

## Hypocholesterolemia

สมชาย อินทรศิริพจน์ พ.บ.\*

โลกยุคปัจจุบันนี้เต็มไปด้วยคนน้ำหนักเกิน และโรคอ้วน (over-weight and obesity) ซึ่งนับเป็นปัญหาที่รุนแรงและกว้างขวางทางสาธารณสุข ในประเทศที่พัฒนาแล้ว เช่นอเมริกา มีคนน้ำหนักเกินทุกกลุ่มอายุคือร้อยละ 10.4 ในเด็กเล็กถึงอนุบาล พอเริ่มย่างเข้าวัยรุ่นก็เพิ่มเป็น ร้อยละ 15.5<sup>(1)</sup> เมื่ออายุมากขึ้น สัดส่วนคนอ้วนก็มากเป็นเงาตามตัว คือร้อยละ 32.2 ในผู้ใหญ่ปกติ<sup>(2)</sup> และ ร้อยละ 54.8 ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 และความอ้วนนี้กระจายไปทั่ว แม้แต่ในประเทศไทยเองก็ไม่มีข้อยกเว้น โดย นพ.ณรงค์ศักดิ์ อังคะสุวพลา อธิบดีกรมอนามัย กล่าวว่า ในการสำรวจปี พ.ศ.2547 พบว่าคนไทยน้ำหนักเกินประมาณ 10 ล้านคน คนไข้พิเศษจึงมิให้ได้พบเห็นทั่วไป

คนอ้วนเป็นคนที่ไขมันได้ผิวหนังมากเกินไป สัตว์ที่อาศัยอยู่ในเขตหนาว จะอาศัยไขมันนี้เป็นฉนวนกันความหนาวเย็น แต่ในคนไม่มีความจำเป็นเพียงสะสมไว้ใช้ในยามขาดแคลนเท่านั้น

ยังมีไขมันอีกกลุ่มหนึ่งที่อยู่ในกระแสเลือดซึ่งมีหลายชนิด มีปริมาณมากน้อยแล้วแต่บุคคล และระดับความเข้มข้นของไขมันในเลือดอาจจะไม่ความสัมพันธ์โดยตรงกับปริมาณไขมันใต้ผิวหนัง กล่าวคือในคนที่อ้วน ไขมันในกระแสเลือดไม่จำเป็นต้องสูง ในทางตรงข้ามคนผอมก็อาจจะมีไขมันในเลือดสูงก็ได้ยกเว้นในคนที่ มีไขมันใต้ผิวหนังบริเวณหน้าท้องจำนวนมากที่เรียกว่าอ้วนลงพุง จะมีความเสี่ยงสูงที่จะมีความผิดปกติต่ออินซูลิน จึงเสี่ยงต่อการเป็นโรคบางอย่าง เช่น โรคเบาหวาน ความดันโลหิตสูง ระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง และโรคหัวใจขาดเลือด ที่เรียกว่า metabolic syndrome ภาษาไทยอาจจะแปลว่า กลุ่มอาการเผาผลาญเสื่อม<sup>(3)</sup>

ไขมันที่อยู่ในกระแสเลือดจะจับกับโมเลกุลของโปรตีน รวมเป็น lipoprotein เพื่อให้ละลายน้ำได้ มีสมาชิกในกลุ่มได้แก่ chylomicron, very low density lipoprotein (VLDL), intermediate density lipoprotein

\* กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา จ.นครราชสีมา 30000

(IDL), low density lipoprotein (LDL) และ high density lipoprotein (HDL) ไขมันเหล่านี้พบว่าอาจจะสูงขึ้นได้ในกระแสเลือดแม้คนที่ไม่อ้วน และถ้าเป็น LDL ขึ้นสูงก็เพิ่มความเสี่ยงต่อการเป็นโรคหัวใจขาดเลือดได้<sup>(4)</sup> ซึ่งโรคนี้เป็นสาเหตุการตายอันดับต้น ในประเทศที่พัฒนาแล้ว จึงมีความตื่นกลัวไขมันในเลือดตัวนี้กันมาก ยิ่งสูงเท่าไรยิ่งมีความเสี่ยงต่อการเป็นโรคหัวใจขาดเลือดมากเท่านั้น นอกจากเส้นเลือดหัวใจจะโดนเล่นงานแล้วเส้นเลือดที่ไปเลี้ยงสมองหรืออวัยวะอื่น ๆ ก็อาจจะตีบตันได้ง่ายด้วย ถ้าเกิดขึ้นที่สมองก็จะเกิดอาการอัมพฤกษ์อัมพาตได้จึงจำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องลดไขมัน LDL ให้ได้ยิ่งลดได้มากเท่าไร ความเสี่ยงก็ยิ่งลดลงไป เรียกว่า “ยิ่งต่ำ ยิ่งดี” ต่อหัวใจ (และอวัยวะอื่น ๆ) เท่านั้น การลดก็มีตั้งแต่การปรับอาหารให้มีไขมันอิ่มตัวน้อยลง การใช้ไขมันปรุงอาหารก็เลือกที่มีกรดไขมันไม่อิ่มตัว (unsaturated fatty acid) เช่น น้ำมันมะกอก น้ำมันทานตะวัน เป็นต้น การออกกำลังกายด้วยการเคลื่อนไหว การลดน้ำหนัก เมื่อทำทุกวิถีทางแล้ว 6 เดือน LDL ยังไม่ลด ก็มาถึงการใช้ยาลดไขมัน แม้ในคนที่ยังไม่มีอาการของโรคใด ๆ ที่เกี่ยวเนื่องกับการมีไขมันในเลือดสูง เช่น ยาในกลุ่ม HMGCo A reductase หรือที่รู้จักกันดีในนาม ยากลุ่ม statin ซึ่งมีประสิทธิภาพในการลดไขมันในเลือดได้

การลดไขมัน จะลดไปถึงระดับไหนยังไม่เป็นที่แน่ชัด ขณะนี้ตัวเลขก็ยังไม่มีในสายตาของผู้ที่กลัวโรคเส้นเลือดหัวใจตีบตัน ยังคงเห็นไขมัน LDL เป็นตัวอันตรายร้ายกาจไม่ว่าจะต่ำเพียงใดก็ตาม นโยบายจะออกแนว ยิ่งต่ำเท่าไร ได้ยิ่งดีเท่านั้น (the lower the better) ถ้าไขมันในเลือดต่ำลง ไม่ว่าจะต่ำเองหรือต่ำเพราะยาลดไขมันก็ตาม มนุษย์จะรอดปลอดภัยจากโรคหัวใจขาดเลือดมากขึ้น<sup>(5)</sup> ซึ่งมีการทดลองสนับสนุนมากมาย แม้เมื่อพ้นจากการเป็นโรคหัวใจขาดเลือดแล้วก็ต้องมาพบเรื่องน่าเศร้าว่า อัตราตายโดยรวมไม่ได้ลดลงเลย ดังที่เห็นได้จากการทดลองใช้ยาลดไขมันชื่อ atorvastatin ซึ่งเป็นยาที่นิยมใช้ลดไขมันกันอย่างกว้างขวางในปัจจุบัน<sup>(6)</sup> หรือ

ก่อนหน้านี้ ก็มีการใช้ลดไขมันในเลือดอย่าง clofibrate (Atromid-S<sup>R</sup>) ซึ่งลดไขมันในเลือดได้ดี แต่กลุ่มที่ใช้ยานี้กลับมีอัตราตายจากสาเหตุต่าง ๆ โดยรวมมากกว่ากลุ่มควบคุมด้วยซ้ำยานี้จึงไม่ได้รับความนิยมในการลดไขมันในเลือดอีกต่อไป<sup>(7)</sup>

Cholesterol มาจากรากศัพท์ภาษากรีกว่า chole = bile, steros = solid, ol = alcohol) เพราะแยกครั้งแรกได้จากก้อนน้ำแข็งที่มาจากถ้ำน้ำดี เมื่อปีพ.ศ.2327<sup>(8)</sup> เป็นโมเลกุลไขมันที่มีส่วนของแอลกอฮอล์เกาะติดกับโปรตีน รวมเป็น lipoprotein เพื่อให้ละลายน้ำและลอยอยู่ในกระแสเลือดได้ มีแกนเป็น steroid nucleus

ร่างกายผลิต cholesterol ขึ้นใช้เอง ประมาณ 1 กรัมต่อวันหรือร้อยละ 75 ของ cholesterol ที่ร่างกายต้องใช้ โดยตับจะสังเคราะห์ได้ประมาณร้อยละ 25 อวัยวะอื่นที่สังเคราะห์ได้ด้วยได้แก่ ลำไส้และต่อมหมวกไต โดยมี acetate เป็นสารตั้งต้น แล้วเข้า HMGCo A reductase pathway ส่วนที่มาจากอาหารเป็นเพียงส่วนน้อย ประมาณ 200-300 มิลลิกรัม<sup>(9)</sup>

Cholesterol เป็นสารที่จำเป็นอย่างยิ่งและมีความสำคัญมาก จนร่างกายไม่สามารถที่จะสังเคราะห์ได้จากอาหารเพียงอย่างเดียวได้ ต่างจากสารบางชนิดที่แม้จะได้ชื่อว่าจำเป็นแก่ร่างกายเหมือนกัน เช่น กรดอะมิโนประเภทที่เรียกว่า essential amino acid ซึ่งก็เป็นสารที่ร่างกายขาดไม่ได้เช่นกัน แต่ร่างกายยอมที่จะรอรับจากภายนอกในรูปแบบของอาหารเพียงอย่างเดียวไม่คิดสังเคราะห์เอาเอง ก็แสดงว่าถึงแม้จะจำเป็นแต่ก็ไม่สุด ๆ และไม่เร่งด่วน ยังรอได้ นี่คือความสำคัญและจำเป็นกว่าของ cholesterol

ตับสังเคราะห์ cholesterol ขึ้นมาทำไม คำตอบคือใช้เป็นส่วนประกอบสำคัญประมาณร้อยละ 40 ของปริมาณโครงสร้างของเยื่อหุ้มเซลล์ทุกเซลล์ของคน cholesterol ยังมีมากเป็นพิเศษที่เซลล์สมองและประสาท และเซลล์ตับด้วย นอกจากนี้ cholesterol ยังเป็นสารตั้งต้นในการสร้างน้ำดี ช่วยสลายไขมันเพื่อให้ย่อยง่ายขึ้น

และเพื่อส่งเสริมการดูดซึมวิตามินที่ไม่สามารถละลายได้ในน้ำ แต่ละลายได้เฉพาะในไขมันเท่านั้น ได้แก่ วิตามิน เอ อี ดี และ เค

นอกจากจะจำเป็นใช้เป็นโครงสร้างของเยื่อหุ้มเซลล์แล้ว cholesterol ยังเป็นสารตั้งต้น (precursor) ของฮอร์โมนที่สำคัญและเป็นของร่างกาย ได้แก่ steroid hormone และ sex hormone ด้วย ดังนั้นถ้า cholesterol ต่ำ (hypocholesterolemia) จึงอาจจะส่งผลกระทบต่อส่วนที่เกี่ยวข้องเหล่านี้ได้

Hypocholesterolemia หรือ hypolipidemia หรือ hypolipoproteinemia สามารถใช้เรียกแทนกันได้หมายถึงภาวะที่ระดับไขมันในเลือด (total cholesterol) ต่ำกว่าปกติ ซึ่งผู้เชี่ยวชาญยังไม่ตกลงกันให้แน่ชัดว่า จะใช้ตัวเลขไหนแน่ จึงมีคนกำหนดเรียกตั้งแต่ total cholesterol ต่ำกว่า 100 มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์<sup>(10)</sup> ถึง 150 มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์<sup>(11)</sup>

Dyslipidemia หมายถึงภาวะที่ระดับไขมันในเลือดเปลี่ยนแปลงไปจากค่าปกติ คำนี้เกิดเนื่องจากความรู้ทางด้านไขมันเพิ่มขึ้น ก่อนหน้านี้เรารู้ว่าระดับ cholesterol สูง ก็มีความเสี่ยงต่อภาวะไขมันอุดตันในเส้นเลือด ต่อเมื่อเรามีความรู้เพิ่มขึ้นว่า total cholesterol นั้นมีส่วนประกอบทั้งไขมันตัวร้าย (LDL) และ ไขมันตัวดี (HDL) และอื่น ๆ เมื่อ LDL เพิ่มขึ้น หรือ HDL ลดลงอย่างใดอย่างหนึ่ง ความเสี่ยงต่อโรคหัวใจขาดเลือดก็เพิ่มได้เช่นกัน จึงเห็นได้ว่า ไม่ใช่แต่ไขมันในเลือดสูง (hyperlipidemia) เพียงอย่างเดียวเท่านั้นที่ทำให้เสี่ยง จึงหันมาใช้คำ dyslipidemia ซึ่งความหมายกว้างกว่าเพราะจะหมายถึงระดับไขมันในเลือดตัวใดตัวหนึ่งสูงหรือต่ำในต่างคนกัน หรือพร้อม ๆ กันในคนเดียวกันก็ได้

ถ้าใช้ระดับ cholesterol ต่ำกว่า 130 มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์ เป็นเกณฑ์การวินิจฉัยจะพบภาวะ hypocholesterolemia ในประชากรผู้ใหญ่ชายผิวขาวได้ร้อยละ 1.8-2.6 และผิวดำร้อยละ 3.2<sup>(12)</sup> ซึ่งมากกว่าภาวะปัญญาอ่อนจาก Down syndrome หรือภาวะโลหิตจาง

จาก severe thalassemia ที่พบเพียงร้อยละ 1 ของประชากรไทยเท่านั้น

Hypocholesterolemia แบ่งออกได้เป็น 2 ชนิด<sup>(13)</sup> คือ

1. Primary or genetic hypocholesterolemia พบได้น้อยมาก เกิดจากการกลายพันธุ์ทำให้ความสามารถในการสร้างไขมัน LDL ลดลงและหรือทำให้มีการกำจัด LDL ได้เร็วกว่าปกติ แบ่งย่อยได้เป็น 3 ชนิด ได้แก่ abetalipoproteinemia, hypobetalipoproteinemia, chylomicron retention disease

2. Secondary or acquired hypocholesterolemia เกิดในภายหลัง พบได้บ่อยกว่าชนิดแรก และพบในหลากหลายกลุ่มโรคดังนี้

- 2.1 โรคติดเชื้อ ทั้งแบบเรื้อรังและแบบเฉียบพลัน
- 2.2 ภาวะ malabsorption และภาวะทุโภชนาการ
- 2.3 ภาวะโลหิตจาง
- 2.4 ผู้ป่วยหนัก
- 2.5 ผู้ป่วยมะเร็ง
- 2.6 ภาวะไทรอยด์เป็นพิษ
- 2.7 โรคตับเรื้อรัง
- 2.8 Gaucher disease
- 2.9 drug-induced เช่น ยากลุ่ม statin

ผู้ที่มีภาวะ hypocholesterolemia ทั้ง 2 แบบ ไม่มีอาการหรืออาการแสดงที่จำเพาะ มักจะเป็นการพบโดยบังเอิญจากการตรวจทั่วไป หรือจากการตรวจสุขภาพประจำปี แพทย์ที่พบปัญหานี้มักไม่ได้ให้ความสนใจเท่าที่ควร เพราะใจแพทย์เองก็เพิ่งเล็งไปแต่ที่ไขมันในเลือดสูงเพียงอย่างเดียว ค่าเล็บเองมักจะกำหนดแต่ค่า upper limit ไว้เท่านั้น ถ้าเป็น total cholesterol, LDL และ triglyceride โดยไม่ได้กำหนดค่า lower limit ไว้เลยเฉพาะของ HDL เท่านั้นที่มีค่า lower limit ไว้ให้ จึงทำให้การวินิจฉัยเป็นไปอย่างไม่สะดวก ต่อให้แพทย์ทราบค่า lower limit แล้วพบว่าผู้ป่วยมีระดับไขมันต่ำกว่าค่า lower limit ก็ตาม โดยทั่วไปแพทย์ก็มักจะแนะนำคนไข้ว่า

ไขมันไม่สูงดีแล้ว ไม่เกี่ยวกับการมีไขมันอุดตันในหลอดเลือดคสมองหรือหัวใจ ดีแล้วอายุจะได้ยืนนาน ซึ่งเป็นคำแนะนำที่อาจจะนำไปสู่อันตรายร้ายแรงก็ได้ เพราะ cholesterol เป็นหนึ่งในกลุ่ม negative phase reactant protein นอกเหนือจาก albumin และ transferrin นั่นคือเมื่อร่างกายได้รับการรบกวนจากปัจจัยต่าง ๆ เช่น ขบวนการอักเสบ หรืออื่น ๆ ตั้บจะลดการสร้างโปรตีนกลุ่มนี้ลง การที่มี cholesterol ต่ำลงจึงเป็นสัญญาณบอกเหตุถึงความไม่ปกติในตัวของคน ๆ นั้น แบบเดียวกับที่ ESR เพิ่มขึ้น การไม่สนใจผลของ cholesterol ที่ต่ำลงจึงเป็นการละเลยโอกาสในการตรวจค้นหาโรคหรือภาวะต่าง ๆ มากมายตามที่มีในรายการข้างต้นก็ได้

และด้วยเหตุที่ cholesterol เป็น 1 ใน 3 ของ negative phase reactant protein นี้เอง เวลาเกิด acute myocardial infarction จึงไม่แนะนำให้เจาะ lipid profile ทันที เพราะร่างกายจะลดการสร้าง cholesterol อย่างกะทันหันค่าจึงจะต่ำกว่าความเป็นจริง แนะนำให้เจาะช่วงที่มามีติดตามการรักษาเช่น 2 เดือนหลังจากป่วย หรือถ้าเจาะในช่วง acute phase ก็ต้องแปลผลด้วยความระมัดระวัง กล่าวคือ ถ้าผลออกมาว่า สูง แปลว่าสูงจริง แต่ถ้าผลออกมาว่า ปกติ (หรือต่ำ) อาจจะต่ำลงก็ได้ให้หันมาตรวจซ้ำอีกครั้ง

กลไกการเกิดภาวะ acquired hypocholesterolemia ในกลุ่มโรคต่าง ๆ พอรวบรวมได้ดังนี้

1. ในกลุ่มโรคเรื้อรัง เกิดจากการสังเคราะห์ ถูกรบกวนด้วย interleukin-6, interleukin-10 และ tumor necrosis factor (TNF) และการเบื่ออาหาร ทำให้ขาดสารอาหาร
2. ในผู้ป่วยที่อาการหนัก ตั้บจะลดการสร้าง cholesterol ลง หรือ บางรายมีการทำลาย cholesterol เพิ่มขึ้น
3. ในผู้ป่วยแผลไฟไหม้ จะมีการสูญเสีย apoprotein ไปทางแผลได้
4. ในกลุ่มผู้ป่วย malignancy เซลล์มะเร็งจะมี LDL

receptor activity มากขึ้น หลังสาร TNF มากขึ้น ประกอบกับการเบื่ออาหาร cholesterol จึงลดลง

5. ในผู้ป่วยไทรอยด์เป็นพิษ จะเพิ่มการทำลาย LDL มากขึ้น เร่งการทำงานของ LDL receptor activity จับ cholesterol ออกทางท่อน้ำดีมากขึ้น เพิ่ม lipoprotein lipase ซึ่งจะช่วยเร่งการเผาผลาญ triglyceride-rich lipoprotein ได้ ในทางตรงข้ามผู้ป่วย primary hypothyroidism อาจจะมีภาวะ hypercholesterolemia ได้

ในกลุ่มภาวะโลหิตจางซึ่งประกอบด้วย 2 กลุ่มโรคหลัก ได้แก่ กลุ่มที่สร้างเม็ดเลือดแดงได้น้อย และกลุ่มที่ทำลายเม็ดเลือดแดงเพิ่มมากขึ้น มีรายงานว่าพบภาวะ hypocholesterolemia แล้วทั้ง 2 กลุ่ม ได้แก่

1. congenital dyserythropoietic anemia<sup>(14)</sup>
2. congenital spherocytosis<sup>(14)</sup>
3. sickle cell anemia<sup>(15)</sup>
4. beta-thalassemia<sup>(16)</sup>
5. aplastic anemia<sup>(17)</sup>
6. sideroblastic anemia<sup>(18)</sup>

สาเหตุของการเกิด hypocholesterolemia ในกลุ่มโลหิตจาง ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่คาดว่ากลไกที่น่าจะเกี่ยวข้องมีดังนี้

1. hypocholesterolemia อาจจะเป็นเหตุมากกว่าเป็นผลของโลหิตจาง เพราะ เป็นที่ทราบกันดีว่า การขาด cholesterol ทำให้เม็ดเลือดแดงขาดความยืดหยุ่น จึงถูกทำลายได้ง่าย

2. hypocholesterolemia มีแนวโน้มจะพบในภาวะโลหิตจางเรื้อรัง ที่มีภาวะ increased erythropoiesis จึงอาจเป็นไปได้ว่าเซลล์ที่มีการสร้างมากมายนี้ต้องใช้ cholesterol มากขึ้น

3. มีการพบภาวะ hypocholesterolemia ในผู้ป่วย aplastic anemia บางราย อาจเกี่ยวข้องกับกรณีที่ มี macrophage colony stimulating factor (M-CSF) เพิ่มขึ้นก็ได้ เพราะเป็นที่ทราบกันดีว่า M-CSF มีฤทธิ์ลด cholesterol ได้ และยังพบความจริงด้วยว่า ระดับ

cholesterol และ triglyceride สัมพันธ์โดยตรง กับจำนวน hematopoietic cell ในไขกระดูก เพราะฉะนั้นจึงอาจกล่าวได้ว่า ระดับ cholesterol ที่ต่ำบ่งว่า มีการทำลายไขกระดูกอย่างกว้างขวาง (severe bone marrow failure)

4. ในผู้ที่มิภาวะ hypersplenism และมีระดับ cholesterol ต่ำก่อนผ่าตัด เมื่อตัดม้ามแล้วพบว่าระดับ cholesterol สูงขึ้น แสดงว่าม้ามคงมีบทบาทบางประการ ในผู้ป่วยกลุ่มนี้

5. Bjerve KS ได้รายงานผู้ป่วย sideroblastic anemia 1 ราย ที่มีระดับ cholesterol ต่ำ เนื่องจากมี autoantibody ต่อ LDL ผลคือ มีการทำลาย LDL มากขึ้น<sup>(18)</sup>

การศึกษาในสัตว์ทดลองชี้แนะว่า ภาวะ hypocholesterolemia ในหนู mice ที่มีโลหิตจางนั้น สัมพันธ์กับการที่ตับลดการสังเคราะห์ cholesterol ลง

### อาการและอาการแสดงของภาวะไขมันในเลือดต่ำ

ยังไม่มีการศึกษาโดยตรง เกี่ยวกับอาการและอาการแสดงทางคลินิกตลอดจนผลเสียของภาวะ hypocholesterolemia รวมทั้งการลดต่ำลงของ triglyceride และ LDL ด้วยว่าเป็นอย่างไร มีแต่การศึกษาถึงผลเสียของภาวะไขมันในเลือดสูงเป็นส่วนใหญ่ ไม่ว่าจะเป็น total cholesterol, triglyceride และ LDL ที่สูง และมีการศึกษาถึงผลของการต่ำเพียง HDL เท่านั้น

มีการศึกษาที่กล่าวถึงภาวะไขมันในเลือดต่ำบ้าง พอเป็นแนวทางดังนี้

Hypocholesterolemia มีรายงานครั้งแรกในผู้ป่วยที่เป็น active pulmonary tuberculosis โดย Chauffard ตั้งแต่ปี พ.ศ.2454<sup>(19)</sup> หลังจากนั้นก็มีพบภาวะไขมันในเลือดต่ำร่วมกับภาวะต่าง ๆ เช่น มะเร็ง โรคหัวใจ โรคตับ ผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะวิกฤต septicemia, inflammatory bowel disease ซึ่งถ้ามี ภาวะ hypocholesterolemia ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ จะมีความรุนแรงของโรคมมากกว่ากลุ่มที่ไขมันในเลือดไม่ต่ำเช่น อัตราการตายมากกว่าต้องนอนโรงพยาบาลนานกว่า อัตราการนอนโรงพยาบาลซ้ำสูง

และและมีโรคแทรกซ้อนมากกว่า<sup>(20)</sup> เป็นต้น

1. ผลต่อเยื่อหุ้มเซลล์ ตามที่กล่าวแล้วว่า ส่วนประกอบร้อยละ 44 ของเยื่อหุ้มเซลล์เป็นไขมัน เซลล์ที่มีผลกระทบต่อได้ง่ายคือ เม็ดเลือดแดง การมีไขมันต่ำทำให้รูปร่างเซลล์เปลี่ยนเป็น acanthocyte คือ ตามผิวจะมีหนามทู่ ๆ ยื่นออกมารอบเซลล์ขนาดของหนามไม่สม่ำเสมอ พบเซลล์ชนิดนี้ได้ในภาวะไขมันต่ำ จากโรคต่าง ๆ เช่น abetalipoproteinemia, celiac disease, advanced chronic liver disease<sup>(21)</sup> เซลล์ acanthocyte นี้จะทนแรงเสียดทานได้ไม่ดี จึงแตกได้ง่าย

2. ภาวะ intracerebral hemorrhage ซึ่งพบโดยประมาณร้อยละ 10 ของผู้ป่วย โรคหลอดเลือดสมองเฉียบพลัน และได้มีการศึกษาหลายครั้งที่ยืนยันว่าการมี cholesterol ในเลือดต่ำ เป็นปัจจัยเสี่ยงของภาวะเลือดออกในสมอง เช่น ใน case-control prospective study พบว่ากลุ่มไขมันต่ำ มีความเสี่ยงที่จะมีเลือดออกในสมองมากกว่า โดย Odds ratio อยู่ที่ 2.25 เท่า<sup>(22)</sup> ต่อมาข้อเท็จจริงนี้ก็ได้รับการยืนยันจาก cohort study ว่าชายที่มี cholesterol น้อยกว่า 178 มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์ มีความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกในสมอง โดยค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ (relative risk) เป็น 2.7 เท่า<sup>(23)</sup> และในทำนองตรงข้าม ก็พบว่า การมีภาวะไขมันในเลือดสูงเป็นปัจจัยปกป้องสมองจากภาวะเลือดออก<sup>(24)</sup>

3. Adrenal failure เนื่องจาก cholesterol เป็นสารตั้งต้นที่สำคัญของ corticosteroid ในภาวะ stress ที่ต้องการ steroid เพิ่มในเวลาอันรวดเร็ว ในทางทฤษฎีผู้ที่มีภาวะ cholesterol ต่ำ อาจจะมีฮอร์โมนไม่เพียงพอที่จะปกป้องเซลล์ก็ได้<sup>(25)</sup> แต่ในทางคลินิกยังไม่มีการศึกษาถึงผลเสียเช่นนี้ อย่างชัดเจน

4. Sepsis ผู้ที่มี cholesterol ต่ำ จะพบว่าทั้ง total T cell และ CD8<sup>(26)</sup> ต่ำ ด้วย จึงเกิดการติดเชื้อได้ง่ายกว่า นอกจากนี้ lipoprotein ยังทำหน้าที่ จับและทำลาย endotoxin ด้วย<sup>(27)</sup> ในผู้ป่วยหลังผ่าตัดกลุ่มที่ cholesterol ต่ำกว่า 105 มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์ มีอัตราการตายจากการติดเชื้อมากกว่า<sup>(28)</sup>

และในการศึกษาการติดเชื้อใน nursing home แห่งหนึ่ง ก็พบว่า hypocholesterolemia เป็นเพียงปัจจัยแรกรับ ปัจจัยเดียวที่เกี่ยวข้องกับอัตราการตายในภาวะ bacteremia<sup>(29)</sup>

5. Disease mortality ผู้ป่วยในโรงพยาบาล อัตราตายจะเพิ่มจากร้อยละ 39 เป็น ร้อยละ 71 ทั้งนี้ ถักระดับ cholesterol ต่ำกว่า 58 มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์<sup>(30)</sup> ในโรคต่างๆ ไม่ว่าจะเป็นตับแข็ง โรคติดเชื้อไวรัสระหว่าง HIV กับ HCV<sup>(31)</sup> มะเร็ง<sup>(32)</sup> วัณโรค<sup>(33)</sup> กลุ่มผู้ที่มี cholesterol ต่ำ ล้วนตายมากกว่าทั้งนั้น

### ผลการใช้ยาลดไขมันในเลือด

ยากลุ่ม statin ช่วยลดไขมันในเลือดได้ดี จึงลดความเสี่ยงที่จะเป็นโรคหัวใจได้ดี แต่ก็เพิ่มความเสี่ยงอย่างอื่น ๆ จนอาจจะกลบประโยชน์ที่ได้รับจากทางด้านหัวใจ แทนจะเรียกว่าไม่ได้ไม่เสีย หรืออาจจะเสียมากกว่าได้ก็ว่าได้ เช่น ในการทดลองใช้ยา pravastatin ในกลุ่มผู้สูงอายุ พบว่า อัตราตายจากโรคหัวใจลดลง แต่อัตราตายจากมะเร็งมากขึ้น โดยรวมแล้วจึงไม่ได้ลดอัตราตาย<sup>(34)</sup>

ในการทดลองใช้ยา atorvastatin 80 มิลลิกรัมต่อวัน รักษาผู้ป่วย unstable angina และ non-Q myocardial infarction (MI) เปรียบเทียบกับยาหลอก พบว่า อัตราตายในกลุ่มรักษาไม่แตกต่างจากกลุ่มยาหลอก อัตราการเป็น MI ซ้ำก็ไม่ลด แม้แต่อาการเจ็บหน้าอกก็ไม่ลดไปกว่ากลุ่มยาหลอก เพียงแต่กลุ่มยา atorvastatin ลดค่าไขมัน LDL เฉลี่ยได้ดีจาก 124 เป็น 72 มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์เท่านั้น<sup>(6)</sup> และในการใช้ atorvastatin รักษาผู้ป่วยโรคหัวใจที่มีไขมัน LDL มากกว่า 130 มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์ เปรียบเทียบระหว่างขนาดยาระหว่าง 10 mg กับ 80 mg ต่อวัน พบว่า ถ้าให้ขนาดสูงจะลดอัตราตายจากโรคหัวใจได้ดี แต่อัตราตายรวมในทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกัน โดยในกลุ่มที่ให้ขนาดสูงมีอัตราตายจากมะเร็งและจากสาเหตุอื่น ๆ ที่ไม่ใช่อุบัติเหตุเพิ่มขึ้น<sup>(35)</sup> ในสัตว์ทดลองก็พบว่า ยากลุ่ม statin ในขนาดความเข้มข้นเดียวกับที่ใช้ใน

มนุษย์ก่อนมะเร็งได้<sup>(36)</sup> แม้ว่าการติดตามการใช้ยาเป็นเวลา 10 ปี จะยังไม่พบมะเร็งเพิ่มมากกว่าปกติก็ตาม<sup>(37)</sup> ก็คงยังสรุปไม่ได้ว่าการใช้ยา statin ในคนจะไม่ก่อมะเร็ง มันอาจจะเหมือนการสูบบุหรี่เป็นเวลา 10 ปี ที่อาจจะเร็วเกินไปที่จะสรุปว่ามันไม่ก่อมะเร็ง

### เอกสารอ้างอิง

1. Ogden CL, Flegal KM, Carroll MD, Johnson CL. Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999-2000. JAMA 2002; 288: 1728-32.
2. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. JAMA 2006; 295: 1549-55.
3. McKeigue PM, Shah B, Marmot MG. Relation of central obesity and insulin resistance with high diabetes prevalence and cardiovascular risk in South Asians. Lancet 1991; 337: 382-6.
4. Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. The Expert Panel. Arch Intern Med 1988; 148: 36-69.
5. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. N Engl J Med 1995; 333: 1301-7.
6. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. JAMA 2001; 285: 1711-8.
7. WHO cooperative trial on primary prevention of ischemic heart disease with clofibrate to lower serum cholesterol: final mortality follow-up. Report of the Committee of Principal Investigators. Lancet 1984; 2: 600-4.
8. Mathew BC, Daniel RS. Cholesterol: A century of research and debate. Libyan J Med 2008; AOP: 080422.

9. Available from [http://www.experiencefestival.com/cholesterol\\_-\\_history\\_of\\_the\\_name](http://www.experiencefestival.com/cholesterol_-_history_of_the_name)
10. D'Arienzo A, Manguso F, Scaglione G, Vicinanza G, Bennato R, Mazzacca G. Prognostic value of progressive decrease in serum cholesterol in predicting survival in Child-Pugh C viral cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33:1213-8.
11. Oster P, Muchowski H, Heuck CC, Schlierf G. The prognostic significance of hypocholesterolemia in hospitalized patients. *Klin Wochenschr* 1981; 59: 857-60.
12. Glueck CJ, Kelley W, Gupta A, Fontaine RN, Wang P, Gartside PS. Prospective 10-year evaluation of hypobetalipoproteinemia in a cohort of 772 firefighters and cross-sectional evaluation of hypocholesterolemia in 1,479 men in the National Health and Nutrition Examination Survey I. *Metabolism* 1997; 46: 625-33.
13. Elmehdawi RR. Hypolipidemia: A word of caution. *Liyan J Med* 2008; 3: AOP: 071221.
14. Shalev H, Kapelushnik J, Moser A, Knobler H, Tamary H. Hypocholesterolemia in chronic anemias with increased erythropoietic activity. *Am J Hematol* 2007; 82: 199-202.
15. Shores J, Peterson J, VanderJagt D, Glew RH. Reduced cholesterol levels in African-American adults with sickle cell disease. *J Natl Med Assoc* 2003; 95: 813-7.
16. Hartman C, Tamary H, Tamir A, Shabad E, Levine C, Koren A, et al. Hypocholesterolemia in children and adolescents with beta-thalassemia intermedia. *J Pediatr* 2002; 141: 543-7.
17. Yokoyama M, Suto Y, Sato H, Arai K, Waga S, Kitazawa J, et al. Low serum lipids suggest severe bone marrow failure in children with aplastic anemia. *Pediatr Int* 2000; 42: 613-9.
18. Bjerve KS, Evensen SA, Stray-Pedersen S, Skrede S. On the pathogenesis of acquired hypo-beta-lipoproteinemia. A case associated with sideroblastic anemia. *Acta Med Scand* 1982; 211: 313-8.
19. Wilson RF, Barletta JF, Tyburski JG. Hypocholesterolemia in sepsis and critically ill or injured patients. *Crit Care* 2003; 7: 413-4.
20. L'vesque H, Gancel A, Pertuet S, Czernichow P, Courtois H. Hypocholesterolemia: prevalence, diagnostic and prognostic value. Study in a department of internal medicine. *Presse Med* 1991; 20: 1935-8.
21. Shah SS, Desai HG. Apolipoprotein deficiency in chronic liver disease. *J Assoc Physicians India* 2001; 49: 274-8.
22. Segal AZ, Chiu RI, EGGLESTON-SEXTON PM, BEISER A, GREENBERG SM. Low cholesterol as a risk factor for primary intracerebral hemorrhage: a case-control study. *Neuroepidemiology* 1999; 18: 185-93.
23. Iribarren C, Jacobs DR, Sadler M, Claxton AJ, Sidney S. Low total serum cholesterol and intracerebral hemorrhagic stroke: is the association confined to elderly men? The Kaiser Permanente Medical Care Program. *Stroke* 1996; 27: 1993-8.
24. Shinkawa A, Ueda K, Hasuo Y, Kiyohara Y, Fujishima M. Seasonal variation in stroke incidence in Hisayama, Japan. *Stroke* 1990; 21: 1262-7.
25. Marik PE. Dyslipidemia in the critically ill. *Crit Care Clin* 2006; 22: 151-9.
26. Muldoon MF, Marsland A, Flory JD, Rabin BS, Whiteside TL, Manuck SB. Immune system differences in men with hypo- or hypercholesterolemia. *Clin Immunol Immunopathol* 1997; 84: 145-9.
27. Harris HW, Grunfeld C, Feingold KR, Read TE, Kane JP, Jones AL, Eichbaum EB, Bland GF, Rapp JH. Chylomicrons alter the fate of endotoxin, decreasing tumor necrosis factor release and preventing death. *J Clin Invest* 1993; 91: 1028-34.
28. Leardi S, Altia F, Delmonaco S, Cianca G, Pietroletti R, Simi M. Blood levels of cholesterol and postoperative septic complications. *Ann Ital Chir* 2000; 71: 233-7.
29. Richardson JP, Hricz L. Risk factors for the development of bacteremia in nursing home patients. *Arch Fam Med* 1995; 4: 785-9.
30. Crook MA, Velauthar U, Moran L, Griffiths W. Hypocholesterolemia in a hospital population. *Ann Clin Biochem* 1999; 36: 613-6.
31. Hsiao C, Miqdadi J. Hypolipidemia Impacts Mortality in

- Patients with HIV and Hepatitis C Co-infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 27-30.
32. Tomiki Y, Suda S, Tanaka M, Okuzawa A, Matsuda M, Ishibiki Y, et al. Reduced low-density-lipoprotein cholesterol causing low serum cholesterol levels in gastrointestinal cancer: a case control study. *J Exp Clin Cancer Res*. 2004; 23: 233-40.
33. Perez-Guzman C, Vargas MH, Quinonez F, Bazavilvazo N, Aguilar A. A cholesterol-rich diet accelerates bacteriologic sterilization in pulmonary tuberculosis. *Chest* 2005; 127: 643-51.
34. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623-30.
35. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1425-35. Epub 2005 Mar 8.
36. Newman TB, Hulley SB. Carcinogenicity of lipid-lowering drugs. *JAMA* 1996; 275: 55-60.
37. Strandberg TE, Pyorala K, Cook TJ, Wilhelmsen L, Faergeman O, Thorgeirsson G, et al. Mortality and incidence of cancer during 10-year follow-up of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 2004; 364: 771-7.