

ความชุกของ Hyperhomocysteinemia ในผู้ป่วย Alzheimer's Disease และ ในผู้ป่วย Vascular Dementia ที่แผนกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลรามาริบัติ

มโนชา มงคลิก*, ภาพันท์ ไทยพิสุทธิกุล*

*ภาควิชาจิตเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาริบัติ มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาความชุกและปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับภาวะ hyperhomocysteinemia ในผู้ป่วย Alzheimer's disease และ vascular dementia ที่แผนกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลรามาริบัติ

วิธีการศึกษา เป็นการศึกษาข้อมูลระยะย้อนหลัง (retrospective cross-sectional descriptive study) โดยใช้ข้อมูลจากเวชระเบียนของแผนกตรวจผู้ป่วยนอก อายุรกรรมระบบประสาทและจิตเวชศาสตร์ที่โรงพยาบาลรามาริบัติ ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2558 - 2564 ประชากรที่ศึกษาคือผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 65 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัย Alzheimer's disease หรือ vascular dementia และมีระดับผลเลือด homocysteine เพื่อนำข้อมูลที่ได้มาวิเคราะห์เป็นสถิติเชิงพรรณนาโดยใช้ Chi-square test และ Independent t-test

ผลการศึกษา กลุ่มตัวอย่างผู้ป่วย Alzheimer's disease จำนวน 67 คน และกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วย vascular dementia จำนวน 35 คน ความชุกของ hyperhomocysteinemia คิดเป็นร้อยละ 10.45 และ 20.00 ตามลำดับ ปัจจัยทางด้าน อายุ เพศ โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง โรคไขมันในเลือดสูง ประวัติการสูบบุหรี่และการดื่มแอลกอฮอล์ ระดับ folate และ vitamin B12 ในเลือดไม่มีความสัมพันธ์กับ hyperhomocysteinemia อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

สรุป ความชุกของภาวะ hyperhomocysteinemia ในผู้ป่วย vascular dementia สูงกว่าในผู้ป่วย Alzheimer's disease ถึงแม้การศึกษาครั้งนี้จะไม่พบความสัมพันธ์ของความเสียหายทางด้านหลอดเลือดกับภาวะ hyperhomocysteinemia อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การศึกษาแบบ longitudinal ขนาดใหญ่จะทำให้เข้าใจความสัมพันธ์ของภาวะ hyperhomocysteinemia การรักษารูปร่างและผลต่อ cognitive function ได้ชัดเจนมากขึ้น

คำสำคัญ ความชุก โรคอัลไซเมอร์ ภาวะสมองเสื่อม โฮโมซิสเทอีน

Corresponding author: ภาพันท์ ไทยพิสุทธิกุล

ภาควิชาจิตเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาริบัติ มหาวิทยาลัยมหิดล

E-mail: papanthai@gmail.com

วันรับ : 29 ธันวาคม 2565 วันแก้ไข : 14 กุมภาพันธ์ 2566 วันตอบรับ : 15 ก.พ. 2566

Prevalence of Hyperhomocysteinemia in Alzheimer's Disease and Vascular Dementia at Outpatient Unit in Ramathibodi Hospital: Retrospective Study

Manochar Mongkalig*, Papan Thaisuttikul*

*Department of Psychiatry, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University

ABSTRACT

Objective: To study the prevalence and associated factors of hyperhomocysteinemia in Alzheimer's disease and vascular dementia at outpatient unit at Ramathibodi Hospital.

Method: This retrospective cross-sectional research was conducted with patients 65 years of age and older who were diagnosed with Alzheimer's disease or vascular dementia. Data which are based on electronic medical records from neurological department and psychiatric department at Ramathibodi Hospital from 2015 to 2021, were collected including demographic data and serum homocysteine. Data were analyzed in terms of descriptive statistics, Chi-square test and independent t-test.

Results: This study included 67 Alzheimer's disease patients and 35 vascular dementia. The prevalence of hyperhomocysteinemia in patients with Alzheimer's disease was 10.45%. The prevalence in patients with vascular dementia was 20.00%. Hyperhomocysteinemia was not statistically associated with age, gender, diabetes mellitus, hypertension, hyperlipidemia, history of smoking and alcohol consumption, plasma folate and vitamin B12 levels in our study.

Conclusion: The prevalence of hyperhomocysteinemia in patients with vascular dementia was higher than Alzheimer's disease. Although this study found no statistically significant association between vascular risk factors and hyperhomocysteinemia, the effect of hyperhomocysteinemia and its treatment on cognitive function may be better understood by large longitudinal research.

Keywords: Prevalence, Alzheimer's disease, Vascular dementia, Homocysteine

Corresponding author: Papan Thaisuttikul

E-mail: papanthai@gmail.com

Received 29 December 2022 Revised 14 February 2023 Accepted 15 February 2023

บทนำ

องค์กรสหประชาชาติได้นิยามไว้ว่า ประเทศที่ก้าวเข้าสู่สังคมผู้สูงอายุ (aging society) คือประเทศที่มีประชากรอายุ 60 ปีขึ้นไป เกินร้อยละ 10 หรือมีประชากรอายุ 65 ปีขึ้นไป เกินร้อยละ 7 ของประชากรทั้งประเทศ และหากประเทศนั้นมีประชากรอายุ 60 และ 65 ปีขึ้นไป เพิ่มขึ้นร้อยละ 20 และ 14 ตามลำดับ จะถือว่าเป็นประเทศนั้นเป็นสังคมผู้สูงอายุโดยสมบูรณ์ (completed-aged society) โดยจากสถิติของประเทศไทยในปี พ.ศ. 2563 พบว่ามีประชากรผู้สูงอายุที่มีอายุมากกว่า 60 ปี มากถึง 11.6 ล้านคน ซึ่งคิดเป็นร้อยละ 18 ของประชากรทั้งหมด และคาดการณ์ว่าในปี พ.ศ. 2582 อัตราส่วนประชากรผู้สูงอายุในประเทศไทยมีแนวโน้มที่จะเพิ่มมากขึ้นถึงร้อยละ 20 อาจกล่าวได้ว่าประเทศไทยกำลังจะเข้าสู่สังคมผู้สูงอายุอย่างสมบูรณ์ (completed-aged society)^{1,2}

ภาวะสมองเสื่อมเป็นปัญหาทางสุขภาพที่พบบ่อยในผู้สูงอายุ จากข้อมูลสถิติของประเทศไทยพบว่า ค่าความชุกภาวะสมองเสื่อมของประชากรช่วงอายุ 60 - 69 ปี คิดเป็นร้อยละ 7.1 ช่วงอายุ 70 - 79 ปี คิดเป็นร้อยละ 14.7 และเมื่อช่วงอายุมากกว่า 80 ปีขึ้นไป ความชุกของภาวะสมองเสื่อมเพิ่มขึ้นสูงถึงร้อยละ 32.5² จะเห็นได้ว่าอัตราความชุกของภาวะสมองเสื่อมเพิ่มขึ้นตามอายุ ภาวะสมองเสื่อมทำให้การทำงานของสมองถดถอยในหลายด้าน เช่น ด้านเชาวน์ปัญญา ด้านอารมณ์ และพฤติกรรม ซึ่งส่งผลกระทบต่อการดำเนินชีวิตประจำวันของผู้ป่วยรวมถึงญาติหรือผู้ดูแลผู้ป่วย^{3,4} อีกทั้งยังส่งผลกระทบต่อปัญหาด้านสาธารณสุขและทางเศรษฐกิจของประเทศอีกด้วย⁵

โรคที่เป็นสาเหตุของภาวะสมองเสื่อมที่พบได้บ่อย คือ Alzheimer's disease พบบ่อยถึงร้อยละ 70 รองลงมาคือ vascular dementia พบได้ประมาณร้อยละ 10 - 40 ของผู้ป่วยที่มีภาวะสมองเสื่อม^{6,7} ประเทศแถบทะเล Caribbean ของประชากรที่มีอายุมากกว่า 55 ปีขึ้นไป พบว่าค่าความชุกภาวะสมองเสื่อมคิดเป็นร้อยละ 7.03 ค่าความชุกของ Alzheimer's disease และ vascular dementia คิดเป็นร้อยละ 3.44 และ 1.80 ตามลำดับ⁸ ประเทศไทยมีข้อมูลความชุกของภาวะสมองเสื่อมในผู้สูงอายุที่มีอายุมากกว่า 60 ปีขึ้นไปของจังหวัดนนทบุรีเท่ากับร้อยละ 18⁹ จังหวัดเชียงใหม่พบความชุกของ Alzheimer's disease และ vascular dementia คือ 1.6 และ 0.26 ตามลำดับ¹⁰ จะเห็นได้ว่าความชุกของผู้ป่วย Alzheimer's disease vascular dementia

Alzheimer's disease เป็นโรคที่เกิดจากปัจจัยทางพันธุกรรมและสิ่งแวดล้อมที่มีปฏิสัมพันธ์กัน (multifactorial

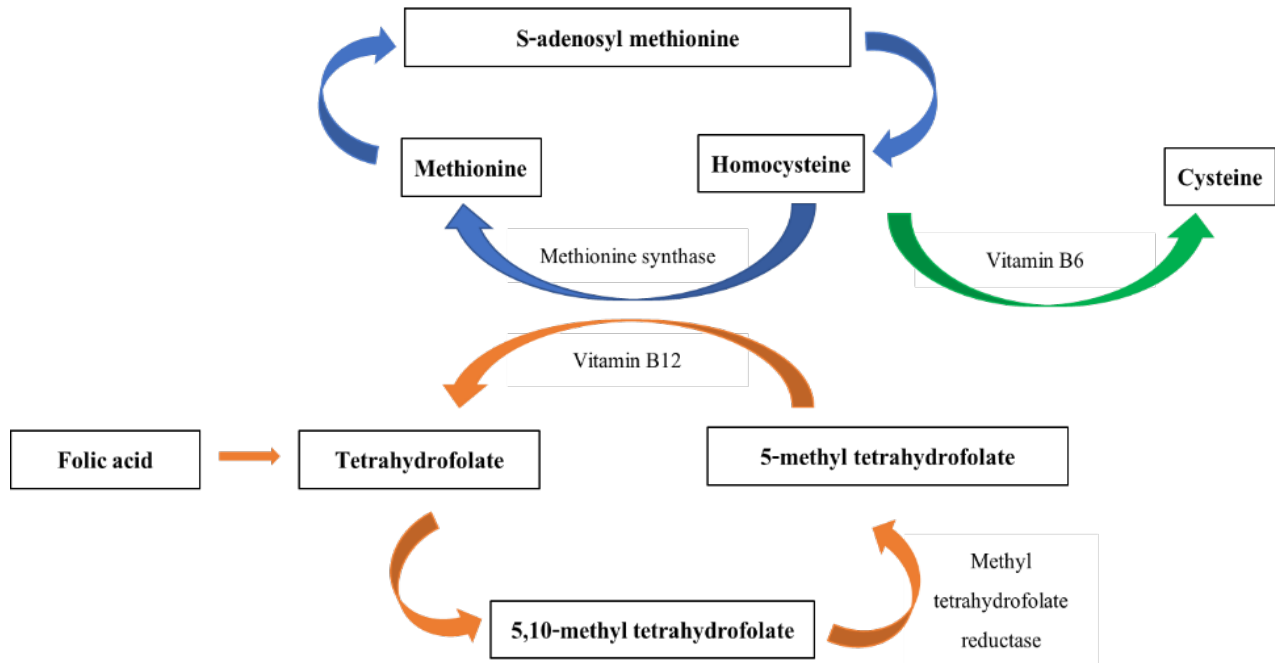
disease)¹¹ โดยปัจจัยเสี่ยงเกี่ยวกับหลอดเลือด (vascular risk factors) เป็นหนึ่งในปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิด vascular dementia และ Alzheimer's disease ซึ่งภาวะ hyperhomocysteinemia ถือว่าเป็น vascular risk factors ด้วยเช่นกัน^{12,13}

Homocysteine เป็นกรดอะมิโนที่เกิดจากการเผาผลาญกรดอะมิโน methionine ซึ่ง homocysteine เพิ่มระดับอนุมูลอิสระและการอักเสบของผนังหลอดเลือดแดงได้ ร่างกายจึงมีกลไกการควบคุมระดับ homocysteine ในเลือดให้อยู่ในระดับสมดุลผ่าน 2 กลไก คือ 1) re-methylation pathway เป็นกระบวนการเปลี่ยน homocysteine กลับไปเป็น methionine โดยใช้เอนไซม์ methionine synthase ร่วมกับ vitamin B12 และ folate 2) transsulfuration pathway เป็นกระบวนการเปลี่ยน homocysteine เป็นกรดอะมิโน cysteine โดยอาศัยการทำงานของเอนไซม์ cystathionine β -synthase ร่วมกับ vitamin B6¹⁴⁻¹⁶ แสดงดังรูปที่ 1

Hyperhomocysteinemia เป็นส่วนหนึ่งของสาเหตุที่ทำให้เกิด atherosclerosis และอาจเป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรค Alzheimer's disease และ vascular dementia จากการศึกษาของประเทศอิตาลีของ Ravaglia และคณะ¹⁷ พบค่าความชุกของ Alzheimer's disease ในกลุ่มประชากรที่มี hyperhomocysteinemia ร้อยละ 24.3 จากการศึกษาในประเทศญี่ปุ่นของ Chen และคณะ¹⁸ พบความชุกของ Alzheimer's disease และ vascular dementia ในกลุ่มประชากรที่มี hyperhomocysteinemia ร้อยละ 28 และ 39 ตามลำดับ

ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิด hyperhomocysteinemia ได้แก่ เพศ อายุ systolic blood pressure ระดับ triglyceride, folate และ vitamin B12^{19,20} จากการศึกษาในประเทศจีนของ Meng และคณะ²¹ พบว่าประชากรที่อาศัยอยู่บนภูเขา Lüliang ที่อยู่ทางตะวันตก มีการอุบัติการณ์เกิด Alzheimer's disease ร้อยละ 8.6 ซึ่งมีค่าสูงมากกว่าภูมิภาคอื่นของประเทศจีนรวมถึงประเทศอื่นๆ เช่น ญี่ปุ่น และทวีปยุโรป และพบว่าประชากรมี hyperhomocysteinemia มากถึงร้อยละ 71.7 และมี vitamin B12 deficiency มากใกล้เคียงร้อยละ 50 ซึ่งคาดว่าสาเหตุหลักน่าจะมาจากอาหารหลักที่รับประทาน²² ดังนั้นระดับของ vitamin B12 ในเลือดที่แตกต่างกันออกไปในแต่ละภูมิภาคขึ้นกับอาหารหลักของแต่ละพื้นที่ อาจทำให้ความชุกของ hyperhomocysteinemia ในแต่ละประเทศอาจมีความแตกต่างกัน

ในประเทศไทยมีการศึกษาเกี่ยวกับภาวะ hyperhomocysteinemia เช่น การศึกษาของ Leowattana และคณะ²³



รูปที่ 1 แสดงกระบวนการเผาผลาญกรดอะมิโน Methionine

พบความชุกของ hyperhomocysteinemia ในประชากรไทย สุขภาพดี เพศชายและเพศหญิงเท่ากับ ร้อยละ 33.6 และ 66.9 ตามลำดับ และการศึกษาของ Viroonudomphol และคณะ²⁴ พบว่าระดับ homocysteine ในผู้สูงอายุที่มีช่วงอายุ 60 - 80 ปี ไม่มีความสัมพันธ์กันกับ cognitive impairment แต่ยังไม่พบรายงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับความชุกของ hyperhomocysteinemia ของโรค Alzheimer's disease และ vascular dementia ผู้วิจัยมีความคาดหวังว่าผลลัพธ์ที่ได้จะสามารถนำมาใช้เป็นข้อมูลเบื้องต้น เพื่อเป็นส่วนช่วยในการวางแผนทางป้องกันและการดูแลผู้ป่วยสมองเสื่อมในประเทศไทยได้มากขึ้น

วิธีการศึกษา

การศึกษาวินิจฉัยครั้งนี้เป็นการศึกษาแบบระยะย้อนหลัง (Retrospective cross-sectional study) โดยใช้ข้อมูลเวชระเบียนจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของแผนกผู้ป่วยนอกอายุรกรรมระบบประสาทและจิตเวชศาสตร์ที่โรงพยาบาลรามารับดี และนำข้อมูลที่ได้นำมาวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ งานวิจัยนี้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคนของคณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามารับดี เมื่อวันที่ 23 มิถุนายน พ.ศ. 2564 รหัสโครงการ MURA2021/474

ประชากรที่ศึกษา

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย Alzheimer's disease (ICD 10-F00) หรือ vascular dementia (ICD 10-F01) เป็นครั้งแรก ในช่วงวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2558 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2564

• เกณฑ์การคัดเข้า

ผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น Alzheimer's disease (ICD 10-F00) หรือ vascular dementia (ICD 10-F01) และมีผลการตรวจวัดระดับ homocysteine, vitamin B12 (vitamin B12) และ folate ในเลือดภายในช่วงเวลา 1 ปีที่มีการวินิจฉัย

• เกณฑ์การคัดออก

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น Major neurocognitive disorder ที่มีสาเหตุอื่นนอกเหนือจาก Alzheimer's disease หรือ vascular dementia หรือมีทั้งสองภาวะร่วมกัน

วิธีการวัดระดับผลเลือด

• Homocysteine

เก็บเลือดจากผู้ป่วยที่อดอาหารมาอย่างน้อย 12 ชั่วโมง ปริมาณ 3 - 5 มิลลิลิตร ใส่หลอดเก็บเลือดชนิด EDTA และปั่นแยก serum ภายใน 2 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิ 20 - 25 องศาเซลเซียส และวิเคราะห์โดยวิธี Chemiluminescent immunoassay

• Folate และ Vitamin B12

เก็บเลือดจากผู้ป่วยที่อดอาหารมาอย่างน้อย 12 ชั่วโมง ปริมาณ 3 - 5 มิลลิกรัม ใส่หลอดเก็บเลือดชนิด EDTA นำส่งห้องตรวจปฏิบัติการทันทีและระวังไม่ให้โดนกับแสงนานเกิน ปั่นแยก serum ภายใน 2 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิ 20 - 25 องศาเซลเซียส และวิเคราะห์โดยวิธี Chemiluminescent immunoassay

การเก็บรวบรวมข้อมูล

รวบรวมข้อมูลผู้ป่วยจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของแผนกผู้ป่วยนอกอายุรกรรมระบบประสาทและจิตเวชศาสตร์ ที่มีการลงทะเบียนวินิจฉัย ICD-10 F00 หรือ F01 และตรวจสอบการวินิจฉัยจากข้อมูลประวัติอาการ การตรวจร่างกาย และผลภาพถ่ายทางรังสี (MRI brain) โดยอิงตามเกณฑ์การวินิจฉัยของ DSM V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition) และรวบรวมข้อมูล ได้แก่ อายุ เพศ ระดับการศึกษา อาชีพ ค่าดัชนีมวลกาย ค่าความดันโลหิต โรคประจำตัว ประวัติโรคสมองเสื่อมในครอบครัว ประวัติการสูบบุหรี่และการดื่มแอลกอฮอล์ ผลการตรวจ Mini-Mental State Examination (MMSE) Montreal Cognitive Assessment (MoCA) ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ ระดับ homocysteine, folate และ vitamin B12 ที่ระยะเวลาก่อนการรักษา แล้วนำข้อมูลมาเรียบเรียง

การวิเคราะห์ทางสถิติ

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติด้วยโปรแกรม SPSS version 18 ข้อมูลทั่วไปและความชุกของ hyperhomocysteinemia ถูกวิเคราะห์โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ จำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ย (mean) และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD) การวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยที่ส่งผลกระทบต่อระดับ homocysteine ด้วย Chi-square test และ independent t-test กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติน้อยกว่าหรือเท่ากับ 0.05

นิยามศัพท์เฉพาะ

- Hyperhomocysteinemia หมายถึง ระดับ homocysteine ในเลือดมากกว่า $\geq 15 \mu\text{mol/L}$ ⁷
- ระดับอาชีพ แบ่งตาม ISCO-08 (International Standard Classification Of Occupations²⁵) ได้เป็น 4 ระดับ
Skill level 1 จะเกี่ยวข้องกับการปฏิบัติงานที่อาศัยแรงงานทางกายที่ไม่ซับซ้อนและเป็นกิจวัตร เช่น พนักงานทำความสะอาด
Skill level 2 จะเกี่ยวข้องกับการปฏิบัติงานที่ต้องมีความสามารถ

ในการอ่าน สามารถเรียบเรียงและเก็บข้อมูลได้ หรืออาศัยความชำนาญในการใช้เครื่องมืออิเล็กทรอนิกส์หรือควบคุมเครื่องจักร เช่น คนขับรถเมล์

Skill level 3 จะเกี่ยวข้องกับการปฏิบัติงานที่มีความซับซ้อนซึ่งต้องอาศัยความรู้และขั้นตอนทางเทคนิคในสาขาเฉพาะทาง เช่น ผู้จัดการร้าน เจ้าหน้าที่ถ่ายภาพรังสีวินิจฉัยทางการแพทย์

Skill level 4 จะเกี่ยวข้องกับการปฏิบัติงานอาศัยทักษะการตัดสินใจและแก้ปัญหาที่ซับซ้อนในสาขาเฉพาะทาง เช่น วิศวกรโยธา แพทย์ นักวิเคราะห์ระบบคอมพิวเตอร์

- แบบประเมิน MMSE-Thai 2002²⁶ เป็นแบบทดสอบสมองเสื่อมเบื้องต้นฉบับภาษาไทย ที่ใช้ในการประเมินการทำงานของสมอง (cognitive function) ด้านต่างๆ เช่น orientation, memory, attention, naming, language และ visuoconstruction คะแนนรวมทั้งหมด 30 คะแนน และมีจุดตัด (cut-off point) สำหรับคะแนนที่สงสัยว่ามีภาวะสมองเสื่อม (cognitive impairment) แบ่งตามระดับการศึกษา ได้แก่ คะแนนน้อยกว่าหรือเท่ากับ 14 สำหรับผู้ที่อ่านไม่ออกหรือเขียนไม่ได้ คะแนนน้อยกว่าหรือเท่ากับ 17 สำหรับผู้ที่มีการศึกษาน้อยกว่าระดับประถมศึกษา และคะแนนน้อยกว่าหรือเท่ากับ 22 สำหรับผู้ที่มีการศึกษาสูงกว่าระดับประถมศึกษา
- แบบประเมิน Montreal cognitive assessment (MoCA)²⁷ ฉบับภาษาไทย เป็นเครื่องมือที่ใช้ในการประเมินการทำงานของสมอง (cognitive function) ด้านต่างๆ ได้แก่ visuospatial/executive, naming, attention, language, abstraction, delayed recall memory และ orientation มีคะแนนรวมทั้งหมด 30 คะแนน และบวกเพิ่ม 1 คะแนน สำหรับผู้ที่มีการศึกษาน้อยกว่าเท่ากับ 6 ปี หากคะแนนรวมน้อยกว่า 25 ถือว่ามี cognitive impairment

ผลการศึกษา

Alzheimer's disease

1. ข้อมูลทั่วไป

ผู้ป่วย Alzheimer's disease จำนวน 67 ราย เป็นเพศชายจำนวน 20 ราย (ร้อยละ 29.85) เพศหญิงจำนวน 47 ราย (ร้อยละ 70.14) อายุเฉลี่ย 79.00 ปี ค่าเฉลี่ยของระดับ folate เท่ากับ $12.79 \pm 5.65 \text{ ng/mL}$ ผู้ป่วยส่วนมากมีระดับ folate อยู่ในช่วง $4.0 - 19.9 \text{ ng/mL}$ (76.12%) ค่าเฉลี่ยของระดับ vitamin B12 เท่ากับ $783.87 \pm 417.71 \text{ ng/mL}$ ผู้ป่วยส่วนมากมีระดับ vitamin B12 อยู่ในช่วง $301 - 1000 \text{ ng/mL}$ (68.66%) ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อมูลประชากร (Demographic data) ของผู้ป่วย Alzheimer's disease

	Mean (SD)	จำนวน (%) n = 67		Mean (SD)	จำนวน (%) n = 67
อายุ (ปี)	79.00 (8.98)		โรคพาร์กินสัน		4 (5.97)
เพศ			สูบบุหรี่		28 (41.79)
หญิง		47 (70.14)	ดื่มแอลกอฮอล์		2 (2.99)
ชาย		20 (29.85)	ประวัติโรคสมองเสื่อมในครอบครัว		5 (7.46)
ระดับการศึกษา			Systolic blood pressure (mmHg)	138.13 (19.64)	
ไม่ได้เรียนต่ำกว่าประถมศึกษา		0	ค่าดัชนีมวลกาย (kg/m^2)	21.33 (3.99)	
ประถมศึกษา		23 (40.35)	MoCA	14.85 (5.71)	
มัธยมศึกษา		6 (10.53)	MMSE	18.93 (6.42)	
อาชีวศึกษา		9 (15.79)	ระดับ Folate (ng/mL)	12.79 (5.652)	
ปริญญาตรี		13 (22.81)	<3		1 (1.49)
ปริญญาโท		5 (8.77)	3.0 - 3.9		2 (2.99)
ปริญญาเอก		1 (1.75)	4.0 - 19.9		51 (76.12)
ระดับอาชีพ			>19.9		13 (19.4)
skill level1		28 (41.8)	ระดับ Vitamin B12 (pg/mL)	783.87 (417.713)	
skill level2		22 (38.6)	<200		1 (1.49)
skill level3		14 (20.9)	200 - 300		4 (5.97)
skill level4		3 (4.48)	301 - 1000		46 (68.66)
โรคประจำตัว			>1000		16 (23.88)
โรคเบาหวาน		36 (53.73)	ระดับ homocysteine ($\mu\text{mol/L}$)	10.616 (3.893)	
ความดันโลหิตสูง		20 (29.85)	1.0-14.9		60 (89.55)
ไขมันในเลือดสูง		23 (34.33)	≥ 15.0		7 (10.45)
โรคหลอดเลือดสมอง		7 (10.45)			

2. ความชุกของ hyperhomocysteinemia

ผู้ป่วย Alzheimer's disease ที่โรงพยาบาลวชิรพยาบาล มี hyperhomocysteinemia จำนวน 7 ราย คิดเป็นความชุก ร้อยละ 10.45 ค่าเฉลี่ยของระดับ homocysteine เท่ากับ $10.616 \pm 3.89 \mu\text{mol/L}$ ดังตารางที่ 1

3. ปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิดภาวะ hyperhomocysteinemia

ในกลุ่ม hyperhomocysteinemia มี folate deficiency (<3 ng/mL) จำนวน 1 คน คิดเป็นร้อยละ 14.29 vitamin B12 deficiency (<200 pg/mL) จำนวน 1 คน คิดเป็นร้อยละ 14.29 และจากการวิเคราะห์หาตัวแปรที่มีผลต่อ hyperhomocysteinemia

พบว่าอายุ เพศ โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง โรคไขมันในเลือดสูง โรคหลอดเลือดสมอง ประวัติการสูบบุหรี่และการดื่มแอลกอฮอล์ ค่าดัชนีมวลกาย ค่าความดันโลหิต ระดับ folate และ vitamin B12 ในเลือดไม่มีความสัมพันธ์กับ hyperhomocysteinemia อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังตารางที่ 2

Vascular dementia

1. ข้อมูลทั่วไป

ผู้ป่วย vascular dementia จำนวน 35 ราย เป็นเพศชาย จำนวน 13 ราย (ร้อยละ 37.14) เพศหญิงจำนวน 22 ราย

ตารางที่ 2 ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยที่มีผลต่อ hyperhomocysteinemia ในผู้ป่วย Alzheimer's disease

	Homocysteine <15 µmol/L	Homocysteine ≥15 µmol/L	p-value
อายุ (ปี)	77.49 ± 8.91	80.51 ±9.05	0.837
เพศ			
หญิง	42	5	0.617
ชาย	18	2	
โรคเบาหวาน	30	6	0.338
ความดันโลหิตสูง	18	2	0.591
ไขมันในเลือดสูง	19	4	0.245
โรคหลอดเลือดสมอง	6	1	0.744
สูบบุหรี่	25	3	0.068
ดื่มแอลกอฮอล์	2	0	0.247
Systolic blood pressure (mmHg)	139.62 ±19.51	136.64 ±18.77	0.059
ค่าดัชนีมวลกาย (kg/m ²)	20.78 ± 3.59	21.88 ±4.39	0.662
Folate (ng/mL)			
<3	0	1	0.428
3.0 - 3.9	1	0	
4.0 - 19.9	45	6	
>19.9	13	0	
Vitamin B12 (pg/mL)			
<200	0	1	0.413
201 - 300	4	0	
301 - 1000	40	6	
>1000	16	0	

(ร้อยละ 62.86) อายุเฉลี่ย 77.40 ปี ค่าเฉลี่ยของระดับ folate เท่ากับ 11.91 ± 5.56 ng/mL ผู้ป่วยส่วนมากมีระดับ folate อยู่ในช่วง 3.0-3.9 ng/mL (74.29%) ค่าเฉลี่ยของระดับ vitamin B12 เท่ากับ 624.23 ± 323.83 pg/mL ผู้ป่วยส่วนมากมีระดับ vitamin B12 อยู่ในช่วง 301 - 1000 pg/mL (80%) ดังตารางที่ 3

2. ความชุกของ hyperhomocysteinemia

ผู้ป่วย vascular dementia ที่โรงพยาบาลรามาริบัติ มี hyperhomocysteinemia จำนวน 7 ราย คิดเป็นความชุก ร้อยละ 20.00 ค่าเฉลี่ยของระดับ homocysteine เท่ากับ 12.11 ± 4.38 $\mu\text{mol/L}$ ดังตารางที่ 3

3. ปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิดภาวะ hyperhomocysteinemia

ทั้งกลุ่ม hyperhomocysteinemia และ normal homocysteine level ไม่พบ folate deficiency และ vitamin B12 deficiency จากการวิเคราะห์หาตัวแปรที่มีผลต่อ hyperhomocysteinemia พบว่าอายุ เพศ โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง โรคไขมันในเลือดสูง โรคหลอดเลือดสมอง ประวัติการสูบบุหรี่และการดื่มแอลกอฮอล์ ค่าดัชนีมวลกาย ค่าความดันโลหิต ระดับ folate และ vitamin B12 ในเลือดไม่มีความสัมพันธ์กับ hyperhomocysteinemia อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังตารางที่ 4

ตารางที่ 3 ข้อมูลประชากร (Demographic data) ของผู้ป่วย vascular dementia

	Mean (SD)	จำนวน (%) n = 35		Mean (SD)	จำนวน (%) n = 35
อายุ (ปี)	77.40 (8.08)		โรคพาร์กินสัน		3 (8.57)
เพศ			สูบบุหรี่		13 (37.14)
หญิง		22 (62.86)	ดื่มแอลกอฮอล์		2 (5.71)
ชาย		13 (37.14)	ประวัติโรคสมองเสื่อมในครอบครัว		4 (11.43)
ระดับการศึกษา			Systolic blood pressure (mmHg)	139.66 (22.55)	
อนุบาล		3 (9.09)	ค่าดัชนีมวลกาย (kg/m ²)	24.39 (3.90)	
ประถมศึกษา		11 (33.33)	MoCA	13.89 (6.42)	
มัธยมศึกษา		4 (12.12)	MMSE	19.85 (6.45)	
อาชีวศึกษา		2 (6.06)	Folate (ng/mL)	11.91 (5.563)	
ปริญญาตรี		11 (33.33)	<3		0
ปริญญาโท		2 (6.06)	3.0 - 3.9		5 (14.29)
ปริญญาเอก		0	4.0 - 19.9		26 (74.29)
ระดับอาชีพ			>19.9		4 (11.43)
skill level1		13 (37.14)	Vitamin B12 (pg/mL)	624.23 (323.832)	
skill level2		11 (31.43)	<200		0
skill level3		11 (31.43)	200 - 300		5 (14.29)
skill level4		0	301 - 1000		28 (80)
โรคประจำตัว			>1000		2 (5.71)
โรคเบาหวาน		25 (71.43)	Homocysteine (μmol/L)	12.114 (4.3821)	
ความดันโลหิตสูง		11 (31.43)	1.0 - 14.9		28 (80)
ไขมันในเลือดสูง		18 (51.43)	≥15.0		7 (20)
โรคหลอดเลือดสมอง		8 (22.86)			

วิจารณ์

ความชุกของ hyperhomocysteinemia ที่โรงพยาบาลรามาริบัติ ในผู้ป่วย Alzheimer's disease และ vascular dementia เท่ากับร้อยละ 10.45 และร้อยละ 20 แม้ผลการศึกษานี้พบความชุกของภาวะดังกล่าวต่ำกว่าการศึกษาก่อนหน้า เช่น เมื่อเปรียบเทียบกับผลจากงานวิจัยของประเทศอิตาลีโดย Moretti และคณะ พบค่าความชุกของ hyperhomocysteinemia ในช่วง 16 - 20 μmol/L ในผู้ป่วย Alzheimer's disease และ ผู้ป่วย vascular

dementia อยู่ที่ร้อยละ 18.5 และ ร้อยละ 19.3 ตามลำดับ²⁸ และการศึกษาของประเทศสวิตเซอร์แลนด์ โดย Quadri และคณะ²⁹ พบความชุกในผู้ป่วย Alzheimer's disease และ vascular dementia สูงถึงร้อยละ 55 และร้อยละ 61 ตามลำดับ แต่จะเห็นได้ว่าความชุกของภาวะ hyperhomocysteinemia ในผู้ป่วย vascular dementia สูงกว่าในผู้ป่วย Alzheimer's disease ซึ่งเป็นไปในทิศทางเดียวกับการศึกษาอื่น

ตารางที่ 4 ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยที่มีผลต่อ hyperhomocysteinemia ในผู้ป่วย vascular dementia

	Homocysteine
--	------------------

ประเด็นหนึ่งที่น่าสนใจจากการศึกษานี้คือ กลุ่มประชากรตัวอย่างที่ศึกษาทั้งในกลุ่ม Alzheimer's disease และ vascular dementia ส่วนใหญ่มีระดับ folate และ vitamin B12 อยู่ในเกณฑ์ที่ปกติ อาจอธิบายได้จากการอาหารหลักที่รับประทานของประเทศไทยซึ่งพบ folate และ vitamin B12 เช่น ผลไม้ ข้าว และเนื้อสัตว์^{22,30}

ผลการศึกษาไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยเสี่ยง เช่น อายุ เพศ โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิต โรคไขมันในเลือดสูง ค่าความดันโลหิต ระดับ folate และ vitamin B12 กับภาวะ

hyperhomocysteinemia ทั้งในกลุ่ม Alzheimer's disease และ vascular dementia ผลเป็นไปในทิศทางเดียวกับงานวิจัยของ Quadri และคณะ²⁹ แต่แตกต่างจากผลการศึกษาของ Ardawi MS และคณะ²⁰ พบว่าระดับ systolic blood pressure, folate และ vitamin B12 มีความสัมพันธ์กับระดับ homocysteine เนื่องจากโรงพยาบาลรามาธิบดีไม่ได้มีแนวทางที่เป็นข้อกำหนด (protocol) ให้มีการตรวจคัดกรองวัดระดับ homocysteine ในผู้ป่วย Alzheimer's disease หรือ vascular dementia ทุกราย ทำให้ความชุกของ hyperhomocysteinemia, folate deficiency และ

vitamin B12 deficiency อาจต่ำกว่าความเป็นจริงได้ และเป็นผลให้ไม่สามารถทดสอบความแตกต่างระหว่างปัจจัยที่มีผลต่อ hyperhomocysteinemia ได้ดี หากมีจำนวนกลุ่มประชากรตัวอย่างที่มากขึ้น อาจคาดการณ์ได้ว่าความชุกของ hyperhomocysteinemia ของคนไทยในผู้ป่วย Alzheimer's disease หรือ vascular dementia อาจสูงมากกว่าในการศึกษานี้ และปัจจัยบางอย่างที่เป็นความเสี่ยงทางด้านหลอดเลือด เช่น โรคความดันโลหิตสูง โรคไขมันในเลือดสูง การสูบบุหรี่และการดื่มแอลกอฮอล์ระดับ folate และ vitamin B12 อาจจะมีผลแตกต่างกันระหว่างกลุ่ม hyperhomocysteinemia และกลุ่มที่ระดับ homocysteine ปกติ

Hyperhomocysteinemia อาจเป็นหนึ่งใน modifiable risk factors ของ Alzheimer's disease และ vascular dementia การรักษาด้วยการให้ vitamin B12 และ folate เสริมอาจเป็นการรักษาที่ปลอดภัยและราคาไม่สูง แต่จากการศึกษาในกลุ่ม mild cognitive impairment ของประเทศฮ่องกง³¹ พบว่าการให้ folic acid และ vitamin B12 เสริม สามารถลดระดับ homocysteine ได้ แต่ไม่มีผลต่อ cognitive function ในขณะที่การศึกษาของ Oulhaj และคณะ³² พบว่าเมื่อให้ vitamin B12 เสริมในกลุ่มที่มีระดับ omega-3 ในเลือดปกติสามารถชะลอการเกิดภาวะสมองเสื่อมได้ ข้อมูลการศึกษาวิจัยในปัจจุบันยังไม่เพียงพอที่จะแนะนำการเสริม vitamin B12 และ folate เพื่อใช้ในการรักษา hyperhomocysteinemia³³ รวมถึงประโยชน์จากการตรวจคัดกรองวัดระดับ homocysteine ทุกรายในผู้ป่วยสมองเสื่อม เนื่องจากยังไม่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ที่แน่ชัดในการรักษาเพื่อชะลออาการและการดำเนินโรค ดังนั้น การศึกษาวิจัยแบบไปข้างหน้า (prospective cohort study) เพื่อผลการรักษาจะช่วยให้เข้าใจความสัมพันธ์ระหว่างระดับวิตามินระดับ homocysteine และการชะลออาการของโรคสมองเสื่อมได้มากขึ้น

ข้อจำกัด เนื่องจากการศึกษาข้อมูลแบบย้อนหลัง ข้อมูลบางส่วนจึงไม่ครบถ้วนและไม่สามารถนำข้อมูลมาวิเคราะห์ได้ ทำให้ประชากรที่ศึกษามีจำนวนน้อย และเนื่องจากโรงพยาบาลรามาธิบดีเป็นโรงพยาบาลระดับตติยภูมิ และมีประชากรที่ใช้สิทธิ์ข้าราชการในการรักษาเป็นจำนวนหนึ่ง ซึ่งอาจบ่งบอกถึงระดับการศึกษาและสถานะทางสังคมที่ค่อนข้างสูง ไม่สามารถเป็นตัวแทนกลุ่มประชากรทั้งหมดได้

สรุป

ความชุกของภาวะ hyperhomocysteinemia ในผู้ป่วย vascular dementia สูงกว่าในผู้ป่วย Alzheimer's disease ถึงแม้การศึกษานี้จะไม่พบความสัมพันธ์ของความเสี่ยงทางด้านหลอดเลือดกับภาวะ hyperhomocysteinemia อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การศึกษาแบบ longitudinal ขนาดใหญ่จะทำให้เข้าใจความสัมพันธ์ของภาวะ hyperhomocysteinemia การรักษากวาระนี้และผลต่อ cognitive function ได้ชัดเจนมากขึ้น

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ อาจารย์แพทย์หญิง ธนาดี ประชาสันต์ ที่ให้คำแนะนำงานวิจัย ขอขอบคุณ คุณภัทพร วิสาจันทร์ ที่ให้คำแนะนำเรื่องเก็บข้อมูลและการวิเคราะห์ทางสถิติ และเพื่อนที่ให้การปรึกษาและมีส่วนช่วยให้รายงานวิจัยชิ้นนี้สำเร็จได้ด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. Foundation of Thai Gerontology Research and Development institute (TGRI). Situation of the Thai Older Persons 2020 [e-book]. Nakhon Pathom: Institute for Population and Social Research; 2021 [cited 2023 Dec 20]. Available from: https://www.dop.go.th/download/knowledge/th1635826412-975_0.pdf.
2. Chitapankul S, Suriyawongphaisarn P, Kunanuson C and Poolcharoen. Health problems of Thai elderly. Public Health Systems Research Institute; 1999
3. Rozzini L, Cornali C, Chilovi BV, Ghianda D, Padovani A, Trabucchi M. Predictors of institutionalization in demented patients discharged from a rehabilitation unit. Journal of the American Medical Directors Association 2006;7(6):345-9.
4. Etters L, Goodall D, Harrison BE. Caregiver burden among dementia patient caregivers: a review of the literature. Journal of the American Academy of Nurse Practitioners 2008;20(8):423-8.
5. El-Hayek YH, Wiley RE, Khoury CP, Daya RP, Ballard C, Evans AR, et al. Tip of the iceberg: assessing the global socioeconomic costs of Alzheimer's disease and related dementias and strategic implications for stakeholders. Journal of Alzheimer's Disease 2019;70(2):323-41.
6. Brookmeyer R, Gray S, Kawas C. Projections of Alzheimer's disease in the United States and the public health impact of delaying disease onset. American Journal of Public Health 1998;88(9):1337-42.
7. Price BR, Wilcock DM, Weekman EM. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for vascular contributions to cognitive impairment and dementia. Frontiers in Aging Neuroscience 2018;10:350.
8. Molero AE, Pino-Ramírez G, Maestre GE. High prevalence of dementia in a Caribbean population. Neuroepidemiology 2007;29(1-2):107-12.

9. Tantanokit T, Bosittipichet T, Leesri T. The study of prevalence and associated factors of dementia in the elderly. *Siriraj Medical Journal* 2021;73(4):224-35.
10. Wangtongkum S, Sucharitkul P, Silprasert N, Intrachak R. Prevalence of dementia among population age over 45 years in Chiang Mai, Thailand. *Journal of the Medical Association of Thailand* 2008;91(11):1685.
11. Imtiaz B, Tolppanen AM, Kivipelto M, Soininen H. Future directions in Alzheimer's disease from risk factors to prevention. *Biochemical Pharmacology* 2014;88(4):661-70.
12. Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'Agostino RB, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine* 2002;346(7):476-83.
13. Smith AD, Refsum H, Bottiglieri T, Fenech M, Hooshmand B, McCaddon A, et al. Homocysteine and dementia: an international consensus statement. *Journal of Alzheimer's Disease* 2018;62(2):561-70.
14. Azzini E, Ruggeri S, Polito A. Homocysteine: its possible emerging role in at-risk population groups. *International Journal of Molecular Sciences* 2020;21(4):1421.
15. Wierzbicki AS. Homocysteine and cardiovascular disease: a review of the evidence. *Diabetes and Vascular Disease Research* 2007;4(2):143-9.
16. Williams KT, Schalinske KL. Homocysteine metabolism and its relation to health and disease. *Biofactors* 2010;36(1):19-24.
17. Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Martelli M, Servadei L, Brunetti N, et al. Homocysteine and folate as risk factors for dementia and Alzheimer disease. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2005;82(3):636-43.
18. Chen S, Honda T, Ohara T, Hata J, Hirakawa Y, Yoshida D, et al. Serum homocysteine and risk of dementia in Japan. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2020;91(5):540-6.
19. Chen PJ, Lu YC, Wang PM, Huang CF, Loke SS. Factors associated with hyperhomocysteinemia in relatively healthy Taiwanese adults: A retrospective medical record study. *Medicine* 2021;100(3).
20. Ardawi MS, Rouzi AA, Qari MH, Dahlawi FM, Al-Raddadi RM. Influence of age, sex, folate and vitamin B12 status on plasma homocysteine in Saudis. *Saudi Medical Journal* 2002;23(8):959-68.
21. Meng H, Li Y, Zhang W, Zhao Y, Niu X, Guo J. The relationship between cognitive impairment and homocysteine in a B12 and folate deficient population in China: a cross-sectional study. *Medicine* 2019;98(47).
22. Joosten E, van den Berg A, Riezler R, Naurath HJ, Lindenbaum J, Stabler SP, et al. Metabolic evidence that deficiencies of vitamin B-12 (cobalamin), folate, and vitamin B-6 occur commonly in elderly people. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1993;58(4):468-76.
23. Leowattana W, Mahanonda N, Bhuripanyo K, Pokum S. Prevalence of hyperhomocysteinemia in normal healthy Thai subjects. *Journal of Medical Association of Thailand* 2001;84:S722-9.
24. Viroonudomphol D, Kajanachumpol S, Prawetongsopon C. Homocysteine and cognitive impairment in Thai elderly. *World Journal of Engineering and Technology* 2016;4(4):562-71.
25. International Labour Office. International Standard Classification of Occupations 2008 (ISCO-08): Structure, group definitions and correspondence tables. International Labour Office; 2012.
26. กระทรวงสาธารณสุข กรมการแพทย์ สถาบันเวชศาสตร์ผู้สูงอายุ. แบบทดสอบสภาพสมองเบื้องต้น ฉบับภาษาไทย MMSE-Thai 2002. กรุงเทพฯ: สถาบันเวชศาสตร์ผู้สูงอายุ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข; 2545.
27. Hemrungronj S. Montreal cognitive assessment (MoCA) thai version 2007 [Internet]. 2011[cited 2023 Feb 8] Available from: http://www.mocatest.org/pdf_files/test/MoCATest-Thai.pdf.
28. Moretti R, Caruso P, Dal Ben M, Conti C, Gazzin S, Tiribelli C. Vitamin D, homocysteine, and folate in subcortical vascular dementia and Alzheimer dementia. *Frontiers in Aging Neuroscience* 2017;9:169.
29. Quadri P, Fragiaco C, Pezzati R, Zanda E, Forloni G, Tettamanti M, et al. Homocysteine, folate, and vitamin B-12 in mild cognitive impairment, Alzheimer disease, and vascular dementia. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2004;80(1):114-22.
30. Yinglertratanakun P. Study of folate content in Thai food [Internet]. 2005 [cited 2023 Feb 8]. Available from: https://nutrition2.anamai.moph.go.th/th/research2/download?id=78315&mid=35886&mkey=m_document&lang=th&did=25211
31. Kwok T, Wu Y, Lee J, Lee R, Yung CY, Choi G, et al. A randomized placebo-controlled trial of using B vitamins to prevent cognitive decline in older mild cognitive impairment patients. *Clin Nutr* 2020; 39:2399-405.
32. Oulhaj A, Jernerén F, Refsum H, Smith AD, De Jager CA. Omega-3 fatty acid status enhances the prevention of cognitive decline by B vitamins in mild cognitive impairment. *J Alzheimer Dis* 2016; 50: 547-7.
33. Mielech A, Puścion-Jakubik A, Markiewicz-Żukowska R, Socha K. Vitamins in Alzheimer's disease-Review of the latest reports. *Nutrients* 2020;12(11):3458.