

# هوموسیستئین و بیماری‌های عروقی

دکتر عباس پوستی، دکتر حامد سفارودی  
گروه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران

## خلاصه

بیشتر از ۲۰ سال است که معلوم شده است افزایش خفیف در سطح سرمی هوموسیستئین تام سرم (tHcy) با افزایش خطر حوادث عروقی آتروترومیوتیک همراه می‌باشد اما اخیراً شواهدی به دست آمده است که پیشنهاد می‌کند عواملی ممکن است در ایجاد آن دخیل باشند. این ارتباط جدا از سایر عوامل بوده و وابسته به دوز است و از نظر بیولوژیک هم مورد قبول قرار گرفته و بسیاری از مطالعات انجام شده هم آن را تایید می‌کنند. در آزمون‌های بالینی اتفاقی، کاهش میزان tHcy با نقصان مشخص بیماری‌های عروقی آتروترومیوتیک همراه بوده است. هر چند تایید این مطلب نیاز به بازنگری مطالعات قابل مقایسه‌ای دارد.

به علاوه روش‌های اندازه‌گیری tHcy باید استاندارد شوند، که در این صورت این یافته‌ها می‌توانند شاخص مفید دیگری برای تشخیص بیماری‌های عروقی باشند. در رابطه با بیماران که در معرض خطر بیماری‌های عروقی آتروترومیوتیک قرار دارند، درمان با مولتی‌ویتامین یک روش جدید خواهد بود و غنی‌سازی مواد غذایی با اسید فولیک در رأس برنامه‌های بهداشت عمومی قرار خواهد گرفت (۱).



## مقدمه

حدود ۲٪ از تمامی حملات بیماری‌های عروقی آترواسکلروتیک در کشورهای پیشرفته در ارتباط با عوامل مشخص ژنتیکی و محیطی هستند. افزایش سطح سرمی هوموسیستئین (هایپرهوموسیستمی) می‌تواند به عنوان یک عامل خطر در بیماری‌های عروقی مطرح باشد. اگر چه از ارتباط هایپرهوموسیستمی و هوموسیستئوری و افزایش خطر بیماری‌های آترواسکلروز عروقی حدود ۳۰ سال سبزی شده است، اخیراً شواهد کافی مبنی بر مستقل و وابسته به دوز بودن این ارتباط به دست آمده است (۱).

## هوموسیستئین در خون

هوموسیستئین یک آمینو اسید سولفوریل دار بوده که از دمتیلاسیون متابولیک متیونین که در پروتئین‌های حیوانی به وفور یافت می‌شود مشتق شده است. این ماده در پلاسما به چهار شکل یافت می‌شود. حدود یک درصد آن به شکل تیول آزاد در گردش است، ۷۰-۸۰ درصد آن با پروتئین‌های پلاسما (عمدتاً آلبومین) پیوند دی‌سولفید تشکیل می‌دهد و ۲۰-۳۰ درصد باقیمانده با اتصال به یکدیگر دایمر هوموسیستئین یا در اثر اتصال با سایر تیول‌ها مثل سیستئین، دی‌سولفید مرکب سیستئین-هوموسیستئین را ایجاد می‌کنند. واژه هوموسیستئین تام پلاسما (یا سرم) به مجموع چهار نوع هوموسیستئین (tHcy) فوق اطلاق می‌شود.

## تعریف هایپرهوموسیستمی

هایپرهوموسیستمی به دنبال مصرف

متیونین، با افزایش tHcy به میزان دو انحراف معیار بالاتر از میانگین تعریف می‌شود. غلظت سرمی ناشتای ۱۵-۵ میکرومول در لیتر از tHcy به عنوان حد طبیعی در نظر گرفته می‌شود و غلظت‌های بالاتر از آن به سر حد افزایش خفیف (۳۰-۱۶)، افزایش متوسط (۱۰۰-۳۱) و شدید ( $>100$ ) میکرومول در لیتر، تقسیم می‌شود.

## متابولیسم هوموسیستئین

هوموسیستئین به کمک متیله شدن مجدد (رمتیلاسیون) و ترانس سولفوریزاسیون، متابولیزه می‌شود (۱).

## متیله شدن مجدد (رمتیلاسیون)

در شرایط کمبود مصرف پروتئین به هوموسیستئین اصولاً از طریق یکی از دو مسیر رمتیلاسیون جهت نگهداری متیونین متابولیزه می‌شود. در کبد قسمت اصلی هوموسیستئین توسط بتائین-هوموسیستئین متیل‌ترانسفراز که در آن بتائین نقش یک دهنده متیل را دارد رمتیله می‌شود. در بیشتر بافت‌ها، رمتیلاسیون توسط متیونین سنتاز به همراه متیل‌ترانسفراز فولات که به عنوان دهنده گروه متیل عمل می‌کند، کاتالیز می‌گردد.

ساخته شدن این دهنده متیل به حضور متیل‌ترانسفراز هیدروفولات (مشتق از فولات مواد غذایی) و آنزیم متیل‌ترانسفراز هیدروفولات ردوکتاز (MTHFR) بستگی دارد. ویتامین B<sub>12</sub> (کوبالامین) کوفاکتور ضروری برای آنزیم متیونین سنتاز می‌باشد (۱).

## عوامل موثر بر متابولیسم هوموسیستئین (جدول ۱)

شایع‌ترین علت ژنتیکی هایپرهوموسیستمی شدید و هوموسیستینوری کلاسیک (هوموسیستئین وری مادرزادی) کمبود هموزیگوت CBS (سیستاتیونین بتاسینتاز) است. این مورد به فراوانی یک در هر ۱۰۰۰۰۰ تولد زنده رخ می‌دهد و منجر به ۴۰ برابر افزایش در غلظت tHcy می‌شود. این اختلال به صورت یک صفت اتوزومال مغلوب انتقال می‌یابد. تظاهرات بالینی آن شامل جابجایی عدسی چشم و سایر اختلالات بینایی، عقب ماندگی ذهنی تقریباً در ۵۰ درصد موارد، تغییر شکل اسکلتی، آترواسکلروز و اختلالات عروقی (آتروترومبوتیک) زودرس می‌باشند. در بعضی از بیماران هموزیگوت درمان نشده تا قبل از سن ۳۰ سالگی یک اختلال عروقی رخ می‌دهد. در شکل هتروزیگوت آن (به نسبت یک به ۱۵۰ نفر) اغلب سطح پایه tHcy طبیعی است و خطر افزایش اختلالات عروقی در اشکال هتروزیگوت، مبهم است. حداقل ۶۰ جهش ژنی در CBS تشخیص داده شده است. نادرترین علت هایپرهوموسیستمی شدید، کمبود هموزیگوت MTHFR (متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز)، کمبود متیونین سنتاز و کاهش فعالیت متیونین سنتاز در اثر اختلالات متابولیسم ویتامین B<sub>12</sub> می‌باشند.

شایع‌ترین اختلال آنزیمی همراه با افزایش خفیف tHcy، جهش در ناحیه کد کننده ژن MTHFR می‌باشد به طوری که شکل حساس به حرارت MTHFR که حدوداً نیمی از فعالیت طبیعی خود را دارا می‌باشد، به وجود می‌آید. ۱۰-۱۲ درصد سفید پوستانی که در این نوع

## جدول ۱ - عوامل افزایش دهنده سطح هوموسیستئین پلاسما

\* اختلالات ژنتیک در متابولیسم هوموسیستئین  
سیستاتیونین بتاسینتاز (CBS)، متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز (MTHFR)  
متیونین سنتاز  
\* کمبودهای تغذیه‌ای کوفاکتورهای ویتامینی  
فولات  
ویتامین B<sub>12</sub> (کوبال آمین)  
ویتامین B<sub>6</sub> (پیریدوکسین)  
\* بیماری‌ها  
کم‌خونی بدخیم  
نارسایی کلیه و هیپوتیروییدی  
\* بدخیمی  
لوسمی حاد لنفوبلاستیک، سرطان پستان، تخمدان، پانکراس، پسروریازیس شدید  
\* داروها و سموم  
آنتاگونیست‌های فولات (متوتروکسات، فنیتوئین، کاربامازپین)، آنتاگونیست‌های پیریدوکسین (تئوفیلین، آزارابین، ضدبارداری‌های خرداکی حاوی استروژن، سیگار)  
\* سن و جنس  
افزایش سن  
جنس مذکر  
یائسگی

جهش هموزیگوت (ژنوتیپ TT) قرار دارند، با وجود جذب تقریباً کامل فولات، افزایش خفیفی (حدوداً ۵۰ درصد) در tHcy خواهند داشت (۱).

### کمبودهای تغذیه‌ای

به دلیل ارتباط معکوس tHcy با سطوح خونی فولات، ویتامین B<sub>12</sub> و به مقدار کمتری ویتامین B<sub>6</sub>، افرادی که به علت سوء تغذیه، غلظت‌های سرمی کمتری از این ویتامین‌ها را

نشان می‌دهند در معرض افزایش خطر هایپرهوموسیستئینی قرار دارند. به علاوه حدود ۳٪ موارد هایپرهوموسیستئینی به علت ناکافی بودن سطوح خونی این کوفاکتورها به وجود می‌آید (۲).

### سایر علل

اختلال کلیوی به طور شایعی منجر به هایپرهوموسیستئینی می‌شود. سطح tHcy به همان نسبت که میزان کراتینین سرم زیاد می‌شود، افزایش می‌یابد. این ازدیاد به علت اختلال ترشح ادرار که سهم بسیار اندکی در کلیرانس مستقیم هوموسیستئین دارد، نیست. بلکه به دلیل به هم خوردن متابولیسم هوموسیستئین توسط کلیه است که راه اصلی کلیرانس هوموسیستئین از پلاسما می‌باشد. سطح تام هوموسیستئین در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه به طور چشمگیری بیشتر از بیماران مبتلا به اختلالات عروقی آتروترومبوتیک است که به طور خفیفی افزایش یافته است و این مسأله می‌تواند منجر به بروز عوارض عروقی در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه گردد. سطوح پلاسمایی هوموسیستئین توسط داروها یا بیماری‌های مختلفی که با متابولیسم فولات، ویتامین B<sub>6</sub> و ویتامین B<sub>12</sub> تداخل می‌کنند، افزایش می‌یابد و در نتیجه سطح غیر طبیعی هوموسیستئین می‌تواند به عنوان یک راهنمای تشخیصی مفید واقع شود.

### شیوع هایپرهوموسیستئینی

میزان شیوع هایپرهوموسیستئینی در

جمعیت‌های عادی ۵ درصد و در بین بیماران با بیماری‌های عروقی آترواسکلروتیک علامتی ۱۳-۴۷ درصد تخمین زده می‌شود. این احتمالات بر اساس توزیع ۹۰ تا ۹۵ درصدی tHcy در جمعیت‌های معمولی می‌باشد. این ارقام ارتباط هایپرهوموسیستئینی را به صورت بالا رفتن غلظت tHcy با افزایش خطر بیماری عروقی آترواسکلروتیک بیشتر تایید می‌نماید. متأسفانه هیچ حد مشخصی از tHcy با افزایش ناگهانی اختلالات عروقی وجود ندارد. در حقیقت به نظر می‌رسد ارتباط بین tHcy و این خطر، یک رابطه خطی (یا خطی-لگاریتمی) است و شبیه ارتباط بین افزایش فشارخون و کلسترول با بیماری‌های عروقی می‌باشد. به علت عدم اعتبار کامل روش‌های اندازه‌گیری tHcy، تخمین‌های فوق در رابطه با شیوع هایپرهوموسیستئینی ممکن است دچار اختلال گردد.

### هوموسیستئین و بیماری‌های عروقی آتروترومبوتیک

در سال ۱۹۶۹ بین حوادث عروقی آتروترومبوتیک و افزایش tHcy در بیماران مبتلا به هوموسیستینوری رابطه‌ای پیدا کردند اما تا سال ۱۹۷۶ که در یک مطالعه کنترل شده این ارتباط بین افزایش خفیف tHcy و بیماری آترواسکلروز مشخص شده تایید نشده بود. از آن زمان به بعد ارتباط احتمالی بین tHcy و بیماری عروقی آتروترومبوتیک، در بیش از ۱۲۰۰۰ بیمار و در بیش از ۱۰۰ مطالعه مقطعی مورد ارزیابی قرار گرفته است. بازنگری اصولی یافته‌ها از این مطالعات توصیفی به دلیل تنوع روش‌های مطالعه، نوع وعده بیماران و موارد

مشاهده و تنوع در روش‌های اندازه‌گیری tHcy مشکل شده است. همین‌طور تعیین میزان هایپرهوموسیستئمی، تعیین و اندازه‌گیری سایر عوامل خطر بیماری‌های عروقی و عوامل مخدوش‌کننده دیگر، روش‌های پیگیری بیماران، انواع و تعیین عوارض حوادث عروقی و تحلیل‌های آماری می‌توانند در جمع‌بندی اطلاعات حاصل از مطالعات مختلف، اختلال ایجاد کنند (۱).

### مطالعات آینده‌نگر

معتبرترین مدارک و شواهد اپیدمیولوژی برای یک ارتباط بین هایپرهوموسیستئمی و خطر بیماری‌های عروقی از مطالعات مشاهده‌ای گذشته‌نگر حاصل می‌شود. ارتباط شدیدی بین افزایش tHcy و مرگ و میر افرادی که در آنژیوگرافی آنها وجود بیماری‌های عروقی کرونر قلب ثابت شده، وجود دارد.

اگرچه سایر مطالعات آینده‌نگر مثل مطالعات پزشکان مراکز بهداشت، ارتباط قابل توجهی بین هایپرهوموسیستئمی و انفارکتوس میوکارد و یا حمله ناگهانی را گزارش نکرده‌اند (۱).

### مطالعات گذشته‌نگر

طرح‌های مقطعی و گذشته‌نگر از لحاظ روش انجام کار نسبت به طرح‌های گروهی مشکلات کمتر داشته است اما بیشتر این مطالعات از ارتباط بین بیماری‌های عروقی و tHcy به شدت حمایت می‌کنند.

افزایش سطح tHcy (این افزایش ۹۰ تا ۹۵ درصد بالای کنترل تعریف می‌شود) با افزایش

خطر بیماری‌های کشنده یا غیر کشنده آترواسکلروتیک در عروق کرونر، عروق مغزی و عروق محیطی همراه است. اهمیت افزایش هوموسیستئین به عنوان یک عامل خطر مانند عوامل خطر دیگر مثل افزایش کلسترول خون و سیگار کشیدن است و تخمین زده می‌شود که ۱۰ درصد بیماری‌های عروق کرونری در جوامع عادی به هوموسیستئین نسبت داده می‌شود. این مطالعات نشان می‌دهند که یک ارتباط خطی بین سطوح هوموسیستئین و بیماری‌های عروقی وجود دارد به طوری که افزایش tHcy می‌تواند خطر ابتلا به بیماری‌های عروقی را به میزان قابل ملاحظه‌ای افزایش دهد و این مقدار از لحاظ اهمیت مشابه افزایش غلظت کلسترول در پلاسما است.

مطالعات فوق نشان می‌دهند که tHcy یک عامل خطر مستقل برای بیماری آترواسکلروز بوده و ۵ میکرومول بر لیتر افزایش در سطوح ناشتای tHcy، خطر نسبی بیماری‌های آترواسکلروتیک عروق را در مردان به میزان ۱/۳۵ (۱/۶ - ۱/۱) و در خانم‌ها ۱/۴۲ (۲/۵۵ - ۰/۹۹) افزایش می‌دهد (۳).

### هوموسیستئین و گسترش بیماری آترواسکلروتیک عروق

مطالعات مورد شاهده‌ی و مقطعی منتشر شده، ارتباط مشخصی را بین tHcy و گسترش آناتومیک بیماری‌های عروق کاروتید، کرونری، آئورتی و محیطی نشان می‌دهند.

هوموسیستئین و ترومبوز و ریدی بیشتر مطالعات، ارتباط مثبتی را بین افزایش

tHcy و خطر شروع و عود ترومبوزهای عروقی نشان می‌دهند. این بررسی‌ها در بیماران با افزایش سطح ناشتای هموسیستئین تایید می‌شوند. اگر چه ارتباطی بین tHcy و خطر ترومبوز وریدی در مطالعات گذشته نگر بیماران مبتلا به لوپوس اریتماتوز به دست نیامده است (۱).

### تفسیر مطالعات

حجم زیادی از شواهد اپیدمیولوژیک ارتباط افزایش خطر بیماری‌های آترومبوتیک را با افزایش tHcy نشان می‌دهند اما به علت اختلاف در الگوی مطالعات و بررسی‌های آماری، حتی در مواردی که این ارتباط به خوبی به اثبات رسیده، نتایج حاصل یکسان نیستند یعنی تطابق کامل وجود ندارد. مروری در مطالعاتی که از متدها و نتایج یکسانی برخوردارند می‌توانند ارزیابی صحیح‌تری در ارتباط با خطر بیماری عروقی و tHcy داشته باشند. ارتباط بین افزایش tHcy و بیماری‌های عروقی مستقل از سایر عواملی (سن، جنس، سیگار کشیدن، کاهش فعالیت حرکتی، فشارخون و کلسترول) است که می‌تواند موجب افزایش سطح tHcy شود.

به علاوه، در افرادی که دارای یکی از سه نقص اتوزومال موروثی، متابولیسم هموسیستئین و هموزیگوت هستند (کمبود CBS، کمبود MTHFR و نقص‌های متابولیک کوبال آمین که فعالیت متیونین سینتاز را تخریب می‌کنند) غلظت‌های tHcy ۱۰۰-۵۰ برای بیشتر از افراد طبیعی بوده و در معرض خطر بیماری‌های آترواسکلروتیک عروقی زودرس قرار دارند.

این مسأله پیشنهاد می‌کند فقط تغییر بیوشیمیایی در نتیجه اختلالات متابولیک است که (مثل افزایش tHcy در گردش خون و یا غلظت‌های بالای متابولیت هموسیستئین) عامل به وجود آورنده بیماری آترومبوتیک عروقی هستند، اگر چه نتایج حاصل از مطالعاتی که هموسیستئین را به عنوان یک عامل مستقل جهت ایجاد بیماری‌های آترومبوتیک در نظر می‌گیرند باید با یافته‌های مختلف از مطالعات گذشته نگر که نمی‌تواند ارتباط مشخصی بین نشانگرهای ژنتیکی افزایش tHcy و بیماری‌های عروقی ارتباطی برقرار کند، مقایسه شوند. به علاوه، بیشتر یافته‌های مربوط به مطالعات گذشته نگر ممکن است منعکس کننده نتایج مطابقت سطوح اندازه‌گیری شده هموسیستئین بعد از آسیب عروقی باشد.

در خاتمه احتمال دارد tHcy به عنوان یک نشانگر برای سایر عوامل به وجود آورنده بیماری مثل وضعیت فولات یا عوامل ناشناخته دیگر باشد که می‌توانند باعث بروز بیماری‌های عروقی کرونر در افرادی شوند که به دلایل مختلف جذب B<sub>6</sub> و فولات در آنها کم شده است (۱).

### رابطه پدیده‌های بیولوژیک با یافته‌های اپیدمیولوژیک

مکانیسمی که توسط آن هموسیستئین ممکن است باعث آسیب عروقی شود، مشخص نیست. شواهد تجربی نشان می‌دهند که هموسیستئین به توسط تسهیل آسیب اکسیداتیو شریانی، آسیب ماتریکس و

افزایش پرولیفراسیون عضلات صاف باعث آتروژنز می‌شود. هوموسیستئین با ایجاد آسیب اکسیداتیو آندوتلیوم ممکن است باعث ایجاد بیماری‌های ترومبوآمبولیک و تغییر خواص انعقادی خون و اختلال در تنظیم آندوتلیوم وابسته به سیستم وازوموتور شود.

با توجه به این که بیشتر مطالعات *in vitro* و اختیاری در غلظت‌هایی از هوموسیستئین که حداقل ۱۰ برابر بیشتر از مقداری که در بیماران هایپرهوموسیستئمی متوسط دیده می‌شود، انجام گرفته است، تفسیر نتایج باید با احتیاط صورت پذیرد. اثر پروترومبیک و یا آتروژنیک هوموسیستئین هنوز به طور دقیق ثابت نشده است (۱).

#### درمان‌هایی که غلظت هوموسیستئین پلاسما را کاهش می‌دهند

درست است که درمان اختصاصی افزایش هوموسیستئین خون با توجه به عامل ایجاد کننده آن بهترین روش درمانی است ولی بیشتر از ۹۰ درصد بیماران، بدون توجه به عوامل زمینه‌ای به درمان با مولتی ویتامین به مدت ۶-۲ هفته جواب می‌دهند (۱).

اسید فولیک صنایع ترکیب شیمیایی پایدار به حرارت بوده که فراهمی زیستی آن دو برابر بیشتر از فولاتی است که به طور طبیعی در غذا یافت می‌شود. منابع اصلی فولات در غذا، غلات غنی شده، نان غنی شده و میوه‌ها و سبزیجات هستند (۲). درمان با اسید فولیک به تنهایی یا همراه ویتامین B<sub>6</sub> و ویتامین B<sub>12</sub> حتی در افرادی که دچار کمبود ویتامین نیستند هم

سطح tHcy را کاهش می‌دهد (۱). اگر چه بعضی از مدارک نشان می‌دهند که اثر غلات غنی شده در کاهش هوموسیستئین ناشی از افزودن فولات بوده و ویتامین‌های مکمل نقشی ندارد (۲). اسید فولیک موثرترین تک درمانی برای هایپرهوموسیستئمی است. بیماران با کلیه نارسا احتیاج به مقادیر بیشتری اسید فولیک دارند (۲) حداقل دوز روزانه و موثر اسید فولیک که بیشترین تاثیر را در کاهش هوموسیستئین دارد ۴۰۰ میکروگرم است. دوزهای بالاتر تاثیر بیشتری ندارند (مگر در اختلالات کلیوی) اما دوزهای زیر ۴۰۰ میکروگرم هم کارآیی لازم را ندارند (۲).

با توجه به آن که پاسخ به درمان یکسان و بر اساس فاکتورهایی مثل ژنوتیپ آنزیم‌های متابولیزه کننده هوموسیستئین، کیفیت ویتامین و نیازهای تغذیه‌ای است، دوزهای مولتی ویتامین مورد نیاز جهت درمان هایپرهوموسیستئمی ممکن است بر اساس نیازهای فردی بیمار تعیین شوند (۱).

یکی از خطرات درمان فولیک اسید پیشرفت آسیب‌های عصبی (دژنراسیون تحت حاد طناب نخاعی) در افراد مبتلا به کمبود ویتامین B<sub>12</sub> است. چون درمان با اسید فولیک می‌تواند تظاهرات هماتولوژیک ناشی از کمبود B<sub>12</sub> را بپوشاند. با تجویز ویتامین B<sub>12</sub> قبل از درمان با فولیک اسید یا درمان با مکمل‌هایی که حاوی فولیک اسید و B<sub>12</sub> هستند می‌توان این مشکل را برطرف نمود (۲).

با توجه به این که جذب روزانه ویتامین B<sub>12</sub> حدود ۲ میکروگرم است که فقط ۲-۱ درصد از طریق انتشار ساده جذب می‌شود، حداقل ۴۰۰



میکروگرم در روز ویتامین B<sub>12</sub> به عنوان مکمل توصیه می‌شود (۲).

ویتامین B<sub>6</sub> می‌تواند با دوزهای ۴۰۰ میلی‌گرم در روز به مدت چندین ماه باعث نوروپاتی حسی - محیطی شود. اگر چه جهت درمان هموسیستئمی فقط ۵۰-۱۰ میلی‌گرم در روز تجویز می‌شود (۲).

در بیماران مبتلا به هایپرهوموسیستئمی ناشی از کمبود CBS درمان‌های موثر می‌تواند خطر بیماری‌های قلبی - عروقی را در درازمدت کاهش دهند (۱).

ترکیب ۲/۵ میلی‌گرم اسید فولیک، ۲۵ میلی‌گرم ویتامین B<sub>6</sub> و ۲۵۰ میکروگرم ویتامین B<sub>12</sub> می‌تواند از پیشرفت آترواسکلروز در افراد مبتلا به هایپرهوموسیستئمی متوسط جلوگیری کند (۱).

به دلیل این که کمبود فولات در خانم‌های باردار می‌تواند خطر ایجاد نقص در لوله‌های عصبی جنین را افزایش دهد مصرف ۴۰۰ میکروگرم اسید فولیک برای آنان توصیه می‌شود (۲).

از اول ژوئن سال ۱۹۹۸ سازمان FDA تصمیم به غنی‌سازی حبوبات با اسید فولیک گرفت. به طوری که به طور متوسط با مصرف این حبوبات خانم‌ها بتوانند ۱۰۰ میکروگرم اسید فولیک در روز دریافت کنند. توصیه جهت مصرف مکمل‌های اسید فولیک در بین افراد جامعه و غنی‌سازی حبوبات با فولات می‌تواند روی آزمایشات تاثیر گذارد. از طرفی برنامه‌های غنی‌سازی جهت کاهش سطوح هموسیستئین در گروه‌های کنترل می‌توانند موجب گرایش مطالعات در جهت باطل‌سازی فرضیه‌ها شود.

اگر چه دوزهای روزانه اسید فولیک مورد نیاز برای کاهش حداکثر در سطوح tHcy چهار برابر بیشتر از مقدار اسید فولیکی است (۱۰۰ میکروگرم در روز) که در نتیجه غنی‌سازی حبوبات به دست می‌آید (۲).

اخیراً ثابت شده است که غلات غنی شده فقط ۱۲۷ میکروگرم از نیاز روزانه اسید فولیک را برآورده می‌کنند و این مقدار باعث ۳۰ درصد افزایش در سطوح پلاسمایی فولات و فقط ۳/۷ درصد کاهش در tHcy ایجاد می‌کند. در مقابل غلاتی که ۴۰۰ میکروگرم فولات به طور روزانه به فرد می‌رسانند می‌توانند به طور میانگین ۱۱ درصد کاهش در tHcy به وجود آورند و این مسأله پیشنهاد می‌کند که غنی‌سازی غلات باید در سطوحی بالاتر از مقدار توصیه شده صورت پذیرد (۱).

#### منابع:

1. Hankey GJ and Elkelboom JW; Homocysteine and vascular disease. Lancet. 1999; 354: 407-412.
2. Malinow MR, Duell PB, Hess DL, Anderson PH, Kruger WD, Phillipson BE, et al. Reduction of plasma homocys (E) ine Level by breakfast cereal fortified with folic acid in patients with coronary heart disease. New Engl J Med. 1998; 338: 1009-1015.
3. Graham IM, Daly LE, Refrum HM, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concert action Project. J Am Med Assoc. 1997; 277: 1775-1781.

