

โฮโมซิสเตอีนต่อโรคหัวใจและหลอดเลือด

วิมล พันธุ์เวทย์

บทคัดย่อ

โฮโมซิสเตอีน (Hcy) เป็นกรดอะมิโนที่มีกำมะถันเป็นส่วนประกอบซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ที่ได้จากกระบวนการเมแทบอลิซึมของเมไทโอนีน หลายการศึกษาจัด Hcy เป็นปัจจัยเสี่ยงอิสระต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ภาวะ Hcy ในเลือดสูงเรียกว่า hyperhomocysteinemia บ่งชี้ถึงการเปลี่ยนแปลงกระบวนการเมแทบอลิซึมของ Hcy ภาวะนี้มีสาเหตุจากปัจจัยต่างๆ ได้แก่ ความบกพร่องทางพันธุกรรมในกระบวนการเมแทบอลิซึมของ Hcy โภชนาการ โรค ยา และอื่นๆ

บทความปริทัศน์นี้นำเสนอเกี่ยวกับกระบวนการเมแทบอลิซึมของ Hcy ปัจจัยที่มีผลต่อระดับ Hcy ในเลือด สาเหตุของการเกิดภาวะ hyperhomocysteinemia กลไกการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดจากภาวะ hyperhomocysteinemia ระดับ Hcy ในการประเมินความเสี่ยงโรคหัวใจและหลอดเลือด การศึกษาทางคลินิกเกี่ยวกับ Hcy ในคนไทย รวมถึงผลของการรักษาที่ลดระดับ Hcy ต่อการลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด แม้ว่าการศึกษาวิจัยส่วนใหญ่รายงานว่า การเสริมวิตามินบี มีผลลดระดับ Hcy แต่ปัจจุบันยังไม่แนะนำการเสริมวิตามินบี เพื่อป้องกันการเกิดเหตุการณ์ทางหัวใจและหลอดเลือด

คำสำคัญ: โฮโมซิสเตอีน, ภาวะโฮโมซิสเตอีนในเลือดสูง, โรคหัวใจและหลอดเลือด, การเสริมวิตามินบี

วันที่รับบทความ: ๑๕ พฤษภาคม ๒๕๖๐

วันที่อนุญาตให้ตีพิมพ์: ๑๘ กรกฎาคม ๒๕๖๐

บทนำ

Homocysteine, Hcy ($C_4H_9NO_2S$ หรือ 2-amino-4-sulfanylbutanoic acid) เป็นกรดอะมิโนที่มีกำมะถันเป็นส่วนประกอบ (sulfur-containing amino acid) มีมวลโมลาร์ (molar mass) เท่ากับ ๑๓๕.๑๘ กรัมต่อโมล^{๑, ๒} Hcy เป็นเมแทบอลิต์ที่ได้จากกระบวนการ demethylation ของกรดอะมิโน methionine ซึ่งพบมากในโปรตีนจากสัตว์ (รูปที่ ๑) Hcy มีบทบาทเกี่ยวข้องในปฏิกิริยา transmethylation ของกระบวนการเมแทบอลิซึมของโปรตีน^๓

ในปี ค.ศ. ๑๙๖๙ McCully KS^๔ รายงานความสัมพันธ์ระหว่างภาวะ Hcy ในเลือดสูง (hyperhomocysteinemia) และโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular diseases, CVD) หลังจากพบว่าผู้ป่วยที่เป็นโรคทางพันธุกรรมซึ่งเกิดจากความผิดปกติของเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการเมแทบอลิซึมของ Hcy มีการสะสม Hcy ในเลือดและเพิ่มการขับ Hcy ออกทางปัสสาวะ (homocystinuria) ทำให้มีแนวโน้มสูงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด และเสียชีวิตด้วยโรคหลอดเลือดสมองตีบ (ischemic stroke) ตั้งแต่อายุ ๒๐ ปี ต่อมาระหว่างปี ค.ศ. ๑๙๘๐ - ๑๙๙๙ มีหลายการศึกษาที่พบความสัมพันธ์ระหว่างภาวะ Hcy ในเลือดสูงต่อการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดต่างๆ ได้แก่ โรคหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีก่อนวัยอันควร (premature coronary artery disease) โรคหลอดเลือดสมอง (stroke) และภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (venous thromboembolism) ถึงแม้ว่าผู้ป่วยจะมีระดับไขมันในเลือดปกติก็ตาม^{๕, ๖} รวมถึงการรายงาน

ความผิดปกติของการเพิ่มระดับ Hcy ในเลือดในผู้ที่ได้รับวิตามินบี ๖ (pyridoxine) บี ๑๒ (cobalamin) และกรดโฟลิก (folic acid) ไม่เพียงพอ^{๗, ๘}

Hcy ในเลือด

Hcy ที่อยู่ในเลือดมี ๔ รูปแตกต่างกัน ได้แก่ ๑) Protein-bound homocysteine เป็นรูปที่ Hcy จับกับโปรตีนในเลือด (albumin) พบมากที่สุด ประมาณร้อยละ ๘๐ - ๙๐ ๒) Homocystine เป็นรูป oxidized homocysteine dimer (Hcy จับกับ Hcy) พบร้อยละ ๕ - ๑๐ ๓) Cysteine homocysteine เป็นรูป heterodimer ที่ Hcy จับกับ cysteine พบร้อยละ ๕ - ๑๐ และ ๔) Homocysteine เป็นรูป free Hcy พบร้อยละ ๑ ดังนั้นระดับ Hcy รวมในเลือด (total plasma Hcy หรือ total serum Hcy) จึงรวม Hcy ทุกรูปแบบที่อยู่ในเลือด^{๒, ๓, ๙, ๑๐}

ระดับ Hcy ในเลือดที่พบในประชากรปกติมีค่าระหว่าง ๕ - ๑๕ และ ๕ - ๑๒ ไมโครโมลต่อลิตร เมื่อวัดโดยใช้เทคนิค High Performance Liquid Chromatography (HPLC) และ Immunoassay ตามลำดับ^{๒, ๑๑} ค่าเฉลี่ยของระดับ Hcy แตกต่างกันระหว่างกลุ่มประชากร ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับเพศ (sex) อายุ (age) อาหาร (diets) และปัจจัยทางพันธุกรรม (genetic factors) ที่แตกต่างกัน^๒ ค่าอ้างอิง (reference value) ของระดับ Hcy ในเลือดแบ่งตามกลุ่มอายุต่างๆ วัดโดยใช้เทคนิค HPLC แสดงในตารางที่ ๑^{๒, ๑๒, ๑๓}

ตารางที่ ๑ ค่าอ้างอิงของระดับ Hcy ในเลือดแบ่งตามกลุ่มอายุต่างๆ วัดโดยวิธี HPLC

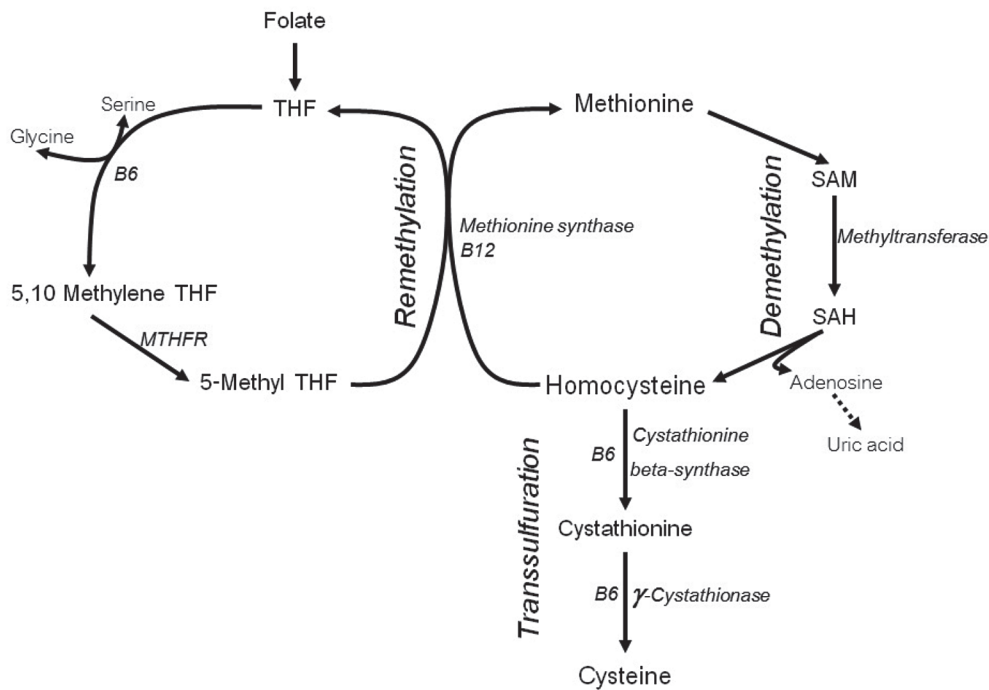
อายุ (ปี)	ค่าอ้างอิงของระดับ Hcy ในเลือด (ไมโครโมลต่อลิตร) (รวบรวมจากเอกสารอ้างอิง ๑๒)
น้อยกว่า ๓๐	๔.๖ - ๘.๑
๓๐ - ๕๙	เพศหญิง ๔.๕ - ๗.๙ เพศชาย ๖.๓ - ๑๑.๒
มากกว่า ๕๙	๕.๘ - ๑๑.๙
อายุ (ปี)	ค่าอ้างอิงของระดับ Hcy ในเลือด (ไมโครโมลต่อลิตร) (รวบรวมจากเอกสารอ้างอิง ๑๓)
วัยแรกเกิด (Newborns)	๓ - ๖
วัยรุ่น (Adolescents)	๕ - ๘
วัยผู้ใหญ่ (Adults ๑๕ - ๖๕)	เพศหญิง ๓ - ๑๒ เพศชาย ๖ - ๑๕
วัยผู้สูงอายุ (Elderly > ๖๕)	๑๕ - ๒๐
วัยผู้มีอายุตั้งแต่หนึ่งร้อยปีขึ้นไป (Centenarians > ๑๐๐)	๒๕ - ๒๗

กระบวนการเมแทบอลิซึมของ Hcy

Hcy ในร่างกายถูกเปลี่ยนแปลงโดยอาศัย ๒ กระบวนการ คือ *remethylation* และ *transsulfuration*^{๑, ๒, ๑๐, ๑๔, ๑๕} ดังแสดงในรูปที่ ๑

Remethylation เป็นกระบวนการเปลี่ยน Hcy กลับไปเป็น methionine โดยอาศัยเอนไซม์ methionine synthase (MS) และ methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) ซึ่งต้องการวิตามินบี ๑๒ และโฟเลตเป็น cofactor (รูปที่ ๑) กระบวนการนี้จะพบในภาวะที่ร่างกายมีระดับ methionine ไม่เพียงพอ หากร่างกายมีความบกพร่องทางพันธุกรรมทำให้การทำงานของเอนไซม์ MTHFR น้อยเกินไปจะมีผลทำให้เกิดความบกพร่องของการเปลี่ยน Hcy ไปเป็น methionine จึงทำให้เกิดการสะสมของ Hcy ในเลือดเพิ่มขึ้น

Transsulfuration เป็นกระบวนการเปลี่ยน Hcy ไปเป็น cysteine โดยอาศัยเอนไซม์ cystathionine beta-synthase (CBS) และ γ -cystathionase ซึ่งต้องการวิตามินบี ๖ เป็น cofactor (รูปที่ ๑) กระบวนการนี้เกิดขึ้นในภาวะที่ร่างกายมีระดับ methionine ที่เพียงพอหรือมากเกินไป จึงทำให้เกิดการอิ่มตัว (saturation) ของกระบวนการ *remethylation* หากร่างกายมีความบกพร่องทางพันธุกรรมทำให้การทำงานของเอนไซม์ CBS น้อยเกินไปจะมีผลทำให้เกิดความบกพร่องของการเปลี่ยน Hcy ไปเป็น cysteine จึงทำให้เกิดการสะสมของ Hcy ในเลือดเพิ่มขึ้น



รูปที่ ๑ กระบวนการเมแทบอลิซึมของ Hcy (รวบรวมและดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง ๑, ๑๐, ๑๔, ๑๕)

B6 = vitamin B6, B12 = vitamin B12, Hcy = homocysteine, MTHFR = methylenetetrahydrofolate reductase, SAH = S-adenosyl homocysteine, SAM = S-adenosyl methionine, THF = tetrahydrofolate

ภาวะ Hyperhomocysteinemia

ภาวะ Hcy ในเลือดสูง (hyperhomocysteinemia) หมายถึง ภาวะที่ระดับ Hcy ในเลือดสูงกว่า ๑๕ ไมโครโมลต่อลิตร การแบ่งระดับของภาวะ hyperhomocysteinemia และความหมายทางคลินิกตามความเข้มข้นของระดับ Hcy ในเลือดแสดงในตารางที่ ๒ ทั้งนี้ การแบ่งระดับ Hcy ในเลือดที่กำหนดโดยแต่ละเกณฑ์มีความแตกต่างกันเล็กน้อย^{๓,๑๒} สำหรับคนไทยระดับ Hcy ในเลือดที่สูงกว่า ๑๔ ไมโครโมลต่อลิตร จัดเป็นภาวะ hyperhomocysteinemia^{๑๖}

นอกจากนี้ภาวะ hyperhomocysteinemia สามารถแบ่งตามสาเหตุการเกิด คือ **primary (genetic) และ secondary (acquired) hyperhomocysteinemia**^{๔, ๖, ๑๐}

- **Primary hyperhomocysteinemia** (หรือมักรู้จักกันในชื่อของภาวะ homocystinuria) พบได้ยากแต่เป็นรูปแบบที่รุนแรง ระดับ Hcy ในเลือดสูงกว่า ๑๐๐ ไมโครโมลต่อลิตร มีสาเหตุหลักจากความผิดปกติทางพันธุกรรมแบบ autosomal recessive ของยีนที่สร้างเอนไซม์ในกระบวนการเมแทบอลิซึมของ Hcy (MTHFR and CBS deficiency)

- **Secondary hyperhomocysteinemia** เป็นรูปแบบที่พบทั่วไป ผู้ป่วยมักมีระดับ Hcy สูงแบบปานกลาง

และสัมพันธ์กับพยาธิกำเนิด อันได้แก่ ปัจจัยทางพันธุกรรมและสิ่งแวดล้อม ได้แก่ เชื้อชาติ (race) อาหาร (diets) โรค (diseases) ยา (drugs) และอื่นๆ (others)

ค่าเฉลี่ยของระดับ Hcy และความชุก (prevalence) ของภาวะ hyperhomocysteinemia แตกต่างกันระหว่างกลุ่มประชากร ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับอายุ (age) อาหาร (diets) และปัจจัยทางพันธุกรรม (genetic factors) ที่แตกต่างกัน ในภาวะขาดวิตามินบี ๖ ปี ๙ (folate) ปี ๑๒ และเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการเมแทบอลิซึมของ Hcy การบริโภคอาหารประเภท methionine-rich animal protein เพิ่มขึ้น การสูบบุหรี่ และการทำงานของไตบกพร่อง ทั้งหมดที่กล่าวมาล้วนเป็นสาเหตุที่ทำให้ระดับ Hcy ในเลือดสูงขึ้น^{๑๗} นอกจากนี้ ระดับ Hcy ที่สูงขึ้นยังเป็นตัวชี้วัด (marker) ของภาวะการขาดวิตามินบี ๖ ปี ๑๒ และโฟเลตอีกด้วย^{๑๘, ๑๙}

จากการศึกษาวิจัยรายงานว่า ภาวะ hyperhomocysteinemia พบในกลุ่มประชากรปกติประมาณร้อยละ ๕ และพบมากในกลุ่มผู้ป่วยที่แสดงอาการของโรคหลอดเลือดแดงแข็ง (symptomatic atherosclerotic vascular disease) ประมาณร้อยละ ๑๓ - ๔๗^{๑๘, ๑๙}

ตารางที่ ๒ การแบ่งระดับของภาวะ Hcy ในเลือดสูง (hyperhomocysteinemia) และความหมายทางคลินิก ตามความเข้มข้นของ Hcy ในเลือด (รวบรวมจากเอกสารอ้างอิง ๓, ๑๒, ๒๐)

ความเข้มข้นของ Hcy ในเลือด (ไมโครโมลต่อลิตร)	ภาวะ Hyperhomocysteinemia (โดย Kang S และคณะ) ^{๑๖}
กำหนดระดับ Normal Hcy คือ ๕ - ๑๕ ไมโครโมลต่อลิตร	
๑๕ - ๓๐	ระดับ Moderate
๓๑ - ๑๐๐	ระดับ Intermediate
> ๑๐๐	ระดับ Severe
ความเข้มข้นของ Hcy ในเลือด (ไมโครโมลต่อลิตร)	ภาวะ Hyperhomocysteinemia (โดย AHA) ^{๒๐}
กำหนดระดับ Normal Hcy คือ < ๑๐ ไมโครโมลต่อลิตร	
๑๐ - ๓๐	ระดับ Mild
๓๑ - ๑๐๐	ระดับ Moderate
> ๑๐๐	ระดับ Severe
ความเข้มข้นของ Hcy ในเลือด (ไมโครโมลต่อลิตร)	ความหมายทางคลินิก (Clinical definition) (โดย Cooper GR และคณะ) ^๓
≤ ๑๐	เหมาะสม (Desirable)
> ๑๐ to < ๑๕	ปานกลาง (Intermediate)
≥ ๑๕ to < ๓๐	สูง (High)
≥ ๓๐	สูงมาก (Very high)

AHA = American Heart Association, Hcy = homocysteine,

≤ = ต่ำกว่าหรือเท่ากับ, ≥ = สูงกว่าหรือเท่ากับ, < = ต่ำกว่า, > = สูงกว่า

ปัจจัยที่มีผลต่อระดับ Hcy ในเลือดและสาเหตุของ การเกิดภาวะ Hyperhomocysteinemia

ระดับ Hcy ในเลือดที่แตกต่างกันเกิดจากปัจจัยต่างๆ ได้แก่ ความบกพร่องทางพันธุกรรม (genetic defects) ของยีนที่สร้างเอนไซม์ (*MTHFR* และ *CBS*) หรือยีนที่สร้างโปรตีน

ขนส่งวิตามินบี ๑๒ (transcobalamine) ซึ่งเกี่ยวข้องกับกระบวนการเมแทบอลิซึมของ Hcy, โภชนาการ (nutrition), โรค (diseases), ยา (drugs) และปัจจัยอื่นๆ (other factors) ซึ่งปัจจัยที่กล่าวมาล้วนเป็นสาเหตุของการเกิดภาวะ hyperhomocysteinemia ในระดับต่างๆ^{๒, ๗, ๙, ๑๐} ดังแสดงในตารางที่ ๓

ตารางที่ ๓ สาเหตุของการเกิดภาวะ Hyperhomocysteinemia ในระดับต่างๆ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง ๒, ๗)

สาเหตุ	ภาวะ Hyperhomocysteinemia		
	ระดับ Moderate	ระดับ Intermediate	ระดับ Severe
ความบกพร่องทางพันธุกรรม (Genetic defects)	Homozygous mutation (C677T) of <i>MTHFR</i> Heterozygous mutation (I278T and G307S) of <i>CBS</i> Mutation of (TC776C→G) transcobalamine	Homozygous mutation (C677T) of <i>MTHFR</i> Mutation leading to vitamin B12 deficiency	Homozygous mutation (I278T and G307S) of <i>CBS</i>
โภชนาการ (Nutrition)	การขาดวิตามินบี ๑๒, โฟเลต, cholin, serin การบริโภคอาหารที่มี methionine มากเกิน	การขาดวิตามินบี ๑๒, โฟเลต, cholin, serin	การขาดวิตามินบี ๑๒, โฟเลต, cholin, serin ระดับรุนแรง
โรค (Diseases)	ภาวะการทำงานของไตบกพร่อง ภาวะโลหิตจางแบบ pernicious ภาวะการทำงานของไทรอยด์ ฮอร์โมนน้อยเกิน โรคมะเร็งต่างๆ โรคสะกัดเงินระดับรุนแรง โรคเบาหวาน		
ยา (Drugs)	Folate antagonists* Vitamin B6 antagonists**	Folate antagonists*	
ปัจจัยอื่นๆ (Other factors)	ยาสูบ (tobacco) แอลกอฮอล์ (alcohol), กาแฟ (coffee) ภาวะหมดประจำเดือน (menopause) เพศชาย (male sex) สูงอายุ (old age)	ภาวะติดแอลกอฮอล์ (alcohol abuse)	

CBS = Cystathionine beta-synthase, MTHFR = methylenetetrahydrofolate reductase

* Folate antagonists ได้แก่ methotrexate, phenytoin, carbamazepine

** Vitamin B6 antagonists ได้แก่ theophylline, estrogen-containing oral contraceptives

กลไกการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดจากภาวะ

Hyperhomocysteinemia

ข้อมูลจากการศึกษาวิจัยจำนวนมากปัจจุบันเชื่อว่าภาวะ hyperhomocysteinemia มีกลไกกระตุ้นการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis) นำไปสู่การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด^{๒, ๔, ๙, ๑๕, ๑๘, ๒๑ - ๒๙} ดังนี้

- ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ glutathione peroxidase มีผลทำให้กระตุ้น lipid peroxidation นำไปสู่ภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis)

- กระตุ้น leukocyte recruitment โดย upregulating monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) และ interleukin-8 expression and secretion

- กระตุ้นการเกิด oxidant injury ที่เยื่อหลอดเลือด เพิ่มการสร้างสารอนุมูลอิสระต่าง ๆ (free radicals and reactive oxygen species, ROS)

- ลดการคลายตัวของหลอดเลือด และเพิ่มความต้านทานของหลอดเลือด

- เปลี่ยนแปลงสมบัติของโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับแข็งตัวของเลือด (coagulating factors)

- กระตุ้นการรวมตัวของเกล็ดเลือดที่เยื่อหลอดเลือด เพิ่มระดับ prothrombotic factors กระตุ้นการเกิดลิ่มเลือด และลดการสลายลิ่มเลือด

- เพิ่มการสร้างคอลลาเจน (collagen) และกระตุ้นการเสื่อมของผนังหลอดเลือดแดง

- เพิ่มการเจริญของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด (smooth muscle proliferation) มีผลทำให้หลอดเลือดตีบแคบลง

- เพิ่มการทำงานของเอนไซม์ 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase (HMG CoA reductase) มีผลเพิ่มการสร้าง cholesterol

ล่าสุด McCarty MF และคณะ^{๓๐} ได้เสนอสมมุติฐานเกี่ยวกับกลไกการเพิ่มความเสียหายต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดที่สัมพันธ์กับการเพิ่มระดับ Hcy ว่าน่าจะเกิดจากการที่ interleukin-1 beta (IL-1 β) กระตุ้น hepatocytes มีผลทำให้ยับยั้งการ expression ของเอนไซม์ methionine adenosyltransferase ส่งผลให้การทำงานของเอนไซม์ cystathionine beta-synthase (CBS) ลดลง จึงนำไปสู่การเพิ่มของระดับ Hcy ในเลือด

Hcy ในการประเมินความเสี่ยงโรคหัวใจและหลอดเลือด

ในปี ค.ศ. ๑๙๙๙ การศึกษา CUDAS (Pearth Carotid Ultrasound Disease Assessment Study)^{๓๑} รายงานความสัมพันธ์ระหว่างระดับ Hcy ในเลือดกับความหนาของอินทิมา มีเดียของหลอดเลือดคอโรติด (carotid intima media thickness, CIMT) ในประชากรที่ไม่แสดงอาการของโรคหัวใจและหลอดเลือด หลังจากปรับปัจจัยอายุ เพศ และปัจจัยเสี่ยงดั้งเดิม (conventional risk factors) แล้วพบว่าค่า odds ratio (OR) ต่อการเพิ่ม CIMT และ carotid artery plaque ของกลุ่มประชากรที่มีระดับ Hcy ในช่วง highest quartile เทียบกับกลุ่มประชากรที่มีระดับ Hcy ในช่วง lowest quartile มีค่าเท่ากับ ๒.๖ และ ๑.๗๖ ตามลำดับ

Boushey และคณะ^{๓๒} ได้รวบรวมงานวิจัยต่างๆ ที่เกี่ยวกับระดับ Hcy และโรคหลอดเลือด พบว่า ทุกๆ ๕ ไมโครโมลต่อลิตรของระดับ Hcy ที่เพิ่มขึ้นจะเพิ่มอัตราเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจโคโรนารี (coronary artery disease, CAD) ขึ้น อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ OR เท่ากับ ๑.๖ (95% CI ๑.๔ - ๑.๗) และ ๑.๘ (95% CI ๑.๓ - ๑.๙) ในผู้ชายและผู้หญิง ตามลำดับ ซึ่งคล้ายคลึงกับทุกๆ ๒๐ มิลลิโมลต่อลิตรของระดับ cholesterol ที่เพิ่มขึ้น

ในทำนองเดียวกัน การศึกษาแบบ meta-analysis โดย Wald DS และคณะ^{๓๓} ซึ่งทำการรวบรวมและวิเคราะห์ข้อมูลเพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างระดับ Hcy และโรคหัวใจและหลอดเลือด สรุปว่าทุกๆ ๓ ไมโครโมลต่อลิตรของระดับ Hcy ที่ลดลงมีผลลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจขาดเลือด (ischemic heart disease) ภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำ (deep vein thrombosis, DVT) และโรคหลอดเลือดสมอง (stroke) ร้อยละ ๑๖, ๒๕ และ ๒๔ ตามลำดับ

ปัจจุบันมีรายงานความสัมพันธ์ของระดับ Hcy ในเลือดสูงกับการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด รวมทั้งอัตราเสี่ยงต่อการเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (myocardial infarction, MI) และโรคหลอดเลือด (vascular diseases) จะเพิ่มขึ้นเป็น ๒ เท่าหากความเข้มข้นของ Hcy ในเลือดสูงกว่า ๑๒ ไมโครโมลต่อลิตร^{๓๔, ๓๕ - ๓๗}

สำหรับระดับ Hcy ในการประเมินความเสี่ยงโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้สูงอายุ (elderly) จากการศึกษาโดย Gravina-Taddei CF และคณะ^{๓๘} พบว่า ค่าเฉลี่ยของระดับ Hcy ในผู้สูงอายุ CAD (๘๔ ราย) และ non CAD

(๘๘ ราย) มีค่าเท่ากับ 14.33 ± 4.55 และ 11.54 ± 4.54 ไมโครโมลต่อลิตร ตามลำดับ ($p = 0.005$) และสรุปว่าภาวะ hyperhomocysteinemia เป็นปัจจัยเสี่ยงอิสระต่อการเกิด CAD ในผู้สูงอายุ (risk rate (RR) = 2.03, 95% CI 1.02 - 4.03, $p = 0.043$) Zhang S และคณะ^{๒๖} ประเมินความสัมพันธ์ระหว่างระดับ Hcy ในเลือดกับภาวะหลอดเลือดแดงตึง (arterial stiffness) ที่ประเมินจาก carotid femoral pulse wave velocity (PWV) และ carotid radial PWV ในผู้สูงอายุ (๗๘๐ ราย) พบว่า ระดับ Hcy ในเลือดมีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับ carotid femoral PWV แม้ว่าภาวะปรับปรุงปัจจัยเสี่ยงดั้งเดิมของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดออกแล้ว แต่ไม่พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับ carotid radial PWV ขณะที่ Forti P และคณะ^{๒๗} ศึกษาความสัมพันธ์ Hcy ในการเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด acute ischemic stroke ในผู้สูงอายุ (๖๔๔ ราย) พบว่า ระดับ Hcy ไม่มีความสัมพันธ์กับอัตราการตาย (mortality) จาก acute ischemic stroke แต่มีความสัมพันธ์กับ poor functional status ของผู้รอดชีวิต ซึ่งความสัมพันธ์ดังกล่าวพบเฉพาะในกลุ่มผู้สูงอายุที่มีระดับ Hcy ≥ 30 ไมโครโมลต่อลิตร

การศึกษาทางคลินิกเกี่ยวกับ Hcy ในประชากรไทย

ที่ผ่านมาได้มีการศึกษาทางคลินิกถึงความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนที่เกี่ยวข้องในกระบวนการเมแทบอลิซึมของ Hcy, ระดับ Hcy และโรคที่เกี่ยวข้องกับระบบหัวใจและหลอดเลือดในประชากรไทย สรุปได้ดังนี้

การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายของยีนที่เกี่ยวข้องในกระบวนการเมแทบอลิซึมของ Hcy (*MTHFR* และ *CBS*) กับระดับ Hcy และวิตามิน ในคนไทยที่มีน้ำหนักเกินและอ้วน พบว่า ระดับ Hcy เพิ่มขึ้นในกลุ่มที่มีน้ำหนักเกินและอ้วนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และพบว่าระดับซีรั่มโพลีกลูตินเป็นตัวบ่งชี้ระดับ Hcy ในเลือดได้ดีที่สุด แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของความถี่ของความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน *MTHFR* และ *CBS* ระหว่างคนที่มีน้ำหนักเกินและอ้วนกับคนปกติ และไม่พบความสัมพันธ์ในการเปลี่ยนแปลงระดับ Hcy นอกจากนี้ยังพบว่า ความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนต่างๆ กับระดับวิตามินที่เกี่ยวข้องก็ไม่มีความสัมพันธ์กันในการกำหนดระดับ Hcy อย่างไรก็ตาม กลุ่มที่มีน้ำหนักเกินและอ้วนที่มี variant genotype ของยีน *MTHFR* (ที่ตำแหน่ง C677T) แบบ hetero-

zygous (CT) หรือ homozygous (TT) มีระดับ Hcy เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อระดับกรดโพลีกลูตินในซีรั่มลดลง^{๒๘}

การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับ Hcy โฟเลต และวิตามินบี ๑๒ กับโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ (coronary artery disease, CAD) ในผู้ป่วยไทย ได้รายงานค่าเฉลี่ยของระดับ Hcy ในผู้ป่วย CAD (๑๙๕ ราย) และผู้ป่วย non CAD (๑๐๖ ราย) มีค่าเท่ากับ 11.4 ± 6.2 และ 10.2 ± 4.2 ไมโครโมลต่อลิตร ตามลำดับ ($p = 0.06$) และพบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างระดับ Hcy และ CAD (odds ratio (OR) = 1.08, 95% CI 1.01 - 1.16, $p = 0.03$) หลังจากปรับปรุงปัจจัยอายุ เพศ ดัชนีมวลกาย โรคเบาหวาน ความดันโลหิตสูง การสูบบุหรี่ ประวัติของภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ และระดับโฟเลต และวิตามินบี ๑๒) แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของระดับ Hcy กับจำนวนหลอดเลือดหัวใจตีบ (number of coronary vessel stenosis) อายุ ดัชนีมวลกาย โรคเบาหวาน ความดันโลหิตสูง การสูบบุหรี่ และประวัติของภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ การศึกษานี้สรุปว่า ภาวะ hyperhomocysteinemia อาจจะเป็นปัจจัยเสี่ยงอิสระ (independent risk factor) ต่อการเกิด CAD ในผู้ป่วยไทย^{๒๙}

การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับ Hcy กับความหนาของอินทิมา มีเดียของหลอดเลือดคาโรติด (carotid intima media thickness, CIMT) ในประชากรไทยทั่วไป อายุระหว่าง ๑๘ - ๘๐ ปี จำนวน ๒๘๙ ราย ในกลุ่มประชากรทั่วไปไม่พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างระดับ Hcy กับ CIMT ($r = 0.070$, $p = 0.234$) แต่ในกลุ่มที่สูบบุหรี่พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างระดับ Hcy กับ CIMT ($r = 0.152$, $p = 0.030$)^{๓๐}

การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน *MTHFR* กับระดับ Hcy ในผู้ป่วยไทยโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ (CAD) (๒๐๖ ราย) เทียบกับกลุ่มควบคุม (๑๔๖ ราย) พบว่า genotype และ allele frequency ของ *MTHFR* (ที่ตำแหน่ง C677T และ A1298C) ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มผู้ป่วย CAD กับกลุ่มควบคุม และสรุปว่าความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน *MTHFR* ไม่มีความสัมพันธ์โดยตรงกับการเกิด CAD แต่อาจมีผลต่อกระบวนการเกิดโรคเนื่องจากในกระบวนการเกิดโรคมียังปัจจัยเสี่ยงร่วมกันหลายปัจจัย และภาวะ hyperhomocysteinemia มีบทบาททำให้เกิด oxidative stress และ endothelial dysfunction ซึ่งเป็นกระบวนการในระยะแรกของการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis)^{๓๑}

การตรวจคัดกรองและวิธีการวัดระดับ Hcy

แม้ว่าข้อมูลจากหลายการศึกษาวิจัยให้การสนับสนุนว่าระดับ Hcy ในเลือดเป็นปัจจัยเสี่ยงอิสระต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด (independent CVD risk factor)^{๙, ๒๑, ๓๒} อย่างไรก็ตาม ในปัจจุบันยังไม่มีคำแนะนำให้ตรวจคัดกรอง (screening) ระดับ Hcy ในเลือดในผู้ที่มีสุขภาพปกติ เพื่อการป้องกันแบบปฐมภูมิ (primary prevention) และประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด^๓

สำหรับการวัดระดับ Hcy ในเลือดนั้นก่อนเจาะเลือดควรงดอาหารเป็นเวลา ๑๒ ชั่วโมง (overnight fasting) เพื่อหลีกเลี่ยงการรบกวนระดับ Hcy ในเลือดจากอาหารที่รับประทาน ซึ่งระดับ Hcy ในเลือดสามารถวัดโดยใช้เทคนิคต่างๆ ได้แก่ High Performance Liquid Chromatography (HPLC), Gas Chromatography (GC), Mass Spectrometry (MS), Enzymatic assays, Fluorescence Polarization Immunoassay (FPIA), Chemiluminescence Immunoassay และ Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) เทคนิคที่นิยมมาก คือ ELISA และ HPLC^{๒, ๓๐, ๓๕}

การลดระดับ Hcy และความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด

ข้อมูลจากหลายการศึกษาวิจัยที่พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับ Hcy ในเลือดที่เพิ่มขึ้นกับความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด^{๓๔ - ๓๗} นำไปสู่การศึกษาวิจัยที่หาแนวทางการรักษาเพื่อลดระดับ Hcy ในเลือดและประเมินประโยชน์ในการลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดต่างๆ ได้แก่ โรคหัวใจขาดเลือด (ischemic heart disease) ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย (MI) และโรคหลอดเลือดสมอง (stroke)^{๔๔ - ๕๘}

การเสริมวิตามินบี (B vitamin supplementation) ได้แก่ วิตามินบี ๖ บี ๑๒ และกรดโฟลิก เป็นแนวทางการรักษาที่มีผลต่อระดับ Hcy ที่มีการศึกษาวิจัยในกลุ่มผู้ป่วยขนาดใหญ่ รวมถึงผลการศึกษาแบบอภิวเคราะห์ (meta-analysis) ที่ประเมินประโยชน์ของการเสริมวิตามินในการลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ซึ่งแต่ละการศึกษามีประเด็นที่สำคัญ ดังแสดงในตารางที่ ๔ และ ๕^{๔๔ - ๖๘}

ตารางที่ ๔ การศึกษาทางคลินิกของการลดระดับ Hcy และความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด

กลุ่มประชากร	แผนการรักษา	ผลการศึกษา
การศึกษา CHAOS-2 (Second Cambridge Heart Anti-Oxidant Study)^{๔๔ - ๔๕}		
ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจโคโรนารี จำนวน ๑,๘๘๒ ราย	กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับกรดโฟลิก ๕ มิลลิกรัมต่อวัน เทียบกับยาหลอก เป็นระยะเวลาเฉลี่ย ๑.๗ ปี	กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับกรดโฟลิกมีระดับ Hcy ลดลงจาก ๑๑.๒ ± ๖.๙ เป็น ๙.๗ ± ๕.๓ ไมโครโมลต่อลิตร แต่ไม่พบการลดลงของการเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายที่ไม่เสียชีวิต (non-fatal MI) การตายที่มีสาเหตุจากหัวใจและหลอดเลือด (CV death) หรือการได้รับหัตถการเปิดหลอดเลือดหัวใจเพื่อซ่อมแซมหลอดเลือดโดยไม่ได้วางแผน (unplanned revascularization) (Relative risk (RR) = ๐.๙๗, 95% CI ๐.๗๒ - ๑.๒๙)
การศึกษา HOPE-2 (Heart Outcome Prevention Evaluation-2 Study)^{๕๖}		
ผู้ป่วยที่มีประวัติโรคหลอดเลือดหรือเบาหวาน จำนวน ๕,๕๒๒ ราย	กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับกรดโฟลิก วิตามินบี ๖ และ บี ๑๒ ขนาด ๒.๕, ๕๐ และ ๑ มิลลิกรัม ตามลำดับ หรือยาหลอก เป็นระยะเวลาเฉลี่ย ๕ ปี	กลุ่มที่ได้รับกรดโฟลิก วิตามินบี ๖ และ บี ๑๒ ระดับ Hcy ลดลงร้อยละ ๒๐ (๒.๔ ไมโครโมลต่อลิตร) ส่วนกลุ่มที่ได้รับยาหลอกระดับ Hcy เพิ่มขึ้นร้อยละ ๖ (๐.๘๐ ไมโครโมลต่อลิตร) การเสริมวิตามินไม่มีผลลดอัตราการตายที่มีสาเหตุจากหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular mortality) (RR = ๐.๙๖, 95% CI ๐.๘๑ - ๑.๑๓) และอัตราการเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย (RR = ๐.๙๘, 95% CI ๐.๘๕ - ๑.๑๔) ขณะที่อัตราการเกิดโรคหลอดเลือดสมองลดลงร้อยละ ๒๕ (RR = ๐.๗๕, 95% CI ๐.๕๙ - ๐.๙๗)

ตารางที่ ๔ การศึกษาทางคลินิกของการลดระดับ Hcy และความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด (ต่อ)

กลุ่มประชากร	แผนการรักษา	ผลการศึกษา
การศึกษา SU.FOL.OM3 (Supplementation with Folate, Vitamin B6 and B12 and/or Omega-3 Fatty Acids Randomized Trial) ^{๕๐, ๕๑}		
ผู้ป่วยที่มีประวัติการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตาย (MI), ภาวะเจ็บหน้าอกชนิดไม่คงที่ (unstable angina) หรือภาวะหลอดเลือดสมองตีบ (ischemic stroke) จำนวน ๒,๕๐๑ ราย	กลุ่มผู้ป่วยให้ได้รับโฟเลต วิตามินบี ๖ ปี ๑๒ ขนาด ๕๖๐, ๓ และ ๒๐ มิลลิกรัมต่อวันตามลำดับ หรือยาหลอก เป็นระยะเวลาเฉลี่ย ๕๖ เดือน	ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของเหตุการณ์ทางหลอดเลือด (hazard ratio (HR) = ๐.๙๐, 95% CI ๐.๖๖ - ๑.๒๓)
การศึกษา NORVIT (Norwegian Vitamin Trial) ^{๕๓}		
ผู้ป่วยที่เกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายภายใน ๗ วัน (acute MI) จำนวน ๓,๗๔๙ ราย	กลุ่มผู้ป่วยเข้า ๔ กลุ่มการรักษา คือ ๑) กรดโฟลิก วิตามินบี ๖ และบี ๑๒ ขนาด ๐.๘, ๔๐ และ ๐.๔ มิลลิกรัมต่อวัน ตามลำดับ ๒) กรดโฟลิก และวิตามินบี ๑๒ ขนาด ๐.๘ และ ๐.๔ มิลลิกรัมต่อวัน ๓) วิตามินบี ๖ ขนาด ๔๐ มิลลิกรัมต่อวัน หรือ ๔) ยาหลอก เป็นระยะเวลาเฉลี่ย ๔๐ เดือน	กลุ่มที่ได้รับกรดโฟลิก วิตามินบี ๖ และบี ๑๒ ระดับ Hcy ลดลงได้ถึงร้อยละ ๒๗ (๓.๖ ไมโครโมลต่อลิตร) กลุ่มที่ได้รับกรดโฟลิกและบี ๑๒ ระดับ Hcy ลดลงได้ถึงร้อยละ ๒๔ (๓.๑ ไมโครโมลต่อลิตร) ขณะที่กลุ่มที่ได้รับเฉพาะวิตามินบี ๖ และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกไม่พบการเปลี่ยนแปลงของระดับ Hcy และพบว่ากลุ่มที่ได้รับกรดโฟลิกและวิตามินบี ๑๒ ไม่มีผลต่อ primary endpoint (fatal and non-fatal MI, fatal and non-fatal stroke, and sudden CHD death) (RR = ๑.๐๘, 95% CI ๐.๙๓ - ๑.๒๕, p = ๐.๓๑) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับกรดโฟลิก และวิตามินบี ๑๒ นอกจากนี้ยังพบว่า กลุ่มที่ได้รับกรดโฟลิก วิตามินบี ๖ และบี ๑๒ มีแนวโน้มในการเพิ่ม primary endpoint ร้อยละ ๒๒ (RR = ๑.๒๒, 95% CI ๑.๐๐ - ๑.๕๐, p = ๐.๐๕) และการเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายที่ไม่เสียชีวิต (non-fatal MI) ร้อยละ ๓๐ (RR = ๑.๓๐, 95% CI ๑.๐๐ - ๑.๖๘, p = ๐.๐๕) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก
การศึกษา SEARCH (Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine) ^{๕๔ - ๕๕}		
ผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย (MI) จำนวน ๑๒,๐๖๔ ราย	กลุ่มผู้ป่วยให้ได้รับยา simvastatin ๒๐ (ขนาดต่ำ) หรือ ๘๐ (ขนาดสูง) มิลลิกรัมต่อวัน เพื่อลดระดับ LDL และกลุ่มผู้ป่วยให้ได้รับกรดโฟลิกและวิตามินบี ๑๒ ขนาด ๒ และ ๑ มิลลิกรัมต่อวัน หรือยาหลอก เพื่อลดระดับ Hcy เป็นระยะเวลาเฉลี่ย ๘๐ เดือน	กลุ่มที่ได้รับยา simvastatin ขนาดสูงสามารถลดระดับ LDL ได้มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา simvastatin ขนาดต่ำ และไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของเหตุการณ์ทางหัวใจและหลอดเลือด (coronary death, MI, coronary revascularization, fatal or non-fatal stroke, non-coronary revascularization) ระหว่างกลุ่มที่ได้รับวิตามินและกลุ่มที่ได้รับยาหลอก และสรุปว่าการลดระดับ Hcy ไม่มีผลต่อความเสี่ยงต่อเหตุการณ์ทางหลอดเลือด (risk of vascular events) และไม่มีประโยชน์ในการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือด

ตารางที่ ๔ การศึกษาทางคลินิกของการลดระดับ Hcy และความเสียหายต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด (ต่อ)

กลุ่มประชากร	แผนการรักษา	ผลการศึกษา
การศึกษา VISP (The Vitamin Intervention for Stroke Prevention)^{๕๑}		
ผู้ป่วยที่เพิ่งเกิดภาวะสมองขาดเลือดที่ไม่พิการ (nondisabling cerebral infarction) จำนวน ๓,๖๘๐ ราย เพื่อเปรียบเทียบการเสริมวิตามินขนาดสูงและขนาดต่ำ	กลุ่มผู้ป่วยให้ได้รับกรดโฟลิก วิตามินบี ๖ และ บี ๑๒ ขนาด ๒.๕, ๒.๕ และ ๐.๔ มิลลิกรัมต่อวัน ตามลำดับ (ขนาดสูง) เทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับกรดโฟลิกและวิตามินบี ๖ ขนาด ๐.๐๒ และ ๐.๒ มิลลิกรัมต่อวัน (ขนาดต่ำ) และได้รับกรดโฟลิกและวิตามินบี ๑๒ ขนาด ๐.๐๒ และ ๐.๐๖ มิลลิกรัมต่อวัน (ขนาดต่ำ) เป็นระยะเวลาเฉลี่ย ๒ ปี	กลุ่มที่ได้รับวิตามินขนาดสูงระดับ Hcy ลดลงร้อยละ ๑๗ (๒.๓ ไมโครโมลต่อลิตร) และพบว่าการลดระดับ Hcy ในเลือดไม่มีผลลดการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง (stroke) (RR = ๑.๐, 95% CI ๐.๘ - ๑.๓) และไม่มีผลลดการเกิดเหตุการณ์ทางหัวใจและหลอดเลือด (recurrent stroke, coronary events, or death) (RR = ๑.๐, 95% CI ๐.๘ - ๑.๑) แม้ว่าการได้รับวิตามินสามารถลดระดับ Hcy ได้ถึงระดับปานกลางก็ตาม
การศึกษา VITATOPS (Vitamins to Prevention Stroke)^{๕๒-๕๔}		
ผู้ป่วยที่เพิ่งเกิดโรคหลอดเลือดสมอง (stroke) หรือโรคหลอดเลือดสมองตีบชั่วคราว (transient ischemic attack, TIA) ภายใน ๗ เดือน จำนวน ๘,๑๖๔ ราย	กลุ่มผู้ป่วยให้ได้รับกรดโฟลิก วิตามินบี ๖ บี ๑๒ ขนาด ๒, ๒.๕ และ ๐.๔ มิลลิกรัมต่อวัน ตามลำดับ หรือยาหลอก เป็นระยะเวลาเฉลี่ย ๔๑ เดือน	ไม่พบความแตกต่างของการเกิดเหตุการณ์ทางหัวใจและหลอดเลือด (stroke, MI or vascular death) ระหว่างกลุ่มที่ได้รับวิตามินและกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (RR = ๐.๙๑, 95% CI ๐.๘๒ - ๑.๐๐)
การศึกษา WAFACS (Women's Antioxidant and Folic Acid Cardiovascular Study)^{๕๕-๕๖}		
ผู้ป่วยหญิงที่มีประวัติโรคหัวใจและหลอดเลือด หรือมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดมากกว่า ๓ ปัจจัย จำนวน ๕,๔๔๒ ราย	กลุ่มผู้ป่วยให้ได้รับกรดโฟลิก วิตามินบี ๖ และ บี ๑๒ ขนาด ๒.๕, ๕๐ และ ๑ มิลลิกรัมต่อวัน ตามลำดับ เทียบกับยาหลอก เป็นระยะเวลาเฉลี่ย ๗.๓ ปี	ไม่พบความแตกต่างของการเกิดเหตุการณ์ทางหัวใจและหลอดเลือด (MI, stroke, coronary revascularization, or coronary mortality) ระหว่างกลุ่มที่ได้รับวิตามินและกลุ่มที่ได้รับยาหลอก แม้ว่าลดระดับ Hcy ได้ร้อยละ ๑๘.๕ ก็ตาม
การศึกษา WENBIT (Western Norway B Vitamin Intervention Trial)^{๕๗-๕๘}		
ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดโคโรนารีที่เข้ารับการใส่สายสวนหลอดเลือด (coronary angiography) จำนวน ๓,๐๙๖ ราย	กลุ่มผู้ป่วยเข้า ๔ กลุ่มการรักษา คือ ๑) กรดโฟลิก วิตามินบี ๖ และ บี ๑๒ ขนาด ๐.๘, ๔๐ และ ๐.๔ มิลลิกรัมต่อวัน ตามลำดับ ๒) กรดโฟลิกและวิตามินบี ๑๒ ขนาด ๐.๘ และ ๐.๔ มิลลิกรัมต่อวัน ๓) วิตามินบี ๖ ขนาด ๔๐ มิลลิกรัมต่อวัน หรือ ๔) ยาหลอก เป็นระยะเวลาเฉลี่ย ๓๘ เดือน	ระดับ Hcy ลดลงร้อยละ ๓๐ ในกลุ่มที่ได้รับวิตามิน แต่ไม่พบประโยชน์ของการเสริมวิตามินต่อการลดอัตราการตายรวม (total mortality) หรือเหตุการณ์ทางหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular events)

ตารางที่ ๕ การศึกษาแบบอภิวเคราะห์ (meta-analysis) ของการลดระดับ Hcy และความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด

วัตถุประสงค์	ผลการศึกษา
การศึกษาโดย Dawson S และคณะ ปี ค.ศ. ๒๐๑๖ ^{๖๐}	
เพื่อประเมินประสิทธิภาพของการเสริม Omega-3 fatty acid เดี่ยวและการให้ร่วมกับกรดโฟลิกและวิตามินบี ต่อการลดระดับ Hcy โดยวิเคราะห์ผลการศึกษาระบบ RCT จำนวน ๑๙ การศึกษา รวมทั้งหมด ๓,๒๖๗ ราย	การเสริม Omega-3 fatty acid (๐.๒-๖ กรัมต่อวัน) มีผลลดระดับ Hcy เฉลี่ย -๑.๑๘ ไมโครโมลต่อลิตร (95% CI -๑.๘๙, -๐.๔๘) การใช้ Omega-3 fatty acid ร่วมกับกรดโฟลิก (๑๕๐ - ๒,๕๐๐ ไมโครกรัมต่อวัน) และวิตามินบี ๖ และ ๑๒ มีประสิทธิภาพต่อลดระดับ Hcy มากกว่าการใช้ Omega-3 fatty acid เดี่ยว (-๑.๓๗ ไมโครโมลต่อลิตร, 95% CI -๒.๓๖, -๐.๓๖ และ -๑.๐๙ ไมโครโมลต่อลิตร, 95% CI -๒.๐๔, -๐.๑๓ ตามลำดับ) อย่างไรก็ตาม การศึกษาไม่ได้วิเคราะห์ผลต่อการลดความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือด (CV risk)
การศึกษาโดย Zhang C และคณะ ปี ค.ศ. ๒๐๑๔ ^{๖๑}	
เพื่อประเมินความสัมพันธ์ระหว่างการเสริมวิตามินบี และความเสี่ยงต่อการเกิด cardiovascular outcomes โดยวิเคราะห์ผลการศึกษาระบบ RCT จำนวน ๒๔ การศึกษา รวมทั้งหมด ๕๗,๙๕๒ ราย	การเสริมวิตามินบี ไม่มีผลลด major adverse cardiovascular events (MACE) (RR = ๐.๙๘, 95% CI ๐.๙๓ - ๑.๐๓), อัตราตายรวม (total mortality) (RR = ๑.๐๑, 95% CI ๐.๙๗ - ๑.๐๕), ภาวะหัวใจหยุดเต้น (cardiac death) (RR = ๐.๙๖, 95% CI ๐.๙๐ - ๑.๐๒), ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย (myocardial infarction) (RR = ๐.๙๙, 95% CI ๐.๙๓ - ๑.๐๖) และโรคหลอดเลือดสมอง (stroke) (RR = ๐.๙๔, 95% CI ๐.๘๕ - ๑.๐๓) และการเสริมวิตามินบี เพื่อการป้องกันแบบปฐมภูมิหรือทุติยภูมิ (primary or secondary prevention) ไม่สัมพันธ์กับการลดความเสี่ยงต่อการเกิด cardiovascular outcomes
การศึกษาโดย Ji Y และคณะ ปี ค.ศ. ๒๐๑๓ ^{๖๒}	
เพื่อประเมินความสัมพันธ์ระหว่างการเสริมวิตามินบี และการลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด จากผลการศึกษาระบบ randomized control trial (RCT) จำนวน ๑๔ การศึกษา ผู้เข้าร่วมการศึกษารวมทั้งหมด ๕๔,๙๑๓ ราย	การเสริมวิตามินบี มีผลลด overall stroke events อย่างมีนัยสำคัญ (RR = ๐.๙๓, 95% CI ๐.๘๖ - ๑.๐๐; p = ๐.๐๔)
การศึกษาโดย Jardine MJ และคณะ ปี ค.ศ. ๒๐๑๒ ^{๖๓}	
เพื่อประเมินประสิทธิภาพของกรดโฟลิกในการลดระดับ Hcy ต่อการลดเหตุการณ์ทางหัวใจและหลอดเลือด (CV events) ในผู้ป่วยโรคไต โดยวิเคราะห์ผลการศึกษาระบบ RCT จำนวน ๑๑ การศึกษา รวมทั้งหมด ๑๐,๙๕๑ ราย	กรดโฟลิกไม่มีผลลดเหตุการณ์ทางหัวใจและหลอดเลือด (CV events) ในผู้ป่วยโรคไต (RR = ๐.๙๗, 95% CI ๐.๙๒ - ๑.๐๓) และแนะนำว่าไม่ควรใช้กรดโฟลิกสำหรับป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดแบบปฐมภูมิ (primary prevention) ในผู้ป่วยโรคไต
การศึกษาโดย Qin X และคณะ ปี ค.ศ. ๒๐๑๑ ^{๖๔}	
เพื่อประเมินประสิทธิภาพของกรดโฟลิกต่อโรคหัวใจและหลอดเลือด ในผู้ป่วย end stage renal disease (ERSD) หรือ advanced chronic kidney disease (ACKD) โดยวิเคราะห์ผลการศึกษาระบบ RCT จำนวน ๗ การศึกษา รวมทั้งหมด ๓,๘๘๖ ราย	การเสริมกรดโฟลิกมีผลลดความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือด (CVD risk) ในผู้ป่วย ERSD หรือ ACKD ได้ร้อยละ ๑๕ (RR = ๐.๘๕, 95% CI ๐.๗๖ - ๐.๙๖) และ greater benefit effect พบในกรณีที่ได้รับการรักษา มากกว่า ๒๔ เดือน (RR = ๐.๘๔, 95% CI ๐.๗๒ - ๐.๙๘), ลดระดับ Hcy ได้มากกว่าร้อยละ ๒๐ (RR = ๐.๘๓, 95% CI ๐.๗๓ - ๐.๙๕) และการไม่ได้หรือได้ folic acid fortification บางส่วนมาก่อน (RR = ๐.๘๐, 95% CI ๐.๖๕ - ๐.๙๙)

ตารางที่ ๕ การศึกษาแบบอภิวเคราะห์ (meta-analysis) ของการลดระดับ Hcy และความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด (ต่อ)

วัตถุประสงค์	ผลการศึกษา
<p>การศึกษาโดย Mei W และคณะ ปี ค.ศ. ๒๐๑๐^{๖๕}</p> <p>เพื่อประเมินผลของการลดระดับ Hcy ต่อเหตุการณ์ทางหัวใจและหลอดเลือดสมอง โดยวิเคราะห์ผลการศึกษาจำนวน ๑๗ การศึกษา ผู้เข้าร่วมการศึกษามีประวัติ cardiocerebrovascular disease หรือโรคไต รวมทั้งหมด ๓๙,๑๐๗ ราย</p>	<p>การเสริมวิตามินบี ไม่มีผลลดเหตุการณ์ทางหัวใจและหลอดเลือด (CV events) (RR = ๑.๐๑, 95% CI ๐.๙๗ - ๑.๐๕), โรคหลอดเลือดหัวใจโคโรนารี (CHD) (RR = ๑.๐๑, 95% CI ๐.๙๔ - ๑.๐๗), โรคหลอดเลือดสมอง (stroke) (RR = ๐.๙๔, 95% CI ๐.๘๕ - ๑.๐๔) และอัตราการตายรวม (overall mortality) (RR = ๑.๐๐, 95% CI ๐.๙๕ - ๑.๐๕) และไม่แนะนำการเสริมกรดโฟลิกในการป้องกันแบบทุติยภูมิ (secondary prevention) ต่อการเกิด cardiocerebrovascular diseases</p>
<p>การศึกษาโดย Clarke R และคณะ ปี ค.ศ. ๒๐๑๐^{๖๖}</p> <p>เพื่อประเมินผลของการลดระดับ Hcy ด้วยวิตามินบี ต่อโรคหัวใจและหลอดเลือด โดยวิเคราะห์ผลการศึกษาจำนวน ๘ การศึกษา ผู้เข้าร่วมการศึกษามีความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือด รวมทั้งหมด ๓๗,๔๘๕ ราย</p>	<p>การเสริมกรดโฟลิกเป็นระยะเวลาเฉลี่ย ๕ ปี มีผลลดระดับ Hcy ได้ร้อยละ ๒๕ แต่ไม่มีผลลด vascular outcomes ต่างๆ ได้แก่ major vascular events (RR = ๑.๐๑, 95% CI ๐.๙๗ - ๑.๐๕), major coronary events (RR = ๑.๐๓, 95% CI ๐.๙๗ - ๑.๑๐) และ stroke (RR = ๐.๙๖, 95% CI ๐.๘๗ - ๑.๐๖)</p>
<p>การศึกษาโดย Lee M และคณะ ปี ค.ศ. ๒๐๑๐^{๖๗}</p> <p>เพื่อประเมินประสิทธิภาพของการลดระดับ Hcy โดยกรดโฟลิกในการป้องกันโรคหลอดเลือดสมอง (stroke prevention) โดยวิเคราะห์ผลการศึกษาแบบ RCT จำนวน ๑๓ การศึกษา รวมทั้งหมด ๓๙,๐๐๕ ราย</p>	<p>การเสริมกรดโฟลิกไม่มีผลลดความเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดสมอง (stroke risk) (RR = ๐.๙๓, 95% CI ๐.๘๕ - ๑.๐๓) และ potential mild benefit effect สำหรับการป้องกันโรคหลอดเลือดสมองแบบปฐมภูมิ พบในกรณีที่ได้รับกรดโฟลิกร่วมกับวิตามินบี ๖ และ บี ๑๒ (RR = ๐.๘๓, 95% CI ๐.๗๑ - ๐.๙๗) และในผู้ป่วยชาย (RR = ๐.๘๔, 95% CI ๐.๗๔ - ๐.๙๔)</p>
<p>การศึกษาโดย Wang X และคณะ ปี ค.ศ. ๒๐๐๗^{๖๘}</p> <p>เพื่อประเมินประสิทธิภาพของการเสริมกรดโฟลิกต่อการป้องกันโรคหลอดเลือดสมองแบบปฐมภูมิ (primary prevention) โดยวิเคราะห์ผลการศึกษาแบบ RCT จำนวน ๘ การศึกษา รวมทั้งหมด ๑๖,๘๔๑ ราย</p>	<p>การเสริมกรดโฟลิกมีผลลดความเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดสมอง (stroke risk) ได้ร้อยละ ๑๘ (RR = ๐.๘๒, 95% CI ๐.๖๘ - ๑.๐๐) และ greater benefit effect พบในกรณีที่ได้รับการรักษามากกว่า ๓๖ เดือน (RR = ๐.๗๑, 95% CI ๐.๕๗ - ๐.๘๗), ลดระดับ Hcy ได้มากกว่าร้อยละ ๒๐ (RR = ๐.๗๗, 95% CI ๐.๖๓ - ๐.๙๔), การไม่ได้หรือได้ folic acid fortification บางส่วนมาก่อน (RR = ๐.๗๕, 95% CI ๐.๖๒ - ๐.๙๑) และไม่มีประวัติโรคหลอดเลือดสมอง (RR = ๐.๗๕, 95% CI ๐.๖๒ - ๐.๙๐)</p>

ปัจจุบัน 2017 American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) Guidelines^{๖๔} สำหรับการรักษาระดับไขมันในเลือดผิดปกติและการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดระบุว่า ระดับ Hcy สูงกว่า ๑๕ ไมโครโมลต่อลิตร สัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยงต่อ atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) แต่ไม่แนะนำให้ตรวจคัดกรองระดับ Hcy ในเลือดเพื่อประเมิน cardiovascular risk อย่างไรก็ตาม เมื่อระดับ Hcy ถูกนำมาประเมินร่วมกับ Framingham risk score จะทำให้อ่านง่ายในการประเมินความเสี่ยงในผู้ป่วย ASCVD มากขึ้น แม้ว่าการเสริมวิตามินบี ๖ ปี ๑๒ และกรดโฟลิก มีผลลดระดับ Hcy แต่จากหลักฐานเชิงประจักษ์ที่มีอยู่ยังไม่เพียงพอที่จะแนะนำเพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิด ASCVD นอกจากนี้ 2016 American Heart Association (AHA)/ American College of Cardiology (ACC) Lower Extremity Peripheral Artery Disease (PAD) Guideline: Executive Summary^{๖๕} ไม่แนะนำการเสริมวิตามินบี เพื่อลดระดับ Hcy สำหรับการป้องกันเหตุการณ์ทางหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายตีบ (PAD) อย่างไรก็ตาม 2014 American Heart Association (AHA)/American Stroke Association (ASA) Guideline^{๖๖} มีการแนะนำให้เสริมวิตามินบี ๖ ปี ๑๒ และกรดโฟลิก ในกลุ่มผู้ป่วยที่เพิ่งเกิดโรคหลอดเลือดสมองตีบหรือหลอดเลือดสมองตีบชั่วคราว (transient ischemic attack, TIA) ที่มีภาวะ mild to moderate hyperhomocysteinemia เพื่อลดระดับ Hcy ในเลือด แต่ไม่มีผลต่อการป้องกันโรคหลอดเลือดสมอง

สรุป

Hcy เป็นเมแทบอไลต์ที่ได้จากกระบวนการ demethylation ของ methionine ระดับ Hcy ในเลือดที่เพิ่มขึ้นสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด และมีสาเหตุจากปัจจัยต่างๆ ได้แก่ ความบกพร่องทางพันธุกรรมของยีนที่เกี่ยวข้องในกระบวนการเมแทบอลิซึมของ Hcy โภชนาการ โรค ยา และอื่นๆ

การศึกษาวินิจฉัยพบว่า ระดับ Hcy ในเลือดสูง (hyperhomocysteinemia) มีกลไกกระตุ้นการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งนำไปสู่การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด แม้ว่าระดับ Hcy ในเลือดจัดเป็นปัจจัยเสี่ยงอิสระต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด แต่ในปัจจุบันยังไม่มีการแนะนำให้ตรวจคัดกรอง (routine screening) ระดับ Hcy ในเลือดในผู้ที่มีสุขภาพปกติเพื่อการป้องกันแบบปฐมภูมิและประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด

จากความสัมพันธ์ระหว่างระดับ Hcy ในเลือดที่เพิ่มขึ้นกับความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดนำไปสู่การศึกษาวินิจฉัยที่หาแนวทางการรักษาเพื่อลดระดับ Hcy ในเลือดและประเมินประโยชน์ในการลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด การเสริมวิตามินบี ๖ ปี ๑๒ และกรดโฟลิก เป็นแนวทางการรักษาที่มีผลลดระดับ Hcy มีการแนะนำการเสริมวิตามินบี เพื่อลดระดับ Hcy ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบที่มีระดับ Hcy สูง อย่างไรก็ตาม การศึกษาวินิจฉัยทางคลินิกส่วนใหญ่ยังไม่พบประโยชน์ในการลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ดังนั้น จากหลักฐานเชิงประจักษ์ที่มีอยู่ยังไม่เพียงพอที่จะแนะนำการเสริมวิตามินบี ๖ ปี ๑๒ และกรดโฟลิก เพื่อลดความเสี่ยงและป้องกันการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด

เอกสารอ้างอิง

1. Ntaios G. Homocysteine, B vitamins, and cardiovascular risk. In: Watson RR, editor. Foods and dietary supplements in the prevention and treatment of disease in old adults. Elsevier Inc; 2015. p. 309-18.
2. Hankey GJ, Eikelboom JW. Homocysteine and vascular disease. Lancet 1999;354:407-13.
3. Cooper GR, Pfeiffer CM. Homocysteine and cardiovascular disease risk. In Myers GL, editor. Laboratory medicine practice guideline. Emerging biomarkers for primary prevention of cardiovascular disease and stroke. Washington DC: 2009. p. 51-7.
4. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. Am J Pathol 1969;56:111-28.
5. Stamler R. The primary prevention of hypertension and the population blood pressure problem. In: Marmot MG, Elliot P, editors. Coronary heart disease epidemiology. Oxford: Oxford University Press; 1992. p. 415-34.
6. Gupta R, Al-odat NA, Gupta VP. Hypertension epidemiology in India. Meta-analysis of fifty-year prevalence rates and blood pressure trends. J Human Hypertension 1996;10:465-72.
7. Faeh D, Chioloro A, Paccaud F. Homocysteine

- as a risk factor for cardiovascular disease: should we (still) worry about it? *Swiss Med Wkly* 2006;136:745-56.
๘. Ganguly P, Alam SF. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. *Nutr J* 2015;14:1-10.
 ๙. Williams TG. Homocysteine-A risk factor for vascular diseases: Guidelines for the clinical practice. *JANA* 2004;7:11-24.
 ๑๐. Plazar N, Jurdana M. Hyperhomocysteinemia: Relation to Cardiovascular Disease and Venous Thromboembolism. In *Pathophysiology and Clinical Aspects of Venous Thromboembolism in Neonates, Renal Disease and Cancer Patients*. [internet]. 2016 [cited 2016 October 10]. Available from: <http://cdn.intechopen.com/pdfs/37048/InTech-Hyperhomocysteinemia-relation-to-cardiovascular-disease-and-venous-thromboembolism.pdf>.
 ๑๑. Tripathi P. Molecular and biochemical aspects of homocysteine in cardiovascular diseases. *International Cardiovascular Forum Journal* 2016;6:13-17. DOI: 10.17987/icfj.v6i0.240.
 ๑๒. Kang S, Wong PW, Malinow MR. Hyperhomocyst(e) inemia as a risk factor for occlusive vascular disease. *Annu Rev Nutr* 1992;12:279-98.
 ๑๓. Homocysteine a strong risk factor for cardiovascular disease. *Diazyme Laboratories*. [internet]. 2017 [cited 2017 May 10]. Available from: http://www.diazyme.com/websites/diazyme/images/products/pdf/MK042_HCY_Brochure-061715.pdf.
 ๑๔. Wierzbicki AS. Homocysteine and cardiovascular disease: a review of the evidence. *Perspective* 2007;4:143-9.
 ๑๕. Mishra N. Hyperhomocysteinemia: A risk of CVD. *Int J Biol Sci* 2016;6:13-9.
 ๑๖. Tantirittisak T, Sura T, Moleerergpoom W, Hanchaipiboolkul S. Plasma homocysteine and ischemic patients in Thailand. *J Med Assoc Thai* 2007;90:1183-7.
 ๑๗. Shenov V, Mehendale V, Prabhu K, Shetty R, Rao P. Correlation of serum homocysteine levels with the severity of coronary artery disease. *Ind J Clin Biochem* 2014;29:339-44.
 ๑๘. McCully KS. Homocysteine and vascular disease. *Nat Med* 1996;2:386-9.
 ๑๙. Malinow MR, Duell PB, Hess DL, Anderson PH, Kruger WD, Phillipson BE, et al. Reduction of plasma homocyst(e)ine levels by breakfast cereal fortified with folic acid in patients with coronary heart disease. *N Engl J Med* 1998;338:1009-15.
 ๒๐. Fokkema MR, Weijer JM, Dijk-Brouwer DAJ, Doormaal JJ, Muskiet FAJ. Influence of vitamin-optimized plasma homocysteine cutoff values on the prevalence of hyperhomocysteinemia in healthy adults. *Clinical Chemistry* 2001;47:1001-7.
 ๒๑. Pang X, Liu J, Zhao J, Mao J, Zhang X, Feng L, et al. Homocysteine induces the expression of C-reactive protein via NMDAR-ROS-MAPK-NF- κ B signal pathway in rat vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis* 2014;236:73-81.
 ๒๒. Zhang S, Yong-Yi B, Luo LM, Xiao WK, Wu HM, Ye P. Association between serum homocysteine and arterial stiffness in elderly: a community-based study. *J Geriatr Cardiol* 2014;11:32-8.
 ๒๓. Basu A, Jenkins AJ, Stoner JA, Thorpe SR, Klein RL, Lopes-Virella MF, et al. DCCT/EDIC Research Group.15: plasma total homocysteine and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes: a prospective study. *Atherosclerosis* 2014;236:188-95.
 ๒๔. Harker LA, Slichter SJ, Scott CR, Ross R. Homocystinemia. Vascular injury and arterial thrombosis. *N Engl J Med* 1974;291:537-43.
 ๒๕. Harker LA, Ross R, Slichter SJ, Scott CR. Homocystine-induced arteriosclerosis. The role of endothelial cell injury and platelet response in its genesis. *J Clin Invest* 1976;58:731-41.
 ๒๖. Tsai JC, Perrella MA, Yoshizumi M, Hsieh CM,

- Haber E, Schlegel R, et al. Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: a link to atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91:6369-73.
๒๗. Majors A, Ehrhart LA, Pezacka EH. Homocysteine as a risk factor for vascular disease. Enhanced collagen production and accumulation by smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:2074-81.
๒๘. Majors AK, Sengupta S, Jacobsen DW, Pyeritz RE. Upregulation of smooth muscle cell collagen production by homocysteine-insight into the pathogenesis of homocystinuria. *Mol Genet Metab* 2002;76:92-9.
๒๙. Nappo F, De Rosa N, Marfella R, De Lucia D, Ingrosso D, Perna AF, et al. Impairment of endothelial functions by acute hyperhomocysteinemia and reversal by antioxidant vitamins. *JAMA* 1999;281:2113-8.
๓๐. McCarty MF, O'Keefe JH, DiNicolantonio JJ. Interleukin-1beta may act on hepatocytes to boost plasma homocysteine-the increased cardiovascular risk associated with elevated homocysteine may be mediated by this cytokine. *Med Hypotheses* 2017;102:78-81.
๓๑. McQuillan BM, Beilby JP, Nidorf M, Thompson PL, Hung J. Hyperhomocysteinemia but not the C677T mutation of methylenetetrahydrofolate reductase is an independent risk determinant of carotid wall thickening. The Perth Carotid Ultrasound Disease Assessment Study (CUDAS). *Circulation* 1999;99:2383-8.
๓๒. 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.
๓๓. Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* 2002;325:1202.
๓๔. Hassan A, Dohi T, Miyauchi K, Kurano M, Ohkawa R, Nakamura K, et al. Prognostic impact of homocysteine levels and homocysteine thiolactonase activity on long-term clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J Cardiol* 2017;69:830-5.
๓๕. Kim JM, Park KY, Shin DW, Kwon OS. Relation of serum homocysteine levels to cerebral artery calcification and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2016;254:200-4.
๓๖. Ma Y, Peng D, Liu C, Huang C, Luo J. Serum high concentrations of homocysteine and low levels of folic acid and vitamin B12 are significantly correlated with the categories of coronary artery diseases. *BMC Cardiovascular Disorders* 2017;17:37 doi: 10.1186/s12872-017-0475-8.
๓๗. Zhang Z, Fang X, Hua Y, Liu B, Ji X, Tang Z, et al. Combined effect of hyperhomocysteinemia and hypertension on the presence of early carotid artery atherosclerosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016;25:1254-62.
๓๘. Gravina-Taddei CF, Batlouni M, Sarteschi C, Baltar VT, Salvarini NA, Bertolami MC, et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for coronary atherosclerotic diseases in the elderly. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2005;85:166-73.
๓๙. Forti P, Maioli F, Arnone G, Coveri M, Pirazzoli GL, Zoli M, et al. Homocysteinemia and early outcome of acute ischemic stroke in elderly patients. *Brain Behav* 2016;6(5),e00460, doi: 10.1002/brb3.460.
๔๐. Thawnashom K. Gene polymorphisms in homocysteine pathway in relation to homocysteine and vitamin status in overweight/obese Thais. [cited 2017 May 10]. Available from: <http://mulinet11.li.mahidol.ac.th/thesis/2550/cd412/4638513.pdf>.
๔๑. Moleererpoom W, Sura T, Sritara P. Association between serum homocysteine, folate and B12 concentration with coronary artery disease in Thai patients. *J Med Assoc Thai* 2004;87:674-8.
๔๒. The relationship between serum homocysteine

- level and carotid intima media thickness in Thai population. [internet]. 2017 [cited 2017 May 10]. Available from: http://www.mfu.ac.th/school/anti-aging/File_PDF/Research_PDF54/14.pdf.
๔๓. Sarutipai boon I, Settasiatian N, Settasiatian C, Komanasin N, Kukongwiri yapan U, Intharapetch P, et al. Association between methylene tetrahydrofolate reductase gene (MTHFR) polymorphisms and homocysteine level in Thai patients with coronary artery disease. *J Med Tech Phy Ther* 2013;25:3-15.
๔๔. Baker F, Picton D, Blackwood S, Hunt J, Erskine M, Dyas M. Blinded comparison of folic acid and placebo in patients with ischemic heart disease: an outcome trial. *Circulation* 2002;106(3642 (abstract)).
๔๕. Ntaios G, Savopoulos C, Grekas D, Hatzitolios A. The controversial role of B-vitamins in cardiovascular risk: an update. *Arch Cardiovasc Dis* 2009;102:847-54.
๔๖. Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, Sheridan P, Pogue J, Micks M, et al. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med* 2006;354:1567-77.
๔๗. Bonna KH, Njolstad I, Ueland PM, Schirmer H, Tverdal A, Steigen T, et al. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 354:1578-88.
๔๘. Armitage JM, Bowman L, Clarke RJ, Wallendszus K, Bulbulia R, Rahimi K. Effects of homocysteine-lowering with folic acid plus vitamin B12 vs placebo on mortality and major morbidity in myocardial infarction survivors: a randomized trial. *JAMA* 2010;303:2486-94.
๔๙. MacMahon M, Kirkpatrick C, Cummings CE, Clayton A, Robinson PJ, Tomiak RH, et al. A pilot study with simvastatin and folic acid/vitamin B12 in preparation for the Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH). *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2000;10:195-203.
๕๐. Galan P, Kesse-Guyot E, Czernichow S, Briancon S, Blacher J, Hercberg S, et al. Effects of B vitamins and omega 3 fatty acids on cardiovascular diseases: a randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2010;341:c6273.
๕๑. Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, Spence JD, Pettigrew LC, Howard VJ, et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:565-75.
๕๒. The VITATOPS (Vitamins to Prevent Stroke) Trial: rationale and design of an international, large, simple, randomised trial of homocysteine-lowering multivitamin therapy in patients with recent transient ischaemic attack or stroke. *Cerebrovasc Dis* 2002;13:120-6.
๕๓. Hankey GJ, Eikelboom JW, Loh K, Tang M, Pizzi J, Thom J, et al. Sustained homocysteine-lowering effect over time of folic acid-based multivitamin therapy in stroke patients despite increasing folate status in the population. *Cerebrovasc Dis* 2005;19:110-6.
๕๔. VITATOPS Trial Study Group. B vitamins in patients with recent transient ischaemic attack or stroke in the VITamins TO Prevent Stroke (VITATOPS) trial: a randomised, double-blind, parallel, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010;9:855-65.
๕๕. Albert CM, Cook NR, Gaziano JM, Zaharris E,

- MacFadyen J, Danielson E, et al. Effect of folic acid and B vitamins on risk of cardiovascular events and total mortality among women at high risk for cardiovascular disease: a randomized trial. *JAMA* 2008;299:2027-36.
๕๖. Bassuk SS, Albert CM, Cook NR, Zaharris E, MacFadyen JG, Danielson E, et al. The Women's Antioxidant Cardiovascular Study: design and baseline characteristics of participants. *J Womens Health (Larchmt)* 2004;13:99-117.
๕๗. Ebbing M, Bleie O, Ueland PM, Nordrehaug JE, Nilsen DW, Vollset SE, et al. Mortality and cardiovascular events in patients treated with homocysteine-lowering B vitamins after coronary angiography: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300:795-804.
๕๘. Bleie O, Refsum H, Ueland PM, Vollset SE, Guttormsen AB, Nexø E, et al. Changes in basal and postmethionine load concentrations of total homocysteine and cystathionine after B vitamin intervention. *Am J Clin Nutr* 2004;80:641-8.
๕๙. Galan P, de Bree A, Mennen L, Potier de Courcy G, Preziosi P, Bertrais S, et al. Background and rationale of the SU.FOL.OM3 study: double-blind randomized placebo-controlled secondary prevention trial to test the impact of supplementation with folate, vitamin B6 and B12 and/or omega-3 fatty acids on the prevention of recurrent ischemic events in subjects with atherosclerosis in the coronary or cerebral arteries. *J Nutr Health Aging* 2003;7:428-35.
๖๐. Dawson S, Bowe S, Crowe T. A combination of omega-3 fatty acids, folic acid and B-group vitamins is superior at lowering homocysteine than omega-3 alone: A meta-analysis. *Nutr Res* 2016;36:499-508.
๖๑. Zhang C, Wang ZY, Qin YY, Yu FF, Zhou YH. Association between B vitamins supplementation and risk of cardiovascular outcomes: a cumulative meta-analysis of randomized control trials. *PLoS ONE* 2014;9:1-13. e107060. doi: 10.1371/journal.pone.0107060.
๖๒. Ji Y, Tan S, Xu Y, Chandra A, Shi C, Song B, et al. Vitamin B supplementation, homocysteine levels, and the risk of cerebrovascular disease: a meta-analysis. *Neurology* 2013;81:1298-307.
๖๓. Jardine MJ, Kang A, Zoungas S, Navaneethan SD, Ninomiya T, Nigwekar SU, et al. The effect of folic acid based homocysteine lowering on cardiovascular events in people with kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;344:e3533 doi: 10.1136/bmj.e3533.
๖๔. Qin X, Huo Y, Langman CB, Hou F, Chen Y, Matossian D, et al. Folic acid therapy and cerebrovascular disease in ERSD or advanced chronic kidney disease: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:482-8.
๖๕. Mei W, Rong Y, Jinming L, Yongjun L, Hui Z. Effect of homocysteine interventions on the risk of cardiocerebrovascular events: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract* 2010;64:208-15.
๖๖. Clarke R, Halsey J, Lewington S, Lonn E, Armitage J, Manson JE, et al. Effects of lowering homocysteine levels with B vitamins on cardiovascular disease, cancer, and cause-specific mortality: Meta-analysis of 8 randomized trials involving 37,485 individuals. *Arch Intern Med* 2010;170:1622-31.
๖๗. Lee M, Hong KS, Chang SC, Saver JL. Efficacy of homocysteine-lowering therapy with folic acid in stroke prevention a meta-analysis. *Stroke* 2010;41:1205-12.
๖๘. Wang X, Qin X, Demirtas H, Li J, Mao G, Huo

- Y, et al. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis. *Lancet* 2007;369:1876-82.
๖๙. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, et al. AACE 2017 Guidelines American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Diseases. *Endocrine Practice* 2017;23(Suppl 2):1-87.
๗๐. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the management of patients with lower extremity peripheral arterial diseases: Executive Summary. *JACC* 2017;69:1465-508.
๗๑. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Executive Summary: Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack A Guideline for Health-care Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45:2160-236.

Abstract

Homocysteine on cardiovascular diseases

Wimon Phuntuwate

Department of Biopharmacy, Faculty of Pharmacy, Srinakharinwirot University

Homocysteine (Hcy), a sulfur-containing amino acid, is an intermediate product in the metabolism of methionine. In many studies, Hcy has been identified as an independent cardiovascular risk factor. High blood level of Hcy is called hyperhomocysteinemia indicates altered Hcy metabolism. This condition can be caused by many factors including genetic defects in Hcy metabolism, nutrition, diseases, drugs and others.

In this review article, Hcy metabolism, factors influencing Hcy level, causes of hyperhomocysteinemia, mechanisms for cardiovascular disease (CVD) in hyperhomocysteinemia, Hcy as CVD risk assessment, clinical Hcy studies in Thais as well as effects of Hcy lowering therapy and CVD risk have been proposed. Although the major studies have reported vitamin B supplementation significantly decreases Hcy levels, such therapy to lower Hcy level for prevention of cardiovascular events is not recommended.

Key words: Homocysteine, Hyperhomocysteinemia, Cardiovascular diseases, Vitamin B supplementation