สารศิริราช
SIRIRAJ HOSPITAL GAZETTE

จัดพิมพ์โดยอนุมัติคณะกรรมการคณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
Published Under the Auspices of the Faculty of Medicine, Siriraj Hospital

ปีที่ 51, ฉบับที่ 6, มิถุนายน 2542	Volume 51, Number 6, June 1999

ระดับ Lipoprotein (a) ในผู้ป่วยโรคไตชนิด Nephrotic Syndrome

สมพงษ์ องอาจยุทธ วท. ม.*
ลีนา องอาจยุทธ พ.ด.**
กุลนารี สิริสาลี วท. ม.***
สง่า นิลวรางกูร พ.บ.**
สุรินทร์ ขันหยก วท. ม.*
สมพงษ์ เหลี่ยมมงคลกุล วท. ม.*

เรื่องย่อ : คณะผู้ศึกษาได้ศึกษาระดับไขมันในเลือดและ lipoprotein(a) ในผู้ป่วยกลุ่มอาการเนโฟรติค จำนวน 41 ราย เป็นชนิด primary 27 ราย และ SLE 14 ราย พบว่ามีระดับ lipoprotein(a) สูงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งหมด ($p < 0.001$) เมื่อเปรียบเทียบกับคนปกติ 30 ราย ร้อยละ 59 ของผู้ป่วยชนิด primary nephrotic syndrome และร้อยละ 50 ของผู้ป่วย SLE มีค่า Lp(a) มากกว่า 30 มก/ดล ซึ่ง Lp(a) ที่สูงมากกว่า 30 มก/ดลนี้แสดงถึงปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ ผู้ป่วยกลุ่มอาการเนโฟรติค 19 ราย สามารถติดตามการรักษาได้ตั้งแต่ต้น ก่อนการรักษาด้วยยาเพรดนิโซโลน และหลังให้การรักษานาน 6 เดือน แบ่งเป็นกลุ่มที่ตอบสนองต่อยา 12 ราย และกลุ่มไม่ค่อยตอบสนองต่อยา 7 ราย พบว่าในกลุ่มที่ตอบสนองต่อยามีระดับโปรตีนในปัสสาวะ, ระดับ

*ภาควิชาชีวเคมี,**ภาควิชาอายุรศาสตร์, คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล,***ภาควิชาเคมีคลินิค, คณะเทคนิคการแพทย์, มหาวิทยาลัยมหิดล, กรุงเทพมหานคร 10700.

cholesterol, triglycerides และ albumin ในเลือด รวมทั้ง Lp(a) กลับเข้าสู่ระดับเกือบเท่าคนปกติ ในขณะที่กลุ่มไม่ค่อยตอบสนองต่อยาจะมี parameters เหล่านี้เหมือนเดิม ในผู้ป่วยกลุ่มอาการเนโฟรติคพบว่า ระดับ Lp(a) สัมพันธ์กับโปรตีนในปัสสาวะ, ระดับ cholesterol และ triglycerides ($r = 0.6, 0.8, 0.6$) ในเลือดอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.01$) และสัมพันธ์ผกผันกับระดับ albumin และ HDLในเลือด ($r = -0.9, -0.7$) ส่วนผู้ป่วย SLE ก็มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญเช่นกัน ยกเว้นกับ triglycerides ซึ่งแสดงถึงปัจจัยเสี่ยงของการเกิด cardiovascular และ thrombotic events ในผู้ป่วยเหล่านี้โดยเฉพาะกลุ่มที่มี Lp(a) สูง ซึ่งมีมากถึงร้อยละ 50 จากการศึกษานี้ ดังนั้นการตรวจระดับ Lp(a) ในผู้ป่วยเนโฟรติค จึงมีความสำคัญในการช่วยบอกถึงปัจจัยเสี่ยงของการเกิด atherosclerotic vascular disease และภาวะหลอดเลือดอุดตันต่างๆ ร่วมกับ parameters อื่น ๆ เพื่อให้การดูแลรักษาเป็นพิเศษ ซึ่งอาจช่วยป้องกันภาวะแทรกซ้อนของโรคหลอดเลือดหัวใจตีบให้กับผู้ป่วยเหล่านี้ได้

Abstract : Lipoprotein(a) in Nephrotic Syndrome

Ong-ajyooth S, M.Sc.,* Ong-ajyooth L, M.D.,** Sirisali K, M.Sc.,*** Nilwarangkur S, M.D.,** Khunyok S, M.Sc.,* Liammongkolkul S, M.Sc.*

*Department of Biochemistry, **Department of Medicine, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, ***Department of Clinical Chemistry, Faculty of Medical Technology, Mahidol University, Bangkok 10700.

Siriraj Hosp Gaz 1999; 51: 323-332.

Serum lipoprotein(a) levels were measured in 27 patients with idiopathic nephrotic syndrome (NS), 14 patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and 30 healthy controls. Lp(a) levels were significantly elevated in both idiopathic NS (53.4 ฑ 36.2) and SLE (49.3 ฑ 41.9) compared with controls (9.5 ฑ 5.7) ($p < 0.001$). Fifty nine percent of idiopathic NS and 50 percent of SLE had Lp(a) more than 30 mg/dl. In 19 patients with idiopathic NS, serum Lp(a) levels fell markedly in 12 patients who responded to prednisolone therapy while, 7 patients with partial and no response had serum Lp(a), cholesterol, triglycerides and albumin levels not different from pretreatment period vs 6 months therapy. Lp(a) levels correlated significantly with proteinuria, serum cholesterol and triglycerides ($r = 0.8, 0.6, 0.6$) in idiopathic nephrotic syndrome and correlated inversely with serum albumin ($r = -0.9$). The SLE patients had the same pattern of correlation among these parameters and Lp(a) levels except for triglycerides. The high levels of Lp(a) in the NS could be one of the risk factors for atherosclerosis and thrombotic events associated with this disorder. In conclusion, the present study confirmed that patients with idiopathic NS and SLE had markedly increased serum level of Lp(a), in conjunction with other lipid abnormalities. The serum Lp(a) levels decreased substantially in all NS patients who experienced remission. In addition, the study also demonstrated a relationship between serum Lp(a) levels and serum albumin, cholesterol and triglycerides. An elevated Lp(a) level may be useful in guiding the physician towards more aggressive care to detect coronary artery disease early in patients at risk.

Lipoproteins โดยเฉพาะ high density และ low density lipoproteins (HDL และ LDL) เป็นไขมันที่มีบทบาทสูงต่อการเกิดหลอดเลือดแดงแข็งตัว (atherosclerosis) ซึ่งนำไปสู่โรคหลอดเลือดหัวใจตีบ (coronary heart disease) นอกจาก HDL และ LDL แล้ว markers ที่สำคัญยังมี Apolipoprotein A_1 และ B-100 (Apo A_1 และ Apo B) ซึ่งช่วยบอกถึงปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ และใหม่ล่าสุดก็คือการค้นพบ lipoprotein(a) หรือ Lp(a) ซึ่งใช้เป็น independent risk factor ที่สำคัญในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจและสมองอุดตัน มีผู้รายงานพบ Lp(a) ในเลือดสูง สัมพันธ์กับการเกิดโรคหัวใจ[1-2] โรคสมองชนิดอัมพาต หรืออัมพฤกษ์ (stroke)[3] เส้นเลือดหลังผ่าตัดหลอดเลือดหัวใจกลับตีบใหม่ และ myocardial infarction ในผู้ที่อายุยังน้อย[4-5] ตลอดจนมีการค้นพบ Lp(a) ติดอยู่ที่ผนังหลอดเลือดแดงของผู้ป่วยที่ทำการผ่าตัดหลอดเลือดหัวใจ ปัจจุบันเชื่อว่าการตรวจระดับ Lp(a) ในเลือดจะเป็นตัวบ่งชี้ หรือช่วยแยกบุคคลที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดแข็งได้ดีกว่า parameter อื่นๆ

ลักษณะทางชีวเคมีและการก่อพยาธิสภาพของ Lp(a)

Lp(a) เป็น lipoprotein ที่มีรูปร่างคล้ายคลึงกับ LDL Lp(a) มีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางประมาณ 25 nm ส่วนประกอบที่เป็นโปรตีนจะประกอบด้วย Apo A เชื่อมกับ Apo B-100 ด้วย single disulfide bridge. Apo A เป็น glycoprotein ขนาดใหญ่ มีกรดอะมิโน 4,500 ตัว[6] ซึ่งมี sequence แบบเดียวกันกับ plasminogen[6-7] มีผู้พบ Lp(a) เกาะอยู่ที่ผนังหลอดเลือดแดงที่มี atherosclerosis[8-9] เชื่อว่า Lp(a) มีฤทธิ์ทำให้เกิด atherogenic มากกว่า LDL[2] มีหลักฐานยืนยันชัดเจนว่า Lp(a) สัมพันธ์กับ early coronary heart disease เพราะมีคุณสมบัติ thrombogenicity และหรือ atherogenic nature[10] จากการศึกษาพบว่า Lp(a) ยับยั้ง fibrinolysis โดย compete กับ plasminogen ใน binding sites ที่พื้นผิวของเซลล์ หรือ target molecule นอกจากนี้ยังพบว่า Lp(a) แย่งที่ plasminogen ในการรวมตัวกับ receptor ที่ endothelial cells และ U 927 monocytoid cells ในการเพาะเลี้ยงเชื้อ in vitro[9-12] มีผลยับยั้งการ generate plasmin จากชั้นผิวของเซลล์ ตลอดจนยับยั้ง fibrinolysis. Lp(a) ยังยับยั้ง tissue plasminogen activator binding ของ fibrin[13] อีกด้วย

ดังนั้น Lp(a) จึงทำให้เกิด thrombosis ง่ายใน in vivo เพราะทำให้กลไกการป้องกัน fibrin deposition เสียไป และ Lp(a) ต่างจาก LDL ที่ไม่ขึ้นกับเพศ อายุ อาหารที่รับประทาน และการออกกำลังกาย

ความสำคัญของ Lp(a) ในผู้ป่วยโรคไตชนิด nephrotic มี 3 ประการ คือ

1. Lp(a) ทำให้เพิ่มอัตราเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดหัวใจตีบในผู้ป่วยโรคไต ชนิด nephrotic

2. Lp(a)ทำให้เกิด thrombosis ในหลอดเลือดใหญ่อื่นๆ ได้ นอกจากหลอดเลือดหัวใจ เป็นต้นว่า renal vein ซึ่งมีรายงานว่าพบบ่อยในผู้เป็น nephrotic

3. Lp(a) อาจมีบทบาทต่อการทำลายไตมากขึ้นได้ เช่นเดียวกับ LDL โดยผ่านขบวนการ oxidation กลายเป็น oxidized form และรวมกับ glycosaminoglycans ที่ระดับ glomerular basement membrane[14-16] และการที่ fibrin เข้าไปเกาะกับ glomeruli จะมีผลกระตุ้นระบบ coagulation ทำให้เร่งการทำลายไตตามมาได้[17]

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

เพื่อศึกษาระดับ Lp(a) ในเลือดของผู้ป่วยโรคไตชนิด nephrotic ซึ่งเป็นโรคไตชนิดที่พบมาก และพบได้บ่อยในประเทศไทย และเพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับ Lp(a) กับระดับไขมัน cholesterol, triglycerides, โปรตีนในปัสสาวะ และ serum albumin

วัตถุและวิธีการ

ผู้ป่วยเนโฟรติดจำนวน 41 ราย เป็นชาย 14 ราย หญิง 27 ราย มีอายุตั้งแต่ 12 ถึง 61 ปี อายุเฉลี่ย 31.1 ± 13.6 ปี ทุกรายมีเกณฑ์การวินิจฉัยของเนโฟรติค คือมีอาการบวม มีโปรตีนในปัสสาวะ ≥ 3.5 กรัมต่อวัน มีระดับอัลบูมินในเลือดต่ำ และมีไขมันในเลือดสูง ผู้ป่วยได้รับการตรวจปัสสาวะ และเลือด ดังต่อไปนี้

1. ตรวจปัสสาวะ 24 ชั่วโมงหาโปรตีน และ creatinine clearance

2. ตรวจเลือดหลัง fasting นาน 12 ชั่วโมง ดูระดับ FBS , creatinine, albumin, cholesterol, triglycerides, และ lipoprotein(a)

กลุ่ม controls ได้จากเจ้าหน้าที่ในห้องปฏิบัติการและอาสาสมัคร ซึ่งได้รับการตรวจความดันโลหิตว่าอยู่ในเกณฑ์ปกติ ตรวจปัสสาวะและเลือดปกติ ไม่ได้รับประทานยาลดไขมัน หรือยาใด ๆ และมีอายุไม่แตกต่างขสดกลุ่มผู้ป่วยที่ทำการศึกษา

วิธีการ

ตรวจวัดระดับโปรตีนในปัสสาวะ 24 ชั่วโมง โดยวิธี Biuret[18], serum creatinine, albumin และ fasting blood sugar โดย Technicon SMAC analyser, serum cholesterol และ triglycerides โดย Gilford Model 300 analyser และใช้น้ำยาจาก Boehringer Mannheim ส่วน HDL-cholesterol วัดโดยตกตะกอน Apo A containing lipoprotein ด้วยวิธี magnesium phosphate precipitation[19] การวัดค่า Lp(a) ใช้วิธี nephelometry ด้วยน้ำยาจากบริษัท Behring ประเทศเยอรมัน

การคำนวณสถิติ

แสดงค่า parameter ต่าง ๆ ด้วย mean±SD และทดสอบความแตกต่างของค่า parameter เหล่านี้ระหว่าง 2 กลุ่มโดยใช้ Student's t test ถ้ามากกว่า 2 กลุ่มใช้ ANOVA ส่วนการคำนวณหาความสัมพันธ์ ของตัวแปรใช้ Pearson correlation coefficient ถ้า p value < 0.05 ถือว่ามีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การศึกษานี้ได้แบ่งออกเป็น 2 ระยะด้วยกัน

ระยะที่ 1 เป็นการศึกษารวมผู้ป่วยที่เป็นเนโฟรติดทั้งหมด 41 ราย เพื่อเป็นการศึกษาข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยเหล่านี้

ระยะที่ 2 มีผู้ป่วย 19 ราย ที่ไม่เคยได้รับยาชนิดใดมาก่อน เริ่มให้สเตียรอยด์และติดตามผลการรักษานาน 6 เดือน เพื่อดูผลการรักษาต่อระดับไขมันในเลือดเปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์

ผล

ลักษณะทางคลินิกและข้อมูลของผู้ป่วยเนโฟรติดทั้ง 41 ราย แสดงในตารางที่ 1 และ 2 พบว่ามีผู้ป่วยเนโฟรติดจำนวน 27 ราย ที่เป็นชนิด primary และ 14 ราย เกิดจาก systemic lupus erythematosus (SLE) ผู้ป่วยทั้งหมดมีค่า serum albumin, cholesterol, triglycerides, Lp(a), โปรตีนในปัสสาวะ 24 ชั่วโมง , HDL-cholesterol, และ creatinine clearance ต่างจากกลุ่ม controls อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งสิ้น เมื่อเปรียบเทียบกลุ่มเนโฟรติคชนิด primary และ SLE พบว่าทุก parameters มีค่าไม่แตกต่างกัน ยกเว้นระดับ cholerterol ของกลุ่ม SLE ที่ต่ำกว่า primary nephrotic syndrome อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (431.5 ± 135.3 vs 330.2 ± 104.3, p = 0.02) ดัง แสดงในตารางที่ 2

จากการศึกษา parameters ต่างๆ ทั้งในเลือดและปัสสาวะของผู้ป่วย primary nephrotic syndrome และ SLE เปรียบเทียบกับกลุ่ม controls พบว่าทุก parameters แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ยกเว้น serum creatinine เท่านั้น ดังแสดงในตารางที่ 2

ผู้ป่วยทั้ง 41 ราย มีผู้ป่วยที่ยังไม่เคยได้รับยามาก่อนเลยและสามารถติดตามการรักษาระยะยาวได้รวมทั้งสิ้น 19 รายผู้ป่วยกลุ่มนี้เริ่มได้รับการรักษาด้วย prednisolone ขนาด 1-2 มก/กก/วัน เฉลี่ย 40 มก/วัน โดยติดตามการรักษาเป็นระยะๆ แบ่งผู้ป่วยตามการ

ตารางที่ 1 แสดงลักษณะทางคลินิกของ controls และผู้ป่วย nephrotic syndrome ทั้งหมด

Parameters	Total N = 41	Controls N = 30	P value
Female : male	27 : 14	17 : 13	
Age (yrs)	31.1 ± 13.6	29.8 ± 6.6	0.40
Serum creatinine (mg/dl)	1.1 ± 0.4	1.0 ± 0.2	0.56
Serum albumin (g/dl)	2.9 ± 0.9	4.9 ± 0.2	< 0.0001
Serum cholesterol (mg/dl)	395.0 ± 133.1	157.6 ± 39.6	< 0.0001
Serum triglycerides (mg/dl)	273.0 ± 159.2	159.7 ± 46.6	< 0.0003
HDL-cholesterol (mg/dl)	49.9 ± 23.6	67.8 ± 7.9	0.0004
Lipoprotein(a) (mg/dl)	52.0 ± 37.7	9.5 ± 5.7	< 0.0001
Urine 24 hr protein (g/d)	6.0 ± 3.7	0.4 ± 0.4	< 0.0001
Creatinine clearance (ml/min)	69.9 ± 34.0	87.0 ± 19.7	0.02

ตารางที่ 2 แสดงผลทางห้องปฏิบัติการระหว่าง primary NS และ SLE เปรียบเทียบกับ controls

Parameters	Primary NS N = 27	SLE N = 14	Controls N = 30
Serum creatinine (mg/dl)	1.1 ± 0.5	1.0 ± 0.3	1.0 ± 0.2
Serum albumin (g/dl)	2.8 ± 0.9*	3.1 ± 0.9*	4.9 ± 0.2
Serum cholesterol (mg/dl)	431.5 ± 135.3*	330.2 ± 104.3*	157.6 ± 39.6
Serum triglycerides (mg/dl)	279.7 ± 169.9*	261.2 ± 143.2**	159.7 ± 46.6
Serum HDL-cholesterol (mg/dl)	45.4 ± 24.6*	54.4 ± 23.1**	67.8 ± 7.9
Lipoprotein(a) (mg/dl)	53.4 ± 36.2*	49.3 ± 41.9*	9.5 ± 5.7
Urine 24 hr protein (g/d)	6.3 ± 3.9*	4.9 ± 3.0*	0.4 ± 0.4
Creatinine clearance (ml/min)	74.0 ± 34.6**	58.1 ± 31.0**	87.0 ± 19.7

*$p < 0.001$, **$p < 0.05$

ตารางที่ 3 แสดงค่า parameters ต่าง ๆ ของผู้ป่วย nephrotic syndrome ก่อนและหลังการรักษาโดยเพรดนิโซโลน

	Good Response (N=12)		Partial and No Response (N=7)	
	Before	After	Before	After
Serum creatinine (mg/dl)	0.9 ± 0.2	1.0 ± 0.1	1.2 ± 0.7	1.1 ± 0.6
Serum albumin (g/dl)	3.0 ± 0.7	4.5 ± 0.6**	2.4 ± 0.8	3.0 ± 0.7
Serum cholesterol (mg/dl)	441.6 ± 137.2	211.8 ± 54.9**	448.3 ± 142.6	517.7 ± 244.9
Serum triglycerides (mg/dl)	241.3 ± 170.5	132.5 ± 54.8*	317.1 ± 166.1	359.0 ± 186.6
Lp(a) (mg/dl)	40.2 ± 22.8	20.4 ± 19.5*	76.3 ± 46.8	70.0 ± 55.1
Ccr (ml/min)	74.9 ± 33.7	78.0 ± 20.0	77.2 ± 36.4	67.6 ± 27.3
Urine 24 hr protein (g/d)	4.8 ± 3.9	0.7 ± 0.4**	5.9 ± 3.7	3.8 ± 2.0

*$p < 0.05$, ** $p < 0.0001$

ตารางที่ 4 แสดงค่า parameters ต่าง ๆ ในผู้ป่วย nephrotic ที่ตอบสนองดีต่อการรักษาติดตามนาน 6 เดือน เปรียบเทียบกับ controls

	ผู้ป่วย NS N = 12	Controls N = 30	P value
Serum creatinine (mg/dl)	1.0 ± 0.1	1.0 ± 0.2	0.3298
Serum albumin (g/dl)	4.5 ± 0.6	4.9 ± 0.2	0.0028
Serum cholesterol (mg/dl)	211.8 ± 54.9	157.6 ± 39.6	0.0009
Serum triglycerides (mg/dl)	132.5 ± 54.8	159.7 ± 46.6	0.1118
Lp(a) (mg/dl)	20.4 ± 19.5	9.5 ± 5.7	0.0085
Ccr (ml/min)	78.0 ± 20.0	87.0 ± 19.7	0.2260
Urine 24 hr protein (g/d)	0.7 ± 0.4	0.4 ± 0.4	0.0222

ตอบสนองต่อยาเป็น 3 ประเภท ดังต่อไปนี้

ก. ประเภทที่ 1 ตอบสนองต่อการรักษาดี หรือ good response คือ อาการบวมยุบลง โปรตีนในปัสสาวะหายไปหรือลด จนเกือบเป็นปกติ ผลเลือดอัลบูมินสูงขึ้น ระดับ cholesterol ต่ำลง ผู้ป่วยจะได้รับการประเมินเป็นระยะ ๆ และค่อย ๆ ลดยาลง จนหยุดยาได้ในเวลา 6-8 เดือนนับตั้งแต่เริ่มรักษา

ข. ประเภทที่ 2 ไม่ตอบสนองต่อยาหรือ no response คือหลังจากได้รับยาเพรดนิโซโลน 40 มก/วัน ติดต่อกันนาน 2 เดือน โดยตรวจ compliance และ

ตารางที่ 5 ความสัมพันธ์ระหว่างค่า Lp(a) กับ parameters ต่าง ๆ ในผู้ป่วย primary nephrotic syndrome และ SLE

	Primary NS (N = 27)		SLE (N = 14)	
	r	p value	r	p value
Serum creatinine (mg/dl)	0	0.9138	0.5	0.0070
Serum albumin (g/dl)	-0.9	<0.0001	-0.8	<0.0001
Serum HDL-cholesterol (mg/dl)	-0.7	<0.0001	-0.4	0.0796
Serum cholesterol (mg/dl)	0.8	<0.0001	0.8	<0.0001
Serum triglycerides (mg/dl)	0.6	0.0009	0.4	0.0861
Ccr (ml/min)	-0.3	0.0648	-0.6	0.0028
Urine 24 hr protein (g/d)	0.6	0.0005	0.8	<0.0001

รักษาโรคติดเชื้อต่างๆ ทั่วร่างกายแล้ว พบว่าผู้ป่วยยังมีอาการบวม โปรตีนในปัสสาวะมากระดับอัลบูมินในเลือดและระดับ cholesterol ไม่แตกต่างจากก่อนการรักษาด้วยสเตียรอยด์ ผู้ป่วยเหล่านี้จะได้รับการลดยาจนหยุดยา

ค. ประเภทที่ 3 คือ เป็นผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อยาบ้าง แต่ไม่ดี จัดเป็น partial response

จากการติดตามรักษาผู้ป่วยทั้ง 19 ราย พบว่ามีผู้ป่วยอยู่ในประเภทที่ 1 คือ good response จำนวน 12 ราย, partial response และ no response รวม 7 ราย ได้ติดตามข้อมูลผลการตรวจเลือดและปัสสาวะในผู้ป่วยเหล่านี้ก่อนและหลังการรักษานาน 6 เดือน ดังแสดงในตารางที่ 3 พบว่าในกลุ่ม good response จะมีค่าไขมันในเลือดลดลงกว่าก่อนให้ยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติแต่ยังไม่ถึงระดับปกติ ส่วนกลุ่ม partial และ no response พบว่าระดับไขมันและ parameters อื่นๆ ทั้งก่อนและหลังการรักษาไม่แตกต่างกันเลย

เมื่อเปรียบเทียบผู้ป่วยกลุ่มเนโฟรติคที่ตอบสนองดีต่อยา จนลักษณะคลินิกเป็นปกติหลังติดตามนาน 6 เดือน พบว่าค่า serum albumin และโปรตีนในปัสสาวะเกือบเท่าปกติ ส่วนระดับ cholesterol และ lipoprotein(a) ยังสูงกว่ากลุ่ม control อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 4

การคำนวณหา correlation ระหว่าง parameters ต่าง ๆ ของผู้ป่วยเนโฟรติคเปรียบเทียบกับ control พบว่าผู้ป่วย primary nephrotic syndrome มีค่า Lp(a) สัมพันธ์กับ ค่า serum total cholesterol (r = 0.8), serum triglycerides (r = 0.6) และโปรตีนในปัสสาวะ (r = 0.6) และสัมพันธ์ผกผันกับค่า serum albumin (r = -0.9) และ serum HDL-cholesterol (r = -0.7) ส่วนในผู้ป่วย SLE ค่า Lp(a) สัมพันธ์ กับค่า serum cholesterol (r=0.8), creatinine (r=0.5) และโปรตีนในปัสสาวะ (r = 0.8) และสัมพันธ์ผกผันกับค่า serum albumin และ Ccr ดังแสดงในตารางที่ 5

วิจารณ์

จากการศึกษานี้ พบว่าผู้ป่วย nephrotic syndrome ทั้งชนิด primary และ secondary จาก SLE มีค่า

serum lipoprotein(a) สูงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับค่าของคนปกติ ซึ่งสนับสนุนการศึกษาจากต่างประเทศ[20-22] แต่ยังไม่มีการศึกษา Lp(a) ใน SLE การศึกษาระดับ Lp(a) ใน SLE จึงเป็นรายงานแรกที่พบว่ามีค่าสูงคล้ายคลึงกับกลุ่ม primary nephrotic syndrome

จากการศึกษาของพ.ญ. ลีนา องอาจยุทธ และคณะ[23] ในผู้ป่วยโรคไตชนิด nephrotic syndrome ที่มารับการรักษาในโรงพยาบาลศิริราช พบว่าผู้ป่วยเหล่านี้มีปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจสูง คือมี cholesterol สูงมากกว่า 240 มก/ดล ถึงร้อยละ 94, triglycerides มากกว่า 250 มก/ดล ร้อยละ 44, LDL-cholesterol มากกว่า 160 มก/ดล ร้อยละ 95.5 และ Apo A:Apo B น้อยกว่า 1 ร้อยละ 90 ซึ่งล้วนเป็นเหตุให้เกิดหลอดเลือดแดงตีบได้ทั้งสิ้น ผู้ป่วยเหล่านี้ส่วนหนึ่งจะมีระดับไขมันในเลือดลดลงเป็นปกติ จากการรักษาโรคไตที่เป็นอยู่ด้วยยาจนดีขึ้น แต่ผู้ป่วยอีกส่วนหนึ่งที่ไม่ตอบสนองต่อยา จำเป็นต้องดูแลรักษา เพื่อลดระดับไขมันในเลือด จะโดยวิธี non drug หรือ drug therapy ก็ขึ้นกับว่ามีปัจจัยเสี่ยงมากน้อยเพียงไร Lp(a) เป็น independent risk factor ที่สำคัญอีกอย่างหนึ่งสำหรับโรคหัวใจ และการเกิด thrombosis ได้ง่าย Short และคณะได้รายงานการศึกษา Lp(a) ในผู้ป่วยโรคไต nephrotic ชนิด idiopathic membranous 10 ราย พบว่ามีค่า Lp(a) สูง และเมื่อเริ่มดีขึ้นระดับ Lp(a) จะลดลง[24] ส่วนรายงานของ Karadi และคณะในปี 1989 พบว่าระดับ Lp(a) ในผู้ป่วย nephrotic ชนิด minimal change ไม่ต่างกับคนปกติ ในขณะที่ชนิด membrano-proliferative จะสูงกว่าปกติ ค่า Lp(a) มีทั้งที่สัมพันธ์และไม่สัมพันธ์กับระดับโปรตีนในปัสสาวะ[25] รายงานส่วนใหญ่ระบุว่า Lp(a) ในเลือดไม่สัมพันธ์กับระดับ serum cholesterol, lipoprotein หรือ albumin[20,22,26] แสดงว่าเป็นปัจจัยที่ค่อนข้างอิสระ ในรายงานนี้พบว่าผู้ป่วยที่เป็น primary nephrotic syndrome มีค่า lipoprotein(a) สูงขณะโรคกำเริบ และลดลงเมื่อโรคสงบ แต่ในกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อยาจะมีค่า Lp(a) สูงมากตลอดเวลา ซึ่งจำเป็นต้องคอยระวังการเกิด thombosis และ atherosclerosis ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ และหากมีปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดอื่นๆ ร่วมด้วย อาจทำให้มีโอกาสเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ สูงกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ตอบสนองต่อการรักษา

ในคนปกติที่ไม่มีไขมันในเลือดสูง พบว่า Lp(a) ถูกควบคุมการสร้างที่ตับ[27] ในขณะที่ไตมีบทบาทในการทำลายการที่พบ Lp(a) สูง จึงอาจเกิดจากตับสร้างมากขึ้นหรือมีการทำลายลดลง หรือทั้งสองอย่าง อย่างไรก็ตามมีผู้รายงานว่าไม่พบความสัมพันธ์ระหว่าง Lp(a) และระดับของหน้าที่ไตที่เสื่อม[26] ดังนั้นน่าจะเป็นเหตุจากการควบคุมการสังเคราะห์ที่ผิดปกติไปมากกว่ากลไกอื่น ๆ ซึ่งสนับสนุนจากการที่ระดับ Lp(a) ลดลงเมื่อโรคสงบในการศึกษานี้ ยกเว้นในรายไตวายเรื้อรังที่หน้าที่ของไตเสื่อมมาก การเพิ่มขึ้นของระดับ Lp(a) อาจมีผลจากกลไกการทำลายลดลงนี้ได้[20]

Takagoshi และคณะ อ้างว่าการควบคุมระดับ Lp(a) อาจเป็นผลจากเพรดนิโซโลนที่ใช้ในการรักษา แต่ก็มีผู้คัดค้าน[20] ซึ่งพบว่าระดับ Lp(a) ที่ลดลงไม่สัมพันธ์กับยาเพรดนิโซโลน แต่เป็นผลของการแก้ไขปัจจัยต่าง ๆ ของเนโฟรติคให้ดีขึ้นโดยตรง โดยไม่เกี่ยวกับยา ซึ่งตรงกับการศึกษานี้ที่พบว่าระดับ Lp(a) ต่ำลงในขณะที่โรคสงบ

จากการศึกษานี้ยังพบว่าระดับ Lp(a) สัมพันธ์กับระดับอัลบูมิน และ cholesterol ในเลือด และโปรตีนในปัสสาวะ ซึ่งต่างจากรายงานของ Thomas และคณะ[26] ซึ่งศึกษาในผู้ป่วยโรคไตที่มีโปรตีนในปัสสาวะแต่ไม่ใช่ nephrotic มีผู้รายงานว่าถ้าระดับ Lp(a) สูงมากกว่า 30 มก/ดล จะเป็น independent risk factor ต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจในประชาชนทั่วไป[2,5] ซึ่งในรายงานนี้พบว่ากลุ่มเนโฟรติคชนิด primary มีระดับ Lp(a) สูงกว่า 30 มก/ดล ร้อยละ 59 และร้อยละ 50 ในกลุ่ม SLE ผู้ป่วยที่มีระดับ Lp(a) สูงเหล่านี้ควรได้รับการดูแลรักษาอย่างใกล้ชิด เพื่อป้องกันการ

เกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ โดยเฉพาะถ้ามีปัจจัยเสี่ยงอย่างอื่นของการเกิดหลอดเลือดแข็งร่วมด้วย

สรุป

ผู้ป่วยโรคไตชนิด nephrotic syndrome พบระดับ Lp(a), cholesterol และ triglycerides สูงกว่าคนปกติ เมื่อได้รับการรักษาพบว่าผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาค่าจะสูงอยู่ตลอดเวลา ส่วนในผู้ที่ตอบสนองต่อการรักษาค่าจะลดลงเท่าปกติ ยกเว้น Lp(a) ดังนั้นการตรวจระดับ Lp(a) ในผู้ป่วยจึงมีความสำคัญในการป้องกันการเกิด cardiovascular และ thrombotic events

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยครั้งนี้ได้รับทุนอุดหนุนการวิจัยจากสำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติประเภทกำหนดเรื่องประจำปี 2539

เอกสารอ้างอิง

1. Kostner GM, Avogaro P, Cazzolato E, Marth G, Bittolo-Bon G, Qunici GB. Lipoprotein Lp(a) and the risk for myocardial infarction. Atherosclerosis 1981; 38: 51-61.
2. Rhoads GG, Dahlen GG, Berg K, Morton NE, Dannenberg AL. Lp (a) lipoprotein as a risk factor for myocardial infarction. JAMA 1986; 256: 2540-44.
3. Murai A, Miyakera T, Fujimoto N, Matsuda M, Kameyama M. Lp (a) lipoprotein as a risk factor for coronary heart disease and cerebral infarction. Atherosclerosis 1986; 59: 199-204.
4. Rath M, Niendorf A, Reblin T, et al. Detection and quantitation of lipoprotein(a) in the arterial wall of 107 coronary by pass patients. Arteriosclerosis 1989; 9: 579-82.
5. Durrington PN, Jchola M, Hunt L, Srrol S, Bleatnagar D. Apolipoprotein (a)A1, and B and parental history in men with early onset ischemic heart disease. Lancet 1988; 1: 1070-73.
6. McLean JW, Tomlinson JE, Kuang WJ, et al. cDNA sequence of human apolipoprotein (a) is homologous to plasminogen. Nature 1987; 330: 132-37.
7. Eaton DL, Iless GM, Kohn WJ, MC Lean JW. Partial amino acid sequence of apolipoprotein (a) shows that it is homologous to plasminogen. Proc' Natl Acad Sci USA 1987; 84: 3224-28.
8. Walton KW, Hitchens J, Magnani HN, Khan M. A study of methods of identification and estimation of Lp(a) lipoprotein and of its significance in health, hyperlipidemia and atherosclerosis. Atherosclerosis 1974; 20: 323-46.
9. Haffar KA, Gaeish D, Breslow JL, Nachman RL. Lipoprotein(a) modulation of endothelial cell surface fibrinolysis and its potential role in atherosclerosis. Nature 1989; 339: 303-5.
10. Uterman G. The mysteries of lipoprotein (a). Science 1989; 246: 904-10.
11. Miles LA, Fless GM, Leven EG, Scanu AM, Plow EF. A potential basis for thrombotic risks associated with lipoprotein (a). Nature 1989; 339: 301-2.
12. Gonzalez-Gronow M, Edelberg JM, Pizzo SM. Further characterisation of the cellular plasminogen binding site: evidence that plasminogen 2 and lipoprotein (a) compete for the same site. Biochemistry 1989; 28: 2374-77.
13. Loscaozo J, Weinfeld M, Fless GM, Scanu AM. Lipoprotein(a), fibrin binding, and plasminogen activation. Arteriosclerosis 1990; 10: 240-45.
14. Jurgens G, Ashy A, Esterbauer H. Detection of new epitopes formed upon oxidation of low-density lipoprotein , lipoprotein(a) and very low density lipoprotein. Use of an antiserum against 4 - hydroxynonenal-modified low-density lipoprotein. Biochem J 1990; 265: 605-8.

15. Whuler DC, Persand JW, Fernando R, Sweny P, Varghese Z, Moorhead JF. Effects of low-density lipoprotein and mesangial cell growth and viability in vitro. Nephrol Dial Transplant 1990; 5: 185-91.
16. Iverius PH. The interaction between human plasma lipoproteins and connective tissue glycosaminoglycans. J Biol Chem 1972; 247: 2607-13.
17 Hancoek WW, Atkins RC. Activation of coagulation pathways and fibrin deposition in human glomerulonephritis. Semin Nephrol 1985; 5: 69-77.
18. Varley H. Practical Clinical Biochemistry. Third edition, New York, William Heinemann Medical Books Ltd and Interscience Books Inc, 1963: 151-52.
19. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease.The Framingham Study. Am J Med 1977; 62: 707-14.
20. Steneinkel P, Berglund L, Heimburger O, Petterson E, Alvestrand A. Lipoprotein (a) in nephrotic syndrome. Kidney Int 1993; 4: 1116-23.
21. Fancher C, Doncet C, Baumelon A, Chapman J, Jacobs C, Thiffet J. Elevated lipoprotein (a) levels in primary nephrotic syndrome. Amer J Kid Dis 1993; 22: 808-13.
22. Wanners C, Rader D, Bartens W, Kramer J, Brewer B, Schollmayer P, Wieland H. Elevated plasma lipoprotein(a) in patients with nephrotic syndrome. Ann Int Med 1993; 119: 263-69.
23. Ong-ajyooth L, Sirisali K, Laohaphand T, Parichatiganond P, Shayakul C, Nilwarangkur S. Lipoprotein abnormalities in adult nephrotic syndrome. J Med Assoc Thailand 1993; 76: 512-20.
24. Short CD, Durrington PN, Mallicle NP, Bhatnagar D, Hunt LP, M Beun A. Serum lipoprotein(a) in men with proteinuria due to idiopathic membranous nephropathy. Nephrol Dial Transplant 1992; 7 (Suppl 1): 109-13.
25. Karadl I, Romics L, Palos G, et al. Lipoprotein concentration in serum of patients with heavy proteinuria of different origin. Clin Chem 1989; 35: 2121-23.
26. Thomas ME, Freestone A, Varghese J, Persaud W, Moorhead JF. Lipoprotein(a) in patients with proteinuria. Nephrol Dial Transplant 1992; 7: 597-601.
27. Krempler F, Kostner GM, Roscher A, Haslaver F, Bolzamo K, Sandhofer F. Studies on the role of specific cell surface receptors in the removes of lipoprotein(a) in man. J Clin Innvest 1983; 71: 1431-41.