

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۳/۹/۴

پژوهنده (مجله پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۴/۹/۲۳

سال ۱۰، شماره ۶، بهمن و اسفند ۱۳۸۴، صفحات ۳۶۳ تا ۳۶۶

بررسی رابطه سطح پلاسمایی هموسیستین

با بروز بیماری عروق کرونر

دکتر محمد مسن نمازی^۱، دکتر رقیه پورکیا^۲

چکیده

سابقه و هدف: با توجه به شیوع بیماری عروق کرونر و روند رو به افزایش آن و اهمیت علت شناسی بیماری و گزارش‌های متناقضی که در مورد نقش پلاسمایی هموسیستین با بروز بیماری عروق کرونر ارایه شده است و به منظور تعیین رابطه سطح پلاسمایی هموسیستین با بروز عروق کرونر این تحقیق روی مراجعه کنندگان به بیمارستان شهید مدرس در سال‌های ۸۲-۱۳۸۱ انجام شد.

مواد و روش‌ها: تحقیق با طراحی مورد - شاهدی بر روی افراد کاندید آنژیوگرافی عروق کرونر انجام گرفت. قبل از انجام آنژیوگرافی از هر فرد ۲ میلی لیتر خون تهیه شد. افرادی که در آنژیوگرافی شان بیماری عروق کرونر مسجل می‌شد گروه مورد و آنهایی که بیماری عروق کرونر نداشتند و به لحاظ سن، جنس، سابقه خانوادگی و هیپرلیپیدمی مشابه حداقل یک مورد در گروه کاندیدای مورد بودند، به عنوان شاهد تلقی شدند. سطح پلاسمایی هموسیستین با استفاده از روش HPLC اندازه‌گیری شد. در مواردی که سطح پلاسمایی هموسیستین از ۱۵ میکرومول در لیتر بیشتر بود غیر طبیعی تلقی شد و این شاخص با بروز بیماری عروق کرونر در نمونه‌ها تعیین و *odds Ratio* محاسبه گردید.

یافته‌ها: تحقیق بر روی ۲۲۰ نفر شامل ۱۱۰ نفر مورد و ۱۱۰ نفر شاهد انجام شد. گروه‌ها به لحاظ سن، جنس، سابقه خانوادگی بیماری عروق کرونر و هیپرلیپیدمی مشابه بودند (غیر معنی‌دار). مصرف سیگار، سابقه فشار خون بالا و دیابت در گروه مورد بیشتر بوده است ($p < 0.05$). سطح پلاسمایی هموسیستین در گروه مورد $11/4 \pm 1/23$ میکرومول در لیتر در مقابل $10/21 \pm 14/74$ در گروه شاهد بوده است (غیر معنی‌دار). گروه مورد ۳/۲ درصد بیشتر از گروه شاهد در مواجهه با وضعیت غیر طبیعی سطح پلاسمایی هموسیستین بودند (غیر معنی‌دار) و میزان *OR* سطح پلاسمایی هموسیستین مبتلایان به بیماری عروق کرونر، ۱/۲ برابر بیشتر از گروه شاهد بود (غیر معنی‌دار).

نتیجه گیری: سطح پلاسمایی هموسیستین نقشی در بروز بیماری عروق کرونر ندارد و نتایج این مطالعه ارتباط مستقل هموسیستین پلاسمایی با خطر بروز این بیماری را تأیید نکرد. با توجه به اهمیت سبب شناسی بیماری عروق کرونر و تلاش در جهت درمان آن به امید کاهش موارد بیماری و مرگ و میر ناشی از آن مطالعه روی سایر عوامل خطرزا را توصیه می‌کنیم.

واژگان کلیدی: هموسیستین، بیماری عروق کرونر

مقدمه

بیماری عروق کرونر (CAD) یکی از شایع‌ترین بیماری‌های جوامع بشری از جمله کشور ایران است. در مورد سبب شناسی CAD دو دسته عامل خطرزا را مسؤول می‌شناسند: دسته اول عوامل قدیمی شامل هیپرلیپیدمی، دیابت، سیگار، سابقه خانوادگی بیماری قلبی و دسته دوم عوامل جدید شامل هموسیستین، فیبرینوژن و لیپوپروتئین A. این بیماری یکی از شایع‌ترین علل مرگ و میر در هر جامعه است و پنجاه درصد علت مرگ در جوامع در حال پیشرفت را شامل

می‌شود. با توجه به این که ضایعات آترواسکلروتیک عروق کرونر از کودکی به وجود آمده و در زمینه عوامل خطر به تدریج طی سال‌ها پیشرفت می‌کند منطقی است که با درمان عوامل خطرزا از پیدایش یا پیشرفت CAD جلوگیری شود (۱). یکی از عوامل خطرزای مطرح شده در بروز CAD افزایش سطح پلاسمایی هموسیستین است که اولین بار در ۱۹۶۹ مشخص شد که بچه‌هایی که در اثر هموسیستینوری مرده‌اند دچار آترواسکلروز زودرس بوده‌اند (۲).

*۱. نویسنده مسؤول: استادیار. گروه قلب داخلی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی. آدرس برای مکاتبات: تهران، سعادت آباد، مرکز آموزشی - درمانی شهید مدرس.

E-mail: hasannamazi@yahoo.com

۲. متخصص قلب و عروق

سطح هموسیستئین پلاسما به روش HPLC تعیین و میزان آن ثبت شد. داده‌های فرم اطلاعاتی طبقه بندی و استخراج شدند. اینکه آیا دو گروه مورد و شاهد از نظر عوامل خطرناک CAD مشابه هستند مسأله‌ای بود که بررسی شد. میزان هموسیستئین پلاسما گروه‌های مورد و شاهد با آزمون تی بررسی شد و نقش این عوامل نیز با cut off، میکرومول در لیتر در بروز CAD با استفاده از آزمون مجذور کای مورد قضاوت آماری قرار گرفت و odds Ratio بیماری عروق کرونر در مواجهه با هموسیستئین نمونه‌ها تعیین و فاصله اطمینان آن با احتمال ۹۵ درصد در جامعه برآورد شد.

یافته ها

تحقیق بر روی ۲۲۰ نفر شامل ۱۱۰ نفر مورد و ۱۱۰ نفر شاهد انجام گرفت. در جدول ۱ توزیع نمونه‌ها برحسب شاخص‌های مشابه سازی ارایه شده است. این جدول نشان می‌دهد که دو گروه به لحاظ سن، جنس، سابقه خانوادگی CAD و هیپرلیپیدمی مشابه بوده‌اند و اختلاف آنها به لحاظ آماری معنی دار نبوده است.

جدول ۱- توزیع بیماران مبتلا به CAD و گروه شاهد آنها بر حسب

عوامل فطرزا بیماری		CAD	شاهد ندارد	شاهد دارد
			(N=۱۱۰)	(N=۱۰)
عوامل خطر				
سن			۴۹/۹۵	۵۴/۸۹
جنس				
مرد			۴۸(۴۳/۶)	۵۹(۵۳/۶)
زن			۶۲(۵۶/۴)	۵۱(۴۶/۴)
هیپرلیپیدمی				
دارد			۳۹(۳۵/۵)	۴۶(۴۱/۸)
ندارد			۷۱(۶۴/۵)	۵۸(۵۸/۶۴۲)
سابقه خانوادگی CAD				
دارد			۱۸(۱۶/۴)	۹۲(۸۳/۶)
ندارد			۱۹(۱۷/۳)	۹۱(۸۲/۷)

در جدول ۲ وضعیت فشار خون بالا، سابقه دیابت و مصرف سیگار به تفکیک گروه‌های مورد مطالعه ارایه و مشخص شده است که در گروه مورد افراد دیابتی، مصرف سیگار و مبتلایان فشار خون بالا بیشتر از گروه شاهد بوده‌اند و اختلاف آنها به لحاظ آماری معنی دار بوده است ($p < 0.05$). میزان هموسیستئین پلاسما در گروه شاهد

پس از آن افزایش شدید هموسیستئین پلاسما در این بیماری نادر مادرزادی علت CAD زودرس شناخته شد. در مورد افزایش متوسط سطح پلاسمایی هموسیستئین و CAD، هر چند اغلب مطالعات مورد - شاهدی و مقطعی ابتدایی به ارتباط مثبت دست یافته‌اند (۷-۳)، بعضی از مطالعات اخیر این یافته را تأیید نکرده‌اند (۲، ۸، ۹). مطالعه‌ای که در ۲۰۰۳ داویوس و همکاران در آلمان انجام دادند، نتوانست ارتباط هموسیستئین بالا و CAD را تأیید کند (۱۰).

حتی در برانولد نیز نقش هموسیستئین در افزایش خطر CAD محل بحث بوده است (۱). در حالی که بعضی از کتب مرجع دیگر این ارتباط مثبت را پذیرفته‌اند (۱۱). با توجه به وجود تناقضات و تأثیر محیط و جغرافیا بر سطح هموسیستئین و به منظور تعیین رابطه سطح پلاسمایی آن در مبتلایان به CAD و گروه شاهد این تحقیق در بیمارستان شهید مدرس دانشگاه شهید بهشتی در سال‌های ۸۲-۱۳۸۱ انجام شد.

مواد و روش‌ها

تحقیق با طراحی مورد - شاهدی انجام گرفت. کلیه افرادی که اندیکاسیون آنژیوگرافی داشتند مورد مطالعه قرار گرفتند. از هر بیمار قبل از انجام آنژیوگرافی ۲ میلی‌لیتر خون وریدی اخذ و نگهداری می‌شد. بیمارانی که در آنژیوگرافی تشخیص قطعی CAD داشتند (تنگی بیشتر از ۵۰٪ در یکی از چهار رگ اصلی) کاندید نمونه مورد تلقی شدند و همزمان در همان بیمارستان افراد با عروق کرونر طبیعی (تنگی کمتر از ۵۰٪ در عروق کرونر یا بدون تنگی عروق کرونر) به عنوان نمونه شاهد تلقی شدند مشروط بر این که سن، جنس، سابقه خانوادگی CAD، هیپرلیپیدمی مشابه حداقل یک نفر از گروه مورد باشد. در موارد زیر افراد مورد از مطالعه حذف شدند: وجود بیماری سیستمیک در سه ماه گذشته از جمله سکته قلبی، مصرف ویتامین B۶ و B۱۲، اسیدفولیک یا مولتی ویتامین، مصرف داروهای ضد تشنج، متوتروکسات، کلستیرامین، متفورمین، تیوفیلین، سیکلوسپورین، کراتینین بیشتر از ۱/۸، بیماری‌های کبد و تیروئید، مصرف مزمن الکل.

علاوه بر نتیجه آنژیوگرافی و خصوصیتی که از بیماران به عنوان شاخص‌های مشابه‌سازی لحاظ شد وضعیت ابتلا به فشار خون بالا، دیابت، مصرف سیگار نیز بررسی و در فرم اطلاعاتی هر بیمار ثبت می‌شد.

پلاسمای جدای شده از نمونه خون گروه‌های مورد و شاهد که قبل از آنژیوگرافی اخذ شده بود، به طور بی‌نام به آزمایشگاه ارسال و

۲۰ درصد مواجهه بیشتر بیماران CAD با هموسیستین غیر طبیعی به لحاظ آماری معنی دار نیست ($P < 0/9$). ضمناً بین سطح پلاسمایی هموسیستین و شدت و وسعت CAD نیز ارتباطی یافت نشد.

بحث

نتایج این تحقیق نشان داد که سطح پلاسمایی هموسیستین نقشی در بروز CAD ایفا نمی‌کند که با برخی مطالعات (۸-۱۲) همخوانی و با برخی دیگر (۳-۷) مغایرت دارد. به طور کلی، به نظر می‌رسد که افزایش سطح هموسیستین پلاسما در نتیجه پاسخ مرحله حاد و خود بیماری باشد تا آترواسکلروز. در اکثر مطالعات مورد - شاهدهی و مطالعات مقطعی نمونه خون جهت اندازه‌گیری پلاسما در موارد بیماری قبلی یا پس از حوادث حاد کرونری گرفته شده‌است که نمی‌تواند رابطه علیتی را به درستی مطرح کند. در مطالعه حاضر بیماران با بیماری حاد کرونری یا سیستمیک از مطالعه حذف شده‌اند. با توجه به بعضی مطالعات انجام شده هموسیستین پلاسما نمی‌تواند شاخص خوبی برای ارزیابی خطر بروز CAD باشد. افزایش سطح این ماده در پلاسما شاید نتیجه اختلال عملکرد اندوتلیال در موارد CAD باشد تا علت زمینه‌ساز آن. افزایش سطح هموسیستین پلاسما به مقدار زیاد (بیشتر از ۱۵۰ میکرومول در لیتر) به عنوان عامل خطرزای CAD ثابت شده است، ولی در اکثر مطالعات سطح هموسیستین پلاسما در حد افزایش خفیف بوده است. سطح این ماده پلاسما در هر جامعه با توجه به وضعیت تغذیه، محیط و ژنتیک متفاوت است و نمی‌توان سطح دقیق آن را در جهت عامل خطرزا بودن CAD تعیین کرد. سطح هموسیستین پلاسما با بعضی از عوامل خطر زای قدیمی تداخل دارد و افزایش می‌یابد. در طرح حاضر دو گروه مورد و شاهد از نظر سیگار، سابقه دیابت و فشار خون بالا همسان نشده بودند که شاید اینها عوامل خطرزای واقعی جدا کردن CAD باشند تا سطح هموسیستین پلاسما. با توجه به اینکه بیماران بر اساس آزمون قطعی تشخیص CAD یعنی آنژیوگرافی عروق کرونر به دو گروه مورد و شاهد تقسیم می‌شدند، قادر به همسان کردن این عوامل نبودیم چون در آن صورت گروه شاهد نداشتیم. به نظر می‌رسد که سطح پلاسمایی هموسیستین نمی‌تواند علتی برای CAD باشد. شاید به همین خاطر تعداد مطالعات برخلاف این ارتباط مثبت رو به افزایش است. آخرین مطالعه‌ای که داویوس و همکاران در آلمان در ۲۰۰۳ جهت ارزیابی ارتباط سطح پلاسمایی هموسیستین با CAD، PAD و CVD در بین ۶۸۸۰ بیمار انجام

۱۴/۷±۱۰/۲۰ میکرومول در لیتر و در گروه مورد ۱۵/۲±۱۱/۴ بوده که در گروه مورد به میزان ۰/۵ میکرومول در لیتر (۰/۳/۳) بیشتر از گروه شاهد بوده است. آزمون تی نشان داد که این اختلاف به لحاظ آماری معنی دار نیست ($p < 0/8$).

جدول ۲- توزیع مبتلایان به CAD و گروه شاهد آنها بر مسب

عوامل خطر	عوامل خطر بیماری		
	CAD	ندارد (N=۱۱۰)	دارد (N=۱۰)
سابقه دیابت			
مرد	۱۳ (۱۱/۸)	۹۷ (۸۸/۲)	
زن	۲۶ (۲۳/۶)	۸۴ (۷۶/۴)	
فشار خون بالا			
دارد	۲۹ (۲۶/۴)	۸۱ (۷۳/۶)	
ندارد	۵۴ (۴۹/۱)	۵۶ (۵۰/۹)	
مصرف سیگار			
دارد	۱۱ (۱۶/۴)	۹۲ (۸۳/۶)	
ندارد	۳۵ (۳۱/۸)	۷۵ (۶۸/۲)	

جدول ۳- توزیع مبتلایان به بیماری عروق کرونر و گروه شاهد آنها

هموسیستین پلاسما	بر مسب وضعیت هموسیستین		
	گروه CAD	شاهد (ندارد)	مورد (دارد)
طبیعی	۷۴ (۶۷/۳)	۷۰ (۶۳/۶)	
(کمتر از ۱۵ میکرومول در لیتر)			
غیر طبیعی	۳۶ (۳۲/۷)	۴۰ (۳۶/۴)	
(بیشتر از ۱۵ میکرومول در لیتر)			
جمع	۱۱۰ (۱۰۰)	۱۱۰ (۱۰۰)	

نقش هموسیستین پلاسما با بروز CAD در جدول ۳ ارایه شده است. بر اساس نتایج ۳۶/۴ درصد مبتلایان به CAD در مواجهه با سطح پلاسمایی غیر طبیعی بودند و این میزان در گروه شاهد ۳۲/۷ درصد بوده است. آزمون مجذور کای نشان داد که این اختلاف به لحاظ آماری معنی دار نیست. مبتلایان به CAD ۱/۲ برابر بیشتر از گروه شاهد آنها در مواجهه با سطح پلاسمایی غیر طبیعی بودند (OR=۱/۲). میزان واقعی OR در جامعه مورد بررسی با احتمال ۹۵ درصد بین ۰/۷ تا ۲/۱ برابر برآورد می‌شود که طبعاً این اختلاف

دادند، پس از تطابق عوامل خطرزا ارتباطی بین هموسیستئین پلاسما و CAD یا CVD یافت نشد، هر چند ارتباط قویتر با PAD به تأیید رسید. البته در این مطالعه بیماران مبتلا به CAD بر اساس شرح حال بالینی انتخاب شدند و تشخیص قطعی CAD بر اساس آنژیوگرافی عروق کرونر نبود (۱۰).

REFERENCES

1. Ridker PM, Genest J, Libe P. Risk factors for atherosclerotic disease. Heart Disease Vol 1. W B Saunders, 2001.
2. Rothenbacher D, Fischer HG. Homocysteine and MTHFR genotype: association with risk of coronary heart disease and relation to inflammatory and lipid parameters. *Atherosclerosis* 2002; 162(1): 193-200.
3. Engman M. Homocysteinemia: New information about old risk factors for vascular disease, *J Insur Med*, 1998; 30(4): 231-326.
4. Jeetendra T, Martin J, Heather J, Fiona J. A randomized double blind placebo - controlled trial of the effect of homocysteine; lowering therapy with folic acid on endothelial function in patients with coronary disease, *JACC*, 2001; 37(7) : 103-210.
5. Nicholas J, Hilary C, Malcome R. Homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA*, 1998 ; 158 (27) : 57-60
6. Graham. Plasma Homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA* 1997; 11: 277-28.
7. Reis RP, Azzinheira J, Reis HP. Prognosis and significance of blood homocysteine after myocardial infaction. *Rev Cardiol* , 2000 ; 19(5): 581-85.
8. Aaron R, Folsoma F, Javier Nieto, Paul G. Prospective study of coronary heart disease incidence in relation to fasting total homocysteine, related genetic polymorphisms and B vitamins. *Circulation*, 1998; 98: 204-10.
9. Mariska K, Petra Verhoof. MTHFR 677C, polymorphism and risk of coronary heart disease. *JAMA*, 2002; 23/30: 288(16): 2023-2031.
10. Davius H , Pittrow D, Haberl R. Are elevated Homocysteine plasma levels related to pad? *Eur J Clin Investigation*, 2003; 33: 751-7.
11. Booth GI, Wang EE. Pereventive health care, 2000 update: screening and management of hyperhomocysteinemia for the prevention of coronary disease events. The Canadian Task Force on Preventive Health Care. *CMAJ*, 2000; 163(1): 21-9.