جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

مجلهٔ پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز
دوره ۲۷ شماره ۳ پاییز ۱۳۸۴ صفحات ۱۲۳-۱۱۷

اثر مکمل اسید فولیک بر غلظت پلاسمایی هموسیستئین در بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونری

گلچین وفادار افشار: کارشناس ارشد علوم تغذیه ـ دانشکده بهداشت و تغذیه ـ دانشگاه علوم پزشکی تبریز
دکتر سلطانعلی محبوب: استاد دانشکده بهداشت و تغذیه ـ دانشگاه علوم پزشکی تبریز، نویسنده رابط
E-mail: Dr_Mahboobe@hotmail.com
دکتر جلیل بغدادچی: دانشیار ـ دانشکده بهداشت و تغذیه ـ دانشگاه علوم پزشکی تبریز
دکتر جهانبخش صمدی خواه: دانشیار ـ دانشکده پزشکی ـ دانشگاه علوم پزشکی تبریز
دکتر محمد رهبانی نوبر: استاد ـ دانشکده پزشکی ـ دانشگاه علوم پزشکی تبریز
مهندس حسین کوشاور: مربی ـ دانشکده بهداشت وتغذیه ـ دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دریافت: ۸۳/۴/۶، **باز نگری نهایی**: ۸۳/۷/۲۵، **پذیرش**: ۸۳/۸/۲۰

چکیده

زمینه و هدف: افزایش هموسیستئین تام پلاسما به عنوان ریسک فاکتور مستقلی در بیماریهای قلبی و عروقی شناخته شده است و ارتباط معکوسی با سطوح پلاسمایی اسید فولیک و ویتامین B12 دارد. اکثر مطالعات تاثیر دوزهای مختلف اسید فولیک را به همراه ویتامینهای دیگر مورد بررسی قرار داده اند. لذا مطالعه حاضر به منظور ارزیابی اثر مکمل اسید فولیک تنها به میزان ۱ میلی گرم بر سطح پلاسمایی هموسیستئین بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونری صورت گرفت.

روش بررسی: این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی (مورد – شاهد) می‌باشد که بر روی ۷۰ بیمار مرد مبتلا به بیماری عروق کرونری در فاصله سنی ٦٥- ٤٥ سال طراحی گردید. بیماران بطور تصادفی به یکی از دو گروه دریافت کننده اسید فولیک و دارونما تقسیم شدند که به ترتیب روزانه ۱ میلی گرم اسید فولیک و دارونما را به مدت ۸ هفته دریافت نمودند. نمونه‌های خون ناشتا قبل و بعد از مکمل یاری جهت اندازه‌گیری هموسیستئین تام پلاسما و اسید فولیک سرم از بیماران گرفته شد.

یافته ها: میانگین غلظت اسید فولیک سرم بعد از ۸ هفته مکمل یاری با اسید فولیک به میزان دو برابر افزایش یافت (۱۰/۸۸در مقابل ۵/۳۹) که از نظر آماری معنی دار بود($P< ۰/۰۰۱$). میزان افزایش اسیدفولیک سرم در افراد با سطح پایه اسید فولیک سرمی کمتر از ۵ ng/ml بیشتر از سایر گروهها بود (۲/۵ برابر) ($P < ۰/۰۰۱$). میانگین غلظت هموسیستئین تام پلاسما بعد از ۸ هفته مکمل یاری با اسید فولیک به میزان ۲۸/۲ درصد کاهش یافت (۱۳/۹٤ در مقابل ۱۹/٤٤) که از نظر آماری معنی دار بود ($P< ۰/۰۰۱$). میزان کاهش هموسیستئین تام پلاسما در افراد با سطح پایه هموسیستئین بیشتراز ۳۰ µmol/L با ٤۹/٤ درصد کاهش(۲۹/۵۰ در مقابل ۳۹/۷۵) و اسید فولیک سرم کمتر از ۵ ng/ml با ۳۲ درصد کاهش (۱۵/٥٦ در مقابل ۲۳/۲۱) بیشتر از سایر گروهها بود($p<۰/۰۰۲$). در صورتیکه در گروه دریافت کننده دارونما تغییر آماری معنی داری مشاهده نشد. مکمل یاری با اسید فولیک غلظت هموسیستئین تام پلاسما را در ۵۰ درصد افراد هیپرهموسیستئینمیک مورد مطالعه به مقادیر نرمال یعنی کمتر از ۱۵µmol/L کاهش داد.

نتیجه گیری: نتایج این مطالعه نشان دادکه مکمل یاری با اسید فولیک به میزان ۱ میلی گرم در روز غلظت هموسیتئین تام پلاسما را در بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونری بطور مؤثری کاهش می‌دهد. بنابراین تجویز مکمل اسید فولیک در بیماران قلبی و عروقی با سطوح بالای هموسیستئین تام پلاسما توصیه می‌شود.

کلید واژه ها : هموسیستئین، اسید فولیک، بیماری عروق کرونری، مکمل یاری.

مقدمه

بیماریهای قلبی و عروقی بعنوان عمده‌ترین علل مرگ و میر در کشورهای توسعه یافته و در حال توسعه مطرح می‌باشندکه از این میان بیماری عروق کرونری[1] (CAD) بعنوان کشنده‌ترین بیماری قلبی و عروقی شناخته شده و بیش از ۵۰ درصد از مرگهای قلبی را به خود اختصاص می‌دهد (۱).

اگر چه تاکنون عوامل خطر متعددی از جمله افزایش کلسترول خون، افزایش فشار خون و سیگار کشیدن در این بیماری مورد توجه بوده‌اند ولی تنها ۵۰ درصد از موارد بیماری عروق کرونری توسط ریسک فاکتورهای شناخته شده قابل توضیح است. در سالهای اخیر هموسیستئین بعنوان عامل خطر مستقل در بیماریهای قلبی و عروقی مطرح گردیده است (۵-۲).

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

هموسیستئین (۲- آمینو ٤- مرکاپتوبوتیریک اسید) اسید آمینه گوگرد داری است که از دمتیلاسیون متیونین که در پروتئین‌های حیوانی به وفور یافت می‌شود، تولید می‌گردد. این اسید آمینه در منابع غذایی وجود ندارد و در ساختمان پروتئین‌ها شرکت نمی‌نماید(٦). گروه سولفیدریل موجود در ساختمان هموسیستئین این اسید آمینه را در PH فیزیولوژیک مستعد اکسیداسیون نموده و در نتیجه با دیگر تیول‌ها تشکیل دی سولفید می دهد (۷).

مطالعات متعدد نشان داده اند که افزایش سطح هموسیستئین تام پلاسما با افزایش خطر بیماریهای کشنده یا غیر کشنده آترواسکلروتیک عروق کرونر (۱۱-۸) ، عروق مغزی (۱۲و۱۳) و عروق محیطی (١٦-١٤) همراه است. اهمیت افزایش هموسیستئین بعنوان یک عامل خطر در کنار سایر عوامل از قبیل افزایش کلسترول خون و سیگار کشیدن است و تخمین زده می‌شود که ۱۰ درصد بیماریهای عروق کرونری در جوامع عادی به هموسیستئین مربوط می‌گردد. نتایج مطالعات چنین مطرح می کنند که یک ارتباط خطی بین سطوح هموسیستئین و بیماریهای عروقی وجود دارد بطوریکه افزایش هموسیستئین تام پلاسما 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 می باشد (۱۷).

در اکثر مطالعات انجام گرفته تأثیر دوزهای مختلف اسیدفولیک به همراه ویتامین B6 و B 12 بر میزان هموسیستئین پلاسما مورد بررسی قرار گرفته است (۲۲-۱۸). تنها چند مطالعه اثر اسید فولیک را به تنهایی و آن هم در دوزهای بالا مورد بررسی قرار داده اند (۲۳ و ٢٤). بعلاوه این مطالعات در جوامعی انجام گرفته‌اند که از نظر عادات تغذیه‌ای و میزان مواد مغذی دریافتی تفاوت قابل ملاحظه‌ای با جامعه ما دارند چرا که رژیم غذایی افراد مورد مطالعه دارای غذاهای غنی شده با اسید فولیک بوده که خود منجر به افزایش میزان اسید فولیک سرم می‌گردد که این افزایش به تنهایی می‌تواند اثر قابل توجهی بر غلظت هموسیستئین پلاسما داشته باشد (۲۵و۲٦).

از آنجائیکه کاهش طولانی مدت غلظت هموسیستئین پلاسما در حدود ۵ میکرومول در لیتر میزان خطر بیماریهای قلبی و عروقی را تا حدود ۱۰ درصد کاهش می‌دهد (۱۷) و با در نظر گرفتن این مطلب که درمان با اسید فولیک آسان و کم هزینه می‌باشد به نظر می‌رسد که کاربرد دوز مناسبی از اسید فولیک بهترین راهکار در تقلیل میزان هموسیستئین پلاسما در این بیماران خواهد بود. از اینرو این مطالعه اثر مکمل یاری روزانه با ۱میلی گرم اسید فولیک به مدت ۸ هفته را بر میزان هموسیستئین پلاسما در بیماران مبتلا به CAD مورد بررسی قرار داد. با توجه به اینکه ویتامین B12 به عنوان کوآنزیم برای آنزیم متیونین ستتاز عمل نموده و در متیلاسیون مجدد هموسیستئین و تبدیل آن به متیونین نقش ایفا می نماید بنابراین غلظت سرمی این ویتامین نیز برای اطمینان از جور بودن دو گروه مورد مطالعه اندازه گیری شد.

مواد و روش ها

در این مطالعه کارآزمایی بالینی شاهددار افراد مورد مطالعه از بیماران مرد مبتلا به بیماری عروق کرونر مراجعه کننده به مرکز تحقیقات قلب و عروق بیمارستان شهید مدنی تبریز انتخاب شدند. به دلیل اینکه میزان هموسیستئین پلاسما در مردان بالاتر از زنان می باشد (۲۷و۲۸) و از طرف دیگر میزان شیوع بیماریهای قلبی و عروقی در افراد مذکر خیلی بیشتر از افراد مونث می باشد، لذا مطالعه حاضر در بیماران مرد مبتلا به CAD صورت گرفت.

در این مطالعه منظور از بیماری عروق کرونر، سابقه انفارکتوس میوکارد و یا گرفتگی بیش از ۷۰ درصد یکی از عروق کرونری که توسط آنژیوگرافی تایید گردیده است، بود. از بین این بیماران ۷۰ بیمار مرد در محدوده سنی ٦٥-٤٥ سال و با داشتن ملاکهای: گذشت ۳ ماه از آخرین انفارکتوس میوکارد، نداشتن بیماریهای مزمن نظیر اختلالات کبدی، نارسایی کلیوی ، نداشتن سابقه عمل جراحی در طی ۳ ماه قبل از نمونه گیری، عدم استفاده از مکمل های ویتامینی حداقل ٦ ماه قبل از نمونه گیری و عدم استفاده از داروهای موثر بر جذب و متابولیسم اسید فولیک و ویتامین B12 و هموسیستئین جهت شرکت در مطالعه انتخاب شدند.

این بیماران با استفاده از روش نسبت دادن تصادفی (Random-Allocation) به یکی از دو گروه مورد مطالعه یعنی گروه دریافت کننده اسید فولیک و گروه دارونما اختصاص یافتند. گروه دریافت کننده اسید فولیک روزانه یک قرص ۱ میلی گرمی اسید فولیک و گروه دارونما روزانه یک قرص دارونما را به مدت ۸ هفته دریافت نمودند. برای هر فرد پرسشنامه خصوصیات فردی شامل اطلاعاتی نظیر سن، وزن، قد، نمایه توده بدنی[1] (BMI)، استعمال سیگار، مصرف داروهای ویژه و... تکمیل گردید. نمونه خون وریدی از افراد ناشتا قبل و بعد از مکمل یاری از ورید سفالیک به حجم ۱۰ cc گرفته شد. بلافاصله بعد از خونگیری حدود ۲cc از نمونه خون بمنظور جداسازی پلاسما جهت اندازه گیری هموسیستئین به لوله حاوی EDTA منتقل و در فاصله زمانی ۵ دقیقه بعد از خونگیری (برای جلوگیری از افزایش هموسیستئین پلاسما) در ۱۵۰۰ دور و بمدت ۲۰-۱۵ دقیقه سانتریفوژ شد و پلاسما تا زمان آنالیز نهایی در فریزر ۸۰°C- (Snijders Scientific) نگهداری گردید.

جهت جداسازی سرم مورد نیاز برای اندازه گیری اسید فولیک، ویتامین B12 و فراسنجهای لیپیدی ۸ cc باقی مانده خون به داخل لوله آزمایش دیگری انتقال یافته و سرم آن پس از جداسازی تا زمان آنالیز در فریزر ۸۰°C- نگهداری شد. لازم به توضیح است که بدلیل حساس بودن اسید فولیک به نور، کلیه نمونه ها بلافاصله پس از اخذ تا آخرین مرحله آزمایش در شرایط دور از نور نگهداری شدند.

اندازه گیری غلظت هموسیستئین تام پلاسما با روش آنزیم ایمونواسی و با استفاده از کیت هموسیستئین (Axis-Shield AS Germany) صورت گرفت. غلظت اسید فولیک و ویتامین B12 سرم با روش رادیوایمونواسی و با استفاده از کیت (SimulTRAC-SNB ICN PharmaceuticalsNew York) اندازه گیری گردید.

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

غلظت تری گلیسرید، کلسترول تام و HDL-c به روش آنزیماتیک و رنگ سنجی و با استفاده از کیت های پارس آزمون و من تعیین گردید. میزان کلسترول LDL با استفاده از فرمول فرید والد (Fridwild) محاسبه شد.

جهت تجزیه و تحلیل داده ها کلیه متغیرهای کمی مورد نظر بصورت میانگین و انحراف معیار و متغیرهای کیفی بصورت تعداد و درصد ارائه شد. برای مقایسه متغیرهای کمی بین دو گروه مورد مطالعه از آزمون تی تست و در داخل هر گروه از آزمون پیرد تی تست استفاده شد. سطح آماری معنی دار برای کلیه آنالیزهای آماری P<۰/۰۵ در نظر گرفته شد. آنالیز آماری با استفاده از نرم افزار SPSS (Version 10) انجام گرفت.

1. Bady mass index

یافته ها

در این مطالعه ۳۵ نفر برای هر گروه انتخاب و وارد مطالعه شدند از این تعداد ۲ نفر از گروه دریافت کننده دارونما در مرحله دوم مراجعه ننمودند. بنابراین نتایج این مطالعه مربوط به ۳۵ نفر از گروه دریافت کننده اسید فولیک و ۳۳ نفر از گروه دریافت کننده دارونما می باشد. مشخصات عمومی بیماران مورد مطالعه در جدول ۱ ارائه شده است بطوریکه در جدول مشاهده می شود بین دو گروه مورد مطالعه اختلاف آماری معنی داری از نظر میانگین سنی، BMI ، فشار خون سیستولی و دیاستولی و غلظت فراسنجهای لیپیدی وجود ندارد. همچنین از نظر میزان شیوع چاقی، دیابت، فشار خون بالا و استعمال سیگار بین دو گروه مورد مطالعه اختلاف آماری معنی داری وجود نداشت.

جدول ۱: میانگین و انحراف معیار ویژگیهای عمومی افراد مورد مطالعه

متغیر	دریافت کننده اسید فولیک	دریافت کننده دارونما
سن (سال)	۵۵/۷۷ ± ٤/٦١	۵۳/۸۸ ± ٤/۹۵
BMI (kg/m2)	۲۷/۳۲ ± ۳/۱۹	۲۸/۰۲ ± ۲/۸۹
فشار خون سیستولی (mmHg)*	۱۲۸/۱٤ ± ۱٦/٤۱	۱۲٤/۷ ± ۱۳/۲۳
فشار خون دیاستولی (mmHg)	۸۳/۰٦ ± ۷/۹	۸۲/۲۷ ± ٦/۵۱
فشار خون بال (> ۱٤۰/۹۰mm/Hg)	۸ (٪۲۲/۹)	۵ (٪۱۵/۲)
دیابت	۳ (٪۸/٦)	٦ (٪۱۸/۲)
کلسترول بالا (میلی گرم/dl ۲٤۰ <)	۱۷ (٪٤۸/٦)	۷ (٪۲۱/۲)
کلسترول HDL پایین (<۳۵g/dl)	۱۱ (٪۳۱/٤)	۱۵ (٪٤۵/۵)
سابقه فامیلی بیماریهای قلبی، عروقی	۱۹ (٪۵٤/۳)	۱۳ (٪۳۹/٤)
چاقی (BMI<30)	۱٦ (٪۲۳/۵)	۱۹ (٪۳۷/۳)
وضعیت استعمال سیگار:		
سیگاری		
غیر سیگاری	٤ (٪۱۱/٤)	٦ (٪۱۸/۲)
ترک سیگار	۱۳ (٪۳۷/۱)	۱۰ (٪۳۰/۳)
	۱۸ (٪۵۱/٤)	۱۷ (٪۵۱/۵)

*میلی متر جیوه

میانگین غلظت هموسیستئین پلاسما در دوره قبل از مکمل یاری در گروه دریافت کننده اسید فولیک ۹/۱ µmol/L ± ۱۹/٤٤ و در گروه دریافت کننده دارونما ۸/۸۵ µmol/L ± ۱۹/۰۳ بود که از نظر آماری اختلاف معنی داری بین دو گروه وجود نداشت (P=۰/۸۵۱) (جدول۲). بعد از ۸ هفته مکمل یاری ، میانگین غلظت هموسیستئین پلاسما در گروهی که روزانه ۱ میلی گرم اسید فولیک دریافت می کردند به ۵/۳۷ µmol/L ± ۱۳/۹٤ کاهش یافت که این کاهش از نظر آماری معنی دار می باشد (P < ۰/۰۰۱) در صورتیکه در گروه دریافت کننده دارونما تغییر معنی داری مشاهده نشد (جدول۲). نتایج این مطالعه نشان می دهد که میانگین غلظت هموسیستئین تام پلاسما بعد از مصرف ۱ میلی گرم اسید فولیک در روز به مدت ۸ هفته، ۲۸/۲ درصد کاهش یافته است.

نتایج این بررسی نشان می دهد که میانگین غلظت اسید فولیک سرم بعد از ۸ هفته مکمل یاری با اسید فولیک به میزان ۱ میلی گرم در روز ۲/۵ برابر افزایش یافته است. بطوریکه در جدول ۲ مشاهده میشود میانگین غلظت ویتامین B12 سرم در دوره قبل از مکمل یاری در بین دو گروه تفاوت معنی داری نداشته و در طی مکمل یاری نیز تغییر معنی داری نیافته است.

میانگین غلظت اسید فولیک سرم در دوره قبل از مکمل یاری در گروه دریافت کننده اسیدفولیک ۱/٦۸ ng/ml ±۵/۳۹ و دریافت کننده دارونما ۱/۷۵ ng/ml ±۵/٤۵ بود که از نظر آماری اختلاف معنی داری بین دو گروه وجود نداشت (p = ۰/۸۸٦). بعد از ۸ هفته مکمل یاری، میانگین غلظت اسید فولیک سرم در گروه دریافت کننده اسیدفولیک به ٤/۲۰ng/ml ± ۱۰/۸۸ افزایش یافت که از نظر آماری معنی دار می باشد (P < ۰/۰۰۱) ولی در گروه دارونما تغییر آماری معنی داری مشاهده نشد (جدول۲).

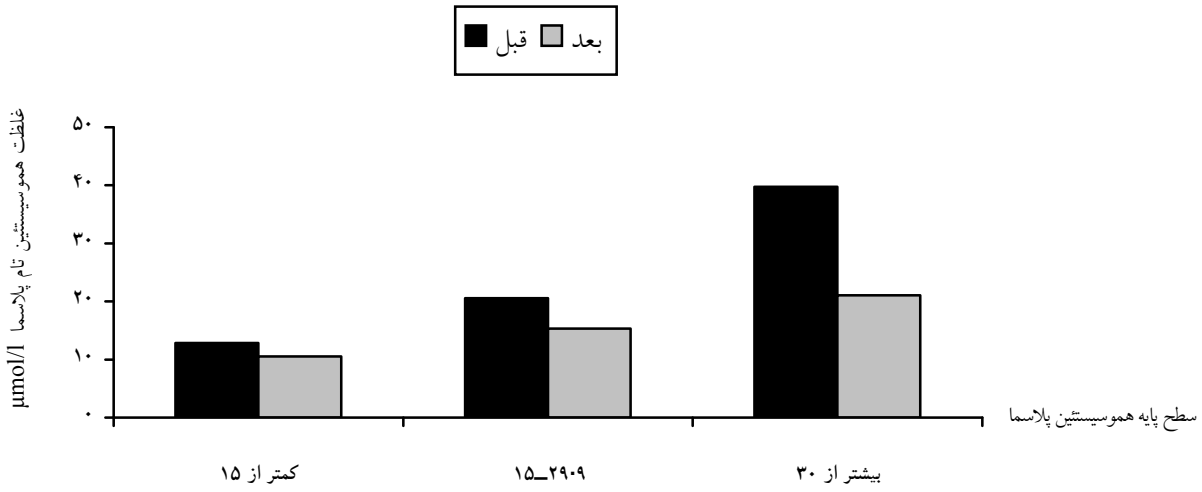
اثر مکمل اسید فولیک بر غلظت هموسیستئین تام پلاسما در ارتباط با سطح پایه هموسیستئین پلاسما نیز مورد ارزیابی قرار گرفت. بدین منظور افراد بر اساس غلظت اولیه هموسیستئین پلاسما به سه زیر گروه ۱۵ >، ۲۹/۹–۱۵ و ۳۰ < µmol/L تقسیم شدند. بعد از ۸ هفته مکمل یاری با اسید فولیک غلظت هموسیستئین پلاسما در همه زیر گروهها بطور معنی داری کاهش یافت (نمودار۱). نتایج نشان داد که میزان کاهش هموسیستئین تام پلاسما به غلظت اولیه آن بستگی دارد بطوریکه بیشترین کاهش در افرادیکه بالاترین سطح هموسیستئین را داشته(>۳۰µmol/L) مشاهده شد (٤۹/٤ درصد).

به نظر میرسد اثر مکمل اسید فولیک بر هموسیستئین تام پلاسما به سطح اولیه اسید فولیک نیز بستگی داشته باشد. بنابراین در این مطالعه تغییرات میانگین و انحراف معیار هموسیستئین بر اساس سطح پایه اسید فولیک سرم مورد ارزیابی قرار گرفت. بدین منظور افراد مورد مطالعه بر اساس سطح اولیه اسید فولیک به سه زیر گروه کمتر از ۵، ۷/٤–۵، بیشتر از ۷/۵ ng/ml تقسیم شدند ارزیابی اثر مکمل اسید فولیک بر سطح هموسیستئین تام پلاسما نشان می دهد که در افرادیکه سطح اولیه اسید فولیک سرمی آنها کمتر از ۵ ng/ml می‌باشد، اثر مکمل در کاهش هموسیستئین تام پلاسما نسبت به گروههای دیگر بیشتر است . (نمودار ۲) در این گرو ه سطح هموسیستئین تام پلاسما

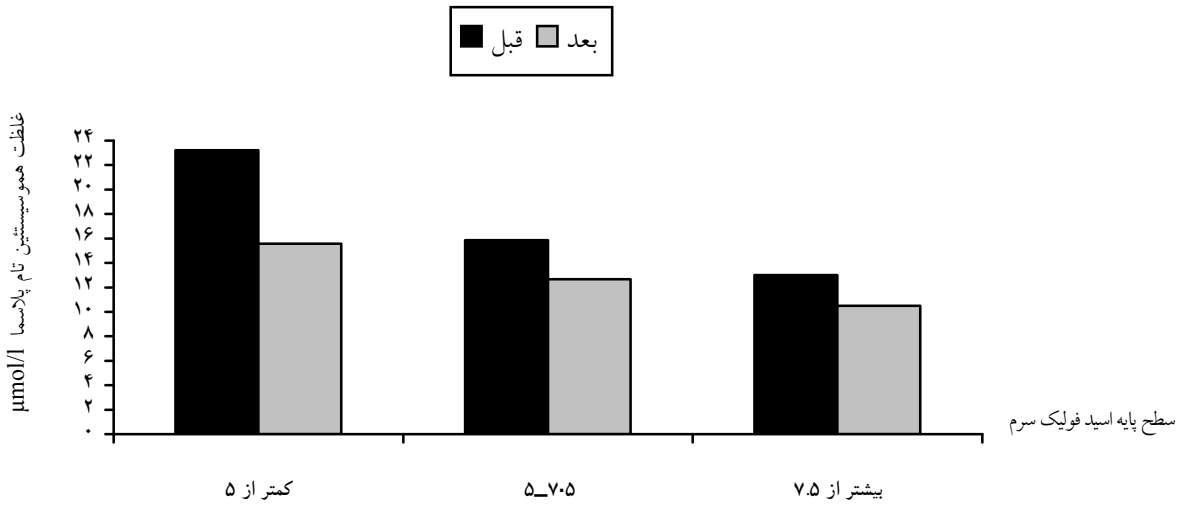
نسبت به سطح پایه ۳۲ درصد کاهش یافته است، در صورتیکه در افراد با سطح اولیه اسید فولیک ۷/٤–۵و بیشتر از ng/ml ۷/۵ میزان تغییرات هموسیستئین تام پلاسما به ترتیب ۲۰ و ۱۸/٦٤ درصد می‌باشد که این کاهش در گروه بیشتر از ng/ml ۷/۵ معنی دار نیست (P<۰/۱۲۸).

جدول ۲: میانگین و انحراف معیار هموسیستئین پلاسما ، اسید فولیک و ویتامین B12 سرم در دو گروه مورد مطالعه قبل و بعد از مکمل یاری

متغیر	گروه دریافت کننده اسید فولیک N=35			گروه دریافت کننده دارونما N=33		
	قبل از مداخله	بعد از مداخله	P.V	قبل از مداخله	بعد از مداخله	P.V
هموسیستئین پلاسما(µmol/L)	۱۹ /٤٤ ± ۹/۱	۱۳/۹٤ ± ۵/۳۷	<۰/۰۰۱	۱۹/۰۳ ± ۸/۸۵	۱۹/۸۱ ± ۹/۰٤	/۱۷۵
اسید فولیک سرم(ng/ml)	۵/۳۹ ± ۱/٦۸	۱۰/۸۸ ± ٤/۲۰	<۰/۰۰۱	۵/٤۵ ± ۱/۷۵	۵/٦۰ ± ۲/۷۲	/۷٤٤
ویتامین B12 سرم(pg/ml)	۲٦۸ ± ۷۸/۹۵	۲۸۱/۲۵ ± ۷۸/۲۸	/۳۱۹	۲۷۳/۷۵ ± ۱۰۰/۸٤	۳۰۰/٤۸ ± ۱۳۷/۳۸	/۰٦۸



نمودار۱: اثر مکمل یاری اسید فولیک برمیانگین غلظت هموسیستئین تام پلاسما در ارتباط با سطح پایه هموسیستئین پلاسما



نمودار۲: اثر مکمل یاری اسید فولیک برمیانگین غلظت هموسیستئین تام پلاسما در ارتباط با سطح پایه اسید فولیک سرم

بحث

مطالعات متعدد نشان داده اند که همبستگی شدیدی بین افزایش هموسیستئین تام پلاسما و بیماری عروق کرونری وجود دارد (۲۹و۳۰). یکی از علل افزایش هموسیستئین تام پلاسما آسیب مسیر متیلاسیون هموسیستئین به دلیل ناکافی بودن میزان سرمی ویتامین های اسید فولیک و B12 میباشد. بنابراین به نظر میرسد مکمل یاری با اسید فولیک غلظت پلاسمایی این اسید آمینه را کاهش دهد.

در این بررسی، تجویز مکمل اسید فولیک به میزان ۱ میلی گرم در روز به مدت ۸ هفته سطح هموسیستئین تام پلاسما را بطور معنی داری کاهش داد (۲۸/۲ درصد).

در مطالعه‌ای که توسط Mark و همکاران (۲۱) درروی افراد مبتلا به CAD انجام گرفت، مشاهده شد که مصرف مکمل اسید فولیک به میزان میلی گرم۹ در روز به همراه ویتامین B6 در طی۳ هفته میزان هموسیستئین تام پلاسما را ۲۶/۵ درصد کاهش می‌دهد. Lobo و همکاران (۱۹) در مطالعه ای بر روی بیماران مبتلا به CAD تأثیر دوزهایمیلی گرم ۰/٤، ۱ و۵ اسید فولیک به همراه ویتامینB6 و B12 به مدت ۳ ماه بر میزان هموسیستئین تام پلاسما مورد بررسی قرار دادند.

تایج مطالعه آنها نشان داد که میزان هموسیستئین تام پلاسما در هر ۳ گروه بطور معنی داری، به میزان ۳۰ درصد کاهش یافته است. نتایج مطالعه Landgren و همکاران (۲۵) نیز که بر روی ٤۳ مرد و زن مبتلا به انفارکتوس میوکارد انجام گرفت نشان داد که مصرف مکمل اسید فولیک به میزان میلی گرم ۲/۵ و ۵ در روز به مدت ٦ هفته موجب ۲۷ درصد کاهش در سطح پلاسمایی این اسیدآمینه گردیده است. در مطالعه Pacific (۳۲) محققین به این نتیجه دست یافتند که مصرف مکمل اسید فولیک به میزان میلی گرم۰/۲ ومیلی گرم۲ در روز به مدت ٦ ماه غلظت هموسیستئین تام پلاسما را در بیماران با سابقه CHD کاهش می‌دهد و میزان کاهش ایجاد شده در گروه میلی گرم۲ در روز بطور معنی داری بیشتر از گروه میلی گرم۰/۲ میلی گرم در روز میباشد. نتایج بررسیهای انجام یافته با یافته های مطالعه حاضر مطابقت داشته و تائید کننده این مطلب می باشد که مکمل یاری با اسید فولیک غلظت پلاسمایی هموسیستئین را در بیماران قلبی و عروقی کاهش میدهد.

مکانیسمی که اسید فولیک از طریق آن میزان هموسیستئین تام پلاسما را تقلیل می‌دهد، احتمالا بدینصورت می‌باشد که اسید فولیک میزان متیلاسیون مجدد هموسیستئین را افزایش داده و در نتیجه افزایش سطح S- آدنوزیل متیونین را موجب می‌گردد. افزایش غلظت بافتی این ماده که خود عامل کلیدی در متابولیسم هموسیستئین می‌باشد، با فعال نمودن آنزیم سیستاتیونین بتا ستاز، ترانس متیلاسیون هموسیستئین را افزایش و کاتابولیسم آن کاهش می‌دهد.

از عوامل مؤثر در تأثیر مکمل اسید فولیک بر سطح هموسیستئین تام پلاسما، سطح اولیه هموسیستئین می‌باشد. نتایج بررسی حاضر در ارزیابی اثر مکمل اسید فولیک بر سطح هموسیستئین تام پلاسما نشان داد که در افرادیکه سطح هموسیستئین تام پلاسمای آنها بیشتراز ۳۰ میکرومول در لیتر می‌باشد، اثر مکمل اسید فولیک در کاهش هموسیستئین نسبت به گروههای دیگر بیشتر بوده است. در این گروه هموسیستئین تام پلاسما نسبت به سطح پایه ٤۹/٤ درصد کاهش یافته است. این یافته‌ها با نتایج مطالعه Ubbink و همکاران (۳۳) و مطالعه Guttoromen و همکاران (۳۴) که بر روی افراد هیپرهموسیستئینمیک صورت گرفت، مطابقت داشته و تأیید کننده این مطلب می‌باشد که اثر مکمل اسید فولیک در کاهش هموسیستئین پلاسما با غلظت اولیه آن تحت تأثیر قرار می‌گیرد.

میزان کاهش هموسیستئین تام پلاسما تحت تاثیر غلظت سرمی اولیه اسید فولیک نیز میباشد.ارزیابی اثر مکمل اسید فولیک بر سطح هموسیستئین تام پلاسما در مطالعه حاضر نشان داد که در افرادیکه

سطح اولیه اسید فولیک سرمی آنها کمتر از ۵ نانوگرم در میلی لیتر می‌باشد، اثر مکمل در کاهش هموسیستئین تام پلاسما نسبت به گروههای دیگر بیشتر بوده است . بر اساس نتایج مطالعه Brustrup و همکاران (۳۵) بیشترین کاهش در میزان هموسیستئین تام پلاسما در افرادیکه از نظر غلظت سرمی اسید فولیک در پایین‌ترین سطح قرار دارند، ایجاد می شود. چنین اثر مشابهی در مطالعات انجام یافته توسط Wald و همکاران (۳۶) و مطالعه Pacific (۳۲) نیز مشاهده شده است که با نتایج این بررسی مطابقت دارد.

در بررسی حاضر میانگین غلظت اسید فولیک سرم بعد از ۸ هفته مکمل یاری با اسید فولیک به میزان ۱ میلی گرم بطور معنی داری افزایش یافت در صورتیکه در گروه دریافت کننده دارونما در پایان هفته هشتم نسبت به دوره قبل از مکمل یاری ثابت باقی ماند (جدول۲). نتایج بررسی حاضر با نتایج بررسی Lobo (۱۹)، Landgren (۲۵) و Pacific (۳۲) مطابقت دارد.

بر اساس نتایج این مطالعه معلوم می گردد که دال مکمل یاری با اسید فولیک به میزان ۱ میلی گرم در روز بدون ویتامین های دیگر نیز غلظت هموسیستئین تام پلاسما را در بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونری بطور مؤثری کاهش می‌دهد لزم تجویز مکمل اسید فولیک در بیماران قلبی و عروقی با سطوح بالای هموسیستئین تام پلاسما توصیه می‌گردد.

تقدیر و تشکر

از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، مرکز تحقیقات دارویی تبریز و آزمایشگاه بیمارستان شهید مدنی تبریز که انجام این تحقیق بدون همکاری ایشان میسر نبود نهایت تشکر و سپاسگزاری را داریم.

References

1. Ridker PM, Genest J, Libby P: Risk factors atheresclerotic disease. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, editors. *Braunwald heart disease- A text book of cardiovascular medicine*. 9 th edition. Vol: **1**, W.B.Saunders Co, Philadelphia. 2001; PP: 1010-1039.
2. Granam IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brattstrom LE, Ueland PM, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted action project. *JAMA*, 1997; **277**(22): 177-781.
3. Abby SL, Harris M. Homocysteine cardiovascular disease. *J Am Fam Pract*, 1998; **11**(5): 391-398.
4. Eikelboom JW, Lonn E, Genest J, HAnkey G, Yusuf S. Homocysteine and cardiovascular disease: A critical review of the epidemiologic evidence. *Ann Intern Med*, 1999; **131**(5): 363-375.
5. Gallagher PM, Meleady R, Shields DC, Tan SK, Mc Master D, Rozen R, Evans A, Graham IM, Whitehead AS. Homocysteine and risk of premature coronary heart disease. *Circulation*, 1996; **94**(9): 2154-2158.
6. Finkelestin JD, Martin JJ: Homocysteine. *Int J Biochem Cell Biol*, 2000; **323**(4): 385-389.
7. Refsum H, Ueland PM, Nygard O, Vollset SE. Homocycteine and cardiovascular disease. *Annue Rev Medicine*, 1998; **49**: 31-62.
8. Montalescot G, Anikri A, Chadefaux_Vekemans B, Blacher J, Philippe F, Drobinski G, et al. Plasma homocysteine and the extent of atherosclerosis in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol,* 1997; **60**: 295-300.
9. Verhoef P, kok FJ, Krugssen ACM, Schouten EG, Witteman JCM, Grobbee DE, Ueland PM, Refsum H. Plasma total homocysteine, B vitamins, and risk of coronary artherosclerosis. *Atheros Thromb Vasc Biol*, 1997; **17**(5): 989-995.
10. Nygard O, Nordrehavg JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE. Plasma homocysteine and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*, 1997; **337**(4): 230-6.
11. Knekt P, Alfthan G, Aromaa A, Heliovarra M, Marniemi J, Rissanen H, et al. Homocysteine and major coronary events: a prospective population
12. study amongest women. *J Intern Med*, 2001; **249**: 461-465.
13. Andersson A, Hultberg B, Lindgren A. Redox status of plasma homocysteine and other thiols in stroke patients. *Atherosclerosis*, 2000; **151**: 535-539.
14. Van Beynum IM, Smeitink J, den Heijer M, te Pothoff MTW, Blom H. Hyperhomocysteinemia a risk factor for ischemic stroke in children. *Circulation*, 1999; **99**: 2070-2072.
15. Bots ML, Launer LJ, Lindernans J, Hofman A, Grobbee DE. Homocysteine, atherosclerosis and prevalent cardiovascular disease in the elderly: The Rotterdam Study. *J Intern Med*, 1997; **242**: 339-347.
16. Currie JC, Wilson YG, Scott J, Day A, Stanbie D, Baird RN. Homocysteine: an independent risk factor for failure of vascular intervention. *Brith J Surg*, 1996; **83**: 1238-1241.
17. Aronson DC, Onkenhout W, Raben AMTJ, Oudenhoven LFJJ, Brommer EJP, Bockel JH. Impaired homocysteine metabolism: a risk factor in young adults with atherosclerosis arterial

occlusive disease of the leg. *Brith J Surg*, 1994; **81**: 1114-1118.
18. 17) Boushey CJ, Beresford SAA, Omenn GS, Motulsky AG: A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for coronary artery disease. *JAMA*, 1995; **274**(13): 1049-1057.
19. Lobo A, Naso A, Arheart K, Kruger W, Abou_Ghazala T, Alsous F. Reduction of homocysteine levels in coronary artery disease by low_dose folic acid combined with vitamins B6 and B12. *Am J Cardiol*, 1999; **83**: 821-825.
20. Bunot D, Garrido A, Suazo M, Kauffman R, Venegas P, Maza PD, et al. Effects of supplementation with folic acid and antioxidant vitamins on homocysteine levels and LDL oxidation in coronary patients. *Nutrition*, 2000; **16**: 107-110.
21. Mark L, Erdi F, Markizay J, Katona A. Effect of treatment with folic acid and vitamin B6 on lipid and homocysteine concentrations in patients with coronary disease. *Nutrition*, 2002; **18**(5): 428-429.
22. Naurath HJ, Joosten E, Riezler R, Stabler SP, Allen RH, Lindenbavm J. Effects of vitamin B12, folate, and vitamin B6 in elderly people with normal serum vitamin concentrations. *The Lancet*, 1995; **346**(8): 85-89.
23. Woodside J, Yarnell J, McMaster D, Young JS, Harmon DL, McCrum EE, et al. Effect of B-group vitamins and antioxidants vitamins on hyperhomocysteinemia: a double - blind, randomized, factorial-desing, controlled-trial. *Am J Clin Nutr*, 1998; **67**: 858-66.
24. Brattstrom LE, Israelsson B, Jeppsson Jo, Hultberg Bl. Folic acid an innocuouse means to reduce plasma homocysteine. *Scand J Clin Lab Invest*, 1998; **48**: 215-222.
25. Landgren F, Israelsson B, Lindgren A, Hulbert B, Andersson A. Plasma homocysteine in acute myocardial infraction: homocysteine_lowering effect of folic acid.*J Intern Med*, 1995; **237**: 381-8.
26. Jacques PF, Selhub J, Wilson PWF, Rosenberg IH. The effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine cocentrations. *N Engl J Med*, 1998; **340**(19) : 1449-54.
27. Malinow MR, Duell PB, Hess DL, Anderson PH, Kruger WD, Phillipson BE, Gluckman RA, Block PC, Upson BM. reducyion of plasma homocysteine levels by breakfast cereal fortified with folic acid in patients with coronary artery disease. N Engl J Med, 1998; **338**(15): 1009-15.
28. Jacques PF, Rosenberg IH, Rogers G, Selhub J, Bowman BA, Gunter EW, Wright JD, Johnson CL. Serum total homocysteine cocentration in adolesent and adult Americans: results from the Third National Health and Nutrition Ecamination Survey. *Am J Clin Nutr*, 1999; **69**: 482-9.
29. Schneede J, Refsum H, Ueland PM. Biologcal and environmental determinants of plasma homocysteine. *Semin Thromb Hemost*, 2000; **26**: 263-279.
30. Booth GI, Wang WWL. Preventive health care, 2000. Update: Screening and management of hyperhomocysteinemia for the prevention of coronary artery disease events. *JAMA*, 2000; **163**: 21-29.
31. Tsai My, Arnett Dk, Eckfeldt JH, Williams RR, Ellison RC. Plasma homocysteine and its association with carotid initial-medial thickness and prevalent coronary hearth disease: NHLBI family study. *Atherosclerosis*, 2000; **151**: 519-524.
32. PACIFIC Studdy Group. Dose_dependent effects of folic acid on plasma homocysteine in a randomized heart conducted among 723 individuals with coronary heart disease. *Eur Heart J*, 2002; **23**: 1509-1515.
33. Ubbink JB, Vermaak WJ, van der Merwe A, Delport R, Potgieter HC. Vitamin requirments for treatment of hyperhomocysteinemia in humans. *J Nutr*, 1994; **124**: 1927-33. (Abst)
34. Guttormsen AB, Ueland PM, Nesthus J, Nygard O, Schneed J, Vollset SG, Refsum H. Determination and vitamin respnsiveness of intermediate hyperhomocysteinemia. *J Clin Invest*, 1996; **98**:2174-2183. (Abst)
35. Brunstrup A, Hages M,Pietrzik K. Lowering of homocycteine concentrations in elderly men and women. *Int J Vitam Nutr Res*, 1999; **69**(3): 187-193.
36. Wald DS, Bioshop L, Wald NJ, Law M, Hennessy E, Weir D, McPartlin J, Scott J. Randomized trial of folic acid supplementation and serum homocysteine levels. *Arch Intern Med*, 2001; **161**: 695-700.