

## บทบาทของภาวะโฮโมซิสเตอีนสูงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดแดงแข็ง และผลของการประยุกต์ใช้ในงานวิจัยด้านโภชนาการศาสตร์คลินิก

ณัฐวุฒิ ไลยน้ำเงิน วท.ม.\*

### บทคัดย่อ

การเกิดหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis) เป็นกระบวนการเริ่มต้นในพยาธิกำเนิดของโรคต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับหัวใจและหลอดเลือด เช่น โรคหลอดเลือดหัวใจตีบ โรคหลอดเลือดสมองตีบ โรคความดันโลหิตสูง โรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายอุดตัน เป็นต้น โดยปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดแดงแข็ง แบ่งเป็นปัจจัยที่ไม่สามารถปรับเปลี่ยนได้ เช่น อายุ เชื้อชาติ พันธุกรรม และปัจจัยที่สามารถปรับเปลี่ยนได้ เช่น บริโภคเนื้อสัตว์ การดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ในปริมาณมาก การสูบบุหรี่ ภาวะน้ำหนักเกิน ภาวะไขมันสูง ภาวะความดันโลหิตสูง และภาวะโฮโมซิสเตอีนสูง จากการวิจัยเชิงสังเกตที่ผ่านมามีจำนวนมาก ผลที่ได้มีความสอดคล้องกันว่าภาวะโฮโมซิสเตอีนสูงในร่างกายมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคหลอดเลือดและหัวใจ ปัจจุบันภาวะโฮโมซิสเตอีนสูงได้รับความสนใจในการศึกษาเพิ่มขึ้นและประยุกต์ใช้เป็นแนวทางสำหรับการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมเพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด โดยผลงานวิจัยที่ผ่านมาได้พยายามพิสูจน์กลไกที่เกี่ยวข้องกับภาวะโฮโมซิสเตอีนสูงและการกระตุ้นให้เกิดความผิดปกติของหลอดเลือดในทฤษฎีที่ต่างกันไป และได้นำไปประยุกต์ใช้ในงานวิจัยทางด้านโภชนาการศาสตร์คลินิกด้วยการเสริมวิตามินบีต่าง ๆ ที่มีความสำคัญต่อระบบเผาผลาญโฮโมซิสเตอีน ได้แก่ โฟเลต วิตามินบี6 วิตามินบี12 โดยหวังผลในการควบคุมระดับโฮโมซิสเตอีนและลดความรุนแรงของการเกิดโรคหลอดเลือดและหัวใจ ดังนั้น บทความพื้นฐานวิชาการนี้ มีจุดประสงค์เพื่อรวบรวมและเสนอกลไกที่เป็นไปได้ของโฮโมซิสเตอีนในการเหนี่ยวนำให้เกิดความผิดปกติของหลอดเลือด รวมถึงวิจารณ์ผลของการเสริมวิตามินบีเพื่อลดระดับโฮโมซิสเตอีนและการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ

**คำสำคัญ** โฮโมซิสเตอีน, ภาวะโฮโมซิสเตอีนสูง, หลอดเลือดแดงแข็ง, โรคหัวใจและหลอดเลือด, วิตามินบี

\*ฝ่ายโภชนาการและสุขภาพ สถาบันค้นคว้าและพัฒนาผลิตภัณฑ์อาหาร มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์

E-mail : ifrnwl@ku.ac.th

## ROLE OF HYPERHOMOCYSTEINEMIA IN ATHEROSCLEROTIC DISEASE AND ITS IMPLICATION FOR CLINICAL NUTRITION

Nuttawut Lainumngen , M.S.c.

### ABSTRACT

Atherosclerosis is an initiation process in pathogenesis of many atherosclerotic diseases, such as heart attack, stroke, hypertension and peripheral vascular disease. There are two majors of risk factor involving in atherogenesis, including non-modifiable risk factors (e.g. age, ethnicity, genetic) and modifiable risk factors (e.g. dietary habit, alcohol drinking, smoking, some health conditions as obesity, dyslipidemia, hypertension, and hyper-homo-cysteinemia). Many observational studies have been reporting the positive association between homo-cysteine level and cardiovascular events. In the present, investigators have focused on homo-cysteine in human body, which can be modified for lower risk of cardiovascular diseases. Previous studies investigated how homo-cysteine induce vascular dysfunction via different mechanisms. Moreover, implication for clinical nutritional researches were applied by using folate vitamin B6 and vitamin B12 supplementation for manipulating homo-cysteine level and delayed progression of cardiovascular events. Therefore, this review article aims to provide and comprehend the possible mechanisms of atherogenesis through hyper-homo-cysteinemia. In addition, effect of vitamin B supplementation on homo-cysteine level and cardiovascular events were also reviewed and criticized in this article.

**KEYWORDS:** Homo-cysteine, Homo-cysteinemia, Atherosclerosis, Cardiovascular diseases, Vitamin B

Department of Nutrition and Health, Institute of Food Research and Product Development, Kasetsart University  
E-mail : ifrnwl@ku.ac.th

## บทนำ

ปี 2016 องค์การอนามัยโลก(WHO:World Health Organization) เผยว่า มีผู้เสียชีวิตจากโรคไม่ติดต่อเรื้อรังจำนวน 57 ล้านคนทั่วโลก โดยกลุ่มโรคหัวใจและหลอดเลือดจัดเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตอันดับที่ 1 ในกลุ่มโรคไม่ติดต่อเรื้อรังทั้งหมด (ร้อยละ 31) ผลสำรวจสอดคล้องกับสถิติอัตราการเสียชีวิตในประเทศไทย พบว่า สาเหตุการเสียชีวิตของคนไทยจากโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง (ร้อยละ 74) ที่มีสัดส่วนมากที่สุดมาจากกลุ่มโรคหัวใจและหลอดเลือด (ร้อยละ 23)<sup>1</sup> แม้ว่าจะมีการร่วมมือระหว่างองค์กรทั้งในระดับชาติและระดับนานาชาติในการวางกลยุทธ์และดำเนินการเพื่อลดปัจจัยเสี่ยงของโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง เช่น ลดการดื่มสุรา การสูบบุหรี่ ส่งเสริมการรับประทานอาหารที่ถูกต้องเหมาะสม และส่งเสริมการเคลื่อนไหวทางร่างกาย อย่างไรก็ตาม โรคหลอดเลือดและหัวใจยังคงเป็นปัญหาสำคัญในกลุ่มโรคไม่ติดต่อเรื้อรังที่ทุกภาคส่วนยังคงตระหนักและหาแนวทางเพื่อบรรเทาและป้องกันการเกิดโรคต่อไป

การเกิดหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis) เป็นสาเหตุพื้นฐานของโรคหลอดเลือดหัวใจและโรคหลอดเลือดสมอง ซึ่งเป็นสาเหตุสองอันดับแรกในกลุ่มโรคหัวใจและหลอดเลือดที่ทำให้เกิดการเสียชีวิตสูงที่สุดตามรายงานของสมาคมโรคหัวใจแห่งสหรัฐอเมริกา (American Heart Association; AHA)<sup>2</sup> โดยปัจจัยเสี่ยงที่จะก่อให้เกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง มีทั้งปัจจัยที่ไม่สามารถปรับเปลี่ยนได้ เช่น อายุ เชื้อชาติ กรรมพันธุ์ และปัจจัยที่สามารถปรับเปลี่ยนได้ เช่น การรับประทานอาหาร การควบคุม น้ำหนัก ระดับไขมัน ค่าความดันโลหิต และระดับโฮโมซิสเตอีนในร่างกาย จากปัจจัยเสี่ยงที่กล่าวมา การมีระดับโฮโมซิสเตอีนสูงผิดปกติในร่างกายจึงเป็นปัจจัยหนึ่งที่ใช้สำหรับทำนายความเสี่ยงของการเกิดความผิดปกติของระบบหัวใจและหลอดเลือด<sup>3</sup> อย่างไรก็ตาม กลไกที่มีหลักฐานสนับสนุนความเป็นไปได้ในการส่งเสริมให้เกิดโรค<sup>4-5</sup> รวมถึงผลของการประยุกต์ใช้สารอาหารเพื่อลดระดับโฮโมซิสเตอีน<sup>6</sup> และลดอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในงานวิจัยทางคลินิก<sup>7</sup> พบว่า การประยุกต์ใช้สารอาหารสามารถลดระดับโฮโมซิสเตอีนในร่างกายได้ แต่ผลทางคลินิกในการช่วยลดอัตราการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดและหัวใจยังไม่ชัดเจน ดังนั้น ผู้นิพนธ์จึงได้ค้นคว้าบทความทางวิชาการที่เกี่ยวกับกรดอะมิโนโฮโมซิสเตอีน เพื่อเสนอกลไกที่สนับสนุนการเกิดความผิดปกติของหลอดเลือดจนนำไปสู่โรคหลอดเลือดและหัวใจ

รวมถึงวิจารณ์ผลของการประยุกต์ใช้ในทางคลินิกและแนวทางการวิจัยในอนาคต

## ระเบียบวิธีการศึกษา

การศึกษานี้ใช้ฐานข้อมูลในอินเทอร์เน็ต คือ PubMed และ Google Scholar โดยใช้ชุดคำในการค้นหา ได้แก่ homo-cysteine and atherosclerosis, homo-cysteine and cardiovascular diseases และ homo-cysteine and vitamin B supplementation เลือกข้อมูลที่เผยแพร่ในช่วงปี พ.ศ.2543-2562 (ค.ศ.2000-2019) คัดเลือกจากบทคัดย่อที่เกี่ยวข้องกับโรคหลอดเลือดและหัวใจและการเสริมวิตามินบีเพื่อลดระดับโฮโมซิสเตอีน โดยข้อมูลสำคัญจากบทความทางวิชาการฉบับเต็มทุกชนิดที่สามารถเข้าถึงได้จะถูกนำมาเรียบเรียงและสังเคราะห์

## ผลการศึกษา

คัดเลือกบทความที่จำเป็นและสำคัญในการเรียบเรียงและสังเคราะห์ เนื่องด้วยผลการศึกษาที่มีจำนวนมากและเพื่อจำกัดขอบเขตการศึกษาไม่ให้กว้างเกินไป เกณฑ์การศึกษานี้จะคัดเลือกรายงานวิจัยจากชื่อเรื่องและบทคัดย่อที่กล่าวถึงโฮโมซิสเตอีน การเสริมวิตามิน และโรคหลอดเลือดหัวใจ โดยเน้นการศึกษาที่เป็น RCT ที่มีการวัดผลเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม รวมถึงมีผลการวัดระดับของโฮโมซิสเตอีนและวิตามินในเลือด หรือการศึกษาที่เป็นการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ หรือการวิเคราะห์อภิมาน ซึ่งถือว่าเป็นรูปแบบการศึกษาที่มีความน่าเชื่อถือของหลักฐาน (level of evidence) อยู่ในระดับสูง ซึ่งเมื่อจำกัดเฉพาะรูปแบบการวิจัยดังกล่าว พบว่ามีจำนวนบทความที่ถูกคัดเลือกเหลือ 41 บทความ ประกอบด้วย นิพนธ์ต้นฉบับจำนวน 33 บทความ บทความพื้นฟูวิชาการจำนวน 6 บทความ และการวิเคราะห์อภิมาน 2 บทความ

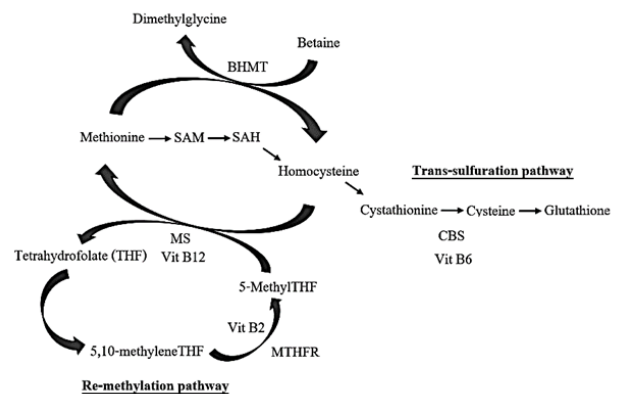
## กระบวนการเผาผลาญโฮโมซิสเตอีนในร่างกาย

โฮโมซิสเตอีน เป็นกรดอะมิโนชนิดหนึ่งในร่างกาย เกิดจากการเผาผลาญกรดอะมิโนเมไทโอนีน ซึ่งเป็นกรดอะมิโนจำเป็นที่พบมากในเนื้อสัตว์ ปริมาณของโฮโมซิสเตอีนที่เกิดขึ้นในร่างกายจะถูกควบคุมผ่านกลไก 2 ระบบ ได้แก่ การเปลี่ยนกลับไปเป็นเมไทโอนีนตามเดิม เรียกว่า “re-methylation pathway” และการเปลี่ยนเป็นกรดอะมิโนซิสเตอีน เรียกว่า “trans-sulfuration pathway” เกณฑ์ที่ใช้ประเมินค่าความผิดปกติของระดับโฮโมซิสเตอีนในพลาสมา โดยทั่วไปจะพิจารณาที่ 5-15  $\mu\text{mol/L}$  ถ้าค่าที่ได้มากกว่าช่วงดังกล่าวจะเรียกว่า มีภาวะโฮโมซิสเตอีนสูง (hyperhomocysteinemia) กระบวนการเผาผลาญโฮโมซิสเตอีน สามารถสรุปได้ ดังนี้<sup>8-10</sup> (แผนภาพที่ 1)

เมื่อรับประทานอาหารที่มีกรดอะมิโนเมไทโอนีนเข้าไปในร่างกาย เมไทโอนีนจะเกิดการเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ methionine adenosyltransferase ได้เป็น s-adenosylmethionine (AdoMet หรือ SAM) ที่เกี่ยวข้องกับการเติมหมู่เมทิล (-CH<sub>3</sub>) ให้ดีเอ็นเอและอาร์เอ็นเอ (DNA & RNA methylation) จากนั้น AdoMet จะถูกเปลี่ยนเป็น s-adenosylhomocysteine (AdoHcy หรือ SAH) และเปลี่ยนเป็นโฮโมซิสเตอีนตามลำดับ กรดอะมิโนโฮโมซิสเตอีนที่เกิดขึ้นจะถูกควบคุมปริมาณผ่านระบบ re-methylation โดยเอนไซม์หลักที่มีบทบาทสำคัญในการควบคุมระดับโฮโมซิสเตอีนในระบบนี้ ได้แก่ methionine synthase (MS) ทำงานร่วมกับวิตามินบี 12 และ methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) ทำงานร่วมกับวิตามินบี 2 โดยกระบวนการเผาผลาญวิตามินบี 9 หรือโฟเลตที่หมุนเวียนในร่างกาย (folate cycle) เป็นกลไกสำคัญที่ช่วยให้โฮโมซิสเตอีนถูกเปลี่ยนกลับไปเป็นเมไทโอนีนตามเดิม เนื่องจาก MTHFR ทำให้เกิด 5-methylTHF ซึ่งเป็นซับสเตรตที่ให้หมู่เมทิล (methyl donor) ในกระบวนการ re-methylation นอกจากนี้ ระบบ re-methylation ยังสามารถเกิดผ่านการให้หมู่เมทิลของ betaine แก่โฮโมซิสเตอีนโดยเอนไซม์ betaine-homocysteine methyltransferase (BHMT) ได้เช่นกัน การทำงานของ BHMT พบได้ในเซลล์ตับและไต ในขณะที่กระบวนการเปลี่ยนแปลงโฮโมซิสเตอีนที่ใช้ MTHFR และ MS จะพบได้ในทุกเซลล์ของร่างกาย ยกเว้นเซลล์เม็ดเลือดแดง<sup>10</sup>

สำหรับระบบ trans-sulfuration เป็นปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นแบบไม่ผันกลับ โดยเปลี่ยนโฮโมซิสเตอีนให้เป็กรดอะมิโนซิสเตอีนไปใช้ประโยชน์อื่น ๆ ต่อไป เช่น

ใช้สังเคราะห์กลูตาไทโอนที่มีคุณสมบัติต้านอนุมูลอิสระ ในระบบนี้จะอาศัยการทำงานของเอนไซม์ที่สำคัญ คือ cystathionine  $\beta$ -synthase (CBS) ซึ่งอาศัยวิตามินบี 6 ในการทำงาน จึงจะเกิดกระบวนการเปลี่ยนแปลงได้ดี เมื่อร่างกายอยู่ในสภาวะปกติ ระบบ re-methylation จะมีบทบาทหลักในการควบคุมระดับโฮโมซิสเตอีน แต่เมื่อร่างกายมีภาวะโฮโมซิสเตอีนสูง การเผาผลาญจากระบบ trans-sulfuration จะทำงานมากกว่า จากกลไกการเปลี่ยนแปลงที่กล่าวมาข้างต้น จึงอธิบายสาเหตุที่แต่ละบุคคลมีระดับโฮโมซิสเตอีนที่แตกต่างกัน เช่น ความแตกต่างทางพันธุกรรมระหว่างบุคคล โดยหากมียีนที่เป็นกลุ่มเสี่ยง จะทำให้เอนไซม์ชนิดสำคัญ ได้แก่ MTHFR, MS และ CBS ไม่สามารถทำงานได้อย่างเต็มประสิทธิภาพ และหากมีภาวะขาดวิตามินบี 2 วิตามินบี 6 โฟเลต (วิตามินบี 9) หรือวิตามินบี 12 ร่วมด้วย จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะโฮโมซิสเตอีนสูง เนื่องจากวิตามินเหล่านี้ช่วยให้เอนไซม์ที่สำคัญในระบบเผาผลาญสามารถเปลี่ยนโฮโมซิสเตอีนไปเป็นกรดอะมิโนชนิดอื่นได้ดีขึ้น นอกจากนี้ ปัจจัยอื่น ๆ ที่ได้รับการศึกษาว่ามีผลต่อการเกิดภาวะโฮโมซิสเตอีนสูง ได้แก่ อายุที่เพิ่มขึ้น เพศชาย การสูบบุหรี่ การดื่มแอลกอฮอล์ การมีกิจกรรมทางกายน้อย การใช้ยาบางชนิด เช่น methotrexate, cyclosporine และโรคเรื้อรังบางชนิด เช่น โรคไต ภาวะฮอร์โมนไธรอยด์ต่ำ เป็นต้น<sup>9</sup>



แผนภาพที่ 1 กลไกที่เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงกรดอะมิโนโฮโมซิสเตอีนในร่างกาย<sup>9</sup>

## โรคหลอดเลือดแดงแข็ง

หลอดเลือดแดงแข็ง เป็นความผิดปกติที่เกิดจากการสะสมของไขมันและกล้ามเนื้อเรียบ รวมตัวกันเป็นก้อนทำให้เกิดคราบพลัค (atherosclerotic plaque) เป็นแผ่นบับนูนเกาะบริเวณผนังหลอดเลือด ความหนาของชั้นหลอดเลือดจึงเพิ่มขึ้น ความยืดหยุ่นของหลอดเลือดจึงลดลง เมื่อมีการสะสมของพลัคอย่างต่อเนื่อง จะทำให้หลอดเลือดตีบและอุดตัน ส่งผลให้เลือดไหลเวียนไม่สะดวกและนำไปสู่โรคหลอดเลือดและหัวใจ สาเหตุของคราบพลัค เกิดจากการตอบสนองต่อภาวะการอักเสบจากอนุมูลอิสระที่เพิ่มขึ้นในหลอดเลือด ทำให้เซลล์บุผนังหลอดเลือดเกิดความเสียหายและเพิ่มการซึมผ่านของสารโมเลกุลใหญ่ เช่น แอลดีแอล-คอเลสเตอรอล (LDL-cholesterol) และแอลดีแอลคอเลสเตอรอลที่ถูกออกซิไดส์โดยอนุมูลอิสระ (oxidized LDL; OxLDL) จะเคลื่อนไปสะสมในเนื้อเยื่อเกี่ยวพันใต้ผนังหลอดเลือดและกระตุ้นให้โปรตีน vascular cell adhesion (VCAM-1) ดึงดูดเซลล์เม็ดเลือดขาว monocyte ภายหลังเปลี่ยนเป็นเซลล์ macrophage ในผนังหลอดเลือด เพื่อจับกิน OxLDL จนกลายเป็นเซลล์ที่มีไขมันสะสมอยู่ภายในจนเต็ม เรียกว่า foam cell สะสมในผนังหลอดเลือด ทำให้เกิดลักษณะรอยนูนบาง ๆ สีเหลือง ตามผนังชั้นในหลอดเลือด เรียกว่า fatty streak เมื่อมีการสะสมมากขึ้นจะกลายเป็นพลัค เนื้อเยื่อไฟบรัสที่หุ้มพลัค (fibrous cap) อยู่จะบางลงเรื่อย ๆ เซลล์กล้ามเนื้อเรียบเปลี่ยนแปลงรูปร่างและย้ายจากผนังหลอดเลือดชั้น media เข้าสู่ชั้น intima ทำให้เนื้อเยื่อไฟบรัสที่หุ้มพลัคหนาขึ้นเพื่อป้องกันการแตกของพลัคและเซลล์กล้ามเนื้อเรียบจะสังเคราะห์ extracellular matrix metalloproteinase ซึ่งทำหน้าที่ย่อยสลายเนื้อเยื่อโปรตีนหรือเนื้อเยื่อไฟบรัสได้จนเกิดการแตกของพลัค ก่อให้เกิดลิ้มเลือดไปอุดตันการไหลผ่านของเลือด ทำให้เลือดไม่สามารถไหลผ่านได้และเกิดการตายของกล้ามเนื้อหัวใจในที่สุด<sup>11</sup>

## บทบาทของภาวะโฮโมซิสเตอีนสูงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดแดงแข็ง

งานวิจัยจำนวนมากรายงานความสัมพันธ์เชิงบวกระหว่างระดับโฮโมซิสเตอีนในร่างกายกับระดับความดันโลหิต ความหนาของผนังหลอดเลือด และการเกิดหลอดเลือดแดงแข็ง<sup>12-14</sup> โฮโมซิสเตอีนจึงได้รับการเสนอให้เป็นปัจจัยเสี่ยงอิสระที่ใช้บ่งชี้ความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดแดงแข็ง โดยสมมติฐานที่ได้รับการพิสูจน์จากงานวิจัยในช่วงที่ผ่านมาสามารถอธิบายที่มาของผลความสัมพันธ์ดังกล่าว ผ่านการสรุปกลไกหลัก ๆ ที่ต่างกันออกไป (แผนภาพที่ 2) ดังนี้

## เหนี่ยวนำให้เกิดภาวะเครียดออกซิเดชัน (oxidative stress)

ภาวะเครียดออกซิเดชัน หรือ oxidative stress เป็นภาวะไม่สมดุลของการเกิดอนุมูลอิสระ ก่อให้เกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันต่อชีวโมเลกุลภายในเซลล์ ทำให้เซลล์ถูกทำลาย โฮโมซิสเตอีนจัดเป็นตัวเร่งการสร้างอนุมูลอิสระในร่างกาย ทำให้เกิดภาวะเครียดออกซิเดชัน และทำให้เซลล์เยื่อหลอดเลือดได้รับความเสียหาย โฮโมซิสเตอีนเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะเครียดออกซิเดชัน ผ่านทางการยับยั้งเอนไซม์ superoxide dismutase (SOD) และ glutathione peroxidase (GPx) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ทำหน้าที่กำจัดอนุมูลอิสระในเนื้อเยื่อหลอดเลือด จากการศึกษาในผู้ที่มีภาวะโฮโมซิสเตอีนสูงร่วมกับพบสารเมแทบอลิต์ป็นปัสสาวะ (homocystinuria) พบความสัมพันธ์เชิงลบระหว่างโฮโมซิสเตอีนและระดับของเอนไซม์ SOD<sup>4</sup> อธิบายได้ว่า ภาวะโฮโมซิสเตอีนสูงเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะเครียดออกซิเดชัน ดังนั้นร่างกายจึงตอบสนองต่อความผิดปกตินี้ด้วยการเพิ่มปริมาณของ SOD เพื่อควบคุมปริมาณอนุมูลอิสระให้เข้าสู่สมดุล นอกจากนี้ การศึกษาในเซลล์หลอดเลือด (bovine aortic endothelial cells; BAEC) พบว่า โฮโมซิสเตอีนรบกวนการแปลรหัสของ GPx ส่งผลต่อการแสดงออกของยีนที่สังเคราะห์โปรตีน ทำให้มีระดับ GPx ที่ลดลง<sup>15</sup> เมื่อ GPx มีปริมาณน้อยลง ความสามารถในการควบคุมปริมาณอนุมูลอิสระในร่างกายจึงลดลงด้วย เช่นเดียวกับงานวิจัยในสัตว์ทดลองที่สนับสนุนผลของโฮโมซิสเตอีนต่อการเกิดภาวะเครียดออกซิเดชัน โดยทดลองในหนูที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะโฮโมซิสเตอีนสูง พบว่า หนูในกลุ่มที่ถูกเหนี่ยวนำด้วยโฮโมซิสเตอีน จะมีระดับ malondialdehyde (MDA) ซึ่งเป็นตัวบ่งชี้การเกิด lipid peroxidation และสะท้อนถึงการเกิดภาวะเครียดออกซิเดชันสูงกว่าเมื่อเทียบกับหนูในกลุ่มควบคุมหรือหนูในกลุ่มที่มีโฮโมซิสเตอีนสูงแต่ได้รับ quercetin ที่เป็นสารต้านอนุมูลอิสระร่วมด้วย ยิ่งไปกว่านั้น ระดับกลูตาไธโอน SOD และ catalase (CAT) ซึ่งเป็นสารที่มีคุณสมบัติต้านอนุมูลอิสระมีระดับลดลงในกลุ่มที่เหนี่ยวนำให้มีโฮโมซิสเตอีนสูงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>16</sup> ดังนั้น โฮโมซิสเตอีนทำให้เอนไซม์ที่มีคุณสมบัติต้านอนุมูลอิสระมีปริมาณลดลง และกระตุ้นการสร้างอนุมูลออกซิเจนที่ว่องไว (reactive oxygen species; ROS) เพื่อส่งเสริมการเกิดภาวะเครียดออกซิเดชันและก่อความเสียหายแก่เซลล์เยื่อหลอดเลือด ทำให้เซลล์บุผนังหลอดเลือดทำงานผิดปกติ ซึ่งถือเป็นกระบวนการในระยะแรกของการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง

## ลดชีวปริมาณออกฤทธิ์ของไนตริกออกไซด์ (nitric oxide)

โฮโมซิสเตอีน ก่อให้เกิดการสะสมของ asymmetric dimethylarginine (ADMA) จำนวนมาก ทำให้เกิดการทำงานที่ผิดปกติของเซลล์หลอดเลือด เนื่องจากโฮโมซิสเตอีนสามารถยับยั้งการทำงานของ dimethylarginine dimethylaminohydrolase (DDAH) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่สลายสาร ADMA เมื่อมีการสะสมของ ADMA ในปริมาณมาก จะมีผลไปยับยั้งการทำงานของ endothelial nitric oxide synthase (eNOS) ทำให้การสร้างไนตริกออกไซด์ลดลง<sup>5</sup> ไนตริกออกไซด์เป็นสารสำคัญในการควบคุมการไหลเวียนโลหิตและความดันในร่างกายสังเคราะห์จากกรดอะมิโนแอล-อาร์จินีน (L-arginine) เมื่อร่างกายผลิตไนตริกออกไซด์ลดลง หลอดเลือดจะเกิดการหดตัว (vasoconstriction) ทำให้เกิดความดันโลหิตสูงและหลอดเลือดแดงแข็ง นำไปสู่โรคหลอดเลือดและหัวใจได้ การศึกษาเชิงคลินิก พบว่า การมีระดับ ADMA และโฮโมซิสเตอีนสูงในพลาสมา มีความสัมพันธ์กับระบบหมุนเวียนโลหิตที่ไม่ดี (slow coronary flow) และการเกิดโรคสมองขาดเลือด (cerebral infarction)<sup>17-18</sup> นอกจากนี้ มีบางรายงานที่ระบุว่าโฮโมซิสเตอีนสามารถกระตุ้นการทำงานของ HMG-CoA reductase ส่งผลให้การสังเคราะห์คอเลสเตอรอลเพิ่มขึ้นด้วย<sup>19</sup>

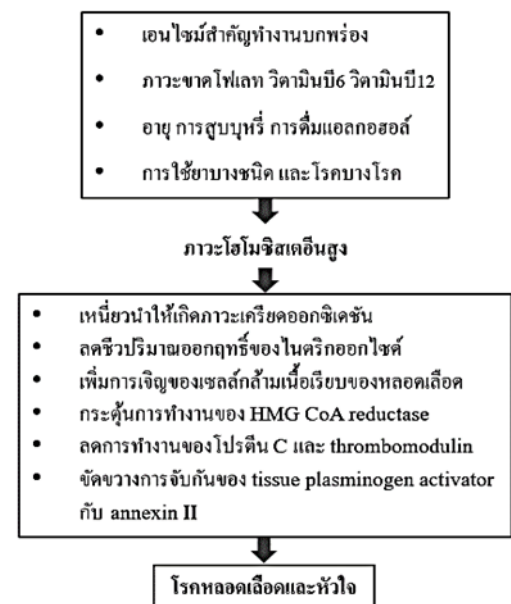
## เพิ่มการเจริญของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด (smooth muscle cells proliferation)

งานวิจัยแบบ in vitro พบว่า โฮโมซิสเตอีนมีส่วนทำให้เซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดเจริญมากขึ้น โดยมีผลกระตุ้นการแบ่งเซลล์และเปลี่ยนแปลงรูปร่างของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดผ่านทางวิถีการส่งสัญญาณ mitogen-activated protein kinase (MAPK) ทำให้หลอดเลือดหนาตัวและตีบแคบลง<sup>20-21</sup>

## กระตุ้นการเกิดลิ่มเลือดและรบกวนโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการแข็งตัวของเลือด (coagulating factors)

โฮโมซิสเตอีนกระตุ้นเกล็ดเลือด (platelet activation) โดยเพิ่ม F2-isoprostane เมื่อเกิด lipid peroxidation ที่เซลล์เมมเบรน<sup>22-23</sup> มีงานวิจัยที่แสดงให้เห็นว่า F2-isoprostane เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในเส้นเลือดในผู้ที่มีภาวะโฮโมซิสเตอีนสูง โดยดูจากการมี thromboxane เมแทบอไลต์ในปัสสาวะ (thromboxane เป็นสารที่มีฤทธิ์กระตุ้นเกล็ดเลือดและทำให้เกิดการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด)<sup>24</sup> นอกจากนี้ โฮโมซิสเตอีนยังยับยั้งการทำงานของ thrombomodulin (TM) ซึ่ง

เป็นไกลโคโปรตีนชนิดหนึ่งที่หลังโดยเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือดและเกี่ยวข้องกับกระบวนการต้านการแข็งตัวของเลือด โดยปกติ TM เมื่อจับกับทรอมบิน (thrombin) เกิดเป็น thrombin-TM complex ไปกระตุ้นโปรตีน C และ โปรตีน C ที่ถูกกระตุ้น จะไปขัดขวางการทำงานของปัจจัยในการแข็งตัวของเลือด ได้แก่ Va และ VIIIa factors และเมื่อโฮโมซิสเตอีนขัดขวางการจับกันของ thrombin-TM จึงมีผลยับยั้งการทำงานของโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการต้านการแข็งตัวของเลือด นอกจากนี้ มีการศึกษาที่สนับสนุนว่าโฮโมซิสเตอีนยับยั้งการสลายลิ่มเลือด (fibrinolytic system) โดยสร้างพันธะไดซัลไฟด์กับปลายตำแหน่ง Cys9 ของ annexin A2 เป็นผลให้ความสามารถในการจับ tissue plasminogen activator (TPA) และ การทำงานของ plasminogen ลดลง<sup>25</sup>



แผนภาพที่ 2 กลไกที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดโดยภาวะโฮโมซิสเตอีนสูง

## ผลการประยุกต์ในงานวิจัยทางโภชนาศาสตร์คลินิก

จากกลไกที่สนับสนุนการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดโดยภาวะโฮโมซิสเตอีนสูง และรายงานการศึกษาที่พบว่า เมื่อร่างกายมีระดับของวิตามินบี6 วิตามินบี12 และโฟเลตในเลือดสูงจะสัมพันธ์กับการมีระดับโฮโมซิสเตอีนในเลือดต่ำ<sup>26-27</sup> จึงมีการประยุกต์ใช้ในงานวิจัยทางคลินิกโดยการเสริมโฟเลต (วิตามินบี 9) วิตามินบี 12 และวิตามินบี 6 ซึ่งเป็นวิตามินที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการเผาผลาญโฮโมซิสเตอีน โดยแต่ละการศึกษามีประเด็นที่สำคัญ<sup>3, 28-35</sup> (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ผลการเสริมวิตามินบีเพื่อลดระดับโฮโมซิสเตอีนและความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดและหัวใจในการศึกษาทางคลินิก

| กลุ่มตัวอย่าง                                                                                                                                                                                                                  | วิธีการรักษา                                                                                                                                                                               | ผลการรักษา                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>การศึกษาโดย Maruyuma และคณะ (2019)<sup>3</sup></b><br>อาสาสมัครชาวญี่ปุ่นจำนวน 127 ราย อายุ 40-65 ปี ผู้ที่มีอย่างน้อย 1 ปัจจัยเสี่ยงของ metabolic syndrome และไม่ได้รับยาลดไขมัน                                           | ได้รับการเสริมวิตามินในรูปเครื่องดื่ม ปริมาณ 125 ml ในทุก ๆ เข้า ประกอบด้วย เรตินอล, วิตามินบี1, บี2, บี3, บี5, บี6 (5 mg), บี7, บี12 (10 µg), ซี, โฟเลท (800 µg), วิตามินดี และกรดไลโปอิก | ระดับโฮโมซิสเตอีนในพลาสมาลดลงอย่างมีนัยสำคัญ แต่ไม่มีผลต่อการวัดการขยายตัวของหลอดเลือดต่อการไหลเวียนโลหิต (flow mediated dilation; FMD)                                                                                             |
| <b>การศึกษา Women's Antioxidant and Folic Acid Cardiovascular Study (WAFACS, 2018)<sup>28</sup></b><br>อาสาสมัครหญิงจำนวน 300 ราย (กลุ่มได้รับวิตามินเสริม 150 ราย และกลุ่มได้รับยาหลอก 150 ราย)                               | สุ่มกลุ่มตัวอย่างให้ได้รับการเสริมกรดโฟลิก (2.5 mg), วิตามินบี6 (50 mg) และวิตามินบี12 (1 mg) หรือกลุ่มยาหลอก ระยะเวลา 7.3 ปี                                                              | กลุ่มที่ได้รับวิตามินมีระดับโฮโมซิสเตอีนลดลงอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มยาหลอก แต่ไม่มีผลต่อค่าปัจจัยภาวะการอักเสบของหลอดเลือด ได้แก่ C-reactive protein, interleukin-6, intercellular adhesion molecule และ fibrinogen |
| <b>การศึกษาโดย Menzel D และคณะ (2018)<sup>29</sup></b><br>อาสาสมัครจำนวน 81 ราย อายุ 40-65 ปี มีความดัน systolic 130-149 mmHg ไม่ได้ได้รับการรักษาด้วยยาลดความดัน และมีดัชนีมวลกายน้อยกว่า 30 kg/m <sup>2</sup>                | สุ่มกลุ่มตัวอย่างให้ได้รับยาหลอก หรือได้รับ L-arginine (2.4 g) ร่วมกับ วิตามินบี 6 (3 mg), กรดโฟลิก (0.4 mg), และวิตามินบี 12 (2 µg) ระยะเวลา 3 เดือน                                      | กลุ่มที่ได้รับวิตามินเสริมมีความดันโลหิตและระดับโฮโมซิสเตอีนลดลง                                                                                                                                                                    |
| <b>การศึกษา China Stroke Primary Prevention Trial (CSPPT, 2015)<sup>30</sup></b><br>อาสาสมัครจำนวน 20,702 ราย อายุ 45-75 ปี และมีความดันโลหิตสูง (systolic ≥ 140 mmHg หรือ diastolic ≥ 90 mmHg)                                | สุ่มกลุ่มตัวอย่างให้ได้รับ enalapril (10 mg) ร่วมกับกรดโฟลิก (0.8 mg) หรือกลุ่มที่ได้รับ enalapril (10 mg) อย่างเดียว ระยะเวลา 4.5 ปี                                                      | การได้รับ enalapril (10 mg) ร่วมกับกรดโฟลิก (0.8 mg) ช่วยลดความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองครั้งแรก (ร้อยละ 21) เมื่อเทียบกับใช้ enalapril (10 mg) อย่างเดียว อย่างมีนัยสำคัญ                                                   |
| <b>การศึกษาโดย Wang L และคณะ (2015)<sup>31</sup></b><br>อาสาสมัครจำนวน 390 ราย จากทางตอนเหนือของประเทศจีน อายุ 60-74 ปี                                                                                                        | สุ่มกลุ่มตัวอย่างให้ได้รับวิตามินซี (50 mg) อย่างเดียว และกลุ่มที่ได้รับ วิตามินซี (50 mg) ร่วมกับ กรดโฟลิก (400 µg), วิตามินบี6 (2 mg) และวิตามินบี12 (10 µg) ระยะเวลา 1 ปี               | กลุ่มที่ได้รับวิตามินซีร่วมกับวิตามินบีมีผล Framingham risk score (FRS) ซึ่งเป็นตัวชี้วัดความเสี่ยงโรคหัวใจและหลอดเลือดที่ดีขึ้น (มีความเสี่ยงโรคหัวใจและหลอดเลือดลดลง) อย่างมีนัยสำคัญ                                             |
| <b>การศึกษา B-Vitamins for the PRevention Of Osteoporotic Fractures (B-PROOF trial, 2015)<sup>32</sup></b><br>ผู้สูงอายุจำนวน 2,919 ราย ที่มีอายุ ≥ 65ปี และมีภาวะโฮโมซิสเตอีนสูง (12-50 µmol/L)                               | สุ่มกลุ่มตัวอย่างให้ได้รับวิตามินบีรวม ประกอบด้วย วิตามินบี12 (500 µg) และกรดโฟลิก (400 µg) ระยะเวลา 2 ปี เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก                                               | ระดับโฮโมซิสเตอีนลดลงแต่ไม่มีผลต่อตัวชี้วัดการเกิดหลอดเลือดแข็ง (pulse wave velocity; PWV), และตัวชี้วัดความหนาของผนังหลอดเลือด (carotid intima media thickness; CIMT)                                                              |
| <b>การศึกษาโดย Durga J และคณะ (2011)<sup>33</sup></b><br>อาสาสมัครชายและหญิงวัยหมดประจำเดือนจำนวน 819 ราย อายุระหว่าง 50-70 ปี และมีโฮโมซิสเตอีน ≥ 13 µmol/L                                                                   | สุ่มกลุ่มตัวอย่าง เพื่อให้ได้รับกรดโฟลิก (800 µg) หรือได้รับยาหลอก ระยะเวลา 3 ปี                                                                                                           | การเสริมโฟลิกสามารถลดระดับโฮโมซิสเตอีนแต่ไม่มีผลในการช่วยชะลอการเกิดหลอดเลือดแดงแข็ง (วัดค่าความหนาของผนังหลอดเลือด carotid intima-media thickness)                                                                                 |
| <b>การศึกษา the VITamins TO Prevent Stroke trial (VITATOPS, 2010)<sup>34</sup></b><br>ผู้ป่วยจำนวน 8,000 ราย ที่พบว่าเพิ่งเกิดโรคหลอดเลือดสมอง (stroke) หรือภาวะสมองขาดเลือดชั่วคราว (transient ischemic attack) ภายใน 7 เดือน | สุ่มผู้ป่วยให้ได้รับยาหลอกหรือเมทิลวิตามินเสริม ประกอบด้วย กรดโฟลิก (2 mg), วิตามินบี6 (25 mg) และวิตามินบี12 (0.5 mg) ระยะเวลาเฉลี่ย 41 เดือน                                             | ไม่พบความแตกต่างของการเกิด stroke, myocardial infarction หรือ vascular death ระหว่างกลุ่มที่ได้รับวิตามินและกลุ่มที่ได้รับยาหลอก                                                                                                    |
| <b>การศึกษาโดย Albert CM และคณะ (2008)<sup>35</sup></b><br>อาสาสมัครผู้หญิงอเมริกันจำนวน 796 ราย อายุ ≥ 42 ปี ที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ ≥ 3 และ/หรือมีประวัติการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด                    | สุ่มกลุ่มตัวอย่างให้ได้รับวิตามินเสริมรูปแบบเม็ดทุกวันประกอบด้วย กรดโฟลิก (2.5 mg), วิตามินบี 6 (50 mg), และวิตามินบี 12 (1 mg) หรือได้รับยาหลอก ระยะเวลา 7.3 ปี                           | ระดับโฮโมซิสเตอีนลดลงในกลุ่มที่ได้รับวิตามินเสริม แต่ไม่มีผลต่อการเกิด myocardial infarction, stroke, coronary revascularization หรือ CVD mortality                                                                                 |
| <b>การศึกษาโดย Lonn E และคณะ (2006)<sup>6</sup></b><br>ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหรือเบาหวาน จำนวน 5,522 ราย ที่มีอายุตั้งแต่ 55 ปีขึ้นไป                                                                                             | สุ่มผู้ป่วยให้ได้รับวิตามินเสริม ประกอบด้วย กรดโฟลิก (2.5 mg), วิตามินบี6 (50 mg) และวิตามินบี12 (1 mg) หรือได้รับยาหลอก เป็น ระยะเวลา 5 ปี                                                | กลุ่มยาหลอกมีโฮโมซิสเตอีนเพิ่มขึ้น ในขณะที่กลุ่มเสริมวิตามินมีระดับโฮโมซิสเตอีนลดลง แต่ไม่มีผลลดอัตราการตายจากโรคหลอดเลือดและหัวใจ (cardiovascular mortality)                                                                       |

นอกจากนี้ การวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) โดยวิเคราะห์ผลการศึกษาแบบ randomized control trial (RCT) จำนวน 24 การศึกษา เพื่อประเมินความสัมพันธ์ระหว่างการเสริมวิตามินบีและความเสี่ยงต่อการเกิด cardiovascular events พบว่า การเสริมวิตามินบี ไม่มีผลลด cardiovascular events ได้แก่ อัตราตายรวม (total mortality), ภาวะหัวใจหยุดเต้น (cardiac death),

ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย (myocardial infarction) และโรคหลอดเลือดสมอง (stroke)<sup>7</sup> สอดคล้องกับการวิเคราะห์ห่อภิมาณจากการวิเคราะห์จำนวน 8 การศึกษา พบว่า การเสริมวิตามินบีช่วยลดระดับโฮโมซิสเตอีน แต่ไม่ลดการเกิด cardiovascular events ในผู้เข้าร่วมศึกษาที่มีความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือด<sup>36</sup>

## อภิปรายผลการศึกษา

European guideline on cardiovascular diseases (CVDs) prevention in clinical practice ปี 2016 ไม่แนะนำการเสริมโฟเลต วิตามินบี 6 และบี 12 เพื่อป้องกันความเสี่ยงของโรคหัวใจและหลอดเลือด และไม่แนะนำการใช้ระดับโฮโมซิสเตอีนเพื่อแบ่งระดับความเสี่ยงของโรคหัวใจและหลอดเลือด<sup>37</sup> เช่นเดียวกับแนวทางในปัจจุบันจาก American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) guidelines แม้ระบุว่า ระดับโฮโมซิสเตอีนสูงกว่า 15  $\mu\text{mol/L}$  มีความสัมพันธ์ต่อการเพิ่มความเสี่ยงของ atherosclerotic cardiovascular disease แต่ไม่แนะนำให้ตรวจคัดกรองเพื่อใช้ประเมินความเสี่ยงโรคหลอดเลือดและหัวใจ<sup>38</sup> และ American Heart Association (AHA)/American Stroke Association (ASA) guideline ปี 2018 ไม่แนะนำการตรวจคัดกรองภาวะโฮโมซิสเตอีนสูง (routine screening) ในผู้ป่วยหลอดเลือดสมองตีบ (ischemic stroke) หรือผู้ที่มีภาวะสมองขาดเลือดชั่วคราว (transient ischemic attack)<sup>39</sup> เนื่องจากยังไม่มีหลักฐานเชิงประจักษ์เพียงพอที่ชี้ชัดถึงความจำเป็นในการตรวจวัด และยังมีช่องว่างในการศึกษาความสัมพันธ์ในรูปแบบเหตุและผล (causal relationship) ที่ยังคงต้องการศึกษาเพิ่มเติม ว่าโฮโมซิสเตอีนเป็นตัวบ่งชี้ความผิดปกติหลังจากการเกิดโรคหรือเป็นความผิดปกติที่พบก่อนเกิดโรคหลอดเลือดและหัวใจ

นอกจากนี้ ในช่วงทศวรรษที่ผ่านมา นักวิจัยให้ความสนใจผลของความแตกต่างทางพันธุกรรมที่มีการเปลี่ยนแปลงของลำดับเบสเพียง 1 ตำแหน่ง (single nucleotide polymorphisms; SNPs) ต่อการแสดงออกของโปรตีนเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงของระดับโฮโมซิสเตอีน มีการศึกษาที่พบความสัมพันธ์ระหว่างยีนกับยีน (gene-gene interaction) หรือยีนกับสารอาหาร (gene-nutrient interaction) ในกระบวนการควบคุมระดับโฮโมซิสเตอีน โดยพบความเสี่ยงการเกิดภาวะโฮโมซิสเตอีนสูงเพิ่มขึ้น 19.1 เท่าในผู้ที่มียีน MS 2756 จีโนไทป์ AA ร่วมกับยีน MTHFR 677 จีโนไทป์ TT เมื่อเทียบกับกลุ่มอ้างอิง (จีโนไทป์ AA ร่วมกับ CC)<sup>40</sup> นอกจากนี้ การศึกษาของ the China Stroke Primary Prevention Trial (CSPPT) ในปี 2018 ที่ประเทศจีน พบว่า ผู้ป่วยความดันสูงที่มียีน MTHFR 677 จีโนไทป์ CC มีแนวโน้มการตอบสนองต่อการเสริมโฟเลตเพื่อลดค่าความแข็งตัวของหลอดเลือด (pulse wave velocity) ได้ดีกว่าจีโนไทป์แบบอื่น<sup>41</sup> ดังนั้น

แนวทางการศึกษาในอนาคต จึงยังต้องการหลักฐานเชิงประจักษ์ที่จะศึกษาความสัมพันธ์ของความแตกต่างทางพันธุกรรมร่วมด้วย เพื่อที่จะสามารถอธิบายผลของการเสริมวิตามินบีต่อการลดระดับโฮโมซิสเตอีนและการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดในลักษณะที่จำเพาะต่อบุคคล (personalized medicine) ได้ดียิ่งขึ้น

## สรุปผลการศึกษา

กรดอะมิโนโฮโมซิสเตอีนสร้างความเสียหายต่อเซลล์หลอดเลือด ทำให้เกิดหลอดเลือดแข็ง ตีบ ตัน ผ่านกลไกต่าง ๆ ได้แก่ การเหนี่ยวนำภาวะเครียดออกซิเดชัน การทำให้ชีวปริมาณออกฤทธิ์ของไนตริกออกไซด์ลดลง กระตุ้นการเพิ่มจำนวนของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบ กระตุ้นการสังเคราะห์คอเลสเตอรอลและยับยั้งกระบวนการต้านการแข็งตัวของเลือด แม้ว่าโฮโมซิสเตอีนจะเป็นปัจจัยเสี่ยงอิสระต่อการเกิดโรคหลอดเลือดและหัวใจ แต่ยังไม่มีการนำมาใช้สำหรับการตรวจคัดกรองเบื้องต้นในปัจจุบัน

ภาวะโฮโมซิสเตอีนสูงมีความสัมพันธ์กับการมีระดับวิตามินบี 12 และระดับโฟเลตในเลือดต่ำ แนวทางที่นิยมใช้ในการป้องกันและรักษาภาวะโฮโมซิสเตอีนสูงจึงเป็นการได้รับวิตามินบีเสริม เพื่อช่วยให้เอนไซม์ที่สำคัญในกระบวนการเผาผลาญโฮโมซิสเตอีนสามารถทำงานได้ดี อย่างไรก็ตาม ข้อควรระวังในการใช้วิตามินเสริม คือ การได้รับในปริมาณที่มากเกินไป หากจะเสริม ควรให้ใกล้เคียงกับค่าปริมาณสารอาหารที่แนะนำให้แต่ละคนได้รับในแต่ละวัน (Recommended Dietary Allowance; RDA) เพื่อรักษาสุขภาพและยังได้รับความปลอดภัย

การศึกษา พบว่า การเสริมวิตามินบี 6 บี 12 และโฟเลต สามารถลดระดับโฮโมซิสเตอีนได้อย่างมีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตาม ประโยชน์ต่อการป้องกันภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง การลดความหนาของผนังหลอดเลือด และการลดอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด ยังไม่เห็นผลเชิงประจักษ์ตามสมมติฐาน ดังนั้น จากหลักฐานงานวิจัยที่มีในขณะนี้ยังไม่เพียงพอที่จะสนับสนุนการใช้วิตามินบีเสริมเป็นประจำเพื่อรักษาโรคหลอดเลือดและหัวใจ แม้จะเป็นวิธีการที่ได้ผลดีในการลดระดับโฮโมซิสเตอีนก็ตาม

## REFERENCES

1. World Health Organization. Noncommunicable disease country profiles 2018. Geneva: WHO Document Production Service; 2018. p. 8-221.
2. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart disease and stroke statistics-2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2019; 139 (10):e56-e528.
3. Maruyama K, Eshak ES, Kinuta M, Nagao M, Cui R, Imana H, et al. Association between vitamin B group supplementation with changes in % flow-mediated dilation and plasma homocysteine levels: a randomized controlled trial. *J Clin Biochem Nutr*. 2019; 64(3): 243-9.
4. Wilcken D, Wang XL, Adachi T, Hara H, Duarte N, Green K, et al. Relationship between homocysteine and superoxide dismutase in homocystiuria. Possible relevance to cardiovascular risk. *Atheroscler Thromb Vas Biol*. 2000; 20: 1199-1202.
5. Dayal S, Lentz SR. ADMA and hyperhomocysteinemia. *Vasc Med*. 2005; 10:s27-s33.
6. 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(15): 1567-77.
7. 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 controlled trials. *PLoS One*. 2014; 9(9): e107060.
8. Williams KT, Schalinske KL. Homocysteine metabolism and its relation to health and disease. *Biofactors*. 2010;36(1):19-24.
9. Wierzbicki AS. Homocysteine and cardiovascular disease: a review of the evidence. *Diab Vasc Dis Res*. 2007; 4(2):143-50.
10. Lievers KJ, Kluijtmans LA, Blom HJ. Genetics of hyperhomocysteinaemia in cardiovascular disease. *Ann Clin Biochem*. 2003; 40:46-59.
11. Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47: C7-12.
12. Wang C, Han L, Wu Q, Zhuo R, Liu K, Zhao J, et al. Association between homocysteine and incidence of ischemic stroke in subjects with essential hypertension: a matched case-control study. *Clin Exp Hypertens*. 2015; 37: 557-62.
13. 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.
14. Liu J, Liu H, Zhao Y, Zhou Y, Li L, Wang H. Relationship between cardio-ankle vascular index and homocysteine in hypertension subjects with hyperhomocysteinemia. *Clin Exp Hypertens*. 2016; 38: 652-7.
15. Handy DE, Zhang Y, Loscalzo J. Homocysteine down-regulates cellular glutathione peroxidase (GPx1) by decreasing translation. *J Biol Chem*. 2005; 280:15518-25.
16. Celik N, Vurmaz A, Kahraman A. Protective effect of quercetin on homocysteine-induce oxidative stress. *Nutrition*. 2016:1-6.
17. Yucel H, Ozaydin M, Dogan A, Erdogan D, Turkey Y, Ceyhan BM, et al. Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine, nitric oxide and homocysteine in patients with slow coronary flow. *Scand J Clin Lab Invest*. 2012; 72: 495-500.
18. Zhang F, Li X, Dong Q, Wang Y, Zhang H. Risk of acute cerebral infarction and plasma asymmetrical dimethylarginine and homocysteine levels: a clinical correlation analysis of Chinese population. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014; 23: 2225-32.
19. Li H, Lewis A, Brodsky S, Rieger R, Iden C, Goligorsky MS. Homocysteine induces 3-hydroxyl-3-methylglutaryl coenzyme a reductase in vascular endothelial cells: a mechanism for development of atherosclerosis? *Circulation*. 2002; 105(9): 1037-43.
20. Chen C, Halkos ME, Surowiec SM, Conklin BS, Lin PH, Lumsden AB. Effects of homocysteine on smooth muscle cell proliferation in both cell culture and artery perfusion culture models. *J Surg Res*. 2000; 88(1): 26-33.

21. Woo DK, Dudrick SJ, Sumpio BE. Homocysteine stimulates MAP kinase in bovine aortic smooth muscle cells. *Surgery*. 2000; 128(1): 59-66.
22. Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med*. 2007; 357: 2482-94.
23. Bianca R, Mitidieri E, Minno M, Kirkby NS, Warner TD, Minno GD, et al. Hydrogen sulphide pathway contributes to the enhanced human platelet aggregation in hyperhomocysteinemia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013; 110: 15812-7.
24. Davi G, Minno GD, Coppola A, Andria G, Cerbone AM, Madonna P, et al. Oxidative stress and platelet activation in homozygous homocystinuria. *Circulation*. 2001; 104: 1124-8.
25. Jacovina AT, Deora AB, Ling Q, Broekman MJ, Almeida D, Greenberg CB, et al. Homocysteine inhibits neoangiogenesis in mice through blockade of annexin A2-dependent fibrinolysis. *J Clin Invest*. 2009; 119: 3384-94.
26. Iqbal MP, Lindblad BS, Mehboobali N, Yusuf FA, Khan AH, Iqbal SP. Folic acid and vitamin B6 deficiencies related hyperhomocysteinemia in apparently healthy Pakistani adults; is mass micronutrient supplementation indicated in this population? *J Coll Physicians Surg Pak*. 2009; 19: 308-312.
27. Choi SH, Choi-Kwon S, Kim Ms, Kim JS. Poor nutrition and alcohol consumption are related to high serum homocysteine level at post-stroke. *Nutr Res Pract*. 2015; 9: 503-10.
28. Christen WG, Cook NR, Van Denburgh M, Zaharris E, Albert CM, Manson JF. Effect of combined treatment with folic acid, vitamin B6 and vitamin B12 on plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in women. *J Am Heart Assoc*. 2018; 7 (11): e008517.
29. Menzel D, Haller H, Wilhelm M, Robenek H. L-arginine and B vitamins improve endothelial function in subjects with mild to moderate blood pressure elevation. *Eur J Nutr*. 2018; 57(2): 557-68.
30. Huo Y, Li J, Qin X, Huang Y, Wang X, Gottesman RF, et al. Efficacy of folic acid therapy in primary prevention of stroke among adults with hypertension in China: the CSPPT randomized clinical trial. *JAMA*. 2015; 313(13): 1325-35.
31. Wang L, Hongtian L, Zhou Y, Jin L, Liu J. Low-dose B vitamins supplementation ameliorates cardiovascular risk: a double-blind randomized controlled trial in healthy Chinese elderly. *Eur J Clin Nutr*. 2015; 54: 455-64.
32. Van SC, Enneman AW, Swart KM, Van JP, Ham AC, Brouwer-Brolsma EM, et al. Effects of 2-year vitamin B12 and folic acid supplementation in hyperhomocysteinemic elderly on arterial stiffness and cardiovascular outcomes within the B-PROOF trial. *J Hypertens*. 2015; 33: 1897-906.
33. Durga J, Bots ML, Schouten EG, Grobbee DE, Kok FJ, Verhoef P. Effect of 3 y of folic acid supplementation on the progression of carotid intima-media thickness and carotid arterial stiffness in older adults. *Am J Clin Nutr*. 2011; 93: 941-9.
34. Hankey GJ, Eikelboom JW, Baker RI, Gelavis A, Hickling SC, Jamrozik K, et al. B vitamins in patients with recent transient ischaemic attack or stroke in the VITamins TO Prevent Stroke (VITATOPS) trial: a randomized, double blind, parallel, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2010; 9: 855-65.
35. 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.
36. 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 37485 individuals. *Arch Intern Med*. 2010; 170(18): 1622-31.

37. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Atherosclerosis*. 2016; 252: 207-74.
38. Jelingers PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, et al. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocr Pract*. 2017; 23: 1-87.
39. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke. *Stroke*. 2018; 49: e46-110.
40. Yakub M, Moti N, Parveen S, Chaudhry B, Azam I, Iqbal MP. Polymorphisms in MTHFR, MS and CBS genes and homocysteine levels in a Pakistani population. *PLoS One*. 2012; 7(3): e33222.
41. Yang X, Zhang M, Song R, Liu C, Huo Y, Qian G, et al. The modifying effect of the MTHFR genotype on the association between folic acid supplementation and pulse wave velocity: finding from the CSPPT. *Cardiovas Ther*. 2018; 36(6): e12473.