

## Dysbetalipoproteinemia

นพ.ภาณุวัฒน์ พลัง

พญ.อัษฎารัตน์ บุญเกิด

ศ.ดร.นพ.วีรพันธุ์ ไชวิฑูรกิจ

Dysbetalipoproteinemia (DBL) หรือ *Type III hyperlipoproteinemia, remnant disease* เป็นภาวะความผิดปกติของไขมันในเลือด ลักษณะเด่นของภาวะนี้ คือการมีระดับ cholesterol (TC) และ triglyceride (TG) สูง โดยสัมพันธ์กับความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด (atherosclerotic cardiovascular disease; ASCVD)

### Pathophysiology

กลไกการเกิดโรคเกิดจาก การสะสมของ intermediate-density lipoproteins (IDL) ซึ่งเป็น remnants ของ very-low-density lipoproteins (VLDL) ที่ถูกสลายไขมันไม่สมบูรณ์ตามปกติ ซึ่ง IDL เหล่านี้จะค้างอยู่ในกระแสเลือด ทำให้ระดับไขมันโดยรวมสูงขึ้น ขณะที่ low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) มักลดลง สาเหตุหลักของความผิดปกตินี้คือ การมี gene APOE ชนิด homozygous  $\epsilon 2/\epsilon 2$  ซึ่งสร้าง apolipoprotein E2 ที่มีความสามารถในการจับ receptor ลดลง ทำให้กระบวนการกำจัด remnants จากกระแสเลือดช้าลง อย่างไรก็ตาม การมียีนดังกล่าวเพียงอย่างเดียวอาจไม่เพียงพอให้เกิดโรค จำเป็นต้องมีปัจจัยร่วมจากภายนอก เช่น ภาวะอ้วน เบาหวาน ภาวะ hypothyroidism หรือการใช้ฮอร์โมนเอสโตรเจน ซึ่งกระตุ้นให้เกิดการสะสมของ remnants มากขึ้นจนก่อให้เกิด DBL

### Clinical Presentation

ผู้ป่วยมักเริ่มมีอาการในวัยผู้ใหญ่ ลักษณะทางคลินิกที่พบได้จำเพาะคือ palmar crease xanthomas และ tuberous xanthomas บริเวณข้อศอก เข่า หรือก้น การตรวจทางห้องปฏิบัติการพบระดับ TC และ TG สูงพอ ๆ กัน และ LDL-C มีความไม่สอดคล้องกันระหว่าง Direct LDL กับ Calculated LDL เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงของอัตราส่วนระหว่าง VLDL และ TG มากกว่า 1:5 ทำให้ไม่สามารถใช้สูตรคำนวณจากสมการ Friedewald equation และการมีภาวะ DBL เพิ่มความเสี่ยงต่อ โรคหลอดเลือดหัวใจและโรคหลอดเลือดส่วนปลายแบบก่อนวัยอันควร (premature ASCVD and PAD) ซึ่งถือเป็นลักษณะสำคัญทางคลินิกของโรคนี้

## Molecular Genetics

โรคนี้ส่วนใหญ่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal recessive โดยเกิดจากความผิดปกติของ APOE gene ทั้ง 2 alleles (homozygous)

ในคนทั่วไปพบมี apo E alleles ได้ 3 แบบ คือ apo E2, E3 และ E4 โดย alleles ที่พบได้บ่อยที่สุดคือ apo E3 (80%) ตามด้วย apo E4 (10-15%) และ apo E2 (5-10%) โดย apo E2 เกิดจากการแทนที่ของกรดอะมิโนที่ตำแหน่ง 176 จาก arginine เป็น cysteine และ apo E4 เกิดจากการแทนที่ของกรดอะมิโนที่ตำแหน่ง 130 จาก cysteine เป็น arginine

Apo E2 สามารถจับกับ LDL receptor และ LDL receptor- related protein 1 (LRP1) ได้น้อยกว่า apo E3 และ apo E4 ทำให้มีการค้างของ chylomicron remnant และ VLDL remnant

## Management

แนวทางการรักษา DBL ใกล้เคียงกับการรักษาโรค Familial combined hyperlipidemia โดยเริ่มจากการปรับพฤติกรรมและควบคุมปัจจัยเสี่ยงทั่วไปร่วมกัน เช่น การควบคุมอาหาร การออกกำลังกาย การลดน้ำหนัก และการควบคุมโรคร่วมอย่างเบาหวานหรือความดันโลหิตสูง ยาหลักที่ใช้คือ statin ซึ่งให้ผลดีทั้งต่อระดับ cholesterol และ triglyceride หากระดับ TG ยังสูงอยู่ อาจพิจารณาใช้ fibrate ในกรณีมี hypertriglyceridemia รุนแรง สำหรับผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองเพียงพอ อาจพิจารณาใช้ยา PCSK9 inhibitors ร่วมได้

## References

1. Khovidhunkit W. Dysbetalipoproteinemia (Type 3 Hyperlipoproteinemia). Endotext, 2025 Jan 13.
2. Berberich AJ, Hegele RA, Dysbetalipoproteinemia: Focus on a Neglected Lipid Disorder, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 110, Issue 10, October 2025, Pages e3528–e3529.

3. Paquette M, Trinder M, Guay SP, Brunham LR, Baass A. Predictors of Cardiovascular Disease in Individuals With Dysbetalipoproteinemia: A Prospective Study in the UK Biobank. *J Clin Endocrinol Metab.* 2025;110(6):e1959-e1965.
4. Boot CS, Luvai A, Neely RDG. The clinical and laboratory investigation of dysbetalipoproteinemia. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2020;57(7):458-469.