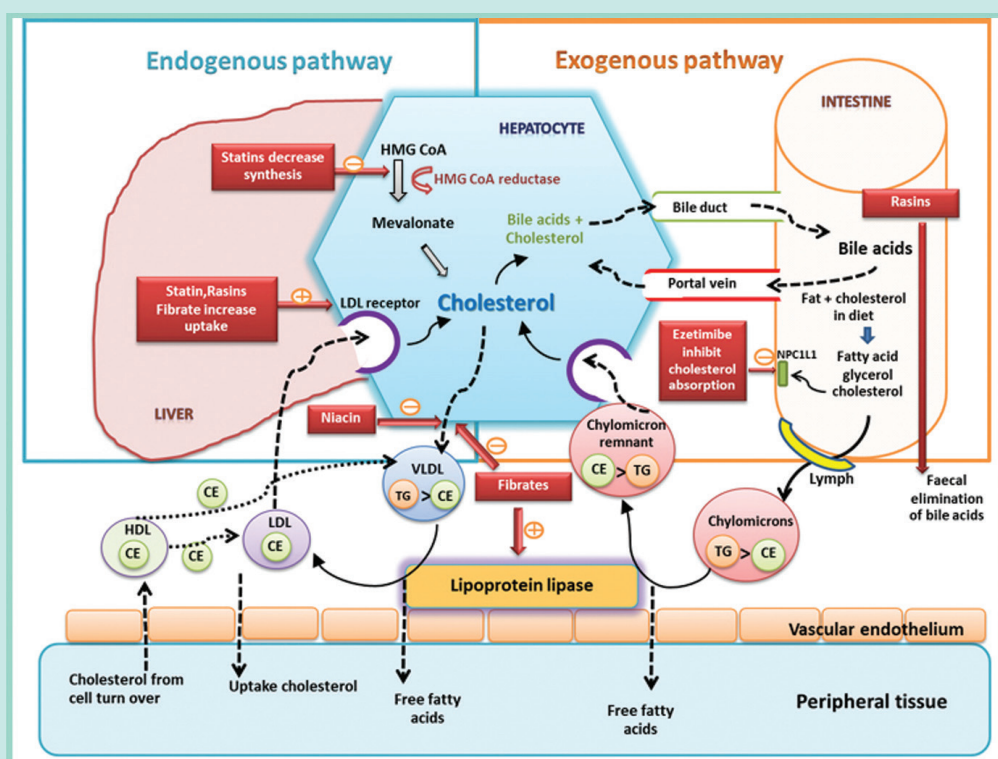




ยาและโภชนเภสัช

ที่ใช้ในการรักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ



ดร.นันทิยา สมภาร

ยาและโภชนเภสัชที่ใช้ในการรักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ

Drugs and nutraceuticals used in treatment
of dyslipidemia

โครงการหนังสือวิชาการที่นำพิมพ์ได้รับทุนสนับสนุนจากมหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์
ให้จัดพิมพ์และจำหน่ายในราคาย่อมเยา



ถ่ายเอกสารแทนการใช้หนังสือ
คือการทำลายภูมิปัญญาสร้างสรรค์

ยาและโภชนเภสัชที่ใช้ในการรักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ

Drugs and nutraceuticals used in treatment
of dyslipidemia

ดร. นันทิยา สมภาร

ผู้ช่วยศาสตราจารย์

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

สำนักพิมพ์มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

นันทยา สมภาร.

ยาและโภชนเภสัชที่ใช้ในการรักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ = *Drugs and nutrients used in treatment of dyslipidemia.*

1. ไขมันในเลือดผิดปกติ -- การรักษาด้วยยา.
2. ไขมันในเลือดผิดปกติ -- การรักษาด้วยการกำหนดอาหาร.

WD200.5.H8

ISBN 978-616-314-427-0

ISBN (E-BOOK) 978-616-314-438-6

ลิขสิทธิ์ของผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.นันทยา สมภาร

สงวนลิขสิทธิ์

ฉบับพิมพ์ครั้งที่ 1 เดือนกันยายน 2561

จำนวน 200 เล่ม

ฉบับอิเล็กทรอนิกส์ (e-book) ธันวาคม 2561

จัดพิมพ์และจัดจำหน่ายโดยสำนักพิมพ์มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

ท่าพระจันทร์: อาคารธรรมศาสตร์ 60 ปี ชั้น U1 มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

ถนนพระจันทร์ กรุงเทพฯ 10200 โทร. 0-2223-9232

ศูนย์รังสิต: อาคารโคมบริหาร ชั้น 3 ห้อง 317 มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

ตำบลคลองหนึ่ง อำเภอคลองหลวง จังหวัดปทุมธานี 12121

โทร. 0-2564-2859-60 โทรสาร 0-2564-2860

<http://www.thammasatpress.tu.ac.th>, e-mail: unipress@tu.ac.th

พิมพ์ที่โรงพิมพ์มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

แบบปกโดยผู้เขียน

ราคาเล่มละ 120.- บาท

สารบัญ

สารบัญรูป	(9)
สารบัญตาราง	(10)
คำนำ	(11)
บทที่ 1 ลิโปโปรตีน	1
โครงสร้างของ Lipoproteins	2
ชนิดของ Lipoproteins	4
ไคโลไมครอน (Chylomicrons) และ Chylomicron remnants	4
Very low Density Lipoproteins (VLDL)	
และ Intermediate Density Lipoproteins (IDL)	7
Low Density Lipoproteins (LDL)	8
High Density Lipoproteins (HDL)	9
Lipoproteins(a)	10
การขนส่งไขมัน (Lipid transport)	11
Exogenous pathway	12
Endogenous pathway	13
Reverse cholesterol transport	14
สรุป	14
คำถามท้ายบท	16
บรรณานุกรม	17
บทที่ 2 ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ	19
ไขมันในเลือดผิดปกติปฐมภูมิ (Primary dyslipidemia)	20
1. Primary hypertriglyceridemia	20
1.1 Primary chylomicronemia	20
1.2 Familial hypertriglyceridemia	21

2. Primary combined hyperlipoproteinemia	21
2.1 Familial combined hyperlipoproteinemia (FCH)	21
2.2 Familial Dysbetalipoproteinemia	22
3. Primary hypercholesterolemia	22
3.1 Familial Hypercholesterolemia (FH)	22
3.2 Familial Ligand Defective Apolipoproteins B-100	23
4. Familial hypo-alpha-lipoproteinemia (HDL Deficiency)	23
การจำแนกภาวะไขมันในเลือดสูงปฐมภูมิ	23
ไขมันในเลือดผิดปกติทุติยภูมิ (Secondary dyslipidemia)	24
ไขมันในเลือดผิดปกติจากอาหาร (Dietary dyslipidemia)	25
การประเมินระดับไขมันผิดปกติในเลือด	25
การปรับเปลี่ยนพฤติกรรมกรรมการดำเนินชีวิตในผู้ที่มีไขมันในเลือดสูง	27
หลักการเลือกอาหารบริโภค	27
การออกกำลังกาย	28
การจัดการกับความเครียด	28
สรุป	28
คำถามท้ายบท	29
บรรณานุกรม	30
บทที่ 3 ยาที่ใช้ในการรักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ	31
ยากลุ่ม Competitive inhibitor of HMG-CoA reductase (“Statins”)	32
คุณสมบัติทางเคมีของยาและเภสัชจลนศาสตร์ของยา	33
กลไกการออกฤทธิ์ (Mechanism of action)	33
ประโยชน์ทางคลินิก	34
ขนาดยา	34
อาการข้างเคียงและพิษของยา	35
ปฏิกิริยาระหว่างยา (Drug interaction)	36
ยากลุ่ม fibric acid derivative (Fibrates)	36
คุณสมบัติทางเคมีของยาและเภสัชจลนศาสตร์ของยา	37

กลไกในการออกฤทธิ์	37
ประโยชน์ทางคลินิก	38
ขนาดยา	38
อาการข้างเคียงและพิษของยา	38
ยากลุ่ม Niacin (Nicotinic acid)	38
คุณสมบัติทางเคมีของยาและเภสัชจลนศาสตร์ของยา	39
กลไกในการออกฤทธิ์	39
ประโยชน์ทางคลินิก	39
ขนาดยา	40
อาการข้างเคียงและพิษของยา	40
ยากลุ่ม Bile Acid-Binding resins	41
คุณสมบัติทางเคมีของยาและเภสัชจลนศาสตร์ของยา	41
กลไกในการออกฤทธิ์	41
ประโยชน์ทางคลินิก	42
ขนาดยา	42
อาการข้างเคียงและพิษของยา	43
ปฏิกิริยาระหว่างยา (Drug interaction)	43
ยากลุ่ม inhibition of intestinal sterol absorption	43
คุณสมบัติทางเคมีของยาและเภสัชจลนศาสตร์ของยา	44
กลไกการออกฤทธิ์	44
ขนาดยาและประโยชน์ทางคลินิก	44
อาการข้างเคียงและพิษของยา	44
Newer agent for treatment of dyslipidemia	44
Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein	44
Antisense inhibition of Apo B-100 synthesis	45
CETP inhibition	45
AMP kinase activation	45
PCSK9 inhibition	46

แนวทางเวชปฏิบัติการใช้ยารักษาภาวะไขมันผิดปกติ	47
คำถามท้ายบท	51
บรรณานุกรม	52
บทที่ 4 โภชนเภสัชที่มีฤทธิ์ลดไขมันในเลือด	53
กรดไขมันโอเมก้า-3 (Omega-3-fatty acids)	54
ปริมาณที่เหมาะสมต่อวัน (Active daily dose)	54
อาการไม่พึงประสงค์	54
Phytosterols (Plant Stanols and sterols)	55
ปริมาณที่เหมาะสมต่อวัน (Active daily dose)	56
อาการไม่พึงประสงค์	56
ข้าวยีสต์แดง (Red yeast rice)	57
ปริมาณที่เหมาะสมต่อวัน (Active daily dose)	57
อาการไม่พึงประสงค์	57
โพลีโคซานอล (Policosanol)	58
ปริมาณที่เหมาะสมต่อวัน (Active daily dose)	58
อาการไม่พึงประสงค์	59
กระเทียม	60
น้ำมันรำข้าว	60
มะกรูด	61
โคโคซาน	61
เคอร์คิวมิน	62
อาร์ติโชค	62
สรุป	63
คำถามท้ายบท	64
บรรณานุกรม	65
ดัชนี	71

สารบัญรูป

รูปที่ 1-1	ลักษณะของ Lipoproteins ชนิดต่างๆ	2
รูปที่ 1-2	องค์ประกอบของ Lipoproteins	3
รูปที่ 1-3	โครงสร้างของ chylomicrons และ chylomicron remnants	6
รูปที่ 1-4	โครงสร้างของ VLDL และ VLDL remnant	8
รูปที่ 1-5	โครงสร้างของ VLDL, IDL, LDL และ HDL	10
รูปที่ 1-6	Metabolism of Lipoproteins	11
รูปที่ 1-7	lipid transport	12
รูปที่ 3-1	การทำงานของเอนไซม์ HMG-CoA reductase	32
รูปที่ 3-2	โครงสร้างของยากลุ่ม statins	33
รูปที่ 3-3	โครงสร้างของยา gemfibrozil และ clofibrate	37
รูปที่ 3-4	โครงสร้างของยากลุ่ม Niacin	39
รูปที่ 3-5	โครงสร้างของยา cholestyramine	41
รูปที่ 3-6	โครงสร้างของยา ezetimibe	43
รูปที่ 3-7	ตำแหน่งออกฤทธิ์ของยาลดไขมันกลุ่มต่างๆ	47

สารบัญตาราง

ตารางที่ 1-1 องค์ประกอบและคุณสมบัติของ lipoproteins ชนิดต่างๆ	3
ตารางที่ 1-2 คุณสมบัติและหน้าที่ของ apoproteins	4
ตารางที่ 2-1 จำแนกประเภทและลักษณะของภาวะไขมันในเลือดสูง	24
ตารางที่ 2-2 สาเหตุของภาวะไขมันผิดปกติในเลือดทุกยุมิที่พบบ่อย	25
ตารางที่ 2-3 เกณฑ์ประเมินระดับไขมันในเลือด	26
ตารางที่ 3-1 ชนิดของยากลุ่ม Statins แบ่งตามประสิทธิภาพในการลดระดับ LDL และขนาดยาที่ให้ในแต่ละวัน	35
ตารางที่ 3-2 แนวทางเวชปฏิบัติการใช้ยารักษาภาวะไขมันผิดปกติ เพื่อป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือด	48
ตารางที่ 3-3 แนวทางเวชปฏิบัติการใช้ยารักษาภาวะไขมันผิดปกติกลุ่มที่ไม่ใช่ statins	49
ตารางที่ 3-4 สรุปรายการใช้ในการรักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ	50
ตารางที่ 4-1 ผลการศึกษาทางคลินิกฤทธิ์ลดไขมันของกรดไขมันโอเมก้า-3	55
ตารางที่ 4-2 ผลการศึกษาทางคลินิกฤทธิ์ลดไขมันของ phytosterol	56
ตารางที่ 4-3 ผลการศึกษาทางคลินิกฤทธิ์ลดไขมันของข้าวยีสต์แดง	58
ตารางที่ 4-4 ผลการศึกษาทางคลินิกฤทธิ์ลดไขมันของ policosanol	59
ตารางที่ 4-5 สารที่มีฤทธิ์ลดระดับไขมันในเลือดอื่นๆ ที่มีการศึกษาทางคลินิก	60

คำนำ

หนังสือ ยาและโภชนเภสัชที่ใช้ในการรักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ เล่มนี้เขียนขึ้นเพื่อเป็นหนังสืออ่านประกอบในวิชาเภสัชวิทยา สำหรับนักศึกษาในสาขาวิทยาศาสตร์สุขภาพ รวมถึงเป็นแหล่งข้อมูลสำหรับบุคลากรทางการแพทย์และผู้สนใจทั่วไป หนังสือมีเนื้อหาอธิบายเกี่ยวกับลิโปโปรตีน การขนส่งไขมันในร่างกาย ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ การรักษาด้วยการควบคุมอาหาร การรักษาด้วยยารวมถึงโภชนเภสัชและผลลดระดับไขมันในเลือด ผู้เขียนได้รวบรวมเนื้อหาจากตำราและวารสารวิชาการที่เป็นปัจจุบัน ศัพท์ภาษาไทยในหนังสือเล่มนี้ได้อ้างอิงตามศัพท์ราชบัณฑิตยสถาน ฉบับพจนานุกรมศัพท์แพทย์ ศัพท์วิทยาศาสตร์ และอ้างอิงจากสำนักงานวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งชาติและสถาบันส่งเสริมการสอนวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี โดยผู้เขียนได้ให้ความหมายคำศัพท์ภาษาอังกฤษเป็นภาษาไทยในครั้งแรกที่ปรากฏ จากนั้นจะใช้คำศัพท์ภาษาอังกฤษเขียนต่อไปเพื่อความชัดเจนในการสื่อความหมาย ทั้งนี้ ชื่อยาและชื่อสารต่างๆ ผู้เขียนได้เขียนเป็นภาษาอังกฤษ เพื่อให้เป็นรูปแบบสากล ผู้เขียนหวังเป็นอย่างยิ่งว่าหนังสือเล่มนี้จะเป็นประโยชน์แก่นักศึกษาบุคลากรทางการแพทย์และผู้สนใจ หนังสือเล่มนี้ได้รับทุนสนับสนุนการจัดทำผลงานวิชาการ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ประจำปี 2559

ดร.นันทิยา สมภาร

กุมภาพันธ์ 2561



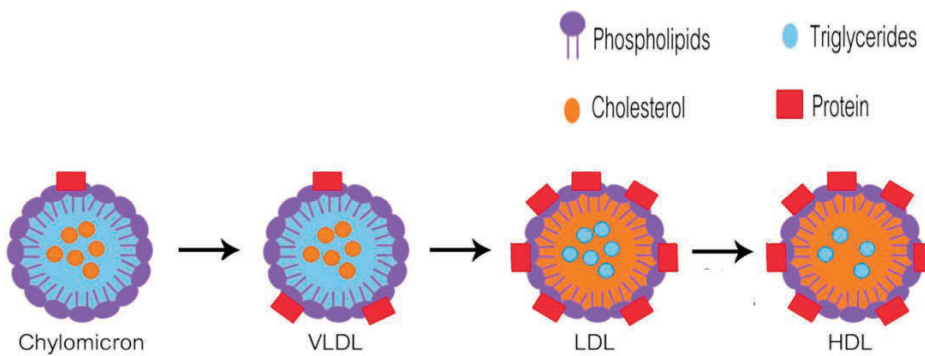
ลิพوپrotein (Lipoproteins)



บทนำ

ไขมัน (lipids) เป็นสารที่ละลายได้ดีในตัวทำละลายอินทรีย์แต่ไม่ละลายในน้ำ เป็นสารชีวโมเลกุลที่มีบทบาทสำคัญในการเป็นแหล่งพลังงานสำรองของร่างกายรองจากคาร์โบไฮเดรตและเป็นองค์ประกอบของเยื่อหุ้มเซลล์ (cell membrane) เนื่องจากไขมันไม่ละลายในน้ำ ดังนั้น จะต้องรวมตัวกับโปรตีนเป็นลิพوپrotein (lipoproteins) ซึ่งมีหน้าที่หลักในการขนส่งไขมันไปตามกระแสเลือด

ลิพوپrotein (lipoproteins) เป็นพลาสมาโปรตีนซึ่งประกอบด้วยไขมันและส่วนที่เป็นโปรตีนเรียกว่า อโปโปรตีน (apoprotein หรือ apolipoprotein) โดย lipoproteins จะมีลักษณะเป็นรูปทรงกลม (spherical particle) ประกอบด้วยไขมันอยู่ด้านในของทรงกลม มีฟอสโฟลิพิด (phospholipid) คอเลสเตอรอล (cholesterol) และโปรตีนอยู่บริเวณผิวด้านนอกของทรงกลม โดยจัดเรียงตัวให้บริเวณที่มีประจุหรือมีขั้วของโมเลกุลอยู่ทางด้านนอกของทรงกลม เพื่อให้ lipoproteins สามารถละลายน้ำได้ lipoproteins ที่พบในพลาสมามีความแตกต่างทั้งในด้านขนาด ความหนาแน่น ตลอดจนชนิดและสัดส่วนของไขมันและโปรตีนที่เป็นส่วนประกอบ ลักษณะของ lipoproteins ชนิดต่างๆ แสดงไว้ในรูปที่



รูปที่ 1-1 ลักษณะของ lipoproteins ชนิดต่างๆ (ดัดแปลงจากบรรณานุกรมหมายเลข 8)

โครงสร้างของ Lipoproteins

Lipoproteins เป็นโมเลกุลขนาดใหญ่ที่ประกอบด้วยไขมันและโปรตีน ไขมันดังกล่าวประกอบไปด้วย

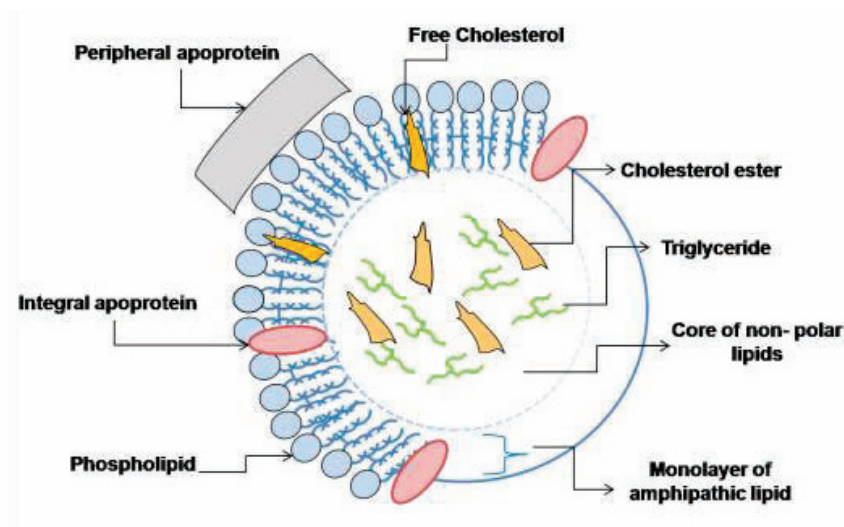
- (1) Cholesterol ที่เชื่อมต่อกับกรดไขมันด้วยพันธะเอสเทอร์ (esterified cholesterol หรือ cholesterol esters)
- (2) Cholesterol ที่ไม่เชื่อมต่อกับกรดไขมัน (unesterified cholesterol หรือ free cholesterol)
- (3) ไตรกลีเซอไรด์ (triglyceride)
- (4) ฟอสโฟลิพิด (phospholipid)

ส่วนองค์ประกอบที่เป็นโปรตีน (apoprotein) จะทำหน้าที่เป็นโครงสร้างที่ทำให้โมเลกุลของ lipoproteins เสถียร นอกจากนี้ apoprotein ยังทำหน้าที่เป็นลิแกนด์ (ligand) ในการจับกันระหว่าง lipoproteins กับตัวรับ (lipoproteins receptor interaction) หรือเป็นโคแฟกเตอร์ (cofactor) ในกระบวนการการทำงานของเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการเมแทบอลิซึม (metabolism) ของ lipoproteins

ในโครงสร้างที่เป็นทรงกลมของ lipoproteins นั้น ส่วนประกอบหลักๆ จะเป็นโมเลกุลที่ไม่ละลายน้ำ ได้แก่ cholesterol ester และ triglyceride ส่วนขององค์ประกอบที่ละลายน้ำได้นั้นจะเป็น apoprotein, phospholipid และ free cholesterol ซึ่งจะอยู่บริเวณผิวรอบนอกของโมเลกุล องค์ประกอบของ lipoproteins และคุณสมบัติของ apoprotein แต่ละชนิดแสดงไว้ในตารางที่ 1-1 และ 1-2

ตารางที่ 1-1 องค์ประกอบและคุณสมบัติของ lipoproteins ชนิดต่างๆ (ดัดแปลงจากบรรณานุกรมหมายเลข 7)

	Chylomicrons	Chylomicron remnants	Very-low-density lipoproteins (VLDL)	Intermediate density lipoproteins (IDL)	Low-density lipoproteins (LDL)	High-density lipoproteins (HDL)
ความหนาแน่น (กรัมต่อมิลลิเมตร)	< 0.95	< 1.006	0.95-1.006	1.006-1.019	1.019-1.063	1.019-1.210
ส่วนประกอบ ไขมัน (ร้อยละ) โปรตีน (ร้อยละ)	1-2 98-99	6-8 92-94	7-10 90-93	11 89	21 79	33-57 68-43
ชนิดของไขมัน ที่เป็น องค์ประกอบหลัก	Triglycerides	Triglycerides Phospholipids Cholesterol	Triglycerides	Triglycerides Cholesterol	Cholesterol	Phospholipids Cholesterol
Apoprotein หลัก	B-48, C, E, A-I, A-II	B-48, E	B-100, C, E	B-100, E, C	B-100	A-I, A-II, C, E
แหล่งสังเคราะห์	ลำไส้	Chylomicrons	ตับ ลำไส้	VLDL	VLDL ตับ	ตับ ลำไส้ VLDL



รูปที่ 1-2 องค์ประกอบของ Lipoproteins (ดัดแปลงจากบรรณานุกรมหมายเลข 3)

ตารางที่ 1-2 คุณสมบัติและหน้าที่ของ apoproteins (ดัดแปลงจากบรรณานุกรมหมายเลข 7)

Apoproteins	แหล่ง สังเคราะห์	ลิพوپroteinที่เป็นส่วนประกอบ	หน้าที่
ApoA-I	ตับ ลำไส้	HDL, Chylomicrons	โปรตีนโครงสร้างของ HDL และกระตุ้นเอนไซม์ lecithin- cholesterol acyltransferase (LCAT)
ApoA-II	ตับ	HDL Chylomicrons	โครงสร้างของ HDL
Apo(a)	ตับ	Lipoproteins (Lp(a))	ยังไม่ทราบหน้าที่
ApoB-48	ลำไส้	Chylomicrons, Chylomicron remnants	โปรตีนโครงสร้าง
ApoB-100	ตับ	VLDL, IDL, LDL, Lp(a)	โปรตีนโครงสร้างและ เป็น ligand สำหรับจับกับ LDL receptor
ApoC-I	ตับ	Chylomicrons, VLDL, HDL	ยังไม่ทราบหน้าที่
ApoC-II	ตับ	Chylomicrons, VLDL, HDL	Cofactor สำหรับเอนไซม์ Lipoproteins lipase
ApoE	ตับ	Chylomicrons remnants, VLDL, HDL	เป็น ligand สำหรับจับกับ LDL receptor



ชนิดของ Lipoproteins

ไคโลไมครอน (Chylomicrons) และ Chylomicron remnants

Chylomicrons เป็นโมเลกุลไขมันที่สังเคราะห์มาจากกรดไขมันที่ได้จากอาหาร โดย triglyceride และ cholesterol จากอาหารจะถูกดูดซึมบริเวณเซลล์เยื่อบุ (Epithelium cell) ของ ลำไส้เล็ก วิตามินที่ละลายในไขมันจะเข้ามาเป็นองค์ประกอบหนึ่งใน chylomicrons ด้วย บทบาทหน้าที่หลักของ chylomicrons คือ การขนส่งไขมันจากอาหารไปยังตับและเนื้อเยื่อต่างๆ ในร่างกาย

Chylomicrons เป็น lipoproteins ที่มีขนาดใหญ่ที่สุด เมื่อทิ้งพลาสมาไว้ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 12 ชั่วโมง จะเห็น chylomicrons ลอยอยู่บนสุดของหลอดเลือด การลอยได้ของ chylomicrons นี้ แสดงให้เห็นถึงองค์ประกอบที่เป็นไขมันถึงร้อยละ 98-99 ซึ่งร้อยละ 85 ของไขมันดังกล่าวคือ triglyceride จากอาหาร ในโมเลกุลของ chylomicrons จะมีอัตราส่วนของ triglyceride ต่อ cholesterol ประมาณ 10 : 1 หรือมากกว่า โดยทั่วไปจะพบ chylomicrons ในพลาสมาประมาณ 3-6 ชั่วโมง หลังจากรับประทานอาหารที่มีไขมัน และหลังจากนั้น 10-12 ชั่วโมงจะไม่พบ chylomicrons ในพลาสมา

Triglyceride จะถูกขนส่งโดยโปรตีน Microsomal triglyceride transfer protein (MTP) ไปยังบริเวณที่มีการสังเคราะห์ apoprotein เพื่อที่จะประกอบกันเป็นโมเลกุลของ chylomicrons โดย apoprotein ที่เป็นองค์ประกอบของ chylomicrons นั้น ประกอบด้วย apoprotein ที่สังเคราะห์มาจากเซลล์เยื่อบุลำไส้ (Intestinal epithelial cells) ได้แก่ ApoB-48 (เป็น apoprotein หลัก) ApoA-I และ ApoA-IV หลังจากนั้น chylomicrons จะถูกขับออกสู่น้ำเหลืองและเข้าสู่พลาสมา เมื่ออยู่ในพลาสมา chylomicrons จะได้รับ apoprotein จาก HDL ได้แก่ ApoE, ApoC-1, ApoC-II และ ApoC-III

ส่วน cholesterol จากทางเดินอาหาร และสเตอรอลที่ได้จากพืช (plant sterol) จะถูกดูดซึมโดยผ่านทาง Niemann-Pick C1-like 1 Lipoproteins (NPC1L1) ซึ่งเป็นเป้าหมายของยากดยับยั้งการดูดซึม cholesterol (cholesterol absorption inhibitor) เช่น ezetimibe ทั้งนี้ plant sterol ต่างจาก cholesterol ที่ตัวมันมักจะไม่ถูกนำเข้ามาพร้อมกับ chylomicrons แต่จะถูกนำกลับเข้าลำไส้ผ่านทาง ATP-binding cassette (ABC) half transporter สองตัวคือ ABC-G5 และ ABC-G8 ซึ่งจะอยู่บริเวณเยื่อหุ้มเซลล์ด้านปลายของเซลล์เอนเทอโรไซต์ (Apical plasma membrane of enterocyte)

Cholesterol จากอาหารจะถูกเชื่อมต่อกับกรดไขมัน โดยเอนไซม์ Acyl-coenzyme A: cholesterol acyltransferase type 2 (ACAT-2) ซึ่งพบในลำไส้และตับ ทั้งสองบริเวณเป็นบริเวณที่ cholesterol อิสระจะถูกเชื่อมต่อกับกรดไขมัน ก่อนที่จะถูกนำไปพร้อมกับ chylomicrons และ very low density lipoproteins (VLDL) (เรียกรวม lipoproteins ทั้งสองชนิดว่า triglyceride rich lipoproteins) ในลำไส้ ACAT-2 จะควบคุมการดูดซึม cholesterol จากทางเดินอาหาร ดังนั้น ACAT-2 จึงเป็นอาจเป็นเป้าหมายหนึ่งของยาลดไขมันในเลือดได้

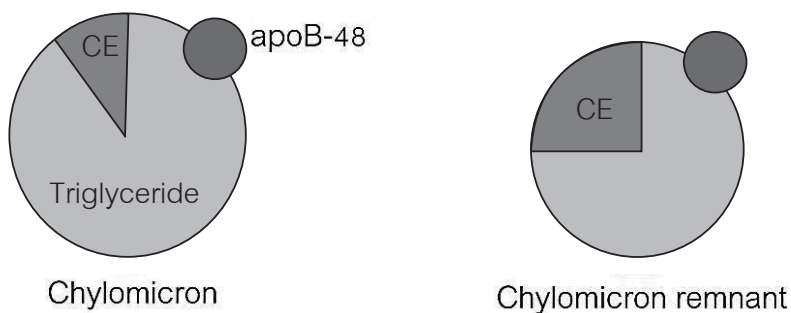
หลังจากที่ chylomicrons เข้าสู่ระบบไหลเวียนโลหิต เมื่อผ่านท่อน้ำเหลืองทอราซิก (Thoracic duct) chylomicrons ถูกเมตาบอไลต์ (metabolite) เริ่มแรกบริเวณ capillary luminal surface ของเนื้อเยื่อซึ่งเป็นบริเวณที่มีเอนไซม์ lipoproteins lipase (LPL) อยู่ เช่นเนื้อเยื่อไขมัน

กล้ามเนื้อหัวใจ กล้ามเนื้อลาย เป็นต้น เมื่อ triglyceride ถูกย่อยสลาย (hydrolyzed) ด้วยเอนไซม์ LPL จะได้เป็นกรดไขมันอิสระเข้าสู่เซลล์เพื่อให้เซลล์นำไปใช้ประโยชน์ต่อไป การที่ LPL จะย่อย triglyceride ใน chylomicrons ได้นั้นจำเป็นต้องอาศัย ApoC-II เป็น co-factor ถ้าไม่มีการทำงานของ LPL หรือขาด ApoC-II จะไม่เกิดกระบวนการย่อยสลาย triglyceride จาก chylomicrons ส่งผลให้เกิดภาวะ sever hypertriglyceridemia และภาวะตับอ่อนอักเสบ

Chylomicrons เมื่อถูก hydrolyzed ด้วย LPL จะกลายเป็น chylomicron remnants ซึ่งในโมเลกุลส่วนใหญ่ยังประกอบด้วย triglyceride และ cholesterol จากอาหาร เมื่อหลุดออกจากผนังของหลอดเลือดจะถูกกำจัดออกจากระบบไหลเวียนภายในไม่กี่นาที โดยการนำเข้าสู่เซลล์ตับเป็นลำดับแรก โดยส่วน ApoE ของ remnants จะจับกับ Heparin sulfate proteoglycans บริเวณผิวของเซลล์ตับ ซึ่งกระบวนการนี้ทำงานโดยเอนไซม์ hepatic lipase (HL) ซึ่งจะทำให้การเปลี่ยนโมเลกุลของ remnants ให้มีขนาดเล็กลง จากนั้นจะมีการนำ remnants เข้าสู่เซลล์ตับโดยทำงานร่วมของ ApoE กับ hepatic LDL receptor หรือ LDL receptor related protein (LRP) ซึ่งบริเวณที่เป็น biding domain ของ LDL receptor นั้น สามารถจับกับ ligands ได้หลายชนิดรวมถึง ApoE ด้วย

ระหว่างเกิดการเกิดกระบวนการย่อยสลาย (hydrolysis) ของ triglyceride ใน chylomicrons โดย LPL นั้น ApoA-I และฟอสโฟลิพิดจะหลุดออกจากผิวของ chylomicrons และคงอยู่ในพลาสมา ซึ่งกระบวนการนี้จะเกี่ยวข้องกับการสร้าง nascent HDL (โมเลกุลตั้งต้นของ HDL)

ทั้งนี้ chylomicron remnants นั้นไม่ใช่สารตั้งต้นของ LDL แต่ cholesterol ที่ส่งผ่านจาก chylomicrons เข้าสู่ตับจะมีผลเพิ่มระดับพลาสมา LDL โครงสร้างของ chylomicrons และ chylomicron remnant แสดงไว้ในรูปที่ 1-3



รูปที่ 1-3 โครงสร้างของ chylomicrons และ chylomicron remnant
(ดัดแปลงจากบรรณานุกรมหมายเลข 8)

Very Low Density Lipoproteins (VLDL) และ Intermediate Density Lipoproteins (IDL)

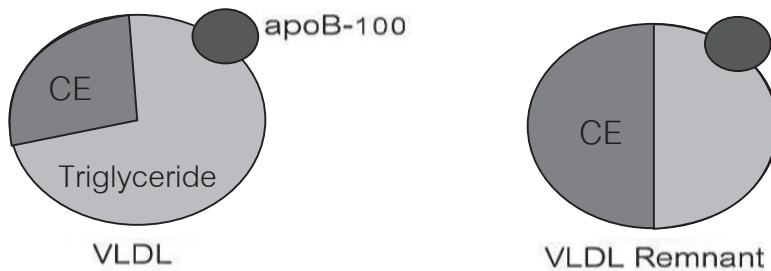
VLDL ถูกสังเคราะห์ที่ตับซึ่งมี triglyceride เป็นองค์ประกอบหลัก triglyceride ใน VLDL นั้นถูกสังเคราะห์มาจากการเพิ่มการนำไขมันอิสระ (free fatty acid) เข้ามาในตับหรือเกิดจากกระบวนการ *de novo synthesis* ของกรดไขมันอิสระในเซลล์ตับ โมเลกุลของ VLDL มีขนาด 40-50 นาโนเมตรซึ่งมีขนาดใหญ่พอที่จะทำให้พลาสมามีความขุ่น อย่างไรก็ตาม VLDL ต่างจาก chylomicrons ที่จะไม่ลอยอยู่ชั้นบนสุดของพลาสมาหากตั้งทิ้งไว้ บทบาทหน้าที่หลักของ VLDL จึงเป็นการขนส่ง endogenous triglyceride ไปยังเนื้อเยื่อต่างๆ ในร่างกาย

ApoB-100, ApoE, ApoC-I และ ApoC-II จะถูกสังเคราะห์ขึ้นที่เซลล์ตับแล้วถูกนำมารวมเข้ากับ VLDL (หากไม่มี triglyceride ปริมาณมากพอที่จะสร้างเป็น VLDL ApoB-100 ซึ่งเป็น apoprotein หลักใน VLDL ที่ถูกสร้างขึ้นมาจะถูกทำลายโดยเซลล์ตับ) ทั้งนี้ triglyceride ที่สร้างจากร่างแหเอนโดพลาซิม (Endoplasmic reticulum) ในตับพร้อมกับส่วนประกอบไขมันอื่นๆ จะถูกขนส่งโดย MTP จากบริเวณ endoplasmic reticulum ไปยังบริเวณที่มีการสร้าง ApoB-100 เพื่อรวมกันเป็น nascent VLDL ต่อมา ApoE และ ApoC ปริมาณเล็กน้อยจะมารวมกับโมเลกุลตั้งต้นของ VLDL (nascent VLDL) จากนั้น nascent VLDL จะถูกขับออกสู่พลาสมา ทั้งนี้ ApoE และ ApoC จาก VLDL มีความจำเป็นสำหรับการสังเคราะห์ HDL ในพลาสมา

ในกระบวนการสังเคราะห์ VLDL ที่ตับ หากไม่มีโปรตีน MTP ไขมัน triglyceride ในตับจะไม่สามารถถูกส่งไปจับกับ ApoB-100 ได้ ส่งผลให้ผู้ป่วยไม่สามารถสร้าง lipoproteins ที่มี ApoB-100 เป็นส่วนประกอบได้ ซึ่งได้แก่ VLDL, IDL และ LDL นอกจากนี้โปรตีน MTP ยังมีบทบาทสำคัญในการสังเคราะห์ chylomicrons บริเวณลำไส้ ความผิดปกติทางพันธุกรรม (mutation) ของจีน (gene) ที่สร้างโปรตีน MTP ส่งผลให้ไม่สามารถขนส่ง triglyceride ไปจับกับ ApoB-100 ที่ตับและจับกับ ApoB-48 ที่ลำไส้ได้ ส่งผลให้ไม่มีการสร้าง VLDL และ chylomicrons ทำให้เกิดโรคทางพันธุกรรมที่เรียกว่า Abetalipoproteinemia การศึกษาวิจัยเกี่ยวกับสารที่มีผลรบกวนการทำงานของโปรตีน MTP พบว่ามีผลลดระดับ triglyceride ในเลือดได้ แต่กลับพบว่ามีความผิดปกติของไขมันพอกตับ (Hepatic steatosis) สารดังกล่าว จึงไม่ถูกนำมาใช้ในมนุษย์ ปัจจุบันผลของสารที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ MTP อยู่ระหว่างการศึกษา

VLDL ในพลาสมาถูกกำจัดหรือทำลาย (catabolism) โดย LPL บริเวณผนังหลอดเลือดด้วยกระบวนการเดียวกันกับ chylomicrons เมื่อ triglyceride ใน VLDL ถูก hydrolyzed ได้เป็น VLDL remnant หรือเรียกอีกชื่อหนึ่งว่า Intermediate density lipoproteins (IDL) จะถูกขับออกจากผนังของหลอดเลือดเข้าสู่ระบบไหลเวียน IDL ที่มี ApoB-100 เป็นส่วนประกอบนี้จะมีค่าครึ่งชีวิตน้อยกว่า

30 นาที และจะต้องผ่านสองกระบวนการคือ IDL ประมาณร้อยละ 40-50 จะถูกนำกลับเข้าสู่ตับผ่านทางตัวรับ LDL receptor และ LRP ซึ่งจะจับกับ ApoB-100 และ ApoE ที่อยู่บนผิวของ IDL ในเซลล์ตับ LPL และ HL จะเปลี่ยน IDL เป็น LDL โดยการตัดโมเลกุล triglyceride ออก ส่วน ApoE และ ApoA จะถูกส่งต่อให้ HDL ดังนั้น LDL ที่พบในพลาสมาจึงถูกสร้างมาจาก VLDL ทั้งนี้จะเห็นว่า ApoE มีบทบาทสำคัญในการ metabolism ของ triglyceride rich lipoproteins (Chylomicron remnant, VLDL และ IDL) โครงสร้างของ VLDL และ VLDL remnant แสดงไว้ในรูปที่ 1-4



รูปที่ 1-4 โครงสร้างของ VLDL และ VLDL remnant (ดัดแปลงจากบรรณานุกรมหมายเลข 8)

Low Density Lipoproteins (LDL)

LDL ที่พบในพลาสมาถูกสร้างมาจาก VLDL โดย LDL มีค่าครึ่งชีวิต 1.5-2 วัน apoprotein ที่เป็นองค์ประกอบหลักของ LDL คือ ApoB-100 ซึ่งเป็นบริเวณสำคัญที่ใช้ในการจับกับ LDL receptor ทั้งนี้ ApoB-100 มีบทบาทสำคัญในการนำ LDL เข้าสู่เซลล์ทาง LDL receptor บทบาทหน้าที่หลักของ LDL คือ การขนส่ง cholesterol ไปให้แก่เซลล์และอวัยวะต่างๆ ที่มี LDL receptor เช่น ตับ ต่อมหมวกไต กล้ามเนื้อ และไต เป็นต้น

การกำจัด LDL ออกจากพลาสมานั้นทำโดยผ่าน LDL receptor เป็นหลัก มีบางส่วนถูกกำจัดด้วยกระบวนการที่ไม่ผ่านตัวรับ ทั้งนี้ตับจะสร้าง LDL receptor จำนวนมากซึ่งสามารถกำจัด LDL ได้มากกว่าร้อยละ 75 จากพลาสมา ดังนั้นการเพิ่มการแสดงออกของยีนที่สร้าง LDL receptor ที่ตับ (Hepatic LDL receptor gene) จึงเป็นวิธีการที่ได้ผลมากที่สุดในการควบคุมระดับของ LDL ในพลาสมา จากการศึกษาพบว่า ฮอร์โมน thyroxine และ estrogen มีผลเพิ่มการแสดงออกของ LDL receptor gene จึงทำให้ฮอร์โมนทั้งสองชนิดมีผลลดระดับ LDL ในพลาสมา ในผู้ป่วย autosomal dominant hypercholesterolemia จะพบความผิดปกติทางพันธุกรรมของยีนที่สร้าง LDL receptor ส่งผลให้มีการสร้าง LDL receptor ที่ผิดปกติหรือสร้างไม่ได้ ทำให้ผู้ป่วยมีระดับของ LDL ในพลาสมาสูงและเป็นสาเหตุของโรค familial hypercholesterolemia