

## هموسیستئین و بیماری قلبی - عروقی

پروانه یاوری \*

### چکیده:

هموسیستئین اسید آمینه غیر پروتئینی حاوی گوگرد است. هیپره‌موسیستئینمی در نبود بیماری کلیوی، نشان دهنده اختلال در متابولیسم اسید آمینه گوگردار است که در اثر کمبود ویتامینها (فولات،  $B_{12}$  و  $B_6$ ) یا نقص ژنتیکی بوجود می آید. شواهد اپیدمیولوژیکی نشان می دهد که هیپره‌موسیستئینمی خفیف با افزایش خطر بیماری آترواسکلروز و موارد سکته مغزی ارتباط دارد. هیپره‌موسیستئینمی عامل خطر مستقل Coronary Heart Disease است افزایش دریافت این ویتامینها به صورت مکمل یا افزودن این ویتامینها به مواد غذایی مصرفی می تواند به طریق بسیار ارزان موجب کاهش سطح هموسیستئین خون و کاهش خطر بیماریهای قلبی - عروقی گردد.

**کلید واژه ها:** هموسیستئین، بیماری قلبی - عروقی، CHD، فولات، ویتامین  $B_{12}$  و ویتامین  $B_6$  و سکته مغزی.

\* عضو هیئت علمی گروه بهداشت دانشکده پرستاری و مامائی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران

**مقدمه :**

نتایج مطالعات مختلف نشان می دهد که هیپرهموسیستئینمی بطور کلی عامل خطر بیماریهای عروقی و خصوصاً بیماریهای قلبی عروقی می باشد. غلظت هموسیستئین پلاسما تحت تأثیر عوامل ژنتیکی و محیطی است. در این میان نقایص آنزیمی و کمبود ویتامینهای  $B_{12}$ ،  $B_6$  و فولات اهمیت بیشتری دارد. سطح هموسیستئین پلاسما بطور معکوسی با سطح این ویتامینها در پلاسما ارتباط دارد. هیپرهموسیستئینمی عامل خطر مستقل بیماری های قلبی - عروقی شناخته شده است (۱).

با توجه به ارتباط بین سطح سرمی هموسیستئین و وضعیت ویتامینهای مذکور در بدن، استفاده از مکمل یا افزایش دریافت این ویتامینها می تواند به عنوان پایه ای در جهت کاهش خطر بیماری های قلبی - عروقی بکار رود.

**متابولیسم هموسیستئین :**

هموسیستئین اسید آمینه غیر پروتئینی گوگردار، محصول متیلاسیون متیونین می باشد که در مواد غذایی وجود ندارد و تنها منبع آن متیونین رژیم غذایی است (۲). غلظت پلاسمایی هموسیستئین بسیار کم حدود ۱۰ میکرو مول در لیتر است.

مکانیسم خروج هموسیستئین از سلول، سطح هموسیستئین درون سلولی را پایین نگه می دارد و هموسیستئین اضافی به پلاسما وارد می شود. در واقع با خروج هموسیستئین اضافی، سلول از اثرات

سایتوتوکسیک و مخرب هموسیستئین رهایی می یابد. هموسیستئین اضافی در سطح پلاسما موجب آسیب های عروقی می شود (۳ و ۲).

بطور کلی متابولیسم هموسیستئین شامل دو مسیر است :

۱ - مسیر ری متیلاسیون هموسیستئین

۲ - مسیر ترانس سولفوراسیون هموسیستئین

در مسیر ترانس سولفوراسیون، هموسیستئین تبدیل به سیستاتیونین می شود که این واکنش به کمک آنزیم سیستاتیونین  $\beta$  سنتاز و وابسته به PLP یا همان فسفات پیرویدکسال است.

در مسیر ری متیلاسیون، هموسیستئین اساساً به کمک فولات و آنزیم متیونین سنتاز که کوفاکتور آن متیل کوبالامین است به متیونین تبدیل می شود. متیونین توسط آنزیم بتائین - هموسیستئین متیل ترانسفراز از بتائین سنتز می شود، این مسیر صرفاً در کبد صورت می گیرد (۲).

آنزیم های شرکت کننده متابولیسم هموسیستئین :

۱ - متیونین سنتاز

۲ - متیونین آدنوزیل ترانسفراز

۳ - متیل ترانسفرازهای متعدد

۴ - آدنوزیل هموسیستئیناز

۵ - سیستاتیونین  $\beta$  سنتاز

۶ - سیستاتیونین  $\gamma$  لیاز

۷ - متیل تتراهدیدروفولات ردوکتاز

### علل هیپرهموسیستئینمی:

موارد هیپرهموسیستئینوری شدید ناشی از نقایص هموزیگوت در ژنهای کد کننده در مسیر سنتز آنزیم های مورد نیاز در متابولیسم هموسیستئین است. در چنین مواردی نقص آنزیمی در ری متیلاسیون یا ترانس سولفوراسیون منتهی به افزایش بیش از حد هموسیستئین در خون و ادرار می شود. هموسیستئینوری کلاسیک ناشی از نقص هتروزیگوت در ژنهای کد کننده آنزیم سیستاتیونین  $\beta$  سنتاز است. غلظت هموسیستئین ناشتا پلاسما ممکن است حدود ۴۰۰ میکرومول در لیتر باشد. میزان متیونین پلاسما بالا می باشد ولی مقدار سیستئین پایین است. در اینگونه موارد جابجایی عدسی چشم، عقب افتادگی ذهنی، ناهنجاریهای اسکلتی و موارد مکرر ترومبوز شریانی و وریدی به چشم می خورد.

یکی دیگر از نقایص ژنتیکی، نقص در کد کردن آنزیم متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز است. همچنین ممکن است نقص آنزیمی در آنزیمهایی باشد که در سنتز ویتامین  $B_{12}$  متیله شرکت می کنند. جهش هایی که منجر به کاهش شدید فعالیت این آنزیمها می شوند نسبتاً نادر هستند فعالیت آنزیم جهش یافته متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز ۵۰ درصد کمتر از آنزیم نرمال است. این آنزیم حساس به حرارت می باشد. معلوم شده است که این جهش تقریباً در ۵ درصد کل جامعه و ۱۷ درصد بیماران با بیماری کرونری تأیید شده وجود

دارد. فراوانی هموزیگوت در نواحی مختلف متفاوت است (۲).

در افراد با ژنوتیپ آنزیم جهش یافته متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز، توزیع فولات در گلبولهای قرمز تغییر نموده است و کاهش فعالیت آنزیم به این مسئله نسبت داده می شود (۴)

با توجه به اینکه فعالیت آنزیمهای شرکت کننده در متابولیسم هموسیستئین وابسته به ویتامین های  $B_{12}$ ،  $B_6$  و فولات می باشد، دریافت کافی از این ویتامین ها می تواند در متابولیسم هموسیستئین نقش موثری داشته باشد. آنزیم متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز دارای FAD یا همان فلاوین آدنین دی نوکلئوتید به عنوان ریشه پروستتیک است، احتمال دارد وضعیت ویتامین  $B_6$  روی فعالیت این آنزیم اثر گذارد. فولات از اهمیت بالایی برخوردار است. متیل تتراهیدروفولات عامل انتقال متیل به هموسیستئین است. ویتامین  $B_{12}$  به شکل متیل کوبالامین در فعالیت آنزیم متیونین سنتاز و  $B_6$  به شکل فسفات پیرودوکسال در فعالیت آنزیم سیستاتیونین  $\beta$  سنتاز دخالت دارد (۲).

در بررسی که بر روی ۵۸۴ زن و مرد سالم میانسال صورت گرفت، همبستگی معنی دار بین سطح هموسیستئین و سطوح ویتامین های  $B_{12}$  و فولات پلاسما مشاهده شد. در واقع کمترین سطح فولات و ویتامین  $B_{12}$  همراه با بالاترین سطح هموسیستئین در

روی جمعیت ، سطح هموسیستئین پلاسما با عوامل خطر شناخته شده آترواسکلروز از قبیل سن ، جنس ، وضعیت یائسگی ، سطح کلسترول سرم ، دریافت کل ویتامین ها ، مصرف سبزیها و میوه ها ، فعالیت بدنی و پارامترهای همودینامیکی همبستگی نشان داده است (۱) .

شواهد اپیدمیولوژیکی نشان می دهد که هیپرهموسیستئینی خفیف نیز با افزایش خطر بیماری آترواسکلروز و سکته مغزی همراه است (۷) .

اخیرا سطح بالای هموسیستئین غیر ناشتا به عنوان عامل خطر مستقل تمام علل مرگ و میر ناشی از (CHD) شناخته شده است . در مطالعه فرامینگهام بر روی سالمندان در یک پیگیری ۱۰ ساله خطر نسبی تطبیق نیافته سطح هموسیستئین غیر ناشتا (برابر یا بالاتر از  $14/26$  میکرومول در لیتر) برابر  $2/18$  و  $2/17$  به ترتیب برای تمام علل مرگ و میر و مرگ و میر ناشی از CHD شناخته شده است در این بررسی سایر متغیرهای مستقل شامل سن ، جنس دیابت شیرین ، سیگار کشیدن ، فشار خون سیستولیک ، کلسترول توتال ، HDL و کراتنین بوده است. خطر نسبی بعد از تطبیق دادن متغیرهای نامبرده همچنان معنی دار باقی ماند و به  $1/54$  و  $1/52$  به همان ترتیب قبل رسید . افزایش سطح هموسیستئین بطور مستقل با افزایش کل موارد مرگ و میر از جمله مرگ و میر ناشی از CHD ارتباط دارد (۸) .

پلاسما بوده است . همچنین مشخص شد که اثرات اختصاصی متغیرهای بیولوژیکی وابسته به جنس بر روی سطح هموسیستئین در زنان ، دو برابر مردان است (۵) .

### هیپرهموسیستئینی و بیماری قلبی - عروقی :

در مطالعات اولیه بر روی بیماران با نقایص آنزیمی در متابولیسم هموسیستئین ، ناهنجاریهای عروقی ، موارد مکرر ترومبوز شریانی و وریدی و سیر پیش رونده آترواسکلروز مشاهده گردید . شیوع هیپرهموسیستئینی شدید در جمعیت ۵ درصد می باشد که از این مقدار ۵ درصد آن مربوط به هیپرهموسیستئینی شدید است هیپرهموسیستئینی مسئول ۱۰ تا ۲۰ درصد بیماری کرونری ، ۱۰ درصد بیماری مغزی - عروقی و ۶۰ درصد بیماری عروقی محیطی است . بین سطح فولات ، کوبالامین ،  $B_{12}$  و هموسیستئین پلاسما ارتباط معکوس وجود دارد . با دریافت ویتامینهای فوق خصوصا فولات ، سطح هموسیستئین پلاسما کاهش می یابد (۶) .

بسیاری از کارآزمایی ها و مطالعات انجام شده بر روی جمعیتها نشان می دهند که هیپرهموسیستئینی متوسط عامل خطر مستقل آترواسکلروز بوده و قابل مقایسه با سایر عوامل خطر آترواسکلروز (سیگار کشیدن ، هیپرکلسترولمی و پر فشاری خون) می باشد . در بررسی مقطعی بر

## پاتوژنز بیماری عروقی :

تئوری آتروژنیک بودن هموسیستئین در مطالعات متعددی توسط Mc Cully مطرح شده است. بر طبق این تئوری، آترواسکلروز یک مشکل ثانویه ناشی از هیپرهموسیستئینمی است که می تواند ناشی از اثرات کمبود فولات، پیروکسین یا نقایص آنزیمی در آنزیمهای مؤثر بر متابولیسم هموسیستئین به همراه سایر عوامل خطر از جمله سیگار کشیدن، مصرف داروها، بالارفتن سن همچنین عوامل هورمونی مانند هیپوتیروئیدیسم، یاشگی، دیابت شیرین و نارسایی کلیه باشد (۱) بر طبق شواهد موجود هیپرهموسیستئینمی و پروتئین C فعال شده اثر هم افزایی در شروع حوادث ترومبوتیک دارند. نتایج مطالعه بر روی مدل‌های حیوانی معلوم کرده است که اثرات افزایش هموسیستئین متعدد است و بر روی ساختمان دیواره عروق و سیستم انعقاد خون اثر می گذارد (۷).

هموسیستئین موجب آسیب عروقی به سلولهای اینتیمای از طریق استرس اکسیداتیو، تولید هیدروژن پراکسید و سوپراکسید، غیر فعال شدن NO (اکسید نیتریک) و مهار فعالیت و سنتز گلوکوتائون پراکسیداز می باشد. افزایش احتمال ترومبوز به اثر هموسیستئین موجب افزایش موارد ترومبوز از طریق تأثیر بر روی عوامل انعقادی متعدد است از جمله پلاکتها، فاکتور بافت، پروتئین C فعال شده، ترومبومدولین، ترومبوگزان، لیپوپروتئین

(a) متصل به فیبرین و عوامل XII و VII و V می باشد. تغییر شکل LDL تحت تأثیر هموسیستئین تیولاکتون موجب تشکیل ذرات LDL کوچک و فشرده می شود که تجمع می یابند و توسط ماکروفاژها برداشته می شود و موجب تشکیل سلولهای Foam می شوند که در نهایت منجر به آسیب عروقی، تغییرات اکسیداتیو در LDL، رسوب کلسترول و لیپیدها، ترومبوز و تغییرات بافت هم بند و پیشرفت پلاک های آترواسکلروتیک می شود (۱ و ۲).

## درمان :

هموسیستئینوری ناشی از کمبود آنزیم سیستاتینونی بتا سنتاز در برخی افراد به دوز بالای ویتامین B<sub>۱۲</sub> پاسخ می دهد و این درمان از نظر بالینی مفید شناخته شده است. در افرادی که پاسخ خوبی به B<sub>۱۲</sub> نمی دهند، رژیم محدود از متیونین با مکمل سیستئین مناسب است. لیست های جانشینی و منابع غذایی محدود از متیونین برای این دسته از بیماران وجود دارد (۹). تجویز بتائین نیز سطح هموسیستئین پلاسما را کاهش می دهد اما سطح متیونین را بالا می برد.

در اختلالات مسیر ری متیلاسیون مصرف مکمل فولات، B<sub>۱۲</sub> اغلب مؤثر واقع می شود. نتایج مطالعه Rimm و همکاران مفید بودن اثر فولات و B<sub>۱۲</sub> را در کاهش سطح هموسیستئین و کاهش مرگ ومیر ناشی از بیماری های قلبی - عروقی

**References :**

- 1 - McCully K.S. (1998)  
Homocysteine , folate , vitamin B<sub>6</sub> ,  
and Cardiovascular Disease  
JAMA . 279 (5) : 392-93.
- 2 - Angelo A.D. and Selhub j .  
(1997)  
Homocysteine and Thrombotic  
Disease .  
Blood , 90 (1) : 1 - 11.
- 3 - Selhub J . and Angelo A . (1998)  
Relationship between homocysteine  
and Thrombotic Disease .  
Am . J . Med . Sci . 316 (2):129- 41.
- 4 - Bagley P.J .and Selhub J. (1998)  
A common mutation in the  
methylene tetrahydrofolate  
reductase gene is associated with an  
accumulation of formylated  
tetrahydrofolates in red blood cells .  
Proc - Natl - Acad - Sc - U.S.A. 95  
(22) : 13217 - 20 .
- 5 - Guttormsen A . B . , Schneede J  
., Ueland P.M. and etal (1996)  
Kinetics of total Plasma  
homocysteine in subjects with  
hyperhomocysteinemia due to folate  
or cobalamin deficiency .  
Am . J . Clin . Nutr . 63 : 194 - 202.
- 6 - Czeizel E . and matos L . (1998)  
The role of hyperhomocysteinemia  
in The etiology of some vascular  
disease .  
Orv - Hetil . 139 (37) : 2191-6.
- 7 - Selhub J . and Angelo A . (1998)  
Relationship between homocysteine  
and Thrombotic disease  
Am .J. Med. Sci. 316(2): 129-410

نشان داده است. در این بررسی دریافت  
دوز ۴۰۰ میکروگرم فولات و ۳ میلی گرم  
ویتامین B<sub>۶</sub> بطور روزانه برای به حداقل  
رساندن مرگ و میر ناشی از CHD بکار  
رفته است. بنظر می رسد که مقدار توصیه  
شده از این مواد مغذی نیاز به بازنگری  
داشته باشد (۱۰).

افزودن فولات به مواد غذایی نیز موجب  
افزایش دریافت فولات و کاهش سطح  
هموسیستئین بوده است. در این بررسی  
اثر مفید افزودن فولات به غلات با افزایش  
مؤثر در وضعیت فولات همراه بوده است  
(۱۱).

بطور کلی با استفاده از مکمل های  
ویتامینی ، ارائه روشهای بهتر در فرآیند و  
نگهداری مواد غذایی می توان سطح  
هموسیستئین پلاسما را کاهش داد و به این  
ترتیب موجبات کاهش خطر مرگ و میر  
ناشی از بیماری های قلبی - عروقی را  
فراهم نمود .

**نتیجه گیری :**

هیپرهموسیستئینمی ناشی از اختلال در  
متابولیسم میتوین می باشد که می تواند  
در اثر نقایص آنزیمی یا کمبودهای  
ویتامینی و سایر عوامل محیطی ایجاد شود.  
هیپرهموسیستئینمی عامل خطر مستقل  
بیماری های قلبی - عروقی و در کل  
بیماری های عروقی است . استفاده از مکمل  
های ویتامینی می تواند خطرات ناشی از  
هیپرهموسیستئینمی را کاهش دهد .

8- Bostom A.G., silber shatz H., rosenbery I. H. and etal Nonfasting plasma total homocystine levels and (1999) all cause and cardiovascular disease mortality in elderly framingham men and women. Arch. Lntern. Med. 159 (10): 1077-80.

9- Bender D.A and Scott J . (2000) water - soluble vitamins . In : Garrow J . S . , James W.P.T . and Ralph A . (eds) . Human Nutrition and Dietetics 10 th ed Churchill livingstone . London .

10 - Rimm E.B . , willett W.C. , Hufb . and etal (1998) Folate and vitamin B<sub>6</sub> from diet and supplements in relation to risk of coronary heart disease among women . JAMA . 279 : 359 - 64 .

11 - Jacques P . F . , Selhub J . , Bostom A . G and etal ( 1999) The effect of folic acid fortification on plasma folat and total homocysteine concentrations. N . Eng . J . Med . 340 (19) :1449 - 54 .

## *Homocysteine and cardiovascular disease*

### **Abstract :**

*Hyperhomocysteinemia is a condition which , in the absence of kidney disease , indicates a disturbed sulfur amino acid metabolism , either because of vitamin deficiency (folate , B<sub>12</sub> and B<sub>6</sub>) or a genetic defect . Epidemiologic evidence suggests that mild Hyperhomocysteinemia is associated with increased risk of arteriosclerotic disease and stroke . Hyperhomocysteinemia is an independent risk factor for CHD . Vitamin therapy with the above vitamins can reduce homocysteine level efficiently .*

**Key Words :** *Hyperhomocysteinemia , Cardiovascular , CHD . Folate , Vitamin B<sub>12</sub> , Vitamin B<sub>6</sub> , Stroke .*