Thai JPEN

Better Nutrition for Better Life

รายงานผู้ป่วยที่น่าสนใจ/ Interesting Case

Received: 2 March 2021
Revised: 14 March 2022
Accepted: 22 March 2022

ภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงรุนแรงและตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันจากไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง

ธันย์ชนก กุ๋ยฉนวน

สาขาโภชนศาสตร์และชีวเคมีทางการแพทย์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี

Severe Hypertriglyceridemia and Severe Hypertriglyceridemia -Induced Acute Pancreatitis

Thunchanok Kuichanuan

Division of Nutrition and Biochemical Medicine, Department of Medicine, Ramathibodi Hospital

Thai JPEN 2022;30(1):38-52.

บทคัดย่อ

ภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงมีสาเหตุจากพันธุกรรมและสิ่งแวดล้อมร่วมกัน โดยพบภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญ ได้แก่ การเพิ่มความเสี่ยงโรคหลอดเลือดหัวใจ และตับอ่อนอักเสบในผู้ป่วยที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์สูงรุนแรง

ผู้ป่วยหญิง 30 ปี มาโรงพยาบาลด้วยอาการปวดท้องเฉียบพลัน ได้รับการวินิจฉัยภาวะตับอ่อนอักเสบจากไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงรุนแรง ผู้ป่วยได้รับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยสารน้ำอย่างเพียงพอและยาจนอาการดีขึ้น ระดับไตรกลีเซอไรด์ลดลง การรักษาในระยะยาวในผู้ป่วยรายนี้ได้รับคำแนะนำการปรับเปลี่ยนพฤติกรรม ร่วมกับการใช้ยาเพื่อคงระดับไตรกลีเซอไรด์ที่เหมาะสม เพื่อลดการเกิดตับอ่อนอักเสบซ้ำ และลดความเสี่ยงโรคหลอดเลือดหัวใจในอนาคต

Abstract

Hypertriglyceridemia results from predisposed genetic susceptibility and precipitated environmental factors. Significant complications of hypertriglyceridemia are an increase in cardiovascular risk and hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis in cases of severe hypertriglyceridemia.

Case in point, a 30-year-old female patient presented with acute abdominal pain and was diagnosed with severe hypertriglyceridemia-induced pancreatitis. She was initially resuscitated with adequate intravenous fluid and medically treated until the symptoms were alleviated and her serum triglyceride

Corresponding author: Thunchanok Kuichanuan
Division of Nutrition and Biochemical Medicine, Department of Medicine, Ramathibodi Hospital
E-mail: thunchanok.kuichanuan@gmail.com

was diminished. Lifestyle modifications and medical treatment were initiated for long term control of her serum triglyceride level to prevent further cardiovascular event and recurrent pancreatitis.

คำสำคัญ: ไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง, ตับอ่อนอักเสบ, ไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงจากพันธุกรรม, กลุ่มอาการไคโลไมครอนในเลือดสูง

Keywords: hypertriglyceridemia, pancreatitis, familial hypertriglyceridemia, chylomicronemia syndrome

บทนำ

ภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงเป็นภาวะที่พบบ่อยทางคลินิก อย่างไรก็ตามภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงรุนแรงอาจมีภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญ เช่น ตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน การวินิจฉัยภาวะตับอ่อนอักเสบจากไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงมีรายละเอียดที่แตกต่างจากตับอ่อนอักเสบจากสาเหตุอื่น รวมถึงการรักษาในระยะสั้น ระยะยาว และการป้องกันการเกิดซ้ำมีความแตกต่างกัน บทความนี้มีจุดประสงค์เพื่อนำเสนอรายงานผู้ป่วยที่น่าสนใจและทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง ตับอ่อนอักเสบจากไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง และภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงจากพันธุกรรม รวมถึงทบทวนความรู้เกี่ยวกับการรักษาในผู้ป่วยภาวะเหล่านี้

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยหญิงไทยคู่ อายุ 30 ปี อาชีพแม่บ้าน ภูมิลำเนา กรุงเทพมหานคร เข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยในโรงพยาบาลรามาธิบดีวันที่ 28 กรกฎาคม พ.ศ. 2563

อาการสำคัญ

ปวดท้อง 10 ชั่วโมงก่อนมาโรงพยาบาล

4 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยมีปัสสาวะบ่อย กลางวัน 4-5 ครั้ง กลางคืน 4-5 ครั้ง หิวน้ำบ่อย รับประทานอาหารมากขึ้น น้ำหนักลดจาก 88 เป็น 83 กิโลกรัม (ร้อยละ 5) ในเวลา 2 เดือน ไม่มีอาการมือสั่น ใจสั่น ขับถ่ายปกติ

2 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล มีอาการปวดจุกแน่นใต้ลิ้นปี่เป็น ๆ หาย ๆ ไปโรงพยาบาลได้ยาฉีดและยาลดกรดกลับมารับประทาน อาการดีขึ้นบ้างแต่ยังมีอาการเป็น ๆ หาย ๆ สัปดาห์ละ 2-3 ครั้ง

10 ชั่วโมงก่อนมาโรงพยาบาล หลังรับประทานอาหารมีอาการปวดจุกแน่นท้องบริเวณใต้ลิ้นปี่ ความรุนแรง 10/10 ไม่ร้าวไปที่ใด อาการปวดเป็นตลอดเวลา ปวดมากในท่านอนหงาย บรรเทาลงในท่านั่งโน้มตัวไปด้านหน้าแต่ไม่หายสนิท ไม่ได้รับประทานยาแก้ปวด ไม่มีไข้ มีคลื่นไส้ ไม่อาเจียน ไม่มีท้องเสียถ่ายเหลว ปฏิเสธประวัติถ่ายเป็นมัน ไม่มีตัวเหลืองตาเหลือง ไม่มีปัสสาวะแสบขัด ไม่มีเลือดออกทางช่องคลอดหรือตกขาวผิดปกติ นอนพักแล้วอาการไม่ดีขึ้นจึงมาโรงพยาบาล

ประวัติอดีต ผู้ป่วยปฏิเสธโรคประจำตัว รับประทานยาคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวมมาเป็นเวลา 6 เดือน มีบุตรสองคน บุตรคนเล็กอายุ 6 ปี ผู้ป่วยมีปัญหาน้ำหนักตัวเพิ่มมากช่วงตั้งครรภ์ (จาก 55 เป็น 88 กิโลกรัม) และน้ำหนักไม่ลดกลับสู่น้ำหนักปกติ ไม่มีภาวะเบาหวานขณะตั้งครรภ์ ปฏิเสธการดื่มสุรา ปฏิเสธโรคประจำตัวของญาติสายตรงในครอบครัว รวมทั้งโรคหัวใจและตับอ่อนอักเสบ ปฏิเสธการแต่งงานในเครือญาติ

ผลการตรวจร่างกาย

- Vital signs: Body temperature 36.4°C, blood pressure 128/75 mmHg, heart rate 78 /min, respiratory rate 18 /min
- Weight 83 kg, height 162 cm, body mass index (BMI) 31.6 kg/m^2
- General examination: A young female, obese, alert, look distressed
- Head, eyes, ears, nose, and throat (HEENT): Mild pale conjunctivae, anicteric sclerae, no arcus cornealis, no xanthelasma, no palpable lymph node, no muscle wasting, no subcutaneous fat loss, hair pulling test negative, no glossitis, no angular stomatitis, no cheilitis, no atrophic tongue papillae
- Respiratory system: Normal chest wall, trachea in midline, equal chest expansion, equal chest percus-

sion, normal breath sound, no adventitious sound

- Cardiovascular system: Point of maximal impulse at 5th intercostal space-midclavicular line, no heave, no thrill, normal S1S2, no murmur

- Abdomen: Obese abdomen, no sign of chronic liver disease, no sign of portal hypertension, surgical scar at low midline, hypoactive bowel sound, soft, severe tender at epigastrium, no rebound tenderness, no guarding, no mass, negative Murphy's sign, negative fist test, negative fluid thrill, negative shifting dullness

- Skin and extremities: No rash, no petechiae, no ecchymosis, positive acanthosis nigricans, no purplish striae, no eruptive xanthoma, neither tendinous nor tuberous xanthoma, no leg edema

- Neurology: Intact neurological examination

- Fundoscopic eye examination: Normal ophthalmologic fundus, no lipemia retinalis

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ

- CBC: Hemoglobin 11.1 g/dL, hematocrit 34.8%, white blood cell 16,000 cells/mm^3, (neutrophil 94%, lymphocyte 4%, monocyte 2%, eosinophil 0%, basophil 0%), platelet 400,000 cells/mm^3, MCV 47.9 fL, RDW 30.2%, reticulocyte count 1.6%, partial thromboplastin time 30 sec, prothrombin time 12.7 sec, INR 1.07

- Red blood cell morphology: Anisocytosis 3+, poikilocytosis 3+, microcyte 3+, hypochromia 3+

- Blood glucose 296 mg/dL, HbA1C 7.25 % (ค่าปกติ 4.8-5.9), serum beta hydroxybutyrate 0.19 mmol/L (ค่าปกติ 0.02-0.27)

- BUN 10 mg/dL, creatinine 0.26 mg/dL, sodium 131 mmol/L, potassium 4.43 mmol/L, chloride 104 mmol/L, carbondioxide 18 mmol/L

- Calcium 8.6 mg/dL (ค่าปกติ 8.4-10.2), phosphate 2.5 mg/dL (ค่าปกติ 2.3-4.7), magnesium 1.9 mg/dL (ค่าปกติ 1.6-2.6)

- Lipase 377 U/L (ค่าปกติ 23-300), amylase 103 U/L (ค่าปกติ 30-110)

- Liver test: Cholesterol 684 mg/dL (ค่าปกติ < 200), total protein 81.6 g/L (ค่าปกติ 64-83), albumin 36.2 g/L (ค่าปกติ 35-50), globulin 45.4 g/L (ค่าคำนวณ), ALT 12 U/L (ค่าปกติ 5-34), AST 42 U/L (ค่าปกติ 0-55), ALP 56 U/L (ค่าปกติ 40-150), total bilirubin 0.6 mg/dL (ค่าปกติ 0.2-1.2), direct bilirubin 0.1 mg/dL (ค่าปกติ 0-0.5)

- Serum triglyceride 4,725 mg/dL (ค่าปกติ <150)

- HDL 20 mg/dL (ค่าปกติ >50), LDL 31 mg/dL (ค่าปกติ <130), non HDL-c 664 mg/dL

- Standing plasma test ดังรูปที่ 1

- Serum lipoprotein electrophoresis ดังรูปที่ 2 และ 3

- Thyroid function test ปกติ

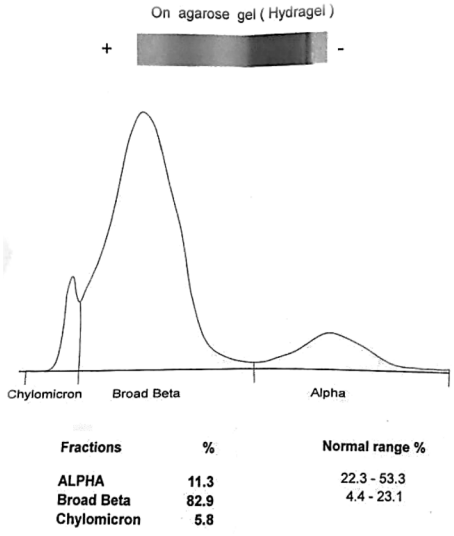
- Chest x-ray: No cardiomegaly, normal lung parenchyma, no pleural effusion

- Plain film abdomen: Seen localized bowel ileus, seen colon cut off sign, no pneumoperitoneum, no pancreatic calcification, neither finding of bowel obstruction nor hollow viscus organ perforation

- Upper abdomen ultrasonography: No gallstone, no acute cholecystitis, normal common bile duct, no intrahepatic bile duct dilatation



รูปที่ 1 Standing plasma test



รูปที่ 2 Serum lipoprotein electrophoresis



รูปที่ 3 Serum lipoprotein electrophoresis ในผู้ป่วยรายนี้ (หมายเลข 1-5) เปรียบเทียบกับซีรั่มปกติ (หมายเลข 6-7)

- Computed tomography of whole abdomen (CTWA): Acute interstitial edematous pancreatitis and acute peripancreatic fluid collection with small focal hypoenhancement at pancreatic head and uncinate process, possible early necrosis

- Hemoglobin typing: A2A (HbA 98.3%, HbA2 1.7%, HbF 0%)

- Iron study: Ferritin 342.7 ng/mL (ค่าปกติ 15-150), serum iron 21 ug/dL (ค่าปกติ 35-150), TIBC 231 ug/dL (ค่าปกติ 250-450), transferrin saturation 9%

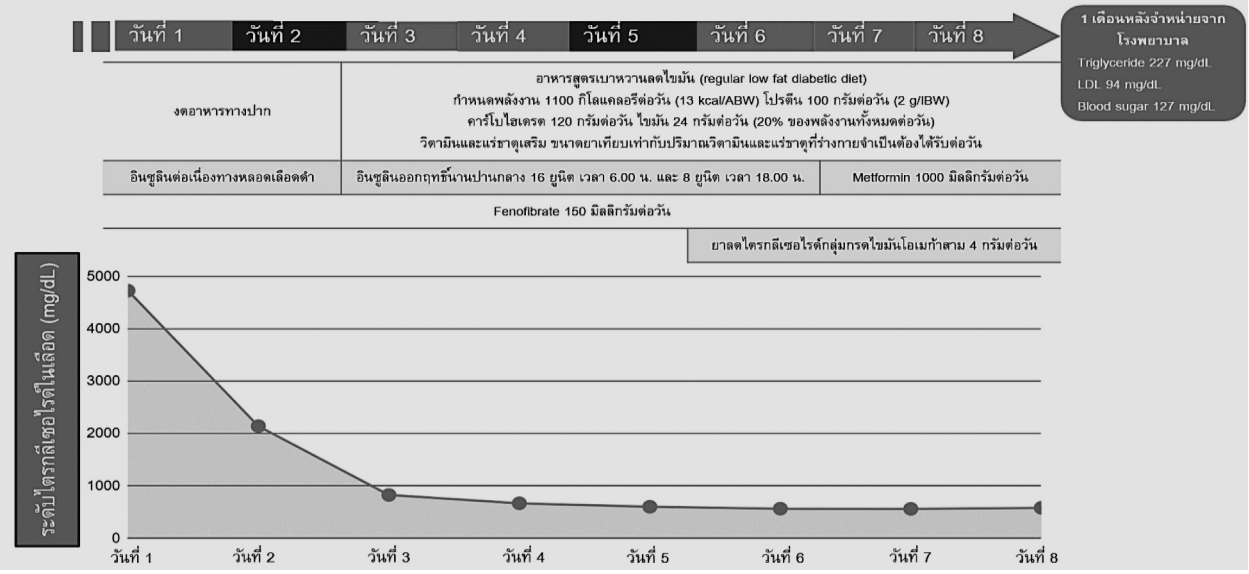
- Urinalysis: Specific gravity 1.010, pH 8, protein trace, glucose 2+, ketone slightly positive, blood negative, nitrite negative, white blood cell 0-1/HPF, red blood cell 0-1/HPF

สรุปการวินิจฉัย

1. Severe hypertriglyceridemia-induced mild acute pancreatitis
2. First diagnosis type 2 diabetes mellitus
3. Obesity class II

การรักษาหลังรับไว้ในโรงพยาบาล

ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการวินิจฉัยเป็นภาวะตับอ่อนอักเสบจากไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงอย่างรุนแรง และโรคเบาหวาน การวินิจฉัยภาวะตับอ่อนอักเสบในผู้ป่วยรายนี้ใช้อาการและอาการแสดงร่วมกับผลเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ในการวินิจฉัย เนื่องจากระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงทำให้เกิดความคลาดเคลื่อนของระดับน้ำย่อยอะไมเลสและไลเปสในเลือดต่ำกว่าความเป็นจริงได้จากการรบกวนการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยการให้สารน้ำอย่างเพียงพอร่วมกับยาระงับปวดกลุ่มโอปิออยด์ (opioids) อย่างเหมาะสม งดอาหารทางปาก ให้อินซูลินทางหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่องร่วมกับให้ยา fenofibrate ขนาดเริ่มต้น 150 มิลลิกรัมต่อวัน เฝ้าติดตามสัญญาณชีพ ตรวจร่างกายทางหน้าท้อง ติดตามปริมาณปัสสาวะ ระดับน้ำตาลและระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือด หลังเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลวันที่สาม ระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดลดต่ำลงร่วมกับผู้ป่วยมีอาการปวดท้องลดลง ไม่มีอาการคลื่นไส้และมีความอยากอาหารจึงได้เริ่มให้รับประทานอาหารทางปาก ปรับเป็นยาอินซูลินออกฤทธิ์นานปานกลาง (intermediate acting insulin) ฉีดวันละสองครั้งและเริ่มยาลดน้ำตาลแบบรับประทานในลำดับถัดมา หลังเริ่มรับประทานอาหารผู้ป่วยสามารถรับประทานได้ดี ไม่มีอาการปวดท้อง ระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดคงที่จึงได้เริ่มยาลดไตรกลีเซอไรด์ในกลุ่มกรดไขมันโอเมก้าสามขนาดยา 4 กรัมต่อวัน และได้ให้คำแนะนำเรื่องการปรับเปลี่ยนชีวิตประจำวันในแง่ของการปรับอาหาร ออกกำลังกาย ลดน้ำหนัก หยุดยาคุมกำเนิดฮอร์โมน



รูปที่ 4 สรุปการรักษาและระดับไตรกลีเซอไรด์ของผู้ป่วยระหว่างนอนโรงพยาบาลและหลังจำหน่ายจากโรงพยาบาล
ABW, actual body weight; IBW, ideal body weight; kcal, kilocalories

รวมชนิดรับประทานร่วมกับให้ยาลดระดับไตรกลีเซอไรด์ดังกล่าว หลังจากนัดตรวจติดตามพบว่าระดับไตรกลีเซอไรด์ 227 มก./ดล. ผู้ป่วยรับประทานอาหารได้ปกติไม่มีอาการปวดท้อง

การอภิปรายเกี่ยวกับปัญหาด้านโภชนาการ

ผู้ป่วยหญิงรายนี้มีปัญหาระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงอย่างรุนแรงและมีภาวะแทรกซ้อนคือภาวะตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน เมื่อพิจารณาถึงสาเหตุของระดับไตรกลีเซอไรด์สูงในผู้ป่วยรายนี้ซึ่งปฏิเสธโรคประจำตัว มีภาวะตับอ่อนอักเสบเป็นครั้งแรก ไม่เคยมีการเจ็บป่วยด้วยอาการแบบเดียวกันมาก่อน ปฏิเสธโรคหัวใจและตับอ่อนอักเสบในครอบครัวร่วมกับลักษณะพลาสมาจาก standing plasma test ดังรูปที่ 1 ซึ่งตรวจหลังจากที่ผู้ป่วยงดอาหารทางปากมากกว่า 12 ชั่วโมง พบว่ามีภาวะไคโลไมครอนในเลือดสูง (chylomicronemia) และลิโพโปรตีนวีแอลดีแอล (very low density lipoprotein, VLDL) ในเลือดสูง เมื่อตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติมด้วยการแยกลิโพโปรตีนด้วยไฟฟ้า (lipoprotein electrophoresis) ดังรูปภาพที่ 2 และ 3 พบว่ามีทั้งภาวะ chylomicronemia ร่วมกับ pre-β lipoproteinemia จริงเข้าได้กับภาวะ chylomicronemia syndrome โดยจากลักษณะทางคลินิกนึกถึง multifactorial chylomicronemia syndrome (MFCS) มากกว่า familial chylomicronemia syndrome (FCS) เนื่องจากผู้ป่วยรายนี้เริ่มมีอาการครั้งแรกในวัยผู้ใหญ่ MFCS มักมีความผิดปกติทางพันธุกรรม (predisposed genetic variant) ร่วมกับปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมกระตุ้น (precipitated environmental factor) โดยปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมที่เป็นไปได้ในผู้ป่วยรายนี้คิดถึงจากน้ำหนักที่เพิ่มขึ้นมากในช่วงตั้งครรภ์ทำให้เกิดภาวะดื้ออินซูลิน (insulin resistance) และเบาหวานชนิดที่สองร่วมกับมีการใช้ยาคุมกำเนิดรับประทานชนิดฮอร์โมนรวมในช่วง 6 เดือนที่ผ่านมา สาเหตุอื่น ๆ เช่น ภาวะไทรอยด์ต่ำ โรคไตเรื้อรัง สุรา หรือยาอื่น ๆ ไม่มีประวัติหรืออาการแสดงที่สนับสนุน เมื่อพิจารณาตาม Fredrickson classification of hyperlipoproteinemia MFCS เข้าได้กับฟีโนไทป์ V หรือ familial hypertriglyceridemia แต่เนื่องด้วยปัญหาข้อจำกัดประโยชน์และความคุ้มค่าในการตรวจวินิจฉัยทางพันธุกรรม จึงไม่ได้ทำการตรวจความผิดปกติทางพันธุกรรมในผู้ป่วยรายนี้

ภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วยรายนี้พบว่ามีตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันชนิดไม่รุนแรง อย่างไรก็ตามตรวจไม่พบความผิดปกติของหลอดเลือดจอประสาทตาในลักษณะของ lipemia retinalis หรืออาการแสดงทางผิวหนังอื่น ๆ เช่น eruptive xanthoma

การรักษาภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงในผู้ป่วยรายนี้นอกจากการให้ยากลุ่มไฟเบรต (fibrate) และกรดไขมันโอเมก้าสาม (omega 3) แล้ว ในระยะแรกที่รับการรักษา

ในโรงพยาบาลยังมีการให้งดอาหารทางปากชั่วคราวเพื่อลดการสร้างไคโลไมครอนจากลำไส้ร่วมกับให้ยาอินซูลินทางหลอดเลือดดำเพื่อกระตุ้นการทำงานของน้ำย่อยลิโพโปรตีนไลเปสจากเซลล์ผนังหลอดเลือด (lipoprotein lipase, LPL) ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้เหมาะสม และลดการสร้าง VLDL จากตับ และเมื่อระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดต่ำลงร่วมกับผู้ป่วยบรรเทาอาการปวดท้องสามารถรับประทานอาหารทางปากได้จึงเริ่มให้รับประทานอาหารสูตรพลังงานต่ำ ไขมันต่ำ โดยในผู้ป่วยรายนี้ตั้งเป้าหมายการดูแลทางโภชนาการตามคำแนะนำการให้โภชนบำบัดในผู้ป่วยอ้วนที่เจ็บป่วยวิกฤตจากสมาคม American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) ในปี 2016 โดยกำหนดพลังงาน 11-14 กิโลแคลอรี่ต่อน้ำหนักตัวปัจจุบันต่อวัน (เท่ากับ 913-1,162 กิโลแคลอรี่ต่อวัน), กำหนดโปรตีน 2 กรัมต่อน้ำหนักตัวอุดมคติต่อวัน (เท่ากับ 100 กรัมต่อวัน) โดยกำหนดลักษณะอาหารไขมันต่ำ สัดส่วนของพลังงานจากไขมันไตรกลีเซอไรด์สายยาว (long chain triglyceride, LCT) ร้อยละ 20 ของพลังงานทั้งหมด (เท่ากับประมาณ 24 กรัมต่อวัน) พลังงานส่วนที่เหลือจากคาร์โบไฮเดรต 120 กรัมต่อวัน โดยควรเลือกชนิดคาร์โบไฮเดรตเชิงซ้อน หลีกเลี่ยงน้ำตาลเชิงเดี่ยว (simple sugar) โดยลักษณะอาหารเป็นดังรูปที่ 5 นอกจากนี้ในทางปฏิบัติสามารถพิจารณาใช้ไขมันไตรกลีเซอไรด์สายกลาง (medium chain triglyceride, MCT) เพื่อปรับแคลอรี่ให้เหมาะสมโดยมีเป้าหมายเพื่อลดปริมาณไขมันไตรกลีเซอไรด์สายยาว และคาร์โบไฮเดรตให้อยู่ในปริมาณที่เหมาะสมส่งผลช่วยควบคุมระดับน้ำตาลและไตรกลีเซอไรด์ในเลือด



รูปที่ 5 ลักษณะอาหารพลังงานต่ำ, ไขมันต่ำ, โปรตีนสูง

ทบทวนวรรณกรรมเรื่องภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง โรคทางพันธุกรรมที่เกี่ยวข้อง และความสำคัญทางคลินิก

ไตรกลีเซอไรด์ในเลือด หน้าที่ และเมแทบอลิซึม

ไตรกลีเซอไรด์เป็นไขมันประเภทหนึ่งที่เป็นโครงสร้างและมีความจำเป็นต่อร่างกาย โครงสร้างของไตรกลีเซอไรด์ประกอบด้วยกลีเซอรอลและกรดไขมันสามโมเลกุล ไตรกลีเซอไรด์ไหลเวียนในกระแสเลือดในโครงสร้างลิโพโปรตีน (triglyceride-rich lipoproteins) ได้แก่ ไคโลไมครอน ซึ่งบรรจุไตรกลีเซอไรด์จากอาหาร (exogenous source) และ VLDL ซึ่งบรรจุไตรกลีเซอไรด์ที่สร้างขึ้นใหม่จากตับ (endogenous source, de novo lipogenesis) ซึ่งมีความสัมพันธ์ไปในทิศทางเดียวกันกับระดับไตรกลีเซอไรด์ตั้งต้นที่ไหลเวียนเข้าสู่ตับและภาวะดื้ออินซูลิน[1] โครงสร้างลิโพโปรตีนของไคโลไมครอนประกอบด้วย apolipoprotein B48 ในขณะที่โครงสร้าง VLDL ประกอบด้วย apolipoprotein B100 (apoB) หน้าที่ของ triglyceride-rich lipoproteins ได้แก่การขนส่งพลังงานของร่างกาย โดยเซลล์ตับ เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจและเซลล์กล้ามเนื้อลายสามารถนำกรดไขมันไปใช้ได้โดยตรง เซลล์สมองสามารถนำพลังงานไปใช้ในรูปของสารคีโตน (ketone bodies) นอกจากนี้กลีเซอรอลยังเป็นสารตั้งต้นในกระบวนการสร้างน้ำตาลกลูโคสที่ตับ (gluconeogenesis) ขณะที่ร่างกายขาดอาหารเพื่อเป็นแหล่งพลังงานให้แก่เซลล์เม็ดเลือดแดงและเซลล์สมอง ไตรกลีเซอไรด์ที่เหลือจะถูกเก็บสะสมในเนื้อเยื่อไขมัน การนำไตรกลีเซอไรด์จากกระแสเลือดไปใช้ประโยชน์ดังที่กล่าวมาเบื้องต้นต้องผ่านกระบวนการไฮโดรไลซิส (triglyceride hydrolysis, triglyceride clearance[2]) บริเวณเซลล์บุผนังหลอดเลือด (endothelial cell) โดยอาศัยน้ำย่อยลิโพโปรตีนไลเปส (lipoprotein lipase, LPL) ซึ่งสร้างจากเซลล์ไขมันและเซลล์กล้ามเนื้อเป็นหลัก นอกจากนี้ยังมีโมเลกุลที่จำเป็นต่อการทำงานของ LPL อีกหลายชนิดที่ซึ่งทำหน้าที่แตกต่างกันในกระบวนการเมแทบอลิซึมของไตรกลีเซอไรด์ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 โมเลกุลที่มีผลกับกระบวนการเมแทบอลิซึมของไตรกลีเซอไรด์[2-4]

โมเลกุลชนิดต่าง ๆ	ตำแหน่งสร้าง	ตำแหน่งออกฤทธิ์	หน้าที่	ผลต่อระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือด
Lipoprotein lipase (LPL)	เนื้อเยื่อไขมันและกล้ามเนื้อ	เซลล์บุผนังหลอดเลือด	น้ำย่อยหลักในกระบวนการไฮโดรไลซิสของไตรกลีเซอไรด์	ลดลง
Apolipoprotein C-II	ตับ	Triglyceride-rich lipoproteins	โคแฟคเตอร์ของ LPL	ลดลง
Apolipoprotein C-III	ตับ	Triglyceride-rich lipoproteins, ตับ	ยับยั้ง LPL, เพิ่มการสร้าง VLDL จากตับ, ยับยั้งการกำจัดลิโพโปรตีนส่วนเหลือ (lipoprotein remnant) ที่ตับ	เพิ่มขึ้น
Apolipoprotein A-V	ตับ	Triglyceride-rich lipoproteins	ช่วยกระบวนการไฮโดรไลซิสของไตรกลีเซอไรด์	ลดลง
Glycosylphosphatidylinisitol anchored high density lipoprotein binding protein 1 (GPIHBP1)	เซลล์บุผนังหลอดเลือด	เซลล์บุผนังหลอดเลือด	ช่วยขนส่ง LPL ไปยังตำแหน่งออกฤทธิ์ (transcytosis)	ลดลง
Lipase maturation factor 1 (LMF1)	ผิวเยื่อ endoplasmic reticulum	ภายในเซลล์บุผนังหลอดเลือด, ตับ	ช่วยสร้างโครงสร้างและหน้าที่ที่เหมาะสมของ LPL, hepatic lipase, endothelial lipase	ลดลง
Angiopoietin-like protein 3 (ANGPTL3)	ตับ	Triglyceride-rich lipoproteins	ยับยั้ง LPL	เพิ่มขึ้น
Apolipoprotein E	ตับ	ลิโพโปรตีนและลิโพโปรตีนส่วนเหลือ (lipoprotein remnant)	ลิแกนด์ของตัวรับ LDL (ligand of LDL receptor), การกำจัดลิโพโปรตีนส่วนเหลือที่ตับ	ลดลง

ANGPTL3; angiopoietin-like protein 3, GPIHBP1; glycosylphosphatidylinisitol anchored high density lipoprotein binding protein 1, LDL; low density lipoprotein, LMF1; lipase maturation factor 1, LPL; lipoprotein lipase, VLDL; very low density lipoprotein

กระบวนการไฮโดรไลซิสของไตรกลีเซอไรด์จะเกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว โดยจากการศึกษาพบว่าค่าครึ่งชีวิตของไคโลไมครอนมีค่าน้อยกว่า 10 นาที[5] และจะเปลี่ยนชื่อเรียกเป็นส่วนเหลือของไคโลไมครอน (chylomicron remnant) เช่นเดียวกับ VLDL ที่ถูกไฮโดรไลซิสจะเปลี่ยนชื่อเรียกเป็นส่วนเหลือของ VLDL (VLDL remnant) เช่น intermediate density lipoprotein (IDL) และ low density lipoprotein (LDL) ซึ่งมีขนาดเล็กลงและความหนาแน่นเพิ่มขึ้นตามลำดับ[4] การเปลี่ยนแปลงจาก VLDL สู่ LDL ใช้เวลาประมาณ 6 ชั่วโมง หลังจากนั้น LDL จะอยู่ในกระแสเลือดต่อเป็นเวลา 48 ชั่วโมง จึงถูกลำเลียงกลับสู่ตับ จึงอาจกล่าวได้ว่าลิโพโปรตีนที่ประกอบด้วยโมเลกุล apolipoproteinB_{100} (apoB-containing lipoproteins; apoB lipoprotein) มีช่วงเวลาร้อยละ 90 ของเวลาในกระแสเลือดทั้งหมดอยู่ในรูป LDL[6]

เมแทบอลิซึมของไตรกลีเซอไรด์ 2 กระบวนการ ได้แก่ การสร้าง triglyceride rich lipoproteins และกระบวนการ triglyceride clearance ถูกควบคุมด้วยปัจจัยทางพันธุกรรม[2,3,7,8] โดยมียีนหลายตำแหน่งซึ่งมีผลต่อโมเลกุลต่าง ๆ ตามตารางที่ 1

ร่วมกับปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมหลายประการดังตารางที่ 2 ซึ่งกระบวนการ triglyceride clearance ด้วย LPL จะถึงจุดอิ่มตัวเมื่อระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงมากกว่า 500-700 mg/dL[2] เมื่อเกินจุดอิ่มตัวระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดจะสูงขึ้นอย่างรวดเร็ว โดยไตรกลีเซอไรด์ที่สูงขึ้นอาจเป็นจาก VLDL หรือไคโลไมครอน การแยกความแตกต่างระหว่าง VLDL และไคโลไมครอนอาจทำได้จากการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นได้แก่ standing plasma test หรือการเก็บพลาสมาข้ามคืนที่อุณหภูมิ 4°C พลาสมาที่มีไคโลไมครอนสูงจะพบชั้นครีมหนาลอยแยกชั้นด้านบนหรืออาจตรวจเพิ่มเติมทางห้องปฏิบัติการพิเศษ เช่น การวัดระดับ apolipoprotein B_{48}[2] การแยกลิโพโปรตีนด้วยไฟฟ้า (lipoprotein electrophoresis) พบแถบไคโลไมครอน โดยการตรวจพบไคโลไมครอนในพลาสมาของผู้ป่วยที่งดอาหารทางปากมากกว่า 12 ชั่วโมงแสดงถึงความผิดปกติของการเมแทบอลิซึมไคโลไมครอน หรืออาจประมาณได้จากความรุนแรงของภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง ตามตารางที่ 3 โดยพบว่าระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดที่สูงมากกว่า 1,000 mg/dL มักมีความสัมพันธ์กับภาวะ chylomicronemia[2,9]

ตารางที่ 2 สาเหตุของภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง[2,3]

สาเหตุปฐมภูมิ (ความผิดปกติทางพันธุกรรม)	สาเหตุทุติยภูมิ (ปัจจัยทางสิ่งแวดล้อม)
ภาวะขาด LPL	โรคเบาหวาน หรือ ภาวะดื้ออินซูลิน
ภาวะขาด apo C-II	โรคไตเสื่อม
ภาวะขาด apo A-V	กลุ่มอาการโปรตีนรั่วในปัสสาวะ (nephrotic syndrome)
ภาวะขาด GPIHBP1	โรคอ้วน หรือภาวะอ้วนลงพุง (metabolic syndrome)
ภาวะขาด LMF1	ตั้งครรภ์ ภาวะไทรอยด์ต่ำ ภาวะเจ็บป่วย การอักเสบ ยาหรือสารเคมีอื่นๆ ได้แก่ แอลกอฮอล์, สเตียรอยด์, ฮอร์โมนทดแทน, ยาคุมกำเนิดชนิดเอสโตรเจน, ยาฮอร์โมนสำหรับโรคมะเร็งเต้านม (selective estrogen receptor modulators; SERM), ยาควบคุมการเต้นของหัวใจ (beta adrenergic blocking agent), ยาขับปัสสาวะ, ยาจับกรดน้ำดีในทางเดินอาหาร (bile acid sequestrant), ยากดภูมิคุ้มกันในกลุ่ม calcineurin inhibitor, ยาต้านไวรัสในกลุ่ม protease inhibitor, โปรโพฟอล (propofol), สารอาหารไขมันทางหลอดเลือดดำ (intravenous lipid emulsion)

apo A-V, apolipoprotein A-V; apo C-II, apolipoprotein C-II; GPIHBP1, glycosylphosphatidylinisitol anchored high density lipoprotein binding protein 1; LMF1, lipase maturation factor 1; LPL, lipoprotein lipase

ตารางที่ 3 ระดับความรุนแรงของภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง[10-13]

ระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือด (มก./ดล.)	NCEP ATP III, AACE 2017	ACC/AHA 2018	Endocrine society 2012
< 150	normal	normal	normal
150-199	borderline high	moderate hypertriglyceridemia	mild hypertriglyceridemia
200-499	high		moderate hypertriglyceridemia
500-999	very high	severe hypertriglyceridemia	
1000-1999			severe hypertriglyceridemia
≥ 2000			very severe hypertriglyceridemia

ภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงจากพันธุกรรม

ความผิดปกติทางพันธุกรรมและ/หรือปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมส่งผลให้ระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงขึ้นได้ อย่างไรก็ตามภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงรุนแรง หรือ chylomicronemia syndrome มีความสัมพันธ์อย่างมากกับความผิดปกติทางพันธุกรรม โดยอาจแบ่งสาเหตุเป็น familial chylomicronemia syndrome และ multifactorial chylomicronemia syndrome[2]

Familial chylomicronemia syndrome (FCS)[2,3]

FCS เป็นความผิดปกติทางพันธุกรรมถ่ายทอดแบบ autosomal recessive ที่เกิดจากความผิดปกติของยีนทั้งสองแอลลีล (homozygous monogenic mutation) ที่มีผลกับโมเลกุลที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือด ตามตารางที่ 2 เช่น ความผิดปกติของยีน *LPL* ทั้งสองแอลลีล (homozygous nonfunctioning *LPL* gene mutation) ส่งผลให้เกิดภาวะขาด LPL อย่างสิ้นเชิง (absolute LPL deficiency) โดยพบว่าเป็นความผิดปกติทางพันธุกรรมที่เป็นสาเหตุของ FCS ที่พบมากที่สุด[3,14] ความผิดปกติของยีนอื่น ๆได้แก่ *APOC2, APOA5, GPIHBP1* หรือ *LMF1* นำมาซึ่งความผิดปกติของ triglyceride clearance ทั้งจากไคโลไมครอนและ VLDL หากพิจารณาตาม Fredrickson classification of hyperlipoproteinemia[15] ตามตารางที่ 4 พบว่า FCS จะเข้าได้กับฟีโนไทป์ I อาการและอาการแสดงที่พบในกลุ่ม FCS ได้แก่ อาการของ chylomicronemia syndrome ที่พบตั้งแต่วัยเด็ก ได้แก่ ภาวะการเจริญเติบโตล่าช้า (failure to thrive), ผื่น eruptive xanthoma, ความผิดปกติของหลอดเลือดจอประสาทตาในลักษณะของ lipemia retinalis, ตับม้าม โต, ตับอ่อนอักเสบที่เป็นซ้ำ โดยผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของยีน *LPL* ทั้งสองแอลลีลอาจพบอาการได้เร็วตั้งแต่ขวบปีแรก ในขณะที่ความผิดปกติของยีนอื่น ๆ อาจแสดงอาการเมื่ออายุมากขึ้นได้ อย่างไรก็ตามเป็นโรคที่พบได้น้อย ความชุกของโรคประมาณ 1 คนต่อประชากรหนึ่งล้านคน และเนื่องจากชนิดของลิโพโปรตีนที่เพิ่มในเลือดคือไคโลไมครอนเป็นหลักจึงไม่

ตารางที่ 4 Fredrickson classification of hyperlipoproteinemia[3,15]

ฟีโนไทป์	I	IIa	IIb	III	IV	V
ลิโพโปรตีนที่มีความผิดปกติ	ไคโลไมครอน	LDL	VLDL และ LDL	ลิโพโปรตีนส่วนเหลือ (remnant)	VLDL	VLDL และไคโลไมครอน
ไตรกลีเซอไรด์	สูงมาก	ปกติ	สูง	สูง	ปกติหรือสูง	สูงมาก
คอเลสเตอรอลรวม	สูง	สูงมาก	สูง	สูง	สูง	สูง
LDL	มักต่ำลง	สูงมาก	สูง	มักต่ำลง	มักต่ำลง	มักต่ำลง
HDL	ต่ำลงมาก	ปกติหรือต่ำลง	ต่ำลง	มักปกติ	มักต่ำลง	ต่ำลงมาก
Standing plasma test	แยกชั้นครีม	ใส	ใส	ขุ่น	ขุ่น	แยกชั้นครีมและขุ่น
ภาวะตับอ่อนอักเสบ	ความเสี่ยงสูง	-	-	-	-	ความเสี่ยงสูง
ภาวะหลอดเลือดแข็ง (atheroslcerosis)	-	ความเสี่ยงสูงมาก	ความเสี่ยงสูง	ความเสี่ยงสูง	มีความเสี่ยง	มีความเสี่ยง
โมเลกุลที่ผิดปกติ	LPL, apo C-II, apo A-V, GPIHBP1, LMF1	LDLR, apoB, PCSK9, LDLRAP1	ความผิดปกติเล็กน้อย/หลายตำแหน่ง	apoE, ความผิดปกติเล็กน้อย/หลายตำแหน่ง	ความผิดปกติเล็กน้อย/หลายตำแหน่ง	ความผิดปกติเล็กน้อย/หลายตำแหน่ง

apo A-V; apolipoprotein A-V, apoB; apolipoprotein B_{100}, apo C-II; apolipoprotein C-II, apoE; apolipoprotein E, GPIHBP1; glycosylphosphatidylinisitol anchored high density lipoprotein binding protein 1, HDL; high density lipoprotein, LDL; low density lipoprotein, LDLR; low density lipoprotein receptor, LDLRAP1; low density lipoprotein receptor adaptor protein 1, LMF1; lipase maturation factor 1, LPL; lipoprotein lipase, PCSK 9; proprotein convertase subtilisin kexin type 9, VLDL; very low density lipoprotein

เพิ่มความเสี่ยงของโรคหัวใจและหลอดเลือดดังจะกล่าวต่อไป

การวินิจฉัยภาวะ FCS ตรวจพบภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงอย่างรุนแรง ระดับ HDL และ LDL ต่ำเนื่องจากการสร้างน้อยลงและมีการสลาย (catabolism) มากขึ้น[16] การตรวจเพิ่มเติมทางห้องปฏิบัติการได้แก่การตรวจวัดประสิทธิภาพการทำงานของ LPL ในเลือดหลังจากการกระตุ้นด้วยเฮพาริน (heparin induced LPL activity)[16] หรืออาจใช้การตรวจทางพันธุกรรมเพื่อหาความผิดปกติของยีนซึ่งสามารถตรวจยีนเดี่ยวที่สงสัยรายตัว หรือตรวจสารพันธุกรรมทั้งหมด (genomic DNA sequence)[2]

Multifactorial chylomicronemia syndrome (MFCS)[2,3]

MFCS เกิดจากความผิดปกติของยีนได้หลายตำแหน่ง หรือความผิดปกติทางพันธุกรรมเพียงเล็กน้อยที่ทำให้เกิดความเสี่ยงทางพันธุกรรม (genetic susceptibility) ร่วมกับมีปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมหรือปัจจัยทางทุติยภูมิดังตารางที่ 2 ร่วมด้วย จากการศึกษาพบว่า MFCS มีความสัมพันธ์อย่างมากกับความผิดปกติทางพันธุกรรม[7,17] ในปัจจุบันมียีนที่มีความสัมพันธ์กับภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงที่ค้นพบแล้วมากกว่า 30 ยีน จากการศึกษาในประเทศไทยพบว่าผู้ป่วยไทยที่มีภาวะไตรกลีเซอไรด์สูงอย่างรุนแรง จำนวนร้อยละ 37 มีความผิดปกติทางพันธุกรรมของ ยีน *LPL* และ *APOA5* มากกว่าผู้ป่วยที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์ปกติอย่างมีนัยสำคัญ[8] ปัจจัยทางสิ่งแสดล้อมที่พบบ่อยที่สุด ได้แก่ โรคเบาหวานที่ควบคุมไม่ดีและการดื่มแอลกอฮอล์[2] เมื่อพิจารณาตาม Fredrickson classification of hyperlipoproteinemia พบว่า MFCS จะเข้าได้กับฟีโนไทป์ V[2,3,15] อาการและอาการแสดงที่พบมีความหลากหลายตั้งแต่อาการรุนแรงเช่นเดียวกับ FCS ที่พบในผู้ป่วยวัยกลางคนจนถึงไม่มีอาการผิดปกติ

ความชุกของ MFCS พบได้บ่อยกว่า FCS มาก จากการศึกษาพบว่าร้อยละ 0.4 และ 1.7 ของผู้ป่วยในประเทศสหรัฐอเมริกามีระดับไตรกลีเซอไรด์สูงกว่า 1,000 และ 500 มก./ดล. ตามลำดับ[2] ภาวะ MFCS เพิ่มความเสี่ยงทั้งโรคตับอ่อนอักเสบและหลอดเลือดหัวใจ[2,3,6] เนื่องจาก VLDL ที่สูงขึ้นสามารถก่อให้เกิดภาวะหลอดเลือดแข็งได้เช่นกันซึ่งจะกล่าวต่อไป นอกจากนี้ยังมีปัจจัยจากสิ่งแวดล้อมเช่นเบาหวาน ทำให้เพิ่มความเสี่ยงของโรคหลอดเลือดแข็งยิ่งขึ้นได้

ความสำคัญทางคลินิกของภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง

1. ภาวะตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันจากไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงรุนแรง

ภาวะตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันจากระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงเป็นสาเหตุของโรคตับอ่อนอักเสบที่พบมากเป็นอันดับสามรองจากนิ่วทางเดินน้ำดีซึ่งเป็นสาเหตุที่พบมากที่สุดและการดื่มสุราซึ่งเป็นสาเหตุอันดับสอง ความชุกของโรคร้อยละ 1.3-3.8 ของผู้ป่วยตับอ่อนอักเสบทั้งหมด[18,19] ความเสี่ยงของการเกิดตับอ่อนอักเสบเพิ่มขึ้นเมื่อระดับไตรกลีเซอไรด์สูงกว่า 1,000-2,000 มก./ดล.[18,20,21] และเพิ่มขึ้นทีละร้อยละ 4 เมื่อระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดเพิ่มขึ้นทุก 100 มก./ดล.[21] อย่างไรก็ตามการวินิจฉัยภาวะตับอ่อนอักเสบจากไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงทำได้ยากกว่าตับอ่อนอักเสบจากสาเหตุอื่นเนื่องจากระดับไลเปสและอะไมเลสในเลือดที่ตรวจได้อาจมีค่าต่ำกว่าความเป็นจริงจากการรบกวนของระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดที่สูงมาก[21] และระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสามารถลดลงได้อย่างรวดเร็วหลังการงดอาหารทางปากจึงอาจทำให้วินิจฉัยภาวะนี้ได้น้อยกว่าความเป็นจริง การศึกษาพบว่าภาวะตับอ่อนอักเสบจากไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงมีความรุนแรงของภาวะแทรกซ้อนมากกว่าตับอ่อนอักเสบจากสาเหตุอื่น[21,22] โดยพบว่ามีภาวะไตวายและหายใจล้มเหลวสูงกว่าสาเหตุอื่นประมาณสองเท่า มีภาวะช็อกสูงกว่าสาเหตุอื่นประมาณสี่เท่าและมีอัตราการเสียชีวิตมากกว่าประมาณสองเท่า กลไกการเกิดตับอ่อนอักเสบเกิดจากกระบวนการไฮโดรไลซิสของไตรกลีเซอไรด์ปริมาณมาก เกิดการปลดปล่อยกรดไขมันอิสระในหลอดเลือดฝอยตับอ่อน เกิดความเป็นพิษโดยตรงจากกรดไขมันอิสระทำให้เกิดการอักเสบ (inflammation) ภาวะเครียดออกซิเดชั่น (oxidative stress) ความเสียหายจากอนุมูลอิสระ (free radical) ต่อเนื้อเยื่อตับอ่อน ร่วมกับภาวะเลือดหนืดข้น (hyperviscosity) จากไคโลไมรอนปริมาณสูงในหลอดเลือด อุดกั้นหลอดเลือดฝอยในตับอ่อนทำให้เกิดการขาดเลือดนำไปสู่การทำลายเนื้อเยื่อตับอ่อนอย่างต่อเนื่องและเกิดการหลั่งน้ำย่อยไลเปสและทริปซิโนเจน (trypsinogen) จากตับอ่อนนำไปสู่การทำลายเนื้อเยื่อเพิ่มเติมและเกิดกระบวนการไฮโดรไลซิสของไตรกลีเซอไรด์ต่อเนื่องไป[2,23] อย่างไรก็ตามพบว่าระดับของไตรกลีเซอไรด์ไม่สามารถทำนายความรุนแรงของภาวะตับอ่อนอักเสบได้[24]

2. โรคหลอดเลือดหัวใจและหลอดเลือดแข็ง (atherosclerosis)

จากการศึกษาในปัจจุบันพบว่าไม่เพียงแต่ LDL เท่านั้นที่มีความสัมพันธ์กับโรคหลอดเลือดหัวใจและหลอดเลือดแข็งแต่ระดับของไตรกลีเซอไรด์และ triglyceride rich lipoproteins ก็มีผลเช่นกัน[25-28] การศึกษาพบว่า apolipoprotein B (apoB) ซึ่งเป็นองค์ประกอบของ triglyceride rich lipoproteins, ลิโพโปรตีนส่วนเหลือ และ LDL เป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้เกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง โดย apoB lipoprotein ที่มีขนาดเล็กกว่า 70 นาโนเมตรจะสามารถแทรกซึมผ่านและสะสมในเซลล์บุผนังหลอดเลือด กระตุ้นเซลล์เม็ดเลือดขาวแมคโครฟาจ (macrophage) นำไปสู่การอักเสบและภาวะหลอดเลือดแข็ง[6] โดยมีการตรวจพบ $apoB_{100}$ และ $apoB_{48}$ ในชิ้นส่วนของผนังหลอดเลือดที่มีภาวะหลอดเลือดแข็ง (atheromatous plaque)[25] ไคโลไมครอนจึงเป็นลิโพโปรตีนที่ไม่เพิ่มความเสี่ยงของโรคหัวใจและหลอดเลือดเนื่องจากมีโมเลกุลใหญ่กว่า 70 นาโนเมตรแต่ส่วนเหลือของไคโลไมครอน (chylomicron remnant) อาจก่อให้เกิดภาวะดังกล่าวได้

การศึกษาเกี่ยวกับ apoB lipoprotein มีการศึกษาแบบการสุ่มเมนดีเลียน (Mendelian randomization) เปรียบเทียบความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจในผู้ป่วยที่มีลักษณะทางพันธุกรรมที่แตกต่างกัน (genetic variant) สองรูปแบบได้แก่ *LPL* variant ที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดต่ำและ *LDLR* variant ที่มีระดับ LDL ต่ำ พบว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีความเสี่ยงการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจต่ำลงไม่แตกต่างกันเมื่อค่า apoB lipoprotein เปลี่ยนแปลงเท่ากันถึงแม้ระดับไตรกลีเซอไรด์และ LDL เปลี่ยนแปลงไม่เท่ากัน[29] จากการศึกษาดังกล่าวจึงสนับสนุนว่าโรคหลอดเลือดหัวใจมีความสัมพันธ์กับระดับ apoB lipoprotein มากกว่าระดับไตรกลีเซอไรด์หรือคอเลสเตอรอลในเลือดแต่เพียงอย่างเดียว

อย่างไรก็ตามในปัจจุบันการวัดระดับ apoB liproprotein โดยตรงยังจำกัดในหลายสถาบัน การประมาณทางอ้อมได้แก่การคำนวณคอเลสเตอรอลชนิด non HDL[6] ซึ่งเป็นผลรวมของ VLDL IDL และ LDL นอกจากนี้อาจประมาณค่า triglyceride rich lipoproteins เท่ากับค่าไตรกลีเซอไรด์ในเลือดหารด้วย 5 ตามสูตร Friedewald โดยวิธีนี้มีข้อจำกัดในความแม่นยำ ได้แก่ ใช้สำหรับผลเลือดที่ผ่านการงดอาหาร มีระดับไตรกลีเซอไรด์น้อยกว่า 150 mg/dL และ LDL มากกว่า 70 mg/dL เท่านั้น

การรักษาในผู้ป่วยที่มีภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง

เป้าหมายหลักของการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงคือเพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อน คำแนะนำการลดความเสี่ยงโรคหลอดเลือดหัวใจทั้งจากสมาคม American Heart Association (AHA) ในปี 2018[30] และ European Society of Cardiology/ European Atherosclerosis Society (ESC/EAS) ในปี 2019[31] แนะนำว่าในผู้ป่วยที่มีภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงในทุกระดับความรุนแรงควรได้รับการตรวจค้นหาสาเหตุทุติยภูมิ หรือปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมที่อาจเป็นส่วนทำให้ระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงและแก้ไขภาวะต่าง ๆ เหล่านั้น รวมทั้งปรับเปลี่ยนพฤติกรรมการใช้ชีวิต ได้แก่ การปรับอาหาร หลีกเลี่ยงน้ำตาลโมเลกุลเดี่ยว ธัญพืชขัดสี ไขมันอิ่มตัวและไขมันทรานส์ เลือกรับประทานกรดไขมันไม่อิ่มตัวพันธะคู่หนึ่งตำแหน่งหรือหลายตำแหน่งรวมทั้งชนิดโอเมก้าสาม มีการศึกษารูปแบบของอาหารบางประเภท เช่น อาหารแบบเมดิเตอร์เรเนียน (mediterranean diet) พบว่ามีผลช่วยลดระดับไตรกลีเซอไรด์และ apoB lipoproteinได้[32-34] หลีกเลี่ยงพฤติกรรมการใช้ชีวิตแบบเนือยนิ่ง (sedentary lifestyle) เพิ่มกิจกรรมทางกาย ลดน้ำหนัก งดเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ ในกรณีที่ไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงอย่างรุนแรงอาจพิจารณาใช้อาหารสูตรไขมันต่ำมากหรือไขมันน้อยกว่า 20 กรัมหรือน้อยกว่าร้อยละ 15 ของพลังงานทั้งหมดต่อวัน[30,35]

คำแนะนำการเลือกใช้ยา

เนื่องจากวิธีการป้องกันภาวะแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือด ได้แก่ การลดปริมาณ apoB lipoprotein ในหลอดเลือดเพื่อลดโอกาสเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง[6] ในภาวะปกติร้อยละ 90 ของ apoB lipoprotein อยู่ในรูป LDL ตามที่กล่าวไปเบื้องต้น การลด LDL จึงเป็นการลด apoB lipoprotein อย่างมีประสิทธิภาพ[6] ซึ่งคำแนะนำจากทั้ง AHA 2018[30] และ ESC/EAS 2019[31] ล้วนแนะนำให้เริ่มยาลดไขมันกลุ่มสแตติน (statin) เป็นยาลำดับแรกเพื่อลด LDL ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงโรคหลอดเลือดหัวใจเนื่องจากมีการศึกษามากมายที่สนับสนุนความสามารถในการลดความเสี่ยงโรคหลอดเลือดแข็งและโรคหัวใจ (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)[6] อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยที่มีไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงและ LDL ต่ำหรือได้เป้าหมายของการรักษาแล้ว apoB lipoprotein จะไหลเวียนในเลือดในรูป triglyceride rich liproproteins เป็นหลัก ยาลดไตรกลีเซอไรด์จึงอาจมีประโยชน์

ในการลดความเสี่ยงการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจเป็นยาลำดับถัดไปได้[6]

ตาม AHA 2018[30] ผู้ป่วยอายุ 40-75 ปีที่มีความเสี่ยงโรค ASCVD ภายใน 10 ปี (10-year ASCVD risk) มากกว่าร้อยละ 7.5 และระดับไตรกลีเซอไรด์สูงกว่า 175 mg/dL อยู่เป็นเวลานานควรพิจารณาเริ่มยาสแตตินเพื่อลด LDL ลงร้อยละ 30-49 โดยมีเป้าหมายเพื่อลดความเสี่ยงของ ASCVD (class IIa) นอกจากนี้ในผู้ป่วยดังกล่าวที่มี 10-year ASCVD risk มากกว่าร้อยละ 5 อาจพิจารณาใช้ระดับไตรกลีเซอไรด์มากกว่า 175 mg/dL หรือระดับ apoB lipoprotein สูงกว่า 130 mg/dL เป็นตัวช่วยพิจารณาความเสี่ยงของ ASCVD (ASCVD risk enhancer) ในการเริ่มให้ยาสแตตินได้ (class IIb) ซึ่งเป็นไปในทิศทางเดียวกับ ESC/EAS 2019

จาก ESC/EAS 2019[31] ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงโรคหลอดเลือดหัวใจที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์สูง (135-499 mg/dL) ขณะรับประทานยาสแตตินให้พิจารณาเริ่มยากรดไขมันโอเมก้าสาม icosapent ethyl ขนาดยา 4 กรัมต่อวันร่วมด้วย (class IIa) ซึ่งเป็นไปตามการศึกษาที่พบว่าการใช้ยากรดไขมันโอเมก้าสาม icosapent ethyl ขนาด 4 กรัมต่อวันสามารถลดการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ หลอดเลือดสมอง รวมทั้งอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อโรคหลอดเลือดหรือผู้ป่วยเบาหวาน[36]

ในแง่เป้าหมายการรักษาเพื่อป้องกันภาวะตับอ่อนอักเสบตาม AHA 2018[30] ในกรณีที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์สูงรุนแรง (มากกว่า 500 mg/dL) อาจพิจารณาให้ยาลดไขมันกลุ่มไฟเบรต (fibrate) ยาอื่นที่มีผลลดระดับไตรกลีเซอไรด์ได้แก่ กรดไขมันโอเมก้าสาม, กรดนิโคตินิก (nicotinic acid) และยากลุ่มใหม่ที่มีเป้าหมายปรับเปลี่ยนการแสดงออกของโมเลกุลที่เกี่ยวข้องในกระบวนการเมแทบอลิซึมของไตรกลีเซอไรด์ ได้แก่ antisense inhibition of apolipoprotein C-III, antisense inhibition หรือ monoclonal antibody of ANGPTL3

การรักษาภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงจากพันธุกรรม

การรักษาหลักใน FCS ได้แก่การจำกัดปริมาณไขมันในอาหารน้อยกว่า 20 กรัมต่อวัน[3] หรือน้อยกว่าร้อยละ 5 ของพลังงานทั้งหมด[2] เพื่อลดการสร้างไคโลไมครอนโดยอาจพิจารณาใช้ไขมันไตรกลีเซอไรด์สายกลาง เพื่อเพิ่มพลังงานได้[37] จากการศึกษาเมื่อระดับไตรกลีเซอไรด์น้อยกว่า 500 มก./ดล. จะช่วยลดโอกาสเกิดตับอ่อนอักเสบได้[38-40] อย่างไรก็ตาม FCS มักไม่ตอบสนองต่อยาลดไตรกลีเซอไรด์ชนิดรับประทาน การรักษาเพิ่มเติมในปัจจุบันมีการใช้กลุ่มใหม่ ได้แก่ antisense inhibition of apolipoprotein C-III ฉีดเข้ากล้ามเนื้อสัปดาห์ละหนึ่งครั้ง สามารถเพิ่ม hepatic triglyceride clearance[2] โดยใช้ได้ผลดีแม้ในผู้ป่วยที่มีภาวะขาด LPL โดยสิ้นเชิง[2] การรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะขาด apolipoprotein C-II อาจรักษาด้วยการถ่ายพลาสมาได้[3]

การรักษา MFCS ได้แก่การรักษาปัจจัยสิ่งแวดล้อมเป็นหลัก การรักษาอื่น ๆ รวมทั้งการใช้ยาคล้ายกับการรักษาภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงโดยทั่วไปตามที่กล่าวไว้เบื้องต้น

การรักษาภาวะตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันจากไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงรุนแรง[2,21,41]

เป้าหมายคือการลดระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดลงอย่างรวดเร็ว โดยวิธีที่ได้ประโยชน์ในผู้ป่วยทุกราย ได้แก่ การงดอาหารทางปาก โดยในผู้ป่วยทั่วไประดับไตรกลีเซอไรด์สามารถลดลงอย่างรวดเร็วใน 24-48 ชั่วโมง[21] การพิจารณาให้เริ่มรับประทานอาหารหรือให้อาหารทางสายยางอีกครั้งขึ้นกับหลายปัจจัย เช่น อาการของผู้ป่วย ระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือด ความรุนแรงและภาวะแทรกซ้อนของภาวะตับอ่อนอักเสบ เป็นต้น การให้อินซูลินทางหลอดเลือดดำมีผลช่วยกระตุ้นการทำงานของ LPL มีประโยชน์ในการลดระดับไตรกลีเซอไรด์ในผู้ป่วยเบาหวาน อย่างไรก็ตามมีรายงานการใช้ในผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะเบาหวานว่าสามารถลดไตรกลีเซอไรด์ได้เช่นกัน แต่ควรใช้อย่างระมัดระวัง เฝ้าระวังภาวะน้ำตาลต่ำและประโยชน์ไม่ชัดเจนเมื่อเปรียบเทียบกับการงดอาหารทางปากเพียงอย่างเดียว การให้เฮพารินทางหลอดเลือดดำช่วยในการปล่อย LPL ออกจากเซลล์ผนังหลอดเลือด ซึ่งอาจมีผลช่วยลดระดับไตรกลีเซอไรด์ได้เมื่อใช้ร่วมกับอินซูลิน อย่างไรก็ตามประโยชน์ไม่ชัดเจนและอาจก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อน เช่น เลือดออกบริเวณตับอ่อน เป็นต้น การกรองพลาสมา (plasmapheresis) มีรายงานว่าสามารถลดระดับไตรกลีเซอไรด์ได้อย่างรวดเร็วเป็นเวลาชั่วคราว อย่างไรก็ตามประโยชน์ยังไม่ชัดเจน มีการศึกษาน้อย และยังไม่แนะนำเป็นการรักษาลำดับแรก

บทสรุป

ภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงพบได้บ่อยในเวชปฏิบัติ ส่วนมากมักมีสาเหตุทุติยภูมิร่วมด้วยจึงควรนึกถึงเพื่อทำการแก้ไขและให้การรักษาอย่างเหมาะสม อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่มีภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงรุนแรงอาจมีสาเหตุจากพันธุกรรมร่วมด้วยส่งผลให้การควบคุมระดับไตรกลีเซอไรด์ทำได้ยากยิ่งขึ้น อาจจำเป็นต้องใช้ยากลุ่มใหม่ซึ่งกำลังอยู่ระหว่างการศึกษา ภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงเพิ่มความเสี่ยงโรคหลอดเลือดหัวใจได้และหากไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงรุนแรงอาจทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญได้แก่ตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันซึ่งมีความรุนแรงถึงแก่ชีวิตได้ แพทย์ผู้ดูแลควรมีความตระหนักถึงความสำคัญของภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงและให้การดูแลอย่างเหมาะสมเพื่อป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่อาจนำมาซึ่งความทุพพลภาพ

เอกสารอ้างอิง

1. Gill JM, Sattar N. Hepatic VLDL overproduction: Is hyperinsulinemia or insulin resistance the culprit?. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(7):2032-4.
2. Chait A, Eckel RH. The chylomicronemia syndrome is most often multifactorial: A narrative review of causes and treatment. Ann Intern Med. 2019;170(9):626-34.
3. Ross AC. Modern nutrition in health and disease. 11th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014.
4. Feingold KR. Introduction to lipids and lipoproteins. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, et al., editors. Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
5. Park Y, Damron BD, Miles JM, Harris WS. Measurement of human chylomicron triglyceride clearance with a labeled commercial lipid emulsion. Lipids. 2001;36(2):115-20.
6. Ference BA, Kastelein JJP, Catapano AL. Lipids and lipoproteins in 2020. JAMA. 2020;324(6):595-6.
7. Hegele RA. Plasma lipoproteins: genetic influences and clinical implications. Nat Rev Genet. 2009;10(2):109-21.
8. Khovidhunkit W, Charoen S, Kiateprungvej A, Chartyingcharoen P, Muanpetch S, Plengpanich W. Rare and common variants in LPL and APOA5 in Thai subjects with severe hypertriglyceridemia: A resequencing approach. J Clin Lipidol. 2016;10(3):505-11.e1.
9. Brunzell JD, Deeb SS. Familial lipoprotein lipase deficiency, apo C-II deficiency, and hepatic lipase deficiency. In: Valle DL, Antonarakis S, Ballabio A, Beaudet AL, Mitchell GA, editors. The online metabolic and molecular bases of inherited disease. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2019.
10. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). JAMA. 2001;285(19):2486-97.
11. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. Endocr Pract. 2017;23:1-87.
12. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. 2019;139(25):e1082-e143.
13. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, Goldberg IJ, Sacks F, Murad MH, et al. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(9):2969-89.
14. Chokshi N, Blumenschein SD, Ahmad Z, Garg A. Genotype-phenotype relationships in patients with type I hyperlipoproteinemia. J Clin Lipidol. 2014;8(3):287-95.
15. Fredrickson DS, Levy RI, Lees RS. Fat transport in lipoproteins-an integrated approach to mechanisms and disorders. N Engl J Med. 1967;276(1):34-42.
16. Fojo SS, Brewer HB. Hypertriglyceridaemia due to genetic defects in lipoprotein lipase and apolipoprotein C-II. J Intern Med. 1992;231(6):669-77.

17. Chait A, Brunzell JD. Severe hypertriglyceridemia: role of familial and acquired disorders. Metab Clin Exp. 1983;32(3):209-14.
18. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS. American College of Gastroenterology guideline: Management of acute pancreatitis. Am J Gastroenterol. 2013;108(9):1400-16.
19. Fortson MR, Freedman SN, Webster PD, 3rd. Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis. Am J Gastroenterol. 1995;90(12):2134-9.
20. Farmer RG, Winkelman E, Brown HB, Lewis LA. Hyperlipoproteinemia and pancreatitis. Am J Med. 1973;54(2):161-5.
21. Pretis N, Amodio A, Frulloni L. Hypertriglyceridemic pancreatitis: Epidemiology, pathophysiology and clinical management. United European Gastroenterol J. 2018;6(5):649-55.
22. Wang Q, Wang G, Qiu Z, He X, Liu C. Elevated serum triglycerides in the prognostic assessment of acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis of observational studies. J Clin Gastroenterol. 2017;51(7):586-93.
23. Adiamah A, Psaltis E, Crook M, Lobo DN. A systematic review of the epidemiology, pathophysiology and current management of hyperlipidaemic pancreatitis. Clin Nutr. 2018;37:1810-22.
24. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. Crit Care Med. 1985;13(10):818-29.
25. Tada H, Nohara A, Kawashiri MA. Serum triglycerides and atherosclerotic cardiovascular disease: insights from clinical and genetic studies. Nutrients. 2018;10(11).
26. Austin MA, Hokanson JE. Epidemiology of triglycerides, small dense low-density lipoprotein, and lipoprotein(a) as risk factors for coronary heart disease. Med Clin North Am. 1994;78(1):99-115.
27. Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. Lancet. 2014;384(9943):626-35.
28. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, Bittner V, Criqui MH, Ginsberg HN, et al. Triglycerides and cardiovascular disease: A scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2011;123(20):2292-333.
29. Ference BA, Kastelein JJP, Ray KK, Ginsberg HN, Chapman MJ, Packard CJ, et al. Association of triglyceride-lowering LPL variants and LDL-C-lowering LDLR variants with risk of coronary heart disease. JAMA. 2019;321(4):364-73.
30. Grundy SM, Stone NJ. 2018 American Heart Association/American College of Cardiology multisociety guideline on the management of blood cholesterol: primary prevention. JAMA cardiology. 2019;4(5):488-9.
31. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Atherosclerosis. 2019;290:140-205.
32. Rees K, Takeda A, Martin N, Ellis L, Wijesekara D, Vepa A, et al. Mediterranean-style diet for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev. 2019;3(3):Cd009825.
33. Ambring A, Friberg P, Axelsen M, Laffrenzen M, Taskinen MR, Basu S, et al. Effects of a mediterranean-inspired diet on blood lipids, vascular function and oxidative stress in healthy subjects. Clin Sci (Lond). 2004;106(5):519-25.
34. Shively CA, Appt SE, Vitolins MZ, Uberseder B, Michalson KT, Silverstein-Metzler MG, et al. Mediterranean versus western diet effects on caloric intake, obesity, metabolism, and hepatosteatosis in nonhuman primates. Obesity (Silver Spring). 2019;27(5):777-84.
35. Rhodes KS, Weintraub M, Marchlewicz EH, Rubenfire M, Brook RD. Medical nutrition therapy is the essential cornerstone for effective treatment of "refractory" severe hypertriglyceridemia regardless of pharmaceutical treatment: evidence from a lipid management program. J Clin Lipidol. 2015;9(4):559-67.
36. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. N Engl J Med. 2019;380(1):11-22.
37. Eckel RH, Hanson AS, Chen AY, Berman JN, Yost TJ, Brass EP. Dietary substitution of medium-chain triglycerides improves insulin-mediated glucose metabolism in NIDDM subjects. Diabetes. 1992;41(5):641-7.
38. Brown WV, Brunzell JD, Eckel RH, Stone NJ. Severe hypertriglyceridemia. J Clin Lipidol. 2012;6(5): 397-408.
39. Chaudhry R, Viljoen A, Wierzbicki

AS. Pharmacological treatment options for severe hypertriglyceridemia and familial chylomicronemia syndrome. Expert Rev Clin Pharmacol. 2018;11(6):589-98.

40. Capell WH, Eckel RH. Treatment of hypertriglyceridemia. Curr Diab Rep. 2006;6(3):230-40.

41. Rawla P, Sunkara T, Thandra KC, Gaduputi V. Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis: updated review of current treatment and preventive strategies. Clin J Gastroenterol. 2018;11(6):441-8.