Thai Journal of Parenteral and Enteral Nutrition

วารสารโภชนบำบัด

journal homepage: http://www.spent.or.th

Special Article

ไตรเมทิลเอมีนเอ็นออกไซด์

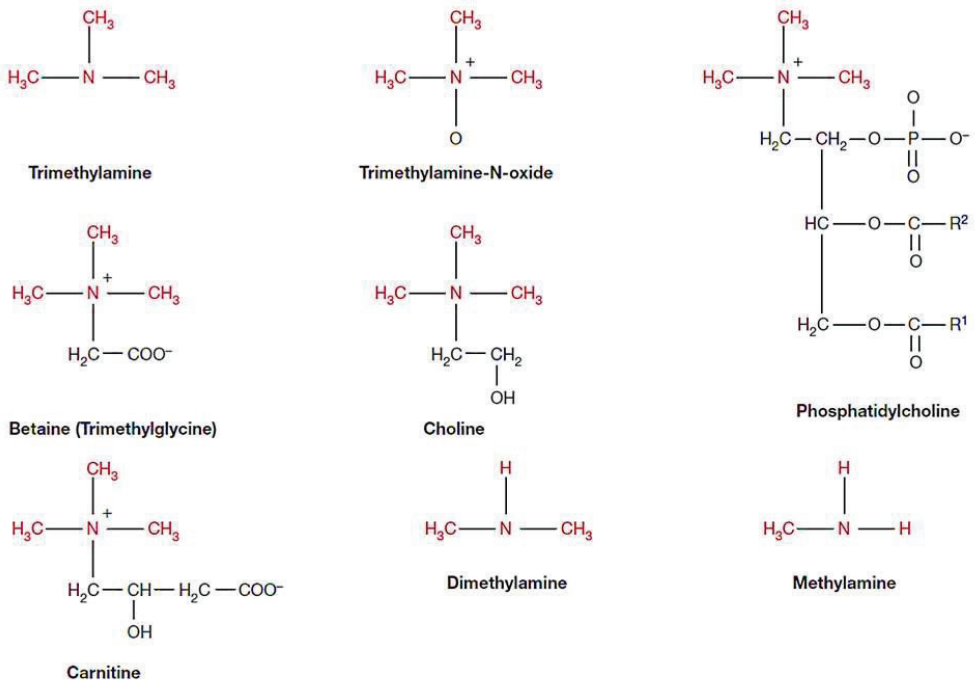
Trimethylamine N-oxide

ปราการ ธานี

โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ จ.อุบลราชธานี

บทนำ

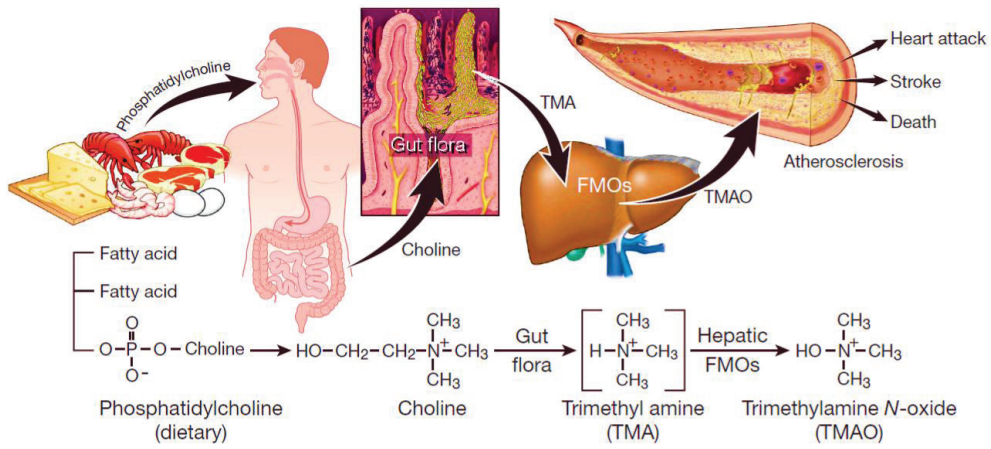
ไตรเมทิลเอมีนเอ็นออกไซด์ (trimethylamine N-oxide, TMAO) เกิดจากเมแทบอลิซึมของฟอสฟาทิดิล-โคลีน (phosphatidylcholine) หรืออีกชื่อหนึ่งคือ เลซิทิน (lecithin)[1] นอกจากนี้ยังเกิดจากเมแทบอลิซึมของแอลคาร์นิทีน (L-carnitine)[2] โดยผลของเมแทบอลิซึม จะถูกแบคทีเรียในลำไส้โดยเฉพาะไฟลัม Firmicutes เปลี่ยนเป็นไตรเมทิลเอมีน (Trimethylamine, TMA) จากนั้นไตรเมทิลเอมีนจะถูกเอนไซม์ฟลาวินโมโนออกซิจิเนสทรี (Flavin Monooxygenase 3, FMO3) ที่ตับเปลี่ยนเป็นไตรเมทิลเอมีนเอ็นออกไซด์และถูกขับออกจากร่างกายทางไตในที่สุด[3] (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของสารตั้งต้นในการสร้างไตรเมทิลเอมีน (ดัดแปลงจาก Chhibber-Goel J, et al, Expert Rev Mol Med. 2016;18:e8.)[4]

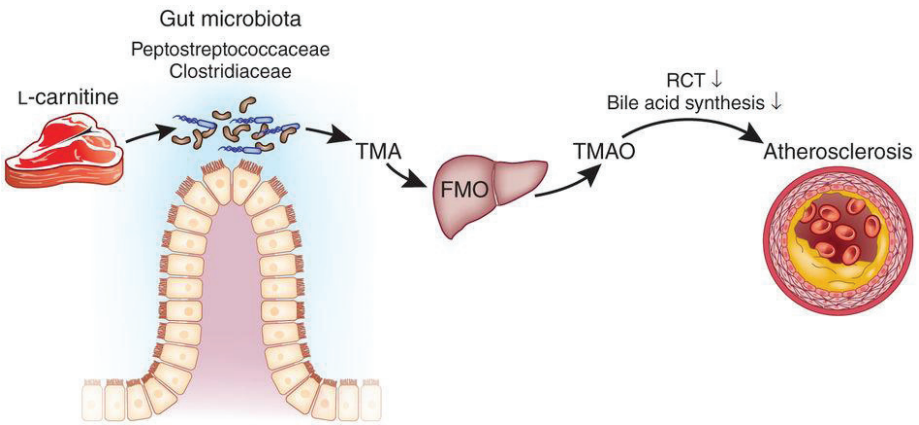
ความสำคัญของไตรเมทิลเอมีนเอ็นออกไซด์
(รูปที่ 2 และ 3)

ในปัจจุบันพบว่าการเพิ่มขึ้นของระดับไตรเมทิลเอมีนเอ็นออกไซด์ในพลาสมามีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงของภาวะแทรกซ้อนจากโรคหลอดเลือดหัวใจที่เพิ่มขึ้นโดยไม่ขึ้นกับปัจจัยเสี่ยงชนิดอื่นๆ[7] เพิ่มการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง และเพิ่มอัตราการเสียชีวิตจากภาวะหลอดเลือดแดงแข็งในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง[8,9] รวมถึงผู้ป่วยที่รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม[10] Elko Randrianarisoa และคณะ พบว่าการเพิ่มขึ้นของระดับไตรเมทิลเอมีนเอ็นออกไซด์มีความสัมพันธ์กับการหนาตัวขึ้นของผนังหลอดเลือดแดงคาโรติด (carotid artery)[11] การศึกษาของวิชัย เส้นทองและคณะ พบว่าระดับไตรเมทิลเอมีนเอ็นออกไซด์ในพลาสมามีความสัมพันธ์ไปในทิศทางเดียวกันกับความรุนแรงของพยาธิสภาพ ของหลอดเลือดหัวใจที่พบจากการฉีดสีเส้นเลือดโคโรนารี[12] การศึกษาของ Trøseid M และคณะทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังพบว่าระดับไตรเมทิลเอมีนเอ็นออกไซด์ในพลาสมาที่เพิ่มขึ้นมีความสัมพันธ์กับความสามารถในการประกอบกิจวัตรประจำวันที่น้อยลงของผู้ป่วย และมักพบมากในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวายเรื้อรังที่มีสาเหตุจากภาวะหัวใจขาดเลือด[13]



TMA, trimethylamine; FMO, flavin monooxygenase; TMAO, trimethylamine N-oxide

รูปที่ 2 ความสัมพันธ์ของฟอสฟาทิดิลโคลีนกับการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (ดัดแปลงจาก Zeneng Wang et al, Nature. 2011;472(7341):57-63.)[5]



RCT, reverse cholesterol transport; TMA, trimethylamine; FMO, flavin monooxygenase; TMAO, trimethylamine N-oxide

รูปที่ 3 ความสัมพันธ์ของแอลคาร์นิทีนกับการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (ดัดแปลงจาก F Bäckhed. Nat Med. 2013;19 (5):533-534.)[6]

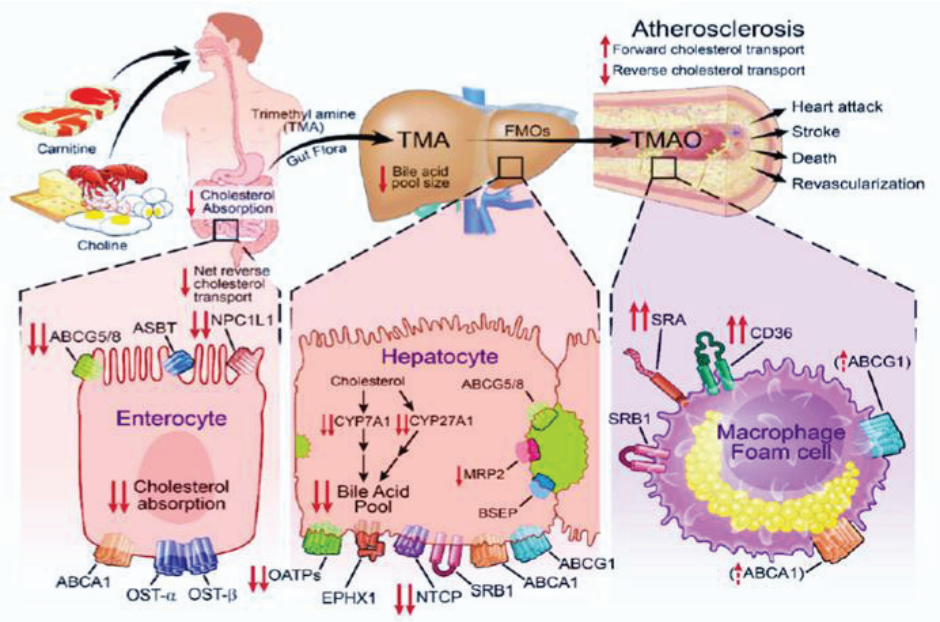
ไตรเมทิลเอมีนเอ็นออกไซด์ทำให้เกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งได้จากหลายกลไก[3] ได้แก่ การเพิ่มขึ้นของการขนส่งคอเลสเตอรอลไปสู่อวัยวะต่างๆ และลดการขนส่งคอเลสเตอรอลจากอวัยวะส่วนปลายกลับมายังตับ การกระตุ้นการสร้างโฟมเซลล์ (foam cells) ที่ผนังหลอดเลือด (รูปที่ 4) การลดลงของน้ำดี (bile acid pool) และการสร้างน้ำดีลดลง ดังนั้นในปัจจุบันจึงมีการศึกษาหาปัจจัยที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงระดับไตรเมทิลเอมีนเอ็นออกไซด์เพื่อลดภาวะแทรกซ้อนต่างๆ

ผลของอาหารต่อระดับไตรเมทิลเอมีนเอ็นออกไซด์

แหล่งของฟอสฟาทิดิลโคลีนและแอลคาร์นิทีนที่สำคัญ ได้แก่ ไข่แดง เนื้อแดง เนื้อปลาทะเลบางชนิด (เช่น ปลาค็อด ปลาแมคเคอเรล) อาหารทะเล (เช่น ปลาหมึก ปูทะเล กุ้งทะเล) เป็นต้น พบรองลงมาในเนื้อสัตว์ต่างๆ รวมถึงผักผลไม้บางชนิด[14] Clara E. Cho และคณะศึกษาพบว่าการบริโภคปลาค็อดส่งผลให้ระดับไตรเมทิลเอมีนเอ็นออกไซด์ในพลาสมาเพิ่มขึ้นมากกว่าการบริโภคไข่และเนื้อหมูในชายที่มีสุขภาพดี[15] การศึกษาของ Miller และคณะพบว่าการบริโภคไข่แดงมากกว่า 2 ฟองต่อวันส่งผลต่อการเพิ่มขึ้นของระดับไตรเมทิลเอมีนเอ็นออกไซด์ในชายที่มีสุขภาพดี[16] การศึกษาของ W.H. Wilson Tang และคณะพบว่าการบริโภคไข่ 2 ฟองต่อวันในประชากรที่มีสุขภาพดีส่งผลให้ระดับไตรเมทิลเอมีนเอ็นออกไซด์ในพลาสมาหลังรับประทานอาหารเพิ่มขึ้นและมีความสัมพันธ์กับแบคทีเรียในลำไส้[17] อย่างไรก็ตาม การศึกษาล่าสุดของ Diana M. DiMarco และคณะพบว่าการบริโภคไข่ถึง 3 ฟองต่อวันเพิ่มระดับโคลีนในพลาสมาแต่ไม่ได้เพิ่มระดับไตรเมทิลเอมีนเอ็นออกไซด์เมื่องดอาหารในประชากรที่มีสุขภาพดี[18]

ปัจจัยที่มีผลต่อการลดระดับไตรเมทิลเอมีนเอ็นออกไซด์

Elko Randrianarisoa และคณะพบว่าการให้คำแนะนำด้านอาหาร บริโภคไขมันอิ่มตัวน้อยกว่าร้อยละ 10 ของปริมาณไขมันในแต่ละวัน บริโภคใยอาหาร 15 กรัมต่อพลังงาน 1,000 กิโลแคลอรี ลดน้ำหนักลงร้อยละ 5 ร่วมกับการเล่นกีฬาระดับปานกลาง 3 ชั่วโมงต่อสัปดาห์ ไม่ส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงของระดับไตรเมทิลเอมีนเอ็นออกไซด์[11] การศึกษาของ W.H. Wilson Tang และคณะพบว่าการให้ยาปฏิชีวนะ metronidazole ขนาด 500 มิลลิกรัม สองครั้งต่อวัน ร่วมกับการให้ยา ciprofloxacin ขนาด 500 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นระยะเวลา 1 สัปดาห์ช่วยลดระดับไตรเมทิลเอมีนเอ็นออกไซด์ในพลาสมาได้ แต่เมื่อหยุดยาก็กลับมาสู่ระดับเดิมซึ่งเป็นผลจากแบคทีเรียในลำไส้นั่นเอง[17] นอกจากนี้ปัจจัยอื่นๆ ที่อาจมีผลต่อการลดระดับไตรเมทิลเอมีนเอ็นออกไซด์แสดงในตารางที่ 1



รูปที่ 4 ผลของ TMAO ต่อเมแทบอลิซึมของคอเลสเตอรอลและสเตอรอล (ดัดแปลงจาก Robert A. Koeth et al, Nat Med. 2013; 19(5): 576-585.)[2]

ตารางที่ 1 ผลการศึกษาแนวทางการลดระดับไตรเมทิลเอมีนเอ็นออกไซด์ในพลาสมา (ดัดแปลงจาก Manuel T. Velasquez et al, Toxins (Basel). 2016; 8(11): 326.)[24]

ชนิดของการรักษา	ผลการรักษา
Antibiotics[17]	ลดระดับ TMAO ในพลาสมา
Microbiomes[19]	ลดการสร้าง TMA ในลำไส้
ลดการบริโภค L-carnitine และ choline[2]	ลดระดับ TMAO ในพลาสมา
Resveratrol[20]	ลดระดับ TMA และ TMAO ในพลาสมา
Meldonium[21]	ลดการสร้าง TMA ในลำไส้
3,3-dimethyl-1-butanol[22]	ยับยั้งการสร้าง TMA ผ่านการยับยั้ง TMA lyases
FMO3 enzyme inhibition[23]	ป้องกันการเปลี่ยน TMA เป็น TMAO

สรุป

ไตรเมทิลเอมีนเอ็นออกไซด์เป็นผลจากกระบวนการเมแทบอลิซึมของฟอสฟาทิดิลโคลีนหรือแอลคาร์นิทีน ซึ่งพบมากในอาหารทะเล เนื้อแดง ไข่แดง มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งและโรคหลอดเลือดหัวใจโดยเฉพาะในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ผลของอาหารต่อระดับไตรเมทิลเอมีนเอ็นออกไซด์ยังไม่มีผลการศึกษาในระยะยาว ดังนั้นในปัจจุบันจึงยังไม่มีคำแนะนำที่ชัดเจนในการจำกัดปริมาณของอาหารเหล่านี้เพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดโรคต่างๆ อย่างไรก็ตาม การคงพฤติกรรมการบริโภคอาหารที่สมดุลทั้งปริมาณและคุณภาพร่วมกับการออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอน่าจะเป็นแนวทางที่เหมาะสมในการลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากโรคต่างๆ

เอกสารอ้างอิง

1. Obeid R, Awwad HM, Rabagny Y, Graeber S, Herrmann W, Geisel J. Plasma trimethylamine N-oxide concentration is associated with choline, phospholipids, and methyl metabolism. Am J Clin Nutr 2016;103(3):703-11.
2. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, Buffa JA, Org E, Sheehy BT, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. Nat Med 2013;19(5):576-85.
3. Wilson A, McLean C, Kim RB. Trimethylamine-N-oxide: a link between the gut microbiome, bile acid metabolism, and atherosclerosis. Curr Opin Lipidol 2016;27(2):148-54.
4. Chhibber-Goel J, Gaur A, Singhal V, Parakh N, Bhargava B, Sharma A. The complex metabolism of trimethylamine in humans: endogenous and exogenous sources. Expert Rev Mol Med 2016;29;18:e8.
5. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, Koeth R, Levison BS, Dugar B, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. Nature 2011;472(7341):57-63.
6. Bäckhed F. Meat-metabolizing bacteria in atherosclerosis. Nat Med 2013;19(5):533-4.
7. Li XS, Obeid S, Klingenberg R, Gencer B, Mach F, R_ber L, et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide in acute coronary syndromes: a prognostic marker for incident cardiovascular events beyond traditional risk factors. Eur Heart J 2017;38(11): 814-24.
8. Tang WHW, Wang Z, Kennedy DJ, Wu Y, Buffa JA, Agatisa-Boyle B, et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide (TMAO) pathway contributes to both development of renal insufficiency and mortality risk in chronic kidney disease. Circ Res 2015; 116(3):448-55.
9. Stubbs JR, House JA, Ocque AJ, Zhang S, Johnson C, Kimber C, et al. Serum Trimethylamine-N-Oxide is Elevated in CKD and Correlates with Coronary Atherosclerosis Burden. J Am Soc Nephrol JASN 2016; 27(1):305-13.
10. Shafi T, Powe NR, Meyer TW, Hwang S, Hai X,

Melamed ML, et al. Trimethylamine N-Oxide and Cardiovascular Events in Hemodialysis Patients. J Am Soc Nephrol JASN 2017;28(1):321-31.

11. Randrianarisoa E, Lehn-Stefan A, Wang X, Hoene M, Peter A, Heinzmann SS, et al. Relationship of Serum Trimethylamine N-Oxide (TMAO) Levels with early Atherosclerosis in Humans. Sci Rep 2016;6:26745.
12. Senthong V, Li XS, Hudec T, Coughlin J, Wu Y, Levison B, et al. Plasma Trimethylamine N-Oxide, a Gut Microbe-Generated Phosphatidylcholine Metabolite, Is Associated With Atherosclerotic Burden. J Am Coll Cardiol 2016;67(22):2620-8.
13. Trøseid M, Ueland T, Hov JR, Svardal A, Gregersen I, Dahl CP, et al. Microbiota-dependent metabolite trimethylamine-N-oxide is associated with disease severity and survival of patients with chronic heart failure. J Intern Med 2015;277(6):717-26.
14. Moraes C, Fouque D, Amaral ACF, Mafra D. Trimethylamine N-Oxide From Gut Microbiota in Chronic Kidney Disease Patients: Focus on Diet. J Ren Nutr Off J Counc Ren Nutr Natl Kidney Found 2015;25(6): 459-65.
15. Cho CE, Taesuwan S, Malysheva OV, Bender E, Tulchinsky NF, Yan J, et al. Trimethylamine-N-oxide (TMAO) response to animal source foods varies among healthy young men and is influenced by their gut microbiota composition: A randomized controlled trial. Mol Nutr Food Res 2017;61(1).
16. Miller CA, Corbin KD, da Costa K-A, Zhang S, Zhao X, Galanko JA, et al. Effect of egg ingestion on trimethylamine-N-oxide production in humans: a randomized, controlled, dose-response study1234. Am J Clin Nutr 2014;100(3):778-86.
17. Tang WHW, Wang Z, Levison BS, Koeth RA, Britt EB, Fu X, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. N Engl J Med 2013;368(17):1575-84.
18. DiMarco DM, Missimer A, Murillo AG, Lemos BS, Malysheva OV, Caudill MA, et al. Intake of up to 3 Eggs/Day Increases HDL Cholesterol and Plasma Choline While Plasma Trimethylamine-N-oxide is Unchanged in a Healthy Population. Lipids 2017; 52(3):255-63.
19. Barrett EL, Kwan HS. Bacterial reduction of trimethylamine oxide. Annu Rev Microbiol 1985;39:131-49.
20. Chen M, Yi L, Zhang Y, Zhou X, Ran L, Yang J, et al. Resveratrol Attenuates Trimethylamine-N-Oxide (TMAO)-Induced Atherosclerosis by Regulating TMAO Synthesis and Bile Acid Metabolism via Remodeling of the Gut Microbiota. mBio 2016;7(2): e02210-15.
21. Kuka J, Liepinsh E, Makrecka-Kuka M, Liepins J, Cirule H, Gustina D, et al. Suppression of intestinal microbiota-dependent production of pro-atherogenic trimethylamine N-oxide by shifting L-carnitine microbial degradation. Life Sci 2014;117(2):84-92.
22. Wang Z, Roberts AB, Buffa JA, Levison BS, Zhu W, Org E, et al. Non-lethal Inhibition of Gut Microbial Trimethylamine Production for the Treatment of Atherosclerosis. Cell 2015;163(7):1585-95.
23. Shih DM, Wang Z, Lee R, Meng Y, Che N, Charugundla S, et al. Flavin containing monooxygenase 3 exerts broad effects on glucose and lipid metabolism and atherosclerosis. J Lipid Res 2015; 56(1):22-37.
24. Velasquez MT, Ramezani A, Manal A, Raj DS. Trimethylamine N-Oxide: The Good, the Bad and the Unknown. Toxins 2016;8(11).