

บันทึก

ความรู้เกี่ยวกับ Homocysteine ปัจจัยเสี่ยงตัวใหม่ ต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ

นันทยา ชนะรัตน์*

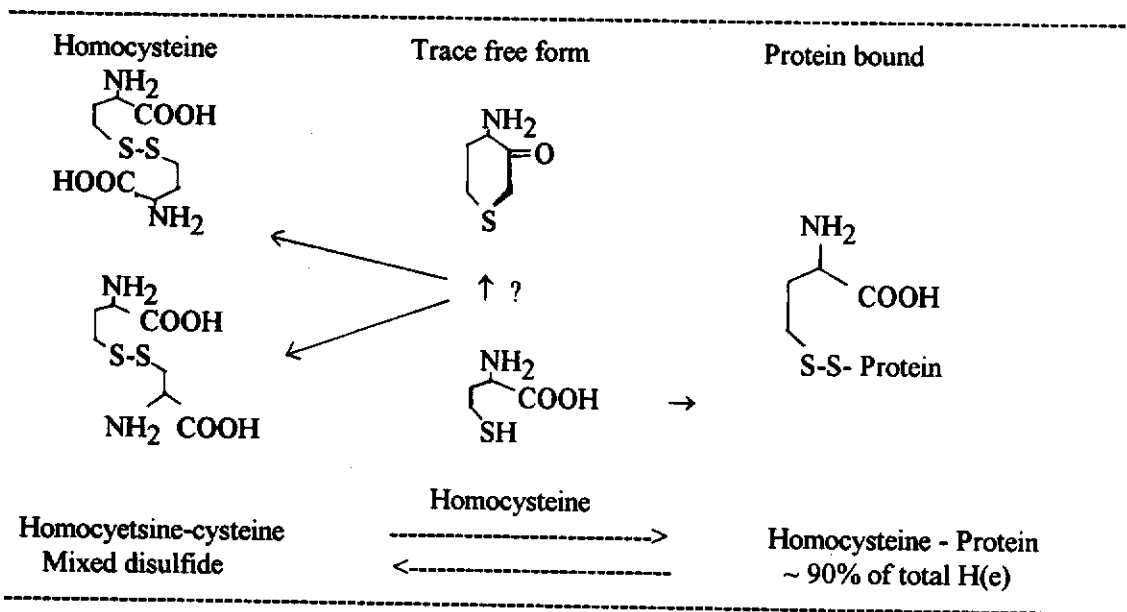
ในการตรวจสุขภาพหรือประเมินโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ มักจะพิจารณา ถึงการมีระดับไขมันต่างๆสูงในเลือดโดยเฉพาะอย่างยิ่งโคเลสเตอรอล การสูบบุหรี่ ความอ้วน การไม่ออกกำลังกาย และ ประวัติครอบครัว โดยไม่มีการคำนึงถึง homocysteine ทั้งที่มีหลายรายงานที่แสดงให้เห็นว่า กรดอะมิโนชนิดนี้ หากมีระดับสูงขึ้นในเลือดจะมีความสัมพันธ์กับอัตราการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจอย่างชัดเจน เป็นที่คาดหมายกันว่าในอนาคต หากสามารถทำให้ระดับ homocysteine ในเลือดลดลงได้ ก็จะเป็นแนวทางป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดทั้งที่หัวใจ, สมองและหลอดเลือดทั่วไปได้ ดังนั้นการตรวจวัดปริมาณ homocysteine จึงน่าจะมีความสำคัญและนำมาใช้สำหรับการตรวจสุขภาพทั่วไปเช่นเดียวกับโคเลสเตอรอล(1)

*ภาควิชาเคมีคลินิก คณะเทคนิคการแพทย์
มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

Homocysteine [H(e)] เป็นกรดอะมิโนที่มีซัลเฟอร์ เป็นส่วนประกอบ ในเลือด H(e) มีหลายรูปด้วยกัน² ประมาณ 70-90% รวมกับโปรตีนซึ่งส่วนใหญ่คืออัลบูมิน ที่เหลืออยู่ในรูป dimers หรือ Homocystine หรือรวมกับ cysteine เป็น mixed disulfide และส่วนน้อยเป็นรูปอิสระ (รูปที่ 1) H(e) เกิดขึ้นระหว่างกระบวนการ demethylation ของ methionine ซึ่งเป็นกรดอะมิโนจำเป็นสำหรับสร้างโปรตีนในร่างกาย ถ้ามี H(e) เกิดขึ้นเพียงปริมาณน้อยๆ ก็จะไม่เป็นอันตราย และสามารถเปลี่ยนกลับไปเป็น methionine หรือสลายตัวต่อไปโดยเอนไซม์ Cystathionine β -synthase (CBS) หรือ 5-methyltetrahydrofolate (MTHF) ร่วมกับ วิตามินบี6, บี12 และโฟเลต (รูปที่ 1) การขาดวิตามินบีและโฟเลต ในผู้ที่ได้รับจากอาหารน้อย หรือมีการดูดซึมทางลำไส้เสียไป ก็เป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้ H(e) ในเลือดสูงขึ้นจนถึงระดับที่เป็นอันตรายได้ การเสริมวิตามินบีและโฟเลต จึงเป็นทางหนึ่งที่สามารถช่วยลดโอกาสเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจได้

เป็นที่ทราบกันมานานแล้วว่า ในเด็กที่เป็นโรคพันธุกรรม ที่มีความบกพร่องของเอนไซม์ CBS หรือ MTHF ทำให้มีระดับ H(e) สูงอย่างมาก (อาจถึง 200 $\mu\text{mol/L}$) จะเกิดโรคหัวใจและ stroke ตั้งแต่อายุน้อยๆ (premature heart attack and stroke) และเป็นสาเหตุให้เด็กเสียชีวิตได้อย่างรวดเร็ว ประมาณทศวรรษ ที่ 1960 Dr. Kilmer McCulley จากมหาวิทยาลัยฮาร์วาร์ดเป็นคนแรกที่เสนอแนะว่า H(e) น่าจะมีส่วนเกี่ยวข้องกับโรคหลอดเลือดหัวใจในคนทั่วไปได้เช่น

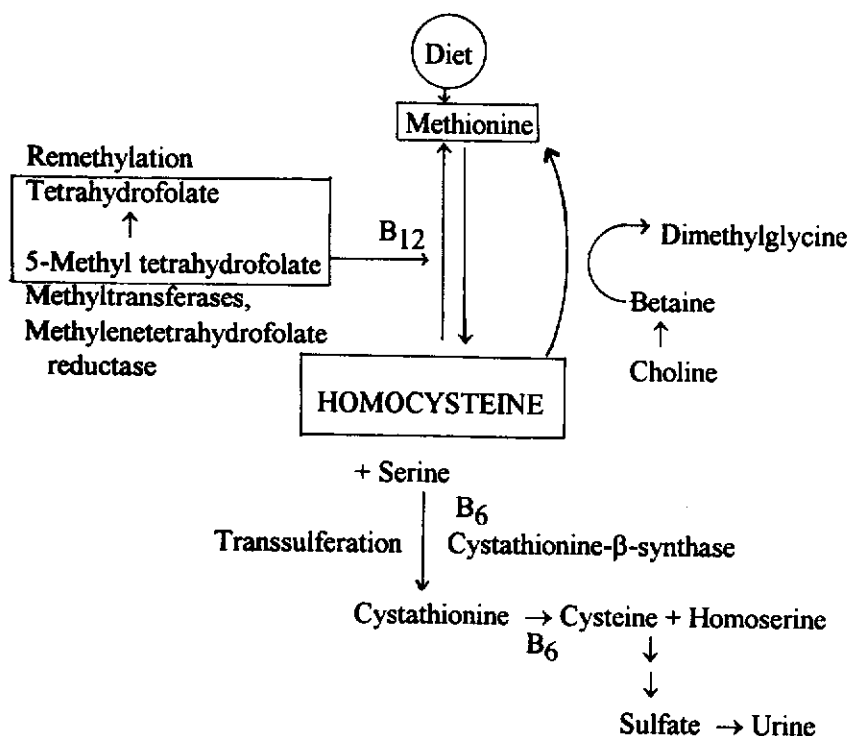
เดียวกัน โดยระดับที่สูงขึ้นเพียงเล็กน้อยก็เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจได้ แต่ยังไม่มีความสนใจนัก จนถึงทศวรรษ 1980 ได้มีรายงานต่างๆ มากมายที่สนับสนุนความคิดของ McCulley จนถึง ค.ศ. 1992 แพทย์ส่วนใหญ่ของมหาวิทยาลัยฮาร์วาร์ดต่างยอมรับว่า H(e) เป็นตัวสำคัญที่ไม่อาจมองข้ามไป (1) แม้ว่ากลไกที่ H(e) ทำให้เกิดโรคหลอดเลือดหัวใจยังไม่เป็นที่ชัดเจนนัก



รูปที่ 1 Homocysteine รูปแบบต่างๆ ที่พบในพลาสมา

เชื่อว่า H(e) จะทำให้ ปัจจัย การแข็งตัวของ เลือด (clotting factor) ต่างๆ เปลี่ยนแปลงไป คุณสมบัติเกาะติดของเกร็ดเลือดเพิ่มขึ้น และเป็นพิษต่อเซลล์เอ็นโดทีเลียมของหลอดเลือด สามารถออกซิไดซ์ไลโปโปรตีนชนิดความหนาแน่นต่ำ (Low density lipoprotein, LDL) และทำให้ Lipoprotein(a) จับกับไฟบรินได้ดี

ขึ้น ทั้งหมดนี้จะเป็นการเร่งการเกิดลิ่มเลือดในร่างกาย นอกจากนั้น H(e) ยังเพิ่มโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดโรคร่วมกับปัจจัยอื่น เช่น การสูบบุหรี่ ความดันโลหิตสูง และโคเลสเตอรอลสูงในเลือดด้วย สิ่งที่ต้องการศึกษาหาคำตอบในช่วง 5 ปีที่ผ่านมา ได้แก่(3)



รูปที่ 2 Metabolism of homocysteine

ก. H(e) เป็นสาเหตุร่วมให้เกิดภาวะอุดตันในหลอดเลือดได้เร็วขึ้นหรือไม่ และเกิดโดยกลไกใด

ข. H(e) ส่วนใดที่เพิ่มขึ้นจนเกินความสามารถในการขจัดออก หรือเพิ่มถึงปริมาณเท่าใดจึงทำให้เกิดการทำลายหลอดเลือด

ค. การเสริมวิตามินบี6, บี12 และโฟเลตตัวใดที่ให้ผลดีที่สุด ต้องใช้ปริมาณเท่าใด จะเป็นปริมาณที่มากจนเกิดเป็นพิษหรือไม่

ง. การทำให้ H(e) ลดลง จะช่วยลดโอกาสเกิดภาวะอุดตันในหลอดเลือด และโรคที่เกี่ยวข้องหรือไม่

วิธีการวิเคราะห์เพื่อหาสาเหตุของการมี H

(e) สูงในเลือด ทำได้ดังนี้

1. การวัด H(e) โดยตรง

H(e) ทั้งหมดวัดได้โดยการรีดิวส์ disulfide bond ของ H(e) ในรูปอื่นๆ แล้ววัด H(e) อีกระหว่างหมดด้วยเครื่อง High performance liquid chromatography (HPLC) ตรวจวัดด้วย fluorescence detector (4) ใช้พลาสมาจากเลือดที่เติม EDTA ประมาณ 0.5 มล. และทางที่ตีควรเก็บเลือดในน้ำแข็งตลอดเวลา ก่อนการปั่นแยกและปั่นแยกภายในเวลา 30 นาทีหลังจากเจาะเลือด หรือโดยเร็วที่สุดเพื่อมิให้ H(e) หลุดออกมาจากเซลล์ ค่าอ้างอิงในพลาสมาไม่เกิน 10 $\mu\text{mol/L}$

2. การทำ Methionine loading test

เป็นการทดสอบว่ามีการขาด Cystathionine β -synthase หรือไม่ โดยให้ methionine 100 mg/Kg กับผู้ป่วยเพื่อทำให้เกิด hyperhomocysteine ชั่วคราว คนปกติจะพบระดับ H(e) เพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อย และสูงสุดที่ประมาณ 6-8 ชั่วโมงหลังได้รับ methionine คนที่เป็น heterozygote จะมี H(e) สูงขึ้นเนื่องจากเอนไซม์ไม่สามารถทำลาย H(e) ที่เกิดขึ้นได้เต็มที่(5) ภายหลังได้รับ methionine เข้าไป พบว่าระดับ reduced H(e) และ cysteine เพิ่มขึ้นและสูงสุดที่ 2 ชั่วโมง ส่วน protein-bound cysteine และ cysteinylglycine จะลดลงอย่างรวดเร็วใน

ระยะแรก โดยที่ reduced form ของ cysteinylglycine ไม่ลดลง หลังจากนั้น ทั้ง protein-bound H(e) และ cysteinylglycine จึงค่อยๆ เพิ่มขึ้น

การศึกษาของ Bostom และคณะสรุปว่าการตรวจวัดเฉพาะ H(e) รวมไม่สามารถทำนายโอกาสเกิดโรคหลอดเลือดได้ชัดเจน ควรมีการทำ methionine loading test ด้วย (6)

3. การตรวจวัดปริมาณวิตามินบีหรือโฟเลต

วิตามินบี 6 ในรูป pyridoxal 5'-phosphate วัดโดย radioenzymatic method ใช้ apoenzyme tyrosine decarboxylase เป็นตัวเปลี่ยน [^3H]tyrosine ไปเป็น [^3H]tyramine แล้ววัด [^3H]tyramine ที่เกิดขึ้นในเวลาที่กำหนด ซึ่งจะแปรตามปริมาณวิตามินบี 6 ที่มีอยู่ ค่าอ้างอิงของวิธีนี้ประมาณ 20-93 nmol/L(1)

วิตามินบี 12 และโฟเลต ทำโดยวิธี Chemiluminescence ใช้ solid phase assay ให้วิตามินบี 12 หรือโฟเลตในซีรัมแย่งกับวิตามินที่ติดสลาด้วย acridinium ester เพื่อจับกับ vitamin-binding protein ที่ตรึงบน paramagnetic particles ด้วยพันธะโคเวเลนต์ที่มีจำนวนจำกัด ค่าอ้างอิงของวิตามินบี 12 เท่ากับ 148-664 pmol/L ถือว่าปกติ ระดับ

ที่ต่ำกว่า 66-74 pmol/L ถือว่ามีการขาดอย่างรุนแรง ส่วนโฟเลต มีค่าอ้างอิงอยู่ในช่วง 6.8-36 nmol/L(1)

ผลการศึกษาของ Hayashi และคณะ (7) ภายนอกร่างกาย พบว่า H(e) สามารถยับยั้งการทำงานของ thrombomodulin ซึ่งเป็น co-factor ของ protein-C ในการกระตุ้น thrombin catalysis ที่เซลล์เอนโดทีเลียมได้โดยตรง โดยไปลดจำนวน disulfide bond บน thrombo- modulin molecule ผลคือทำให้คุณสมบัติของเอนโดทีเลียมในการเป็น anti-thrombosis ลดลง และรายงานของ Fryer และคณะ(8) ศึกษาภายนอกร่างกายเช่นเดียวกันพบว่า H(e) ทำให้เกิด tissue factor (TF) ในปริมาณที่ขึ้นกับระยะเวลาและจำนวน H(e) ที่ได้รับ และสรุปว่า H(e) สามารถกระตุ้นระบบการแข็งตัวของเลือดได้โดยทาง TF pathway ที่มีหมู่ thiol อิสระมาเกี่ยวข้อง และโดย TF gene transcription

ในด้านปัจจัยความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือด และผลของการเสริมสารวิตามินต่อระดับ H(e) จากรายงานของ Glueck และคณะ(9) ในคนที่มีไขมันในเลือดสูง 482 คน พบว่า 18 คน (3.7%) มี H(e) สูง $\geq 16.2 \mu\text{mol/L}$, 31 คนมี Cystathionine $\geq 342 \text{ nmol/L}$ แต่มี H(e) ปกติ ที่เหลือมีระดับ H(e) และ cystathionine ปกติ กลุ่มที่ H(e) สูง จะมีอัตราการเกิด atherosclerotic vascular disease สูงกว่าคนที่มียระดับสารทั้งสองปกติ

(72% vs. 44%) และมีอัตราการเกิดโรคของหลอดเลือดเมื่ออายุน้อย (<65 ปี) สูงกว่า (78% vs. 50%) และเมื่อรักษาโดยการเสริมโฟเลต 5 mg/วัน และ B6 100 mg/วัน เป็นเวลา 15 สัปดาห์ พบว่าระดับ H(e) ลดลงจากเดิม (median 18 มาเป็น 11 $\mu\text{mol/L}$) ซึ่งน่าจะเป็นการลดโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดได้ด้วย จากรายงานของ Boushey และคณะ(10) ก็ให้ผลทำนองเดียวกัน และสรุปว่าการให้โฟเลต 200 ไมโครกรัมต่อวันจะทำให้ H(e) ลดลงประมาณ 4 $\mu\text{mol/L}$ ผู้ป่วยบางรายจะมีการขาดวิตามินบี12 ด้วยก็ควรให้เสริมเข้าไปด้วยประมาณ 1 มก. ร่วมกับการ ให้โฟเลต นอกจากนั้นยังพบว่า H(e) ที่เพิ่มขึ้นทุกๆ 5 $\mu\text{mol/L}$ จะทำให้มีโอกาเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจได้เท่ากับการมีโคเลสเตอรอลเพิ่มขึ้น 0.5 mmol/L หรือ 20 mg/dL แต่จากรายงานของ Dudmen และคณะ(4) ไม่พบว่า H(e) ทำให้เกิด oxidative stress หรือทำให้เกิด lipid hydroperoxide เพิ่มขึ้น แสดงว่า H(e) ไม่ได้ทำให้หลอดเลือดเสียหายโดยกลไกนี้

มีอีกหลายรายงานที่ใช้วิตามินบี6, วิตามินบี12 และโฟเลต เพื่อให้กับผู้ป่วยทำให้ H(e) ลดลงได้ รายงานส่วนใหญ่พบว่าโฟเลตเป็นสารที่รักษาได้ผลดีที่สุด ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจที่การทำงานของเอนไซม์ต่างๆ ผิดปกติไปนั้นมักจะเกิดจากมีโฟเลตในพลาสมาต่ำ ทำให้ H(e) เพิ่มขึ้น และตอบสนองดีเมื่อให้โฟเลตเสริมเข้าไป และโฟเลตระดับเพียง 1-5

มก./วัน ก็ทำให้ H(e) ลดลงอย่างรวดเร็ว ส่วนผู้ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยโฟเลตอย่างเดียว ก็ให้วิตามินบี 6, choline, betaine หรือวิตามินบี12 เพิ่มเติมด้วย ซึ่งส่วนใหญ่สามารถทำให้ H(e) ลดลงเป็นปกติได้ รายงานของ Ubbik และคณะ(11) ใช้โฟเลตเพียง 1 มก., ร่วมกับวิตามินบี12 0.4 มก. และ pyridoxin 10 มก ต่อวัน ก็ให้ผลที่ดีที่สุด แต่ยังไม่มียางานปริมาณวิตามินต่างๆ ว่าระดับต่ำสุดเท่าใดจึงให้ผล ระยะเวลาที่เห็นผลการรักษา คือ 2-4 สัปดาห์ ผู้ป่วยควรได้รับต่อเนื่องกันเนื่องจากวิตามินมีอายุสั้น Ubbik และคณะยังได้ศึกษาในคนผิวดำในแอฟริกาใต้ ซึ่งพบว่าระดับวิตามิน บี6 ต่ำกว่าคนผิวขาวชัดเจน แต่ระดับวิตามินบี12 และโฟเลตรวมทั้ง H(e) ไม่ต่างกัน เมื่อทำ methionine loading พบว่าคนผิวดำมีระดับ H(e) สูงสุด น้อยกว่าคนผิวขาว (11.0 ± 3.6 vs. 18.0 ± 6.2 $\mu\text{mol/L}$, $p < 0.01$) เมื่อเสริมอาหารโดยให้โฟเลต 0.1 มก., วิตามินบี 12 400 ไมโครกรัม และ วิตามินบี 6 10 มก. ต่อวัน เป็นเวลา 6 สัปดาห์ พบว่าคนผิวขาวมี H(e) ลดลง (9.6 ± 3.5 vs. 7.2 ± 1.6 $\mu\text{mol/L}$, $p < 0.05$) ซึ่งน้อยกว่าคนผิวดำ (8.4 ± 2.4 vs. 5.6 ± 1.4 $\mu\text{mol/L}$, $p < 0.01$) และระดับ H(e) เพิ่มสูงสุดในคนผิวขาวจะลดลงเป็นเพียง 11.1 ± 2.3 $\mu\text{mol/L}$ แต่ในคนผิวดำไม่เปลี่ยนแปลง แสดงว่า คนผิวดำน่าจะมีกระบวนการเมตาบอลิซึมของ H(e) ได้ดีกว่าคนผิวขาว และโอกาส

เกิดโรคหลอดเลือดหัวใจมีน้อยกว่าคนผิวขาว ทั้งๆ ที่คนผิวดำมีจำนวนคนอ้วน โรคความดันเลือดสูง และมีการสูบบุหรี่อย่างมากก็ตาม

จนถึงขณะนี้ ยังมีการศึกษาผลของการมี H(e) สูง กลไกอื่นที่อาจเกี่ยวข้องต่อการเกิดโรค และผลการของการใช้สารวิตามินเพื่อลดระดับ H(e) เพื่อดูว่าจะทำให้โอกาสเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดลดลงหรือไม่ให้ชัดเจนยิ่งขึ้นต่อไปอีก แต่เท่าที่มีการศึกษามากมายนี้ ก็พอจะบอกได้ว่า H(e) ที่สูงขึ้นเพียงเล็กน้อยก็ทำให้มีโอกาสเกิดโรคหลอดเลือดทั้งในหัวใจ สมอง และหลอดเลือดทั่วไปได้ง่าย จึงนับเป็นสารสำคัญที่ไม่ยิ่งหย่อนไปกว่าไขมัน เช่นโคเลสเตอรอล, ไลโปโปรตีน-โคเลสเตอรอล ไลโปโปรตีนเอ ที่เราใช้ตรวจเพื่อทำนายโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจ และเพื่อเตรียมการป้องกันมิให้เกิดโรคหลอดเลือดต่างๆ เลย ควรที่จะมีการพัฒนาวิธี หรือจัดหาเครื่องมือเพื่อใช้ตรวจวัดปริมาณ H(e) ได้ในงานประจำวันก็จะเป็นประโยชน์สำหรับการศึกษาระดับปกติ และค่าที่บอกถึงการมีโอกาเสี่ยงในคนไทยอย่างยิ่ง

เอกสารอ้างอิง

1. Boyce N. Homocysteine screening for heart disease on horizon. CLN 1996; 22:1-3.
2. Wu LL, Wu J, Hunt SC, et al. Plasma homocyst(e)ine as a risk factor for early familial coronary artery disease. Clin Chem 1994; 40: 552-61.
3. Mason JB, Miller JW. The effects of vitamins B₁₂, B₆, and folate on blood homocysteine levels. Ann NY Acad Sci 1992; 669: 197-203.
4. Fortin LJ, Genest J Jr. Measurement of homocyst(e)ine in the prediction of arteriosclerosis. Clin Biochem 1995; 28: 155-62.
5. Mansoor MA, Svardal AM, Schneede J, Ueland PM. Dynamic relation between reduced, oxidized, and protein-bound homocysteine and other thiol components in plasma during methionine loading in healthy men. Clin Chem 1992; 38:1316-21.
6. Bostom AG, Jacques PF, Nadeau MR, Williams RR, Ellison RC, Selhub J. Post-methionine load hyperhomo-cysteinemia in persons with normal fasting total plasma homocysteine : initial results from the NHLBI Family Heart Study. Atherosclerosis 1995; 116: 147-51.
7. Hayashi T, Honda G, Suzuki K. An atherogenic stimulus homocysteine inhibits cofactor activity of thrombomodulin and enhances thrombomodulin expression in human umbilical vein endothelial cells. Blood 1992; 79: 2930-6.
8. Wang J, Dudman NP, Wilcken DE, Lynch JF. Homocysteine catabolism : Levels of 3 enzymes in cultured human vascular endothelium and their relevance to vascular disease. Atherosclerosis 1992; 97: 97-106.
9. Glueck CJ, Shaw P, Lang JE, Tracy T, Sieve-Smith L, Wang Y. Evidence that homocysteine is an independent risk factor for atherosclerosis in hyperlipidemic patients. Am J Cardiol 1995; 75: 132-6.
10. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. JAMA 1995; 274: 1049-57.
11. Ubbink JB, Vermaak WJ, Delpoit R, van der Merwe A, Becker PJ, Potgieter H. Effective homocysteine metabolism may protect South African blacks against coronary heart disease Am J Clin Nutr 1995; 62: 802-8.