

# هموسیستئین

## عامل خطر در آترواسکلروز

دکتر علی رستمی، دکتر محسن میناییان

گروه فارماکولوژی دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

### چکیده

افزایش هموسیستئین سرم به عنوان یک عامل خطرزای مستقل برای آترواسکلروز از طرف اکثر صاحب نظران قلب و عروق پذیرفته شده است. هر چند مطالعات بالینی به عمل آمده، به تمامی سئوالات در زمینه روش کنترل این عامل خطرزا پاسخ دقیقی نداده اند، بی گیری و درمان بیماران پرخطر از نظر قریب به اتفاق صاحب نظران 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 موثری باعث کاهش سطح سرمی هموسیستئین شود. با توجه به این که بیماری های قلبی - عروقی در کشور ما، شیوع بیشتر و سن ابتلا پایین تری نسبت به استانداردهای جهانی دارد، پیشنهاد می گردد که اندازه گیری این متغیر در بیماران پرخطر صورت پذیرد تا تاثیر آن به حداقل برسد.

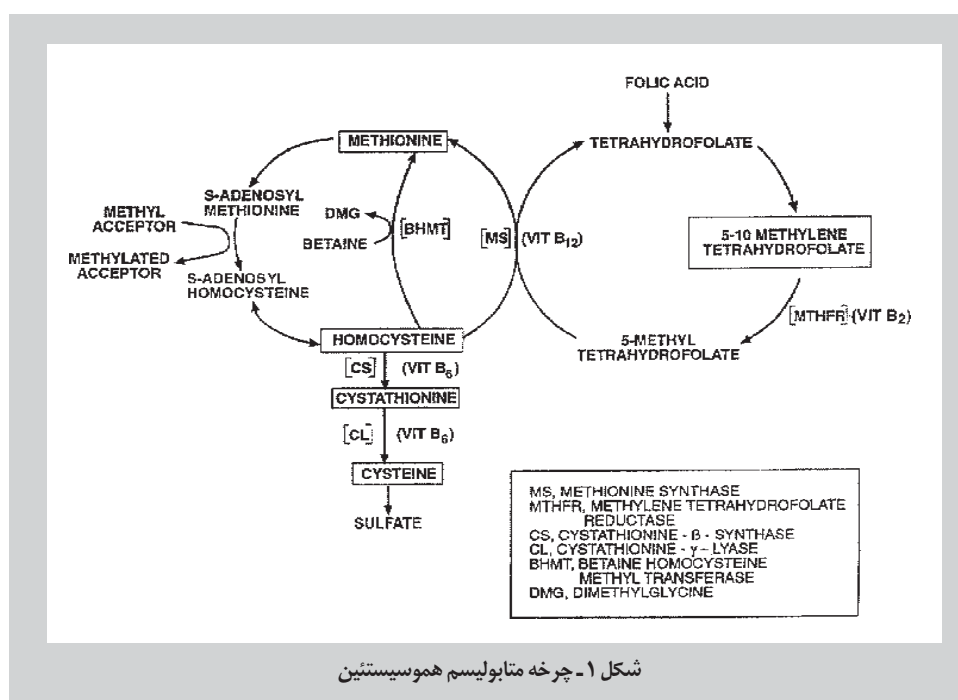
## ■ مقدمه

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 واجدان این عوامل خطرزا نیز قابل توجیه نمی باشد. 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 ثابت شده باشد در عدم حضور هم زمان سایر عوامل خطرزای شناخته شده نیز قادر به

افزایش خطر ابتلا به بیماری می باشد. در این میان، نقش افزایش میزان هموسیستئین سرم از سال ۱۹۶۹ مورد تحقیق و آزمایش بوده است و در سال های اخیر توجه به آن - عمدتاً 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)، به عنوان یک ترکیب حد واسط تولید می شود. SAM پر قدرت ترین «دهنده گروه متیل» در بدن انسان است. واکنش



«متیلاسیون» برای انجام روندهای بیوشیمیایی بسیار مهمی مثل ساخت فسفولیپدها، اسیدهای نوکلئیک، میانجی‌های عصبی و تعدیل DNA ضروری است. هموسیستئین تولید شده در داخل بدن، در دو مسیر عمده به مصرف می‌رسد (شکل ۱).

**الف - مسیر Trans-methylation** که در آن هموسیستئین توسط آنزیم‌های گروه متیل ترانسفراز، 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 به عنوان 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 (CβS) به سیستاتیونین و سپس به سیستئین تبدیل می‌شود. سیستئین اضافی تجزیه شده و به صورت سولفورازادراز دفع می‌گردد. تعادل ظریف بین دو مسیر مذکور توسط اثرات فیدبک SAM و همچنین تمایل متفاوت آنزیم‌های متابولیزه کننده، 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 شده و به صورت «سطح سرمی تام هموسیستئین» (t-Hcy) قابل اندازه‌گیری است.

## ■ تشخیص

هموسیستئین در سرم به صورت ۸۰-۷۰ درصد متصل به پروتئین و عمدتاً آلبومین، ۳۰-۲۰ درصد به شکل دیمر، و کمتر از یک درصد به شکل آزاد موجود است. روش استاندارد تعیین سطح سرمی تام هموسیستئین، انجام HPLC می‌باشد. سطح طبیعی هموسیستئین بدن بین ۱۵-۵ میکرومول در لیتر است. روش‌های Immunoassay نیز اخیراً استاندارد شده‌اند و می‌توانند به سهولت بیشتری سطح هموسیستئین را اندازه‌گیری کنند.

### □ علل افزایش سطح هموسیستئین

۱- افزایش شدید هموسیستئین سرم: در موارد بسیار نادری (۱ نفر به ازای هر ۱۰۰,۰۰۰ نفر)، نقص ژنتیکی در یکی از آنزیم‌های اصلی مسئول متابولیسم هموسیستئین (CβS, 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 عقب ماندگی ذهنی و انواع نقایص اسکلتی توأم بوده و بسیاری از بیماران مبتلا تا دهه سوم زندگی در اثر حوادث ترومبوآمبولی خواهند مرد (جدول ۱).

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 دخالت دارند.

۲-الف- نقایص ژنتیکی ناخالص آنزیم CβS یا ایجاد جهش‌های نقطه‌ای در ژن مولد MTHFR  
۲-ب- دریافت ناکافی کوفاکتورهای مورد

جدول ۱- عوامل افزاینده هموسیستئین (۱)

سن بالا جنس مرد یا سگی
<p>■ <b>اختلالات ژنی در متابولیسم هموسیستئین</b></p> <p>نقص آنزیم سیستاتینوین بتا سنتاز (CβS) نقص آنزیم تتراهیدروفولات ردوکتاز (MTHFR) نقص آنزیم متیونین سنتاز (Methionine Synthase)</p>
<p>■ <b>کمبود کوفاکتورها به دلیل تغذیه نامناسب</b></p> <p>کمبود فولات کمبود ویتامین ب-۱۲ کمبود ویتامین ب-۶</p>
<p>■ <b>بیماری‌ها</b></p> <p>سوء جذب کم‌خونی پرنیشوز (pernicious anemia) گاستریت آتروفیک اختلالات عملکرد کلیه کاهش عملکرد تیروئید بدخیمی‌ها (پستان، تخمدان، لوزالمعده) پسوریازیس شدید</p>
<p>■ <b>داروها</b></p> <p>داروهایی که با فولات تداخل می‌کنند: متوترکسات، سولفاسالازین، تری‌متوپریم، فنی‌توئین، کاربامازپین، کلستیرامین و کلستینول داروهایی که با ویتامین ب-۱۲ تداخل می‌کنند: نیتروس اکساید، مت‌فورمین، کلستیرامین و کلستینول داروهایی که با ویتامین ب-۶ تداخل می‌کنند: ایزونیازید، نیاسین، تتوفیلین، داروهای خوراکی ضد بارداری حاوی استروژن سایر داروها: آندروژن‌ها، لوودوپا، سیکلوسپورین</p>
<p>■ <b>شیوه زندگی</b></p> <p>استعمال دخانیات، مصرف الکل، مصرف مقادیر زیاد قهوه</p>

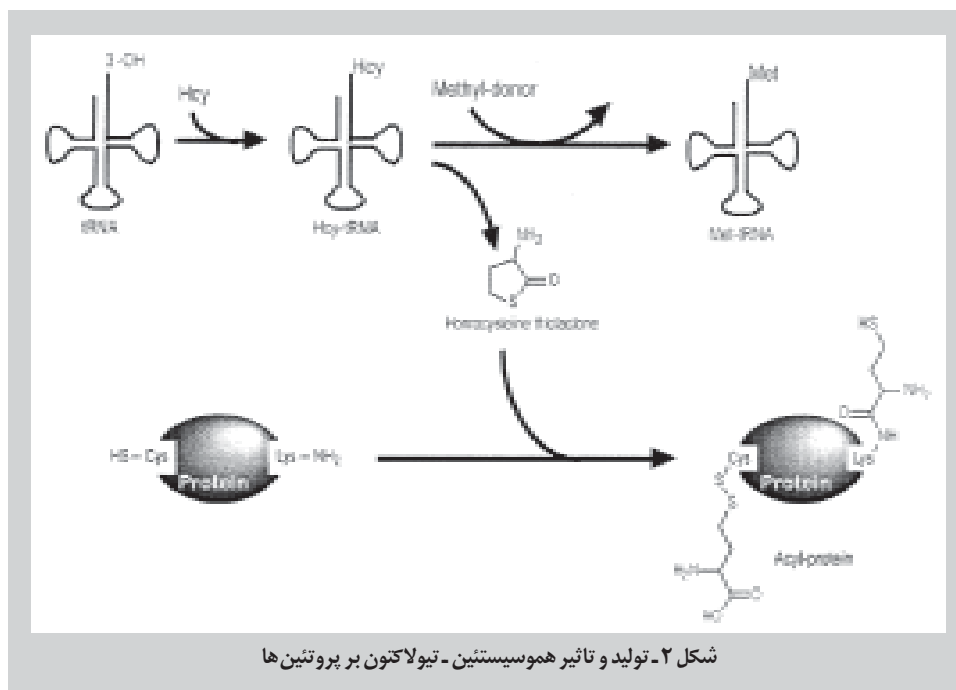
نیاز: ضروری‌ترین کوفاکتور در متابولیسم طبیعی هموسیستئین اسید فولیک است که در گیاهان برگ سبز، میوه‌ها و غلات، به وفور موجود است. به نظر می‌رسد کمبود ویتامین‌های ب-۱۲ و ب-۶ دارای شیوع کمتری در ایجاد افزایش هموسیستئین سرم است.

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

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



پروتئین سازی در انسان است. اختلال در متیلاسیون باعث اختلال در این روند و در نتیجه، ایجاد یک ترکیب حلقوی بسیار سمی و پرنرژی از هموسیستئین به نام هموسیستئین تیولاکتون (Homocysteine Thiolactone) می شود (شکل ۲). این ترکیب باعث واکنش هموسیستئین و زوال عملکرد انواع مختلفی از پروتئین ها مثل آنزیم های ضروری در متابولیسم سلولی می گردد و در نهایت، تعادل سلولی (Homeostasis) را بر هم خواهد زد، به عنوان مثال، باعث افزایش انعقاد پذیری و کاهش خاصیت ضد انعقادی اندوتلیوم می شود.

۳- هموسیستئین، هم با مهار تجزیه پراکسید هیدروژن و هم با تحریک مستقیم تولید

غلظت های افزایش یافته هموسیستئین و آدنوزین، کاملاً برگشت پذیر بوده و مقادیر بسیار زیادی SAH تولید خواهد کرد. به دلیل شباهت با SAM یک مهار کننده پر قدرت واکنش های ترانس متیلاسیون است. اختلال در متیلاسیون (Hypo-methylation) به دلیل نقص در ساخت بسیاری از ترکیبات ضروری بدن در بسیاری از بافت ها مثل گلبول های قرمز خون و اندوتلیوم عروقی، آسیب های بافتی شناخته شده ای را ایجاد می کند.

۲- هموسیستئین با tRNA آغازگر ترکیب می شود و پس از دریافت یک گروه متیل، به متیونین-tRNA (Met-tRNA) تبدیل می شود که جزئی ضروری از ترکیب آغازین برای

و قوی پذیرفته اند (۹، ۱). البته کارآزمایی های بالینی انجام شده تاکنون نتوانسته اند به طور کامل نحوه غربالگری، درمان و پی گیری بیماران پاسخ دهند. دیدگاه فعلی بر لزوم غربالگری و درمان بیماران پرخطر از نظر ابتلا به افزایش هموسیستئین سرم - مثل بیماران خاص، دریافت کنندگان داروهای خاص و مبتلایان به آترواسکلروز با پیشرفت سریع یا بدون عوامل خطرزای دیگر - تاکید دارد.

#### ■ هموسیستئین و سایر بیماری ها

ارتباط واضحی بین افزایش هموسیستئین سرم و افزایش بروز اختلالات زایمانی مثل سقط، افزایش بروز نواقص لوله عصبی مثل اسپینا بیفیدا، افزایش احتمال دست اندازی تومورها (Metastasis) و همچنین بیماری آلزایمر و اختلالات شناختی نشان داده شده است.

#### ■ درمان

اگرچه مقدار بیشتر از ۱۴ میکرومول در لیتر به عنوان هیپرهموسیستئینمی شناخته می شود ولی توصیه شده است که به خصوص در مبتلایان به بیماری های عروقی، درمان از مقدار حدود ۱۰/۲ میکرومول در لیتر شروع شود. یکی از علل اقبال وسیع محققان به بررسی همه جانبه افزایش هموسیستئین سرم، درمان بسیار ساده و کم هزینه آن است. اسید فولیک به میزان حداقل ۵ - ۰/۵ میلی گرم در روز بدون توجه به عامل زمینه ساز، باعث کاهش قابل توجه سطح هموسیستئین سرم می شود. به نظر نمی رسد

رادیکال های اکسیژن، باعث افزایش غلظت آن و در نتیجه، تسریع تشکیل پلاک آترومی در لایه زیر اندوتلیوم می گردد (۳).

#### ■ خلاصه مشاهدات در مورد اثرات

##### عروقی هموسیستئین

- ۱- اختلال در فرآیندهای ضدانعقادی و ایجاد لخته در عروق
- ۲- ایجاد آسیب در سلول های اندوتلیوم عروقی
- ۳- تسریع در اکسیده شدن LDL
- ۴- افزایش تولید ماتریکس بین سلولی در زیر اندوتلیوم
- ۵- تسریع در ایجاد سلول های کفی شکل (Foam cells)
- ۶- هیپرتروفی لایه میانی عروق (Media)
- ۷- آتروفی لایه الاستیک داخلی (Layer Internal Elastic)
- ۸- اختلال در انعطاف پذیری عروق (Dilation Flow Mediated Arterial)
- ۹- پراکسیداسیون لیپیدها

#### ■ ارتباط هموسیستئین و آترواسکلروز

تقریباً تمامی مطالعات اپیدمیولوژیک مقطعی و گذشته نگر و بیشتر مطالعات آینده نگر، ارتباط واضحی بین افزایش هموسیستئین سرم و افزایش خطر نسبی ابتلا به بیماری های قلبی - عروقی نشان داده اند و تقریباً تمامی مولفان مراجع قلبی - عروقی، آن را به عنوان یک عامل خطرزای مستقل (Independent Risk Factor)

#### منابع

1. Hankey GJ. Eikelboom JW. Homocysteine and vascular disease. *Lancet*. 1999; 354: 407-413.
2. Malinow MR. Bostom AG. Krauss RM. Homocyst(e)ine, diet, and cardiovascular diseases: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee. *Am Heart Assoc Circul*. 1999; 99: 178-182.
3. Medina M. Urdiales JL. Amores-Sanchez MI. Roles of homocysteine in cell metabolism: old and new functions. *Eur J Biochem*. 2002; 268: 3871-3882.
4. Mangoni AA. Jackson SH. Homocysteine and cardiovascular disease: current evidence and future prospects. *Am J Med*. 2002; 112: 556-565.

یادآوری: همکارانی که مایل به استفاده از سایر منابع این مقاله هستند، می توانند با دفتر مجله تماس حاصل نمایند.

دوزهای بالاتر فایده بیشتری داشته باشند. افزودن ویتامین ب-۱۲ (۲۵۰ تا ۱۰۰۰ میکروگرم در روز) و ویتامین ب-۶ (۲۵۰-۵۰ میلی گرم در روز) در بسیاری از موارد سبب تقویت آثار اسید فولیک می شود. این که آیا کاهش سطح هموسیستئین سرم سبب کاهش قابل ملاحظه ای در پیشرفت آترواسکلروز می شود یا نه هنوز کاملاً مشخص نشده است.

#### ■ پی گیری

بیماران با تعیین منظم سطح سرمی هموسیستئین، اسید فولیک و بررسی وضعیت پیشرفت آترواسکلروز (اولتراسونوگرافی، آنژیوگرافی و ...) پی گیری می شوند. درمان بیماران مقاوم، با دوزهای بالاتر از ویتامین های مذکور قابل حصول است.

