

# افزایش هموسیستئین سرمی ، یک عامل خطرزای مستقل برای آترواسکلروز

دکتر علی رستمی، دکتر محسن مینائیان: گروه فارماکولوژی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

## چکیده

افزایش هموسیستئین سرمی به عنوان یک عامل خطرزای مستقل برای آترواسکلروز از طرف اکثر صاحب نظران قلب و عروق پذیرفته شده است. هر چند مطالعات بزرگ بالینی در دست انجام، به تمامی سؤالات باقی مانده در زمینه روش کنترل این عامل خطرزا پاسخ خواهد داد، پی گیری و درمان بیماران پرخطر از نظر ابتلا به افزایش هموسیستئین سرمی ضروری تلقی می شود. درمان ساده و کم هزینه با اسید فولیک (با یا بدون ویتامین های ب - ۱۲ و ب - ۶) می تواند به نحو مؤثری باعث کاهش سطح سرمی هموسیستئین شود. با توجه به این که شیوع و سن ابتلا بیماری های قلبی - عروقی در کشور ما شیوع بیشتری نسبت به استانداردهای جهانی دارد، پیشنهاد می شود اندازه گیری این متغیر در بیماران پرخطر انجام گیرد تا تاثیر این عامل خطرزای مستقل به حداقل برسد.

## مقدمه

نیز قابل توجه نمی باشد (۱). این ها از دلایل منطقی توجه گسترده محققان به شناسایی عوامل خطرزای جدید و مستقل، برای آترواسکلروز می باشند. یک عامل خطرزا در صورتی مستقل است که در عدم حضور هم زمان سایر عوامل خطرزای شناخته شده نیز قادر به افزایش خطر ابتلا به بیماری باشد. در این میان،

آترواسکلروز نخستین عامل مرگ و میر در کشورهای توسعه یافته و اغلب کشورهای در حال توسعه است. حداقل در یک سوم از این بیماران هیچ کدام از عوامل خطرزای شناخته شده وجود ندارد، ضمن این که پیشرفت سریع ضایعات در بعضی از واجدین این عوامل خطرزا

نقش افزایش میزان هموسیستئین سرمی از سال ۱۹۶۹ مورد تحقیق و آزمایش بود (۱) و در سال‌های اخیر توجه به آن - به‌طور عمده به دلیل ارتباط قوی با آترواسکلروز و درمان آسان افزایش هموسیستئین - به میزان چشمگیری افزایش یافته است.

### متابولیسم هموسیستئین

هموسیستئین (Hcy) یک اسید آمینه تیولی غیر ضروری است که در چرخه تبدیل متیونین به اس - آدنوزیل متیونین (SAM)، به‌عنوان یک ترکیب حد واسط تولید می‌شود.

SAM پر قدرت‌ترین و اصلی‌ترین «دهنده گروه متیل» در بدن انسان است. واکنش «متیلاسیون» برای انجام روندهای بیوشیمیایی بسیار مهمی مثل ساخت فسفولیپیدها، اسیدهای نوکلئیک، نوروترانسمیترها و تعدیل DNA ضروری است. هموسیستئین تولید شده در داخل بدن، در دو مسیر عمده به مصرف می‌رسد:

الف - مسیر Trans-methylation که در آن هموسیستئین توسط آنزیم‌های گروه متیل ترانسفرانز، با دریافت یک گروه متیل، مجدداً به اسید آمینه ضروری متیونین تبدیل می‌شود. منبع گروه متیل، اسید فولیک و کولین موجود در رژیم غذایی است و حضور ویتامین ب - ۱۲ به‌عنوان یک کوفاکتور، ضروری می‌باشد. این مسیر در جهت تولید مقادیر بهینه SAM عمل می‌کند.

ب - مسیر Trans-sulfuration که در صورت افزایش هموسیستئین، این ماده توسط آنزیم سیستاتیونین بتا سنتاز (CBS) به سیستاتیونین و

سپس به سیستئین تبدیل می‌شود. سیستئین اضافی تجزیه گردیده و به‌صورت سولفوراز ادرار دفع می‌شود. تعادل ظریف بین دو مسیر مذکور توسط اثرات فیدبک SAM و همچنین تمایل متفاوت آنزیم‌های متابولیزه‌کننده، نسبت به هموسیستئین حفظ می‌شود. غلظت مناسب کوفاکتورها و سلامت آنزیم‌ها برای حفظ سطوح طبیعی هموسیستئین ضروری است. مازاد هموسیستئین تولید شده توسط این چرخه سلولی با انتشار ساده از آن خارج گردیده و به‌صورت «سطح سرمی تام هموسیستئین» (t-Hcy) قابل اندازه‌گیری است.

### تشخیص

هموسیستئین در سرم به‌صورت ۸۰ - ۷۰ درصد متصل به پروتئین و به‌صورت عمده آلبومین، ۳۰ - ۲۰ درصد به شکل دimer و کمتر از یک درصد به شکل آزاد موجود است. روش استاندارد تعیین سطح سرمی تام هموسیستئین، انجام HPLC می‌باشد. حساسیت قابل تعیین در این روش برابر ۵/۰ میکرومول در لیتر است. سطح طبیعی هموسیستئین بدن بین ۱۵ - ۵ میکرومول در لیتر است (۱، ۲، ۳). روش‌های ایمونواسی نیز استاندارد شده‌اند و می‌توانند با سهولت بیشتری سطح هموسیستئین را اندازه‌گیری کنند.

### علل افزایش سطح هموسیستئین

#### ۱ - افزایش شدید هموسیستئین سرمی

در موارد بسیار نادری (۱ نفر به ازای هر ۲۰۰,۰۰۰ نفر)، نقص ژنتیکی در یکی از آنزیم‌های اصلی مسؤل متابولیسم

هموسیستئین، ( $C\beta S$ , MTHFR, Methionine S.) سبب افزایش شدید در سطح سرمی هموسیستئین به بیش از ۱۰۰ میکرومول در لیتر می‌شود. این بیماری که هموسیستینوری (Homocystinuria) خوانده می‌شود با علایم عقب ماندگی ذهنی و انواع نقایص اسکلتی توأم بوده و

بیماران مبتلا اغلب تا دهه سوم زندگی در اثر حوادث ترومبو آمبولی خواهند مرد (۴).

۲- افزایش خفیف تا متوسط هموسیستئین سطوح بین ۱۰۰-۱۵ میکرومول در لیتر در حداقل ۵ درصد از کل جمعیت وجود دارد (۱) و عوامل متعددی در ایجاد آن دخیل است:

جدول ۱- عوامل افزاینده هموسیستئین

	سن بالا
	جنس مرد
	یانسگی
نقص آنزیم سیستاتیونین بتاستناز ( $C\beta S$ ) نقص آنزیم متیلن تتراهدیدروفولات ردوکتاز (MTHFR) نقص آنزیم متیونین سنتاز (Methionine Synthase)	اختلالات ژنی در متابولیسم هموسیستئین
کمبود فولات کمبود ویتامین ب-۱۲ کمبود ویتامین ب-۶	کمبود کوفاکتورها به دلیل تغذیه نامناسب
سوء جذب کم خونی وخیم (pernicious anemia) گاستریت آتروفیک اختلالات عملکرد کلیه کاهش عملکرد تیروئید بدخیمی‌ها (پستان، تخمدان، لوزالمعده) پسوریازیس شدید	بیماری‌ها
داروهایی که با فولات تداخل می‌کنند: متوترکسات، سولفاسالازین، تری متوپریم، فنی توئین، کاربامازپین، کلستیرامین و کلستپول داروهایی که با ویتامین ب-۱۲ تداخل می‌کنند: نیتروس اکساید، متفورمین، کلستیرامین و کلستپول داروهایی که با ویتامین ب-۶ تداخل می‌کنند: ایزونیاژید، نیاسین، تفوفیلین، داروهای خوراکی ضدبارداری حاوی استروژن سایر داروها: آندروژن‌ها، لوودوپا، سیکلوسپورین	داروها
استعمال دخانیات، مصرف الکل و مصرف مقادیر زیاد قهوه	شیوه زندگی

الف - نقایص ژنتیکی ناخالص آنزیم CβS یا ایجاد جهش‌های نقطه‌ای در ژن مولد MTHFR (۵).

ب - دریافت ناکافی کوفاکتورهای مورد نیاز: ضروری‌ترین کوفاکتور در متابولیسم طبیعی هموسیستئین اسید فولیک است که در گیاهان برگ سبز، میوه‌ها و غلات، به وفور موجود است. به نظر می‌رسد کمبود ویتامین‌های ب-۱۲ و ب-۶ دارای شیوع کمتری در ایجاد افزایش هموسیستئین سرمی است (۵).

ج - بیماری‌ها: نارسایی کلیوی حتی در مراحل اولیه می‌تواند سبب افزایش هموسیستئین شود (۶، ۱). به نظر می‌رسد، کلیه‌ها مرکز عمده متابولیسم هموسیستئین باشند (۶). این مطلب ممکن است شیوع بیشتر بیماری‌های قلبی - عروقی را در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی توجیه کند (۶، ۲، ۱). هیپوتیروییدی، لوپوس اریتماتوی سیستمیک و بعضی از بدخیمی‌ها از عوامل دیگر مرتبط با افزایش هموسیستئین هستند (۱).

د - داروها: بسیاری از داروها، مثل داروهای ضد فولات (متوترکسات، کاربامازپین، تری‌متوپریم و ...)، آنتاگونیست‌های ویتامین ب-۶ (تئوفیلین، ایزونیاژید، داروهای ضد بارداری خوراکی حاوی استروژن، نیاسین)، مشتقات اسید فیبریک، رزین‌های متصل شونده به کلسترول، لوودوپا و ... (با مکانیسم‌های کمابیش نامعلوم) سبب افزایش هموسیستئین می‌گردند (۱).

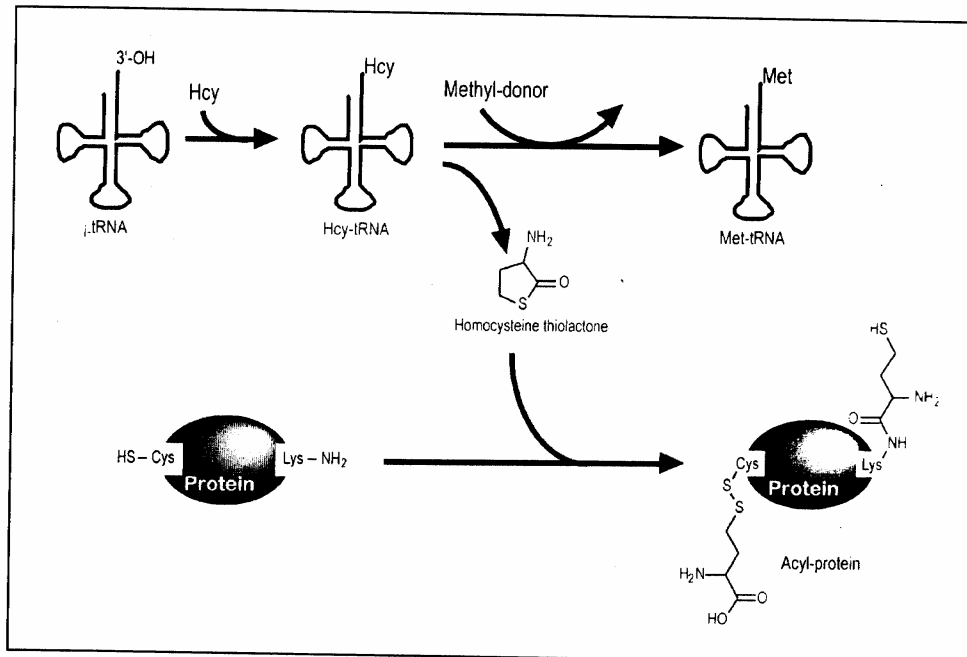
### مکانیسم‌های بروز آسیب‌های ناشی از هموسیستئین

۱- اس - آدنوزیل هموسیستئین (SAH)، ترکیب حد واسط قبل از تولید هموسیستئین است.

واکنش تبدیل SAH به هموسیستئین در حضور غلظت‌های افزایش یافته هموسیستئین و آدنوزین، کاملاً برگشت‌پذیر بوده و مقادیر بسیار زیادی SAH تولید خواهد کرد. SAH به دلیل شباهت با SAM یک مهارکننده پرقدرت واکنش‌های ترانس میتیلاسیون است. اختلال در میتیلاسیون (Hypo - methylation) به دلیل نقص در ساخت بسیاری ترکیبات ضروری بدن در بسیاری از بافت‌ها مثل گلبول‌های قرمز خون و اندوتلیوم عروقی، آسیب‌های بافتی شناخته شده‌ای را ایجاد می‌کند (۶).

۲- هموسیستئین با tRNA آغازگر ترکیب می‌شود و پس از دریافت یک گروه متیل، به متیونین - tRNA (Met-tRNA) تبدیل می‌شود که یک بخش ضروری ترکیب آغازین برای پروتئین سازی در انسان است (تشابه با پروکاریوت‌ها). اختلال در میتیلاسیون باعث اختلال در این روند و در نتیجه، ایجاد یک ترکیب واسط قوی، بسیار سمی و پراثری از هموسیستئین به نام هموسیستئین تیولاکتون می‌شود. این ترکیب باعث واکنش هموسیستئین (Homocysteinyltion) و زوال عملکرد انواع مختلفی از پروتئین‌ها مثل آنزیم‌های ضروری در متابولیسم سلولی می‌گردد و در نهایت، تعادل سلولی (Homeostasis) را بر هم خواهد زد، به‌عنوان مثال باعث افزایش انعقادپذیری و کاهش خاصیت ضدانعقادی اندوتلیوم می‌شود (۶).

۳- هموسیستئین، هم با مهار تجزیه پراکسید هیدروژن و هم با تحریک مستقیم تولید رادیکال‌های اکسیژن، باعث افزایش غلظت آن و در نتیجه، تسریع تشکیل پلاک آترومی در لایه زیر اندوتلیوم می‌گردد (۶).



### ارتباط هموسیستئین و آترواسکلروز

تقریباً تمامی مطالعات اپیدمیولوژیک مقطعی و گذشته‌نگر و بیشتر مطالعات آینده‌نگر، ارتباط واضحی بین افزایش هموسیستئین سرمی و افزایش خطر نسبی ابتلا به بیماری‌های قلبی - عروقی نشان داده‌اند (۷، ۲). بعضی مطالعات آینده‌نگر نتوانسته‌اند چنین ارتباطی را نشان دهند (۶). با این وجود، به دلیل ارتباط مکانیسمی واضح بین سمیت ناشی از افزایش هموسیستئین و آترواسکلروز، تقریباً تمامی صاحب‌نظران، آن را به‌عنوان یک عامل خطرزای مستقل پذیرفته‌اند. چندین کارآزمایی بالینی گسترده و استاندارد در دست انجام است که به‌طور قطع به تمامی تردیدهای موجود در ارتباط سببی افزایش

خلاصه مشاهدات انجام شده در مورد

اثرات عروقی هموسیستئین عبارتند از:

- ۱- اختلال در فرآیندهای ضد انعقادی و ایجاد لخته در عروق (۶)
- ۲- ایجاد آسیب در سلول‌های اندوتلیوم عروقی (۶)
- ۳- تسریع در اکسید شدن LDL (۵)
- ۴- افزایش تولید ماتریکس بین سلولی در زیر اندوتلیوم (۵)
- ۵- تسریع در ایجاد سلول‌های کفی شکل (Foam cells) (۶)
- ۶- هیپرتروفی لایه میانی عروق (Media) (۶)
- ۷- آترونی لایه الاستیک داخلی (۶)
- ۸- اختلال در انعطاف پذیری عروق (۶)
- ۹- پراکسیداسیون لیپیدها (۵)

هموسیستئین سرمی با آترواسکلروز، لزوم و نحوه غربالگری، درمان و پیگیری آن پاسخ خواهد داد (۱). دیدگاه فعلی بر لزوم غربالگری و درمان بیماران پرخطر از نظر ابتلا به افزایش هموسیستئین سرمی - مثل بیماران خاص، دریافت کنندگان داروهای خاص و مبتلایان به آترواسکلروز با پیشرفت سریع یا بدون عوامل خطرزای دیگر - تاکید دارد.

### هموسیستئین و سایر بیماری‌ها

ارتباط واضحی بین افزایش هموسیستئین سرمی و افزایش بروز اختلالات زایمانی مثل سقط، افزایش بروز نواقص لوله عصبی مثل اسپینا بیفیدا، بیماری آلزایمر و همچنین افزایش احتمال دست اندازی تومورها (Metastasis) نشان داده‌اند (۶).

### درمان

یکی از علل اقبال وسیع محققان به بررسی همه جانبه افزایش هموسیستئین سرمی، درمان

بسیار ساده و کم هزینه آن است. اسید فولیک به میزان حداقل ۴ درصد میلی‌گرم در روز بدون توجه به عامل زمینه ساز، باعث کاهش قابل توجه سطح هموسیستئین سرمی می‌شود. افزودن ویتامین ب-۱۲ (۲۵۰ میکروگرم در روز) و ویتامین ب-۶ (۲۵ میلی‌گرم در روز) در بسیاری از موارد سبب تقویت آثار اسیدفولیک می‌شود (۴، ۲، ۱). این که آیا کاهش سطح هموسیستئین سرمی سبب کاهش قابل ملاحظه‌ای در پیشرفت آترواسکلروز می‌شود یا نه با مطالعات اشاره شده به اثبات خواهد رسید (۱).

### پی‌گیری

بیماران با تعیین منظم سطح سرمی هموسیستئین و اسید فولیک و بررسی وضعیت پیشرفت آترواسکلروز (اولتراسونوگرافی، آنژیوگرافی و ...) پی‌گیری می‌شوند. درمان بیماران مقاوم، با دوزهای بالاتری از ویتامین‌های مذکور قابل حصول است (۱).

### منابع

1. Hankey GJ. Homocysteine and vascular disease. *Lancet*. 1999; 354: 407-413.
2. Malinow MR. Homocysteine, diet and cardiovascular diseases. *Circulation*. 2002; 99: 178-182.
3. Durand P. Impaired homocysteine and atherothrombotic disease. *Lab Investig*. 2001; 81: 645-672.
4. Nehler MR. Homocysteinemia as a risk factor for atherosclerosis: a review. *Cardiovas Pathol*. 1997; 46: 1-9.
5. Doshi SN. Homocysteine and endothelial function. *Cardiovascular Res*. 1999; 42: 578-582.
6. Medina MA. Role of homocysteine in cell metabolism. *Eur J Biochem*. 2001; 268: 3871-3882.
7. Cleophas TJ. Homocysteine, a risk factor for coronary artery disease or not? a meta-analysis. *Am J Cardiol*. 2000; 86: 1005-1009.

