

โรคที่เกี่ยวข้องกับ homocysteine

ณรงค์ศักดิ์ วัชรโรจน์ *
สมชาย เอี่ยมอ่อง *

Watchalotone N, Eiam-ong S. Homocysteine-associated disease. Chula Med J 2001 May; 45(5): 441 - 61

Homocysteine (Hcy) is a sulfur - containing amino acid formed during the metabolism of methionine. Hcy is metabolized either by remethylation or by a transulfuration process, both of which need several kinds of vitamins as cofactors. Hyperhomocysteinemia can be caused by enzymatic defects, vitamin deficiencies, medication, and chronic medical disorders including end stage renal disease and post - kidney transplantation states. Accumulating evidence has shown that hyperhomocysteinemia is a risk factor for atherosclerosis and atherothrombotic vascular disease. Hyperhomocysteinemia can increase the conversion of methionine to homocysteine thiolactone (Hcy thiolactone), the reactive cyclic internal lactone of Hcy. The free amino groups of low density lipoprotein (LDL) are thiolated by Hcy thiolactone, causing aggregation and increased uptake of LDL by macrophages. Hcy thiolactone released from homocysteinylated LDL within vascular walls promotes internal injury, oxidation of cholesterol and unsaturated lipids, platelet aggregation, thrombogenic factors, myointernal hyperplasia, deposition of sulfated glycodaminoglycans, fibrosis and calcification of atherosclerosis plaques. Hyperhomocysteinemia via Hcy thiolactone can also cause cancer. Treatment of hyperhomocysteinemia includes prevention of predisposing factors and supplementation of vitamins.

Key words: Homocysteine, Hyperhomocysteine, Homocysteine thiolactone, Atherosclerosis.

Reprint request : Watchalotone N, Department of Medicine, Faculty of Medicine,
Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. June 10, 2000.

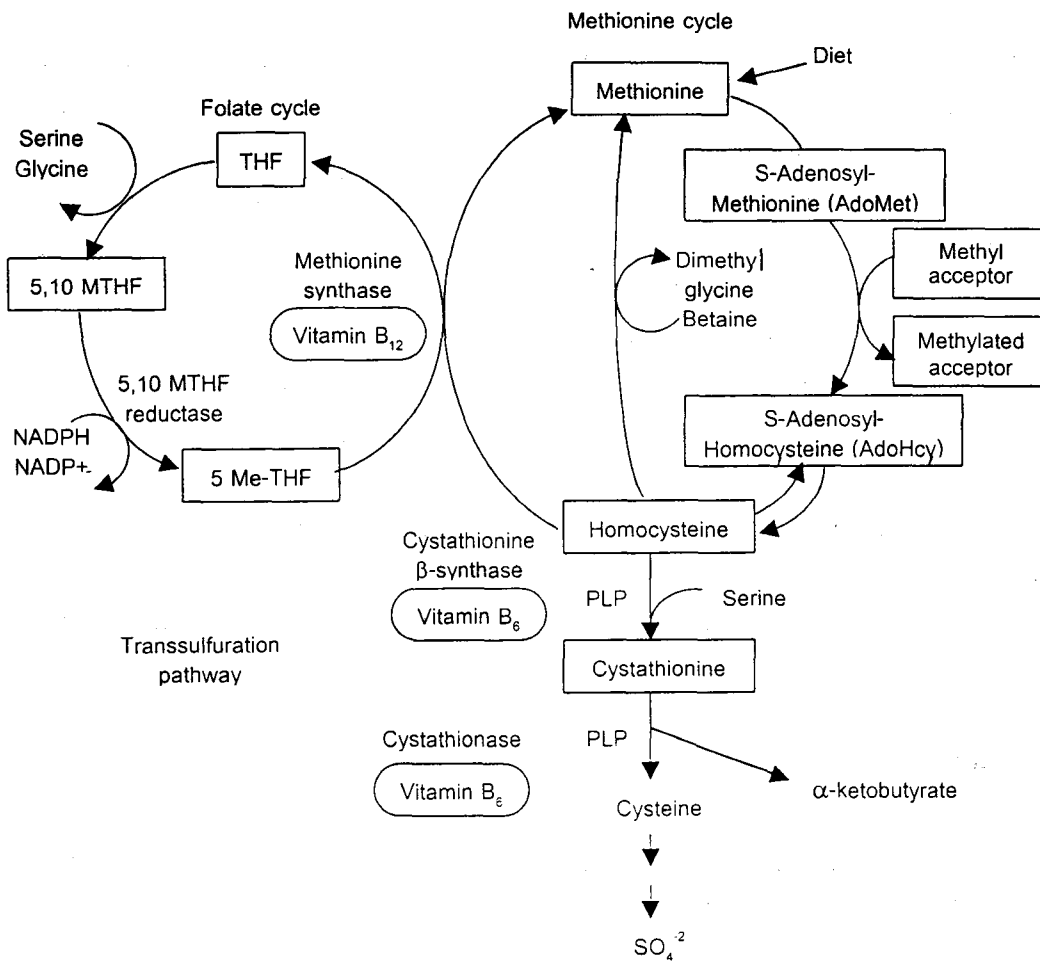
วัตถุประสงค์

1. เข้าใจ เมตาบอลิซึมของ homocysteine ทั้งในสภาวะปกติ
2. เข้าใจบทบาทของภาวะ hyperhomocysteinemia ในการเกิดโรคหรือความผิดปกติต่าง ๆ

1. บทนำ

ในปี พ.ศ. 2512 McCully ได้สังเกตพบความสัมพันธ์ระหว่างระดับพลาสมา homocysteine (Hcy) และการเกิดโรคของหลอดเลือด โดยพบว่าผู้ป่วยเด็ก 2 รายที่มีภาวะ arterial thrombosis และ atherosclerosis อย่างรุนแรง มีการเพิ่มขึ้นของระดับพลาสมา Hcy และมีภาวะ homocystinuria ร่วมด้วย McCully ตั้งทฤษฎีว่าการเพิ่มขึ้นของ Hcy ทำให้เกิด atherosclerotic vascular disease

ปัจจุบันพบว่า Hcy มีความเกี่ยวข้องกับโรคระบบหัวใจหลอดเลือด การศึกษาของ Boushey และคณะ⁽¹⁾ พบว่าพลาสมา Hcy เป็นปัจจัยเสี่ยงอิสระของการเกิด arterosclerotic vascular disease (coronary, cerebral และ peripheral arterial occlusive disease) จากการศึกษาโดยวิธี meta-analysis พบว่าภาวะ hyperhomocysteinemia เป็นปัจจัยเสี่ยงของผู้ที่มีโอกาสเกิด coronary artery disease ประมาณร้อยละ 10



รูปที่ 1. เมตาบอลิซึมของ homocysteine

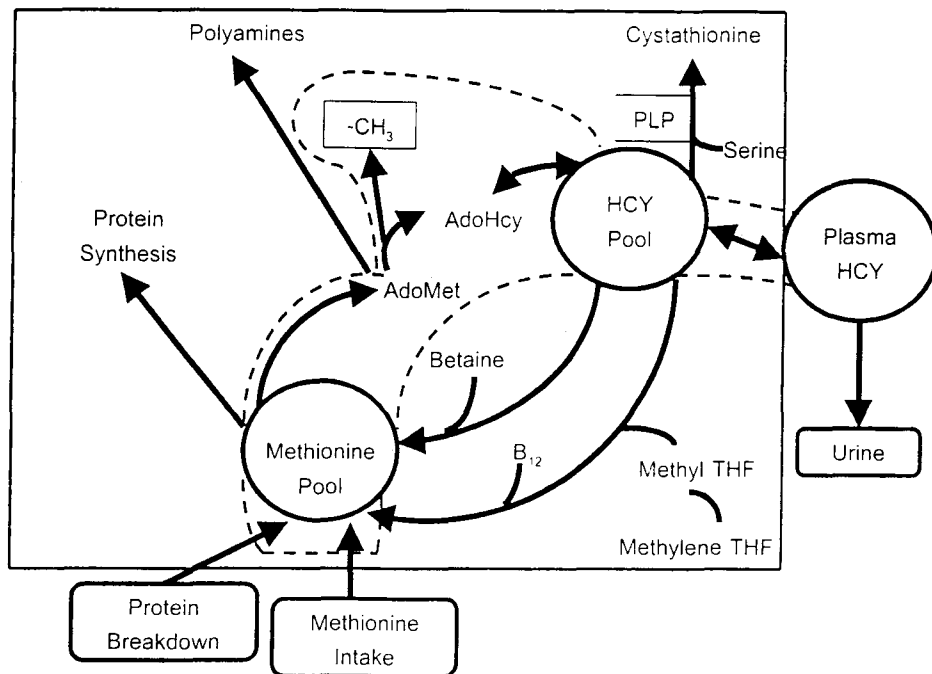
2. เมตาบอลิซึมของ homocysteine (Hcy)

Hcy เป็น nonprotein-forming sulfur amino acid ไม่พบ Hcy ในอาหารปกติ Hcy เป็น intermediate metabolic product ของ metabolic pathways 2 วงจร คือ remethylation และ transsulfuration (รูปที่ 1) ในกระบวนการ remethylation นั้น Hcy ต้องใช้ methyl group จาก N-5-methylenetetrahydrofolate (5Me-THF) 5Me-THF เกิดจากการที่สาร 5,10-methylenetetrahydrofolate (MTHF) ถูกเอ็นไซม์ 5,10-MTHF reductase (MTHFR) ย่อยสลายโดยมี vitamin B12 (methylcobalamin) เป็น cofactor จนได้ 5Me-THF สาร 5Me-THF จะทำปฏิกิริยากับเอ็นไซม์ methionine synthase ได้เป็นสาร Tetrahydrofolate (THF) และปล่อย methyl group ให้กับ Hcy ซึ่งจะเปลี่ยนไปเป็น methionine การเปลี่ยนแปลงของ Hcy ไปเป็น methionine ยังอาจเกิดจากสาร betaine ซึ่งเป็น oxidation products ของ choline betaine จะถูกเอ็นไซม์ betaine : homocysteine methyltransferase ย่อยได้เป็นสาร dimethylglycine และปล่อย methyl group ให้กับ

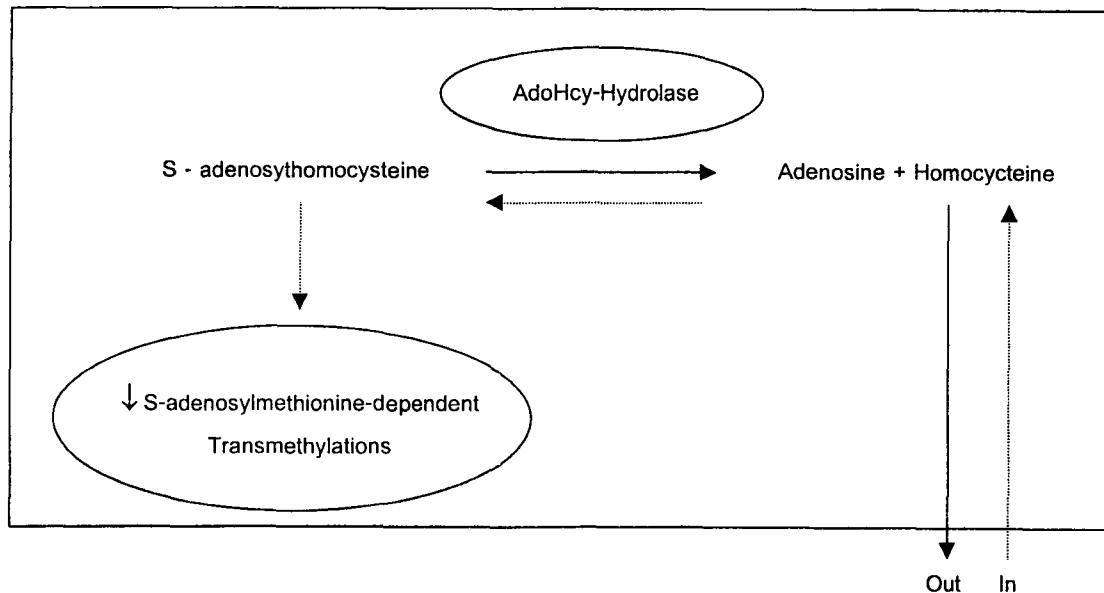
Hcy เพื่อสร้างเป็น methionine พบว่ากระบวนการสร้าง methionine ที่ใช้ 5Me-THF จะเกิดขึ้นในทุกเนื้อเยื่อและต้องอาศัยวิตามิน B12 เข้ามาช่วย ในขณะการสร้าง methionine ใช้ betaine เกิดขึ้นในตับและไม่จำเป็นต้องใช้วิตามิน B12

methionine ที่เกิดขึ้นจะถูก adenosyl triphosphate (ATP) เปลี่ยนไปเป็น S-adenosylmethionine (AdoMet) ซึ่งเป็นตัวจ่าย methyl group ให้แก่สารตัวรับหลายชนิด (เช่น guanidinoacetate, nucleic acid, neurotransmitters, phospholipids, hormones) และเหลือเป็นสาร S-adenosylhomocysteine (AdoHcy) ซึ่งจะผ่านปฏิกิริยา hydrolysis โดยอาศัยเอ็นไซม์ AdoHcy-Hydrolase ได้ adenosine และ Hcy adenosine จะถูกนำเข้าไปใน purine nucleotide pool Hcy ที่เกิดขึ้นจะกลับเข้าไปในวงจรแลกเปลี่ยน methyl group ได้อีกครั้ง (รูปที่ 1-3)

AdoHcy สามารถยับยั้งปฏิกิริยาของ AdoMet dependent enzymatic methylation (รูปที่ 1 และ 3) ดังนั้น AdoMet/AdoHcy ratio จึงมีความสำคัญต่อเอ็นไซม์นี้มาก



รูปที่ 2. เมตาบอลิซึมของ homocysteine ทั้งระบบ ภายในช่องสีเหลี่ยมแสดงถึง intracellular space ภายในเส้นจุดประแสดงถึง ภายในเส้นเลือด



รูปที่ 3. AdoHcy enzymatic hydrolysis

ในกระบวนการ transsulfuration นั้น Hcy จะรวมกับ serine โดยมีเอนไซม์ cystathionine β -synthase (C β S) [pyridoxal-5'-phosphate (PLP) - containing enzyme] (รูปที่ 1) เป็นตัวทำปฏิกิริยาอย่างค่อยสลาย (มี vitamin B6 เป็น cofactor) ได้เป็น cystathionine ซึ่งจะผ่านกระบวนการ hydrolysis ต่อไปโดย g-cystathionase (second PLP-containing enzyme) ได้ cysteine และ alpha-ketobutyrate cysteine จะผ่านปฏิกิริยา oxidation ไปเป็น taurine และ inorganic sulfates หรือถูกขับออกทางปัสสาวะ ดังนั้นกระบวนการ transsulfuration จึงมีความสำคัญโดยจะย่อยสลาย Hcy ที่เกินความจำเป็นในขบวนการ methyltransfer โดยแยก sulfate ออกมาเพื่อสร้าง heparin, heparan sulfate, dermatan sulfate และ chondroitin sulfate

เนื่องจากในอาหารปกติไม่มี Hcy อยู่ ดังนั้น methionine จึงเป็นสารที่มีส่วนสำคัญในการสร้าง Hcy พบว่าโปรตีนที่ได้จากสัตว์จะมี methionine มากกว่าโปรตีนที่ได้จากพืช 2-3 เท่า นอกจากนี้ดังที่ได้กล่าวมาแล้วว่าการสร้าง Hcy ยังต้องอาศัย folic acid (ผ่านทาง Me-THF), ไบโตามีน B12 (remethylation) และไบโตามีน B6 (trans-sulfuration)

พบว่า AdoMet (ใน methionine cycle) สามารถกระตุ้น C β S ในวงจร transsulfuration จนได้ผลิตภัณฑ์เป็น cysteine (รูปที่ 1) ในการ remethylation กลับพบว่า AdoMet จะยับยั้ง MTHFR ดังนั้นการเกิด hyperhomocysteinemia อาจเกิดจากการเปลี่ยนแปลงของระดับ AdoMet

mammalian cell โดยเฉพาะเซลล์ตับสามารถเปลี่ยน methionine ไปเป็นสาร homocysteine thiolactone (Hcy thiolactone) จะมีโครงสร้างคล้ายกับ Hcy แต่มี methylene carbon atom น้อยกว่า 1 ตัว (รูปที่ 4) ซึ่งมีผลเสียต่อเซลล์กล่าวคือ ทำให้เกิด arteriosclerosis และ cancer (ดูรายละเอียดต่อไป) การสร้าง Hcy thiolactone จาก methionine ถูกยับยั้งโดยสาร thioretinaco พบว่า Hcy thiolactone อาจถูกเปลี่ยนกลับไปเป็น Hcy อีกครั้งโดยอาศัยเอนไซม์ esterase ในเซลล์และพลาสมา

การศึกษายังพบว่าเมื่อ Hcy ทำปฏิกิริยากับกรดอย่างแรงจะได้ homocysteine thiolactone และไม่ถูกย่อยสลายโดยกรด percholic acid แต่หาก Hcy ทำปฏิกิริยากับด่างอ่อนจะได้สาร homocysteine diketopiperazine (รูปที่ 5) สารดังกล่าวผ่านขบวนการ oxidation และได้สาร

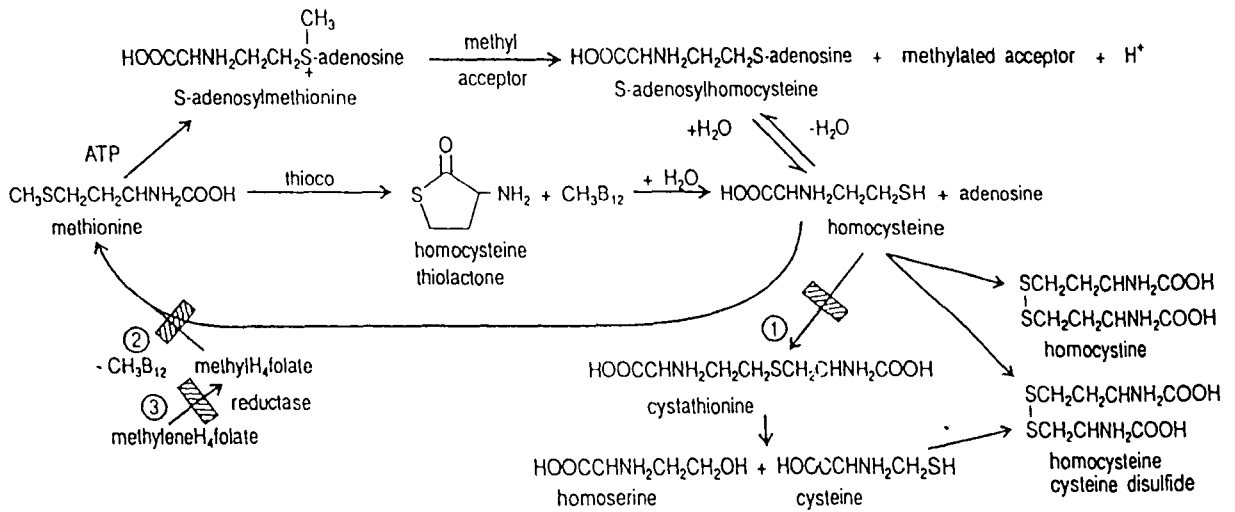
ที่ไม่ละลายน้ำและขุ่น

เซลล์สามารถสร้าง Hcy และขับออกมาสู่พลาสมา

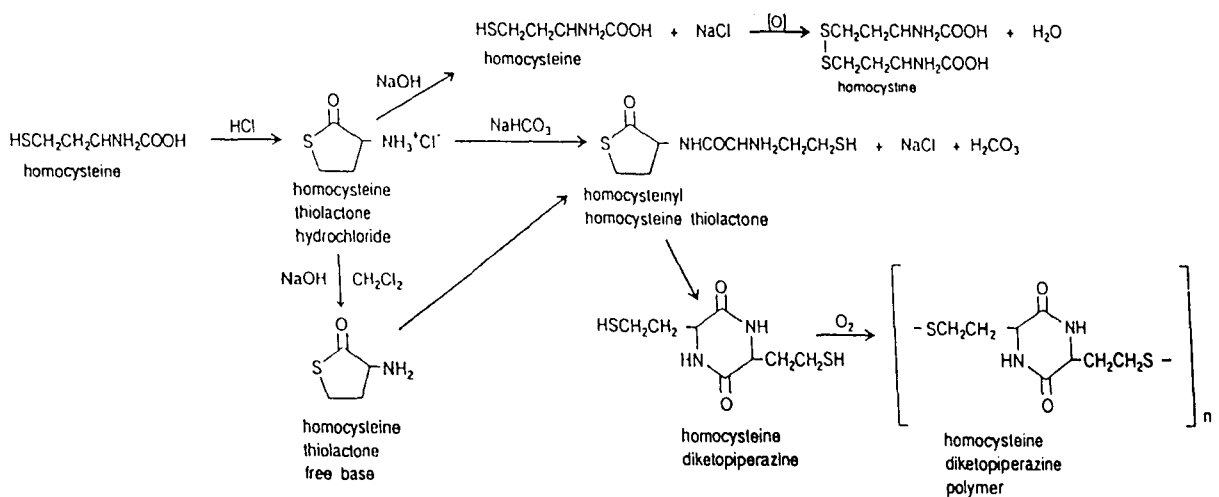
มีบางส่วนจะถูกย่อยสลายที่ไตโดยกลไกที่ยังไม่ทราบแน่ชัด

บางส่วนของ Hcy จะถูกขับออกจากร่างกายทางปัสสาวะ

(เป็นส่วนน้อย) (รูปที่ 2)



รูปที่ 4. วงจรชีวเคมีในการสร้าง homocysteine thiolactone S-adenosylmethionine และ homocysteine การขาดเอนไซม์ cystathionine synthase (ตำแหน่งที่ 1), methyltetrahydrofolate homocysteine methyl transferase (ตำแหน่งที่ 2), และ methylenetetrahydrofolate reductase (ตำแหน่งที่ 3) จะทำให้มีการสะสมของ homocystine และ homocysteine disulfide ในเนื้อเยื่อและของเหลวในร่างกาย (McCully KS. Chemical pathology of homocysteine . I. Atherogenesis. AnnClin Lab Sci 1993; 23: 477-93) (2)



รูปที่ 5. การสังเคราะห์ทางเคมี, ปฏิกิริยา hydrolysis, oxidation และ polymerization ของ homocysteine thiolactone (McCully KS. Chemical pathology of homocysteine . I. Atherogenesis. Ann Clin Lab Sci 1993 Nov-Dec; 23(6): 477-93) (2)

3. ระดับของพลาสมา homocysteine

ในทางคลินิก การวัดระดับพลาสมา Hcy จะหมายถึงการวัดระดับ total plasma homocysteine ซึ่งจะรวม homocysteine, homocysteine thiolactone, mixed disulfides homocysteine, free homocysteine และ protein-bound homocysteine (ตารางที่ 1) ในบทความนี้จะใช้คำว่า Hcy แทน total plasma homocysteine สามารถทำการตรวจหาพลาสมา Hcy ได้หลายวิธี เช่น amino acid analysis, chromatography, high performance liquid chromatography, gas chromatography และ enzymatic analysis

โดยปกติ Hcy จะถูกสร้างขึ้นประมาณ 15 - 20 มิลลิโมลต่อวัน ส่วนใหญ่จะถูกสลายในเซลล์ ประมาณ 1.5 มิลลิโมลต่อวัน จะถูกขับออกมาในพลาสมา ร้อยละ 70 (1 มิลลิโมลต่อวัน) ของ Hcy ในพลาสมาจะถูกดูดซึมเข้าเซลล์และย่อยสลายที่ไต โดยกลไกที่ยังไม่ทราบแน่ชัด มีส่วนน้อยที่ถูกขับออกไปทางปัสสาวะ

ในภาวะปกติจะมีระดับของพลาสมา Hcy ขณะอดอาหารประมาณ 5 -15 ไมโครโมลต่อลิตร (โดยเฉลี่ย 10 ไมโครโมลต่อลิตร) โดยร้อยละ 70 - 80 จะจับกับโปรตีน (ส่วนใหญ่เป็น albumin) ส่วนที่เหลือจะอยู่ในรูปอิสระ

ในผู้ที่มีระดับ fasting homocysteine อยู่ในเกณฑ์ปกติแต่สงสัยว่าอาจจะมีภาวะ hyperhomocysteinemia ก็ควรจะทดสอบ methionine loading test โดยให้ methionine ขนาด 100 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมของน้ำหนักตัว ทางปาก วัดระดับ Hcy ก่อนให้ methionine และวัดระดับ Hcy ซ้ำหลังจากทาน methionine นาน 4-8 ชั่วโมง ถ้าผลพลาสมา Hcy สูงกว่า 2 เท่าของค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation) ของค่าเฉลี่ยจะถือว่าเป็นภาวะ hyperhomo-cysteinemia

เซลล์ปกติจะมีการขับ Hcy ออกมาในพลาสมา แต่การที่ระดับของ Hcy ในพลาสมาไม่สูงขึ้นเนื่องจากการย่อยสลายผ่านทาง transsulfuration pathway ด้วยการเกิดภาวะ hyperhomocysteinemia ซึ่งมีได้เกิดจากการขับ Hcy ลดลงเนื่องจากภาวะที่มีการเสื่อมหน้าที่ของไต อาจเกิดจากความผิดปกติของเมตาบอไลซึมของ Hcy ภายในเซลล์ ทำให้มีการขับ Hcy ออกไปจากเซลล์เพิ่มขึ้นเพื่อลดการเกิดพิษต่อภายในเซลล์ แต่ก็ส่งผลทำให้เนื้อเยื่อของหลอดเลือดหดตัวสัมพันธ์กับ Hcy มากขึ้นเช่นกัน

ตารางที่ 2 และ 3 แสดงสาเหตุต่าง ๆ ของภาวะ hyperhomocysteinemia ภาวะ hyperhomocysteinemia อย่างรุนแรงมักเกิดจาก homozygous defect ของ gene

ตารางที่ 1. รูปแบบทางชีวเคมีต่างๆ ของ homocysteine ในพลาสมา

Homocysteine (reduced) ≤ 2%	Homocysteine (oxidized) 10% - 17%	Homocysteine-cysteine mixed disulfide	Protein-bound homocysteine mixed disulfide ≥ 80%
$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHNH}_3^+ \\ \\ \text{SH} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHNH}_3^+ \\ \\ \text{S} \\ \\ \text{S} \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHNH}_3^+ \\ \\ \text{COO}^- \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHNH}_3^+ \\ \\ \text{S} \\ \\ \text{S} \\ \\ \text{CH}_2\text{CHNH}_3^+ \\ \\ \text{COO}^- \end{array}$	$\text{Protein} - \text{S} - \text{S} - \text{CH}_2\text{CHNH}_3^+ \\ \\ \text{COO}^-$

ตารางที่ 2. สาเหตุของ Hyperhomocysteinemia

Enzyme deficiencies
Cystathionine β -synthase
Methionine synthase
5-Methyltetrahydrofolate reductase
Vitamin deficiencies
Folate
Vitamin B6
Vitamin B12
Demographics
Increasing age
Men
Tobacco use
Solid organ transplant recipients
Chronic medical disorders
Renal dysfunction
Systemic lupus erythematosus
Malignant neoplasm
Psoriasis
Acute-phase response to systemic illness
Medication use
Methotrexate
Nitrous oxide
Antiseizure agents (phenytoin and carbamazepine)
Nicotinic acid
Colestipol
Thiazide diuretics

ที่สร้างเอ็นไซม์ในกระบวนการเมตาบอลิซึมของ Hcy ทั้ง remethylation และ transsulfuration พบว่าจะมีการเพิ่มขึ้นอย่างมากของ Hcy ในพลาสมาและปัสสาวะ เช่น ในภาวะ congenital homocystinuria ซึ่งเกิดจากมีความผิดปกติแบบ homozygous ของโครโมโซมคู่ที่ 21 (โดยความผิดปกตินี้อยู่ระหว่าง 21 q 21.1 และ 21 q 21) ที่สร้างเอ็นไซม์ CBS ผู้ป่วยจะมีภาวะ mental retardation ภาวะ arterial และ venous thrombosis ผู้ป่วยอาจมีค่า fasting plasma homocysteine สูงได้ถึง 400 ไมโครโมลต่อลิตร นอกจากนี้ความผิดปกติแบบ homozygous gene ที่ทำให้เกิดภาวะ hyperhomocysteinemia อย่างรุนแรงได้อีกคือ มีความผิดปกติในการสร้างเอ็นไซม์ MTHF reductase หรือเอ็นไซม์ในการสร้าง methylated vitamin B12 ⁽³⁾

ภาวะ hyperhomocysteinemia ที่พบได้บ่อยที่สุดคือ มีระดับพลาสมา Hcy สูงปานกลาง ซึ่งอาจจะเกิดจากความผิดปกติของการสร้างเอ็นไซม์ (แต่มีความผิดปกติน้อยกว่าผู้ป่วยในภาวะที่มีระดับพลาสมา Hcy สูงมาก) หรือจากการขาดวิตามินที่สำคัญต่อการเมตาบอลิซึมของ Hcy

พบว่าระดับพลาสมา Hcy จะสูงขึ้นเมื่ออายุมากขึ้น ผู้ที่สูบบุหรี่ (มีการรบกวนการสร้าง pyridoxal phosphate)

ตารางที่ 3. การแบ่งภาวะ hyperhomocysteinemia ตามระดับความรุนแรง

Severe hyperhomocysteinemia	High Hcy levels at all times. Caused by deficiencies in CBS, MTHFR, or in enzymes of B ₁₂ metabolism.
Mild hyperhomocysteinemia	
Fasting	Moderately high Hcy levels under fasting conditions. Reflects impaired Hcy methylation (folate, B ₁₂ or moderate enzyme defects [eg. thermolabile MTHFR]).
Postmethionine load	Abnormal increase in Hcy after methionine load. Abnormal net increase reflects impaired Hcy transsulfuration (heterozygous CBS defects, B ₆ deficiency).

Hcy = homocysteine; CBS = cystathionine β -synthase; MTHFR = methylenetetrahydrofolate reductase.

ผู้ชาย มี renal dysfunction, unexplained deep venous thrombosis, solid organ transplantation หลังจากมีภาวะ acute myocardial infarction และภาวะ cerebrovascular accident (เนื่องจาก Hcy เป็น acute phase response จึงอาจจะต้องรอเวลาประมาณ 3 เดือน จึงจะมาประเมินระดับ Hcy ใหม่อีกครั้ง), ภาวะ hypothyroidism, pernicious anemia, carcinoma ของเต้านม รังไข่ ตับอ่อน acute lymphoblastic leukemia นอกจากนี้ยาหลายตัวก็ทำให้ Hcy สูงขึ้นได้ เช่น methotrexate (โดยลดระดับ folate ทำให้เกิดการเพิ่มของ tHcy แบบชั่วคราว) phenytoin (ออกฤทธิ์รบกวนเมตาบอลิซึมของ folate ทำให้ระดับ Hcy เพิ่มขึ้นเล็กน้อย) theophylline [เป็น phosphodiesterase inhibitor จะไปยับยั้งการสร้าง pyridoxal phosphate (vitamin B6)]

หากระดับ Hcy ผิดปกติโดยเฉพาะช่วงเวลาที่อดอาหาร อาจจะมีสาเหตุจากความผิดปกติเพียงเล็กน้อยในกระบวนการ remethylation หรือ transsulfuration อาจจะต้องตรวจพบความรุนแรงของความผิดปกติของระดับ Hcy ได้เพิ่มขึ้น หลังการทดสอบ methionine loading test หรือ หลังอาหาร

ภาวะ MTHFR thermolability (ตารางที่ 3) เป็น inherited recessive trait disease ซึ่งพบภาวะ homozygous ได้ประมาณร้อยละ 5 ของประชากรทั่วไปและ ร้อยละ 17 ในผู้ป่วยที่มี coronary artery disease แต่ไม่มีอาการทางระบบประสาท สามารถพบภาวะ heterozygous ได้ร้อยละ 30 - 40 ของประชากรทั่วไป พบความผิดปกตินี้ประมาณ ร้อยละ 28 ของผู้ที่มี hyperhomocysteinemia ที่มี premature vascular disease โดยพบว่ามี mutation อยู่ที่ยีน 677C-T ทำให้มีการแทนที่ของ valine ในตำแหน่งที่เป็น alanine ในเอ็นไซม์นี้ พบอุบัติการณ์แตกต่างกันไปในแต่ละภูมิภาค ยังไม่ทราบความสัมพันธ์ที่ชัดเจนของ MTHFR thermolability กับ hyperhomocysteinemia โดยอาจจะมีความเกี่ยวข้องของ folate ร่วมอยู่ด้วย พบว่าระดับของพลาสมา Hcy ไม่สูง เมื่อระดับพลาสมา folate อยู่ในเกณฑ์ปกติ (15.4 ไมโครโมลต่อลิตร) และไม่มีความเกี่ยว

ข้องกับ MTHFR genotype แต่ถ้าระดับพลาสมา folate ต่ำกว่าปกติ จะพบว่าผู้ที่มี 677C-T mutation จะมีระดับของพลาสมา Hcy สูงกว่าในผู้ที่ไม่ได้ mutation ดังนั้น MTHFR genotype อาจจะมีความสัมพันธ์กับระดับของ folate โดยผู้ที่มี mutation อาจจะมีความต้องการ folate สูงกว่าคนทั่วไป

4. บทบาทของ homocysteine กับความผิดปกติของระบบต่าง ๆ

4.1 บทบาทของ homocysteine กับระบบหัวใจหลอดเลือด

4.1.1 อูบัติการ

การศึกษาพบว่าค่าพลาสมา fasting Hcy ที่มีระดับสูงเพียงเล็กน้อย น้อยหรือปานกลาง หรือค่า non-fasting Hcy ที่มีระดับสูงอย่างน้อย 100 ไมโครโมลต่อลิตร จะเป็นปัจจัยเสี่ยงอิสระต่อการเกิด atherosclerosis Boushey และคณะ⁽¹⁾ พบว่าทุก 5 ไมโครโมลต่อลิตร ของ fasting Hcy หรือ 10 ไมโครโมลต่อลิตร ของ non fasting Hcy ที่เพิ่มขึ้น จะทำให้เกิดความเสี่ยงต่อ coronary artery disease ร้อยละ 60 ในผู้ชาย และร้อยละ 80 ในผู้หญิง ส่วนการเกิดความเสี่ยงต่อการมี cerebrovascular disease เท่ากับร้อยละ 50 ในทั้ง 2 เพศ

แม้ว่าจะมีหลายการศึกษาที่พบว่ามีความสัมพันธ์กันระหว่างระดับของพลาสมา Hcy กับความเสี่ยงของการเกิดโรคระบบหัวใจหลอดเลือด (cardiovascular risk) และการลดลงของ folic acid, Vitamin B12 (cobalamine), Vitamin (B6, pyridoxal-5'-phosphate) ในทางกลับกันการขาดวิตามินเหล่านี้ก็ทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของพลาสมา Hcy และอาจจะเป็นปัจจัยเสี่ยงของโรคระบบหัวใจหลอดเลือดมากกว่าพลาสมา Hcy ก็ได้⁽⁴⁾ มีบางรายงาน เช่น Schmitz และคณะ⁽⁵⁾ พบว่าการเพิ่มขึ้นของพลาสมา Hcy ไม่มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของการเกิดภาวะ myocardial infarction Selhub และคณะ⁽⁶⁾ ได้แสดงให้เห็นว่าระดับของ folic acid, pyridoxal-5'-phosphate และการรับประทาน folic acid มีความสัมพันธ์แบบผกผันกับการ

เกิด extracranial carotid stenosis

Herzlich และคณะ⁽⁷⁾ ได้ศึกษาในผู้ป่วยสูงอายุ 367 ราย ที่ทำ coronary angiogram พบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงของระดับพลาสมา Hcy แม้ว่าจะมีการเพิ่มขึ้นของ coronary artery disease ส่วนการลดลงของระดับ vitamin B12 มีส่วนสัมพันธ์กับการลดลงของ left ventricular ejection fraction แสดงว่าระดับของ vitamin B12 อาจจะเป็นดัชนีประเมินการทำงานของ left ventricle ได้ แม้ว่าจะมีรายงานพบว่าความเสี่ยงของการเกิด coronary heart disease มีความสัมพันธ์แบบผกผันกับระดับ pyridoxal-5'-phosphate และ vitamin B6 แต่ก็ยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบที่ดีพอที่จะสรุปว่า การต่ำลงของวิตามินเหล่านี้มีความสัมพันธ์กับการเกิด coronary heart disease จริง

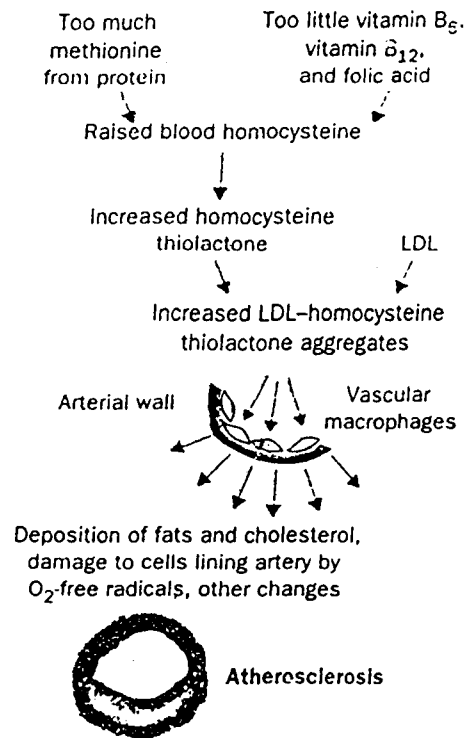
Verhoef และคณะ⁽⁸⁾ พบว่าเมื่อระดับพลาสมา folic acid ลดลงจะมีผลให้มีการเพิ่มขึ้นของระดับพลาสมา Hcy ดังนั้นการให้ folic acid ทดแทน จึงน่าจะส่งผลทำให้ลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ homocysteine-mediated cardiovascular disease ได้ การศึกษาแบบ meta-analysis⁽⁹⁾ ได้มีการคำนวณว่าถ้ารับประทาน folic acid ขนาด 200 ไมโครกรัมต่อวัน จะสามารถลดระดับพลาสมา Hcy ได้ประมาณ 4 ไมโครโมลต่อลิตร การเพิ่มระดับ folic acid อาจจะช่วยลดการเกิด coronary heart disease ได้ 13,500 - 50,000 รายต่อปี

Jacques และคณะ⁽⁹⁾ พบว่าผู้ที่มี gene mutation ที่ทำให้มีการลดลงของการทำงานของเอนไซม์ MTHFR ต้องการปริมาณ folic acid เพิ่มขึ้นในแต่ละวัน ซึ่งอาจจะช่วยป้องกันการเกิดภาวะ hyperhomocysteinemia ได้

Schienze และคณะ⁽¹⁰⁾ ได้รายงานผู้ป่วย 1 ราย ที่มีภาวะ homocystinuria จากการขาดเอนไซม์ CBS และมี thromboembolic disease เมื่อผู้ป่วยได้รับการรักษาโดย pyridoxine ร่วมกับ folic acid พบว่าสามารถทำให้ระดับ Hcy ในปัสสาวะ ภาวะ coagulation และ anticoagulation factor กลับมาเป็นปกติ นอกจากนี้ยังช่วยป้องกันการเกิดภาวะ thromboembolism ได้อีกด้วย (ความผิดปกติจะกล่าวในหัวข้อ 4.1.2)

มีรายงานถึงภาวะ hyperhomocysteinemia ในแง่ที่เป็นปัจจัยเสี่ยงอิสระของ occlusive disease โดยในผู้ที่มี symptomatic vascular disease มีระดับ Hcy สูงกว่ากลุ่มควบคุมถึงร้อยละ 31 รายงานการศึกษาดังกล่าวยังพบว่า ระดับพลาสมา Hcy ที่สูงกว่าปกติก็เพิ่มความเสี่ยงของการเกิด myocardial infarction⁽¹¹⁾ อีกด้วย

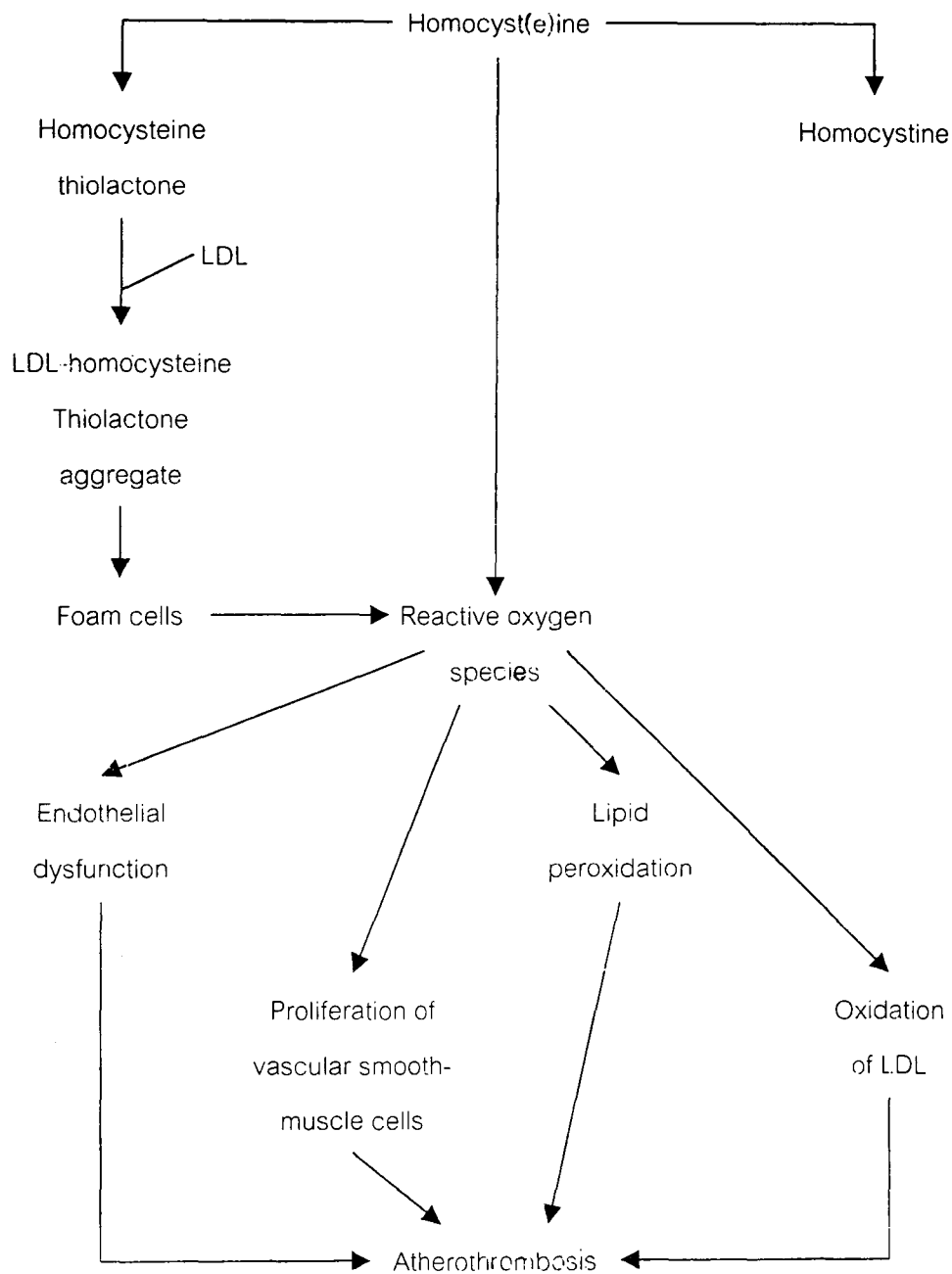
ในผู้ป่วย homocystinuria ที่มีภาวะแทรกซ้อนของหลอดเลือดพบว่าการเกิด venous thromboembolism ได้สูงกว่าร้อยละ 50 การเกิดภาวะของ thromboembolism บ่อย ๆ หรือเกิดตอนอายุน้อย หรือมี thrombosis ที่ตำแหน่งผิดปกติจากธรรมชาติ อาจจะต้องนึกถึงว่ามีความผิดปกติของกรรมพันธุ์ด้วย ประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ที่มีภาวะ hyperhomocysteinemia จะมีประวัติ thrombosis ในครอบครัว จากการศึกษาชนิด cross-section เพื่อประเมินผู้ป่วย 157 ราย ที่มีประวัติ venous หรือ arterial occlusion ที่เกิดก่อนอายุ 45 ปี หรือพบในตำแหน่งที่ผิดปกติจากธรรมชาติ พบว่ามี



รูปที่ 6. Homocysteine และ Atherosclerosis (Larkin M. Kilmer McCully : pioneer of the homocysteine theory. Lancet 1998 Oct 24; 352 (9137) : 1364)⁽¹³⁾

ภาวะ hyperhomocysteinemia สูงปานกลางในผู้ที่มี venous และ arterial occlusion เท่ากับร้อยละ 13.1 และ 19.2 ตามลำดับ⁽¹²⁾

ผู้ป่วยที่มีระดับพลาสมา Hcy สูง มีโอกาสเกิด deep vein thrombosis ได้มากกว่าคนทั่วไป และเป็นปัจจัยเสี่ยงอิสระในการเกิด thrombosis อีกด้วย



รูปที่ 7. สมมุติฐานการเกิดผลของ homocysteine ต่อเส้นเลือด

4.1.2 กลไกพื้นฐานของการเกิด atherosclerosis และ thromboembolic disease (รูปที่ 4 และ 5)

ก. ปฏิกริยากับ lipoproteins

Hcy อาจจะมีผลสำคัญในการเกิด atherosclerosis โดยผลของ Hcy thiolactone เมื่อ Hcy thiolactone ทำปฏิกริยากับ LDL จะปล่อย homocysteinyl group แก่ apo B protein ทำให้ได้ thiolated LDL ซึ่งจะเพิ่มระดับ LDL ในเซลล์โดยผ่านทางตัวรับที่ผนังเซลล์และเพิ่มการสะสมของ cholesterol ในเซลล์ macrophage ได้ LDL ที่ผ่านกระบวนการ thiolation จะมีความหนาแน่นเพิ่มขึ้น มี electrophoretic mobility เพิ่มขึ้น และมีจำนวน apo B protein ลดลง thiolated LDL สามารถที่จะรวมกลุ่มหรือจับกันเองได้โดยผ่านทาง homocysteinylated amino groups โดยทาง disulfide และโดยการสร้าง diketopiperazine

ปัจจุบันเชื่อว่ามีการเปลี่ยนแปลงของ lipoprotein โดยเฉพาะ LDL ในทางเคมีและชีววิทยา ทำให้เพิ่มการเกิด atherogenicity โดย LDL ที่เปลี่ยนแปลงนี้อาจจะผ่านกระบวนการ acetylation, acetoacetylation หรือ cobamylation ซึ่งพบว่าทำให้เซลล์ macrophage ที่เพาะเลี้ยงไว้มี cholesterol สะสมมากขึ้นได้ ในการศึกษาแบบ in vitro ไม่พบว่า thiolated LDL จะเพิ่ม oxidative LDL แต่พบว่ามี thiolated LDL ในเซลล์ macrophage มากขึ้น โดยอาจจะผ่านทางตัวรับที่ผนังเซลล์ macrophage หรือโดยการ phagocytosis เมื่อเกิดการย่อยสลายโดยเอ็นไซม์ในเซลล์แล้วก็จะมีการปล่อย Hcy และได้ oxidative degradation ของ lipid เกิดขึ้น นอกจากนี้การที่ LDL มีความหนาแน่นเพิ่มขึ้นโดยผ่านทางกระบวนการ thiolation ของ apo B protein ก็จะมีโอกาสเกิด oxidative modification ของ LDL ได้มากขึ้นอีกด้วย

พบว่า Hcy มีผลเสียต่อ endothelial cell โดยทำให้เกิด H_2O_2 ซึ่งจะมีผลเสียต่อเซลล์ที่ขาด cystathionine synthase มากกว่าเซลล์ปกติ อาจแก้ไขผลเสียนี้ได้โดยให้ pyridoxine

ในการศึกษาแบบ in vitro ที่ไม่มีเซลล์พบว่า LDL จะมี peroxidation เพิ่มขึ้นได้โดยให้ homocysteine,

cysteine, mercaptoethanol และการลด glutathione พบว่าเซลล์ macrophage จะมีการสะสมของ oxidized LDL มากขึ้นโดยผ่านทางตัวรับที่ผิวเซลล์ นอกจากนี้พบว่าสารประกอบที่มี thiol อยู่จะเป็นตัวกระตุ้นให้มีกระบวนการ peroxidation ของ lipid โดยใช้ออกซิเจนและประจุของโลหะร่วมในกระบวนการ ปัจจุบันพบว่าผู้ที่มีเหล็กหรือพลาสมา ferritin สูง เป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิด myocardium infarction โดยมีการเพิ่มการเกิด atherogenesis โดยประจุของเหล็ก (ferric ions) และ Hcy ที่ถูกปล่อยออกมาจาก homocysteinylated LDL ไปทำให้เกิดกระบวนการ peroxidation ของ lipoproteins และ cholesterol ที่ผนังของหลอดเลือดแดง

Hcy thiolactone ในระดับสูงสามารถเพิ่มระดับพลาสมา cholesterol, LDL และ VLDL ได้ แต่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของระดับพลาสมา HDL

homocysteinylated LDL จะเข้าไปในเซลล์ของ artery wall โดยผ่านทาง LDL receptor และโดยกระบวนการ phagocytosis ทำให้มีการสะสมของไขมันมากขึ้นเรื่อยๆ และจะมีการปล่อย homocysteine thiolactone ออกมาใน arterial intima ทำให้เกิด intima necrosis ในบริเวณที่ homocysteine thiolactone ถูกปล่อยออกมา มีการลดลงของ thioretinaco จาก internal cell และมีการเพิ่มขึ้นของอัตราส่วนระหว่าง thiaco/thioretinaco ทำให้มีการยับยั้งกระบวนการ oxidative phosphorylation (รูปที่ 7) เกิดการสะสมของ reactive oxygen radical species เกิดขึ้น ทำให้เซลล์ตาย นอกจากนี้การที่อัตราส่วนระหว่าง thiaco ต่อ thioretinaco เพิ่มขึ้นในเซลล์ของผนังหลอดเลือด ทำให้มีการกระตุ้นการแบ่งตัวและการเติบโตของเซลล์กล้ามเนื้อของผนังหลอดเลือด โดยจะมีการปล่อย growth factors และมีการขยายตัวของเซลล์กล้ามเนื้อเหล่านั้นเข้าไปในผนังหลอดเลือดด้านในอีกด้วย

ข. Smooth muscle cell proliferation

Hcy สามารถกระตุ้น smooth muscle cell ของหลอดเลือดให้มี proliferation โดยการเพิ่ม transcription rate ของ cyclin A⁽¹⁴⁾ ทำให้มี arteriosclerosis เกิดขึ้น

ค. Endothelial function

Hcy สามารถชะลอการเติบโตของ endothelial cell ในห้องทดลองและทำให้เกิด endothelial detachment ได้⁽¹⁵⁾ นอกจากนี้ Hcy ยังสามารถสร้าง H_2O_2 จาก O_2 ซึ่งทำให้มี endothelial dysfunction และ damage จาก platelet activation, coagulation และการลดลงของ fibrinolysis Stamler และคณะ⁽¹⁶⁾ พบว่า endothelium ที่ปกติสามารถปล่อย nitric oxide (NO) ทำให้มีการรวมตัวกับ Hcy เป็น S-NO-homocysteine แต่โดย homocysteine จะทำให้คุณสมบัติของเส้นเลือดเสียไป ทำให้ไม่สามารถสร้าง NO ได้ จนเกิด endothelial dysfunction และระดับ Hcy สูงขึ้น ทำให้เกิดผลข้างเคียงต่อ endothelium ได้

ง. Functions of Blood platelets

Harpit และคณะ⁽¹⁷⁾ พบว่า Hcy สามารถยับยั้งการทำงานของ ecto/ADPase ใน endothelial cell ได้ ADP เป็นสารที่ทำให้เกิด aggregation ของ platelet ทำให้เชื่อว่า Hcy ทำให้เกิด aggregation ของ platelet มากขึ้น

จ. Coagulation & natural anticoagulants

ภาวะ hyperhomocysteinemia ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของสารที่ทำให้เกิดการแข็งตัวของเลือด โดยพบว่ามีการลดลงของ Fc VII c และ AT-III Hcy อาจจะมีส่วนเกี่ยวข้องกับการสร้างของสารเหล่านี้⁽¹²⁾ เนื่องจากสามารถแก้ไขภาวะดังกล่าวได้โดยการให้ pyridoxine ร่วมกับ folic acid ในผู้ป่วย coronary heart disease พบว่าระดับของ Hcy มีความสัมพันธ์โดยตรงกับระดับ fibrinogen และ plasma viscosity นอกจากนี้ Hcy ยังกระตุ้น tissue factor อีกด้วย Van den Bag⁽¹⁸⁾ พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของ thrombomodulin ในผู้ที่มี peripheral arterial occlusion และภาวะ hyperhomocysteinemia เมื่อให้ pyridoxine ร่วมกับ folic acid พบว่าจะลดระดับของ thrombomodulin ลงได้

Hcy ยับยั้งการแสดงออก (activity) ของ endothelial cell surface thrombomodulin ซึ่งเป็น thrombin cofactor ที่จะตอบสนองต่อการกระตุ้นของ anticoagulant คือ protein C นอกจากนี้ Hcy ยังทำให้มีการลดลงของ anticoagulant heparan sulfate proteoglycan บนผิวของ endothelial cell

ในห้องทดลอง และลดการจับกับ anticogulant ตัวอื่นด้วย (AT-III)

การศึกษานิต In vivo พบว่าการมีภาวะ hyperhomocysteinemia จะเพิ่ม coagulation และ fibrinolysis โดยตรวจพบว่ามี การเพิ่มขึ้นของ thrombin-antithrombin complex และ D-dimers

ฉ. Fibrinolysis

ในผู้ป่วยที่เกิด stroke พบว่าระดับของพลาสมา Hcy มีความสัมพันธ์โดยตรงกับระดับของระดับ plasminogen activator (tPA)

Hajjar⁽¹⁹⁾ ได้พบว่า Hcy สามารถยับยั้งการจับของ tPA กับ endothelial cell ได้ ทำให้มีการรบกวนต่อขบวนการ fibrinolysis บน endothelial surface

ช. ผลต่อ Gene expression

Kokame และคณะได้ศึกษา umbilical vein endothelial cell ของมนุษย์พบว่า Hcy ทำให้ gene หลายชนิดมีการเปลี่ยนแปลงรวมทั้งมีการเพิ่มขึ้นของ stress protein ซึ่งทำให้เกิด atherosclerosis ตามมา

4.1.3 การเกิด fibrous arteriosclerotic plaque

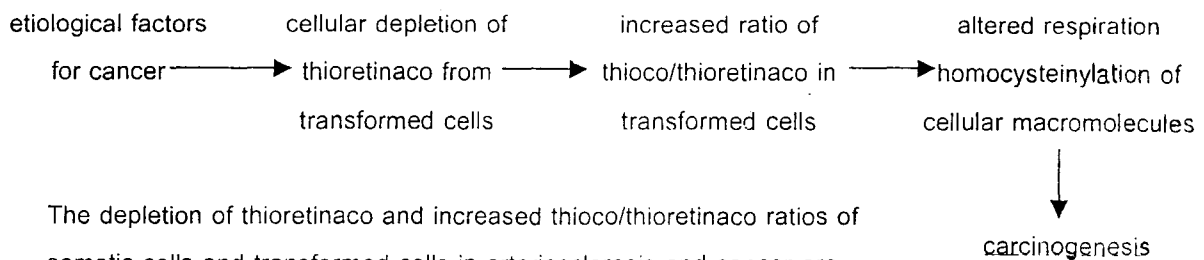
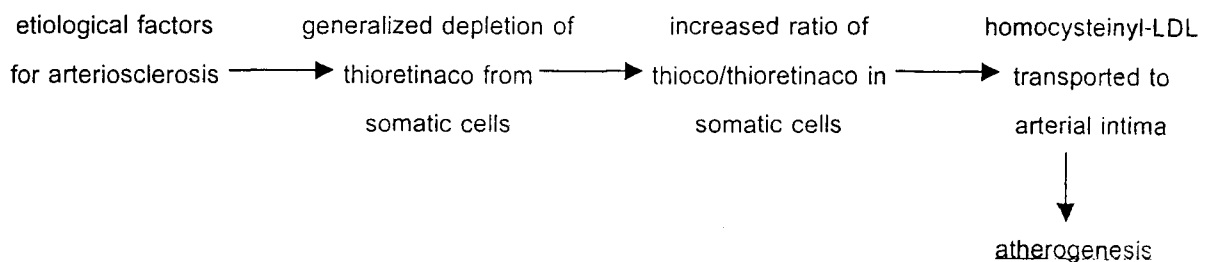
เซลล์กล้ามเนื้อในผนังเส้นเลือด (intimal smooth muscle cells) มี hyperplasia, มีการสร้าง glycosaminoglycan และ collagen มากขึ้น โดยการเพิ่มขึ้นของ glycosaminoglycan นี้เกิดจากการเปลี่ยน homocysteine thiolactone ไปเป็น phosphoadenosine phosphosulfate ทำให้มี extracellular matrix เพิ่มมากขึ้น matrix ที่เพิ่มขึ้นนี้จะไปจับกับ LDL ที่เพิ่มมากขึ้นที่ชั้น intima และ media ของผนังหลอดเลือดจากการที่มีการเพิ่มขึ้นของ permeability เนื่องจากผลของ homocysteinylated LDL มีการสะสมของ calcium appatite ใน extracellular matrix และใน collagen เกิดเป็น plaque เกิดขึ้น ในส่วนของ elastic ของชั้น intima จะเสียไป จากการมีการสร้าง tetrahydrothiazine ที่เกิดจากปฏิกิริยาละลายตัวของ aldehyde groups ของ tropoelastin กับ homocysteine ทำให้มีการยับยั้งขบวนการเชื่อมต่อกัน (cross links) ของ desmosine และ isodesmosine ในเซลล์

ใน fibrolipid plaques จะมีส่วนประกอบเป็น cholesterol crystals อยู่ ซึ่งมาจาก cholesterol อิสระ ซึ่งได้จากการย่อยสลาย cholesterol ester ที่ปล่อยมาจาก LDL ที่ถูก phagocytosis ไป และยังมี LDL-glycosaminoglycan complex รวมอยู่ด้วย

การเกิดอันตรายต่อชั้น intima ของผนังหลอดเลือดที่เกิดจาก circulating homocysteinyllated LDL จะมีเกล็ดเลือดเข้ามาเกาะกลุ่มกันและมีการปล่อย growth factors และ prostaglandin ทำให้เซลล์มีการโตขึ้นและเกิด thrombosis ตามมา ในส่วนของ homocysteinyllated LDL ที่ถูก phagocytosis จะมีการกระตุ้นให้มีการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือด ซึ่งเป็นผลจากการออกฤทธิ์ที่ผนังของเกล็ดเลือด นอกจากนี้ฤทธิ์ของการเกิด thrombus ของ Hcy ที่ชั้น intima ยังเกิดจากการกระตุ้น protein C, การเพิ่มขึ้นของ lipoprotein(a) และ coagulation factor อื่น ๆ อีกด้วย

ในภาวะ arteriosclerosis จะมีการขาด thiore-

tinaco (จับอยู่กับ mitochondrial และ microsomal membran) ในเซลล์ตับและเนื้อเยื่ออื่นทำให้เกิดการสร้าง homocysteinyllated LDL เพิ่มมากขึ้น เกิดการทำลาย arterial intimal cell ทำให้เกิดแผ่นพังผืด fibrolipid plaque และการอุดตันตามมา ในเซลล์พบว่า การขาด thioretinaco ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์มะเร็งเนื่องจากการสร้าง homocysteine thiolactone เพิ่มขึ้นจากการขาด thioretinaco การเพิ่มขึ้นของ homocysteine thiolactone ทำให้เกิดขบวนการ homocysteinyllation ของอะมิโนแอซิดในเซลล์ทำให้มีความผิดปกติของ chromatin ในนิวเคลียส ซึ่งพบในเซลล์มะเร็ง นอกจากนี้ homocysteine thiolactone ยังจะถูกปล่อยออกมาจากเซลล์มะเร็งทำให้เกิดการตายของเนื้อเยื่อรอบ ๆ ก้อนมะเร็งรวมถึงการเกิด fibrosis, necrosis, angiogenesis, การโตขึ้นของเส้นประสาท และความผิดปกติของ epithelial tissue (รูปที่ 8) (ดูรายละเอียดเพิ่มเติมตอนหลัง และรูปที่ 12)



The depletion of thioretinaco and increased thioco/thioretinaco ratios of somatic cells and transformed cells in arteriosclerosis and cancer are supported by indirect evidence.

รูปที่ 8. การเปลี่ยนแปลงของเมตาบอลิซึมของ thiolactone ในการเกิด atherogenesis และ carcinogenesis

4.2 บทบาทของ homocysteine กับโรคไต

4.2.1 End Stage Renal Disease (ESRD)

ก. อุบัติการณ์

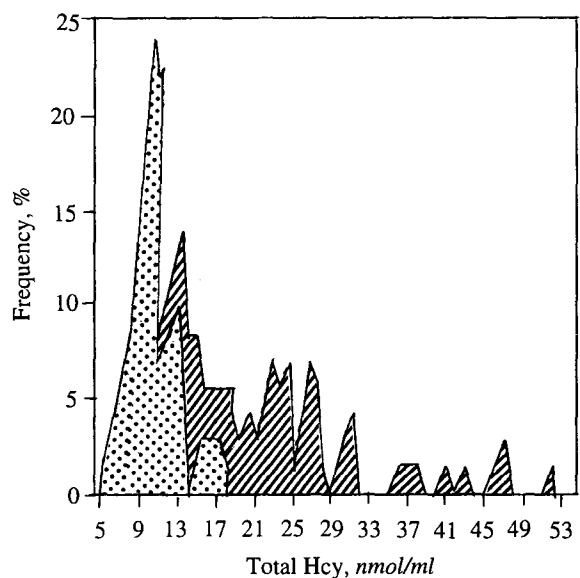
Andrew G และคณะ⁽²⁰⁾ ได้ศึกษาถึงอุบัติการณ์การเกิดภาวะ hyperhomocysteinemia ในผู้ป่วย ESRD ที่ทำการรักษาด้วย dialysis พบภาวะ hyperhomocysteinemia (fasting Hcy > 13.9 ไมโครโมลต่อลิตร) ได้ถึงร้อยละ 83 ของผู้ป่วย dialysis โดยเพิ่มขึ้นถึง 105 เท่าของอุบัติการณ์ที่พบในกลุ่มควบคุม

ในการทำ dialysis จะมีการสูญเสีย water-soluble vitamin เสมอ ซึ่งรวมถึงวิตามินบี นอกจากนี้ภาวะ uremia อาจจะทำให้มีการเพิ่ม hydrolysis ของพลาสมา PLP ทำให้มีการลดลงของ coenzyme เหล่านี้ในเนื้อเยื่อส่วนปลาย แต่ถึงแม้ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีความเสี่ยงในการขาด coenzyme ในกระบวนการเมตาบอลิซึม แต่ก็มักจะได้รับวิตามินทดแทน (folic acid, B6, B12) ในขนาดที่มากกว่า RDA (recommended dialy allowance)

Wilcken และคณะ⁽²¹⁾ พบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างระดับ cysteine-homocysteine mixed disulfide (MDS) กับระดับ creatinine Hultberg และคณะ⁽²²⁾ ได้ทำการศึกษาผู้ป่วย ESRD พบว่าระดับ Hcy ในผู้ป่วย predialysis และ hemodialysis มีความสัมพันธ์กับระดับ creatinine, red blood cell folate, serum albumin ส่วนระดับวิตามิน B12 ที่สัมพันธ์กับ Hcy พบความสัมพันธ์ดังกล่าวเฉพาะในผู้ป่วย chronic ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) ไม่พบว่าระดับของ Hcy มีความสัมพันธ์กับสาเหตุของการเกิด ESRD ระยะเวลาการทำ dialysis วิธีการทำ dialysis ความเพียงพอของ dialysis แต่การทำ hemodialysis สามารถลดพลาสมา Hcy ได้ประมาณร้อยละ 30 ซึ่งเกิดจากการขจัด nonprotein bound Hcy พบว่าระดับของ Hcy จะกลับมาสู่ระดับ predialysis ใน 24 ชั่วโมง

ยังไม่มีข้อสรุปแน่ชัดว่า hyperhomocysteinemia ใน ESRD จะมีความสัมพันธ์กับการเกิด cardiovascular disease โดยจากการศึกษาแบบ cross-section ของ

CANUSA study⁽²³⁾ ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างระดับพลาสมา Hcy กับการเกิด myocardial infarction และ cardiovascular disease จาก Framingham Offspring Study พบว่าระดับ Hcy ที่มากกว่า 15.8 ไมโครโมลต่อลิตร จะมีปัจจัยเสี่ยงในการเกิด cerebrovascular disease โดยมี odds ratio เท่ากับ 33.0 ขณะที่ระดับ HDL ที่น้อยกว่า 35 มี odds ratio เท่ากับ 3.3, ส่วนความดันโลหิตสูง การสูบบุหรี่ และเบาหวานมี odds ratio เท่ากับ 2.4, 2.4 และ 15.0 ตามลำดับ พบว่าระดับของ Hcy เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มที่มีความรุนแรงของการลดลงของ GFR ปานกลาง (51 ± 10 มิลลิลิตรต่อนาที)



รูปที่ 9. การกระจายตัวของระดับ fasting Hcy ในผู้ป่วย ESRD ที่ทำ dialysis (N = 71) และกลุ่มควบคุม (matched อายุ, เพศ, เชื้อชาติของ Framingham Offspring /Omni study) : (▨) กลุ่มควบคุม; (■) ESRD (Boston AG, Lathrop L. Hyperhomocysteinemia in end – stage renal disease : Prevalence , etiology, and potential relationship to arteriosclerotic outcome . Kidney Int 1997 Jul; 52(1):10-20)⁽²⁴⁾

แต่เดิมเชื่อกันว่า hyperhomocysteinemia ในภาวะ ESRD เกิดจากการสูญเสียความสามารถในการขับ Hcy ออกทางปัสสาวะ หรือเป็นผลจากภาวะ uremia ต่อ Hcy-metabolizing enzyme ซึ่งแม้ว่าในผู้ป่วย ESRD จะมีการขจัด Hcy เพิ่มขึ้นมากกว่าปกติ แต่เนื่องจาก GFR ของไตลดลงมาก ดังนั้นผู้ป่วยเหล่านี้จึงยังคงมีระดับพลาสมา Hcy สูงกว่าปกติ 2-3 เท่า เมื่อเทียบกับคนปกติ อย่างไรก็ตามปัจจุบันเชื่อว่าการสูญเสีย normal renal metabolism ร่วมกับการขาดวิตามินบีทำให้เกิดภาวะ hyperhomocysteinemia ในผู้ป่วย ESRD พบว่าค่าครึ่งชีวิตของพลาสมา Hcy เพิ่มขึ้นในผู้ป่วย ESRD เนื่องจากการกำจัด Hcy ลดลง โดยค่าครึ่งชีวิตเพิ่มจาก 3.5 ชั่วโมงไปเป็น 11 ชั่วโมงใน ESRD พบว่าการขจัดของพลาสมา Hcy ลดลงร้อยละ 70 ใน ESRD ถึงแม้ว่าในการศึกษาแบบ in vitro จะพบว่ามีเอ็นไซม์ที่เกี่ยวข้องกับเมตาบอลิซึมของ Hcy ในไต แต่ก็ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดว่าเมตาบอลิซึมของ Hcy ในไตเป็นอย่างไร

ในภาวะ ESRD พบว่า erythrocyte membrane มีความสามารถในการเปลี่ยนรูปร่างลดลง มีการเพิ่มขึ้นของ osmotic fragility ที่ membrane protein มีการลดลงของ Cl/HCO₃⁻ anion exchanger และ Na⁺/K⁺ pump มีความผิดปกติของ Na⁺, K⁺, 2 Cl⁻ cotransporter ทำให้น้ำที่ของเซลล์เมมเบรนผิดปกติไป โดยพบร่วมกับการที่มีระดับของ AdoHcy ในเซลล์เพิ่มขึ้นประมาณ 7 เท่าของคนปกติ (รูปที่ 2)

ข. พื้นฐานทางจลนศาสตร์ของภาวะ

hyperhomocysteinemia ในผู้ป่วย ESRD⁽²³⁾

เกิดภาวะ hyperhomocysteinemia ได้จากการขาด folate และ cobalamine โดยอธิบายผ่านทางความผิดปกติของ methionine pathway เนื่องจากต้องมีการใช้ methyltetra-hydrofolate เป็นตัวให้ methyl group และการใช้ cobalamine เป็น cofactor ในกระบวนการ remethylation ของ homocysteine นอกจากนี้ยังพบระดับของ Hcy สูงในผู้ป่วยที่มีค่า glomerular filtration rate ต่ำๆ ที่ไตไม่ใช่ทางที่จะขับ Hcy ออกที่สำคัญ เนื่องจาก

พบว่า Hcy ออกมาในปัสสาวะประมาณ 0.25 ไมโครโมลต่อชั่วโมงเท่านั้น โดยประมาณร้อยละ 99 ของ Hcy จะถูกดูดซึมกลับทาง tubular cell โดยไตอาจจะมีความสำคัญโดยเป็นแหล่งสลายของ Hcy

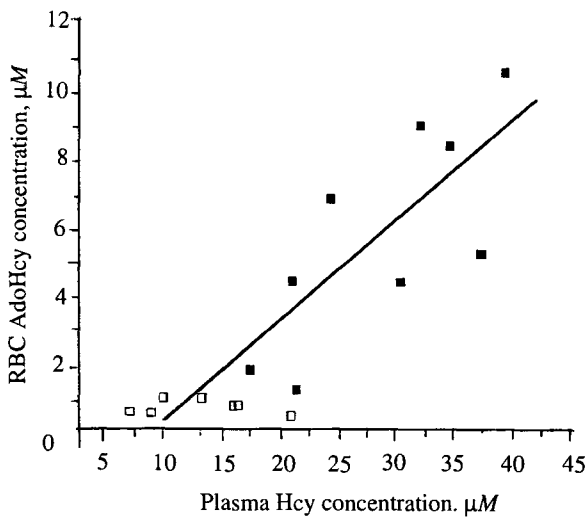
Anne B. Guttonnsen และคณะ⁽²³⁾ ได้ศึกษาจลนศาสตร์ของ Hcy ในผู้ป่วย CRF โดยใช้ Hcy loading test พบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายมีค่า area under the concentration-time curve (AUC) สูง และค่าครึ่งชีวิตของ Hcy สูงกว่าในคนปกติประมาณ 4 เท่า มีการขจัดพลาสมา Hcy น้อยกว่ากลุ่มควบคุมร้อยละ 29.8 (31 มิลลิลิตรต่อนาที vs. 104 มิลลิลิตรต่อนาที) ไม่มีความแตกต่างในแง่ของ bioavailability (0.6) และปริมาณการกระจายตัว ส่วนในผู้ที่ขาด folate และ cobalamine นั้นมีค่าการขจัด Hcy อยู่ในเกณฑ์ปกติ ดังนั้นการที่มีการเพิ่มขึ้นของ Hcy จึงน่าจะเกิดจากการเพิ่มขึ้นของการขับ Hcy จากเซลล์มาสู่พลาสมา เมื่อผู้ป่วยมีหน้าที่ของไตเลเวลก็ส่งผลทำให้การขจัด Hcy ลดลงด้วย จึงทำให้เกิด hyperhomocysteinemia เกิดขึ้นในผู้ป่วย ESRD โดยพบว่ามีระดับ Hcy ผ่านทางไตนั้นได้ถึงร้อยละ 70 ดังนั้นไตจึงเป็นอวัยวะหนึ่งที่สำคัญในการกำจัด Hcy

ผู้ป่วย ESRD จะมีค่าพื้นฐานของการขับ Hcy ในปัสสาวะเท่ากับ 1.4 ไมโครโมลต่อชั่วโมง ซึ่งสูงกว่าคนปกติ (0.25 ไมโครโมลต่อชั่วโมง) เนื่องจากค่าการกรอง (filtration) ปกติของ Hcy เท่ากับ 20 ไมโครโมลต่อชั่วโมง แสดงว่ามีเพียงร้อยละ 1 เท่านั้นที่ถูกขับออกทางปัสสาวะ พบว่าการให้ folic acid และวิตามิน B ไม่มีผลต่อการขจัดของ Hcy ในผู้ป่วย ESRD

4.2.2 Kidney transplantation⁽²⁵⁾

ระดับของพลาสมา Hcy เริ่มมีค่าสูงขึ้นตั้งแต่น้ำที่ของไตลดลง แม้ว่าบางส่วนจะถูกขับออกโดยการทำการ hemodialysis แต่ก็ไม่มากนัก การทำงานของไตจึงมีส่วนสำคัญต่อระดับการเพิ่มของ Hcy ดังนั้นการปลูกถ่ายไตจึงน่าจะทำให้ระดับของ Hcy กลับมาสู่ปกติได้ แต่กลับมีการพบว่าหลังจากทำการปลูกถ่ายไตสามารถลดระดับ fasting Hcy ลงได้ประมาณร้อยละ 33 ซึ่งก็ยังคงสูงกว่า

ในคนปกติประมาณ 2 เท่า และมีการขับ Hcy ซ้ำกว่าปกติ หลังจากให้ methionine load อยู่ ซึ่งการที่ระดับของ พลาสมา Hcy ยังคงสูงอาจจะมีสาเหตุอื่นโดยพบว่าระดับ ของ cyclosporin จะมีความสัมพันธ์โดยตรงกับระดับของ Hcy (รูปที่ 10)



รูปที่ 10. แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ cyclosporin และการเปลี่ยนแปลงของ Hcy (Δ Hcy) มี correlation coefficient เท่ากับ 0.29 ($P < 0.05$) (Perna S, Imgrosso D, DE Sants NG, Galletti P, Zoppia V. Mechanism of erythrocyte accumulation of methylation inhibitor S – adenosylhomocysteine in uremia. *Kidney Int* 1995 Jan;47(1):247-53) ⁽²⁶⁾

พบว่าระดับของซีรั่ม folic acid จะไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างชัดเจนในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไต นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่ทำการปลูกถ่ายหัวใจมีระดับของ Hcy เพิ่มขึ้นถึงร้อยละ 70 เช่นกันโดยไม่สามารถอธิบายโดยอาศัยระดับของวิตามินได้ ดังนั้นจึงเชื่อว่าระดับของ Hcy ที่สูงขึ้นอาจจะมีสาเหตุจากเมตาบอลิซึมหรือเป็นผลจาก immunosuppressants ต่อ Hcy โดยเฉพาะการได้รับ cyclosporin ส่วน prednisolone และ azathioprine ไม่มีผลที่ชัดเจนต่อระดับ Hcy

เนื่องจากพบว่า Hcy เป็นปัจจัยเสี่ยงอิสระต่อการเกิด atherosclerosis และการที่พบว่าผู้ที่ทำการปลูกถ่ายไตมีอุบัติการณ์ของการเกิด atherosclerosis สูงขึ้นอาจมีส่วนเกี่ยวข้องกับระดับของ Hcy ก็ได้

ในการรักษา hyperhomocysteinemia ในผู้ที่ปลูกถ่ายไตนั้นมิได้ใช้ folic acid ขนาดสูง พบว่าสามารถลดระดับ Hcy ลงได้ แต่ระดับของ Hcy ในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตมีความแตกต่างกันมาก จึงยังไม่มีข้อสรุปชัดเจน

4.3 บทบาทของ homocysteine กับโรคมะเร็ง ⁽²⁷⁾

4.3.1 methionine metabolism และ carcinogenesis

พบว่าในสัตว์ที่ได้รับอาหารที่ไม่มี choline และ methionine เกิดเป็นมะเร็งขึ้นเช่นเดียวกับการให้สาร ethionine ที่ไปยับยั้ง methionine metabolism ทำให้มีการลดลงของ ATP ส่งผลให้เซลล์มีการสะสมของ adenosyl ethionine มากขึ้น ก็จะมีการเกิดเป็นมะเร็งมากขึ้นด้วยเช่นกัน

ในเซลล์มะเร็งพบว่ามีการขาดขบวนการ methylation ของ deoxyribonucleic acid (DNA), มีการเพิ่มขึ้นของ t-ribonucleic acid (t-RNA) methylase และเกิดขบวนการ methylation ของสาร purine ใน t-RNA

เป็นที่ทราบกันอยู่ว่าในเซลล์มะเร็งจะมีขบวนการ aerobic glycolysis ซึ่งเป็นการสร้าง lactate จากกลูโคส ในขณะที่มีออกซิเจนซึ่งจะไม่พบในเซลล์ปกติ พบว่าสาร methionine สามารถยับยั้ง aerobic glycolysis ของเซลล์มะเร็งนี้ได้ ดังนั้นการให้ methionine ในการเพาะเลี้ยงเซลล์มะเร็งจึงสามารถยับยั้งการเติบโตของเซลล์มะเร็งได้

4.3.2 Homocysteine thiolactone metabolism และ carcinogenesis

เซลล์ที่ขาด cystathionine synthase จะมีการเปลี่ยน Hcy thiolactone ไปเป็นสารประกอบ sulfate ซึ่งจะกลายเป็นส่วนที่สร้าง proteoglycan จากการทดลองเพาะเลี้ยงเนื้อเยื่อผิวหนังของเด็กที่ขาด cystathionine synthase และมี homocysteinuria พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของ sulfated extracellular matrix และยังพบอีกว่าการเติบโต

ของเซลล์ที่ขาด cystathionine synthase นี้จะมีลักษณะเหมือนกับเซลล์มะเร็ง

ในเซลล์ปกติจะมีการเปลี่ยน Hcy thiolactone ไปเป็น cysteine และ homoserine ได้ แต่ในเซลล์มะเร็งพบว่ามีการเปลี่ยน homocysteine thiolactone ไปเป็นสารประกอบ sulfate และมีการจับกับ protein มากขึ้นอีกด้วย (รูปที่ 4 และ 11)

จากการทดลองฉีด Hcy thiolactone เข้าไปในท้องของหนูทดลอง พบว่าทำให้มีการตายของเนื้อเยื่อบริเวณที่ถูกฉีด ตับ ไต และอวัยวะอื่นทำให้เกิดการติดเชื้อในช่องท้องและตายในที่สุด เมื่อฉีด Hcy thiolactone เข้ากล้ามเนื้อ ก็พบว่ามีอาการตายของเนื้อเยื่อบริเวณที่ฉีดโดยจะเกิดมีเยื่อพังผืด, แคลเซียม, หลอดเลือดใหม่ (angiogenesis), มีการอักเสบอยู่รอบ ๆ เนื้อเยื่อที่ตาย และอาจจะมีโตขึ้นของเส้นประสาทมีการเจริญอย่างผิดปกติของเซลล์ผิวหนังอีกด้วย ส่วนการใช้สารที่มี Hcy thiolactone ทาบริเวณผิวหนังทำให้เกิดแผล, การอักเสบ และการเติบโตที่ผิดปกติของผิวหนังได้เช่นกัน ซึ่ง Hcy thiolactone อาจจะเป็นตัวกระตุ้นการสร้าง keratin การเจริญที่ผิดปกติ การเกิด fibrin thrombi ในหลอดเลือดและเป็นสารก่อมะเร็ง (รูปที่ 11)

ถึงแม้ว่าจะพบว่ามีระดับ Hcy thiolactone เพิ่มขึ้นในเซลล์มะเร็ง แต่สารที่ได้จาก Hcy thiolactone ก็มีทั้งตัวที่ทำให้เกิดมะเร็งได้มากขึ้นและสารที่ยับยั้งการก่อมะเร็ง (รูปที่ 12)

5. การรักษาภาวะ hyperhomocysteinemia ⁽²⁰⁾

มีโอกาพบการเพิ่มขึ้นของพลาสมา Hcy ได้บ่อยในคนสูงอายุ และสองในสามของผู้ที่มีภาวะ hyperhomocysteinemia จะมีภาวะการขาดวิตามินเป็นตัวกำหนดความรุนแรง การให้วิตามินทดแทนสามารถทำให้ระดับของพลาสมา Hcy กลับมาอยู่ใกล้ค่าปกติได้

5.1 Normal Renal Function

ในผู้ป่วยที่มีภาวะ Homozygous cystathionine beta synthase (CBS) deficiency มักจะมีระดับ Hcy สูง

มาก (100 - 400 ไมโครโมลต่อลิตร) ทำการรักษาโดยให้จำกัดอาหารที่มี methionine และให้วิตามิน B6, วิตามิน B12, folate, betaine ในขนาด supraphysiologic dose ซึ่งจะทำให้ระดับของพลาสมา Hcy ลดลง ช่วยลดการเกิด arterothrombosis และลดอัตราการตายในผู้ป่วยนี้ได้

มีการนำ micronutrient มาใช้เพื่อรักษา fasting hyperhomocysteinemia ด้วย เช่น

ก. Folic acid ขนาด 0.65-5.0 มก.ต่อวัน จะลด fasting Hcy ได้ทั้งในผู้ที่มีภาวะ hyperhomocysteinemia ปานกลาง และ normohomocysteinemia ที่ไม่มี renal insufficiency และไม่มีขาดวิตามิน B12

ข. Vitamin B12 (0.4 - 2.0 มก. ต่อวัน) ใช้ในผู้ที่มีการขาด Vit B12 และมีระดับของ fasting Hcy สูง

ค. Vitamin B6 ขนาด 20-250 มก. ต่อวัน ใช้ในผู้ที่มีระดับพลาสมา Hcy สูงเล็กน้อยหลังให้รับประทาน methionine (post methionine loading, PML) ที่มีหรือไม่มี cardiovascular disease โดยลดระดับ Hcy ลงได้ประมาณร้อยละ 15-50

ง. Vitamin B6 250 มก. ต่อวัน + Folic acid 5 มก. ต่อวัน รักษาผู้ที่มี fasting หรือ PML พบว่าอาจจะตอบสนองของหลังรักษาไปนาน 6-12 อาทิตย์

5.2 ESRD

เนื่องจากไม่มีการศึกษาที่มีกลุ่มควบคุม (control trial) ในผู้ป่วย ESRD แต่ที่มีการทดลองได้แก่

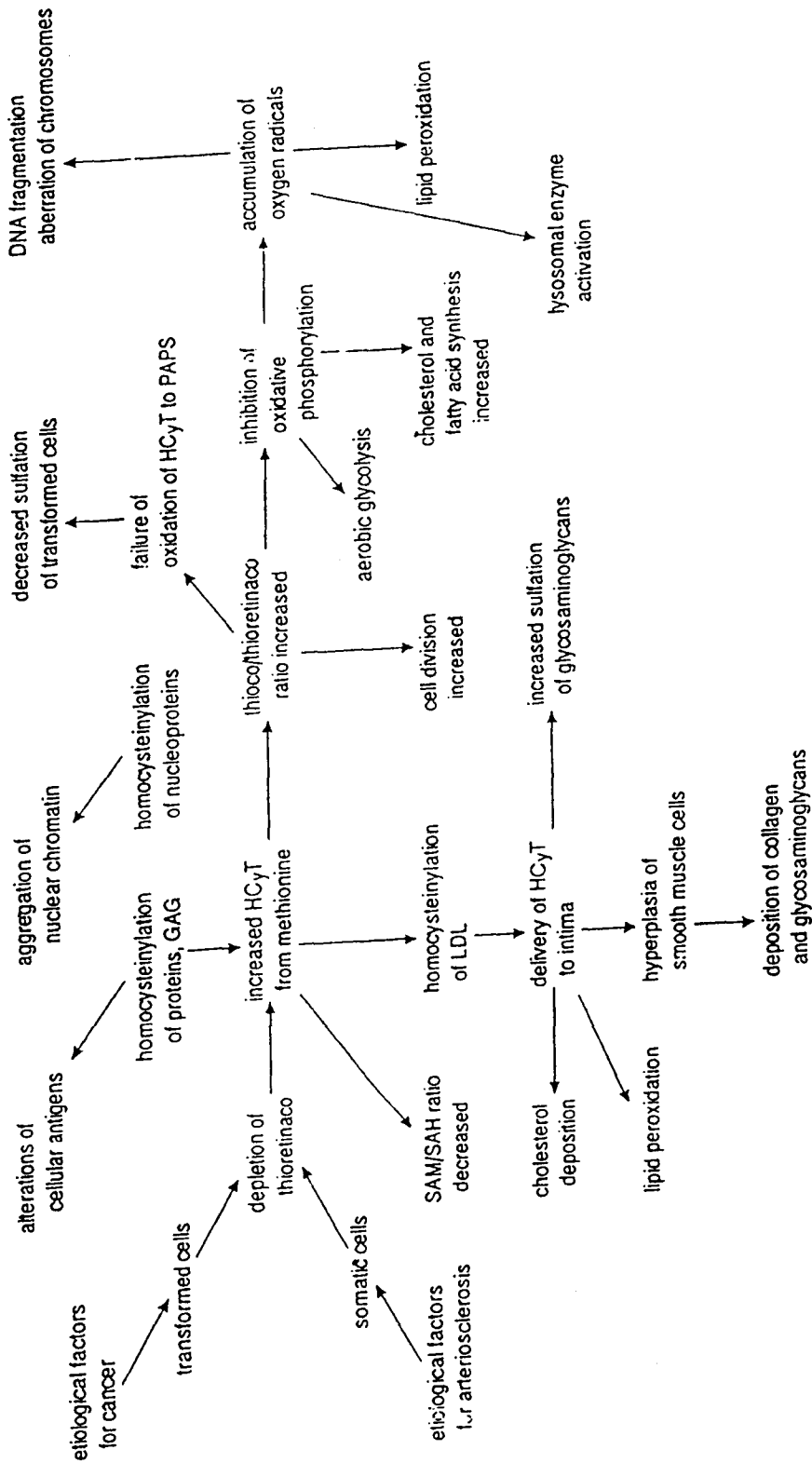
ก. Folic acid 5-10 มก.ต่อวัน และวิตามินบี พบว่าลดระดับ fasting Hcy ประมาณร้อยละ 30-50

ข. Folic acid 16 มก.ต่อวัน ลดระดับ fasting Hcy ประมาณ ร้อยละ 25-30

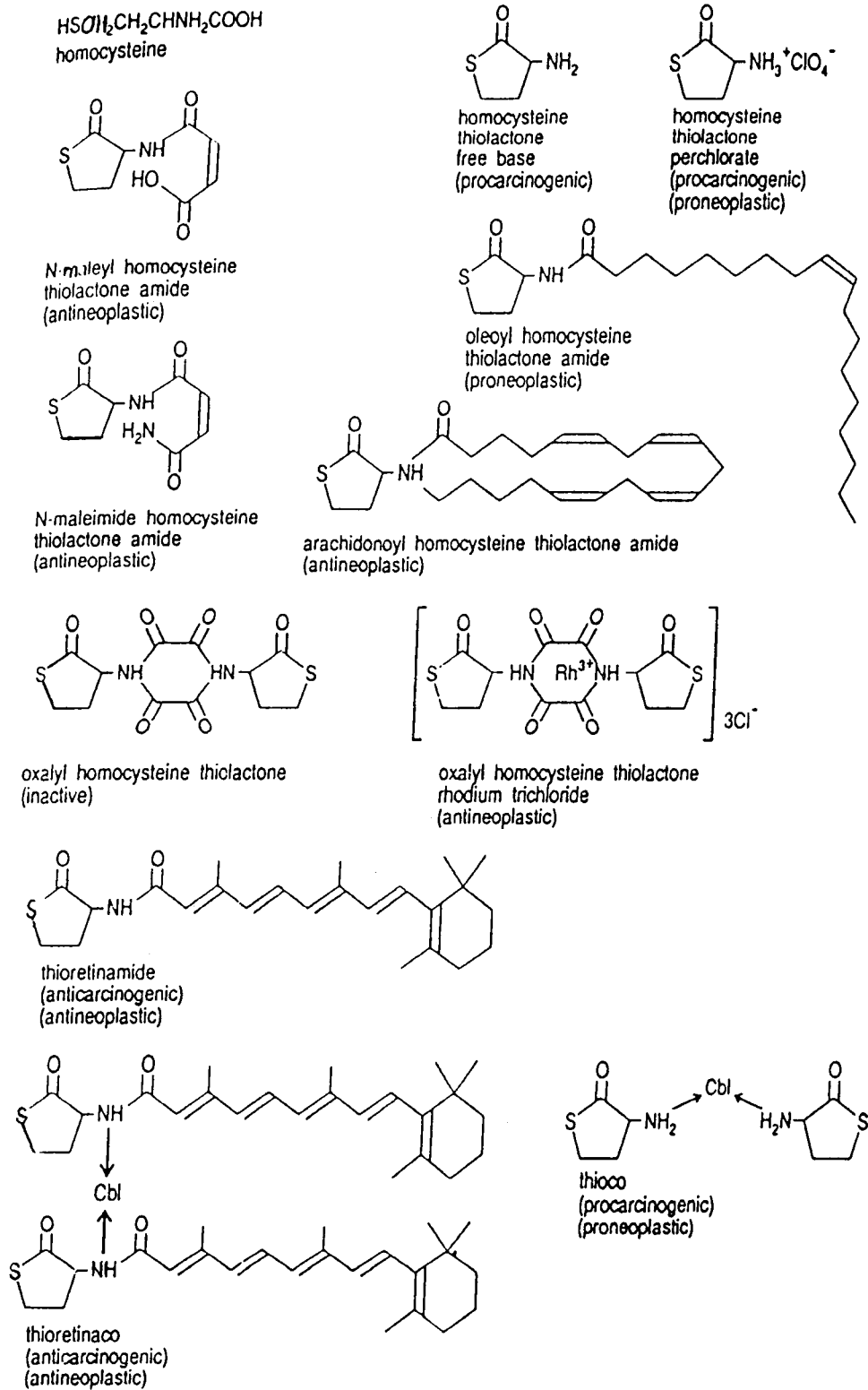
ค. ไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับ vitamin B12 และ B6 กับระดับ fasting Hcy

ง. serine และ betaine ไม่มีผลต่อระดับ fasting tHcy

จ. N-acetylcysteine (NAC) 1.2 กรัมต่อวัน ลดระดับ non fasting pre-hemodialysis Hcy ประมาณร้อยละ 16



รูปที่ 11. ผลทางชีวเคมีและทางพยาธิสรีรวิทยาของการเปลี่ยนแปลง homocysteine thiolactone metabolism (McCully KS. Chemical Pathology of Homocysteine II. Carcinogenesis and Homocysteine Thiolactone Metabolism. Ann Clin Lab Sci 1994;24:27-59) (27)



รูปที่ 12. โครงสร้างทางเคมีของ N-substituted derivatives ของ homocysteine thiolactone ได้แสดงคุณสมบัติของสารต่าง ๆ เหล่านี้ในการเกิดและในการต่อต้านเนื้องอกในวงเล็บ (McCully KS. Chemical Pathology of Homocysteine II. Carcinogenesis and Homocysteine Thiolactone Metabolism. Ann Clin Lab Sci 1994;24:27-59) ⁽²⁷⁾

อ้างอิง

1. 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 Oct; 274(13): 1049-57
2. McCully KS. Chemical pathology of homocysteine. I. Atherogenesis. *Ann Clin Lab Sci* 1993 Nov - Dec; 23(6): 477 - 93
3. Levy HL, Mudd SH, Schulman JD, Dreyfus PM, Abeles RH. A derangement in B12 metabolism associated with homocystinemia, cystathioninemia, hypomethioninemia and methylmalonic aciduria. *Am J Med* 1970 Mar; 48(3): 390 - 7
4. Chasan-Taber L, Selhub J, Rosenberg IH, Malinow MR, Terry P, Tishler PV, Willett W, Hennekens CH, Stampfer MJ. A prospective study of folate and vitamin B6 and risk of myocardial infarction in US physicians. *J Am Coll Nutr* 1996 Apr; 15(2): 136 - 43
5. Schmitz C, Lindpaintner K, Verhoef P, Gaziano JM, Buring J. Genetic polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase and myocardial infarction. A case-control study. *Circulation* 1996 Oct 15; 94(18): 1812 - 4
6. Selhub J, Jacques PF, Bostom AG, D'Agostino RB, Wilson PW, Belanger AJ, O'Leary DH, Wolf PA, Rush D, Schaefer EJ. Relationship between plasma homocysteine, vitamin status and extracranial carotid-artery stenosis in the Framingham Study population. *J Nutr* 1996 Apr; 126(4 Suppl): 1258S - 1265S
7. Herzlich BC, Lichstein E, Schulhoff N, Weinstock M, Pagala M, Ravindran K, Namba T, Nieto FJ, Stabler SP, Allen RH. Relationship among homocysteine, vitamin B12 and cardiac disease in the elderly: association between vitamin B12 deficiency and decreased left ventricular ejection fraction. *J Nutr* 1996 Apr; 126(4 Suppl): 1249S - 1253S
8. Verhoef P, Stampfer MJ, Buring JE, Gaziano JM, Allen RH, Stabler SP, Reynolds RD, Kok FJ, Hennekens CH, Willett WC. Homocysteine metabolism and risk of myocardial infarction: relation with vitamins B6, B12, and folate. *Am J Epidemiol* 1996 May 1; 143(9): 845 - 59
9. Jacques PF, Bostom AG, Williams RR, Ellison RC, Eckfeldt JH, Rosenberg IH, Selhub J, Rozen R. Relation between folate status, a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase, and plasma homocysteine concentrations. *Circulation* 1996 Jan; 93(1): 7 - 9
10. Schienle HW, Seitz R, Rohner I, Lerch L, Krumpholz B, Krauss G, Fowler B, Baumgartner R, Willenbockel U, Egbring R. Coagulation factors and markers of activation of coagulation in homocystinuria (HOCY): a study in two siblings. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1994 Dec; 5(6): 873 - 8
11. Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC, Newcomer LM, Upson B, Ullmann D, Tischler PU, Hennekens CH. A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 1992 Aug 19; 268(7): 877 - 81
12. Fermo I, Vigano'D'Angelo S, Paroni R, Mazzola G, Calori G, D'Angelo A. Prevalence of moderate hyperhomocysteinemia in patients with early-

- onset venous and arterial occlusive disease. *Ann Intern Med* 1995 Nov 15; 123(10): 747 - 53
13. Larkin M. Kilmer McCully: pioneer of the homocysteine theory. *Lancet* 1998 Oct 24; 352(9137): 1364
14. Tsai JC, Wang H, Perrella MA, Yoshizumi M, Sibinga NE, Tan LC, Haber E, Chang TH, Schlegel R, Lee ME. Induction of cyclin A gene expression by homocysteine in vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1996 Jan 1; 97(1): 146 - 53
15. Dudman NP, Hicks C, Wang J, Wilcken DE. Human endothelial cell detachment in vitro: its promotion by homocysteine and cysteine. *Atherosclerosis* 1991 Nov; 91(1-2): 77 - 83
16. Stamler JS, Osborne JA, Jaraki O, Rabbani LE, Mullins M, Singel D & Loscalzo J. Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium-derived relaxing factor and related oxides of nitrogen. *Journal of Clinical Investigation* 1993; 91: 308-18
17. Harpel PC, Zhang X, Borth W. Homocysteine and hemostasis: pathogenic mechanisms predisposing to thrombosis. *J Nutr* 1996 Apr; 126(4 Suppl): 1285S - 1289S
18. Van den Berg M, Boers GH, Franken DG, Blom HJ, Van Kamp GJ, Jakobs C, Rauwerda JA, Kluit C, Stehouwert CD. Hyper-homocysteinaemia and endothelial dysfunction in young patients with peripheral arterial occlusive disease. *Eur J Clin Invest* 1995; 25: 176-81
19. Hajjar KA. Homocysteine - induced modulation of tissue plasminogen activator binding to its endothelial cell membrane receptor. *J Clin Invest* 1993 Jun; 91(6): 2873 - 9
20. Boston AG, Lathrop L. Hyperhomocysteinemia in end-stage renal disease : prevalence, etiology, and potential relationship to arteriosclerotic outcomes. *Kidney Int* 1997 Jul; 52(1): 10 - 20
21. Wilcken DEL, Gupta VJ. Sulphur-containing amino acids in chronic renal failure with particular reference to cysteine-homocysteine mixed disulphide. *Eur J Clin Invest* 1979 Aug; 9(4): 301 - 7
22. Canada-USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group. Adequacy of dialysis and nutrition in contrition in continuous peritoneal dialysis: association with clinical outcomes. *J Am Soc Nephrol* 1996 Feb; 7(2): 198 - 207
23. Guttormsen AB, Ueland PM, Svarstad E, Refsum H. Kinetic basis of hyperhomocysteinemia in patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 1997 Aug; 52(2): 495 - 502
24. Boston AG, Lathrop L. Hyperhomocysteinemia in end - stage renal disease : Prevalence etiology and potential relationship to arteriosclerotic outcome. *Kidney Int* 1997 Jul; 52(1): 10 - 20
25. Arnadottir M, Hultberg B, Wahlberg J, Fellstrom B, Dimeny E. Serum total homocysteine concentration before and after renal transplantation. *Kidney Int* 1998 Dec; 54(4): 1380 - 4
26. Perna S, Imgrosso D, DE Sants NG, Galletti P, Zoppia V. Mechanism of erythrocyte accumulation of methylation inhibitor S - adenosylhomocysteine in uremia. *Kidney Int* 1995 Jan; 47(1): 247 - 53
27. McCully KS. Chemical pathology of homocysteine. II. Carcinogenesis and homocysteine: thiolactone metabolism. *Ann Clin Lab Sci* 1994 Jan - Feb; 24(1): 27 - 59

กิจกรรมการศึกษาต่อเนื่องสำหรับแพทย์

ท่านสามารถได้รับการรับรองกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่องสำหรับแพทย์ประเภทที่ 3 (ศึกษาด้วยตนเอง) ได้ จากการอ่านบทความเรื่อง "โรคที่เกี่ยวข้องกับ homocysteine" โดยตอบคำถามข้างล่างนี้ พร้อมกับส่งคำตอบที่ท่านคิดว่าถูกต้องโดยใช้แบบฟอร์มคำตอบท้ายคำถามแล้วใส่ชื่อพร้อมของเปล้ากับแสตมป์เจ้าหน้าที่ถึงตัวท่าน ส่งถึง

ศ. นพ. สุทธิพร จิตต์มิตรภาพ

บรรณาธิการจุฬาลงกรณ์เวชสาร

และประธานคณะกรรมการการศึกษาต่อเนื่อง

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หน่วยจุฬาลงกรณ์เวชสาร

ตึกอบรมวิชาการ ชั้นล่าง

เขตปทุมวัน กทม. 10330

ท่านจะได้รับเฉลยคำตอบพร้อมหนังสือรับรองกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง

คำถาม - คำตอบ

- สาเหตุของ hyperhomocysteinemia ได้แก่ ยกเว้น
 - Cystathionine β – synthase deficiency
 - Folic acid deficiency
 - Vitamin B₁ deficiency
 - Chronic renal failure
 - Psoriasis
- ยาที่สามารถลดระดับ hyperhomocysteinemia ยกเว้น
 - Folic acid
 - Vitamin B₆
 - Vitamin B₁₂
 - Betaine
 - N – acetyl cysteine

✂ คำตอบ สำหรับบทความเรื่อง "โรคที่เกี่ยวข้องกับ homocysteine" จุฬาลงกรณ์เวชสาร ปีที่ 45 ฉบับที่ 5
เดือน พฤษภาคม พ.ศ. 2544

- ก ข ค ง จ
- ก ข ค ง จ
- ก ข ค ง จ

- ก ข ค ง จ
- ก ข ค ง จ

3. ส่วนประกอบที่สำคัญของ homocysteine ได้แก่
- ก. protein
 - ข. carbohydrate
 - ค. magnesium amino acid
 - ง. sulfur amino acid
 - จ. phosphate amino acid
4. สารที่ไม่ได้อยู่ใน remethylation process ในการสร้าง homocysteine คือ
- ก. 5 Me - THF
 - ข. 5,10 MTHF
 - ค. THF
 - ง. Vitamin B₁₂
 - จ. cystathione
5. สารที่อยู่ใน transsulfuration pathway ในการสลาย homocysteine คือ
- ก. Ado Met
 - ข. Ado Hcy
 - ค. Vitamin B6
 - ง. Dimethyl glycine Betaine
 - จ. Methylated acceptor

ท่านที่ประสงค์จะได้รับเครดิตการศึกษาต่อเนื่อง (CME credit) กรุณาส่งคำตอบ

ศาสตราจารย์นายแพทย์สุทธิพร จิตต์มิตรภาพ
ประธานคณะกรรมการการศึกษาต่อเนื่อง
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
หน่วยจุฬาลงกรณ์เวชสาร
ตึกอบรมวิชาการ ชั้นล่าง
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
เขตปทุมวัน กทม. 10330