วารสารวิทยาศาสตร์สุขภาพแห่งประเทศไทย
Health Science Journal of Thailand

ปัจจัยที่มีผลต่อการทำงานของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดและหลอดเลือดแดงแข็งในผู้สูงอายุ

Factors Associated with Endothelial Cell Functions and Arterial Stiffness in Elderly

ฐิฒิภรณ์ เมฆรุ่งเรืองวงศ์[1]*, ชมพูนิชญ์ สะหลี[1], ศกลรัตน์ รุ่งเรือง[1], จิตรลดา เจริญลาภ[1], ศันสนีย์ เมฆรุ่งเรืองวงศ์[2], สิทธิชัย วชิราศรีศิริกุล[3]

Titiporn Mekrungruangwong[1]*, Chomphunit Salee[1], Sakonrat Rungruang[1], Jitlada Charonelap[1], Sunsanee Mekrungrongwong[2], Sitthichai Vachirasrisirikul[3]

บทคัดย่อ

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการทำงานของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดและหลอดเลือดแดงแข็งในผู้สูงอายุ อาสาสมัครอายุ 60-80 ปี จำนวน 68 คน เก็บรวบรวมข้อมูลปัจจัยต่างๆ ได้แก่ อายุ เพศ เส้นรอบเอว ค่าดัชนีมวลกาย ค่าความดันโลหิตเฉลี่ย การเต้นของหัวใจ โรคประจำตัว ประวัติโรคหัวใจและหลอดเลือดในครอบครัว ประวัติการสูบบุหรี่ ประวัติการดื่มแอลกอฮอล์ และกิจกรรมทางกาย ด้วยแบบสอบถาม และเก็บข้อมูลความแข็งของหลอดเลือดโดยใช้ดัชนีหลอดเลือดหัวใจ-ข้อเท้า (CAVI) และ ดัชนีข้อเท้า-แขน (ABI) และการทำงานของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือด โดยวัดการขยายของหลอดเลือด (FMD) วิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติเชิงพรรณนาและสถิติการถดถอยเชิงเส้นพหุคูณ ผลการศึกษาพบว่า อายุ โรคประจำตัว และดัชนีมวลกาย พยากรณ์ CAVI ได้ร้อยละ 21 (R^2 = 0.210, F = 6.954, p < 0.05) ประวัติครอบครัวเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือด ประวัติการดื่มแอลกอฮอล์และค่าความดันโลหิตเฉลี่ยพยากรณ์ ABI ได้ร้อยละ 23.9 (R^2 = 0.239, F = 8.005, p < 0.05) การเต้นของหัวใจและกิจกรรมทางกายในระดับมาก พยากรณ์ FMD ได้ร้อยละ 22.7 (R^2 = 0.227, F = 9.819, p < 0.05) ที่น่าสนใจ คือพบความสัมพันธ์เชิงบวกระหว่างกิจกรรมทางกายในระดับมากและ FMD อาจบอกว่าการออกกำลังกายในผู้สูงอายุป้องกันความเสื่อมของเซลล์บุผนังหลอดเลือดได้

คำสำคัญ: ผู้สูงอายุ, หลอดเลือดแดงแข็ง, การทำงานของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือด

*Corresponding author: E-mail: titipornm@nu.ac.th, Tel: 055 966511
Received: December 2, 2021; Revised: June 28, 2022; Accepted: July 8, 2022
https://doi.org/10.55164/hsjt.v4i4.255183

Citation:
Mekrungruangwong T, Salee C, Rungruang S, Charonelap J, Mekrungrongwong S, Vachirasrisirikul S. Factors associated with endothelial cell functions and arterial stiffness in elderly. Health Sci J Thai 2022; 4(4): 1-9 (in Thai); https://doi.org/10.55164/hsjt.v4i1.255183

[1] ภาควิชาเทคโนโลยีหัวใจและทรวงอก คณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร 65000
[2] คณะสาธารณสุข มหาวิทยาลัยนเรศวร 65000
[3] กลุ่มงานศัลกรรม โรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก 65000
[1] Faculty of Allied Health Sciences, Naresuan University, Phisanulok, 65000, Thailand
[2] Faculty of Public Health, Naresuan University, Phisanulok, 650000, Thailand
[3] Department of Surgery, Buddhachinaraj Phitsanulok Hospital, 650000, Thailand

Abstract

This study aimed to investigate the factors associated with endothelial cell functions and arterial stiffness in elderly. Sixty-eight subjects aged 60-80 years were voluntarily enrolled. Data were collected for factors such as age, gender, waist circumference, body mass index, mean blood pressure, heart rate, underlying disease, family history of cardiovascular disease, smoking history, drinking history, and physical activity by using a validated questionnaire and arterial stiffness was evaluated by using cardio-ankle vascular index (CAVI) and ankle-brachial index (ABI) and endothelial function was determined by using flow-mediated vasodilation (FMD). Data were analyzed using descriptive statistics and multiple linear regression. The results showed that age, underlying disease, and body mass index (BMI) significantly predict CAVI at approximately 21% (R^2 = 0.210, F = 6.954, $p < 0.05$); family history of cardiovascular disease, drinking history, and mean arterial blood pressure significantly predict ABI at approximately 23.9% (R^2 = 0.239, F = 8.005, $p < 0.05$), and heart rate, physical activity with high metabolic equivalent of task (MET) significantly predict FMD at approximately 22.7% (R^2 = 0.227, F = 9.819, $p < 0.05$). Interestingly, the positive correlation between high MET and FMD may imply that exercise in aging prevented age-induced endothelial dysfunction.

Keywords: Elderly, Arterial stiffness, Endothelial function

บทนำ

ปัญหาสุขภาพของผู้สูงอายุไทยส่วนใหญ่เป็นผลมาจากการเสื่อมถอยของร่างกาย โดยพบว่าอายุที่เพิ่มมากขึ้นเป็นปัจจัยของการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง เนื่องจากการทำงานของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดที่ผิดปกติโดยเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดสามารถสร้างไนตริกออกไซด์ที่มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดสามารถยับยั้งการเกิดภาวะหลอดเลือดแข็งและการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือดรวมทั้งยับยั้งการเพิ่มจำนวนและการหดสั้นของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด ดังนั้นหากไนตริกออกไซด์ผลิตได้น้อยลงหรือไม่สามารถออกฤทธิ์ได้ตามปกติย่อมส่งผลกระทบก่อให้เกิดโรคต่างๆ ได้ นอกจากนี้การเปลี่ยนแปลงที่องค์ประกอบภายในหลอดเลือดชั้นต่างๆ อาทิ การหนาตัวของผนังหลอดเลือดแดงที่ชั้นในสุดและชั้นกลาง การสูญเสียความยืดหยุ่นของหลอดเลือดจากการสะสมของคอลลาเจนภายในหลอดเลือดที่เกิดเป็นพังผืด การแตกหักของการเรียงตัวของอิลาสติน เป็นผลมาจากการเพิ่มขึ้นของโปรตีนที่มีน้ำตาลเกาะ การทำงานของเอนไซม์ Matrix metallo -proteinase และการทำงานของ Angiotensin II เพิ่มสูงขึ้น[1] ทำให้หลอดเลือดสูญเสียความยืดหยุ่น และเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง และความดันโลหิตสูงที่พบได้ในผู้สูงอายุในที่สุด

นอกเหนือจากการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวแล้วยังมีการเพิ่มขึ้นของโมเลกุลอักเสบเป็นจำนวนมาก หลอดเลือดเกิดการอักเสบอย่างต่อเนื่อง การดูดซึมของไลโปโปรตีนในพลาสมาที่เพิ่มสูงขึ้น[2] นอกจากนี้แล้วยังมีปัจจัยอื่นที่สนับสนุนให้เกิดภาวะหลอดเลือดแข็งได้ อาทิ เพศ ความดันโลหิตสูง การสูบบุหรี่ การดื่มแอลกอฮอล์ ความอ้วน การออกกำลังกาย เป็นต้น โดยเพศหญิงจะมีความเสี่ยงการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งมากกว่าเพศชาย เนื่องจากเพศหญิงจะมีขนาดความกว้างของหลอดเลือดแดงน้อยกว่าเพศชาย ทำให้ค่าการสะท้อนกลับของคลื่นในหลอดเลือด (Reflection wave) สูงกว่าเพศชาย[3] นอกจากนี้ความสูงของเพศหญิงที่น้อยกว่าเพศชายก็เป็นปัจจัยร่วมด้วย[4] ร่วมกับฮอร์โมนเอสโตรเจนลดลงในช่วงระยะการหมดประจำเดือนนี้ก็ส่งผลต่อการขยายตัวของหลอดเลือดแดงที่ลดลงและเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งมากขึ้น[5]การสูบบุหรี่ที่มีพวกนิโคติน ก๊าซคาร์บอนมอนอกไซด์ และสารอนุมูลอิสระเป็นองค์ประกอบ มีผลต่อการทำงานของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดทั้งสิ้น การดื่มแอลกอฮอล์ทำให้ค่าความดันหัวใจในการบีบตัวและคลายตัวสูงขึ้นเนื่องจากเพิ่มการทำงานของระบบประสาทซิมพาเธติก ทำให้ความดันในหลอดเลือดแดงสูงขึ้น ซึ่งสัมพันธ์กับปริมาณการดื่ม และระยะเวลาในการดื่มอีกด้วย[6] ในขณะที่ความอ้วนซึ่งประเมินโดยค่าดัชนีมวลกาย (Body mass index; BMI) เส้นรอบเอว (Waist circumference; WC) และน้ำหนัก (Body weight; BW) มีความสัมพันธ์กับการเกิดหลอดเลือดแดงแข็งและตีบได้[7] ส่วนการมีกิจกรรมทางกายอย่างสม่ำเสมอสามารถลดความเสี่ยงจากโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ โดยลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเรื้อรังและรักษาความสามารถในการทำงานของอวัยวะต่างๆ ได้

ในขณะที่การไม่ออกกำลังกายหรือการดำรงชีวิตแบบที่ไม่ค่อยมีการเคลื่อนไหวร่างกาย (Sedentary behavior lifestyle) จะให้ผลในทางตรงกันข้าม และทำให้เกิดปัญหาสุขภาพเพิ่มขึ้น[8] โดยทั่วไปแล้วการเกิดภาวะหลอดเลือดแข็งในหลอดเลือดส่วนปลายจะเป็นสาเหตุของการเกิดโรคหลอดเลือดส่วนปลายตีบ

(Peripheral artery disease; PAD) และผู้ป่วยที่เป็นโรคหลอดเลือดแดงที่ขาตีบจะมีความเกี่ยวข้องกับโรคหลอดเลือดหัวใจ ดังนั้นการตรวจประเมินหลอดเลือดส่วนปลายอาจเป็นดัชนีสำคัญในการพยากรณ์การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดที่จะเกิดขึ้นในภายหลังได้[9] อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดในผู้สูงอายุไทยที่ประเมินด้วย FMD รวมถึงปัจจัยร่วมอื่นๆ ที่นำไปสู่การเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง

วิธีการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาแบบภาคตัดขวาง (Cross-sectional study) มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการทำงานของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดและดัชนีหลอดเลือดแดงแข็งในผู้สูงอายุที่อาศัยอยู่ในจังหวัดพิษณุโลก โดยทำการตรวจประเมินหลอดเลือด ณ ห้องปฏิบัติการภาควิชาเทคโนโลยีหัวใจและทรวงอก คณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร กลุ่มอาสาสมัครที่ใช้ในครั้งนี้คือผู้สูงอายุที่มีอายุระหว่าง 60-80 ปี ทำการศึกษาระหว่างเดือนกรกฎาคม 2564 - มกราคม 2565 โดยการคำนวณขนาดของกลุ่มประชากรจากการอ้างอิงงานวิจัยที่คล้ายคลึงกัน[10] และใช้โปรแกรม G* power ในการคำนวณกลุ่มตัวอย่าง ซึ่งพิจารณาจากค่า Effect size 0.336 อำนาจการทดสอบ 0.80 กำหนดค่านัยสำคัญทางสถิติ 0.05 คำนวณกลุ่มตัวอย่างได้ 64 คน ทำการคำนวณป้องกันการสูญหายของกลุ่มตัวอย่างร้อยละ 5 ได้ขนาดตัวอย่างทั้งหมด 68 คน โดยกำหนดเกณฑ์การคัดเข้าคือ ผู้สูงอายุต้องมีความสามารถในการดำเนินชีวิตประจำวัน (Chula ADL index > 4) สามารถให้ข้อมูลกับผู้วิจัยได้ และยินยอมเข้าร่วมการวิจัย เกณฑ์การคัดออกคือผู้สูงอายุที่สภาพร่างกายเป็นอุปสรรคในการตรวจ เช่น ไม่สามารถนอนราบได้อย่างน้อย 30 นาที มีบาดแผลหรือได้รับบาดเจ็บ บริเวณข้อมือ ข้อเท้า และ แขนพับ อาสาสมัครทุกคนต้องงดดื่มชา กาแฟ น้ำอัดลมหรือเครื่องดื่มที่มีคาเฟอีนอย่างน้อย 12 ชั่วโมง งดอาหารเสริมที่มีผลต่อหัวใจและหลอดเลือด เช่น วิตามินซี อย่างน้อย 72 ชั่วโมง งดออกกำลังกายอย่างหนักอย่างน้อย 12 ชั่วโมง และหลีกเลี่ยงการทานอาหารที่มีไขมันสูงก่อนรับการตรวจ

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย คือ แบบบันทึกข้อมูล ประกอบด้วย 3 ส่วน คือ ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของอาสาสมัคร เช่น เพศ อายุ ประวัติโรคประจำตัว ประวัติการเจ็บป่วยในอดีตประวัติครอบครัว ประวัติการใช้ยารักษาโรค ประวัติการดื่มแอลกอฮอล์และสูบบุหรี่ ส่วนที่ 2 ข้อมูลการตรวจร่างกาย เช่น น้ำหนัก ส่วนสูง เส้นรอบเอว ความดันโลหิต อัตราการเต้นหัวใจ ส่วนที่ 3 คือแบบประเมินกิจกรรมในชีวิตประจำวันด้วย Global Physical Activity Questionnaire-GPAQv2 เพื่อประเมินค่า MET ส่วนที่ 4 ข้อมูลค่าพารามิเตอร์การตรวจสมรรถภาพหลอดเลือดโดยเครื่องตรวจสมรรถภาพหลอดเลือดแดง (Fukuda Denshi VS1500N, Japan) และประเมินการทำงานของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดด้วยวิธี Flow-mediated dilation โดยเครื่องตรวจคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูง (Vivid 7, GE health care, Japan)

การประเมินหลอดเลือดแดงแข็งและความยืดหยุ่น (CAVI) และการตีบของหลอดเลือด (ABI) มีหลักการและขั้นตอนแบบเดียวกัน คือ ผู้ป่วยนอนหงาย และพันปลอกวัดความดัน ที่บริเวณข้อมือและข้อเท้าทั้ง 4 ด้าน ติด ECG electrodes และวาง Heart sound microphone บนบริเวณกึ่งกลางกระดูก Sternum จากนั้นเครื่องจะเพิ่มความดันประมาณ 50 mmHg บันทึกค่าที่ได้สำหรับการประเมินการทำงานของของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือด (FMD) ที่หลอดเลือด Brachial artery ผู้ทำการวัดจะต้องทดสอบความน่าเชื่อถือ โดยความน่าเชื่อถือภายในผู้ประเมิน (Intra-rater Reliability) มีค่า 0.992 (0.972-0.999, $p < 0.001$) และความน่าเชื่อถือระหว่างผู้ประเมินเทียบกับอายุรแพทย์ด้านหลอดเลือด (Inter-rater Reliability) มีค่า 0.919 (0.105-0.995, $p < 0.01$) หลังจากนั้น ผู้วิจัยจึงดำเนินการวัดค่า FMD ในผู้สูงอายุ โดยผู้สูงอายุจะต้องนอนหงาย วางหัวตรวจ ที่ตำแหน่งเหนือ Antecubital fossa ประมาณ 2-5 เซนติเมตร ทำการวัดขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของ Brachial artery ขณะพักและกำหนดให้เป็น Baseline หลังจากนั้นบีบความดันสูงกว่าความดันโลหิตช่วงบีบตัวของหัวใจ อย่างน้อย 50 mmHg บริเวณท่อนแขน เป็นเวลา 5 นาที เพื่อให้เกิดการอุดกั้น จากนั้นทำการคลายความดันและวัดขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของ Brachial artery บริเวณตำแหน่งเดิมหลังการคลายความดัน 60 วินาที บันทึกค่าและภาพที่ได้

การวิเคราะห์ข้อมูล มีการทดสอบการกระจายตัวของข้อมูลโดยใช้สถิติ Kolmogorov-Smirnov Test พบการกระจายตัวของข้อมูลแบบปกติ แสดงผลข้อมูลเชิงปริมาณเป็นร้อยละ ค่าเฉลี่ย (mean) และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (S.D.) และความสัมพันธ์ของปัจจัยอิสระที่เกี่ยวข้องต่อค่าพารามิเตอร์หลอดเลือดแดงแข็ง (CAVI) หลอดเลือดแดงตีบ (ABI) และพารามิเตอร์การทำงานของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือด (FMD) โดยสถิติการวิเคราะห์ถดถอยเชิงเส้นแบบพหุคูณแบบขั้นตอน (Stepwise Multiple linear regression analysis) โดยกำหนดระดับนัยสำคัญที่ p-value < 0.05 ก่อนทำการวิเคราะห์ถดถอยพหุคูณแบบขั้นตอน ผู้วิจัยทดสอบข้อตกลงเบื้องต้นของการวิเคราะห์ความถดถอยพหุคูณเชิงเส้น (Linearity) ค่าแปรปรวนของค่าคลาดเคลื่อนในการทำนายของตัวแปรทุกตัวมีค่าคงที่ ค่าคลาดเคลื่อนมีความเป็นอิสระต่อกัน โดยพิจารณาจากค่า Durbin -Watson ของพารามิเตอร์ FMD CAVI และ ABI ซึ่งมีค่าเท่ากับ 1.820,1.911, 2.022, ตามลำดับ (อยู่ระหว่าง 1.5-2.5) และตัวแปรอิสระด้วยกันไม่มีความสัมพันธ์กันเองสูง (Multicollinearity) โดยพิจารณาจากค่า Variance Inflation Factor (VIF) ของพารามิเตอร์ FMD CAVI และ ABI พบว่า มีค่าอยู่ระหว่าง 1.058, 1.187, 1.114 ตามลำดับ (ค่า VIF ต้องมีค่าที่

ไม่เข้าใกล้หรือเกิน 10) และค่า Tolerance ของพารามิเตอร์ FMD CAVI และ ABI มีค่าอยู่ 0.945, 0.843, 0.897 ตามลำดับ (กำหนดไว้ว่าค่า Tolerance ต้องมีค่ามากกว่า 0.10)[11] จากผลการทดสอบข้อตกลงเบื้องต้นดังกล่าว พบว่าเป็นไปตามข้อตกลงเบื้องต้นและการวิเคราะห์อำนาจพยากรณ์ของค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์พหุคูณระหว่าง การประเมินหลอดเลือดแดงแข็ง การประเมินการตีบของหลอดเลือด และการประเมินการทำงานของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือด งานวิจัยนี้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยนเรศวร หมายเลข IRB P10075/64

ผลการศึกษา

ผลการวิเคราะห์ข้อมูลพบว่า ผู้สูงอายุจำนวน 68 คน อายุเฉลี่ย 66.25 ± 4.8 ปีมีจำนวนเพศชายและเพศหญิงเท่ากัน ดัชนีมวลกาย 24.24±4.09 กก/ม^2 เส้นรอบเอว 13. 5 ± 45.43 นิ้ว ความดันโลหิตเฉลี่ย 13.16 ± 27.49 มิลลิเมตรปรอท อัตราการเต้นของหัวใจ 72.41 ± 11.27 ครั้ง/นาที มีโรคประจำตัว 32 คน (47.05%) และไม่มีโรคประจำตัว 36 คน (52.95%) ประวัติครอบครัวเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือด 7 คน (10.29%) ประวัติการสูบบุหรี่ 2 คน (2.94%) ประวัติการดื่มแอลกอฮอล์ 14 คน (20.58%) ระดับการมีกิจกรรมทางกายในระดับมาก 20 คน (29.41%) ปานกลาง 20 คน (29.41%) และน้อย 28 คน (41.18%) ดังแสดงในตารางที่ (Table) 1

Table Demographic data (n = 68)

Parameters	n (%)
Age (year)	66.25 ± 4.82
Sex	
Male	34 (50.00)
Female	34 (50.00)
Body mass index (kg/m^2)	24.24 ± 4.09
Waist circumference (Inch)	34.45 ± 5.13
Mean arterial blood pressure (mmHg)	94.27 ± 13.16
Heart rate (Beats/min)	72.41 ± 11.27
Present illness	32 (50.74)
Hypertension	28 (87.50)
Diabetes	8 (25.00)
Hyperlipidemia	17 (31.35)
None	36 (59.25)
Family history of cardiovascular disease	7 (92.01)
Smoking history	2 (49.2)

Table Demographic data (n = 68) (Continued)

Parameters	n (%)
Drinking history	14 (85.02)
Physical activity	
High MET	(14.92) 02
Moderate MET	(14.92) 02
Low MET	28 (81.14)

Note: Continuous variables were presented as Mean ± SD

ผลการวิเคราะห์ปัจจัยพบว่า การมีโรคประจำตัว อายุ และดัชนีมวลกาย มีค่าอำนาจการทำนายการเกิดหลอดเลือดแดงแข็งได้ร้อยละ 21 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value <0.05) โดยที่การมีโรคประจำตัว และ อายุ เป็นปัจจัยสนับสนุนเชิงบวก มีค่าเท่ากับ 0.265 และ 0.233 ตามลำดับ ในขณะที่ดัชนีมวลกายเป็นปัจจัยสนับสนุนเชิงลบ มีค่าเท่ากับ -0.340 มีสมการทำนายดังนี้

หลอดเลือดแดงแข็ง = 4.977 – 043.0 (ดัชนีมวลกาย) + 0.265 (มีโรคประจำตัว) + 2.233 (อายุ) ดังแสดงในตารางที่ (Table) 2

ผลการวิเคราะห์ปัจจัยพบว่า ประวัติครอบครัวเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือด ประวัติการดื่มแอลกอฮอร์ และ ค่าเฉลี่ยความดันโลหิต มีค่าอำนาจการทำนายการเกิดหลอดเลือดแดงตีบได้ร้อยละ 23.9 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value <0.05) โดยที่ประวัติครอบครัวเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือด เป็นปัจจัยสนับสนุนเชิงบวก มีค่าเท่ากับ 0.403 ในขณะที่ ประวัติการดื่มแอลกอฮอล์ และ ค่าความดันโลหิตเฉลี่ยเป็นปัจจัยสนับสนุนเชิงลบ มีค่าเท่ากับ -0.271 และ -0.265 ตามลำดับ มีสมการทำนายดังนี้

การตีบของหลอดเลือด = 26.568 + 0.403 (ประวัติโรคหัวใจและหลอดเลือดในครอบครัว) - 0.271 (ประวัติการดื่มแอลกอฮอล์) - 0.265 (ค่าความดันโลหิตเฉลี่ย) ดังแสดงในตารางที่ (Table) 2

ผลการวิเคราะห์พบว่ากลุ่มตัวอย่างจำนวน 68 คน มีอาสาสมัครจำนวน 7 คน มีผลข้อมูล FMD ที่ผิดปกติและถูกจัดเป็น outliner ทำให้เหลือจำนวนอาสาสมัครเพื่อเข้าสมการเท่ากับ 61 คน เมื่อทำการวิเคราะห์ปัจจัยพบว่า อัตราการเต้นของหัวใจ และระดับการมีกิจกรรมทางกายในระดับมากมีค่าอำนาจการทำนายการทำงานของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดได้ร้อยละ 22.7 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value <0.05) โดยที่อัตราการเต้นของหัวใจ และ ระดับการมีกิจกรรมทางกายในระดับมาก เป็นปัจจัยสนับสนุนเชิงบวก มีค่าเท่ากับ 0.492 และ 0.272 ตามลำดับ มีสมการทำนายดังนี้

การทำงานของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือด = 0.551 + 0.492 (อัตราการเต้นของหัวใจ)+0.272 (ระดับการมีกิจกรรมทางกายในระดับมาก) ดังแสดงในตารางที่ (Table) 2

Table2 Stepwise multiple linear regression output of CAVI, ABI, FMD in aging

Predictor variables	B	SE	Beta	t	p-value	95%CI
Model 1: CAVI (n=68)						
Age	140.0	0.57	332.0	510.2	840.0	65.05 - 67.39
BMI	-0.075	0.46	-0.340	-2.877	500.0	23.44 - 25.32
Underlying disease	514.0	0.06	562.0	832.2	920.0	0.45 - 0.69
Constant = 4.977, R square = 0.246, Adjusted R^2 = 0.210, F = 6.954						
Model 2: ABI (n=68)						
Family history of CVD	0.078	0.04	0.403	3.695	0.000	0.03 - 0.18
Drinking history	-0.038	0.06	0.271-	-2.410	0.019	0.12 - 0.32
Mean arterial blood pressure (MAP)	-0.001	1.57	-562.0	-2.352	220.0	91.37 – 97.65
Constant = 26.568, R square = 0.273, Adjusted R^2 = 0.239, F = 8.005						
Model 3: FMD (n =61)						
Heart rate	0.007	1.37	0.492	4.210	0.000	69.68 – 75.14
Physical activities with high MET	0.000031	172.56	0.272	2.332	0.023	434.97 -1123.86
Constant = 0.551, R square = 0.253, Adjusted R^2 = 0.227, F = 9.819						

BMI: Body Mass Index, CAVI: Cardio-ankle vascular index, CVD: Cardiovascular disease,
ABI: Ankle-brachial index, MET: metabolic equivalent of task, FMD: Flow-mediated dilation

อภิปรายผล

การศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการทำงานของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดและหลอดเลือดแดงแข็งในผู้สูงอายุ มีข้อมูลปัจจัยต่าง ๆ ได้แก่อายุ เพศ เส้นรอบเอว ค่าดัชนีมวลกาย ค่าความดันโลหิตเฉลี่ย การเต้นของหัวใจ โรคประจำตัว ประวัติโรคหัวใจและหลอดเลือดในครอบครัว ประวัติการสูบบุหรี่ ประวัติการดื่มแอลกอฮอล์และกิจกรรมทางกาย เพื่อประเมินความแข็งของหลอดเลือดโดยใช้ดัชนีหลอดเลือดหัวใจ-ข้อเท้า (CAVI) และ ดัชนีข้อเท้า-แขน (ABI) และการทำงานของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดโดยวัดการขยายของหลอดเลือด (FMD)

การตรวจประเมินหลอดเลือดแดงแข็ง (CAVI) พบว่า การวิเคราะห์การถดถอยพหุคูณมีค่าอำนาจการทำนายร้อยละ 21 โดยปัจจัยที่สามารถอธิบายหลอดเลือดแดงแข็งได้มากที่สุด คือ ดัชนีมวลกาย (Beta = -0.340) รองลงมา คือ มีโรคประจำตัว (Beta = 0.265) และลำดับสุดท้าย คือ อายุ (Beta = 0.233) ดัชนีมวลกาย คือ ค่ามาตรฐานในการประเมินสภาวะของร่างกายว่าเกิดความสมดุลของน้ำหนักตัวต่อส่วนสูงในเกณฑ์ที่เหมาะสมหรือไม่โดยพบว่าหากมากกว่า 23 ขึ้นไปแสดงถึงภาวะน้ำหนักเกิน ในการศึกษาครั้งนี้ พบว่า เมื่อดัชนีมวลกายมากขึ้นหลอดเลือดแดงจะแข็งลดลง ซึ่งพิจารณาได้จากค่า CAVI ลดลง โดยสอดคล้องกับการศึกษาของ Nagayama และคณะที่พบความสัมพันธ์ระหว่าง BMI แบบผกผันระหว่างค่า CAVI เช่นเดียวกัน[12] อย่างไรก็ตามความสัมพันธ์ดังกล่าวยังคงเป็นข้อถกเถียง เนื่องจากการมี BMI มาก นั่นหมายความว่าเกิดการสะสมของเนื้อเยื่อไขมัน และควรนำไปสู่การเกิดหลอดเลือดแดงแข็ง และแสดงผลโดยค่า CAVI ที่เพิ่มขึ้น เพราะการแปลผลของ ค่า CAVI คือ เมื่อค่า CAVI < 8 แสดงว่าหลอดเลือดแดงปกติ ถ้าค่า CAVI ระหว่าง 8-9 แสดงว่ามีภาวะเสี่ยงต่อการเกิดหลอดเลือดแดงแข็ง ถ้าค่า CAVI > 9 แสดงว่ามีภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง[12] แนวคิดการเปลี่ยนแปลงขนาดของหลอดเลือดเอออร์ต้า การไหลเวียนของเลือดและการเกิดแรงเฉือน (Shear stress) ได้นำมาอธิบาย โดยพบว่าการเพิ่มขึ้นของขนาดหลอดเลือดแดงเอออร์ต้า มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของดัชนีมวลกาย ดังนั้นถ้าความกว้างของหลอดเลือดแดงเอออร์ต้ามีการเปลี่ยนแปลงแม้จะเพียงเล็กน้อยก็จะส่งผลให้ การเกิดแรงเฉือน มีการเปลี่ยนแปลง ซึ่งการเปลี่ยนแปลงของแรงเฉือนนั้นสัมพันธ์โดยตรงกับ CAVI

ดังนั้นจึงอาจเป็นเหตุผลว่าทำไมค่า CAVI ถึงได้ลดลงในคนที่มีดัชนีมวลกายเพิ่มขึ้น[13] นอกจากดัชนีมวลกายที่ใช้ในการพยากรณ์ CAVI แล้ว การมีอายุที่เพิ่มมากขึ้นและการมีโรคประจำตัวจะทำให้ค่า CAVI เพิ่มขึ้น มีการศึกษาพบว่า อายุที่เพิ่มมากขึ้นจะมีการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดทำให้เกิดความเสื่อมของร่างกายตามวัยและเกิดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหลอดเลือดแข็งได้ (Atheroma) ซึ่งการเกิดหลอดเลือดแข็งนี้เป็นปัจจัยเสี่ยงหลักที่ส่งเสริมต่อการเกิดตะกอนและเกิดการแข็งตัว (Atheromatous plaque) ในหลอดเลือดแดงตามมา เมื่อมีการสะสมของคราบไขมัน จะทำให้ช่อง (Lumen) ภายในหลอดเลือดแดงตีบแคบลง มีการหนาตัวของผนังหลอดเลือดและพัฒนาไปสู่การเกิดหินปูน ซึ่งจะส่งเสริมให้หลอดเลือดแคบลงเรื่อย ๆ[14] เสียความยืดหยุ่น จนนำไปสู่การเกิดหลอดเลือดส่วนปลายตีบตันในที่สุด ในผู้สูงอายุที่มีโรคประจำตัวร่วมด้วยอาจยิ่งส่งเสริมให้เกิดหลอดเลือดแดงแข็งได้เร็วขึ้น สอดคล้องกับการศึกษาของ ฐาปนี เรืองฤทธิ์และคณะ ที่พบว่า ระดับของความดันหัวใจช่วงบีบตัว (Systolic blood pressure) ที่สูงขึ้นมีความสัมพันธ์กับค่า CAVI ในผู้สูงอายุ[15] เนื่องจากความดันโลหิตสูงขึ้นเป็นระยะเวลานาน จะทำให้แรงเฉือนเพิ่มขึ้น เกิดกระบวนการอักเสบที่หลอดเลือดและเร่งให้เกิดหลอดเลือดแข็งได้[16] นอกจากโรคความดันโลหิตสูงแล้ว โรคเบาหวาน และภาวะไขมันในเลือดสูง ล้วนเป็นโรคประจำตัวที่ก่อให้เกิดความเสื่อมของผนังหลอดเลือดทั้งสิ้น เพราะมีผลให้ผนังหลอดเลือดแดงหนาตัวขึ้น มีความแข็งมากขึ้น ความยืดหยุ่นลดลง การตึงตัวของกล้ามเนื้อเรียบมากขึ้น โดยมักเกิดร่วมกับการสะสมของเนื้อเยื่อเกี่ยวพันและไขมัน พิจารณาได้จาก การศึกษาของ Nagayama และคณะ แสดงให้เห็นว่าพารามิเตอร์ของค่าไขมัน ได้แก่ Triglycerides (TG) และ Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) และ High-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) มีค่าเพิ่มขึ้นและก่อให้เกิดความเสียหายของหลอดเลือดได้[17] นอกจากนี้ค่า CAVI ยังเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวาน ผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงและโรคอ้วน[18] เนื่องจากการสะสมของเซลล์ไขมันมากขึ้น (Adipokine) จะเกิดการกระตุ้น ใน B-cell ของตับอ่อน ทำให้ กระตุ้นกระบวนการอักเสบทั่วร่างกายและส่งผลให้เกิดการบาดเจ็บของหลอดเลือดตามมา และพัฒนาต่อไปเป็นหลอดเลือดแข็งในที่สุด[19]

การตรวจประเมินการตีบของหลอดเลือด (ABI) พบว่า การวิเคราะห์การถดถอยพหุคูณมีค่าอำนาจการทำนายร้อยละ 23.9 โดยปัจจัยที่สามารถอธิบายการตีบของหลอดเลือดได้มากที่สุด คือ ประวัติครอบครัวเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือด (Beta = 0.403) รองลงมา คือ ประวัติการดื่มแอลกอฮอล์ (Beta = -0.271) และลำดับสุดท้าย คือ ค่าความดันโลหิตเฉลี่ย (Beta = -0.265) ในการศึกษาครั้งนี้พบว่าถ้ามีประวัติครอบครัวเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือด หลอดเลือดจะมีการตีบมากขึ้น พิจารณาได้จากค่า ABI ที่เพิ่มขึ้น โดยค่าปกติของ ABI จะประมาณ 1.0-1.1 ค่าผิดปกติก็ต่อเมื่อ ABI น้อยกว่า 0.9 บ่งชี้ว่ามีการอุดตันในหลอดเลือดแดงที่ขา ณ ตำแหน่งใดตำแหน่งหนึ่ง ในขณะที่ ค่า ABI >1.4 บ่งชี้ว่า ภาวะที่ไม่สามารถบีบกดหลอดเลือดได้ (Non-Compressible Vessels) ซึ่งพบได้ในผู้ที่มีภาวะหลอดเลือดแดงแข็งตัว ดังนั้นการที่มีค่า ABI ที่มากขึ้น อาจไม่ได้บ่งบอกว่าหลอดเลือดแดงยังทำงานได้ดีอยู่ นอกจากนี้แล้ว ค่า ABI มักนำมาเป็นข้อมูลในการประเมินโรคหลอดเลือดส่วนปลายอุดตัน หรือ Peripheral artery disease (PAD) จากการศึกษาของ Wessel และคณะ พบว่า ประวัติครอบครัวมีความเกี่ยวข้องกับความชุกและความรุนแรงในการเกิดหลอดเลือดส่วนปลายอุดตัน ซึ่งบ่งชี้ถึงบทบาทของปัจจัยทางพันธุกรรมและสิ่งแวดล้อมอื่นๆ ที่เอื้อต่อการเกิดหลอดเลือดส่วนปลายอุดตัน ในงานวิจัยนี้พบการส่งต่อของพันธุกรรม เช่น Nicotine metabolism, inflammatory pathway ซึ่งเป็นสาเหตุของการเกิดโรคหลอดเลือดส่วนปลายอุดตันได้[20] นอกจากประวัติครอบครัวเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดนี้แล้วการมีประวัติการดื่มแอลกอฮอล์และค่าความดันโลหิตเฉลี่ยเพิ่มขึ้น ค่า ABI จะลดลง โดยการศึกษา ในกลุ่มประชากรชาวจีนที่ดื่มแอลกอฮอล์มากกว่าวันละ 60 กรัม พบความสัมพันธ์ต่อการเกิดโรคหลอดเลือดส่วนปลายตีบสูงขึ้น[21] เนื่องจากแอลกอฮอล์กระตุ้นการสะสมของไขมัน เช่น Cholesterol และ LDL และกระตุ้นกระบวนการอักเสบต่างๆซึ่งส่งผลต่อการเกิดโรคหลอดเลือดส่วนปลายตีบ[22] เช่นเดียวกับค่าความดันโลหิตเฉลี่ย ซึ่งมีการศึกษา พบว่า ความดันโลหิตเฉลี่ย เป็นตัวพยากรณ์อัตราการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายตีบได้ และพบความสัมพันธ์ของค่า ABI กับ ค่าความดันโลหิตเฉลี่ยว่ามีผลต่ออัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวาน[23] นอกจากนี้ ค่า ABI ที่ต่ำมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจในประชากรชาวจีนที่มีความดันโลหิตสูง[24] อย่างไรก็ตาม การศึกษาครั้งนี้มีข้อจำกัดเรื่องความดันโลหิตที่แท้จริงของอาสาสมัครเนื่องจากอาสาสมัครบางรายรับประทานยาลดความดันโลหิตก่อนเริ่มทำการทดลอง

การตรวจประเมินการทำงานของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือด (FMD) พบว่า การวิเคราะห์การถดถอยพหุคูณมีค่าอำนาจการทำนายร้อยละ 22.7 โดยปัจจัยที่สามารถอธิบายการทำงานของเซลล์ เยื่อบุหลอดเลือดได้มากที่สุด คือ อัตราการเต้นของหัวใจ (Beta = 0.492) และรองลงมาคือ ระดับการมีกิจกรรมทางกายในระดับมาก (Beta = 0.272) ในการศึกษาครั้งนี้พบว่า เมื่อมีอัตราการเต้นของหัวใจและระดับการมีกิจกรรมทางกายในระดับมากสูงขึ้น การทำงานของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดจะดีขึ้น พิจารณาได้จากค่า FMD ที่เพิ่มขึ้น โดยปกติผู้สูงอายุจะมีการ

ทำงานของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดที่ผิดปกติไป ทำให้การสร้างไนตริกออกไซด์ที่มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดลดลง[1] ซึ่งเป็นที่ทราบดีอยู่แล้วว่าประโยชน์ของไนตริกออกไซด์ มีบทบาทที่สำคัญมากในหลอดเลือด ดังนั้นหากผลิตไนตริกออกไซด์ลดลง ค่า FMD จะมีค่าลดลง อย่างไรก็ตามในการศึกษาครั้งนี้พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจและระดับการมีกิจกรรมทางกายในระดับมากส่งผลให้ค่า FMD สูงขึ้น หมายความว่า การออกกำลังกายและมีอัตราการเต้นของหัวใจที่เพิ่มขึ้น จะช่วยการทำงานของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือด ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจที่เพิ่มมากขึ้นจะสัมพันธ์กับ FMD ที่สูงขึ้น[25] และการออกกำลังกายระดับหนักทำให้ FMD เพิ่มขึ้น[26] เนื่องจากการไหลของเลือดที่เพิ่มขึ้นจะมีความสัมพันธ์กับการปลดปล่อยของไนตริกออกไซด์ที่เพิ่มขึ้นตามมา[27] อย่างไรก็ตาม Fox และคณะ เชื่อว่า อัตราการเต้นของหัวใจที่ต่ำจะมีค่า FMD สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ[28] โดยอธิบายได้จากอัตราการเต้นของหัวใจที่ลดลงทำให้เซลล์เยื่อบุหลอดเลือดเกิดการฟื้นฟู มีการสังเคราะห์และปลดปล่อยไนตริกออกไซด์เพิ่มขึ้นส่งผลให้หลอดเลือดขยายตัว จึงเห็นค่า FMD เพิ่มขึ้น[29] ดังนั้นจากที่กล่าวมาจึงยังเป็นข้อถกเถียงถึงการผันแปรของอัตราการเต้นของหัวใจต่อค่า FMD และยังคงต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไปในอนาคต

ข้อจำกัดของงานวิจัย

ข้อมูลด้านปัจจัยที่มีผลต่อการทำงานของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดและหลอดเลือดแดงแข็งในผู้สูงอายุมาจากจังหวัดพิษณุโลกเท่านั้น นอกจากนี้ข้อมูลที่ได้ถึงแม้ว่าจะผ่านเงื่อนไขของการใช้สถิติ Multiple linear regression analysis แต่จำนวนประชากรที่นำมาใช้ในการวิจัยอาจน้อยเกินไปทำให้ค่าพยากรณ์ในการทำนายมีค่าน้อย ดังนั้นผลการศึกษาที่ได้อาจไม่สามารถขยายผลเพื่อใช้กับผู้สูงอายุในกลุ่มอื่น ๆ ได้ทั้งหมด

ข้อเสนอแนะ

1) ผู้ที่เกี่ยวข้องสามารถนำผลการศึกษาที่ได้ไปใช้ในการพัฒนาออกแบบโปรแกรมการออกกำลังกายในผู้สูงอายุ เพื่อป้องกันความเสื่อมของเซลล์บุผนังหลอดเลือดได้

2) การทำวิจัยครั้งต่อไป ควรเพิ่มขนาดตัวอย่างให้มากขึ้นเพื่อเพิ่มอำนาจในการทดสอบสมมติฐานการวิจัย

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบพระคุณทุนอุดหนุนการวิจัยสำหรับนักวิจัยรุ่นใหม่ คณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร ที่ได้ให้ทุนสนับสนุนการทำวิจัยในครั้งนี้ รวมทั้งอาสาสมัครผู้สูงอายุ อำเภอเมือง จังหวัดพิษณุโลกที่ให้ความร่วมมือในการเก็บข้อมูล

เอกสารอ้างอิง

1. Zieman S, Kass D. Advanced glycation end product cross-linking: pathophysiologic role and therapeutic target in cardiovascular disease. Congestive Heart Failure.2004; 10(3): 144-9; quiz 50-51.
2. Hashimoto M, Ishinaga Y, Honda M, Ohoka M, Morioka S, Moriyama K. Age-related increase in the uptake of acetylated low density lipoprotein into cultured endothelial cells from rat aorta. Experimental Gerontology.1991; 26(4): 397-406.
3. London GM, Guerin AP, Pannier BM, Marchais SJ, Metivier F. Body height as a determinant of carotid pulse contour in humans. Journal Hypertension Supplement.1992; 10(6): S93-595.
4. Costa-Hong VA, Muela HCS. Gender differences of aortic wave reflection and influence of menopause on central blood pressure in patients with arterial hypertension. BMC Cardiovascular Disorders.2018; 18(1): 123.
5. Zaydun G, Tomiyama H, Hashimoto H, Arai T, Koji Y, Yambe M, et al. Menopause is an independent factor augmenting the age-related increase in arterial stiffness in the early postmenopausal phase. Atherosclerosis.2006; 184(1): 137-142.
6. Núñez-Córdoba JM, Martínez-González MA, Bes-Rastrollo M, Toledo E, Beunza JJ, Alonso A. Alcohol consumption and the incidence of hypertension in a Mediterranean cohort: the SUN study. Revista Espanola Cardiologia.2009; 62(6): 633-641.
7. Tison GH, Ndumele CE, Gerstenblith G, Allison MA, Polak JF, Szklo M. Usefulness of baseline obesity to predict development of a high ankle brachial index (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). The American Journal of Cardiology.2011; 107(9): 1386-1391.
8. McLeod JC, Stokes T, Phillips SM. Resistance Exercise Training as a Primary Countermeasure to Age- Related Chronic Disease. Frontiers in Physiology 2019; 10: 645.
9. Bauersachs R, Zeymer U, Brière J-B, Marre C, Bowrin K, Huelsebeck M. Burden of Coronary Artery Disease and Peripheral Artery Disease: A Literature Review. Cardiovascular Therapeutics 2019; 2019: 8295054.

10. Kobayashi R, Sato K, Takahashi T, Asaki K, Iwanuma S, Ohashi N, Hashiguchi T. Arterial stiffness during hyperglycemia in older adults with high physical activity vs low physical activity. Journal of clinical biochemistry and nutrition 2019; 65(2): 146-152.
11. Hair JF, Black B, Black WC, Babin BJ, Anderson RE. Multivariate data analysis: A global perspective. (Seventh Edition). Pearson Education, Upper Saddle River.; 2010.
12. Nagayama D, Imamura H, Sato Y, Yamaguchi T, Ban N, Kawana H, Ohira M, Saiki A, Shirai K, Tatsuno I. Inverse relationship of cardioankle vascular index with BMI in healthy Japanese subjects: a cross-sectional study. Vascular Health and Risk Management 2016; 13: 1-9.
13. Davis AE, Lewandowski AJ, Holloway CJ, Ntusi NAB, Banerjee R, Nethononda R, Pitcher A, Francis JM, Myerson SG, Leeson P, Donovan T, Neubauer S, Rider OJ. Observational study of regional aortic size referenced to body size: production of a cardiovascular magnetic resonance nomogram. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance 2014; 16(1): 9.
14. Buschmann EE, Li L, Brix M, Zietzer A, Hillmeister P, Busjahn A, Bramlage P, Buschmann I. A novel computer-aided diagnostic approach for detecting peripheral arterial disease in patients with diabetes. PLOS ONE 2018; 13(6): e0199374.
15. Thapanee R, Ruchada S-a, Nawiya H. High systolic blood pressure is associated with increased Cardio-ankle Vascular Index in the elderly. Artery Research 2020; 27(1): 25-31.
16. Davies PF. Hemodynamic shear stress and the endothelium in cardiovascular pathophysiology. Nature clinical practice Cardiovascular Medicine 2009; 6(1): 16-26.
17. Nagayama D, Watanabe Y, Saiki A, Shirai K, Tatsuno I. Lipid parameters are independently associated with Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) in healthy Japanese subjects. Journal of Atherosclerosis and Thrombosis 2018; 25(7): 621-633.
18. Satoh N, Shimatsu A, Kato Y, Araki R, Koyama K, Okajima T, Tanabe M, Ooishi M, Kotani K, Ogawa Y. Evaluation of the cardio-ankle vascular index, a new indicator of arterial stiffness independent of blood pressure, in obesity and metabolic syndrome. Hypertension Research: Official Journal of the Japanese Society of Hypertension 2008; 31(10): 1921-1930.
19. Ko SH, Cha BY. Diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus in Korea. Diabetes & Metabolism Journal 2012; 36(1): 6-12.
20. Wassel CL, Loomba R, Ix JH, Allison MA, Denenberg JO, Criqui MH. Family history of peripheral artery disease is associated with prevalence and severity of peripheral artery disease: the San Diego population study. Journal of the American College of Cardiology 2011; 58(13): 1386-1392.
21. Xie X, Ma Y-T, Yang Y-N, Li X-M, Liu F, Huang D, Fu ZY, Ma X, Chen BD, Huang Y. Alcohol consumption and Ankle-to-Brachial Index: results from the cardiovascular risk survey. PLOS ONE 2010; 5(12): e15181.
22. Kalla A, Figueredo VM. Alcohol and cardiovascular disease in the geriatric population. Clinical Cardiology 2017; 40(7): 444-449.
23. Li YH, Sheu WH, Lee IT. Use of the ankle-brachial index combined with the percentage of mean arterial pressure at the ankle to improve prediction of all-cause mortality in type 2 diabetes mellitus: an observational study 2020; 19(1): 173.
24. Luo YY, Li J, Xin Y, Zheng LQ, Yu JM, Hu DY. Risk factors of peripheral arterial disease and relationship between low ankle brachial index and mortality from all-cause and cardiovascular disease in Chinese patients with hypertension. Journal of Human Hypertension. 2007; 21(6): 461-466.
25. Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Mitchell GF, Vasan RS, Keaney JF, Jr., Lehman BT, Fan S, Osypiuk E, Vita JA. Clinical correlates and heritability of flow-mediated dilation in the community: the Framingham Heart Study. Circulation 2004; 109(5): 613-619.
26. Pinter A, Horvath T, Sarkozi A, Kollai M. Relationship

between heart rate variability and endothelial function in healthy subjects. Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical 2012; 169(2): 107-112.

27. Beck DT, Casey DP, Martin JS, Emerson BD, Braith RW. Exercise training improves endothelial function in young prehypertensives. Experimental biology and medicine (Maywood, NJ) 2013; 238(4): 433-441.
28. Fox BM, Brantley L, White C, Seigler N, Harris RA. Association beween resting heart rate, shear and flow-mediated dilation in healthy adults. Experimental Physiology 2014; 99(10): 1439-1448.
29. Custodis F, Reil JC, Laufs U, Böhm M. Heart rate: a global target for cardiovascular disease and therapy along the cardiovascular disease continuum. Journal of cardiology 2013; 62(3): 183-187.