



วารสาร ไทยกายิยนิพนธ์

ปีที่ 3 ฉบับที่ 2 เดือนกุมภาพันธ์ 2549 (หน้า 1-13)

บทความพิเศษวิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ (on-line)



บทบาทของสารยับยั้งโคเลสเตอรอลเอสเทอร์ทรานสเฟอร์โปรตีน ต่อระดับ HDL

(Roles of Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibitor on HDL Level)

ภก.อ.ดร.ต่อศักดิ์ อินทรไพโรจน์* ภญ.อ.ดร.ปัทมวรรณ เผือกผ่อง**

*ภาควิชาชีวเภสัชศาสตร์ **ภาควิชาเภสัชวิทยาและพิษวิทยา

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ นครปฐม 73000

รหัส 1-000-SPU-000-0602-01

จำนวน 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง : 1 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2549

วันที่หมดอายุ : 1 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2551

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่อให้เข้าใจในกระบวนการเมตาบอลิซึมของไลโปโปรตีนในร่างกาย และการกำจัดโคเลสเตอรอลออกจากร่างกายโดยกระบวนการ reverse cholesterol transport
2. เพื่อให้เข้าใจบทบาทของ high density lipoprotein (HDL) และกลไกในการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดของ HDL
3. เพื่อให้มีความเข้าใจถึงการทำงานของ cholesteryl ester transfer protein (CETP) และบทบาทของ CETP inhibitor ที่มีต่อระดับ HDL

บทคัดย่อ

cholesteryl ester transfer protein (CETP) ทำหน้าที่ขนส่งโคเลสเตอรอลที่อยู่ในรูปของโคเลสเตอรอลเอสเทอร์ (cholesteryl ester) จาก high density lipoprotein (HDL) ไปสู่ไลโปโปรตีนที่มี apolipoprotein B (apoB) เป็นองค์ประกอบ เช่น very low-density lipoprotein (VLDL), intermediate-density lipoprotein (IDL) และ low-density lipoprotein (LDL) โดยแลกเปลี่ยนกับไตรกลีเซอไรด์ (triglyceride) เนื่องจากการเพิ่มขึ้นของระดับ HDL มีความสำคัญต่อการลดอัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด จึงได้มีความพยายามค้นหาตัวยาที่สามารถเพิ่มระดับ HDL เพื่อ

ใช้ในการลดความเสี่ยงของการเกิดโรคดังกล่าว จากการค้นพบว่าผู้ที่มีภาวะพร่อง CETP จะมีระดับของ HDL สูงขึ้น และมีระดับ LDL ต่ำลง จึงนำไปสู่การค้นคว้าวิจัยค้นหา CTEP inhibitor มาตลอดระยะเวลาเกินกว่า 15 ปี และได้สารต่างๆ ออกมาจำนวนหนึ่งซึ่งมีคุณสมบัติในการยับยั้งการทำงานของ CETP และในขณะนี้สารที่เข้าสู่การศึกษาในระยะ clinical trial คือ JTT-705 และ torcetrapib และมีรายงานล่าสุดแสดงถึงประสิทธิภาพของ torcetrapib ในการลด LDL ได้มากถึง 42% และเพิ่มระดับของ HDL ได้มากกว่า 2 เท่า ยาในกลุ่ม CETP inhibitor จึงมีความน่าสนใจเป็นอย่างยิ่งในการนำไปใช้เพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดความผิดปกติของระบบหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยที่มีระดับของ HDL ต่ำกว่าเกณฑ์มาตรฐาน

คำสำคัญ: CETP inhibitor, torcetrapib, JTT-705, HDL, atherosclerosis

บทนำ

กระบวนการเมตาบอลิซึมของไลโปโปรตีน (lipoprotein) นั้นมีความซับซ้อน และมักพบความผิดปกติเกิดขึ้นได้เสมอ นอกเหนือจากความผิดปกติของระดับไลโปโปรตีนที่พบในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของเมตาบอลิซึมของไลโปโปรตีนโดยตรงหรือในผู้ป่วยที่มีระดับไขมันในเลือดสูง (hyperlipidemia) แล้ว เมตาบอลิซึมของ lipoprotein ยังมีความเกี่ยวข้องกับความผิดปกติของร่างกายในระบบอื่น โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ระบบหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular system) ทำให้มีการค้นคว้าวิจัยเกี่ยวกับเมตาบอลิซึมของไลโปโปรตีนและยาที่เกี่ยวข้องเรื่อยมา โดยเป็นที่ยอมรับกันว่า อัตราส่วนของ high density lipoprotein (HDL) ต่อ low density lipoprotein (LDL) ที่ลดลงนั้น มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงของการเกิดความผิดปกติของหัวใจและหลอดเลือด และการที่มีระดับของ HDL ในกระแสเลือดต่ำเป็นปัจจัยสำคัญที่บ่งบอกถึงความเสี่ยงดังกล่าว ทำให้ปัจจุบันมีการพัฒนายาต่างๆ โดยมีจุดมุ่งหมายในการเพิ่มระดับของ HDL

ไลโปโปรตีน (Lipoprotein)

ไลโปโปรตีนที่พบในกระแสเลือดหมายถึงสารประกอบเชิงซ้อนที่มีไขมัน (lipid) และโปรตีนที่เรียกว่าอะโปไลโปโปรตีน (apolipoprotein) เป็นองค์ประกอบ สำหรับไลโปโปรตีนแต่ละชนิดจะมีความหนาแน่นและขนาดที่แตกต่างกัน ขึ้นอยู่กับปริมาณของไขมันและโปรตีนที่เป็นองค์ประกอบ โดยสรุปคือ ไคโลไมครอน (chylomicron) มีขนาดใหญ่ที่สุด แต่มีความหนาแน่นน้อยที่สุด very low density lipoprotein (VLDL) และ low density lipoprotein (LDL) เป็นไลโปโปรตีนที่มีความหนาแน่นมากขึ้น ส่วน high density lipoprotein (HDL) เป็นไลโปโปรตีนที่มีความหนาแน่นมากที่สุด¹ โดยทั่วไป VLDL มีสัดส่วนของไตรกลีเซอไรด์มากที่สุด และ HDL มีไตรกลีเซอไรด์ต่ำที่สุด

ชนิดของ HDL (HDL subpopulations)

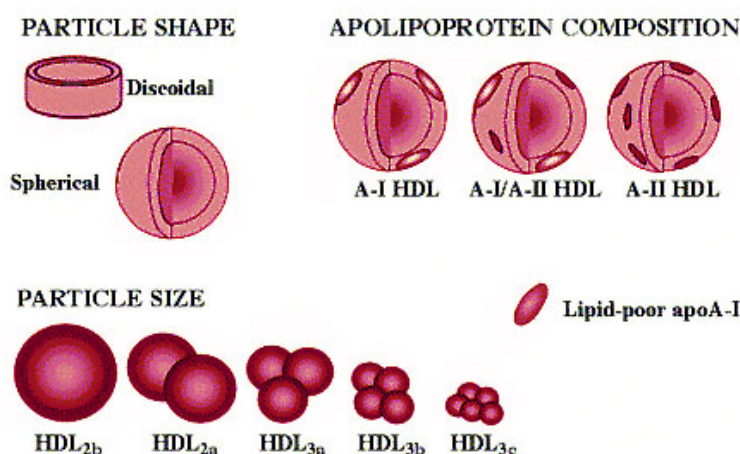
HDL ในกระแสเลือดสามารถจำแนกเป็นกลุ่มได้หลายวิธีเช่น ตามลักษณะรูปร่าง ขนาด ความหนาแน่น ส่วนประกอบหรือประจุที่พื้นผิว โดยถ้าจำแนกตามความหนาแน่น สามารถแบ่ง HDL ได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ คือ HDL₂ (1.063-1.125 g/ml) และ HDL₃ (1.125-1.21 g/ml) นอกจากนี้ยังสามารถพบ HDL ที่มีความหนาแน่นสูงอีกกลุ่มหนึ่งซึ่งพบเป็นจำนวนน้อยคือ VHDL (1.21-1.25 g/ml)²

หากจำแนก HDL ตามขนาด (particle size) สามารถจำแนกออกได้เป็น 5 กลุ่ม ได้แก่ HDL_{2b}, HDL_{2a}, HDL_{3a}, HDL_{3b} และ HDL_{3c} โดยมีขนาด 10.6, 9.2, 8.4, 8.0 และ 7.6 nm ตามลำดับ³ แต่โดยทั่วไปมักกล่าวแยกอย่างคร่าวๆ เป็น HDL₂ และ HDL₃ เท่านั้น

ถ้าจำแนก HDL โดยอาศัยความแตกต่างทางด้านองค์ประกอบ ซึ่งองค์ประกอบที่สำคัญและมีบทบาทต่อการทำหน้าที่ของไลโปโปรตีนคือ apolipoprotein สามารถจำแนกได้เป็น A-I HDLs ซึ่งมีเฉพาะอะโปไลโปโปรตีนชนิด A-I (apoA-I) ส่วน A-II/A-III HDLs มีทั้งอะโปไลโปโปรตีนชนิด A-I และ A-II (apoA-II) และ A-III HDLs ซึ่งมีเฉพาะ อะโปไลโปโปรตีน A-III⁴ นอกจาก apoA-I และ apoA-II ยังมีการศึกษาเกี่ยวกับ apoA-IV ที่มีความเกี่ยวข้องกับ HDL เช่นกัน โดย apoA-IV จะแยกตัวออกจาก HDL ได้ง่ายเมื่อผ่านการหมุนเหวี่ยงด้วยความเร็วสูง (ultracentrifugation) และมีบทบาทที่สำคัญในการป้องกันการเกิด atherosclerosis ด้วย⁵

ถ้าจำแนก HDL โดยอาศัยความแตกต่างของการเคลื่อนที่โดยวิธีอิเล็กโตรโฟรีซิส (electrophoresis) ซึ่งเกี่ยวข้องกับประจุที่พื้นผิวและขนาดของอนุภาค สามารถจำแนกได้ 3 กลุ่ม คือ 1) alpha HDL จำแนกย่อยได้เป็น α_1 -HDL, α_2 -HDL และ α_3 -HDL 2) pre-beta HDL จำแนกย่อยได้เป็น pre- β_1 -HDL และ pre- β_2 -HDL และ 3) Gamma HDL⁶⁻⁹

ลักษณะของ HDL ชนิดต่างๆ แสดงไว้ในรูปที่ 1



รูปที่ 1 ลักษณะและขนาดของ HDL แบบต่างๆ (ดัดแปลงจากวารสาร Atherosclerosis)¹⁰

การศึกษาผลของ HDL ชนิดต่างๆ ต่อการเกิดภาวะการแข็งตัวของหลอดเลือด พบว่าโดยทั่วไป A-I HDL สามารถป้องกันภาวะดังกล่าวได้ดีกว่า A-I/A-II HDL หรือ A-II HDL⁵ และ HDL ที่มีขนาดโมเลกุลใหญ่ สามารถป้องกันการแข็งตัวของหลอดเลือดได้ดีกว่า HDL ที่มีขนาดเล็ก หรืออาจกล่าวได้อีกนัยหนึ่งว่า HDL₂ มีผลดีต่อหลอดเลือดมากกว่า HDL₃ นอกจากนี้ยังมีรายงานว่า lipid poor HDL เช่น pre- β -HDL สามารถป้องกันการเกิดภาวะการแข็งตัวของหลอดเลือดได้ดี โดยเฉพาะอย่างยิ่งในการชักนำเอาโคเลสเตอรอลออกจากเซลล์ (cholesterol efflux)¹¹

Reverse Cholesterol Transport

Reverse Cholesterol Transport (RCT)^{11, 12} เป็นวิธีการขนส่งโคเลสเตอรอลจากเซลล์และเนื้อเยื่อต่างๆ ของร่างกายไปยังเซลล์ตับเพื่อกำจัดโคเลสเตอรอลออกจากระบบ โดยขับออกทางน้ำดี องค์ประกอบที่สำคัญและมีบทบาทอย่างมากใน RCT คือ HDL

เนื่องจาก HDL สามารถแบ่งย่อยได้หลายชนิดซึ่งแต่ละชนิดอาจมีบทบาทแตกต่างกัน อย่างไรก็ตามกระบวนการ RCT นั้นต้องอาศัยการทำงานของ HDL ชนิดต่างๆ ร่วมกับเอนไซม์และโปรตีนอื่นๆ อีกหลายชนิด กระบวนการ RCT เริ่มต้นจากการสังเคราะห์ pre- β ₁-HDL จากตับและลำไส้ โดยถือได้ว่าเป็น precursor ของ HDL pre- β ₁-HDL มีลิวติปริมาณเล็กน้อยเป็นองค์ประกอบ จะทำหน้าที่รับโคเลสเตอรอลเป็นอันดับแรก ซึ่งโคเลสเตอรอลเหล่านี้อาจเกิดจากผลของการทำงานของโปรตีน ATP-binding cassette A1 (ABCA1) ในการทำให้เกิดการเคลื่อนย้ายโคเลสเตอรอลออกจากเนื้อเยื่อต่างๆ (cholesterol efflux) หรืออาจเกิดจากกระบวนการแพร่ออกจากเซลล์ หลังจากมีการสะสมโคเลสเตอรอลจนมีขนาดใหญ่ขึ้นอยู่ในรูป pre- β ₂-HDL ซึ่งมีรูปร่างแบนคล้ายจาน (discoid) จะมีกระบวนการ esterification ของโคเลสเตอรอล ใน pre- β ₂-HDL ทำให้โคเลสเตอรอลอยู่ในรูปของโคเลสเตอรอลเอสเทอร์ (cholesteryl ester, CE) โดยการทำงานของเอนไซม์ lecithin:cholesterol acyltransferase (LCAT) ทำให้มีการเปลี่ยนรูปร่างจาก discoid เป็นทรงกลมขนาดเล็กในรูปของ α ₃-HDL จากนั้นจะมีการรับโคเลสเตอรอลมากขึ้นอีกทั้งจาก pre- β -HDL หรือจากเนื้อเยื่อหรือเซลล์ต่างๆ ของร่างกาย จนมีขนาดใหญ่ขึ้นกลายเป็น α ₂-HDL และ α ₁-HDL ตามลำดับ หลังจากนั้นมีการแลกเปลี่ยนโคเลสเตอรอลเอสเทอร์กับไตรกลีเซอไรด์ในไลโปโปรตีนที่มี apoB เป็นองค์ประกอบ (VLDL, IDL, LDL, chylomicron) โดยอาศัย cholesteryl ester transfer protein (CETP) มีกระบวนการขนส่งฟอสโฟลิปิดโดย phospholipid transfer protein (PLTP) และการสลายไตรกลีเซอไรด์และฟอสโฟลิปิดโดย hepatic lipase (HL) ซึ่งทำให้เกิดเป็น α ₃-HDL ซึ่งมีขนาดเล็กอีกครั้งหนึ่ง และได้ lipid free apo A-I ซึ่งจะรวมตัวกับฟอสโฟลิปิดและโคเลสเตอรอลจากเซลล์อย่างรวดเร็ว และอยู่ในรูป pre- β -HDL อีกครั้ง (รูปที่ 2)

การกำจัด HDL ออกจากกระแสเลือดมีลักษณะเป็นการแยก HDL ออกเป็นองค์ประกอบย่อย ตัวอย่างเช่นโคเลสเตอรอลเอสเทอร์ ซึ่งถูกขนส่งไปสู่ LDL และ VLDL โดยอาศัย CETP ส่วนไตรกลีเซอไรด์และฟอสโฟลิปิดใน HDL ถูกกำจัดโดยอาศัยเอนไซม์ lipase เช่น hepatic lipase

The diagram illustrates the reverse cholesterol transport pathway. It shows the liver and intestine as the primary sites of origin. In the liver, ApoA-I and CH (cholesterol) are involved in the formation of Pre- β -HDL. In the intestine, ApoA-I and CH are involved in the formation of CM (chylomicrons). CM are then processed by LPL (lipoprotein lipase) to form Chylomicrons remnants. These remnants are taken up by the liver or converted to VLDL/CM TG (very low density lipoprotein/cholesterol triglyceride). VLDL/CM TG are then processed by LPL to form HDL₂ and HDL₃. HDL₂ and HDL₃ are involved in the transport of cholesterol (CE) from peripheral tissues back to the liver. HDL₃ is also involved in the transport of cholesterol from the liver to peripheral tissues. The diagram also shows the role of LCAT (lecithin:cholesterol acyltransferase) in the maturation of HDL particles.

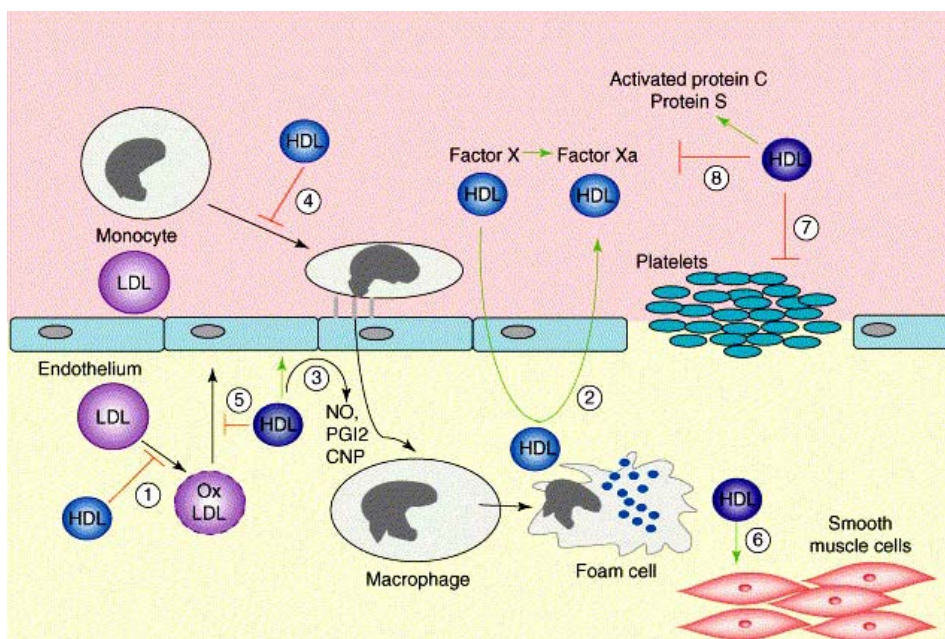
สำหรับโคเลสเตอรอลเอสเทอร์ที่สะสมไว้ใน HDL จะถูกส่งไปกำจัดที่ตับในลักษณะต่างๆ กล่าวคือ หลังจากที่ HDL ส่งโคเลสเตอรอลเอสเทอร์ให้ VLDL, LDL หรือ ไคโลไมครอนแล้ว ไลโปโปรตีนเหล่านี้จะถูกนำไปกำจัดที่ตับโดยตัวรับที่อยู่บนเซลล์ตับที่ชื่อ LDL receptor (LDLr) และ LDL receptor relate protein (LRP) สำหรับโคเลสเตอรอลเอสเทอร์ที่อยู่ใน α -HDL ถูกส่งไปกำจัดที่ตับโดยตรงเช่นกันโดยอาศัยตัวรับที่ชื่อว่า Scavenger receptor B1 (SRB1) นอกจากนี้ยังมีตัวรับสำหรับ apoA-I หรือ apoE ในการนำโคเลสเตอรอลเอสเทอร์เข้าสู่เซลล์ตับเพื่อกำจัดอีกทางหนึ่งด้วย¹⁸

การเกิดภาวะแข็งตัวของหลอดเลือดนอกเหนือจากการเกิดออกซิเดชันของ LDL ซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญแล้ว ปัจจุบันยังพบว่าเกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบ โดยมีการสะสมของ macrophages และ T-lymphocytes ในชั้นใน (intima) ของหลอดเลือดแดง นอกจากนั้นยังเกี่ยวข้องกับการทำงานที่บกพร่องของ endothelial cells ซึ่งมีปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ มาเกี่ยวข้องบริเวณผิวเซลล์ เช่นความดันโลหิตที่สูงขึ้น ความผิดปกติของระดับไขมันในเลือด ภาวะของโรคเบาหวาน การสูบบุหรี่ ส่งผลให้มีการลดลงของ nitric oxide (NO) bioavailability ซึ่งจะเกี่ยวข้องกับการเพิ่มการทำงานของเม็ดเลือดขาว และส่งผลให้มีความผิดปกติของ vascular tone และเกิด oxygen free radical เพิ่มขึ้น¹⁹

การป้องกันการเกิด Atherosclerosis โดย HDL

ตลอดระยะเวลาที่ผ่านมาได้มีการศึกษาถึงบทบาทและกลไกของ HDL ต่อการป้องกันการเกิดการแข่งขันของหลอดเลือด (antiatherosclerogenic activities) อย่างกว้างขวาง และพบว่า HDL มีบทบาทในหลากหลายกระบวนการที่เกี่ยวข้อง เช่น การป้องกันการแข็งตัวของเลือด (antithrombotic effects) การควบคุมความคงตัวของพรอสตาไซคลิน (prostacyclin stabilizing regulation) การยับยั้งการเคลื่อนย้ายโมโนไซต์ (monocyte migration inhibition) และยับยั้งการแสดงออกของ adhesion molecule อย่างไรก็ตามเชื่อกันว่ากลไกที่สำคัญกลไกหนึ่งคือการยับยั้งการเกิดออกซิเดชันของ LDL ร่วมกับเอนไซม์ที่สำคัญอีกสองชนิดคือ platelet activating factor acetylhydrolase (PAF-AH) และ paraoxonase (PON) และส่งเสริมให้เกิดการสร้าง nitric oxide ซึ่งเป็นสารที่ทำให้เกิดการคลายตัวของหลอดเลือด (vasorelaxation) ผ่านเอนไซม์ endothelial nitric oxide synthase (eNOS)^{12, 20, 21}

กลไกที่สำคัญอีกประการหนึ่งของ HDL ในการป้องกันการแข็งตัวของหลอดเลือดคือการชักนำโคเลสเตอรอลภายในผนังของหลอดเลือดให้ออกสู่กระแสเลือด (promote cholesterol efflux) ซึ่งกระบวนการดังกล่าวมีจุดเริ่มต้นตั้งแต่ pre- β -HDL ซึ่งเป็นตัวรับโคเลสเตอรอลเป็นชนิดแรก ร่วมกับการทำงานของโปรตีนอื่นๆ อีกหลายชนิดในกระบวนการการสังเคราะห์ HDL เช่น ABCA1, LCAT, CETP และ PLTP^{5, 21} ดังได้กล่าวถึงแล้วข้างต้น



รูปที่ 3 กลไกการป้องกันการเกิด atherosclerosis ของ HDL โดย (1) inhibition of lipid oxidation (2) stimulation of cholesterol efflux (3) modulation of cytokine production and release (4) prevention of leukocyte adhesion to the endothelium, (5) blocking of apoptosis, (6) stimulation of cell proliferation and migration, (7) inhibition of platelet aggregation and (8) inhibition of coagulation. (จากวารสาร Drug discovery today vol.1, No. 2 2004 177-187)

บทบาทของ CETP

CETP ถูกสร้างจากตับ มีลักษณะเป็น hydrophobic plasma glycoprotein มีน้ำหนักโมเลกุลประมาณ 70,000-74,000 ประกอบด้วยกรดอะมิโน 476 ตัว มียีนที่รับผิดชอบการสร้างอยู่ที่โครโมโซมที่ 16 (16q12-16q21) CETP ไหลเวียนอยู่ในกระแสเลือดโดยจับกับ HDL เป็นหลัก นอกเหนือจากตับแล้วยังสามารถสร้างจากเนื้อเยื่อหรืออวัยวะอื่นได้อีกเช่น เนื้อเยื่อไขมัน ม้าม ลำไส้เล็ก ไต ต่อมหมวกไต หัวใจ และกล้ามเนื้อลาย²² CETP มีบทบาทสำคัญในกระบวนการเมตาบอลิซึมระหว่าง HDL กับ LDL และ VLDL หน้าที่สำคัญของ CETP คือการแลกเปลี่ยนโคเลสเตอรอลเอสเทอร์กับไตรกลีเซอไรด์ ระหว่างไลโปโปรตีน (VLDL, LDL และ HDL) เนื่องจากไตรกลีเซอไรด์ส่วนใหญ่ในพลาสมาอยู่ใน VLDL และโคเลสเตอรอลเอสเทอร์อยู่ใน HDL ดังนั้น CETP จึงทำหน้าที่ในการขนส่ง ไตรกลีเซอไรด์ จาก VLDL ไปยัง LDL และ HDL และขนส่งโคเลสเตอรอลเอสเทอร์จาก HDL ไปยัง VLDL และ LDL

ในสภาวะปกติ CETP สามารถขนส่งโคเลสเตอรอลเอสเทอร์ได้อย่างรวดเร็วเมื่อเทียบกับกระบวนการคาตาบอลิซึมของ HDL และ LDL ทำให้โคเลสเตอรอลเอสเทอร์ภายใน HDL และ LDL เกือบอยู่ในสภาวะสมดุลตลอดเวลา การทำงานของ CETP ที่เพิ่มขึ้นมากกว่าปกติจึงไม่ส่งผลมากนักต่อสัดส่วนของการกระจายตัวของโคเลสเตอรอลเอสเทอร์ใน HDL และ LDL ในทางตรงข้ามหาก CETP ทำงานลดต่ำลงจนกระทั่งเป็นตัวกำหนดอัตราเร็ว (rate limiting) ของการแลกเปลี่ยน จะส่งผลกระทบต่อสมดุลของโคเลสเตอรอลเอสเทอร์อย่างชัดเจน จากลักษณะดังกล่าวระดับการทำงานของ CETP จึงมีบทบาทสำคัญในการกำหนดสัดส่วนการกระจายของโคเลสเตอรอลเอสเทอร์ระหว่าง HDL และ LDL²³

สำหรับกรณี VLDL ซึ่งถูกทำลายได้เร็วกว่า HDL CETP จะเป็นตัวกำหนดการกระจายโคเลสเตอรอลเอสเทอร์ระหว่าง HDL และ VLDL ในกรณีที่ระดับของ VLDL เป็นปกติการแลกเปลี่ยนโคเลสเตอรอลเอสเทอร์มีแนวโน้มดำเนินไปทาง LDL แต่ถ้าระดับของ VLDL เพิ่มขึ้น เช่น กรณีของผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 (type II diabetes) การแลกเปลี่ยนโคเลสเตอรอลเอสเทอร์มีแนวโน้มการเกิดกับ VLDL ทำให้ได้ VLDL ที่มีขนาดใหญ่และมีปริมาณโคเลสเตอรอลสูงขึ้น ซึ่งส่งผลคือการชักนำให้เกิดการแข็งตัวของหลอดเลือดในที่สุด

นอกเหนือจากบทบาทดังกล่าวข้างต้น CETP มีผลลดระดับ HDL และเพิ่มระดับ LDL²⁴ และยังสามารถทำปฏิกิริยากับ triglyceride lipase ทำให้เกิด LDL และ HDL ที่มีขนาดเล็กและมีโครงสร้างที่แน่น (small dense LDL and HDL) ซึ่งไม่เป็นผลดีต่อการภาวะการแข็งตัวของหลอดเลือดและเนื่องจากมีการพบว่าระดับ HDL สูงขึ้นในผู้ที่มีสภาวะการทำงานของ CETP ที่ผิดปกติหรือผู้ที่มีภาวะพร่อง CETP (CETP deficiency) จึงนำไปสู่การค้นคว้าเกี่ยวกับสารยับยั้งการทำงานของ CETP (CETP inhibitor)

ผลการศึกษาทางคลินิกของ CETP inhibitor

การการค้นคว้าวิจัยเพื่อหาสารที่ยับยั้งการทำงานของ CETP ได้พบสารที่สามารถยับยั้งการทำงานดังกล่าวได้จำนวนหนึ่ง และในจำนวนนี้มีสารอยู่ 2 ชนิดที่ได้มีการนำมาทดสอบทางคลินิกแล้วคือ JTT-705 และ torcetrapib ผลของการศึกษาได้สรุปไว้แล้วในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ผลการศึกษา CETP inhibitor JTT-705 และ torcetrapib ที่มีต่อระดับ HDL, LDL และ TG (M: male, F: female, pravas: pravastatin, atorva: atorvastatin, ND: non determined)

Refs	Subject	CETP inhibitor	Baseline HDL-C	Change %			Comments
				HDL-C	LDL-C	TG	
De Grooth et al. 2002 (26)	134 M, 64 F mild hyperlipidemia, normal HDL	JTT-705 4 weeks					
		300 mg/day, n=48	45	+15	-4	0	900 mg/d, change in apoA-I +15% ratio HDL ₂ /HDL ₃ +34% CETP mass +67%
		600 mg/day, n=48	47	+26	-6	-6	
		900 mg/day, n=50	45	+34	-7	-11	
Kuivenho ven et al. 2005 (27)	155 subjects LDL > 160 mg/dl	JTT-705 4 weeks					
		Placebo+ prava, n=54	ND	+13	+1	+2	600 mg/d, apoA-I +14% HDL ₂ /HDL ₃ +18% CETP mass +14% Slight increase PON Signific decrease in OxLDL
		300 mg/day + prava, n=50	ND	+28	-6	-8	
		600 mg/day + prava, n=51	ND	+19	-1	-13	
Clark et al. 2004 (28)	40 healthy M,F normal HDL	Torcetrapib 2 weeks					
		10 mg/day, n=6	60	+16	+9	-2	120 mg bid: change in apoA-I, apoE, apoB +27%, +66%, -26% respectively, CETP mass increased
		30 mg/day, n=6	48	+28	-14	+18	
		60 mg/day, n=6	53	+62	-11	+14	
		120 mg/day, n=6	59	+73	-21	-19	
		240 mg/day, n=6	54	+91	-42	-7	
Brousseau et al. 2004 (29)	19 subjects HDL < 40 mg/dl LDL < 160 mg/dl	Torcetrapib 120 mg/day+ atorva, n=9	29	+61	-17	-18	LDL and HDL with larger particle size. Small LDL reduced up to 93%
		120 mg/day, n= 10	32	+46	-8	+1	
		120 mg bid, n=6	34	+106	-17	-26	
Davidson et al. 2005 (30)	Subjects with low HDL M < 44 mg/dl F < 54 mg/dl	Torcetrapib 8 weeks					
		60 mg/day n=34	ND	+45	-8	-16	60/90 mg torcetrapib apoA-I +16/+24%, apoB -9/-16% small LDL reduced significantly
		90 mg/day n=33	ND	+55	-17	-18	
		60 mg/day+ atorva n=31	ND	+33	-16	+5	
		90 mg/day+ atorva n= 33	ND	+40	-19	-12	

JTT-705 มีกลไกการยับยั้งการทำงานของ CETP โดยการเกิดพันธะ disulfide กับโปรตีนแบบไม่ย้อนกลับ²⁵ จากการศึกษาใน phase II clinical trial กับอาสาสมัคร จำนวน 198 คน²⁶ ที่มีความผิดปกติเล็กน้อยของระดับไขมันในเลือด เมื่อให้ JTT-705 ขนาด 300, 600 และ 900 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์โดยทำการเปรียบเทียบกับยาหลอก พบว่าในอาสาสมัครกลุ่มที่ใช้ JTT-705 ในขนาด 900 มิลลิกรัมต่อวัน มีการลดการทำงานของ CETP ลง 37% และระดับของ HDL เพิ่มขึ้น 34%

การทดสอบ JTT-705 ร่วมกับยาในกลุ่ม statin (pravastatin) ในอาสาสมัครจำนวน 155 คน ที่ระดับ LDL-C สูงกว่า 160 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร²⁷ โดยการให้ JTT-705 เพียงอย่างเดียวในขนาด 300 และ 600 มิลลิกรัมต่อวันเป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ หรือให้ร่วมกับ pravastatin 40 มิลลิกรัมต่อวัน พบว่าเมื่อให้ JTT-705 ขนาด 600 มิลลิกรัมต่อวันร่วมกับ pravastatin จะสามารถลดการทำงานของ CETP ได้ประมาณ 30% โดยสามารถเพิ่มระดับ HDL ได้ 28% และลดระดับ LDL ได้ประมาณ 6% ในขณะที่เมื่อใช้ JTT-705 ในขนาด 300 มิลลิกรัมต่อวันร่วมกับ pravastatin จะให้ผลประมาณครึ่งหนึ่ง คือลดการทำงานของ CETP ได้ 16% และมีระดับ HDL เพิ่มขึ้นประมาณ 13%

ในการทดสอบผลของ torcetrapib ในอาสาสมัครจำนวน 40 คน²⁸ โดยใช้ torcetrapib ในขนาด 10 ถึง 240 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์ พบว่าสามารถลดการทำงานของ CETP ลงได้ 12-80% โดยความเข้มข้นของ HDL ในพลาสมาเพิ่มขึ้น 16-91% ระดับของ LDL ลดลง 11-42% (ยกเว้นเมื่อให้ขนาด 10 มิลลิกรัมต่อวัน) และพบว่ามีระดับของ apoA-I และ apoE เพิ่มขึ้น และมีระดับ apoB ลดลง

จากการศึกษา torcetrapib ในอาสาสมัครจำนวน 19 คน²⁹ ที่มีระดับ HDL ต่ำกว่า 40 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร โดยใช้ torcetrapib 120-240 มิลลิกรัมต่อวัน โดยอาสาสมัครบางส่วนได้รับ atorvastatin ในขนาด 20 มิลลิกรัมต่อวันร่วมด้วย พบว่าในอาสาสมัครที่ได้รับ torcetrapib ในขนาด 120 มิลลิกรัมต่อวันร่วมกับ atorvastatin สามารถเพิ่มระดับ HDL ได้สูงถึง 61% และเมื่อให้เฉพาะ torcetrapib 120 มิลลิกรัมต่อวัน ระดับ HDL เพิ่มขึ้น 46% สำหรับในกรณีที่เพิ่มขนาดของ torcetrapib สูงขึ้นเป็น 240 มิลลิกรัมต่อวัน (120 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง) จะสามารถทำให้ระดับ HDL เพิ่มขึ้นได้ถึง 106% ระดับ LDL ลดลง 17% และไตรกลีเซอไรด์ ลดลง 26% และจากการศึกษานี้พบว่าขนาดของ HDL และ LDL โดยเฉลี่ยมากขึ้น

ในการศึกษา ในอาสาสมัครเพศชายที่มีระดับ HDL ต่ำกว่า 44 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และเพศหญิงที่มีระดับ HDL ต่ำกว่า 54 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร³⁰ โดยให้ torcetrapib ในขนาด 60-90 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์ พบว่า torcetrapib สามารถเพิ่มระดับ HDL ได้ 44-55% และเพิ่มขึ้น 33-40% เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ atorvastatin 20 มิลลิกรัมต่อวันเพียงอย่างเดียว

จากการศึกษาข้างต้น CETP inhibitor ทั้ง 2 ชนิดสามารถเพิ่มระดับของ HDL-C และลดระดับของ LDL-C ได้ ทั้งนี้การมีประสิทธิภาพมากหรือน้อยขึ้นกับปริมาณที่ให้ (dose dependent) สำหรับ torcetrapib นั้นจะมีความสามารถในการยับยั้ง CETP สูงกว่า JTT-705 โดยสามารถเพิ่ม

ระดับของ HDL-C ได้สูงสุดถึง 106% และสามารถลดระดับ LDL-C ลงได้ถึง 42% ถึงแม้ว่าระดับของ HDL₃ จะเพิ่มขึ้น แต่ปริมาณของ HDL₂ สามารถเพิ่มขึ้นในปริมาณที่มากกว่า ซึ่งทำให้อัตราส่วนของ HDL₂/HDL₃ สูงขึ้น เช่นเดียวกับระดับ LDL ขนาดใหญ่ที่เพิ่มมากขึ้น และ LDL ที่มีขนาดเล็กมีปริมาณลดลง จากการยับยั้งการทำงานของ CETP โดย CETP inhibitor ทำให้ HDL มีสัดส่วนของไตรกลีเซอไรด์ (triglyceride) ลดลงและมีปริมาณโคเลสเตอรอลที่เพิ่มมากขึ้น ทั้ง torcetrapib และ JTT-705 ทำให้ระดับ CETP mass สูงขึ้น ซึ่งเป็นผลจากกลไกการออกฤทธิ์ของ CETP inhibitor ทั้งสองชนิด ซึ่งมีความเกี่ยวข้องกับการเกิด non-productive complex ระหว่าง CETP และ HDL³¹

บทสรุป

นอกเหนือจาก JTT-705 และ torcetrapib แล้วยังมีการศึกษาการใช้วัคซีนต่อ CETP โดยเริ่มมีการศึกษาความปลอดภัยในการใช้โดยยังไม่มุ่งถึงผลของการเปลี่ยนแปลงระดับของไขมันในเลือด³² ซึ่งผลของวัคซีนต่อระดับของไขมันในเลือดเป็นสิ่งที่ต้องทำการศึกษาต่อไป ในปัจจุบันมียาที่สามารถเพิ่มระดับของ HDL^{12,19,33} คือ Niacin สามารถเพิ่มระดับ HDL ได้ประมาณ 15-40% กลุ่ม fibrates เพิ่มระดับของ HDL ได้ประมาณ 10-15% กลุ่ม statins เพิ่มระดับ HDL ได้ประมาณ 5-10% และยาในกลุ่ม thiazolidinediones ซึ่งเป็นยาในกลุ่มใหม่ที่ใช้สำหรับรักษาภาวะน้ำตาลในเลือดสูง มีผลเพิ่ม HDL ได้ประมาณ 20% แม้ว่าการใช้ CETP inhibitor โดยเฉพาะอย่างยิ่ง torcetrapib ให้ผลในการเพิ่มระดับของ HDL ได้ดีรวมทั้งสามารถใช้ร่วมกับยาในกลุ่ม statin ได้ การศึกษาถึงผลของ HDL ที่เพิ่มขึ้นจากการใช้ CETP inhibitor ในทางคลินิกนั้นยังคงมีความสำคัญ ถึงแม้ว่า CETP จะมีผลในการทำให้ระดับ HDL ลดลงและทำให้ LDL สูงขึ้น แต่ CETP อาจมีส่วนช่วยป้องกันสภาวะการแข็งตัวของหลอดเลือดเนื่องจากส่งเสริมการเกิด pre-HDL ที่มีไขมันในปริมาณน้อย (lipid poor pre-HDL) ซึ่งมีประสิทธิภาพสูงในการกระตุ้นกระบวนการ RCT และกำจัดโคเลสเตอรอลออกจากระบบ

การใช้ยาในการลดระดับไขมันในเลือดในปัจจุบันถือเป็นทางเลือกที่มีบทบาทสำคัญในการป้องกันการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดโดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีระดับของไลโปโปรตีนผิดปกติ โดยยาแต่ละชนิดมีข้อดีและข้อด้อยที่แตกต่างกัน นอกเหนือจากยาในกลุ่ม CETP inhibitor ซึ่งอยู่ระหว่างการทดลองใช้ทางคลินิกแล้ว ยังมีความพยายามในการการพัฒนาที่มีกลไกออกฤทธิ์แตกต่างออกไป เช่นยาในกลุ่ม apoA-I induction, ABCA1 stimulation เป็นต้น อย่างไรก็ตามการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมกรรมการบริโภค การออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอ การหลีกเลี่ยงจากปัจจัยเสี่ยงต่างๆ เช่น การสูบบุหรี่ การควบคุมระดับน้ำตาลในผู้ป่วยโรคเบาหวาน ตลอดจนการให้ความรู้ความเข้าใจและแนวทางการปฏิบัติตัวในการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดแก่ประชาชนอย่างทั่วถึง เป็นสิ่งที่ควรนำมาใช้ในการป้องกันและลดความเสี่ยงของการเกิดโรคในระบบนี้ในปัจจุบัน

เอกสารอ้างอิง

1. Tulenko TN, Sumner AE: The physiology of lipoproteins. *J Nucl Cardiol* 2002, 9:638-49.
2. de Silva HV, Stuart WD, Duvic CR, et al: A 70-kDa apolipoprotein designated ApoJ is a marker for subclasses of human plasma high density lipoproteins. *J Biol Chem* 1990, 265:13240-7.
3. Wilson HM, Griffin BA, Watt C, et al: The isolation and characterization of high-density-lipoprotein subfractions containing apolipoprotein E from human plasma. *Biochem J* 1992, 284 (Pt 2):477-81.
4. Rye KA, Clay MA, Barter PJ: Remodelling of high density lipoproteins by plasma factors. *Atherosclerosis* 1999, 145:227-38.
5. Stein O, Stein Y: Atheroprotective mechanisms of HDL. *Atherosclerosis* 1999, 144:285-301.
6. Davidson WS, Sparks DL, Lund-Katz S, et al: The molecular basis for the difference in charge between pre-beta- and alpha-migrating high density lipoproteins. *J Biol Chem* 1994, 269:8959-65.
7. Krimbou L, Tremblay M, Davignon J, et al: Characterization of human plasma apolipoprotein E-containing lipoproteins in the high density lipoprotein size range: focus on pre-beta1-LpE, pre-beta2-LpE, and alpha-LpE. *J Lipid Res* 1997, 38:35-48.
8. Huang Y, von Eckardstein A, Wu S, et al: A plasma lipoprotein containing only apolipoprotein E and with gamma mobility on electrophoresis releases cholesterol from cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994, 91:1834-8.
9. Rye KA, Barter PJ: Formation and metabolism of prebeta-migrating, lipid-poor apolipoprotein A-I. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004, 24:421-8.
10. Barter P, Kastelein J, Nunn A, et al: High density lipoproteins (HDLs) and atherosclerosis; the unanswered questions. *Atherosclerosis* 2003, 168:195-211.
11. Sviridov D, Nestel P: Dynamics of reverse cholesterol transport: protection against atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2002, 161:245-54.
12. Sampietro T, Bigazzi F, Dal Pino B, et al: HDL: The 'new' target of cardiovascular medicine. *Int J Cardiol* 2006, 108:143-54.
13. Timmins JM, Lee JY, Boudyguina E, et al: Targeted inactivation of hepatic Abca1 causes profound hypoalphalipoproteinemia and kidney hypercatabolism of apoA-I. *J Clin Invest* 2005, 115:1333-42.

14. Cohen JC: Endothelial lipase: direct evidence for a role in HDL metabolism. *J Clin Invest* 2003, 111:318-21.
15. Tall AR: Plasma high density lipoproteins. Metabolism and relationship to atherogenesis. *J Clin Invest* 1990, 86:379-84.
16. Tietge UJ, Maugeais C, Lund-Katz S, et al: Human secretory phospholipase A2 mediates decreased plasma levels of HDL cholesterol and apoA-I in response to inflammation in human apoA-I transgenic mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002, 22:1213-8.
17. Cheung MC, Sibley SD, Palmer JP, et al: Lipoprotein lipase and hepatic lipase: their relationship with HDL subspecies Lp(A-I) and Lp(A-I,A-II). *J Lipid Res* 2003, 44:1552-8.
18. Fielding CJ, Fielding PE: Molecular physiology of reverse cholesterol transport. *J Lipid Res* 1995, 36:211-28.
19. Chapman MJ: Therapeutic elevation of HDL-cholesterol to prevent atherosclerosis and coronary heart disease. *Pharmacol Ther* 2006. (article in press)
20. Brewer HB, Jr.: High-density lipoproteins: a new potential therapeutic target for the prevention of cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004, 24:387-91.
21. Ansell BJ, Watson KE, Fogelman AM, et al: High-density lipoprotein function recent advances. *J Am Coll Cardiol* 2005, 46:1792-8.
22. Yamashita S, Hirano K, Sakai N, et al: Molecular biology and pathophysiological aspects of plasma cholesteryl ester transfer protein. *Biochim Biophys Acta* 2000, 1529:257-75.
23. Barter PJ, Brewer HB, Jr., Chapman MJ, et al: Cholesteryl ester transfer protein: a novel target for raising HDL and inhibiting atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003, 23:160-7.
24. de Grooth GJ, Klerkx AH, Stroes ES, et al: A review of CETP and its relation to atherosclerosis. *J Lipid Res* 2004, 45:1967-74.
25. Barter PJ, Kastelein JJ: Targeting cholesteryl ester transfer protein for the prevention and management of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2006, 47:492-9.
26. de Grooth GJ, Kuivenhoven JA, Stalenhoef AF, et al: Efficacy and safety of a novel cholesteryl ester transfer protein inhibitor, JTT-705, in humans: a randomized phase II dose-response study. *Circulation* 2002, 105:2159-65.

27. Kuivenhoven JA, de Grooth GJ, Kawamura H, et al: Effectiveness of inhibition of cholesteryl ester transfer protein by JTT-705 in combination with pravastatin in type II dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2005, 95:1085-8.
28. Clark RW, Sutfin TA, Ruggeri RB, et al: Raising high-density lipoprotein in humans through inhibition of cholesteryl ester transfer protein: an initial multidose study of torcetrapib. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004, 24:490-7.
29. Brousseau ME, Schaefer EJ, Wolfe ML, et al: Effects of an inhibitor of cholesteryl ester transfer protein on HDL cholesterol. *N Engl J Med* 2004, 350:1505-15.
30. Davidson M: Emerging Therapies for Raising High-Density Lipoprotein. *American College of Cardiology* 2005, Annual Scientific Session 6-9 March 2005.
31. Clark RW, Ruggeri RB, Cunningham D, et al: Description of the torcetrapib series of cholesteryl ester transfer protein inhibitors, including mechanism of action. *J Lipid Res* 2006, 47:537-52.
32. Davidson MH, Maki K, Umporowicz D, et al: The safety and immunogenicity of a CETP vaccine in healthy adults. *Atherosclerosis* 2003, 169:113-20.
33. Ganji SH, Kamanna VS, Kashyap ML: Niacin and cholesterol: role in cardiovascular disease (review). *J Nutr Biochem* 2003, 14:298-305.