

การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์หือภิมาน ประสิทธิภาพของไฟโตสเตอรอลในการลดระดับไขมันในเลือด ในผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม HMG CoA reductase inhibitors

วิระพล ภิมาลย์¹, ปวิข พากวิพัทธ์², บรรลือ สังข์ทอง³, วนิตา ไทรชมภู³ และ กฤษณี สระมุณี¹

¹หน่วยปฏิบัติการวิจัยเภสัชศาสตร์สังคม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม

²หน่วยปฏิบัติการวิจัยเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม

³หน่วยปฏิบัติการวิจัยเภสัชเคมีและผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: การศึกษาในอดีตพบว่า phytosterol อาจทำให้ระดับไขมันในเลือดของผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม HMG CoA reductase inhibitor ดีขึ้น อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษาทางคลินิกของ phytosterol ไม่เป็นไปในทิศทางเดียวกันอย่างต่อเนื่อง การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์หือภิมานประสิทธิภาพของ phytosterol ในการควบคุมระดับไขมันในเลือด **วิธีการวิจัย:** ผู้วิจัยสืบค้นข้อมูลงานวิจัยจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ ได้แก่ Pubmed, CENTRAL, Science Direct, SciSearch และ Thailis หลังจากนั้น รวบรวมงานวิจัยทางคลินิกเชิงสุ่ม (RCT) ในมนุษย์ที่เป็นภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษที่ตีพิมพ์ในอดีตจนถึงปี 2558 เพื่อใช้ในการวิเคราะห์ **ผลการวิจัย:** การศึกษาที่คัดเข้าจำนวน 11 การศึกษาถูกประเมินคุณภาพงานวิจัยตามเกณฑ์การประเมินของ Jadad และคณะ งานวิจัยส่วนใหญ่มีคุณภาพงานวิจัยอยู่ในระดับดี โดยมีระดับคะแนน 2-5 คะแนน กลุ่มตัวอย่างมีตั้งแต่ 8-192 ผลการวิจัยพบว่า plant stanol สามารถลดระดับ low-density lipoprotein (LDL) (ความแตกต่างเฉลี่ย (MD)=-0.45, 95% CI=-0.53, -0.37, $p<0.001$) และ total cholesterol (TC) (MD=-0.33, 95% CI=-0.45, 0.21, $p<0.001$) ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่มีผลต่อระดับไขมันในเลือดอื่น ๆ (triglyceride; TG และ High density lipoprotein; HDL) ส่วน plant sterol ไม่สามารถลดระดับไขมันในเลือดทุกชนิด การศึกษาไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงจากการใช้ phytosterol สรุป: การศึกษานี้เป็นข้อมูลสนับสนุนว่า plant stanol เป็นผลิตภัณฑ์จาก phytosterol สามารถลดระดับ LDL และ TC ได้ แต่ควรทำการศึกษาแบบ RCT เพื่อยืนยันประสิทธิภาพต่อ

คำสำคัญ: ไฟโตสเตอรอล สเตอรอลจากพืช สเตอรอลจากพืช การลดระดับไขมันในเลือด การวิเคราะห์หือภิมาน การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ

รับต้นฉบับ: 15 ธค. 2558, รับลงตีพิมพ์: 28 มีค. 2559

ผู้ประสานงานบทความ: วิระพล ภิมาลย์ หน่วยปฏิบัติการวิจัยเภสัชศาสตร์สังคม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม อ.กันทรวิชัย จ.มหาสารคาม 44150 E-mail: wiraphol.p@msu.ac.th

บทนำ

โรคหัวใจและหลอดเลือดเป็นสาเหตุที่สำคัญของการเสียชีวิตในปัจจุบัน (1) ภาวะไขมันในเลือดสูงเป็นปัจจัยเสี่ยงอย่างหนึ่งที่ทำให้เกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด (2) เป้าหมายในการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือด คือ การลดระดับไขมันชนิด LDL-C, total cholesterol (TC), triglyceride (TG) และเพิ่มระดับ HDL-C (3,4) โดยเฉพาะอย่างยิ่งการลดระดับ LDL-C ลงทุก ๆ 1 mmol/L จะสามารถลดการเกิดโรคที่เกี่ยวข้องกับหลอดเลือดทั้งที่ทำให้เสียชีวิตหรือไม่เสียชีวิต ลงได้ร้อยละ 20 (5) ดังนั้นเป้าหมายในการป้องกันการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในปัจจุบัน คือ การลดระดับไขมัน LDL-C ด้วยการปรับเปลี่ยนพฤติกรรม เช่น การออกกำลังกายและการรับประทานอาหารที่มีไขมันต่ำ เป็นต้น (6,7)

ปัจจุบันมีรายงานว่า การใช้ผลิตภัณฑ์จากธรรมชาติที่เป็นอาหารเพื่อสุขภาพ ได้แก่ phytosterol สามารถลดระดับไขมันในเลือดได้ phytosterol เป็นสารจากธรรมชาติที่มีโครงสร้างคล้ายกับ cholesterol ของมนุษย์ แต่สามารถดูดซึมจากระบบทางเดินอาหารของมนุษย์ได้น้อยมาก phytosterol แบ่งออกเป็น 2 ประเภทหลักคือ 1) plant sterols เช่น β -sitosterol, campesterol และ stigmasterol และ 2) plant stanols เช่น β -sitastanol และ campostanol (8) การศึกษาประสิทธิภาพในการลดระดับไขมันในเลือดทางคลินิกพบว่า phytosterol สามารถลดระดับไขมัน LDL-C ลงได้ร้อยละ 10 ในผู้ที่มีไขมันในเลือดสูงแต่ยังไม่ได้รับยาลดระดับไขมันในเลือด การใช้ phytosterol ได้แก่ plant stanol ester ร่วมกับยาลดระดับไขมันในเลือดสามารถลดระดับไขมัน LDL-C ลงได้ร้อยละ 25 (9) การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์หือภิมานในอดีตโดยสังเคราะห์งานวิจัยที่ให้ phytosterol ร่วมกับยาลดระดับไขมันในเลือดกลุ่ม HMG CoA reductase inhibitors หรือยากลุ่ม statin พบว่า phytosterol มีประสิทธิภาพลดไขมัน LDL-C และ total cholesterol ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่มีผลต่อไขมัน HDL-C และ triglyceride (10) แต่อย่างไรก็ตามยังมีการศึกษาประสิทธิภาพทางคลินิกของ phytosterol ในผู้ป่วยที่ได้รับยาลดไขมันในเลือดกลุ่ม statin อย่างต่อเนื่อง

ซึ่งผลการศึกษายังไม่เป็นไปในทิศทางเดียวกัน ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์หือภิมานประสิทธิภาพของ phytosterol ในการควบคุมระดับไขมันในเลือดและอาการไม่พึงประสงค์ของ phytosterol ในผู้ป่วยที่มีไขมันในเลือดสูงที่ได้รับการรักษาด้วยยากลุ่ม HMG CoA reductase inhibitors

วิธีการวิจัย

การรวบรวมงานวิจัย

การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์หือภิมานในการวิจัยนี้ เป็นการสังเคราะห์งานวิจัยแบบทดลองเชิงสุ่ม (randomized controlled trial) ที่ศึกษาประสิทธิภาพของการใช้ phytosterol ในผู้ป่วยที่มีระดับไขมันในเลือดสูงและได้รับยา HMG CoA reductase inhibitors ผู้วิจัยรวบรวมงานวิจัยที่ทำในประเทศไทยและต่างประเทศ ทั้งที่ได้ตีพิมพ์เผยแพร่และไม่ได้ตีพิมพ์เผยแพร่ในวารสารวิชาการ จนถึงปี พ.ศ. 2558 แหล่งข้อมูลที่ใช้ในการสืบค้นมีทั้งหมด 4 แหล่งคือ 1) ฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์สากล ได้แก่ Pubmed, CENTRAL (Cochrane central register of controlled clinical trials) และ Science-Direct 2) เอกสารอ้างอิงหรือบรรณานุกรมที่อ้างอิงในงานวิจัยที่ผ่านการคัดเลือกตามข้อ 1) โดยคัดเลือกจากชื่อเรื่องที่เกี่ยวข้องแล้วสืบค้นต้นฉบับจากฐานข้อมูลสำหรับค้นหาบรรณานุกรม ได้แก่ SciSearch (Scientific.thomson.com/products/sci) 3) การค้นหาด้วยตนเองโดยสืบค้นจากวารสารที่มีอยู่ในห้องสมุดต่าง ๆ ในมหาวิทยาลัยมหาสารคาม และห้องสมุดมหาวิทยาลัยอื่น โดยค้นหาจากชื่อเรื่องและชื่อผู้แต่ง และ 4) ฐานข้อมูลของเครือข่ายความร่วมมือพัฒนาห้องสมุดสถาบันอุดมศึกษาไทย (ThaiLIS)

คณะผู้วิจัยได้กำหนดรายการคำสืบค้นงานวิจัยจากฐานข้อมูลเป้าหมายตามระบบ PICO ดังนี้ P (population) หมายถึง ประชากรที่ศึกษา ซึ่งในที่นี้หมายถึงผู้ป่วย คำค้นที่กำหนด คือ ผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคไขมันในเลือดผิดปกติ (dyslipidemia) ที่ได้รับการรักษาด้วยยากลุ่ม HMG CoA reductase inhibitors หรือ statins การศึกษานี้ไม่กำหนดอายุของผู้ป่วยในแต่ละการศึกษา ।

(interventions) หมายถึง การแทรกแซง คำค้นที่กำหนด คือ การได้รับ phytosterols ในรูปแบบต่าง ๆ เช่น plant sterol, sterol ester, plant stanol, stanol, stranol ester เป็นต้น C (control หรือ comparators) หมายถึง กลุ่มควบคุม คำค้นที่กำหนด เช่น placebo หรือการรักษาอื่น เช่น การควบคุมอาหาร และ O (outcomes) หมายถึง ผลลัพธ์ของการศึกษา คำค้นที่กำหนด เช่น lipid lowering, LDL, HDL, triglyceride, cholesterol, effectiveness, adverse effects, side effects, pharmacological activity, hypolipidemia แล้วใช้คำเชื่อม and, or, และ not

เกณฑ์ในการคัดเลือกงานวิจัย

งานวิจัยที่นำเข้าสู่การศึกษาต้องผ่านเกณฑ์การคัดเลือกดังนี้ 1) เป็นงานวิจัยเชิงทดลองในมนุษย์ที่มีกระบวนการสุ่มแยก (randomized) กลุ่มตัวอย่างให้ได้รับการแทรกแซงโดยกลุ่มทดลองได้รับ phytosterol และกลุ่มควบคุมได้รับยาหลอกหรือการรักษาอื่น ๆ 2) เป็นงานวิจัยที่ศึกษาผลการใช้ phytosterol ในการลดระดับไขมันในเลือด ที่มีการกำหนดระยะเวลาในการศึกษาอย่างชัดเจน 3) เป็นงานวิจัยที่กำหนดแนวทางและระยะเวลาในการติดตามประสิทธิภาพ และอาการไม่พึงประสงค์ไว้อย่างชัดเจน 4) ทำการศึกษาในประเทศไทยหรือต่างประเทศ ที่ได้ตีพิมพ์เผยแพร่และไม่ได้ตีพิมพ์เผยแพร่ และการศึกษาเสร็จสิ้นก่อนหรือภายในปี พ.ศ. 2558 และ 5) มีการรายงานเป็นภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษ

การสกัดข้อมูลและประเมินคุณภาพงานวิจัย

ผู้วิจัยใช้แบบสกัดข้อมูล (data extraction form) เพื่อจัดระเบียบและรวบรวมข้อมูลงานวิจัยที่ได้รับคัดเลือกให้อยู่ในรูปแบบเดียวกัน โดยพิจารณาประเด็นสำคัญ ได้แก่ ประสิทธิภาพของ phytosterol คุณลักษณะและจำนวนของกลุ่มตัวอย่าง รูปแบบผลิตภัณฑ์ ขนาดและวิธีใช้ ระยะเวลาที่ใช้ และการวัดผล งานวิจัยที่ผ่านการคัดเลือกทั้งหมดจะถูกประเมินคุณภาพตามแบบประเมินของ Jadad และคณะ (11) ซึ่งให้คะแนนอยู่ระหว่าง 0-5 คะแนน ประเด็นในการประเมินงานวิจัยประกอบด้วย กระบวนการสุ่ม (randomization) การปกปิดการแบ่งกลุ่ม (allocation concealment) วิธีการปกปิดสิ่งทดลอง (blinding) และการให้คำอธิบายเกี่ยวกับการออกจากการศึกษาของกลุ่ม

ตัวอย่าง งานวิจัยที่ได้คะแนนไม่น้อยกว่า 3 คะแนนจากคะแนนเต็ม 5 คะแนน ถือว่าผ่านเกณฑ์การประเมิน

จากนั้นผู้วิจัยประเมินคุณภาพของงานวิจัยตามแนวทางของ Cochrane risk of bias ที่ระบุใน PRISMA guideline เพื่อพิจารณาคุณภาพของงานวิจัยปฐมภูมิประเภท Randomized Controlled Trial (RCT) โดยมีการประเมิน 6 หัวข้อหลัก ได้แก่ 1) มีการอธิบายถึงวิธีการสุ่มลำดับของการให้การแทรกแซงและวิธีการที่ใช้เปรียบเทียบอย่างเหมาะสม (sequence generation) 2) มีการอธิบายถึงการปกปิดการแบ่งกลุ่มผู้ป่วยเพื่อเข้าไปอยู่ในกลุ่มการศึกษาและกลุ่มควบคุม (allocation concealment) 3) มีการอธิบายถึงการปกปิดผู้ป่วย เจ้าหน้าที่ของโครงการวิจัยและผู้ประเมินผลลัพธ์ในการวิจัยเพื่อไม่ให้ทราบว่าคุณป่วยอยู่ในกลุ่มการศึกษาหรือกลุ่มควบคุม (blinding of participants, personnel and outcome assessment) 4) มีการอธิบายถึงลักษณะและเหตุผลของผลลัพธ์ที่ไม่สมบูรณ์ รวมถึงการจัดการกับปัญหาดังกล่าว (incomplete outcome data) 5) มีการนำเสนอผลการศึกษาที่เป็นผลลัพธ์หลักและผลลัพธ์รองตามที่ผู้ศึกษาตั้งใจไว้ (selective outcome reporting) และ 6) มีการนำเสนอความเสี่ยงอื่น ๆ ที่ก่อให้เกิดอคติ (other sources of bias) ในการประเมินอคตินั้น ผู้วิจัยพิจารณาจากหัวข้อหลัก 4 ข้อแรกเนื่องจากผู้วิจัยเห็นว่าเป็นส่วนที่ส่งผลให้เกิดอคติต่องานวิจัยได้สูง งานวิจัยคุณภาพสูงที่คัดเข้าการศึกษานี้จะต้องผ่านเกณฑ์การประเมินของ Higgins และคณะ (12) อย่างน้อย 3 ข้อ ใน 4 ข้อแรก และต้องมีอย่างน้อย 1 ข้อในข้อที่ 5-6 ส่วนงานวิจัยที่รายงานข้อมูลไม่ครบถ้วนจะถูกตัดสินว่ามีข้อมูลไม่ชัดเจน งานวิจัยที่คัดเข้ามาในการศึกษาแต่ละเรื่องถูกประเมินด้วยผู้วิจัย 2 คน แบบคู่ขนานและเป็นอิสระต่อกัน หากมีความเห็นขัดแย้งกัน ผู้วิจัยคนที่ 3 จะเป็นผู้ตัดสิน

ผลลัพธ์หลักที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล คือ ประสิทธิภาพในการลดระดับไขมันในเลือด ค่าทางห้องปฏิบัติการอื่น ๆ และดัชนีมวลกาย หากงานวิจัยแต่ละเรื่องใช้หน่วยวัดแตกต่างกัน จะต้องเปลี่ยนแปลงหน่วยวัดให้อยู่ในหน่วยเดียวกันเพื่อให้สามารถเปรียบเทียบกันได้ การวัดผลใช้ค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ผลลัพธ์ในเรื่องการเกิดอาการไม่พึงประสงค์วัดเป็น 2 ระดับ คือ เกิดหรือไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์

การวิเคราะห์ข้อมูล

การแสดงผลของการวิเคราะห์หือภิมานอยู่ในรูปผลจากการรวมข้อมูล (pooled estimate) และในรูปกราฟ forest plot หากงานวิจัยที่ได้คัดเลือกเข้ามาวัดผลในรูปของตัวแปรต่อเนื่อง เช่น ระดับไขมันในเลือดและดัชนีมวลกาย (BMI) จะแสดงผลรวมการศึกษาเป็นค่าความแตกต่างของค่าเฉลี่ย (weighted mean difference, WMD) ส่วนการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ซึ่งวัดผลแบบ 2 ระดับ คือเกิดหรือไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ จะแสดงผลรวมการศึกษาด้วยค่าอัตราส่วนความเสี่ยง (risk ratio, RR) การวิจัยกำหนดช่วงความเชื่อมั่น (confidence interval) ไว้เท่ากับร้อยละ 95 โปรแกรมที่ใช้สำหรับวิเคราะห์ข้อมูล คือ Review Manager (RevMan) version 5.3 สถิติที่ใช้ในการประเมินความไม่เป็นเอกพันธ์ (heterogeneity) ของผลลัพธ์แต่ละประเภทจากงานวิจัยที่คัดเข้ามา ได้แก่ Cochran statistic (Q-statistic) และค่า percentage of inconsistency index (I^2) ค่า I^2 จะรายงานในรูปของร้อยละ กล่าวคือ ถ้าหากค่า I^2 มีค่าไม่เกินร้อยละ 25 แสดงว่ามีความเป็นเอกพันธ์ในระดับสูง หากมีค่าร้อยละ 50 แสดงว่ามีความเป็นเอกพันธ์ในระดับปานกลาง แต่ถ้ามีค่ามากกว่าร้อยละ 75 แสดงว่ามีความเป็นเอกพันธ์ในระดับต่ำหรือไม่มีความเป็นเอกพันธ์ (13)

การวิเคราะห์ผลลัพธ์จากการรวมผลการวิจัย (pooled estimate) คือ การนำผลลัพธ์ของการวิจัยที่ผ่านการคัดเลือกแล้วมาวิเคราะห์รวมกัน ซึ่งทำได้ 2 วิธี ได้แก่ 1) fixed effect model ใช้สำหรับการวิเคราะห์ผลการศึกษาในกรณีที่ข้อมูลมีความเป็นเอกพันธ์ โดยใช้ค่าความแปรปรวนในแต่ละการศึกษามาคำนวณด้วยวิธีของ Mantel-Haenszel (14) 2) random effects model ใช้ในการวิเคราะห์ผลการศึกษาที่พบว่าข้อมูลไม่มีความเป็นเอกพันธ์ โดยใช้ค่าความแปรปรวนในแต่ละการศึกษาและระหว่างการศึกษา โดยใช้ DerSimonian-Laird model (15) การประเมินอคติจากการตีพิมพ์ในกรณีที่ผลลัพธ์นั้นมีการศึกษาที่นำมาวิเคราะห์น้อยกว่า 5 การศึกษา ใช้การประเมิน funnel plot หากไม่สมมาตรกันจะถือว่ามีความอคติจากการตีพิมพ์ หากมีจำนวนการศึกษามากกว่า 5 การศึกษา จะใช้ Egger's test ด้วยโปรแกรม STATA หากมีค่า $p > 0.05$ จะถือว่าไม่มีอคติจากการตีพิมพ์ (16)

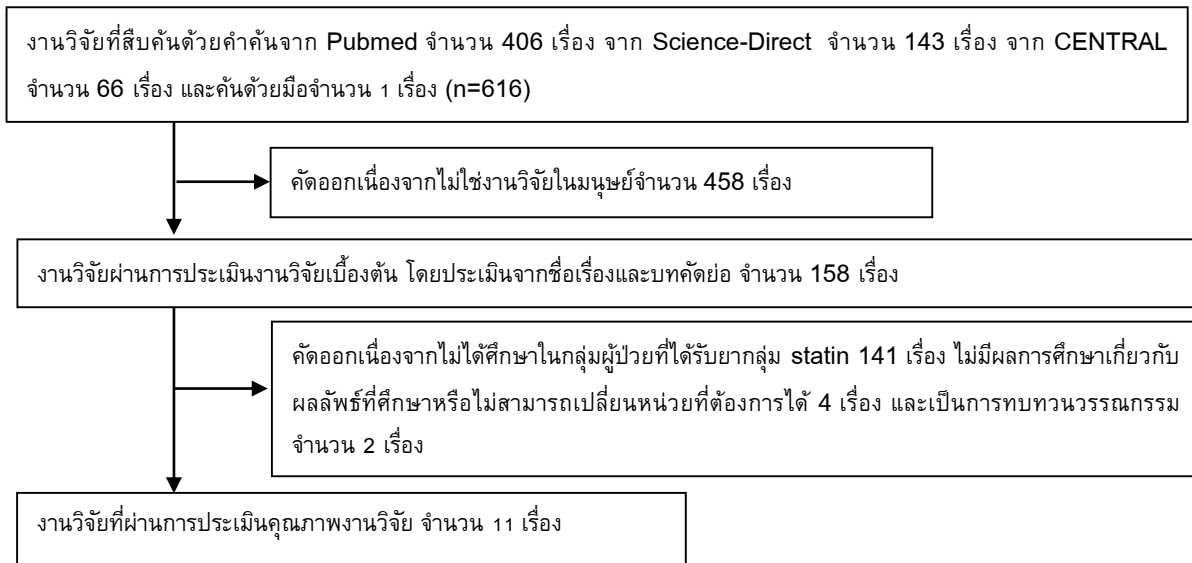
ผลการวิจัย

การสืบค้นงานวิจัยเกี่ยวกับ phytosterol ด้วยคำสืบค้นต่าง ๆ จากฐานข้อมูลที่กำหนด พบว่ามีงานวิจัย 103 ฉบับ ที่ศึกษาประสิทธิภาพของ phytosterol ในการลดไขมันในเลือดในผู้ป่วยไขมันในเลือดผิดปกติและได้รับยาลดระดับไขมันในเลือดกลุ่ม statin หากจำแนกตามฐานข้อมูลพบว่า สืบค้นงานวิจัยได้จาก Pubmed 54 เรื่อง Science-Direct 34 เรื่อง CENTRAL 14 เรื่อง และค้นด้วยมือ 1 เรื่อง แต่ในจำนวนนี้มีงานวิจัยที่ศึกษาประสิทธิภาพในการรักษาระดับไขมันในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาลดไขมันกลุ่ม statin จำนวน 11 ฉบับ งานวิจัยทั้งหมดผ่านเกณฑ์การคัดเลือกเข้าสู่การศึกษานี้ ดังแสดงในรูปที่ 1

ในจำนวนงานวิจัยทั้ง 11 เรื่องที่คัดเข้ามานั้น พบว่ามีขนาดตัวอย่างมากที่สุดคือ 192 คนและน้อยที่สุดคือ 8 คน งานวิจัยทั้ง 4 เรื่องทำการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกา 3 เรื่องทำการศึกษาในประเทศเนเธอร์แลนด์ 2 เรื่องทำการศึกษาในประเทศฟินแลนด์ และทำการศึกษาในประเทศบราซิลและสเปนประเทศละ 1 เรื่อง ระยะเวลาที่ติดตามผลการรักษาอยู่ระหว่าง 2-90 สัปดาห์ดังแสดงในตารางที่ 1 งานวิจัยทั้งหมด 11 เรื่องเป็นการศึกษาถึงการให้ phytosterol เปรียบเทียบกับยาหลอกหรือสิ่งเปรียบเทียบกับอื่น ๆ ในผู้ป่วยที่มีไขมันในเลือดผิดปกติและได้รับยาลดระดับไขมันในเลือดกลุ่ม statin (17-27) การวิจัยแบ่งเป็นการศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพของ plant sterol 7 การศึกษา (21-27) การศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพของ plant stanol 7 การศึกษา (17-20, 22-23, 25) และมี 3 การศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพต่อดัชนีมวลกาย (19, 24, 26)

การประเมินอคติในงานวิจัย

รูปที่ 2 แสดงกราฟสรุปอคติงานวิจัยของแต่ละการศึกษา จากการประเมินอคติงานวิจัยทั้ง 11 การศึกษา พบว่ามี 5 งานวิจัยที่ปกปิดรูปแบบยาที่ให้ (allocation concealment) ผู้วิจัยและผู้ป่วยไม่ทราบว่าจะตัวอย่างได้รับยาชนิดใดเนื่องจาก phytosterol ที่ผลิตมีลักษณะเหมือนกับยาหลอก แต่มี 4 งานวิจัยที่ไม่ได้ระบุนการปกปิดผู้เข้าร่วมการศึกษาและ 1 การศึกษาไม่ได้ปกปิดผู้ประเมินผลการศึกษา ส่วนการประเมินอคติในด้านอื่น ๆ พบว่าทุก ๆ การศึกษาที่คัดเข้ามามีอคติอยู่ในระดับต่ำ



รูปที่ 1. ผลการคัดเลือกงานวิจัย

การศึกษา, ปี	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Blair, 2000 (17)	L	L	L	L	L	L	U
Cater, 2005 (18)	U	L	L	L	L	L	U
Castro, 2006 (19)	L	L	H	U	L	L	U
Goldberg, 2006 (20)	L	U	H	U	L	L	U
Fuentes, 2008 (21)	L	L	L	U	U	L	U
de Jong, 2008 (22)	L	U	H	U	L	L	U
Kelly, 2011 (23)	L	U	H	L	L	L	U
Ramos, 2011 (24)	U	U	L	H	U	L	U
Miettinen, 2011 (25)	L	H	U	U	L	L	U
Hallikainen, 2011 (26)	L	H	U	U	L	L	U
Becker, 2013 (27)	L	L	L	L	L	L	L

รูปที่ 2. อคติที่พบในแต่ละการศึกษา (L หมายถึง low risk of bias, H หมายถึง high risk of bias, U หมายถึง unclear risk)

ตารางที่ 1. ลักษณะงานวิจัยตามเกณฑ์การคัดเข้า (n=11)

การศึกษา, ปี	รูปแบบงานวิจัย	กลุ่มตัวอย่าง	การให้สิ่งทดลอง		การวัดผล	ผลการศึกษา	Jadad score
			กลุ่มทดลอง	กลุ่มเปรียบเทียบ			
Blair, 2000 (17)	RCT	ผู้ป่วยไขมันในเลือดสูง อายุตั้งแต่ 20 ปี ที่ได้รับยาตัวใดตัวหนึ่งคือ atorvastatin, pravastatin, simvastatin, pravastatin ในขนาดเดิมอย่างน้อย 90 วัน	plant stanol 3 g/day 2 สัปดาห์ (n=71)	placebo 2 สัปดาห์ (n=77)	LDL,HDL ,TC,TG	plant stanol ลดระดับ LDL และ TC ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.05)	4
Cater, 2005 (18)	RCT	ผู้ป่วยไขมันในเลือดสูงที่ได้รับยา simvastatin หรือ atorvastatin	plant stanol 5.1 g/day 2 เดือน (n=4)	placebo 2 เดือน (n=4)	LDL,HDL ,TC,TG	plant stanol ลดระดับ LDL ลงร้อยละ 13 ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.05)	3
Castro, 2006 (19)	RCT	ผู้ป่วยไขมันในเลือดสูงที่ได้รับยากลุ่ม statin และไม่เปลี่ยนยาอย่างน้อย 6 เดือน	plant stanol-enrich margarine 6 สัปดาห์ (n=11)	margarine without plant stanol 6 สัปดาห์ (n=9)	LDL,HDL ,TC,TG, BMI	plant stanol ลดระดับเฉพาะ LDL ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.05)	3
Goldberg, 2006 (20)	RCT	ผู้ป่วยไขมันในเลือดสูงที่ได้รับยา statin นานไม่ต่ำกว่า 90 วัน	stanol in dried stanol/ lechitin complex 225 mg/tablets ผู้ป่วยได้รับ 1.8 g ต่อวัน 6 สัปดาห์ (n=13)	placebo tablet 6 สัปดาห์ (n=13)	LDL,HDL ,TC,TG	plant stanol ลดระดับ LDL และ TC ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.05)	3
Fuentes, 2008 (21)	Cross-over RCT	ผู้ป่วยไขมันในเลือดสูงที่ได้รับยา statin นาน 8 สัปดาห์	plant sterol 2.5 g/day 4 สัปดาห์ (n=30)	low-CHO diet+ Plant sterol < 0.5 g/day 4 สัปดาห์ (n=30)	LDL,HDL ,TC,TG	plant sterol ลดระดับ LDL ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.05)	2
de Jong, 2008 (22)	RCT	ผู้ป่วยไขมันในเลือดสูงที่ได้รับยา statin มีดัชนีมวลกายน้อยกว่า 32 กก./ตารางเมตร ความดันโลหิตน้อยกว่า 200/95 mmHg	plant sterol 2.5 g/day นาน 90 สัปดาห์ (n=18) plant stanol 2.5 g/day นาน 90 สัปดาห์ (n=19)	control margarine นาน 90 สัปดาห์ (n=17)	LDL,HDL ,TC,TG	plant sterol และ plant stanol ลดระดับ LDL ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.05)	3

ตารางที่ 1. ลักษณะงานวิจัยตามเกณฑ์การคัดเข้า (n=11) (ต่อ)

การศึกษา, ปี	รูปแบบงานวิจัย	กลุ่มตัวอย่าง	การให้สิ่งทดลอง		การวัดผล	ผลการศึกษา	Jadad score
			กลุ่มทดลอง	กลุ่มเปรียบเทียบ			
Kelly, 2011 (23)	RCT	ผู้ป่วยไขมันในเลือดสูงที่ได้รับยาลดไขมันกลุ่ม statin มาก่อน อายุระหว่าง 18-65 ปี ดัชนีมวลกายน้อยกว่า 32 กก./ตารางเมตร ไม่มี proteinuria หรือ glucosuria ความดันโลหิตน้อยกว่า 200/95 mmHg	plant sterol 2.5 g/day นาน 5 สัปดาห์ (n=11) plant stanol 2.5 g/day นาน 5 สัปดาห์ (n=8)	control magarine นาน 5 สัปดาห์ (n=11)	LDL,HDL ,TC,TG	Plant sterol และ plant stanol ลดระดับ LDL ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$)	4
Ramos, 2011 (24)	RCT	ผู้ป่วยไขมันในเลือดสูงอายุ 30-75 ปี ได้รับยาลดระดับไขมันคือ rosuvastatin 40 mg	soluble fiber 6 g, campesterol 5 mg และ β -sitosterol 35 mg นาน 12 สัปดาห์ (n=28)	ได้รับยาลดไขมันในเลือดเพียงอย่างเดียว (n=30)	LDL,HDL ,TC,TG, BMI	phytosterol ลดระดับไขมันในเลือดและ BMI ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$)	2
Miettinen, 2011 (25)	RCT	ผู้ป่วยที่ได้รับยาลดไขมันในเลือดกลุ่ม statin อย่างน้อย 1 ชนิด	plant sterol 2 g/day นาน 4 สัปดาห์ (n=11) plant stanol 2 g/day นาน 4 สัปดาห์ (n=11)	ใช้ค่า baseline	LDL,HDL ,TC,TG	plant sterol และ plant stanol ลดระดับ LDL และ TG ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$)	3
Hallikainen, 2011 (26)	RCT	ผู้ป่วยที่ได้รับยาลดไขมันในเลือดกลุ่ม statin อย่างน้อย 3 เดือน มีระดับ HbA1C < 9% อายุ 18-70 ปี	vegetable oil-based spread enrich sterol 0.1 g/day นาน 4 สัปดาห์ (n=12)	vegetable oil-based spread enrich without sterol นาน 4 สัปดาห์ (n=12)	LDL,HDL ,TC,TG, BMI	plant sterol ลดระดับ LDL และ TG ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$)	3
Becker, 2013 (27)	RCT	ผู้ป่วยที่ได้รับยาลดไขมันในเลือดกลุ่ม statin อายุ 21 ถึง 80 ปี มีระดับ LDL > 100 mg/dL	sterol 450 mg tablets วันละ 2 ครั้ง นาน 12 สัปดาห์ (n=96)	ยาหลอก 12 สัปดาห์ (n=96)	LDL,HDL ,TC,TG	plant sterol ไม่สามารถลดระดับไขมันได้เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก	5

ประสิทธิภาพในการลดไขมันชนิด LDL

จากการวิเคราะห์ห้อกิมาณงานวิจัย 11 เรื่องพบว่า 7 เรื่องศึกษาประสิทธิภาพของ plant stanol ผลการศึกษาพบว่า plant stanol สามารถลดระดับไขมันชนิด LDL ลงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (MD= -0.45, 95% CI -0.53,-0.37, $p<0.001$) ผลการทดสอบความไม่เป็นเอกพันธ์ระหว่างการศึกษาค้นคว้ามีความเป็นเอกพันธ์ ($I^2 =0\%$, $p=0.54$) ผลการวิเคราะห์ประสิทธิภาพของ plant sterol จากงานวิจัย 7 เรื่องพบว่า pant sterol ลดระดับไขมัน LDL แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (MD=-0.14, 95% CI=-0.33, 0.05, $p=0.15$) ผลการทดสอบความไม่เป็นเอกพันธ์ระหว่างการศึกษาค้นคว้า ไม่มีความเป็นเอกพันธ์ ($I^2 =92\%$, $p<0.001$) ดังแสดงในรูปที่ 3

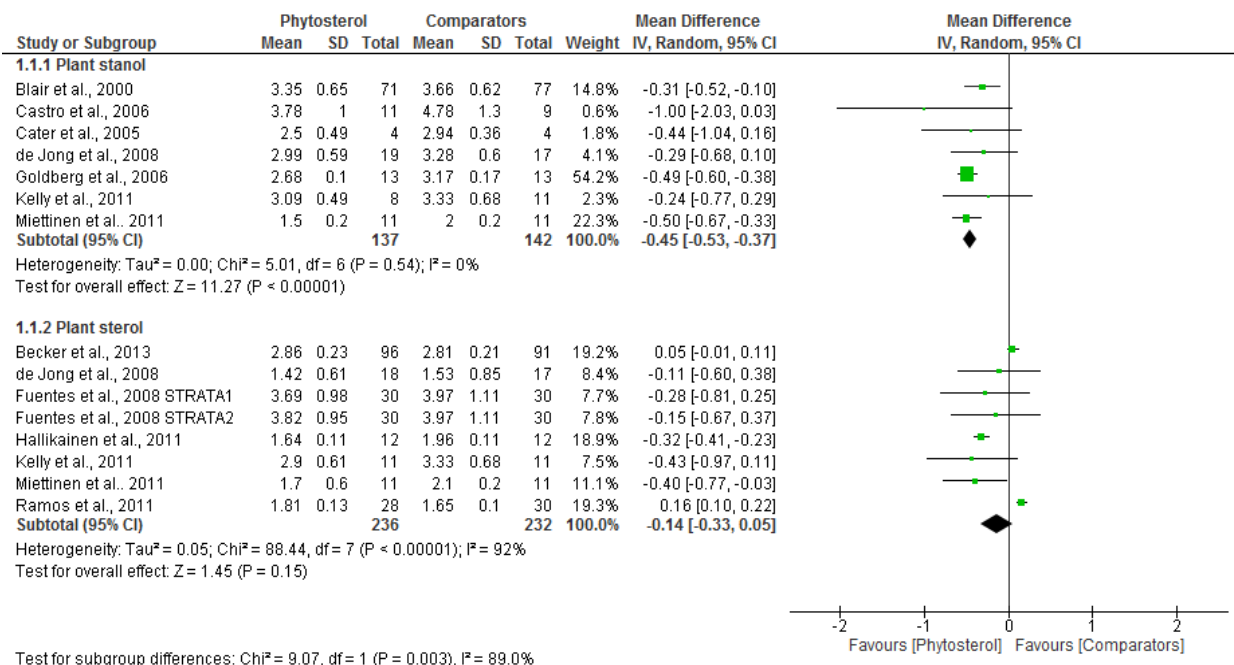
ประสิทธิภาพในการเพิ่มไขมันชนิด HDL

จากการวิเคราะห์ห้อกิมาณงานวิจัย 7 เรื่องพบว่า plant stanol สามารถเพิ่มระดับ HDL ได้แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (MD= 0.1, 95% CI=-0.12, 0.14, $p=0.91$) ผลการทดสอบความไม่เป็นเอกพันธ์ระหว่างการศึกษาค้นคว้า

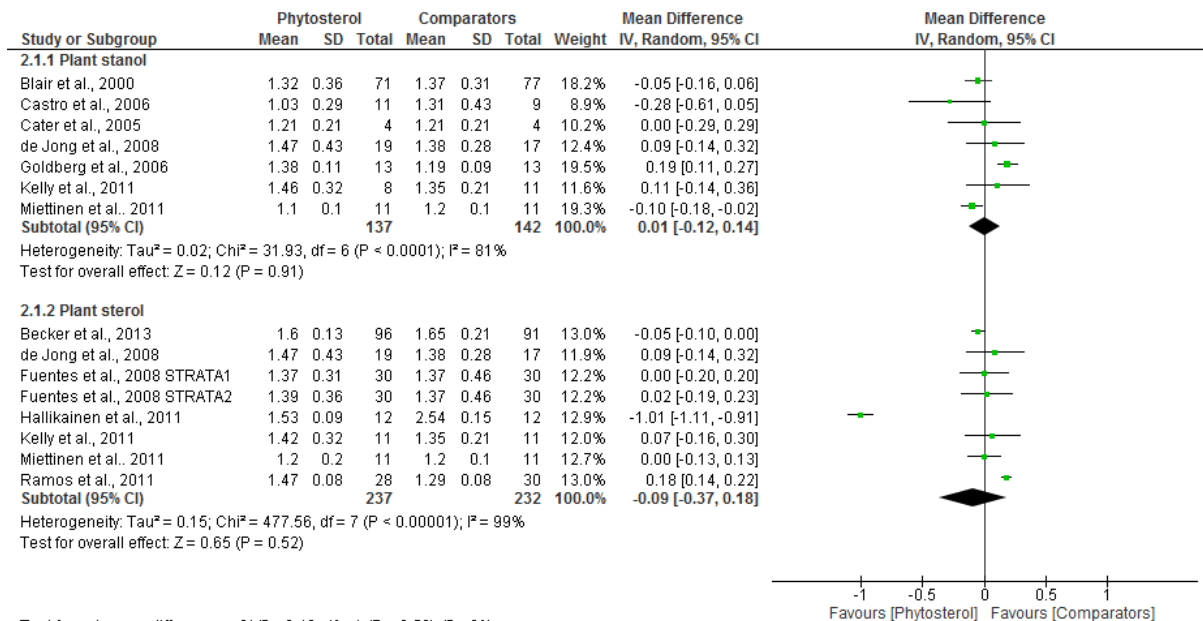
ไม่มีความเป็นเอกพันธ์ ($I^2 =81\%$, $p<0.001$) และผลการวิเคราะห์ห้อกิมาณประสิทธิภาพในการเพิ่ม HDL ของ plant sterol พบว่าสามารถเพิ่มระดับ HDL แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (MD= -0.09, 95% CI= -0.37,0.18, $p=0.52$) ผลการทดสอบความไม่เป็นเอกพันธ์ระหว่างการศึกษาค้นคว้าไม่มีความเป็นเอกพันธ์ ($I^2 =98\%$, $p<0.001$)

ประสิทธิภาพในการลดไขมันชนิด total cholesterol

จากการวิเคราะห์ห้อกิมาณพบว่า plant stanol สามารถลดระดับ total cholesterol ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (MD=-0.33, 95% CI=-0.45, 0.21, $p<0.0001$) ผลการทดสอบความไม่เป็นเอกพันธ์ระหว่างการศึกษาค้นคว้ามีความเป็นเอกพันธ์ ($I^2 =0\%$, $p<0.51$) ผลการวิเคราะห์ห้อกิมาณประสิทธิภาพในการลดระดับ total cholesterol ของ plant sterol พบว่าสามารถลดระดับ total cholesterol แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (MD= -0.20, 95% CI=-0.43, 0.03, $p=0.32$) ผลการทดสอบความไม่เป็นเอกพันธ์ระหว่างการศึกษาค้นคว้าไม่มีความเป็นเอกพันธ์ ($I^2 =89\%$, $p<0.001$)



รูปที่ 3. ค่าความแตกต่างของค่าเฉลี่ย (MD) ของประสิทธิภาพในการลดไขมันชนิด LDL ของ phytosterol Fuentes et al., 2008 STRATA 1 หมายถึงกลุ่มที่ได้รับ phytosterol ก่อนแล้วต่อมาได้รับยาหลอก Fuentes et al., 2008 STRATA 2 หมายถึงกลุ่มที่ได้รับยาหลอกก่อนแล้วต่อมาได้รับ phytosterol

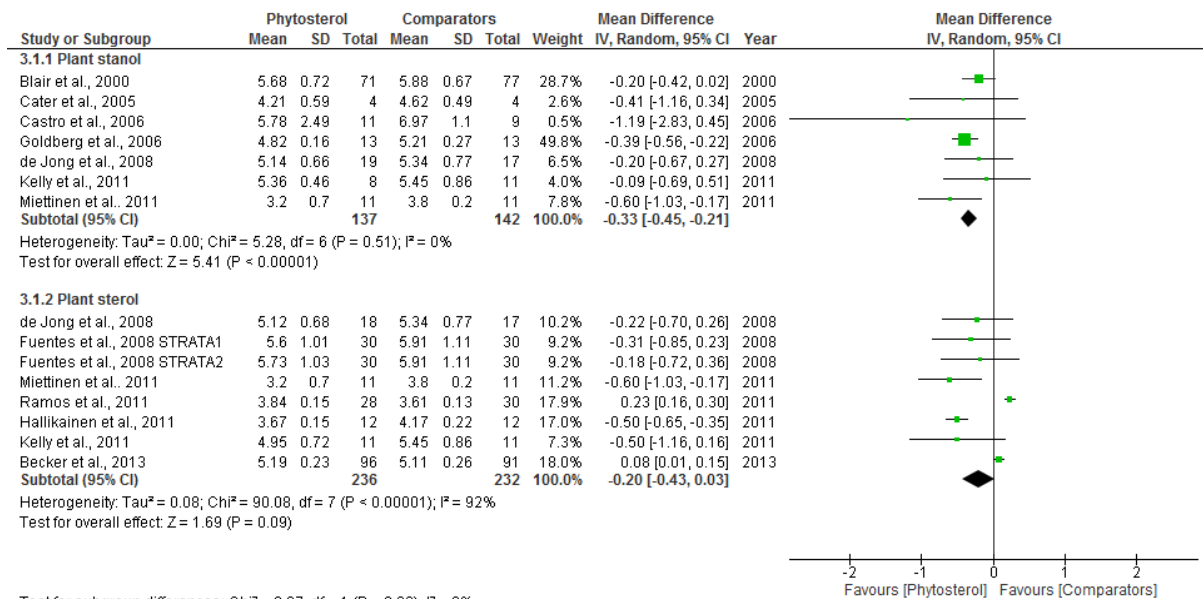


Test for subgroup differences: Chi² = 0.40, df = 1 (P = 0.52), I² = 0%

รูปที่ 4. ค่าความแตกต่างของค่าเฉลี่ย (MD) ของประสิทธิภาพในการเพิ่มไขมันชนิด HDL ของ phytosterol

Fuentes et al., 2008 STRATA 1 หมายถึงกลุ่มที่ได้รับ phytosterol ก่อนแล้วต่อมาได้รับยาหลอก

Fuentes et al., 2008 STRATA 2 หมายถึงกลุ่มที่ได้รับยาหลอกก่อนแล้วต่อมาได้รับ phytosterol



Test for subgroup differences: Chi² = 0.97, df = 1 (P = 0.32), I² = 0%

รูปที่ 5. ค่าความแตกต่างของค่าเฉลี่ย (MD) ของประสิทธิภาพในการลดไขมันชนิด total cholesterol ของ phytosterol

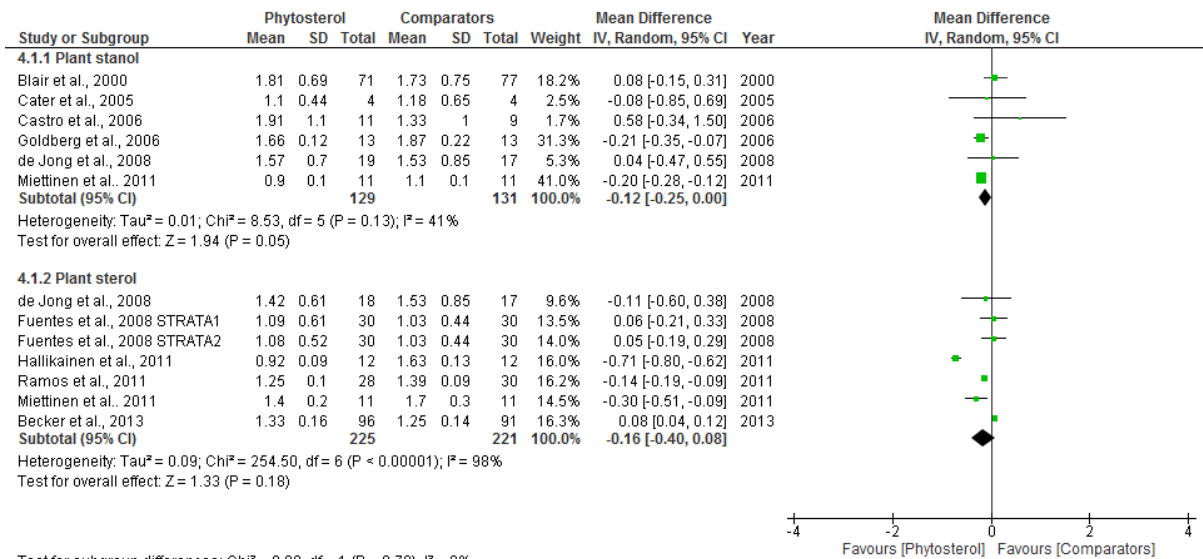
Fuentes et al., 2008 STRATA 1 หมายถึงกลุ่มที่ได้รับ phytosterol ก่อนแล้วต่อมาได้รับยาหลอก

Fuentes et al., 2008 STRATA 2 หมายถึงกลุ่มที่ได้รับยาหลอกก่อนแล้วต่อมาได้รับ phytosterol

ประสิทธิภาพในการลดไขมันชนิด Triglyceride

จากการวิเคราะห์ห้อภิมานพบว่า plant stanol สามารถลดระดับ triglyceride ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (MD= -0.12, 95% CI=-0.25, 0.00, p=0.05) ผลการ

ทดสอบความไม่เป็นเอกพันธ์ระหว่างการศึกษพบว่ามีความเป็นเอกพันธ์ (I² =41%, p=0.13) ผลการวิเคราะห์ห้อภิมานประสิทธิภาพในการลดระดับ triglyceride ของ plant sterol พบว่าสามารถลดระดับ triglyceride ได้แต่ไม่มีนัย



Test for subgroup differences: Chi² = 0.08, df = 1 (P = 0.78), I² = 0%

รูปที่ 6. ค่าความแตกต่างของค่าเฉลี่ย (MD) ของประสิทธิภาพในการลดไขมันชนิด triglyceride ของ phytosterol

Fuentes et al., 2008 STRATA 1 หมายถึงกลุ่มที่ได้รับ phytosterol ก่อนแล้วต่อมาได้รับยาหลอก

Fuentes et al., 2008 STRATA 2 หมายถึงกลุ่มที่ได้รับยาหลอกก่อนแล้วต่อมาได้รับ phytosterol

สำคัญทางสถิติ (MD=-0.16, 95% CI=-0.40, 0.08, $p=0.78$) ผลการทดสอบความไม่เป็นเอกพันธ์ระหว่างการศึกษพบว่าไม่มีความเป็นเอกพันธ์ ($I^2 = 96\%$, $p < 0.001$)

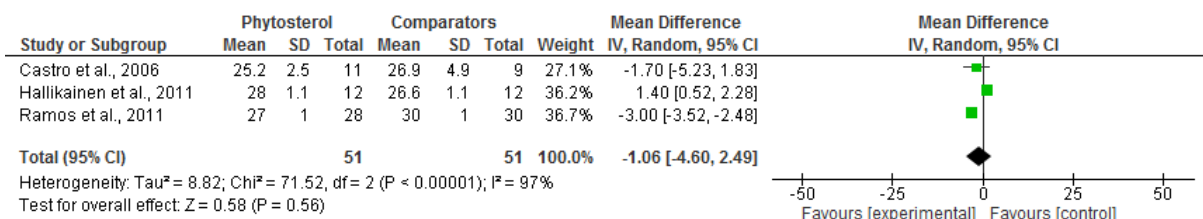
ประสิทธิภาพในการลดดัชนีมวลกาย (BMI)

จากการวิเคราะห์ห้ภูมิงานวิจัย 7 เรื่องพบว่า phytosterol สามารถลดดัชนีมวลกายได้แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (MD=-1.06, 95% CI=-4.60, 2.49, $p=0.56$) ผลการทดสอบความไม่เป็นเอกพันธ์ระหว่างการศึกษพบว่าไม่มีความเป็นเอกพันธ์ ($I^2 = 97\%$, $p < 0.001$)

การเกิดอาการไม่พึงประสงค์

ในส่วนของการไม่พึงประสงค์ของ phytosterol พบว่า ผู้ป่วยทนต่อ phytosterol ได้ดี งานวิจัยที่คัดเข้ามา

ในการวิเคราะห์นี้มี 1 การศึกษา คือ การศึกษาของ Blair ในปี 2000 (17) ได้ระบุถึงจำนวนของผู้ป่วยที่อาการไม่พึงประสงค์ โดยกลุ่มที่ได้รับ plant stanol เกิดอาการไม่พึงประสงค์ระดับไม่รุนแรง 23 รายและระดับปานกลาง 12 ราย ซึ่งไม่มีความแตกต่างจากกลุ่มที่ใช้ยาหลอก การศึกษาของ Becker ในปี 2013 (27) รายงานผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ คือระดับ creatine phosphokinase (CPK), aspartate aminotransferase (AST) และ alanine aminotransferase (ALT) ผลการศึกษาพบว่า หลังได้รับ phytosterol ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการมีค่าเพิ่มขึ้นแต่ไม่มีนัยสำคัญทางคลินิกเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนได้รับ phytosterol และเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกก็พบว่าไม่มีความแตกต่างกันเช่นเดียวกัน



รูปที่ 7. ความแตกต่างของค่าเฉลี่ย (MD) ของประสิทธิภาพในการลดดัชนีมวลกายของ phytosterol

การวิเคราะห์ความไว (sensitivity analysis)

เนื่องจากการศึกษาในแต่ละผลลัพธ์พบความไม่เป็นเอกพันธ์ในระดับสูง การศึกษานี้จึงได้วิเคราะห์ความไวโดยตัดการศึกษาออกทีละการศึกษา (one-study remove approach) แล้วพิจารณาผลรวมอีกครั้งว่ามีเปลี่ยนแปลงไปจากเดิมหรือไม่ ผลการศึกษาพบว่าในทุก ๆ ผลลัพธ์ยกเว้นผลต่อระดับ TG ของ plant stanol และ BMI ที่พบว่า เมื่อตัดการศึกษาบางการศึกษาออกทำให้ผลลัพธ์เปลี่ยนไป ผลการวิเคราะห์แสดงอยู่ในตารางที่ 2 นอกจากนี้ยังได้วิเคราะห์ผลลัพธ์แยกตามกลุ่มย่อย (subgroup analysis) โดยจำแนกตามระยะเวลาของการศึกษาคือนำการศึกษาที่มีระยะเวลาการศึกษานานตั้งแต่ 4 สัปดาห์ขึ้นไป (18-20, 20, 23, 25) และการศึกษาที่ศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับยา statin มาอย่างน้อย 3 เดือน (17, 19, 20) พบว่าผลการศึกษายังคงเหมือนเดิม

อคติจากการตีพิมพ์

การทดสอบอคติจากการตีพิมพ์ด้วย Egger's test พบว่า การศึกษาผลของ plant stanol ในทุก ๆ ผลลัพธ์ ได้แก่ LDL, HDL, TC และ TG นั้น ไม่พบอคติจากการตีพิมพ์ ($P>0.05$) ส่วนการศึกษาผลของ plant sterol ก็ไม่

พบอคติจากการตีพิมพ์ในทุกผลลัพธ์เช่นกัน ยกเว้นผลต่อ HDL ของ sterol (intercept=0.03; SE=0.07; 95% CI= 0.01, 0.04, t = 3.94, p= 0.011)

การอภิปรายและสรุปผล

การทบทวนงานวิจัยเกี่ยวกับประสิทธิภาพในการลดระดับไขมันในเลือดของ phytosterol ในผู้ป่วยไขมันในเลือดสูงที่ได้รับยา statin พบงานวิจัยเข้าเกณฑ์ 11 ฉบับ งานวิจัยทั้ง 11 ฉบับมีความแตกต่างกันในหลายประเด็นทั้งในเรื่องขนาดกลุ่มตัวอย่าง วิธีการดำเนินงานวิจัย สิ่งเปรียบเทียบ การปกปิด และปริมาณสารสำคัญทั้ง plant stanol และ plant sterol โดยพบว่าการใช้ phytosterol ในขนาดตั้งแต่ 2- 5 กรัม เมื่อประเมินคุณภาพงานวิจัยโดยใช้เกณฑ์ของ Jadad และคณะ (11) พบว่างานวิจัยที่คัดเข้าส่วนมากมีคะแนนอยู่ในระดับดี (คะแนนรวมมากกว่า 3) และมีอคติอยู่ในระดับต่ำ

การศึกษานี้สามารถสรุปผลการวิจัยได้ดังต่อไปนี้ plant stanol ลดระดับไขมัน LDL และ total cholesterol ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วน plant sterol สามารถลดไขมันแต่ละชนิดและเพิ่ม HDL ได้แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติซึ่งสอดคล้องกับการทบทวนวรรณกรรม

ตารางที่ 2. ผลการวิเคราะห์ความไว

การศึกษาคัดออก	ค่าเฉลี่ยของ ความแตกต่าง	95% CI	P ¹	P ²
Triglyceride				
Blair et al., 2000 (17)	-0.19	-0.26, -0.12	< 0.00001	0.45
Cater et al., 2005 (18)	-0.12	-0.25, 0.02	0.09	0.08
Castro et al., 2006 (19)	-0.15	-0.25, -0.04	0.07	0.20
Goldberg et al., 2006 (20)	-0.04	-0.25, 0.17	0.72	0.09
de Jong et al., 2008 (22)	-0.13	-0.26, 0.01	0.06	0.10
Miettinen et al., 2011 (25)	-0.04	-0.25, 0.17	0.72	0.13
Body mass index				
Castro et al., 2006 (19)	-0.82	-5.13, 3.50	0.71	< 0.00001
Ramos et al., 2011 (24)	0.34	-2.54, 3.22	0.821	0.09
Hallikainen et al., 2011 (26)	-2.97	-3.48, -2.46	< 0.0001	0.47

1: p สำหรับการทดสอบขนาดอิทธิพล (effect size)

2: p สำหรับการทดสอบความไม่เป็นเอกพันธ์ของผลการวิจัย

อย่างเป็นระบบและวิเคราะห์หือภิมานก่อนหน้าของ Scholle และคณะ (10) ซึ่งพบว่าการใช้ plant stanol และ sterol ในผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม statin ร่วมด้วยสามารถลดไขมันได้เฉพาะ LDL และ cholesterol เท่านั้น แต่การศึกษาดังกล่าววิเคราะห์ผลของผลิตภัณฑ์ phytosterol โดยรวมทั้งสองชนิดสาร แต่เมื่อแยกวิเคราะห์ผลของ plant stanol และ sterol แล้วพบว่า เฉพาะ plant stanol เท่านั้นที่สามารถลดไขมันได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แม้ว่ากลไกการออกฤทธิ์ของ plant stanol และ plant sterol มีเหมือนกันคือ จับกับโคเลสเตอรอลและลดการดูดซึมของโคเลสเตอรอล (28) สารทั้งสองชนิดถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายน้อยมากเพียงร้อยละ 0.01 เท่านั้น ผลิตภัณฑ์ที่ใช้ในงานวิจัยถูกพัฒนาเป็นรูปแบบ plant stanol/sterol ester ซึ่งจะทำให้ดูดซึมได้มากขึ้น หลังจากที่ได้รับประทานแล้ว phytosterol ทั้งสองชนิดจะลดการดูดซึม cholesterol มีผลทำให้ระดับของ LDL ลดลงด้วย แต่จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า plant stanol จะมีประสิทธิภาพในการลด cholesterol ได้ดีกว่า plant sterol ซึ่งกลไกในการลดระดับไขมันในเลือดของ phytosterol เป็นคนละกลไกกับยาในกลุ่ม statins ยากลุ่ม statin ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ hydroxy methyl glutaryl CoA reductase (HMG CoA reductase) ซึ่งควบคุมการสังเคราะห์ cholesterol ที่ตับ (29) โดยเฉพาะอย่างยิ่งไขมันชนิด LDL และ cholesterol ดังนั้นการได้รับ statins ร่วมกับ phytosterol จะช่วยเสริมฤทธิ์กันในการลดระดับไขมันในเลือด แต่การศึกษานี้ขัดแย้งกับการศึกษาของ AbuMweis และคณะ (30) ซึ่งพบว่า ทั้ง plant stanol และ sterol สามารถลดระดับ LDL ได้ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก การวิเคราะห์หือภิมานของ Talati และคณะ (31) ซึ่งเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการลดระดับไขมันในเลือดของ plant stanol และ plant sterol พบว่า สารทั้งสองชนิดมีประสิทธิภาพในการลดไขมันในเลือดไม่ต่างกัน (31)

ขนาดของ phytosterol ที่พบในการวิจัยครั้งนี้อยู่ระหว่าง 2-5 กรัมต่อวันซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่พบว่า การใช้ phytosterol ขนาด 2-3 กรัมต่อวันสามารถลดไขมันในเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและไม่พบอาการข้างเคียงที่รุนแรง การให้ในขนาดที่มากกว่า 3 กรัมต่อวันมีรายงานว่าไม่ได้เพิ่มประสิทธิภาพในการลด

ระดับไขมันเลือด (32) จากงานวิจัยที่นำมาวิเคราะห์หือภิมานครั้งนี้มี 2 การศึกษาที่ใช้ phytosterol ขนาดสูงกว่า 3 กรัมต่อวันคือ การศึกษาของ Carter (18) และ Fuentes (21) ซึ่งทั้งสองการศึกษาพบว่า กลุ่มที่ได้รับ phytosterol ลดระดับไขมันเลือดได้ดีกว่ากลุ่มที่ไม่ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การวิเคราะห์หือภิมานในงานวิจัยที่ใช้ phytosterol ในขนาดสูงกว่า 3 กรัมต่อวันพบว่า stanol ester สามารถลดระดับ LDL ลงได้ร้อยละ 17 (33) แต่อย่างไรก็ตามงานวิจัยส่วนใหญ่ได้แนะนำให้ใช้ phytosterol ขนาด 2-3 กรัมต่อวันในผู้ที่ต้องการลดระดับ LDL (8)

จุดเด่นของการศึกษานี้ คือ เป็นการรวบรวมข้อมูลจากฐานข้อมูลสากลและฐานข้อมูลในประเทศไทย ส่วนใหญ่การศึกษาที่นำมาวิเคราะห์เป็นการศึกษาที่มีคุณภาพสูงและมีอคติต่ำ แต่การศึกษานี้มีข้อจำกัด คือ แต่ละการศึกษามีความแตกต่างกันในด้านของผลิตภัณฑ์ของ phytosterol ที่ศึกษา ระยะเวลา และกลุ่มประชากร การรวบรวมข้อมูลจากการวิจัยทางคลินิกหลาย ๆ การศึกษา และใช้วิธีการทางสถิติเข้ามาทดสอบเพื่อยืนยันประสิทธิภาพของการแทรกแซง เป็นการศึกษาที่มีความน่าเชื่อถือและสามารถนำข้อมูลไปใช้ประกอบการตัดสินใจในการเลือกใช้ phytosterol เป็นทางเลือกเพื่อช่วยลดไขมันในเลือด ข้อสรุปจากการศึกษานี้เป็นข้อมูลสนับสนุนว่า plant stanol ester มีประสิทธิภาพในการช่วยลดไขมันในเลือดในผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม statin แต่อย่างไรก็ตามควรมีการศึกษาทางคลินิกแบบ randomized controlled trials ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีโรคร่วมอื่น ๆ รวมถึงการศึกษาในระยะยาวถึงผลต่ออัตราการเสียชีวิตจากโรคต่าง ๆ ที่เป็นผลมาจากภาวะไขมันในเลือดสูง รวมทั้งการศึกษาความปลอดภัยจากการใช้ phytosterol ตลอดจนความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs) fact sheet [online]. 2009 [cited 2015 Aug 15]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>.
2. Falko M. Balancing efficacy and tolerability issues with statin therapy— considerations for the use of

- pitavastatin in special patient populations. *US Endocrinology* 2015; 7:30-39.
3. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Borén J, Catapano AL, *et al.* Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011; 32:1345-61.
 4. Tian L, Liu Y, Qin Y, Long S, Xu Y, Fu M. Association of the low-density lipoprotein cholesterol/high-density lipoprotein cholesterol ratio and concentrations of plasma lipids with high-density lipoprotein subclass distribution in the Chinese population. *Lipids Health Dis* 2010; 9:1-10.
 5. Wu T, Fu J, Yang Y, Zhang L, Han J. The effects of phytosterols/stanols on blood lipid profiles: a systematic review with meta-analysis. *Asia Pac J Clin Nutr* 2009; 18:179-186.
 6. Grundy SM. Stanol esters as a component of maximal dietary therapy in the national cholesterol education program adult treatment panel III report. *Am J Cardiol* 2005; 96 (Suppl. 1):47e50.
 7. Larosa JC. Low-density lipoprotein cholesterol reduction: the end is more important than the means. *Am J Cardiol* 2007; 100: 240–2.
 8. Gupta AK, Savopoulos CG, Ahuja J, Hatzitolios AI. Role of phytosterols in lipid-lowering: current perspectives. *Q J Med* 2011; 104: 301–8.
 9. Blair SN, Capuzzi DM, Gottlieb SO, Nguyen T, Morgan JM, Cater NB. Incremental reduction of serum total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol with the addition of plant stanol ester-containing spread to statin therapy. *Am J Cardiol* 2000; 86: 46–52.
 10. Scholle JM, Baker WL, Talati R, Coleman C. The effect of adding plant sterols or stanols to statin therapy in hypercholesterolemic patients: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Nutr* 2009; 28:517-24,
 11. Jadad R, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, *et al.* Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Control Clinical Trials* 1996; 17:1-12.
 12. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011; 343:d 5928 doi: 10.1136/bmj.d5928
 13. Higgins JPT, Thomson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327:557-60.
 14. Deeks JJ, Altman DG, Bradburn MJ: Statistical methods for examining heterogeneity and combining results from several studies in meta-analysis. In: Egger M, Smith GD, Altman DG, editors. *Systematic reviews in health care: meta-analysis in context*. 2nd ed. United Kingdom: BMJ publishing group; 2001. p.:289–90.
 15. Petitti DB. *Meta-analysis decision analysis and cost effectiveness analysis*. 2nd ed. Oxford University; New York; 2000.
 16. Egger M, Davey SG, Schneider M, Minder C: Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997; 315:629–34.
 17. Blair SN, Capuzzi DM, Gottlieb SO, Nguyen t, Morgan JM, Cater NB. Incremental reduction of serum total cholesterol with the addition of plant stanol ester-containing spread to statin therapy. *Am J Cardiol* 2000; 86:46-52.
 18. Cater NB, Garcia-Garcia AB, Vega GL, Grundy SM. Responsiveness of plasma lipids and lipo- proteins to plant stanol esters. *Am J Cardiol* 2005; 96(suppl):23–8.
 19. Castro CM, de Vries JH, Van Oostrom AJ, Iestra J, van Staveren WA. Effects of a stanol-

- enriched diet on plasma cholesterol and triglycerides in patients treated with statins. *J Am Diet Assoc* 2006;106:1564-69.
20. Goldberg AC, Ostlund RE, Bateman JH, Schimmoeller L, McPherson TB, Spilburg CA. Effect of plant stanol tablets on low-density lipoprotein cholesterol lowering in patients on statin drugs. *Am J Cardiol* 2006;97:376-79.
21. Fuentes F, López-Miranda J, García A, Pérez-Martínez P, Moreno J, Cofan M, *et al*. Basal plasma concentrations of plant sterols can predict LDL-C response to sitosterol in patients with familial hypercholesterolemia. *Eur J Clin Nutr* 2008 ; 62:495-501.
22. de Jong A, Plat J, Lütjohann D, Mensink RP. Effects of long-term plant sterol or stanol ester consumption on lipid and lipoprotein metabolism in subjects on statin treatment. *Br J Nutr* 2008;100 :937-41.
23. Kelly ER, Plat J, Mensink RP, Berendschot TT. Effects of long term plant sterol and stanol consumption on the retinal vasculature: A randomized controlled trial in statin users. *Atherosclerosis* 2011; 214: 225-30.
24. Ramos SC, Fonseca FA, Kasmus SH, Moreira FT, Helfenstein T, Borges NC, *et al*. The role of soluble fiber intake in patients under highly effective lipid-lowering therapy. *Nutr J* 2011; doi: 10.1186/1475-2891-10-80.
25. Miettinen TA, Nissinen M, Lepantalo M, Alback A, Railo M, Vikatmaa P, *et al*. Non-cholesterol sterols in serum and endarterectomized carotid arteries after a short-term plant stanol and sterol ester challenge. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011; 21: 182-8.
26. Hallikainen M, Kurl S, Laakso M, Miettinen TA, Gylling H. Plant stanol esters lower LDL cholesterol level in statin-treated subjects with type 1 diabetes by interfering the absorption and synthesis of cholesterol. *Atherosclerosis* 2011; 217 : 473-8.
27. Becker DJ, French B, Morris PB, Silvent E, Gordon RY. Phytosterols, red yeast rice, and lifestyle changes instead of statins: A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Am Heart J* 2013; 166: 187-96.
28. Heinemann T, Kullak-Ublick GA, Pietruck B, von Bergmann K. Mechanisms of action of plant sterols on inhibition of cholesterol absorption. comparison of sitosterol and sitostanol. *Eur J Clin Pharmacol* 1991, 40 (Suppl 1): 59-63.
29. Tobert JA. Lovastatin and beyond: the history of the HMG-CoA reductase inhibitors. *Nat Rev Drug Discov* 2003; 2: 517-26.
30. AbuMweis SS, Barake R, Jones P. Plant sterols/stanols as cholesterol lowering agents: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Nutr Res* 2008; 52; doi:10.3402/fnr.v52i0.1811.
31. Talati R, Sobieraj DM, Makanji SS, Phung OJ, Coleman CI. The comparative efficacy of plant sterols and stanols on serum lipids: a systematic review and meta-analysis. *J Am Diet Assoc* 2010; 110: 719-26.
32. Demonty I, Ras RT, van der Knaap HC, Duchateau GS, Meijer L, Zock PL, *et al*. Continuous dose-response relationship of the LDL-cholesterol-lowering effect of phytosterol intake. *J Nutr* 2009; 139:271-84.
33. Mensink RP, de Jong A, Lütjohann D, Haenen GR, Plat J. Plant stanols dose-dependently decrease LDL-cholesterol concentrations, but not cholesterol-standardized fat-soluble antioxidant concentrations, at intakes up to 9 g/d. *Am J Clin Nutr* 2010; 92: 24-33.

A Systematic Review and Meta-analysis on Efficacy of Phytosterol for Lipid lowering in Patients Treated with HMG CoA Reductase Inhibitors

Wiraphol Phimarn¹, Pawich Paktipat², Bunlue Sungthong³, Wanida Caichompoo³, Kritsanee Saramunee¹

¹Social Pharmacy Research Unit, Faculty of Pharmacy, Mahasarakham University

²Clinical Pharmacy Research Unit, Faculty of Pharmacy, Mahasarakham University

³Pharmaceutical Chemistry and Natural Products Research Unit, Faculty of Pharmacy, Mahasarakham University

Abstract

Objective: The previous studies found that phytosterol may improve lipid profile in patients treated with HMG CoA reductase inhibitors. However the results from clinical trials of phytosterol have been continuously inconsistent. The objective of this study was to systematically review literature and conduct the meta-analysis of the efficacy of phytosterol for controlling blood lipid levels. **Methods:** The researchers retrieved articles via electronic databases such as PubMed, CENTRAL, ScienceDirect, SciSearch and ThaiLis. Randomized controlled trials (RCT) in human reported in English or Thai and published before or within 2015 were used in data analysis. **Results:** The quality of 11 included studies was assessed according to the criteria of Jadad et al. The quality of most of the included studies was high with the score between 2 and 5. The number of participants in the studies ranged from 8 to 192. The study found that plant stanol could statistically significant reduce the level of low density lipoprotein (LDL) (mean difference (MD)= -0.45, 95% CI= -0.53,-0.37, $p<0.001$) and total cholesterol (TC) (MD= -0.33, 95% CI= -0.45, 0.21, $p<0.001$). However, plant stanol showed no effects on the other blood lipid levels (triglyceride; TG and high density lipoprotein; HDL). Plant sterol was not able to reduce any types of blood lipid levels. The study found no severe adverse effects from the use of phytosterol. **Conclusion:** The study supports that plant stanol, the product derived from phytosterol, reduces LDL and TC levels. However, there is a need for conducting RCT to confirm its effects on the other types of lipids.

Keywords: phytosterol, plant stanol, plant sterol, lipid lowering, meta-analysis, systematic review