สำนักงานวิทยทรัพยากร จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

# บทที่ 3

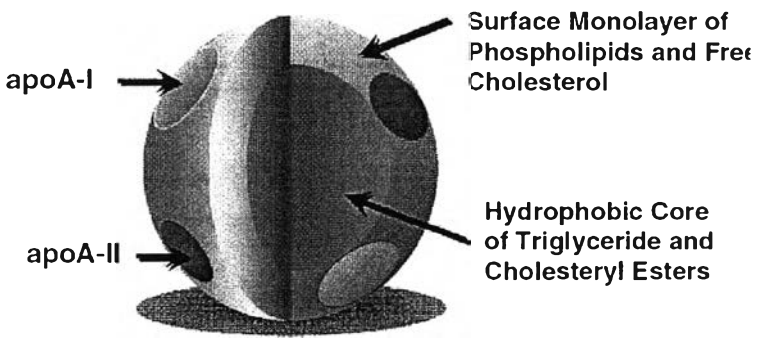
# ไขมันเอชดีแอล

## 3.1 โครงสร้างและส่วนประกอบ [53,54]

อนุภาคไขมันที่ใช้ในการขนถ่ายไขมันไปยังอวัยวะหรือเนื้อเยื่อต่างๆ เรียกว่า ไลโปโปรตีน (lipoprotein) ซึ่งมีหลายชนิดแตกต่างกันทั้งองค์ประกอบ รูปร่างและหน้าที่การทำงาน HDL เป็นไลโปโปรตีนชนิดหนึ่ง ทำหน้าที่หลักในการขนส่งคอเลสเตอรอลส่วนเกินจากเนื้อเยื่อต่างๆกลับสู่ตับ

HDL [55] มีขนาดประมาณ 70-120 อังสตรอม และมีความหนาแน่นประมาณ 1.063 ถึง 1.21 กรัมต่อมิลลิลิตร องค์ประกอบของ HDL (ภาพที่ 12) แต่ละอนุภาคมีโปรตีนและไขมันอย่างละ 50 เปอร์เซ็นต์ ส่วนที่เป็นไขมันประกอบด้วยฟอสโฟลิปิด (phospholipid) 25 เปอร์เซ็นต์, คอเลสเตอรอล เอสเทอร์ (cholesterol ster) 15 เปอร์เซ็นต์, คอเลสเตอรอลอิสระ (free cholesterol) 5 เปอร์เซ็นต์, และไตรกลีเซอไรด์ (Triglyceride) 5 เปอร์เซ็นต์ ของส่วนประกอบทั้งหมด สำหรับในส่วนที่เป็นโปรตีนประกอบด้วย อะโปไลโปโปรตีน เอวัน (apolipoprotein A-I) 33เปอร์เซ็นต์, อะโปไลโปโปรตีน เอทู (apolipoprotein A-II) 12 เปอร์เซ็นต์ และ อะโปไลโปโปรตีน ซี (apolipoprotein C) กับ อะโปไลโปโปรตีน อี (apolipoprotein E) อีก 5 เปอร์เซ็นต์ ของส่วนประกอบทั้งหมด ซึ่งส่วนที่เป็นโปรตีนสามารถละลายในน้ำได้จะเรียงตัวอยู่ด้านนอกและส่วนที่เป็นไขมันซึ่งละลายน้ำไม่ได้จะเรียงตัวอยู่ด้านในดังรูป การจัดเรียงตัวเช่นนี้เพื่อให้สามารถเป็นตัวขนส่งไขมันและทำงานได้ในเลือด โดยแบ่งเป็น 2 ชนิด ใหญ่ๆ คือ $HDL_2$ และ $HDL_3$ ซึ่งมีความแตกต่างกันในส่วนประกอบ รูปร่างและหน้าที่ และสามารถเปลี่ยนกลับไปมาระหว่างกันได้

ภาพที่ 12 แสดงองค์ประกอบของ HDL



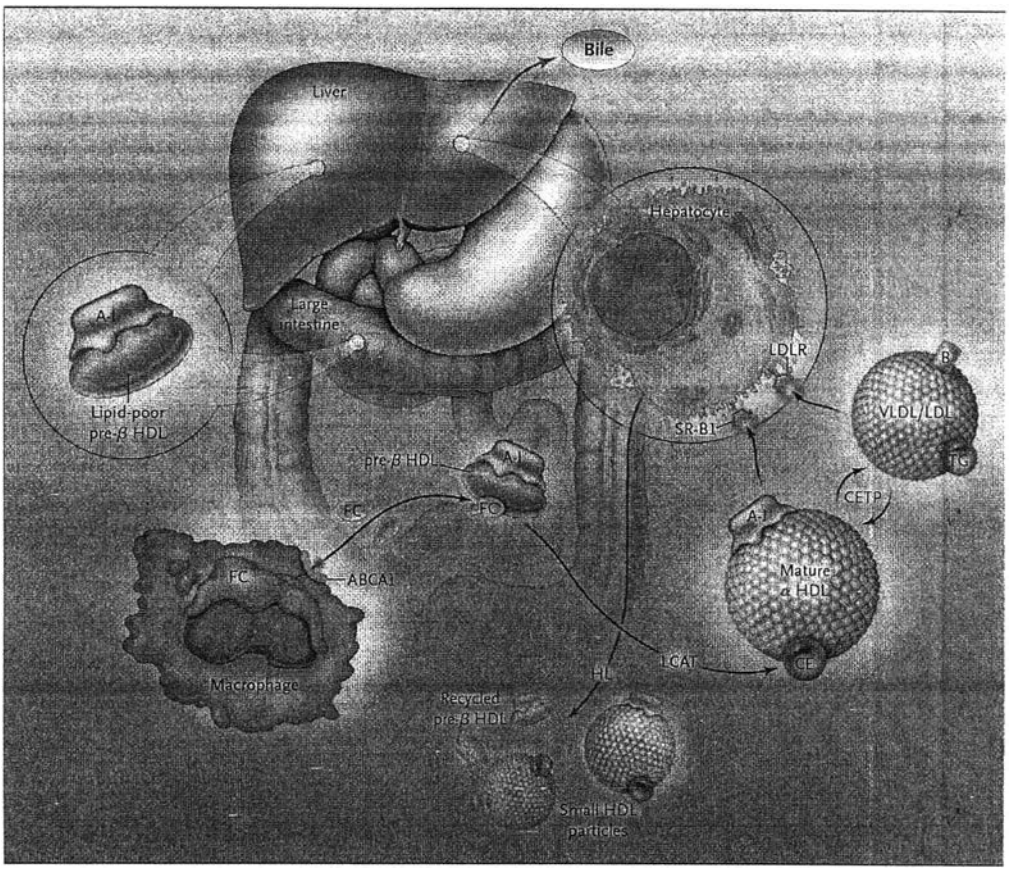
### 3.2 เมตะบอลิสมของ HDL [53,54,56-58]

เมตะบอลิสมของ HDL ในร่างกาย (ภาพที่ 13) [59] มีความซับซ้อน และอาศัยการทำงานของเอนไซม์และโปรตีนหลายชนิด โดยกลไกที่สำคัญในการควบคุมการสร้าง การเปลี่ยนแปลงรูปร่าง และ การทำลาย HDL เรียกว่า กลไก reverse cholesterol transport (RCT)

กลไกดังกล่าวเริ่มต้นจากการหลั่งโปรตีนที่เป็นส่วนประกอบหลักของ HDL จากตับและลำไส้เล็กคือ apolipoprotein A-I (apo A-I) จากนั้น apo A-I จะรวมตัวกับกับฟอสโฟลิปิด (phospholipids) และ คลอเรสเตอรอลได้เป็น HDL ขนาดเล็กที่เรียกว่า prebeta HDL อนุภาค prebeta HDL นี้สามารถรับคอเลสเตอรอลที่อยู่ภายในเซลล์ต่างๆของร่างกายรวมทั้งเซลล์ macrophages โดยคอเลสเตอรอลดังกล่าวจะถูกลำเลียงผ่านทางโปรตีนที่ผนังเซลล์เมมเบรน (membrane transporter) เฉพาะที่เรียกว่า ATP – binding cassette transporter 1 (ABCA1) นอกจากนี้ที่ผนังของเซลล์ macrophages ยังมี ABCG1 ซึ่งสามารถลำเลียงคอเลสเตอรอลไปยัง HDL3 ด้วย เมื่อคอเลสเตอรอลถูกลำเลียงออกจากเซลล์มายัง prebeta HDL คอเลสเตอรอลจะถูกเปลี่ยนเป็นคอเลสเตอรอล เอสเทอร์ โดยเอนไซม์ lecithin:cholesterol acyltransferase (LCAT) ที่อยู่บน HDL และขนาดของ HDL จะใหญ่ขึ้นเรื่อยๆ เรียก HDL นี้ว่า alpha HDL ประกอบด้วย HDL3 และ HDL2 (มีขนาดใหญ่กว่าและมีปริมาณคอเรสเตอรอลมากกว่า) ตามลำดับ คอเลสเตอรอลที่อยู่ภายใน HDL จะถูกลำเลียงไปยังเซลล์ตับโดย HDL ไปจับกับ receptor scavenger receptor class B type I (SR-BI) ที่ตับและตับจะทำหน้าที่รับและขับคอเรสเตอรอลเหล่านี้ออกจากร่างกายทางน้ำดี ส่วนที่เหลือของ HDL หลังจากนำคอเลสเตอรอล เอสเทอร์ ออกไปแล้วจะเหลือส่วน apo A-1 ซึ่งร่างกายสามารถนำกลับไปใช้เพื่อรับคอเรสเตอรอลจากเซลล์ต่างๆต่อไป นอกจากนี้ คอเลสเตอรอลใน HDL ยังสามารถถูกส่งต่อไปที่ตับโดยผ่านทาง triglyceride-containing lipoproteins เช่น VLDL (very low-density lipoprotein) กับ LDL (low-density lipoprotein) โดยอาศัยเอนไซม์ cholesterol ester transfer protein (CETP) ซึ่งจะทำให้มีการลำเลียงคอเลสเตอรอลใน HDL ไปยัง VLDL และ LDL ในขณะเดียวกันไขมันไตรกลีเซอไรด์ ภายใน VLDL และ LDL จะถูกส่งกลับมายัง HDL แทน ซึ่งไตรกลีเซอไรด์เหล่านี้จะถูกย่อยต่อด้วยเอนไซม์ hepatic lipase (HL) ทำให้ HDL มีขนาดเล็กลงและเปลี่ยนจาก alpha HDL กลับไปเป็น prebeta HDL ตามเดิม

นอกจากนี้ร่างกายยังมีเอนไซม์ endothelial lipase (EL) ซึ่งอยู่บนผนังหลอดเลือด (endothelium) ซึ่งมีส่วนในการควบคุมระดับ HDL โดยผ่านกลไกการย่อย phospholipids บน HDL และที่ไตมีรีเซพเตอร์ชื่อ cubulin ซึ่งจะทำการขจัด apo A-1 ด้วย

ภาพที่ 13 เมตะบอลิสมของ HDL ในร่างกาย [59]




### 3.3 ระดับของ HDL กับเอนไซม์ของ HDL [56,60]

ระดับของ HDL ในเลือดขึ้นอยู่กับการทำงานของเอนไซม์ในเมตะบอลิสมของ HDL ซึ่งเอนไซม์ที่เกี่ยวข้อง ได้แก่

3.2.1 เอนไซม์ LCAT

เอนไซม์ LCAT มีส่วนสำคัญในกลไก RCT โดยการเปลี่ยนคอเรสเทอรอลที่ผิวของ HDL ไปเป็นคอเลสเตอรอล เอสเทอร์ ซึ่งจะถูกนำไปไว้ที่แกนกลางของ HDL และทำให้ HDL มีขนาดใหญ่ขึ้น ความผิดปกติเนื่องจากการทำงานของเอนไซม์ LCAT ที่ลดลงทำให้ระดับของ HDL ต่ำและสัดส่วนของไขมัน VLDL และ แอลดีแอล เปลี่ยนไป โรคทางพันธุกรรมที่มีการขาดเอนไซม์ LCAT ได้แก่ familial LCAT deficiency และ Fish – eye disease ในขณะที่ LCAT ที่ทำงานมากขึ้นจะทำให้ระดับของ HDL และ apo A-1 เพิ่มขึ้นแสดงว่ากลไกการเมตาบอลิสมของ HDL โดยตับจะสัมพันธ์กับขนาดของ HDL โดย HDL ที่ใหญ่กว่าจะโดนเมตาบอลิสมช้ากว่า

3.2.2 เอนไซม์ EL

เอนไซม์ EL ทำหน้าที่ย่อย phospholipids โดยพบว่าในหนูที่มีการแสดงออกของการทำงาน EL จะมีระดับ HDL และ apo A-1 ลดลง [61]

3.2.3 เอนไซม์ HL

หน้าที่ของเอนไซม์ HL สำหรับ HDL ประกอบด้วยการช่วยเพิ่มประสิทธิภาพของ SRBI ในการนำ คอเลสเตอรอล เอสเทอร์ จาก HDL เข้าสู่เซลล์ตับ และ ช่วยในการย่อย (hydrolysis) ไขมันไตรกลีเซอไรด์ภายใน $HDL_2$ เพื่อเปลี่ยนกลับไปเป็น prebeta HDL ซึ่งสามารถทำหน้าที่รับคอเรสเตอรอลออกจากเซลล์ต่อไป ในคนที่มีภาวะบกพร่องของการทำงานของเอนไซม์ HL พบว่ามี HDL ตัวใหญ่มีสัดส่วนมากขึ้น รวมทั้งระดับ HDLและไตรกลีเซอไรด์สูงขึ้น

3.2.4 เอนไซม์ LPL

ในขณะที่ LPL ทำการย่อยไขมันที่มีองค์ประกอบหลักเป็นไตรกลีเซอไรด์ได้เป็น กรดไขมันอิสระ และทำให้ขนาดไขมันมีขนาดเล็กลงนั้น LPL มีส่วนเกี่ยวข้องกับระดับของ HDL คือ LPL จะย่อย phospholipids ไลโปโปรตีน และ คอเลสเตอรอลที่อยู่บนผิวของกลุ่มไขมันไตรกลีเซอไรด์ขนาดใหญ่ ทำให้อนุภาคเหล่านี้หลุดออกมาและเป็นองค์ประกอบของ HDL พบว่า LPL activity แปรผกผันกับระดับไตรกลีเซอไรด์ และสัมพันธ์ในทางเดียวกันกับระดับ HDL

3.2.5 เอนไซม์ CETP

หน้าที่ของ CETP ดังได้กล่าวไว้แล้วในกลไกการเมตะบอลิสมของ HDL สำหรับการแลกเปลี่ยนคอเลสเตอรอล เอสเทอร์ กับ ไตรกลีเซอไรด์ ระหว่าง HDL กับ VLDL และ LDL นั้น พบว่าการขาดเอนไซม์ CETP ส่งผลให้การลำเลียงคอเลสเตอรอลของ HDL ผิดปกติไป ทำให้ HDL คั่งในเลือดและระดับ HDL ในเลือดสูงขึ้น

3.2.6 เอนไซม์ phospholipids transfer protein

PLTP ทำหน้าที่ลำเลียง phospholipids จาก VLDL ไปให้ HDL และ นำ phospholipids จาก mature HDL ไปยัง nascent HDL พบว่าถ้าการทำงานของ PLTP มากขึ้นจะทำให้ระดับ HDL สูงขึ้น ในขณะที่ถ้าการทำงานของ PLTP ลดลงจะทำให้ระดับของ HDL ลดลง

## 3.4 ระดับ HDL กับฮอร์โมนอินซูลิน

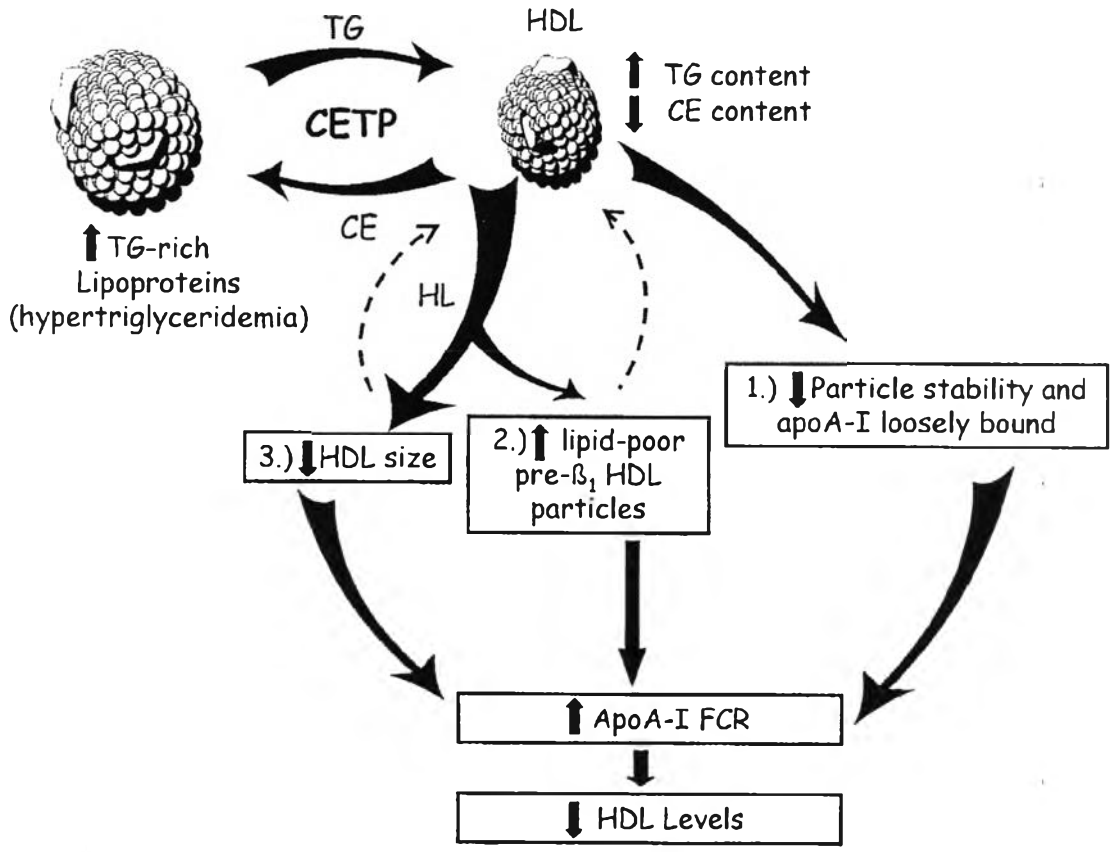
การศึกษาความสัมพันธ์ของไขมันกับฮอร์โมนอินซูลินเมื่อพิจารณาในแง่ของการทำงานของเบต้าเซลล์นั้น พบว่ามีการศึกษาอย่างกว้างขวางสำหรับการมีระดับกรดไขมันอิสระที่สูงขึ้นกับการเร่งการเกิด apoptosis ของเบต้าเซลล์ทำปริมาณอินซูลินที่สร้างและหลั่งออกมาลดลง รวมทั้งการเกิดภาวะดื้อต่อฮอร์โมนอินซูลินร่วมด้วย [62,63] ในส่วนของไขมันตัวอื่นๆ ที่มีการกล่าวถึง ได้แก่ มีการ

ค้นพบตำแหน่งที่สามารถจับกับ LDL บนเซลล์ตับอ่อนของหนูและมนุษย์ และต่อมามีการตรวจพบไขมัน LDL และ VLDL ภายในเบต้าเซลล์ นอกจากนี้มีการศึกษาของ Marc-Estienne Roehrich และคณะ [64] พบว่าที่เบต้าเซลล์มีไลโปโปรตีนรีเซพเตอร์ ได้แก่ LRP, VLDLR (very low density lipoprotein receptor), apoER2 และ SR-BI ร่วมกับพบว่ามีการนำไขมัน LDL และ HDL เข้าสู่เซลล์ นอกจากนี้การศึกษาดังกล่าวยังแสดงให้เห็นว่า HDL สามารถลดการเกิด apoptosis ของเบต้าเซลล์ได้ โดยพบว่าการที่มีระดับ HDL ที่มากขึ้นสัมพันธ์กับการลดลงของ caspase-3 cleavage ซึ่งเป็นตัวควบคุมโปรแกรมการตายของเซลล์ และ กระตุ้นให้ Akt/PKB ทำงานมากขึ้น

ในคนที่มีภาวะดื้อของฮอร์โมนอินซูลินพบว่ามีความผิดปกติของระดับไขมันในเลือด ประกอบด้วย [65] ระดับไขมันเอชดีแอลต่ำ ไตรกลีเซอไรด์สูง และ แอลดีแอลโมเลกุลเล็กเพิ่มมากขึ้น ซึ่งไขมันทั้งหมดเป็นไขมันที่ทำให้เกิดโรคหลอดเลือดแข็ง (atherogenic dyslipidemia) [66] โดยกลไกที่ทำให้เกิดภาวะดังกล่าวเนื่องมาจาก (ภาพที่ 14) ฮอร์โมนอินซูลินไม่สามารถทำหน้าที่ยับยั้งปฏิกิริยาการสลายไขมัน (lipolysis) ออกจากเซลล์ไขมัน [67] ทำให้มีการสลายไขมันออกมาจำนวนมากได้เป็นกรดไขมัน (free fatty acid) โดยกรดไขมันที่มากขึ้นจะถูกตับนำไปใช้ในการสร้าง VLDL ทำให้ระดับไตรกลีเซอไรด์สูงขึ้นและ VLDL ที่มีระดับสูงขึ้นจะกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ CETP [68] ทำให้มีการแลกเปลี่ยนไขมันระหว่าง VLDL กับ HDL โดย HDL จะลำเลียงคอเลสเตอรอลมาให้ VLDL และไตรกลีเซอไรด์จะถูกย้ายจาก VLDL ไปอยู่ที่ HDL เมื่อ HDL มีไตรกลีเซอไรด์มากขึ้น จะกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ hepatic lipase ย่อยไตรกลีเซอไรด์ออกจาก HDL ทำให้ HDL มีขนาดเล็กลงและถูกกรองที่ไตออกจากกระแสเลือดได้ ผลก็คือระดับ HDL ลดลง ในผู้ที่มีการดื้อต่อการทำงานของฮอร์โมนอินซูลิน นอกจากนี้อินซูลินยังออกฤทธิ์ช่วยในการทำงานของเอนไซม์ lipoprotein lipase ซึ่งช่วยในการสลายไตรกลีเซอไรด์ ดังนั้น ผู้ที่มีการดื้อต่อการทำงานของฮอร์โมนอินซูลินจึงมีระดับไตรกลีเซอไรด์สูงขึ้น

จากข้างต้นแสดงให้เห็นว่าการเปลี่ยนแปลงความไวของฮอร์โมนอินซูลินย่อมมีผลต่อความสามารถในการทำงานของเอนไซม์ที่การควบคุมการเมตะบอลิสมของ HDL ซึ่งได้แก่ เอนไซม์ CETP, HL และ LPL ก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของระดับ HDL ตามมา

ภาพที่ 14 แสดงภาวะดื้อต่อฮอร์โมนอินซูลินต่อการเมตาบอลิสมของไขมัน [69]




การที่พบระดับ HDL-C ต่ำร่วมกับไตรกลีเซอไรด์สูง เป็นการบ่งว่าคนๆนั้นมีภาวะดื้อต่อการทำงานของฮอร์โมนอินซูลิน ซึ่งมีผลกระตุ้นการทำงานของ CETP และ hepatic lipase อย่างไรก็ตาม ยังไม่เป็นที่แน่ชัดว่าการที่พบระดับ HDL-C สูงร่วมกับไตรกลีเซอไรด์ต่ำ เป็นการบ่งว่าคนๆนั้นมีภาวะที่ฮอร์โมนอินซูลินทำงานดี (increased insulin sensitivity or decreased insulin resistance) หรือไม่ และเกี่ยวข้องกับเอนไซม์ใดในเมตะบอลิสมของ HDL

### 3.5 การศึกษาที่เกี่ยวข้องกับไขมันในเลือดชนิด HDL-C ในคนไทย

จากการศึกษาค่าเฉลี่ยของระดับไขมันในเลือดของคนไทยในปี พ.ศ. 2531 โดย สุจินดา เถรว่องและคณะ [12] จากผู้มาบริจาคโลหิตที่สภากาชาดไทยจำนวนทั้งสิ้น 195 ราย พบว่าระดับไขมัน HDL-C ปกติ อยู่ในช่วง 36 ถึง 64 มก./ดล.

ส่วนอีกการศึกษาหนึ่งในปี พ.ศ. 2523 โดย ดวงมณี วิเศษกุลและคณะ [70] ศึกษาในคนไทยที่ไม่มีโรคเส้นเลือดหัวใจตีบจำนวน 655 คน พบว่ามีค่าเฉลี่ยของไขมัน HDL-C ในช่วงอายุ 20-

59 ปี ในเพศชายเท่ากับ 61.3 ± 17.7 มก./ดล. และในเพศหญิงเท่ากับ 64.9 ± 17.5 มก./ดล. แยกรายละเอียดตามกลุ่มอายุดังตารางที่ 1 และพบว่าหญิงในวัยก่อนประจำเดือนหมด มีระดับสูงกว่าชายและระดับจะลดในระยะประจำเดือนหมด

ตารางที่ 1 แสดงค่าเฉลี่ยของระดับไขมัน HDL-C ในคนไทยปกติ

| กลุ่มอายุ (ปี) | ชาย | หญิง | เปรียบเทียบ |
|---|---|---|---|
| | ค่าเฉลี่ย (±SD)(มก.ดล.) | ค่าเฉลี่ย (±SD)(มก.ดล.) | p value |
| 20-29 | 71.5 (±17.5) | 61.3 (±17.6) | <0.05 |
| 30-39 | 59.4 (±17.2) | 67.0 (±17.7) | <0.005 |
| 40-49 | 57.8 (±16.4) | 66.9 (±16.4) | <0.005 |
| 50-59 | 67.4 (±17.8) | 61.5 (±18.0) | <0.05 |
| รวม 20-59 | 61.3 (±17.7) | 64.9 (±17.5) | <0.01 |

### 3.6 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

จากการศึกษาของนายแพทย์สฐาปกร ศิริวงศ์และคณะ [9] เรื่อง "การทำงานของเอนไซม์ คอเลสเตอรอล เอสเทอร์ ทรานสเฟอร์ โปรตีนในคนไทยที่มีไขมันในเลือดชนิด HDL-C สูงมาก" พบว่าประมาณครึ่งหนึ่งของคนที่มีระดับ HDL-C สูงกว่า 100 มก./ดล. มีการทำงานของเอนไซม์ CETP ลดลง แต่อีกประมาณครึ่งหนึ่ง ยังไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัด เนื่องจาก การทำงานของเอนไซม์ CETP ไม่ต่างจากกลุ่มควบคุม ซึ่งบ่งว่าน่าจะมีสาเหตุอื่นมาเกี่ยวข้อง (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 แสดงข้อมูลของผู้เข้าร่วมวิจัยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม

| **ลักษณะพื้นฐานของผู้ร่วมวิจัย** | **กลุ่ม HDL-C สูง** | **กลุ่มHDL-C ปกติ** | p value |
|---|---|---|---|
| จำนวนคน | 38 | 38 | |
| อายุเฉลี่ย (ปี) | 56 ± 2 | 56 ± 2 | 0.92 |
| ชาย:หญิง (คน) | 2:36 | 1:37 | 0.56 |
| ระยะเวลาที่หมดประจำเดือนเฉลี่ย (ปี) | 9.3 ± 1.8 | 10.2 ± 1.4 | 0.68 |
| ค่าเฉลี่ยความดัน systolic (มิลลิเมตรปรอท) | 123 ± 3 | 125 ± 4 | 0.81 |
| ค่าเฉลี่ยความดัน diastolic (มิลลิเมตรปรอท) | 73 ± 2 | 71 ± 2 | 0.37 |
| น้ำหนักตัวเฉลี่ย (กก.) | 51 ± 2 | 57 ± 2 | 0.049 * |
| ดัชนีมวลกายเฉลี่ย (BMI) | 22 ± 1 | 23 ± 1 | 0.09 |
| เส้นรอบเอวเฉลี่ย (นิ้ว) | 28 ± 1 | 30 ± 1 | 0.02 * |
| เส้นรอบเอว:เส้นรอบตะโพกเฉลี่ย (waist-hip ratio) | 0.8 | 0.82 | 0.098 |
| Total cholesterol (มก./ดล.) | 259 ± 8 | 234 ± 6 | 0.017 * |
| Triglyceride (มก./ดล.) | 73 ± 6 | 137 ± 13 | <0.001** |
| HDL-C (มก./ดล.) | 119 ± 2 | 64 ± 3 | <0.001** |
| LDL cholesterol (มก./ดล.) | 125 ± 8 | 143 ± 6 | 0.08 |
| CETP activity (pmol/μL/hr) | 34 ± 4 | 44 ± 3 | 0.043* |

จากการวัดระดับไขมันในประชากรที่มีระดับ HDL-C สูงนี้ พบว่า ระดับของไตรกลีเซอไรด์ต่ำกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญดังแสดงในตาราง รวมทั้งมีลักษณะที่บ่งว่าประชากรกลุ่มนี้ น่าจะมีความไวของฮอร์โมนอินซูลินดีกว่าปกติ (increased insulin sensitivity or decreased insulin resistance) ได้แก่ น้ำหนักและเส้นรอบเอวน้อยกว่ากลุ่มควบคุม ดังนั้นการประเมินความไวของอินซูลิน (insulin sensitivity) จึงเป็นการศึกษาขั้นต่อไปเพื่อยืนยันสมมติฐานดังกล่าว