. Song Y, Stampfer MJ, Liu S. Meta-analysis: Apolipoprotein E genotypes and risk for coronary heart disease. Ann Intern Med 2004; 141: 137-47.
21. Das HK, McPherson J, Bruns GAP, Karathanais SK, Breslow JL. Isolation, characterization, and mapping to chromosome 19 of the human apolipoprotein E gene. J Biol Chem 1985; 260: 6240-7.
22. Tan CE, Tai ES, Tan CS, Chia KS, Lee J, Chew SK, et al. ApoE polymorphism and lipid profile in three ethnic groups in the Singapore population. Atherosclerosis 2003; 170: 253-60.
23. Ou T, Yamakawa-Kobayashi K, Arinami T, Amemiya H, Fujiwara H, Kawata K, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase and apolipoprotein E polymorphisms are independent risk factors for coronary heart disease in Japanese: a case-control study. Atherosclerosis 1998; 137: 23-8.
24. Peng D-Q, Zhao S-P, Nie S, Li J. Gene-gene interaction of PPAR? and apoE affects coronary heart disease risk. Internat J Cardiol 2003; 92: 257-63.
25. Kim IJ, Hong BK, Lee BK, Kwon HM, Kim D, Choi EY, et al. Apolipoprotein E polymorphism in non-diabetic patients with acute coronary syndrome. Yonsei Med J 1999; 40: 377-82.
26. Chaichanawongsaroj N, Yingsiwapat W, Chaingchong W. The Effect of exercise on plasma lipid concentrations varies with apo E genotypes: a study in Thai subject. J Med Tech Assoc Thai 2006; 34: 1656-66.
27. Chanprasertyothin S, Ongphiphadhanakul B, Rajatanavin R, Piaseu N, Chailurkit LO, Puavilai G. Correlation of apolipoprotein E gene polymorphism to serum lipid concentrations in healthy Thais. J Med Assoc Thai 2000; 83: 1233-9.
28. Kamruecha W, Chansirikarnjana S, Nimkulrat E, Udommongkol C, Wongmek W, Thangnipon W. Rapid detection of apolipoprotein E genotypes in Alzheimer's disease using polymerase chain reaction-single strand conformation polymorphism. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2006; 37: 793-7.
29. ค่าอ้างอิงของห้องปฏิบัติการชุมชน. สถานบริการสุขภาพ เทคนิคการแพทย์และกายภาพบำบัด คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น.
30. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem 1972; 18: 499-502.
31. Zivelin A, Posenberg N, Peretz H, Amit Y, Kornbrot N, Seligsohn U. Improved method for genotyping apolipoprotein E polymorphisms by a PCR-based assay simultaneously utilizing two distinct restriction enzymes. Clin Chem 1997; 43: 1657-9.

08 151 8/20/09, 11:34 PM

32. Lin S-K, Kao J-T, Tsai S-M, Tsai Y-L, Lin M-N, Lai C-J, et al. Association of apolipoprotein E genotypes with serum lipid profiles in a healthy population of Taiwan. Ann Clin Lab Sci 2004; 34: 443-8.
33. Evans AE, Zhang W, Moreel JFR, Bard JM, Ricard S, Poirier O, et al. Polymorphisms of the apolipoprotein B and E genes and their relationship to plasma lipid variables in healthy Chinese men. Hum Genet 1993; 92: 191-7.
34. Eto M, Watanabe K, Makino I. Increased frequencies of apolipoprotein epsilon 2 and epsilon 4 alleles in patients with ischemic heart disease. Clin Genet 1989; 36: 183-8.
35. Phyaluanglath A, Komanasin N, Settasatian C, Settasatian N, Mongkolwongroj P, Frichitthavong K. Association of apolipoprotein E and platelet glycoprotein IIIa polymorphisms with coronary artery disease in Lao peoplẽs democratic republic. Thesis of Master Degree of Science in Medical Science, Graduate School, Khon Kaen University, 2007.
36. Luc G, Bard JM, Arveiler D, Evans A, Cambou JP, Bingham A, et al. Impact of apolipoprotein E polymorphism on lipoproteins and risk of myocardial infarction. The ECTIM Study. Arterioscler Thromb 1994; 14: 1412-9.
37. Cattin L, Fisicaro M, Tonizzo M, Valenti M, Danek GM, Fonda M, et al. Polymorphism of the apolipoprotein E gene and early carotid atherosclerosis defined by ultrasonography in asymptomatic adults. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997; 17: 91-4.
38. Schaefer EJ, Lamon-Fava S, Johnson S, Ordovas JM, Schaefer MM, Castelli WP, et al. Effects of gender and menopausal status on the association of apolipoprotein E phenotype with plasma lipoprotein levels: results from the Framingham Offspring Study. Arterioscler Thromb 1994; 14: 1105-13.
39. Assmann G, Schmitz G, Menzel HJ, Schulte H. Apolipoprotein E polymorphism and hyperlipidemia. Clin Chem 1984; 30: 641-3.
40. Gronroos P, Raitakari OT, Kahonen M, Hutri-Kahonen N, Juonala M, Marniemi J, et al. Relation of apolipoprotein E polymorphism to markers of early atherosclerotic changes in young adultsẗhe Cardiovascular Risk in Young Finns Study. Circ J 2008; 72: 29-34.
41. Topic A, Kalimanovska VS, Zeljkovic A, Vekic J, Ivanovic ZJ. Gender-related effect of apo E polymorphism on lipoprotein particle sizes in the middle-aged subjects. Clin Biochem 2008; 41: 361-7.
42. Howard BV, Gidding SS, Liu K. Association of apolipoprotein E phenotype with plasma lipoproteins in African-American and white young adults. The CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in Young Adults. Am J Epidemiol 1998; 148: 859-68.
43. Kamboh MI, Sepehrnia B, Ferrell RE. Genetic studies of human apolipoproteins. VI. Common polymorphism of apolipoprotein E in blacks. Dis Markers 1989; 7: 49-55.
44. Stephen R, Daniels MD. Lipid metabolism and secondary forms of dyslipoproteinemia in children. Prog Pediatr Cardiol 2003; 17: 135-40.
45. Yamada Y, Matsuo H, Warita S, Watanabe S, Kato K, Oguri M, et al. Prediction of genetic risk for dyslipidemia. Genomics 2007; 90: 551-8.

08 152 8/20/09, 11:34 PM