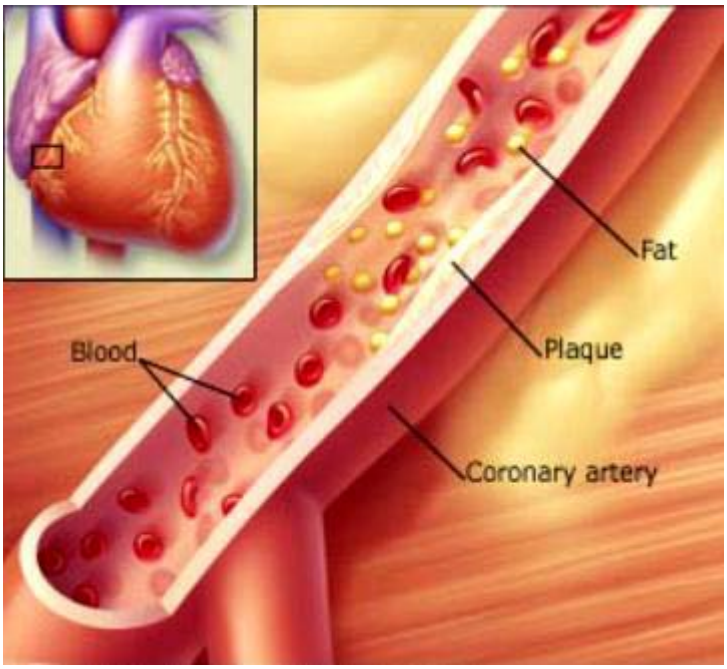
คอเลสเตอรอล

(From www.agro.ku.ac.th)

ผู้ใหญ่อายุกว่า 40 ปีขึ้นไปมักมีคอเลสเตอรอล (cholesterol) ในเลือดมากกว่า 200 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ซึ่งเป็นค่าที่แพทย์ถือว่าสูงเกินควร ผู้ที่มีคอเลสเตอรอลสูงในเลือดเป็นเวลานาน มีโอกาสเป็นโรคได้หลายอย่าง คอเลสเตอรอลในร่างกายมีความสัมพันธ์กับอาหารที่รับประทานและรูปแบบการดำเนินชีวิตมาก การศึกษาเรื่องราวของคอเลสเตอรอลจึงช่วยให้สามารถกำหนดบทบาทของชีวิตด้านอาหารการกินและการออกกำลังกายได้เหมาะสมยิ่งขึ้น

โรคหนึ่งที่เชื่อว่าเกิดจากการมีคอเลสเตอรอลสูงเป็นเวลานานคือโรคหลอดเลือดหัวใจแข็ง (atherosclerosis) โรคนี้เกิดจากการเกาะตัวกันของไขมันภายในผนังเส้นเลือด ไขมันที่เกาะตัวกันเรียกว่าแพล็ค (plaque) แพล็คเกิดจากการมีคอเลสเตอรอลในเลือดสูง หากเกิดแพล็คขึ้นโดยต่อเนื่อง หลอดเลือดจะตีบและทำให้เลือดไหลผ่านได้ยากขึ้น ในกรณีที่หลอดเลือดนั้นส่งเลือดมาเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจ อาจทำให้เกิดภาวะหัวใจล้มเหลวได้ หากเป็นหลอดเลือดที่ส่งเลือดไปเลี้ยงสมอง ก็อาจทำให้เกิดภาวะเส้นเลือดสมองอุดตันหรือเส้นโลหิตในสมองแตกได้ ภาวะคอเลสเตอรอลสูงจึงเป็นภาวะที่ควรหลีกเลี่ยง

โรคหลอดเลือดแข็งเป็นโรคที่ไม่มีอาการแสดงให้เห็นเมื่อเริ่มเป็น จะทราบว่าเป็นโรคก็ต่อเมื่อเกิดอาการเจ็บป่วยให้เห็นเนื่องจากเป็นมากแล้ว จึงต้องมีการตรวจเลือดหาระดับของคอเลสเตอรอลในเลือดเป็นประจำ การตรวจเลือดที่ให้ผลถูกต้องควรจะตรวจเลือดภายหลังจากงดอาหารนาน 12 ชั่วโมง

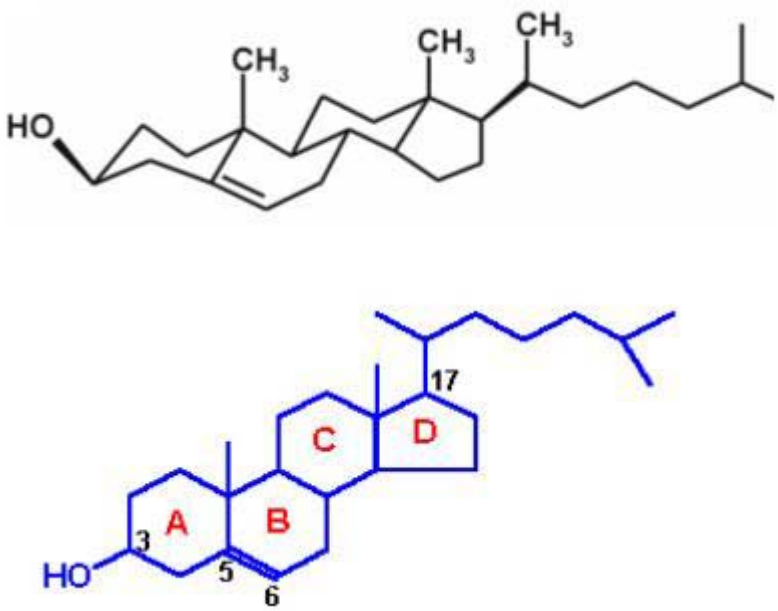


ภาพที่ 1 คอเลสเตอรอลที่จับตามผนังหลอดเลือดกล้ามเนื้อหัวใจ (coronary artery) เป็นสาเหตุหลักที่ทำให้หลอดเลือดแข็ง (Atherosclerosis) และหัวใจขาดเลือด (Coronary Heart Disease) ในที่สุด

คอเลสเตอรอลคืออะไร

คอเลสเตอรอลเป็นอนุพันธ์ของไขมัน แม้ว่าจะมีการจับตัวกับไขมันอยู่เสมอ ๆ ก็ไม่จัดว่าเป็นไขมัน แต่แยกออกไว้เป็นอีกประเภทหนึ่ง พบในเซลสัตว์ทุกเซลและไม่พบในพืช แต่พืชบางชนิดมีสารที่สัมพันธ์กับคอเลสเตอรอลหลายรูปแบบด้วยกัน

คอเลสเตอรอลในเลือดพบได้ 2 รูป คือ ในรูปคอเลสเตอรอลอิสระและคอเลสเตอรอลเอสเตอร์ (Cholesterol ester) ซึ่งไฮดรอซิลของคอเลสเตอรอลจับตัวกับกรดไขมันไม่อิ่มตัวโดยมีเอ็นไซม์ acyl cholesterol acyl transferase (ACAT) เป็นตัวช่วย



ภาพที่ 2 สูตรของคอเลสเตอรอล

การเคลื่อนย้ายหรือขนส่งคอเลสเตอรอลในร่างกายใช้โปรตีนที่ชื่อว่า ไลโปโปรตีน (lipoprotein) ซึ่งมีแกนกลางเป็นไขมันชนิดไม่มีขั้ว (nonpolar lipid) เช่น ไตรกลีเซอไรด์ คอเลสเตอรอลเอสเตอร์ เป็นต้น และล้อมรอบด้วยไขมันชนิดที่ละลายน้ำได้บางส่วน (amphipatic lipid) เช่น ฟอสโฟลิปิด คอเลสเตอรอล เป็นต้น และมีโปรตีนบางชนิดที่เรียกว่า อะโปไลโบโปรตีน (apolipoprotein) หรือ อะโปโปรตีน (apoprotein) แทรกอยู่ในชั้นของไขมันเหล่านี้โดยทำหน้าที่เป็นตัวรับ-ส่งสัญญาน (recepter) กับเซลตามอวัยวะต่าง ๆ

ไลโปโปรตีนแบ่งเป็นกลุ่มต่างๆ ตามระดับชั้นเมื่อนำไปปั่นเหวี่ยงด้วยเครื่องปั่นเหวี่ยงกำลังสูง (Ultracentrifuge) ได้เป็น 4 กลุ่มดังนี้

1. ไคโลไมครอน (Chylomicrons) ทำหน้าที่หลักในการขนส่ง ไตรกลีเซอร์ไรด์ จากลำไส้เล็กไปยังตับ
2. วีแอลดีแอล (Very low density lipoprotein, VLDV) ทำหน้าที่ขนส่งไตรกลีเซอร์ไรด์ จากตับ ไปยังเนื้อเยื่อต่างๆ
3. แอลดีแอล (Low density lipoprotein, LDL) ประกอบด้วยคอเลสเตอรอล เป็นองค์ประกอบหลัก ซึ่งจะขนส่งคอเลสเตอรอลเหล่านี้ไปยังเนื้อเยื่อต่างๆ
4. เอชดีแอล (High density lipoprotein, HDL) ประกอบด้วยฟอสโฟลิปิดมากที่สุด และมีคอเลสเตอรอลรองลงมา จะทำหน้าที่ในการขนส่งไขมันเหล่านี้จากเนื้อเยื่อต่างๆไปกำจัดที่ตับ

การเรียกคอเลสเตอรอลที่อยู่ในร่างกายจึงมักเรียกตามกลุ่มของไลโปโปรตีนดังกล่าว ค่าคอเลสเตอรอลที่ได้จากการตรวจร่างกายเป็นค่ารวมของเอชดีแอลคอเลสเตอรอลกับแอลดีแอลคอเลสเตอรอลและวีแอลดีแอลคอเลสเตอรอล ค่าวีแอลดีแอลคอเลสเตอรอลมีค่าเท่ากับไตรกลีเซอไรด์หารด้วยห้า เราสามารถตรวจหาค่าแอลดีแอลหรือเอชดีแอลคอเลสเตอรอลได้โดยเฉพาะหากต้องการ

ไตรกลีเซอไรด์สูงก็เป็นสาเหตุของโรคหลอดเลือดแข็งได้เช่นกัน

ประโยชน์ของคอเลสเตอรอล

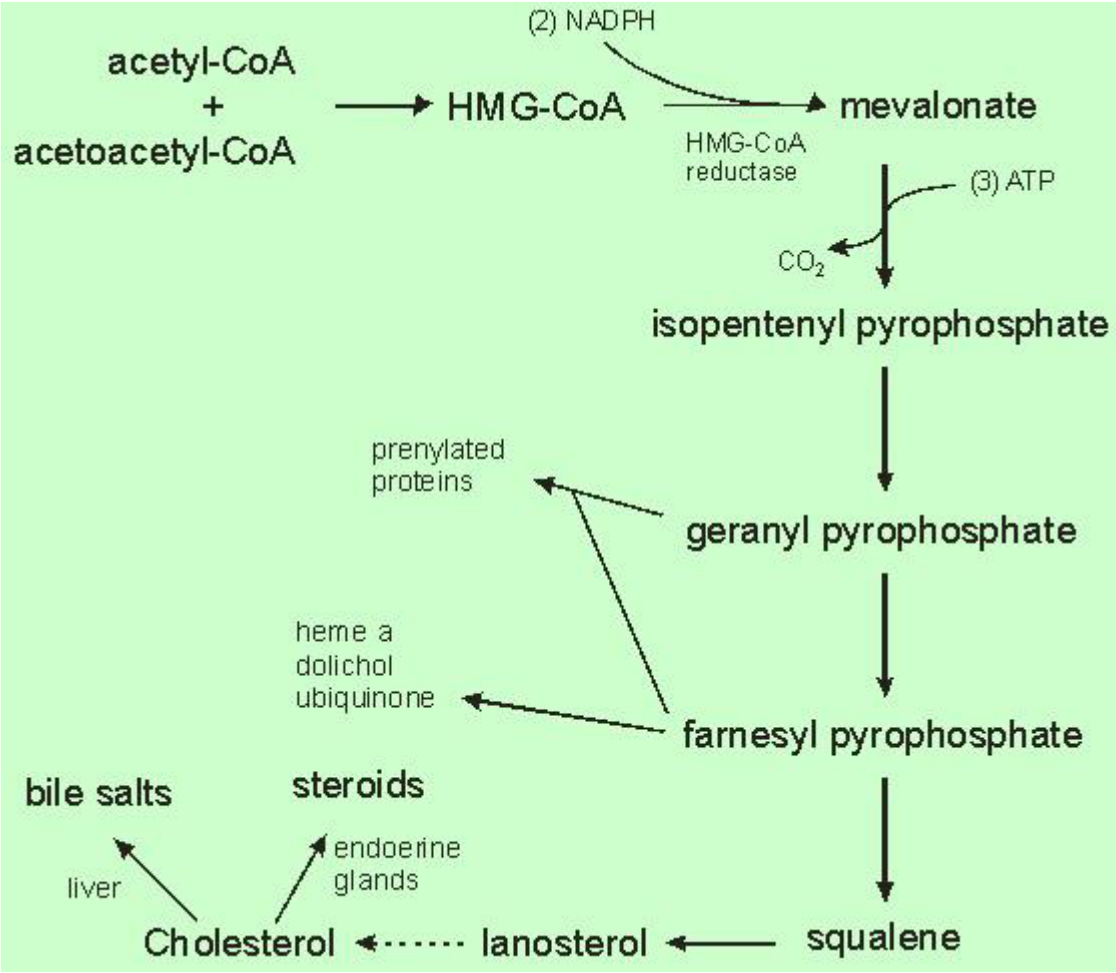
คอเลสเตอรอลเป็นส่วนประกอบในเซลสัตว์ทุกเซล ร่างกายของเราใช้ประโยชน์จากคอเลสเตอรอลดังนี้

- สร้างผนังเซล และเป็นองค์ประกอบในการทำงานของผนังเซล
- สร้างเยื่อสมอง
- สร้างตัวอ่อนในครรภ์
- เป็นโครงสร้างพื้นฐานในการผลิตฮอร์โมนประเภทสเทอรอยด์ (steroid) เช่น ฮอร์โมนเพศ (androgens, estrogens) และอื่น ๆ เช่น adrenal corticoids, stress hormone
- สังเคราะห์น้ำดี
- สังเคราะห์วิตามินดี

ร่างกายไม่สามารถขาดคอเลสเตอรอล เกือบครึ่งหนึ่งของคอเลสเตอรอลในร่างกายเกิดจากการสังเคราะห์ในร่างกายเอง มีบางส่วนเท่านั้นที่ดูดซึมมาจากอาหาร โดยปกติร่างกายมีกระบวนการในการควบคุมปริมาณคอเลสเตอรอลอยู่แล้ว แต่สาเหตุใดที่ทำให้คอเลสเตอรอลในร่างกายสูงขึ้นนั้น จะกล่าวถึงต่อไป

การสังเคราะห์คอเลสเตอรอลในร่างกาย

อวัยวะหลักที่ทำหน้าที่สังเคราะห์คอเลสเตอรอลคือตับและลำไส้ โดยปริมาณที่ตับสังเคราะห์ได้มีสัดส่วนประมาณร้อยละ 15 และที่ลำไส้สังเคราะห์ได้มีสัดส่วน ประมาณร้อยละ 10 ของปริมาณที่ร่างกายสังเคราะห์ได้ในแต่ละวัน การสังเคราะห์เกิดขึ้นที่ไซโตพลาสซึม (cytoplasm) และไมโครโซม (microsome) โดยใช้อะเซติลโคเอ (acetyl-CoA) เป็นสารตั้งต้น



ภาพที่ 3 การสังเคราะห์คอเลสเตอรอลในร่างกาย

acetyl-CoA เป็นสารที่ได้จากการย่อยกรดไขมัน ไตรกลีเซอไรด์ แป้ง น้ำตาล และกรดอมิโนต่าง ๆ อัน เป็นกระบวนการสร้างพลังงานในร่างกาย ที่พิเศษสำหรับคอสุราควรทราบคือ อเซติลโคเอนั้นได้จากการ ออกซิเดชั่นเอธานอลโดยเอ็นไซม์ acetyl-CoA synthetase ด้วย

acetyl-CoA 2 โมเลกุลจับตัวกันด้วยปฏิกิริยา reversal thiolase reaction ได้ acetoacetyl-CoA ซึ่งจะจับ กับ acetyl-CoA อีกโมเลกุลหนึ่งได้ HMG-CoA แล้ว HMG-CoA เปลี่ยนเป็น mevalonate โดยเอ็นไซม์ HMG-HMG-CoA reductase ร่วมกับ NADPH 2 โมเลกุล ปฏิกิริยาตรงนี้มีความสำคัญในการควบคุมการ สังเคราะห์คอเลสเตอรอลโดยมีเอ็นไซม์ HMG-CoA reductase เป็นตัวควบคุมที่สำคัญ

NADPH คือ Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate Hydrogen เป็นตัวร่วมสำคัญใน กระบวนการนี้ ปฏิกิริยารีดักชันทุกปฏิกิริยาในกระบวนการสังเคราะห์คอเลสเตอรอลต้องใช้ NADPH

mevalonate ละลายน้ำไม่ได้ แต่จะถูกกระตุ้นโดยปฏิกิริยา phosphorylations ได้ 3-phospho-5-3-phospho-5-pyrophosphomevalonate ซึ่งละลายน้ำได้ และถูก decarboxylation ในกระบวนการ ATP เสีย คาร์บอนไดออกไซด์ไป ให้ผลเป็น isopentenyl pyrophosphate (IPP) โมเลกุลของ IPP มีสมดุล (equilibrium) กับไอโซเมอร์ของมันคือ dimethylallyl pyrophosphate (DMPP)

จากนั้นโมเลกุลของ IPP ควบแน่นกับ DMPP ได้ geranyl pyrophosphate (GPP) แล้ว GPP ควบแน่นกับ IPP อีกได้ farsenyl pyrophosphate (FPP); FPP 2 โมเลกุลควบแน่นกันเองโดยเอ็นไซม์ squalene synthase เกิดเป็น squalene โดยที่เอ็นไซม์ squalene synthase ต้องการใช้ NADPH ด้วย

Squalene ผ่านกระบวนการอีก 2 วงจรได้ lanosterol จาก lanosterol ผ่านปฏิกิริยาอีก 19 ครั้ง ก็ได้ คอเลสเตอรอล

การขนส่งคอเลสเตอรอลในร่างกาย

เนื่องจากคอเลสเตอรอลเป็นไขมันจึงไม่รวมตัวกับน้ำ ร่างกายใช้ไลโปโปรตีนในการขนส่ง คอเลสเตอรอลดังได้กล่าวมาแล้ว

การขนส่งเกิดขึ้นตั้งแต่อาหารที่มีคอเลสเตอรอลเข้าไปในร่างกาย คอเลสเตอรอลสามารถดูดซึมเข้าสู่ ร่างกายได้เลยที่ลำไส้เล็กโดยไม่ต้องย่อยก่อน ที่ผนังของลำไส้เล็กจะเป็นที่ผลิตไลโปโปรตีนชื่อ ไคโล ไมครอน (chylomicron) ไคโลไมครอนจัดเป็นอนุภาคไขมันอย่างหนึ่งประกอบด้วยฟอสโฟไลปิดเป็น เปลือกนอกห่อหุ้มไตรกลีเซอไรด์และคอเลสเตอรอลไว้ภายในโดยมีไตรกลีเซอไรด์มากกว่า คอเลสเตอรอล

ไคโลไมครอนเข้าสู่กระแสเลือดโดยผ่านทางระบบน้ำเหลือง และไปยังเนื้อเยื่อต่างๆ เช่น หัวใจ กล้ามเนื้อ เนื้อเยื่อไขมัน เป็นต้น ที่เนื้อเยื่อเหล่านี้จะมีเอนไซม์ที่ใช้ในการย่อยไตรกลีเซอร์ไรด์ให้เป็น กลี เซอรอลและกรดไขมันอยู่ คือ ไลโปโปรตีนไลเปส (lipoprotein lipase) ทำให้ไตรกลีเซอร์ไรด์ที่ขนส่งมา โดยไคโลไมครอน 80 % ถูกย่อยสลายที่เนื้อเยื่อเหล่านี้เพื่อไปใช้เผาผลาญเป็นพลังงานหรือสะสมไว้ที่ เนื้อเยื่อไขมัน ที่เหลืออยู่ในไคโลไมครอนขณะนี้จึงมีคอเลสเตอรอลเป็นส่วนใหญ่เรียกว่า ไคโลไมครอน เร็มเนินท์ (chylomicron remnant) และยังคงไหลไปกับกระแสเลือดจนกว่าจะถึงที่ตับ

ตับเป็นที่ผลิตวีแอลดีแอล (Very Low Density Lipoprotein) ซึ่งเปรียบเสมือนรถบรรทุกที่บรรทุกไตรกลี เซอไรด์ คาร์โบไฮเดรท อัลกอฮอล์ และคอเลสเตอรอล การเกิดเอสเตอร์ของคอเลสเตอรอลที่ตับมีน้อย วี แอลดีแอลคอเลสเตอรอลจึงมีคอเลสเตอรอลเอสเตอร์น้อย วีแอลดีแอลถูกปล่อยเข้าสู่กระแสเลือด เพื่อนำ ไขมันที่สร้างจากตับไปยั้งเนื้อเยื่อต่างๆ เพื่อเผาผลาญเป็นพลังงาน เช่นเดียวกับไคโลไมครอน วีแอลดี แอลที่ถูกย่อยด้วยเอนไซม์ไลโปโปรตีนไลเปสเพื่อเอาไตรกลีเซอร์ออกไปจะมีโคเลสเตอร์รอลสูงขึ้นมาก ถึง 58% รวมทั้งมีการย่อยเอาอะโปโปรตีนบางตัวออกไปด้วย ทำให้มีความหนาแน่นสูงขึ้น วีแอลดีแอลคอ เลสเตอรอลที่เหลือเรียกว่าไอดีแอล (Intermediate Lipoprotein - IDL) ไอดีแอลบางส่วนถูกกำจัดไปโดย ตับ ที่เหลือจะมีการสูญเสียไตรกลีเซอไรด์ต่อไปอีกและเปลี่ยนมาเป็น แอลดีแอล ซึ่งเป็นพาหนะของ คอเลสเตอรอลส่วนใหญ่ที่อยู่ในร่างกาย

แอลดีแอล ทำหน้าที่ขนส่งคอเลสเตอรอลเหล่านี้ไปตามกระแสเลือด โดยปริมาณคอเลสเตอรอล 25 % ถูกส่งไปยังเนื้อเยื่อต่าง ๆ ที่ต้องการ ส่วนอีก 75% ที่เหลือจะนำกลับไปยังตับ แอลดีแอลที่ขนส่ง คอเลสเตอรอลไปตามกระแสเลือดสามารถที่จะจับกับเซลล์ของกล้ามเนื้อหลอดเลือดแดงได้เนื่องจากที่ หลอดเลือดเหล่านี้มีตัวรับแอลดีแอล (LDL recepter) ตัวรับแอลดีแอลจะจับกับอะโปไลโปโปรตีนที่อยู่บน

แอลดีแอล ซึ่งเรียกว่า apo B-100 การจับกับเซลเช่นนี้ทำให้เป็นสาเหตุของการสะสมคอเลสเตอรอลในเส้นเลือดมากขึ้น

แอลดีแอลที่ถูกจับไว้นี้บางส่วนถูกผนังเซลห่อหุ้มให้เข้ามาในเซลโดยกระบวนการendocytosis แล้วเข้าไปในไลโซโซม (lysosome) ที่ไลโซโซมนี้อะโปไลโปรตีนจะถูกย่อย ทำให้คอเลสเตอรอลเอสเตอร์สลายตัวออกมาเป็นคอเลสเตอรอลอิสระ และเข้าไปในร่างแหเอนโดพลาซึม ซึ่งผนังเซล (plasma membrane) จะนำไปใช้ตามความจำเป็น ส่วนที่เกินความจำเป็นนั้นจะถูกเปลี่ยนกลับไปอยู่ในรูปเอสเตอร์อีกครั้งหนึ่งโดย ACAT เพื่อเก็บเป็นสต็อกไว้ในเซล ตัวรับแอลดิแอลที่ผนังเซลก็กลับคืนสู่อิสระ

มาถึงตอนนี้คือคอเลสเตอรอลถูกจับตัวไว้ในเซล ผมขออนุญาตพักไว้ก่อน ฉบับหน้ามาต่อกันในเรื่องการควบคุมคอเลสเตอรอล การดึงคอเลสเตอรอลที่ถูกจับไว้ออกมา และอื่น ๆ ที่เกี่ยวกับสุขภาพ สวัสดีครับ

คอเลสเตอรอล (ตอนจบ)

ฉบับที่แล้วเขียนถึงคอเลสเตอรอลถูกจับไว้ในเซล ใต้หัวข้อการขนส่งคอเลสเตอรอลในร่างกาย ฉบับนี้จะเขียนถึงการควบคุมคอเลสเตอรอลของร่างกาย การกำจัดคอเลสเตอรอล สาเหตุที่ทำให้ร่างกายมีคอเลสเตอรอลสูงกว่าที่ควรจะเป็น การเลือกรับประทานอาหารที่ไม่มีคอเลสเตอรอล และอื่น ๆ เกี่ยวกับสุขภาพ

การควบคุมคอเรสเตอรอลของร่างกาย

ตามปกติผู้ใหญ่ที่มีสุขภาพดี ร่างกายจะสังเคราะห์คอเลสเตอรอลโดยเฉลี่ยวันละ 1 กรัม และใช้วันละ 0.3 กรัม ร่างกายจะควบคุมให้มีคอเลสเตอรอลในร่างกาย 150-200 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร โดยการควบคุมกระบวนการสังเคราะห์ที่เกิดขึ้นในร่างกายเอง หากร่างกายได้รับคอเลสเตอรอลจากอาหารมาก ร่างกายก็จะสังเคราะห์คอเลสเตอรอลน้อยลง การควบคุมคอเลสเตอรอลมี 3 วิธีการหลัก ๆ ดังนี้

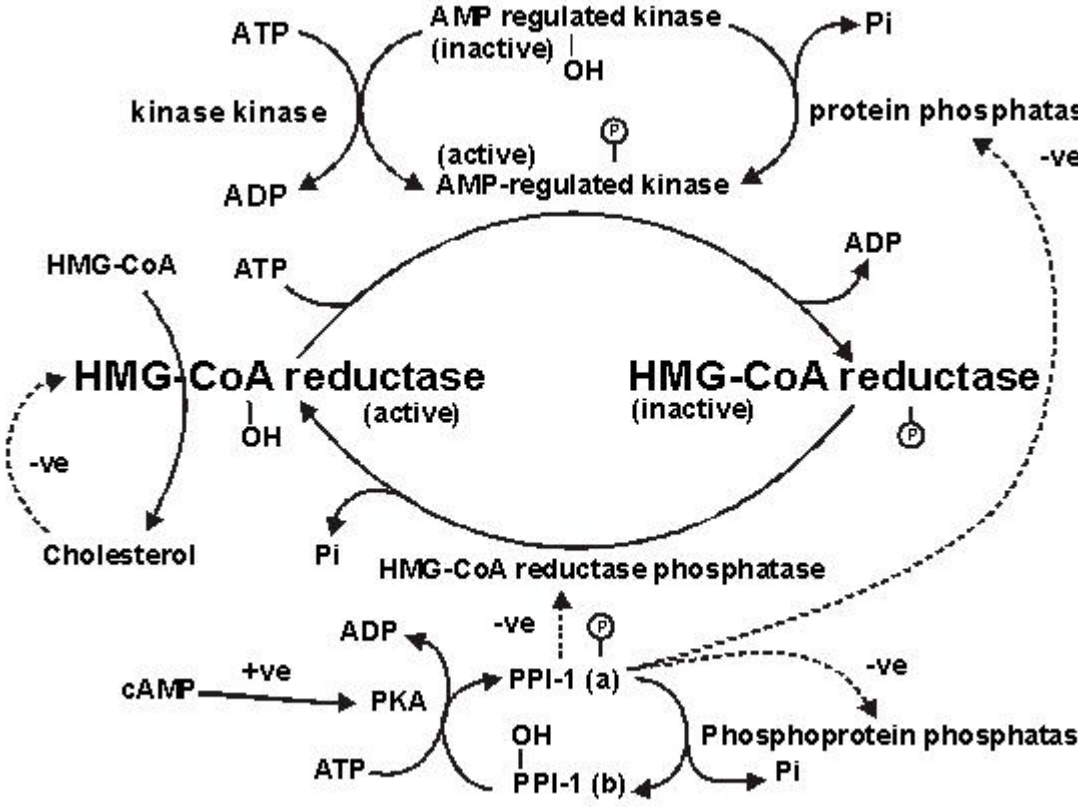
1. ควบคุมปริมาณและการทำงานของเอ็นไซม์ HMG-CoA reductase
2. ควบคุมปริมาณคอเลสเตอรอลอิสระในเซลที่มากเกินพอโดยกระบวนการ Acyl-CoA Cholesterol acytransferare (ACAT)
3. ควบคุมระดับคอเลสเตอรอลในพลาสมาโดยการสอดแทรกการทำงานของแอลดีแอลรีเซปเตอร์และการรับคอเลสเตอรอลจากเนื้อเยื่อกลับมาที่ตับของเอชดีแอล

การควบคุมการทำงานของเอ็นไซม์ HMG-CoA reductase เป็นวิธีการหลักที่ร่างกายใช้ในการควบคุมระดับการสังเคราะห์คอเลสเตอรอล เอ็นไซม์นี้ถูกควบคุมด้วยกลไก 3 อย่าง คือ ควบคุมการแสดงออกของยีน (gene expression), ควบคุมอัตราการเสื่อมของเอ็นไซม์, และควบคุมกระบวนการ phosphorylation-dephosphorylation (phosphorylation คือการนำอนุมูลฟอสเฟตจากกรดฟอสฟอริคเข้าไปในโมเลกุลของสารอินทรีย์) การควบคุม 2 อย่างแรกถูกกระตุ้นโดยคอเลสเตอรอลเอง คอเลสเตอรอลทำหน้าที่เหมือนกับเป็นสารยับยั้ง (inhibitor) การทำงานของเอ็นไซม์ HMG-CoA reductase ที่มีอยู่แล้วและมีอิทธิพลต่อการสร้าง HMG-CoA reductase ด้วย นอกจากนี้ เมื่อคอเลสเตอรอลมีมากเกิน จำนวนของ mRNA สำหรับสร้างเอ็นไซม์ HMG-CoA reductase ก็จะลดลง ซึ่งเป็นผลมาจากการลดการแสดงออกของยีน กลไกโดยละเอียดเกี่ยวกับการควบคุมคอเลสเตอรอลด้วยการควบคุมพฤติกรรมของยีนนี้ นักวิทยาศาสตร์ยังไม่เข้าใจ

การควบคุม HMG-CoA reductase โดยกระบวนการ phosphorylation และ dephosphorylation เป็นการเปลี่ยนรูปของเอ็นไซม์ให้อยู่ในรูปเฉื่อย (inactive) เมื่อเอ็นไซม์ถูกจับไว้ด้วยอนุมูลฟอสเฟตจากกระบวนการ phosphorylation แล้วจะทำงานได้น้อยลง HMG-CoA reductase เกิด phosphorylation โดยเอ็นไซม์ AMP-regulated protein kinase (AMPRK) และ AMPRK เองนั้นจะทำงานก็ต่อเมื่อถูกกระตุ้นด้วยกระบวนการ phosphorylation โดยมีเอ็นไซม์ kinase kinase เป็น catalyst

นอกจากนี้การทำงานของ HMG-CoA reductase ยังถูกควบคุมด้วย cAMP ถ้า cAMP เพิ่มขึ้นก็จะกระตุ้นให้เอ็นไซม์ cAMP-dependent protein kinase (PKA) ไปทำให้เกิด phosphorylation ขึ้นกับ

phosphoprotein phosphatase inhibitor-1 (PPI-1) ซึ่ง PPI-1 นี้สามารถยับยั้ง (inhibit) การทำงานของเอ็นไซม์ phosphatase ได้หลายตัวรวมทั้ง protein phosphatase 2C และ HMG-CoA reductase phosphatase ทั้งสองตัวนี้ทำหน้าที่ดึงฟอสเฟตออกจาก AMPRK และ HMG-CoA reductase ตามลำดับ AMPRK เมื่อจับกับฟอสเฟต (phosphorylated) แล้ว จะอยู่ในสถานะทำงานได้ (active) แต่ HMG-CoA reductase นั้นเมื่อจับกับฟอสเฟตจะอยู่ในสถานะเฉื่อย (inactive)



ภาพ แสดงการควบคุมการทำงานของ HMG-CoA reductase โดยวิธีเปลี่ยนพันธะให้มีการใช้อิเล็กตรอนร่วมกัน (covalent modification) โดยกระบวนการ phosphorylation และ dephosphorylation

หากมีการสร้าง cAMP น้อยลงจะทำให้มี phosphorylation น้อยลงด้วย แต่ dephosphorylation จะเพิ่มขึ้น ผลลัพธ์คือมี HMG-CoA reductase เพิ่มขึ้น

เนื่องจากระดับของ cAMP ในเซลควบคุมโดยฮอร์โมน จึงอาจกล่าวได้ว่าการสังเคราะห์คอเลสเตอรอลในร่างกายถูกควบคุมด้วยฮอร์โมน อินซูลิน (insulin) ทำให้ cAMP ลดลง ซึ่งจะทำให้มีการสังเคราะห์คอเลสเตอรอลมากขึ้น ในทางกลับกัน glucagons และ epinephrine ทำให้ cAMP เพิ่มขึ้นและยับยั้งการสังเคราะห์คอเลสเตอรอล

ในเมื่อมี อินซูลินเป็นตัวกระตุ้นและ glucagons เป็นตัวยับยั้ง จึงช่วยให้การทำงานของ HMG-CoA reductase มีเสถียรภาพ ฮอร์โมนทั้งสองนี้มีหน้าที่พื้นฐานคือคอยควบคุมปริมาณของพลังงานและจัดส่งพลังงานให้เซลทั่วร่างกาย

การควบคุม HMG-CoA reductase ในระยะยาวทำ (long-term regulation) ทำโดยควบคุมการสังเคราะห์และการสลาย (degradation) เอ็นไซม์ เมื่อระดับคอเลสเตอรอลสูง การแสดงออก (expression) ของยีนที่สร้าง HMG-CoA reductase จะลดลง ในทางกลับกัน ถ้าระดับคอเลสเตอรอลลดลง การแสดงออกของยีนก็จะเพิ่มมากขึ้น อินซูลินมีส่วนช่วยในการควบคุมคอเลสเตอรอลในระยะยาวเช่นกันโดยการเพิ่มระดับการสังเคราะห์ HMG-CoA reductase ปริมาณของ HMG-CoA ก็ถูกควบคุมโดยปริมาณของคอเลสเตอรอล เมื่อปริมาณของคอเลสเตอรอลมีมากเกิน การสลาย HMG-CoA reductase ก็จะมากขึ้น

การกำจัดคอเลสเตอรอล

เอชดีแอล (HDLs – High Density Lipoproteins) เป็นไลโปโปรตีนที่มีบทบาทสำคัญในการกำจัดคอเลสเตอรอล บางคนเรียกเอชดีแอลไลโปโปรตีนว่าเป็น “ไขมันดี”

เอชดีแอลถูกสร้างขึ้นข้างนอกเซลโดยการรวมตัวกันของโปรตีนตัวหนึ่งที่ไม่มีไขมันชื่ออะโปเอไอ (apo-AI) กับฟอสโฟไลปิด (phospholipids) แล้วถูกคัดหลั่งออกโดยตับและบางส่วนของลำไส้เล็กออกมาเป็นเอชดีแอลซึ่งเป็นอนุภาคที่มีโปรตีนสูงรูปร่างคล้ายจานกลม เอชดีแอลที่เกิดใหม่นี้ยังไม่มีทั้งคอเลสเตอรอลและคอเลสเตอรอลเอสเตอร์จับอยู่

เมื่อเอชดีแอลผ่านเนื้อเยื่อต่าง ๆ ก็จะดึงเอาคอเลสเตอรอลที่อยู่ตามผนังเซลออกมาเก็บไว้กับตัว รูปร่างก็จะปลี่ยนจากจานเป็นทรงกลม ที่เอชดีแอลมีเอ็นไซม์ชื่อ LCAT ทำหน้าที่เปลี่ยนคอเลสเตอรอลให้เป็นคอเลสเตอริลเอ็สเตอร์ (cholesteryl ester) ปฏิกิริยานี้ไม่สมดุลจึงทำให้เกิดคอเลสเตอรอลอิสระออกมาด้วย จากนั้นโปรตีนที่ทำหน้าที่ขนส่งคอเลสเตอริลเอ็สเตอร์โดยเฉพาะชื่อ apo-D ซึ่งมีอยู่ในเอ็ชดีแอลจะทำหน้าที่ส่งคอเลสเตอริลเอ็สเตอร์ให้กับ chylomicron, VLDL, และ LDL ทั้งหมดนี้จะถูกส่งกลับไปที่ตับตามทางเดินของแอลดีแอล ตับจะใช้คอเลสเตอรอลที่เดินทางกลับมานี้ในการสร้างน้ำดี ส่วนที่เหลือจากการสร้างน้ำดีจะถูกขับถ่ายออกทางอุจาระ ซึ่งเป็นจุดสิ้นสุดของคอเลสเตอรอลในร่างกาย

โดยธรรมชาติผู้หญิงมีเอ็ชดีแอลสูงกว่าผู้ชาย มีแนวโน้มว่าฮอร์โมนเพศ estrogen จะเป็นตัวช่วยให้มีเอ็ชดีแอลสูงขึ้น ซึ่งอาจจะเป็นเหตุผลหนึ่งที่ช่วยอธิบายว่าทำไมผู้หญิงวัยก่อนหมดประจำเดือนจึงค่อนข้างปลอดภัยจากโรคหัวใจ

สาเหตุที่ทำให้คอเลสเตอรอลสูง

ดังได้กล่าวมาแล้วว่าตับทำหน้าที่รักษาระดับคอเลสเตอรอลในร่างกาย แต่ในความเป็นจริงระดับคอเลสเตอรอลเพิ่มขึ้นได้ ซึ่งแสดงว่าเกิดกระบวนการอย่างอื่นเข้าแทรกแซงการทำงานของตับ

มีปัจจัยหลายประการที่เป็นเหตุให้คอเลสเตอรอลในเลือดเพิ่มปริมาณมากขึ้น ประการสำคัญที่เป็นสาเหตุหลักจริง ๆ คือการรับประทานอาหารที่มีคอเลสเตอรอลและกรดไขมันอิ่มตัวสูง, น้ำตาล, อัลกอฮอล์, สูบบุหรี่, อ้วน, และขาดการออกกำลังกาย นอกจากนี้โรคเบาหวาน ความดันโลหิตสูง และกรรมพันธุ์ก็อาจเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้คอเลสเตอรอลในเลือดสูงได้

การที่น้ำตาลในอาหารทำให้คอเลสเตอรอลสูงนั้นเนื่องจากเวลาย่อยน้ำตาลจะมีอินซูลินในเลือดสูง ดังได้กล่าวแล้วว่าเมื่ออินซูลินสูงจะทำให้ cAMP ลดลง ซึ่งจะทำให้มีการสังเคราะห์คอเลสเตอรอลมากขึ้น คำว่าน้ำตาลไม่ได้หมายความถึงน้ำตาลทราย (sucrose) ที่ใช้ปรุงอาหารกันทั่วไปเท่านั้น แต่รวมกลูโคส (glucose) และฟรัคโตส (fructose) ด้วย ฟรัคโตสใช้อินซูลินมากกว่ากลูโคส ร่างกายสามารถสร้างกรดไขมันและคอเลสเตอรอลจากฟรัคโตสได้เร็วกว่ากลูโคสถึง 24 เท่า

ในผลไม้มีฟรัคโตสมาก หากรับประทานแต่ผลไม้เองร่างกายจะได้ฟรัคโตสร่วมกับกรดในผลไม้ซึ่งโดยปกติจะให้พลังงานมากกว่าผลิตคอเลสเตอรอล แต่เมื่อร่างกายได้รับฟรัคโตสร่วมกับแป้ง จะเสริมให้ระดับขึ้นอินซูลินสูงมาก ฟรัคโตสจะทำให้ร่างกายเปลี่ยนแป้งเป็นกลูโคสได้เร็วขึ้นแล้วเปลี่ยนไปเป็นไขมันและคอเลสเตอรอล

หากรับประทานกลูโคสและฟรัคโตสในอัตราส่วนเท่ากัน จะเพิ่มระดับอินซูลินได้มากที่สุด กรณีนี้จะเกิดขึ้นได้คือเมื่อรับประทานน้ำตาลพวกไดแซคชาไรด์เช่นน้ำตาลทราย (sucrose) ผลกระทบนี้เรียกว่า disaccharide effect การทดลองกับลิงพบว่าลิงที่กินน้ำตาลทรายจะมีไขมันในผนังเส้นเลือดสูงกว่าลิงที่กินกลูโคส

การรับประทานผลไม้หลังอาหารแป้งอาจไม่ใช่ความคิดที่ดี

คนที่มีระดับน้ำตาลในเลือดสูงกว่าปกติเป็นประจำคือคนที่เป็นโรคเบาหวาน ซึ่งเป็นผลมาจากการที่ร่างกายสร้างฮอร์โมนอินสุลินลดลง หรือร่างกายตอบสนองต่อฤทธิ์ของฮอร์โมนอินสุลินลดลง ผู้ป่วยเบาหวานมักจะพบความผิดปกติของระดับไตรกลีเซอไรด์ที่สูงขึ้นและระดับเอชดีแอลคอเลสเตอรอลที่ลดลง ส่วนระดับแอลดีแอลคอเลสเตอรอลมักจะไม่แตกต่างจากคนที่ไม่เป็นเบาหวาน แต่โรคแทรกซ้อนของโรคเบาหวานหรือโรคเบาหวานลงไตมีผลทำให้ระดับแอลดีแอล คอเลสเตอรอลในเลือดสูงขึ้นได้

คอเลสเตอรอลกับการแพทย์

ค่าคอเลสเตอรอลที่ตรวจวัดได้เป็นผลรวมของคอเลสเตอรอลที่ได้มาจากแอลดีแอลคอเลสเตอรอล, เอชดีแอล คอเลสเตอรอล และวีแอลดีแอลคอเลสเตอรอล (คือ ค่าไตรกลีเซอไรด์ หารด้วย 5) เขียนเป็นสมการได้ดังนี้

คอเลสเตอรอล = แอลดีแอลคอเลสเตอรอล + เอชดีแอลคอเลสเตอรอล + วีแอลดีแอลคอเลสเตอรอล

ในคนที่มีระดับไขมันในเลือดปกติร้อยละ 70 ของคอเลสเตอรอลที่วัดได้มาจากแอลดีแอลและ ร้อยละ 17 มาจากเอช ดีแอล ดังนั้นส่วนใหญ่ของผู้ที่มีระดับคอเลสเตอรอลสูงจะเกิดจากการที่มีแอลดีแอลคอเลสเตอรอลสูง อย่างไรก็ตามผู้ที่มีระดับเอชดีแอลคอเลสเตอรอลสูงมากก็สามารถทำให้ระดับคอเลสเตอรอลรวมสูงได้เช่นกัน

หากต้องการหาค่าแอลดีแอลคอเลสเตอรอล ก็คำนวณได้ดังนี้

แอลดีแอลคอเลสเตอรอล = คอเลสเตอรอลรวม - เอชดีแอลคอเลสเตอรอล - ค่าไตรกลีเซอไรด์/5

วิธีดูว่าใครมีคอเลสเตอรอลสูง ทางการแพทย์จะเทียบกับค่าระดับแอลดีแอลคอเลสเตอรอล ที่พึงปรารถนาซึ่งค่าดังกล่าวขึ้นกับว่าเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ หรือเป็นโรคเบาหวาน หรือไม่ ถ้ายังไม่เป็นโรคดังกล่าว ปัจจัยเสี่ยงที่ต้องค่านึงในการจัดระดับแอลดีแอลคอเลสเตอรอลที่พึงปรารถนามีอยู่ 5 ประการ คือ

1. อายุ : ชายเกิน 45 ปี, หญิงเกิน 55 ปี
2. มีประวัติคนในครอบครัวป่วยเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ ก่อนวัยอันควร(ชายก่อนอายุ 55 ปี, หญิงก่อนอายุ 65 ปี)
3. เป็นความดันโลหิตสูง
4. สูบบุหรี่
5. ค่าเอชดีแอลคอเลสเตอรอล น้อยกว่า 40 มก./ดล.

ตารางแสดงค่าปัจจัยเสี่ยงจากคอเลสเตอรอลและไตรกลีเซอไรด์

ชื่อ	ค่าของแอลดีแอล
แอลดีแอล	
เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ หรือเป็นโรคเบาหวาน	ควรน้อยกว่า 100 มก./ดล.
ไม่เป็นหลอดเลือดโรคหัวใจและโรคเบาหวาน แต่มีปัจจัยเสี่ยงตั้งแต่ 2 ข้อขึ้นไป	ควรน้อยกว่า 130 มก./ดล.
ไม่เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจและโรคเบาหวานและมีปัจจัยเสี่ยงน้อยกว่า 2 ข้อ	ควรน้อยกว่า 160 มก./ดล.
ไตรกลีเซอไรด์	ควรน้อยกว่า 150 มก./ดล.
เอชดีแอล	ควรมากกว่า 40 มก./ดล.

การเลือกรับประทานอาหาร

ประมาณว่าพลังงานที่เราได้จากอาหารนั้นมาจากไขมันประมาณร้อยละ 37 จึงมีผู้แนะนำว่าเราควรลดพลังงานจากไขมันลงร้อยละ 30 คิดโดยประมาณเป็นลดจากกรดไขมันอิ่มตัวร้อยละ 10 และกรดไขมันไม่อิ่มตัวประเภท polyunsaturated และ monounsaturated อย่างละร้อยละ 10 ทั้งนี้ยังมีความจำเป็นต้องรับประทานอาหารที่มีคอเลสเตอรอลอยู่โดยเฉลี่ยประมาณ 300 มิลลิกรัมต่อวัน

อาหารที่มาจากสัตว์มีคอเลสเตอรอลและกรดไขมันอิ่มตัวสูง ไขมันพืชไม่มีคอเลสเตอรอล มีกรดไขมันอิ่มตัวน้อย และมีกรดไขมันไม่อิ่มตัวมาก แต่น้ำมันปาล์มและน้ำมันมะพร้าวนั้น แม้ว่าจะไม่มีคอเลสเตอรอล แต่ก็มีกรดไขมันอิ่มตัวสูง

อาหารที่มีน้ำตาลและไขมันทำให้น้ำตาลในเลือดสูงกว่าอาหารที่มีคอเลสเตอรอลโดยตรง

การลดปริมาณคอเลสเตอรอลในเลือดจะช่วยลดความเสี่ยงการเกิดโรคหัวใจล้มเหลวและเส้นเลือดอุดตันในสมอง (stroke) ด้วย แนวทางในการลดคอเลสเตอรอลมี 3 วิธี ดังนี้

1. รับประทานอาหารที่มีไขมันหรือกรดไขมันอิ่มตัว และคอเลสเตอรอลต่ำ
2. ออกกำลังกายเป็นประจำ
3. รักษาน้ำหนัก หากน้ำหนักมากไปก็ลดน้ำหนักลง

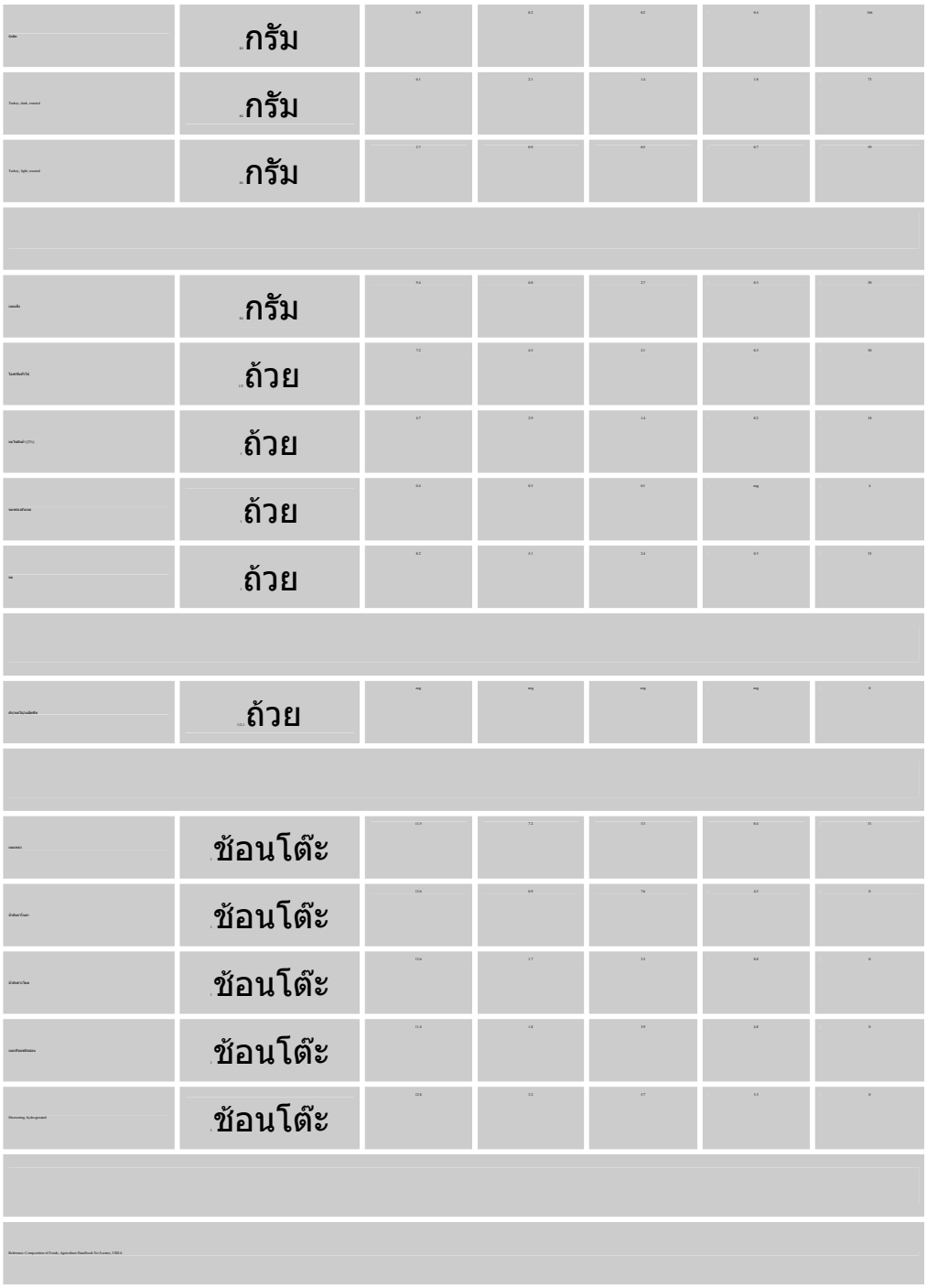
การเลือกอาหารมีข้อคิดดังนี้

- คอเลสเตอรอลมีในอาหารที่มาจากสัตว์เท่านั้น
- กรดไขมันอิ่มตัวมีในไขมันสัตว์ น้ำมันมะพร้าว และน้ำมันปาล์ม
- ผัก ผลไม้ ธัญชาติ และแป้ง ไม่มีคอเลสเตอรอล มีไขมันน้อยหรือไม่มีเลย
- น้ำมันพืชจาก ข้าวโพด เมล็ดทานตะวัน ถั่วเหลือง คาโนลา และมะกอกมีกรดไขมันไม่อิ่มตัวทั้ง mono- และ polyunsaturated

ข้อคิดในการลดการบริโภคคอเลสเตอรอลและไขมันประกอบด้วย

- รับประทานเนื้อปริมาณปานกลาง โดยเลือกเนื้อที่ไม่ติดมัน
- แร่ส่วนที่เป็นไขมันออกจากเนื้อก่อนนำไปปรุง หรือเทน้ำมันที่ได้จากการปรุงทิ้งไป
- แร่หนังไก่ออก นำเฉพาะเนื้อไก่ไปปรุงรับประทาน
- เลือกวิธีปรุงอาหารอย่างอื่นแทนที่จะทอด เช่น ปิ้ง ย่าง ต้ม นึ่ง หรือคั่วน้ำมัน
- รับประทานผลิตภัณฑ์เนื้อประเภท ซอสเซส เบคอน หรืออื่น ๆ ให้น้อยลง
- เลือกรับประทานผัก ผลไม้ ธัญญาหาร
- เลือกรับประทานผลิตภัณฑ์นมประเภท นมพร่องมันเนย เนยแข็ง โยเกิร์ต
- รับประทานไข่แดงไม่เกิน 4 ฟองต่อสัปดาห์ ส่วนไข่ขาวยังรับประทานได้ตามปกติ
- เลือกซื้ออาหารอ่านฉลากอาหารเพื่อดูปริมาณไขมันในอาหารนั้น
- ฯลฯ

Dประเภทอาหาร	ขนาดรับประทาน					
เนื้อวัวไม่ติดมัน						
	กรัม					
	กรัม					
	กรัม					
	กรัม					
	กรัม					



ออกซิไดซ์คอเลสเตอรอล

ออกซิไดซ์คอเลสเตอรอลถูกค้นพบโดยบังเอิญโดยนายแพทย์ ซี บี เทเลอร์ (C. B. Taylor) และคณะ เขาพบว่าเมื่อนำคอเลสเตอรอลที่เก็บไว้มาใช้ในการทดลอง ผลการศึกษาที่ออกมาใหม่จะคลาดเคลื่อนไปจากผลการทดลองในครั้งก่อน ๆ จึงได้หาสาเหตุและพบว่าคอเลสเตอรอลที่เก็บไว้เกิดเป็น ออกซิไดซ์คอเลสเตอรอล (oxidized cholesterol) จากนั้นได้นำออกซิไดซ์คอเลสเตอรอลมาศึกษา

จากการทดลองฉีดออกซิไดซ์คอเลสเตอรอลเข้าไปในกระต่าย พบว่าเพียงห้าชั่วโมงกล้ามเนื้อเรียบในหลอดเลือดแดงของกระต่ายก็เริ่มเสื่อม เมื่อนำไปตรวจดูด้วยกล้องจุลทรรศน์ก็ยืนยันได้ว่ามีการเปลี่ยนแปลงเกิดขึ้นจริง สรุปได้ว่าออกซิไดซ์คอเลสเตอรอลเป็นตัวทำลายกล้ามเนื้อและเป็นเหตุให้ผนังหลอดเลือดเสื่อม

คณะวิจัยยังได้ทดลองต่อไปโดยการนำคอเลสเตอรอลใหม่และออกซิไดซ์คอเลสเตอรอลมาหยดลงบนกระจก วางแผ่นวุ้นทับลง แล้วนำเซลกล้ามเนื้อเรียบที่ยังสดวางทับลงไปอีกชั้นหนึ่ง พบว่าเซลกล้ามเนื้อเคลื่อนเข้าหาคอเลสเตอรอลทั้งสองเพื่อทำลาย เมื่อเวลาผ่านไปพบว่าเซลกล้ามเนื้อที่เคลื่อนเข้าหาออกซิไดซ์คอเลสเตอรอลกลับถูกทำลายในขณะที่เซลกล้ามเนื้อที่วางบนคอเลสเตอรอลสดไม่มีปัญหา

การศึกษาต่อมาพบว่า คอเลสเตอรอลในอาหารและอาหารสำเร็จรูปหลายชนิดเกิดการออกซิเดชันได้ ยิ่งทิ้งอาหารเหล่านั้นไว้นาน โมเลกุลของคอเลสเตอรอลก็จะถูกออกซิไดซ์มากขึ้นเรื่อย ๆ นอกจากนี้ออกซิไดซ์คอเลสเตอรอลยังพบได้ในอาหารหลายชนิด เช่น น้ำมันหมู เนยแข็ง แป้งแพนเค้กผสมเสร็จ ไข่ผง และแป้งคัสตาดผสมเสร็จเป็นต้น

เพื่อหลีกเลี่ยงออกซิไดซ์คอเลสเตอรอลจึงควรรับประทานอาหารสดใหม่และใช้น้ำมันใหม่ในการปรุงอาหารเสมอ

ลดคอเลสเตอรอลดีหรือไม่

จากการวิจัยที่พบว่าผู้เสียชีวิตด้วยโรคหัวใจมักมีระดับคอเลสเตอรอลในเลือดสูงและมีการสะสมไขมันในเส้นเลือดบริเวณกล้ามเนื้อหัวใจ จึงมีการรณรงค์ให้รับประทานอาหารที่มีคอเลสเตอรอลต่ำอย่างต่อเนื่อง แต่การศึกษาในระยะ 10 ปีหลังที่ผ่านมานี้ให้ผลขัดแย้งกัน ในปี ค.ศ. 1990 วารสาร British Medical Journal ตีพิมพ์ผลการวิเคราะห์การสำรวจ 6 ครั้ง ที่สำรวจผู้เสียชีวิตหลายสิบคนจากการเฝ้าติดตามคนจำนวนหลายพันเป็นเวลาหลายปี พบว่าผู้ที่ควบคุมระดับคอเลสเตอรอลด้วยยาและอาหารคอเลสเตอรอลต่ำนั้น ได้รับความสำเร็จน้อย คือมีผู้ที่คอเลสเตอรอลลดต่ำลงสำเร็จเพียงร้อยละ 10 อัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจลดลงเพียงร้อยละ 14 ที่สำคัญคือจำนวนผู้เสียชีวิตในกลุ่มที่ควบคุมระดับคอเลสเตอรอลมีมากกว่ากลุ่มเปรียบเทียบ สาเหตุของการเสียชีวิตนั้นไม่ใช่มาจากการป่วยด้วยโรคมะเร็งเพียงอย่างเดียว ร้อยละ 67 ของผู้เสียชีวิตมีสาเหตุมาจากความรุนแรง เช่น อุบัติเหตุ ฆาตกรรม และฆ่าตัวตาย

นักวิทยาศาสตร์หาความกระจ่างในเรื่องนี้โดยทดลองกับลิง พบว่าลิงที่ให้อาหารคอเลสเตอรอลและไขมันอิ่มตัวต่ำมีความก้าวร้าวมากขึ้น จากนั้นได้ศึกษาจากกลุ่มอาชญากรต่าง ๆ พบว่าอาชญากรโดยเฉลี่ยมีระดับคอเลสเตอรอลต่ำ ทำให้น่าเชื่อว่าผู้ที่มีระดับคอเลสเตอรอลต่ำอาจะมีบุคลิกไปในทางก้าวร้าว ชอบความรุนแรง ควบคุมตนเองได้จำกัด มีแนวโน้มที่จะเป็นฆาตกร หรือฆ่าตัวตาย

การศึกษาทางการแพทย์ต่อมาก็ชี้ว่า ครึ่งหนึ่งของผู้เสียชีวิตด้วยโรคหัวใจล้มเหลวไม่มีปัจจัยเสี่ยงใด ๆ จากโรคเกี่ยวเนื่องเลย คือไม่มีสิ่งสัมพันธ์กับ อาการคอเลสเตอรอลสูง ความดันสูง เบาหวาน อ้วน หรือสูบบุหรี่

ผลสรุปยิ่งชัดเจนมากขึ้นเมื่อมีการศึกษาในออสเตรเลียโดยการสำรวจนักธุรกิจในเฮลซิงกิจำนวน 1,222 คน ทั้งหมดเป็นผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยแล้วว่ามีความเสี่ยงสูงที่จะมีอาการหัวใจล้มเหลวภายใน 15 ปี ในจำนวนนี้ ครึ่งหนึ่งได้รับการควบคุมคอเลสเตอรอลด้วยอาหารและยาอย่างเข้มงวด ที่เหลือได้รับการควบคุมแต่เพียงบางส่วน เมื่อ 15 ปีผ่านไปพบว่ากลุ่มที่ควบคุมคอเลสเตอรอลต่ำอย่างเข้มงวดเสียชีวิต 64 ราย ในจำนวนนี้เสียชีวิตด้วยโรคหัวใจ 34 ราย กลุ่มที่ควบคุมแต่เพียงบางส่วนมีอัตราการเสียชีวิตเพียงครึ่งหนึ่งของกลุ่มแรก และในจำนวนนี้เสียชีวิตด้วยโรคหัวใจเพียง 14 ราย

มูลนิธิโรคหัวใจอังกฤษ (British Heart Foundation) ยอมรับว่า คำแนะนำในปัจจุบันที่ให้ลดปริมาณคอเลสเตอรอลนั้น ไม่ได้มาจากงานวิจัยที่สมบูรณ์แบบ

แหล่งข้อมูล

1. พญ. เอเธิล อาร์ เนลสัน, นพ.กิตติพร ตันตระรุ่งโรจน์ “นิวสตาร์ท รักษาสุขภาพแบบครบวงจร”, พิมพ์ครั้งที่ 1, สำนักพิมพ์เอเวอร์กรีนบุ๊ค, 2545, หน้า 32-34
2. http://aci.mta.ca/Courses/Biochemistry/BC4511B-Lipid/Corey/HMG.htm
3. http://web.indstate.edu/thcme/mwking/cholesterol.html
4. http://www.thailabonline.com/lab-cholesterol.htm
5. http://www.mrbean.net.au/~wlast/cholesterol.html
6. http://www.ianr.unl.edu/pubs/foods/nf63.htm