

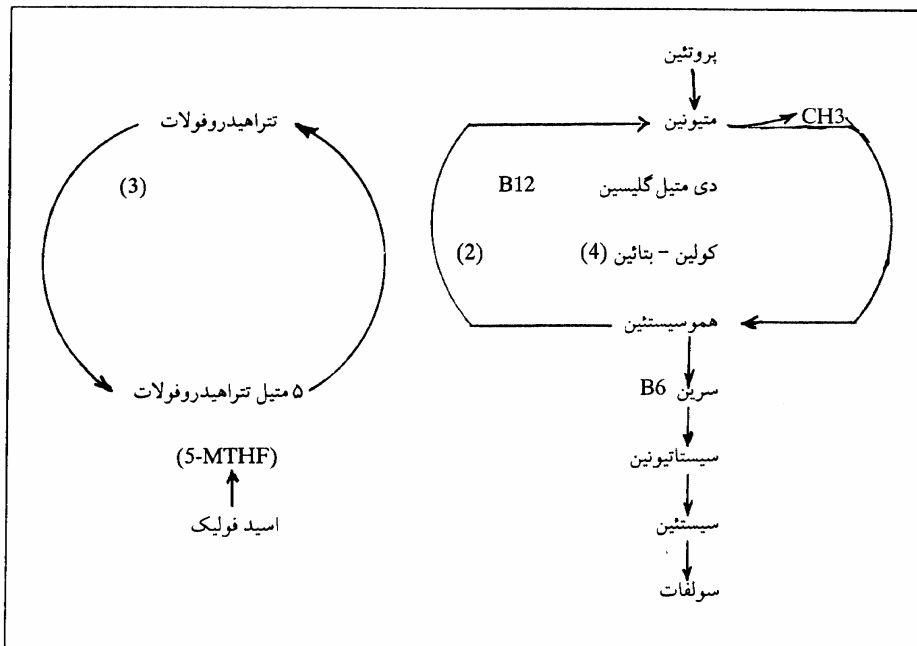
هموسیستئین

و اثرات ناشی از افزایش غلظت خونی آن

دکتر صدیقه عسگری - دکتر غلامعلی نادری
مرکز تحقیقات قلب و عروق اصفهان
علی سجادیان موسوی - سامان خیام باشی
دانشجوی پزشکی - دانشگاه آزاد اسلامی - واحد نجف آباد

هموسیستئین یک اسید آمینه گوگرددار است که توسط دمتیله شدن متیونین رژیم غذایی به وجود می‌آید. حاصل ترکیب این اسید آمینه با سرین، سیستاتیونین (Cystathionine) می‌باشد (۱). واکنش فوق توسط $C\beta S$ (Cystathionine Beta Synthase) کنترل می‌شود، ویتامین B₆ (پیریدوکسین) کوفاکتوری برای این آنزیم است که در نهایت سیستاتیونین به سیستئین تبدیل می‌شود.

اگر هموسیستئین متابولیزه نشود، ممکن است دوباره متیله شده و به متیونین تبدیل شود. برای انجام واکنش فوق (5 - methyltetra hydrofolate = 5 - MTHF) و یا بتائین به عنوان دهنده متیل و ویتامین B₁₂ به عنوان کوفاکتوری برای آنزیم هموسیستئین متیل ترانسفراز لازم می‌باشد (۲) (نمودار ۱).



1 - Cystathionine β - Synthase

2 - Methionine Synthase

3 - Methylene tetra hydrofolate Reductase

4 - Betaine homocysteine methyltransferase

(THF = Tetra hydrofolate)

($100 \mu\text{mol/l}$ - 31) و شدید (بیش از $100 \mu\text{mol/l}$)
بررسی می‌شود (۳).

افزایش شدید غلظت هموسیستئین در خون در آغاز هموسیستئینوریا نامیده شد (در ابتدای تشخیص این بیماری افزایش غلظت هموسیستئین در ادرار مطرح بود. بنابراین به غلط این بیماری هموسیستئینوریا نامیده شد) که در اغلب موارد بر اثر کاهش آنزیم CBS ایجاد می‌شود. کاهش آنزیم MTHFR ممکن است در این امر دخیل باشد (۴).
به طور کلی عوامل افزایش دهنده

افزایش میزان غلظت هموسیستئین در خون

در حالت طبیعی غلظت هموسیستئین پلاسما در $4-10 \mu\text{mol/l}$ می‌باشد (۱). هنگامی که تعادل بین تولید و مصرف هموسیستئین مختل شود، این اسید آمینه و مشتقات آن در سلول‌ها و آب میان بافتی تجمع می‌یابند و در اثر افزایش مقادیر آن در پلاسما هایپرهموسیستئینمیا (Hyperhomocysteinemia) ایجاد می‌شود.
این حالت بر اساس غلظت هموسیستئین در 2 سطح خفیف ($16-30 \mu\text{mol/l}$)، متوسط

هموسیستئین خون ارثی یا اکتسابی می‌باشند:

- عوامل ارثی شامل جنس (بیشتر در مردها) و میزان کارایی آنزیم‌های مربوط به متابولیسم هموسیستئین می‌باشد.
- عوامل اکتسابی شامل مواردی چون سن، میزان دریافت ویتامین B₁₂ یا فولات و میزان عملکرد کلیوی است (۵).

هموسیستئین یک اسید آمینه ترومبوژنیک و اسکولوتوکسیک است که با بیماری‌های انسدادی عروقی زودرس ارتباط دارد.

هم چنین یک رابطه مستقیم بین غلظت هموسیستئین و کراتینین و سن وجود دارد (۶).

در یک مطالعه کوهورت نشان داده شده است که اسید فولیک، ویتامین B₁₂ و ویتامین B₆ عوامل تعیین کننده مهمی برای غلظت هموسیستئین پلاسما در افراد سالم هستند (۷). چرا که ویتامین‌های B₆ خوراکی، B₁₂، فولات رژیم غذایی و مشابهات آنها یعنی پیریدوکسین هیدروکلراید، سیانوکوبالامین و اسید فولیک به عنوان پیش سازهایی برای کوفاکتورهای متابولیسم هموسیستئین عمل می‌کنند (۵). افزایش مقادیر هموسیستئین توتال و متیل مالونیک اسید در تشخیص کمبود ویتامین B₁₂ بسیار حساس و اختصاصی هستند و می‌توانند در تشخیص افتراقی کمبود ویتامین B₁₂ از کمبود فولات کمک کننده باشند (۸). یکی از عواملی که در زمینه غلظت‌های بالای هموسیستئین خون مطرح شده است،

فاکتورهای ژنتیکی می‌باشد (۷ و ۹). طی تحقیقات انجام شده جهش‌های ژنی در آنزیم‌های MTHFR و CBS منجر به اختلال در عملکرد آنها شده و این امر باعث افزایش غلظت هموسیستئین خون می‌شود (۲).

تشخیص هایپر هموسیستئینمیا

در افراد سالم غلظت هموسیستئین توتال بین ۱۰-۴۰ (μmol/l) است (۱) و هموسیستئین در ادرار مشاهده نمی‌شود. در گذشته که هموسیستئین غیر باند شده به پروتئین را اندازه می‌گرفتند، از روش‌هایی مثل کروماتوگرافی تعویض یونی (Ion exchange) که مبتنی بر یک رژیم متیونین دار بود، استفاده می‌کردند. در این روش به ازاء هر متر مربع از سطح بدن ۴ گرم، یا به ازاء هر کیلوگرم ۰/۱ گرم متیونین تجویز می‌گردد تا به غلظت قابل توجهی از آن در خون دست یابند (۱).

در سال‌های اخیر از روش‌های کروماتوگرافی مایع با کارکردهای بالا (HPLC) و هم چنین در این مورد از دستگاه آنالیز اسیدهای آمینه (aminoacid autoanalyzer) استفاده می‌شود که به وسیله آن هموسیستئین توتال پلاسما اندازه‌گیری می‌شود. با این حال اغلب گروه‌های تحقیقاتی هنوز هم برای تایید تشخیص افراد هتروزیگوت از تست افزایش سطح متیونین استفاده می‌کنند. مشکل عمده در اندازه‌گیری میزان هموسیستئین عدم وجود منبع اطلاعاتی مناسب برای تعیین مقادیر نرمال متناسب با سن، جنس و حجم بدن است. بیشتر گروه‌های تحقیقاتی برای به دست آوردن مقادیر کنترل خود، به انتخاب دقیق

کنترل با توجه به سن، جنس و حجم بدن اکتفا می‌کنند. می‌توان از طریق کشت فیبروپلاستهای خون، کاهش سطح فعالیت CFS را نیز مشخص نمود (۱).

تظاهرات بالینی و پاتوژنز

هموسیستئین یک اسید آمینه ترومبوژنیک و اسکولوتوکسیک است که با بیماری‌های انسدادی عروقی زودرس ارتباط دارد (۶). افزایش غلظت هموسیستئین پلاسما ریسک فاکتوری برای بیماری‌های انسدادی شرایین کرونر، مغز، عروق محیطی و هم چنین افزایش ضخامت عروق کاروتید می‌باشد. این مطلب در عروق کرونر مصداق کمتری دارد (۷). در این

هموسیستئین باعث مهار قابلیت اتصال آنتی ترومبین III به مابارین سولفات آندوتلیال عروق می‌شود که نتیجه این عمل تضعیف خاصیت ضد انعقادی آن است.

حالت ترومبوز وریدی نیز علاوه بر ترومبوز و آترواسکلروز شریانی دیده می‌شود (۱۰). در هموسیستئینوریا، علاوه بر علائم عصبی، چشمی، استخوانی، علائم عروقی شامل بیماری کرونر قلبی، انسداد شریان‌های ریوی، کلیوی، کاروتید داخلی، انسداد شرایین مغز و سینوس‌های داخل جمجمه و ترومبوز وریدهای لصلی مثل وریدهای کلیوی و وریدپورت مشاهده می‌شود (۱۱).
استامپفر و همکارانش در یک بررسی شامل

۲۷۱ فرد بیمار دچار MI و ۲۷۱ فرد کنترل مشاهده کردند که در بیماران دچار MI، غلظت هموسیستئین خون به طور قابل توجهی افزایش یافته است (۱۱،۹،۷ و ۱۲). هم چنین رابطه معکوسی بین غلظت هموسیستئین پلاسما و حجم ضربه‌ای بطن چپ قلب نشان داده شده است (۶). در کاهش عملکرد کلیوی، کاهش فولات و ویتامین B_{۱۲} و در هموسیستئینمای ضعیف، آترواسکلروز شایع‌تر است (۱۲). هموسیستئینوری شدید شانس حملات ترومبوآمبولیک در حین آنژیوگرافی یا بعد از عمل را افزایش می‌دهد (۱).

در زنان بارداری که سطح هموسیستئین بالایی دارند، احتمالاً ترومبوز جفت شایع‌ترین علت سقط می‌باشد (۱).

ارتباط افزایش هموسیستئین خون با برخی از بیماری‌های عصبی بررسی و مشاهده شده است که مادران نوزادانی که از ضایعات لوله عصبی (neural tube defect) رنج می‌برند، دارای سطح هموسیستئین بالاتری می‌باشند (۱۴). به علاوه شیوع اختلال آنزیم MTHFR به صورت هموزیگوت در مادران این کودکان ۲ تا ۳ برابر بیشتر است (۱۴).

نتایج اکثر مطالعات نشان داده است که هموسیستئین به عنوان یک ریسک فاکتور برای بیماری‌های قلبی - عروقی محسوب می‌شود و ارتباط چندانی با ریسک فاکتورهای معمول آن مثل افزایش فشار خون، سن، افزایش کلسترول، تری‌گلیسرید، غلظت قند، فیبریژن و هموگلوبین گلیکوزیله ندارد (۳). ولی در معدودی از مطالعات دیگر وجود یک ارتباط بین سطح هموسیستئین

و تعدادی از ریسک فاکتورهای قلبی - عروقی مانند کلسترول سرم، افزایش فشارخون یا کشیدن سیگار نشان داده شده است (۱۵).

غلظت بالای هموسیستئین اثرات مخربی بر روی جنبه‌های مختلف کاربرد عروق و آندوتلیال آن داشته است (۱). مکانیسم‌های مختلفی در این امر دخالت دارند که در ذیل بررسی می‌گردند.

■ هموسیستئین تولید و عمل ترومبوپودولین (thrombomodulin) سلول‌های آندوتلیال را مهار می‌کند. این ماده کوفاکتوری برای ترومبین است که ترومبین خود باعث فعال شدن پروتئین C، یعنی یکی از مهمترین عوامل ضد انعقادی خون می‌شود (۱۰).

با استفاده از تجویز خوراکی اسید فولیک می‌توان هائیر همو - سیستینمیای ناشی از نارسایی کلیه را به میزان ۳۰ تا ۶۰ درصد کاهش داد.

■ هموسیستئین باعث مهار قابلیت اتصال آنتی ترومبین III به هیپارین سولفات آندوتلیال عروق می‌شود که نتیجه این عمل تضعیف خاصیت ضد انعقادی آن است (۱۰).

■ دیده شده است که هموسیستئین عمل آنزیم ecto ADPase را مختل می‌کند و چون ADP یک عامل قوی برای تجمع پلاکتی است، زمینه مساعدی برای ترومبوز فراهم می‌شود (۱۰).

■ هموسیستئین با مهار اتصال فعال کننده پلاسمینوژن بافتی (TPA) باعث اختلال عمل

فیبرینولیتیک آندوتلیوم عروق می‌شود (۱۰).
■ عمل فاکتور بافتی (Tissue factor) توسط هموسیستئین تشدید می‌شود (۱۰).

■ هموسیستئین با ایجاد پراکسید ئیدروژن و اختلال عمل پروستاگلین باعث آسیب آندوتلیوم عروق می‌شود (۱ و ۱۰).

■ هموسیستئین باعث تولید رادیکال‌های آزاد می‌شود که آسیب عروقی و آتروژنز را به دنبال خواهد داشت (۱).

■ هموسیستئین باعث افزایش فعالیت فاکتور انعقادی می‌شود (۶ و ۷).

با توجه به موارد فوق الذکر، به طور کلی هموسیستئین در خون موجب فعالیت سیستم انعقادی خون می‌گردد (۵).

ارتباط هموسیستئین با ویتامین‌ها (تغذیه) - طرح درمانی

شایع‌ترین علت افزایش هموسیستئین توتال پلاسما اختلال در عملکرد اسید فولیک و ویتامین B_{۱۲} است و رابطه غیر خطی معکوسی بین غلظت این اسید آمینه و غلظت‌های پلاسمایی فولات، ویتامین B_{۱۲} و ویتامین B_۹ وجود دارد (۱۶). پس تغذیه مهم‌ترین عامل غیر ژنتیکی در تنظیم غلظت هموسیستئین خون می‌باشد (۱۴).

بعضی از اسیدهای آمینه نیز در تنظیم متابولیسم هموسیستئین نقش دارند. مثلاً در مصرف زیاد متیونین و پروتئین ثابت شده است که غلظت هموسیستئین پلاسما از طریق افزایش سنتز آن زیاد می‌شود. ممکن است کمبود کورتیزول باعث تغییر متیلاسیون هموسیستئین شود (۴).

اختلاف قابل توجهی در غلظت پیریدوکسال

فسفات بین افراد مبتلا به بیماری عروق کرونر و گروه کنترل دیده شده است، به طوری که غلظت آن در بیماران کمتر بوده است (۷). در انسان کمبود ویتامین B_{۱۲} هایپر هموسیستینمیا ایجاد نمی‌کند ولی کمبود B_{۱۲} و یا فولات ممکن است هایپر هموسیستینمیا ایجاد کند (۵ و ۸).
 به طور کلی در هایپر هموسیستینمیا، درمان بر اساس علت و شدت عارضه انجام می‌پذیرد که در جدول (۱) به آن اشاره شده است (۴).
 در مواردی که علت هایپر هموسیستینمیا کمبود مواد غذایی باشد، بهترین راه درمان تجویز همین مواد است (۴).
 مقادیر افزایش یافته سطح سرمی هموسیستین به وسیله تجویز فولات در رژیم غذایی، به صورت سریع و مؤثر پایین می‌آید. بهتر است تجویز فولات توأم با مصرف مقداری ویتامین B_{۱۲} باشد. بخصوص برای درمان طولانی مدت چون دریافت زیاد فولیک اسید ممکن است علائم آنمی پرنیسیوز را تقلید کند (به علت کمبود ویتامین B_{۱۲}). با تجویز ویتامین B_{۱۲} این علائم برطرف می‌شود. با مصرف قرص‌های فولات ۴۰۰ μg/d، با استفاده از مواد غذایی حاوی فولات مثل سبزیجات تازه، لوبیا، باقلا و آب

پرتقال می‌توان به نتایج مناسبی برای پایین آوردن غلظت هموسیستین دست یافت (۱۴).
 با استفاده از تجویز خوراکی اسید فولیک (5 - 10 μg/d) می‌توان هایپر هموسیستینمیای ناشی از نارسایی کلیه را به میزان ۳۰٪ تا ۶۰٪ کاهش داد (۵). برای پیشگیری از بوجود آمدن ضایعات لوله عصبی قبل از حاملگی و در ماه اول حاملگی، اسید فولیک تجویز می‌گردد که در بیشتر از ۵۰٪ موارد پاسخ مناسب همراه داشته است (۱۴). برای انجام تحقیقات مداخله‌ای در بیماریهای قلبی - عروقی ترکیبی از میزان ۱ mg اسید فولیک و ۰/۴ mg سیانوکوبالامین کافی است تا به طور مؤثری هموسیستین پایین آورده شود (۵). با این روش حتی می‌توان میزان هموسیستین نرمال را نیز کاهش داد. بسیاری از تحقیقات یک رابطه وابسته به دوز را بین غلظت هموسیستین پلاسما و ریسک بیماری‌های قلبی - عروقی نشان داده‌اند (۵). پیریدوکسین خوراکی اثر کاهش دهنده برای هایپر هموسیستینمیا ندارد (۵). در مواردی که هموسیستینمیا به علت کاهش فعالیت آنزیم MTHFR باشد، این حالت را می‌توان با تجویز ربیوفلاوین به طور مؤثر درمان کرد.

جدول ۱ - درمان هایپر هموسیستینمیا

۱ - فعال کردن آنزیم جهش یافته: فعال کردن سیستاتینون سنتتاز بوسیله پیریدوکسین ۲ - افزایش غلظت سوپسترا: افزایش متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز بوسیله اسید فولیک. ۳ - کاهش سنتز هموسیستین: با محدودیت متیونین. ۴ - افزایش turn over هموسیستین: تجویز اسید فولیک، کولین و بتاین	علت ژنتیکی
۱ - تصحیح کمبود تغذیه‌ای: تجویز اسید فولیک، ویتامین B _{۱۲} ، پیریدوکسین و کولین (بتاین)	علت تغذیه‌ای

1. Berwanger CS, Jeremy JY, Stansby G. Homocysteine and vascular disease. *Br J Surg*. 1995; 82: 726 - 731.
2. Gallagher PM, Meleady R, Shields DC, Tan KS. Homocysteine. *Circulation*. 1996; 94: 2145 - 2158.
3. Malinow MR. Plasma homocysteinemia: A risk factor for arterial occlusive disease. *J Nutr*. 1996; 126: 1238 - 1243.
4. Kang SS. Treatment of hyperhomocysteinemia: , Physiological basis. *J Nutr*. 1996; 126: 1273 - 1275.
5. Brattstrom L. Vitamins as homocysteine - lowering agents. *J Nutr*. 1996; 126: 1276 - 1280.
6. Herzlich BC, Lichstein E, Schulhoff N. Relationship among homocyst(e)in vitamin B-12 and cardiac disease in the elderly: Association between vitamin B-12 deficiency and decreased left ventricular ejection fraction. *J Nutr*. 1996; 126: 1249 - 1253.
7. Dalery K, Lussier-cacan S, Selhub J, Davignon J. Homocysteine and coronary artery disease in french canadian subjects: Relation with vitamins B12, B6, Pyridoxal phosphate and folate. *Am J Cardiol*. 1995; 75: 1107 - 1111.
8. Stabler SP, Lindenbaum J, Allen R H. The use of homocystein and other metabolites in the specific diagnosis of vitamin B - 12 deficiency. *J Nutr*. 1996; 126: 1266 - 1272.
9. Lueck CJ, Shaw P, lang JE. Evidence that homocysteine is an independent risk factor for atherosclerosis in hyperlipidemic patients. *Am J Cardiol*. 1995; 75: 132 - 136.
10. Charpel PC, Zhang X, Borth W. Homocysteine and hemostasis pathogenetic mechanisms predisposing to thrombosis. *J Nutr*. 1996; 126: 1285 - 1289.
11. Aronson DC, Onkenhout W, Raben AM. Impaired homocysteine metabolism: A risk factor in young adults with atherosclerotic arterial occlusive disease of the leg. *Br J Surg*. 1994; 81: 1114 - 1118.
12. Selhub J, Jacques PF, Bostom AG. Relation between plasma homocystein, vitamin status and extracranial carotid - artery stenosis in the framingham study population. *J Nutr*. 1996; 126: 1258 - 1265.
13. Ubbink J B, Delpport R, Vermak W J. Plasma homocystein concentrations in a population with a low coronary heart disease prevalence. *J Nutr*. 1996; 126: 1254 - 1257.
14. Motulsky A G. Nutritional ecogenetics: homocysteine related arteriosclerotic vascular disease, neural tube defects and folic acid. *Am J Hum Genet*. 1996; 58: 17 - 20.
15. Refsum H, Nygard O, Kvale G. The hordaland homocysteine study: The opposite tails odds ratios reveal differential effects of gender and intake of vitamin supplements at high and low plasma total homocysteine concentrations. *J Nutr*. 1996; 126: 1244 - 1248.
16. Ueland PM, Azam mansoor M, Guttormsen AB. Reduced, oxidized and protein - bound forms of homocysteine and other Amino thiols in plasma comprise the redox thiol status - A possible element of the extracellular antioxidant defense system. *J Nutr*. 1996; 126: 1281 - 1284.

