

ارتباط هیپرهموسیستئینمی و استرس اکسیداتیو با وسعت ضایعات آترواسکلروتیک کرونری بیمارستان شهیدمدنی تبریز

رقیه رفاهی (کارشناس)*، دکتر محمد رهبانی نوبر (استاد)**، دکتر عباس افراسیابی (استادیار)، سهیلا رفاهی (مربی)***
* کارشناس مواد بهداشتی، آرایشی آزمایشگاه‌های کل کنترل دارو و غذا
** گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
*** عضو هیئت علمی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل

چکیده

مقدمه: هدف از این بررسی، مطالعه و ارزیابی ارتباط بین هیپرهموسیستئینمی و استرس اکسیداتیو با شدت ضایعات آترواسکلروزیس است.

مواد و روشها: بیماران (۵۲ مرد و ۳۶ زن) از افراد بستری در بیمارستان شهیدمدنی تبریز که با آنژیوگرافی، بیماری شریان کرونری آنها مشخص شده بود انتخاب شدند (شدت ضایعات توسط آنژیوگرافی بر حسب درصدهای مختلف کوچکتر از ۵۰٪، ۷۰-۵۱٪ و ۹۰-۷۱٪ و ۱۰۰-۹۱٪ به دست آمده بود و همینطور وسعت ضایعات نیز با نتایج بدست آمده از آنژیوگرافی به ترتیب برحسب تعداد رگهای گرفتار، یک رگ، دو رگ، سه رگ، *It main lesion* طبقه بندی شد). گروه کنترل (۱۵ مرد و ۲۴ زن) از افراد سالم با سن و جنس کنترل شده (جواب آنژیوگرافی منفی) انتخاب شد. سطوح سرمی هموسیستئین با متد الیزا (مدل awareness state fax-2100) اندازه گیری شدند. ظرفیت تام آنتی اکسیدانت نمونه‌ها توسط اتوآنالیزر (مدل CoBAS MIRA Plus) با استفاده از کیت راندوکس تعیین شدند. ارتباط بین پارامترهای اندازه گیری شده و وسعت ضایعات آترواسکلروتیک با استفاده از آنالیز آماری در دو گروه محاسبه شدند.

یافته‌ها: میانگین سطوح هموسیستئین در گروه‌های کنترل و بیماران $9/47 \pm 18/56$ و $20/38 \pm 10/22$ $\mu\text{mol/L}$ بود و اختلافها معنی دار نبودند ($P > 0/05$). در گروه بیماران میانگین ظرفیت آنتی‌اکسیدانت $1/12 \pm 0/34$ mmol/L و در حالیکه آن در گروه کنترل $1/39 \pm 0/12$ mmol/L بود ($p > 0/$). با استفاده از آنالیزهای آماری هیچ ارتباطی بین وسعت ضایعات آترواسکلروتیک و توتال آنتی اکسیدانت پایین و سطح بالای توتال هموسیستئین ملاحظه نشد.

نتیجه گیری و توصیه ها: در این مطالعه اختلاف مهمی بین سطوح هموسیستئین و توتال آنتی‌اکسیدانت در گروه‌های بیماران و کنترل دیده نشد و با وجود عدم ارتباط بین پارامترهای مطالعه شده و وسعت ضایعات عروق کرونری پیشنهاد می‌شود که هیپرهموسیستئینمی رل مهمی در پشرفت ضایعات آترواسکلروزیس ندارد.

مقدمه

هموسیستینوزی می‌باشند (۵) و بعلاوه غلظت بالای tHcy به عنوان ریسک فاکتور برای ترومبوزیس عمیق رگ گزارش شده است (۴). هموسیستین در جریان خون در چندین فرم وجود دارد که شامل Hcy اتصال یافته به آلبومین بصورت دی‌سولفید (V) و مخلوط دی‌سولفید با CYS (25٪)، دیمردی سولفید (5٪) و آمینواسید آزاد احیا (5٪) و به عنوان یک تیولاکتون می‌باشد. (۵). افزایش Hcy پلاسما مسئول کاهش آنتی‌اکسیدانت توتال سرم نمی‌باشد (۳). توصیه‌های درمانی برای بیماران CVD با مهار مکانیسم‌های درگیر در پیشرفت بیماری می‌باشد و مطالعات زیادی در دهه اخیر ثابت کرده‌اند که افزایش اکسیداتیو بیولوژیک ممکن است در پیشرفت بیماری دخالت داشته و آنتی‌اکسیدانتها نیز ارزش درمانی داشته باشند (۶).

استرس اکسیداتیو و آسیب‌شناسی از ROS

اکسیژن مولکولی بوسیله انزیم‌های اکسیداتیو موجود در رتیکولوم آندوپلاسمیک (ER) و میتوکندری و غشاء پلاسمایی و پراکسی زومها و سیتوزول تبدیل به $O_2^{\cdot-}$ می‌شود. $O_2^{\cdot-}$ بوسیله دیسموتاسیون توسط SOD تبدیل به H_2O_2 شده که انهم در طی واکنش فتون بوسیله Cu^{2+}/Fe^{2+} کاتالیز شده و تبدیل به رادیکال OH^{\cdot} می‌شود. در بدن انسان سالم تعادلی بین رهای ROS مخرب و سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانتی برقرار است. و پیشروی این تعادل به سمت اکسیداسیون وسیع، سبب استرس اکسیداتیو می‌شود. و انهدام آنتی‌اکسیدانت‌های محافظتی موجب تخریب هرچه بیشتر بافتها می‌گردد (۱ و ۴) استرس اکسیداتیو اختلالاتی را در متابولیسم سلولی از جمله تجزیه رشته DNA و افزایش Ca^{2+} سلولی و آسیب به انتقال دهنده‌های غشاء سلولها و سایر پروتئینها و پراکسیداسیون لیپیدها ایجاد می‌کند (۷، ۸).

هموسیستین

هموسیستین یک اسیدآمینو حاوی تیول است که از دمتیلاسیون داخل سلولی متیونین بدست می‌آید. هموسیستین می‌تواند هم به هموسیستین و هم به متیونین متابولیزه شود. قسمت عمده هموسیستین طی متیلاسیون مجدد به متیونین تبدیل می‌شود که توسط آنزیم متیونین سنتتاز و در حضور متیل تتراهیدروفولان و کوبالامین (B_{12}) صورت می‌گیرد. و

آترواسکلروزیس علت عمده مرگ و میر (حدود ۵۰٪) در جهان پیشرفته امروز در کشورهای غربی و ایالت متحده آمریکا می‌باشد و آن عبارت از سخت شدن دیواره شریان و بدنبال آن کاهش الاستیسیته و باریک شدن راه عبور خون و نهایتاً کاهش جریان خون به ارگانهای مهم بدن از جمله قلب و مغز اتفاق می‌باشد. علائم آترواسکلروز شریان تا رسیدن آن به مرحله پیشرفت خاموش بوده و وابسته به قسمتی از بدن می‌باشد که کاهش جریان خون در آن دیده می‌شود و به صورت دردهای قلبی و سکنه‌های قلبی و مغزی ظاهر می‌نماید (۱، ۲). پاتوژنز آن هنوز ناشناخته است. ریسک فاکتورهای مشخصه آترواسکلروزیس هیپرلیپیدمی، دیابت ملیتوس و سیگار با مهاجرت و چسبندگی منوسیتها و با تجمع و تکثیر سلول‌های عضلانی صاف و فعال شدن پلاکتها و شکل‌گیری ماتریس خارج سلولی باعث خرابی عمل عروق می‌شوند (۳). هیپرهموسیستیمینی به عنوان یک ریسک فاکتور مهم قلبی عروقی شناخته شده است و فرض بر این است که هموسیستین، اندوتلیال و عملکرد سلول‌های عضلانی صاف را با تجمع نمونه‌های فعال اکسیژن تغییر می‌دهد (۳) و بعلت افزایش استرس اکسیداتیو، ظرفیت آنتی‌اکسیدانتی تمام می‌شود که ریسک بیماری آترواسکلروتیک عروق افزایش می‌یابد (۳). کاهش ویتامین (B_6 ، B_{12} و فولات) و موتاسیون آنزیم با کاهش فعالیت آنزیمی (سیتاتینین β -سیتتاز و متیونین سنتتاز) و نقص کلوی باعث افزایش هموسیستین می‌شود (۳-۱۵ $\mu\text{mol/l}$) (۳). کاهش فولات رژیم غذایی سبب تشکیل نامناسب ۵-متیل تتراهیدروفولات می‌شود که به عنوان یک گروه دهنده متیل در متیلاسیون مجدد هموسیستین به متیونین مورد نیاز است (۳). در سالهای اخیر اندازه‌گیری هموسیستین تام پلاسما و ارزیابی آن در بیماریهای قلبی عروقی و ترومبوتیک مورد توجه قرار گرفته است و مطالعات اپیدمیولوژیک زیادی ثابت کرده‌اند که ریسک بیماری شریان کرونری را افزایش می‌دهد (۴، ۵). همچنین مشخص شده است که غلظت پلاسمایی tHcy یک پیشگویی کننده قوی در بیماران CVD که با آنژیوگرافی تأیید شده‌اند می‌باشد و مستعد

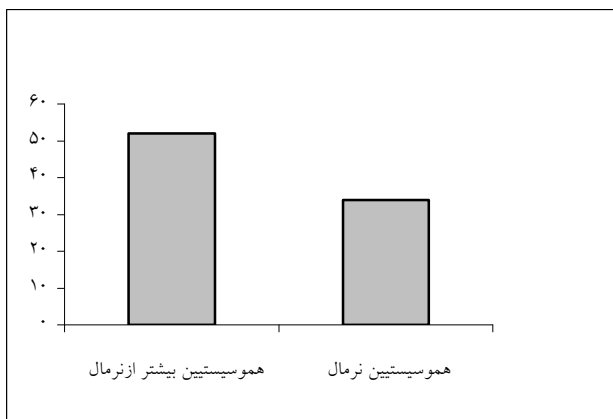
گشادشدن عروق را کاهش می‌دهد که این ممکن است به علت کاهش تولید فاکتور شل کننده مشتق از اندوتلیال (EDRF) که بطور عمده نیتریک اکسید (NO) است می‌باشد صورت می‌گیرد و در نتیجه آمینواسیدها (HCY) توانایی تخریب سلولی را دارند و NO، توکسیستی هموسیستین را تقویت می‌کند. NO برای شل شدن عضلات صاف شریان لازم است و تولید ناکافی آن سبب هیپرتانسیون می‌شود که بتهنهایی یک ریسک فاکتور آترواسکلروز می‌باشد. و در هیپر هموسیستئینمی، تجمع NO در اندوتلیال کاهش یافته و اندوتلیال را برای اثرات توکسیک هموسیستین بیشتر مستعد می‌کند (۱۸،۱۹).

مواد و روشها

از بیماران مراجعه کننده به بیمارستان شهیدمدنی تبریز بطور تصادفی ۸۸ نفر (۵۲ مرد، ۳۶ زن، سن > 30) با توجه به نمونه کارهای مشابه انجام یافته و محدود بودن کیت لازم برای آزمایش که جوابگوی این تعداد از نمونه را می‌توانست داده باشد، تعداد نمونه‌ها انتخاب شد و با توجه به افزایش شمار مبتلایان به آترواسکلروز در سنین جوانی لذا محدوده سنی بزرگتر از ۳۰ سال انتخاب شد (که شدت ضایعات توسط آنژیوگرافی برحسب درصدهای مختلف کوچکتر از ۵۰٪، ۷۰-۵۱٪ و ۹۰-۷۱٪ و ۱۰۰-۹۱٪ به دست آمده و همینطور وسعت ضایعات نیز با نتایج بدست آمده از آنژیوگرافی به ترتیب بر حسب تعداد رگهای گرفتار، یک رگ، دو رگ، سه رگ، IT main lesion طبقه‌بندی شد) که شدت و میزان ضایعات آترواسکلروزی و تعداد عروق گرفتار آنها توسط آنژیوگرافی معین شده بود. از کلیه عوامل مداخله‌گر صرفنظر کرده و در حیطه مطالعه و بررسی ما قرار نگرفت. در حالت ناشتا ۵ml خون از هر یک از بیماران گرفته شده و اجازه داده می‌شد که خون لخته شود و سپس با استفاده از دستگاه سانتریفوژ مدل Joran B_{۲/۱۱} سرم نمونه‌ها جدا گردیده و به دو قسمت جهت اندازه‌گیری آنتی‌اکسیدان توتال و هموسیستین توتال تقسیم می‌شد بطوریکه نمونه‌های سرم جهت تعیین هموسیستین در یخچال و نمونه‌های سرم جهت

بسیاری از متیونین فعال شده به فرم S-آدنوزیل متیونین، دهنده گروه متیل برای میتل ترانسفرازها می‌باشد و در راه متابولیسمی ترانس سولفوریزاسیون وابسته به ویتامین B_۶، هموسیستین با سرین ترکیب شده و در حضور آنزیم سیستانیونین β- سنتتاز هموسیستین بطور غیرقابل برگشت به سیستاتیونین متابولیزه می‌شود که این نصف متابولیسم همه هموسیستین است و وقتی که تمام واکنشها کامل شد. هموسیستین در داخل سلول تجمع یافته و به جریان خون وارد می‌شود (۱۶،۱۷). افزایش متوسط هموسیستین جریان خون در بیماران با نارسائی عروقی عمومیت دارد. بطوریکه ارتباط بین میزان هموسیستین توتال پلاسما و موتاسیون در ژنهای سه انزیم‌های کلیدی که در متابولیسم متیونین-هموسیستین نقش دارند گزارش شده است، که شامل (MTEHFR)، (CBS) و (MS) می‌باشند. هموسیستین با غلظت پلاسمایی بالا، عملکرد اولیه و طبیعی سلول‌های اندوتلیال را با استرس اکسیداتیو از بین می‌برد (۹-۱۳). هموسیستین بطور طبیعی در پلاسما خودبخود به هموسیستین، مخلوط دی‌سولفید و هموسیستین تیولاکتون اکسیده می‌شود. و در طی این اکسیداسیون خودبخود، ROS که شامل رادیکالهای هیدروکسیل و سوپراکسید و پراکسید هیدروژن می‌باشد، شکل می‌گیرند. رادیکالهای (OH[•]) و سوپراکسید (LDL(O_۲⁻)) را اکسید می‌کنند که خود OX-LDL بتهنهایی آتروژن می‌باشد و نهایتاً سلولهای فوم (Foam cell) تشکیل می‌شود که رل بحرانی در فرآیند آترواسکلروتیک دارد. پراکسید هیدروژن (H_۲O_۲) اندوتلیال را تخریب می‌کند که ماتریکس زیر اندوتلیال و عضلات صاف و سایر سلولها مثل ماکروفازها را در برمی‌گیرد و این باعث تکثیر سلولهای عضلات صاف و فعال شدن پلاکت‌ها و لکوسیتها می‌شود که همه این وقایع پیشبرنده آترواسکلروزیس می‌باشند (۱۴-۱۶). ویتامین E و C اکسیداسیون LDL را مهار می‌کند و بطور کلی آنتی‌اکسیدانها در مقابل توکسیستی هموسیستین نقش حمایتی دارند (۱۷). NO (نیتریک اکسید توسط سلولهای Lining اندوتلیال رگهای خونی تولید می‌شود و یک عامل گشاد کننده رگهای خونی است و مهار کننده تجمع پلاکت می‌باشد و هموسیستین با خرابی اندوتلیال

مقایسه با مقدار مشاهده شده در گروه کنترل که $18/56 \pm 9/47$ بود افزایش فاحشی را نشان نداد و این نشان می‌دهد که تقریباً شرایط تغذیه‌ای و روحی روانی در دو گروه کنترل و بیمار نزدیک هم بوده و تفاوت اندکی مشاهده می‌شود و اما آنچه مدنظر بود این بود که مقدار متوسط توتال هموسیستئین در هر دو گروه کنترل و بیمار از حد نرمال آن ($5-15 \mu\text{mol/L}$) بیشتر بود. همچنین متوسط مقدار tHCY در جمعیت مورد مطالعه ما از حد نرمال آن ($5-15 \mu\text{mol/L}$) بیشتر بود. در بین بیماران مطالعه شده توسط ما $84/6\%$ آنها دارای هیپرهموسیستئینی در حد خفیف ($15-30 \mu\text{mol/L}$) و $15/38\%$ بیماران دارای هیپرهموسیستئینی در حد متوسط ($30-100 \mu\text{mol/L}$) بودند یعنی اکثریت بیماران با گرفتگی عروق افزایش خفیفی را در مقدار tHCY سرم نشان دادند. که با استفاده از آنالیز رگرسیون مولتیپل (SPSS) ارتباط مستقیم و معنی‌داری بین افزایش tHCY و شدت گرفتگی عروق مشاهده نشد ($r=0/31$ و $p=0/23$). که در نمودار شماره ۴ این ارتباط نشان داده شده است. در گروه بیماران متوسط مقدار tATO ($1/34 \pm 0/13 \text{ mmol/L}$) بود. که در نمودار شماره ۶ این فراوانی مشخص شده است. میانگین مقدار tATO در هر دو گروه در محدوده رفرانس ($1/30 \pm 1/77 \text{ mmol/L}$) بود. نمودار شماره ۸ ارتباط بین شدت گرفتگی عروق و انتی‌اکسیدانت پایین را نشان می‌دهد که با استفاده از آنالیز رگرسیون مولتیپل (SPSS) ارتباط معکوس و معنی‌داری بین tATO پایین و شدت گرفتگی عروق مشاهده نشد ($r=0/29$ و $p=0/59$).



نمودار شماره ۱- فراوانی و میانگین توتال هموسیستئین را در بیماران با نارسایی عروق کرونر

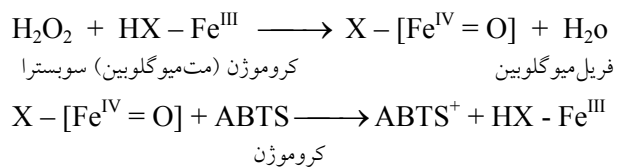
آنتی‌اکسیدان در فریزر نگهداری می‌شد. سطح سرمی هموسیستئین و آنتی‌اکسیدانت توتال به ترتیب بوسیله الیزا و اتوانالیزر بشرح زیر اندازه‌گیری شده و نتایج با انهایی که از افراد کنترل ۳۹ نفر (مرد ۱۵، زن ۲۴) بدست آمده مقایسه و ارتباط پارامترهای فوق با شدت ضایعات آترواسکلروز معین گردید.

اندازه‌گیری هموسیستئین بوسیله الیزا اساس آزمایش

الیزا در اصل یک ایمونواسی در فاز جامد است و آزمونی است که در آن از خاصیت چسبندگی بسیاری از پروتئینها به پلاستیک و تشکیل یک لایه تک مولکولی استفاده می‌شود. آنتی‌ژن را در حفرات پلاستیکی می‌ریزند، آنتی‌بادیها را اضافه می‌کنند، حفره را می‌شویند و آنتی‌بادیهای متصل به آنتی‌ژن را با استفاده از آنتی‌ایمونوگلوبولینهای نشاندار با آنزیم اندازه‌گیری می‌کنند و کمیت آنتی‌ایمونوگلوبولینهای متصل به آنزیم به کمک ارزیابی رنگ سنجی تعیین می‌شود.

اندازه‌گیری توتال آنتی‌اکسیدان:

اساس آزمایش ← ABTS (۲ و ۲) آزینو-دی-۳ اتیل بنزتیازولین سولفونات) با پراکسیداز (مت‌میوگلوبین) و آب اکسیژنه واکنش داده و تولید رادیکال کاتیونی $(\text{ABTS})^{\circ+}$ را می‌کند. این رنگ نسبتاً پایداری دارد (آبی-سبز) که در 600 mm اندازه‌گیری می‌شود. آنتی‌اکسیدانهای نمونه اضافه شده سبب توقف تولید این رنگ شده که بستگی به غلظت آنها دارد.



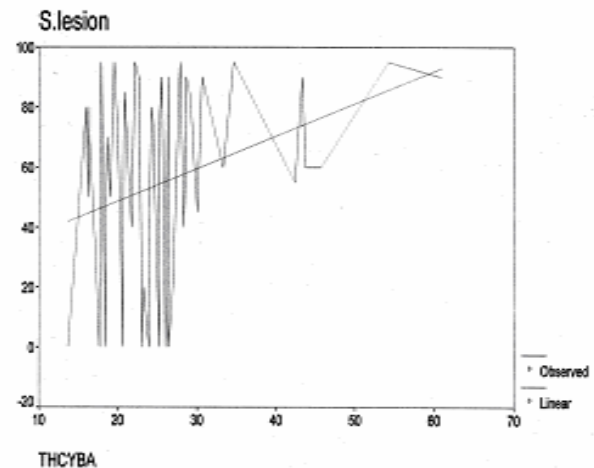
یافته‌ها

نمودار شماره ۱ فراوانی و میانگین توتال هموسیستئین را در بیماران با نارسایی عروق کرونر نشان می‌دهد این نتایج بدست آمده نشان داد که در جمعیت مورد مطالعه ما، در گروه بیماران متوسط مقدار tHCY، $10/22 \pm \text{umol/L}$ بود که این در

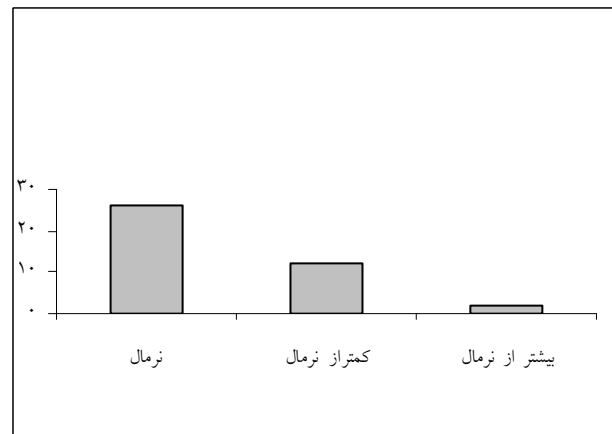
بحث

تحقیقات گسترده‌ای درباره ریسک فاکتورهای اولیه بروز بیماریهای قلبی عروقی شامل اندازه‌گیری هموسیستئین انجام گرفته است. همچنین دلایل بدست آمده نشان می‌دهد که افزایش غلظت هموسیستئین با بروز بیماریهای آترواسکلروز همچنین ترومبوآمبولیک در ارتباط است (۱۷). مطالعات گذشته نگر زیادی در زمینه رادیکالهای آزاد و اندازه‌گیری غلظت پلاسمایی آنتی‌اکسیدانت‌ها در بیماران قلبی عروقی انجام یافته است. شمار بیشتری از مطالعات کلینیکی و اپیدمیولوژیک پیشنهاد کرده‌اند که استرس اکسیداتیو نقش مهمی در توسعه بیماریهای قلبی عروقی دارند (۲۱) و آنتی‌اکسیدانتها ممکن است با دخالت در بیان مولکولهای چسبنده توسط سلولهای اندوتلیال از آترواسکلروز جلوگیری کنند (۲۱).

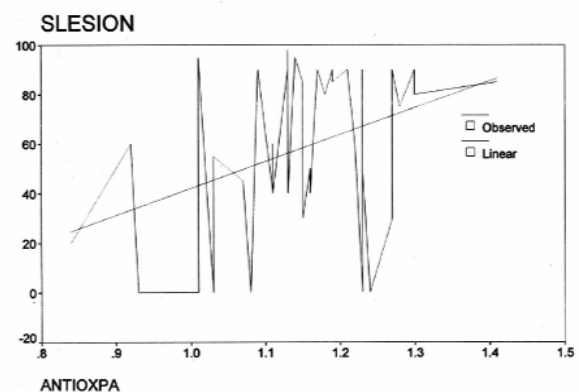
با توجه به مطالعات صورت گرفته هدف ما بر این قرار گرفت که غلظت پلاسمایی هموسیستئین و آنتی‌اکسیدانتها در بیماران قلبی عروقی مورد بررسی قرار گیرد و ارتباط بین شدت گرفتگی عروق با غلظت افزایش یافته هموسیستئین و غلظت کاهش یافته آنتی‌اکسیدانت تعیین گردد تا در صورت وجود رابطه معنی‌دار بین شدت گرفتگی با غلظت افزایش یافته هموسیستئین توسط مکمل یاری با ویتامینها (ویتامینهای مؤثر در متابولیسم هموسیستئین و ویتامینهای موجود در میوه‌جات) و غلظت کاهش یافته آنتی‌اکسیدانتها با مکمل یاری با ویتامینهای آنتی‌اکسیدانت (ویتامین A و C و E) تحت درمان و معالجه قرار گیرند تا عوامل مؤثر در وسعت بخشیدن به آترواسکلروز کاهش یافته و شدت بیماریهای قلبی عروقی به حداقل برسند. البته در رابطه با مصرف ویتامین A به نتیجه قطعی نرسیده‌اند متوسط مقدار tHcy در بیماران با گرفتگی عروق مطالعه شده توسط ما $20/38 \pm 10/22 \mu\text{mol/L}$ بود که با میانگین گزارش شده توسط Rodriguez و همکارانش در سال ۲۰۰۱ در اسپانیا مغایر بود ($11/8 \mu\text{mol/L}$) (۲۲). متوسط مقدار توتال هموسیستئین در بیماران بررسی شده ما از حد نرمال ($15 \mu\text{mol/L}$) و حد کنترل ($18 \mu\text{mol/L}$)



نمودار شماره ۲- ارتباط شدت گرفتگی عروق و هیپرهموسیستئیمی (S. lesion شدت گرفتگی عروق و HCYBA توتال هموسیستئین بالا)
 $p=0/23$ و $r=0/31$



نمودار ۳- فراوانی آنتی‌اکسیدانت در بیماران با نارسایی عروق کرونر



نمودار شماره ۴- ارتباط شدت گرفتگی عروق و آنتی‌اکسیدانت پایین (S. lesion شدت گرفتگی عروق و ANTIOXPA آنتی‌اکسیدانت پایین)
 $p=0/59$ و $r=0/29$

آنتی‌اکسیدانت تام پایین و شدت گرفتگی عروق نیافتیم ($p=0/59$ و $r=0/29$) و ضریب همبستگی بین آن دو ضعیف بود. این نتیجه گزارش بدست آمده توسط Karmansky و همکارانش را در سال ۱۹۹۶ در اسرائیل (۲۱) تأیید کرد که آنها در تحقیقات خود اعلام کرده بودند که پراکسیداسیون لیپید و سطح آنتی‌اکسیدانت ویتامین E در بیماران با گرفتگی عروق و افراد کنترل یکسان بوده و افزایش پارامترهای اکسیداتیو ممکن است علت بیماری نباشد (۲۲). هرچند که آنتی‌اکسیدانها (آگزوزن-اندوزن) نقش مهمی در عوامل آسیب رساننده (رادیکالهای آزاد) به دیواره اندوتلیال عروق دارند ولی با مطالعه انجام شده توسط ما، کاهش آنتی‌اکسیدانت تام سرم در گسترش ضایعات آترواسکلروتیک نقش مهمی نداشته و کاهش آنتی‌اکسیدانت نمی‌تواند به عنوان یک فاکتور پیشگویی کننده مهم در تعیین وسعت ضایعات آترواسکلروتیک تلقی شود و چنین پیشنهاد می‌گردد که احتمالاً عوامل و فاکتورهای دیگری در گسترش ضایعات آترواسکلروتیک دخیل بوده که مورد هدف ما نبوده است و مصرفی آنتی‌اکسیدانها خوراکی یا تزریقی (ویتامینهای A و E و C) ممکن است فقط اکسیداسیون LDL را در مراحل اولیه تنگی توقف نماید و تأثیری بر کاهش وسعت ضایعه آترواسکلروتیک نداشته باشد و لذا استفاده از ویتامینهای آنتی‌اکسیدانت زیاد ضروری به نظر نمی‌رسد. با توجه به اینکه در بیماران مورد بررسی ما سطح توتال هموسیستئین نسبت به برخی مطالعات انجام یافته مشابه مقدار بالاتری را نشان می‌دهد می‌توان چنین عنوان کرد که در بیماران آترواسکلروز بوده‌اند میزان سطح توتال هموسیستئین چندان تأثیر مهمی نداشته باشد چرا که در برخی مطالعات مشابه افرادی که دچار آترواسکلروز بوده‌اند میزان سطح توتال هموسیستئین پایین‌تر از حد رفرانس داشته‌اند و لذا سرمایه‌گذاری جدی روی کاهش سطح توتال هموسیستئین بیماران چندان ضروری به نظر نمی‌رسد و افزایش توتال هموسیستئین در گروه بیماران و گروه کنترل افراد بررسی شده از جامعه ما نسبت به مقادیر گزارش شده مشابه مقدار بیشتری را نشان می‌دهد که این می‌تواند به شرایط اجتماعی و اقتصادی و تغذیه ای و ژنتیکی و نژادی و ... مربوط باشد که جمعیت‌های مختلف می‌تواند متفاوت باشد و نتایج متضادی را

بالتر بود. اکثریت بیماران با گرفتگی شریان کرونر افزایش خفیفی در مقدار tHCY سرم داشتند که این با نتیجه گزارش شده توسط Rodriguez و همکارانش در سال ۲۰۰۱ در اسپانیا مغایرت داشت بطوریکه در بیماران مطالعه شده توسط آنها سطح پلاسمایی توتال هموسیستئین نه تنها افزایش نداشته بلکه از حد نرمال ($15 \mu\text{mol/L}$) هم پایینتر بود (۲۲) و با نتیجه گزارش شده از ژاپن یکسان بود که در تحقیقات خود اعلام کرده بودند که هیپرسیستئینمی ملایم (خفیف) بعنوان یک ریسک فاکتور افزایش ضخامت دیواره شریان است (۲۰). در بررسی ارتباط بین شدت گرفتگی عروق و افزایش سطح هموسیستئین، با آنالیز آماری انجام یافته ما ارتباط معنی‌داری بین شدت گرفتگی عروق و هموسیستئینمی نیافتیم ($p=0/23$ و $r=0/31$) که این یافته، نتیجه گزارش شده توسط Rodriguez و همکارانش را از اسپانیا در سال ۲۰۰۱ (۲۲) را تأیید می‌کند که در تحقیقات خود به این نتیجه رسیده بودند که ارتباط مستقیم بین غلظت tHCY و ناراحتی قلبی عروقی وجود ندارد و غلظت tHCY سرم نمی‌تواند بعنوان یک فاکتور پیشگویی کننده جدی در بیماران با نارسایی قلبی عروقی (آترواسکلروز) باشد (۲۲). از طرفی نتیجه بدست آمده توسط ما با یافته های ribouilly و همکارانش در سال ۲۰۰۰ از فرانسه (۲۱) مغایرت داشت که آنها ارتباط مثبتی را بین سطح پلاسمایی tHCY و شدت ضایعات آترواسکلروتیک گزارش کرده بودند (۲۲). در بین بیماران با گرفتگی عروق مطالعه شده توسط ما ۴۲/۴۶٪ بیماران دارای tATO پایین بودند که این نتیجه با افزایش ملایم هموسیستئین در بیماران مطالعه ما هماهنگی داشته که افزایش استرس اکسیداتیو ناشی از افزایش هموسیستئین باعث عدم تعادل اکسیداتیوها و آنتی‌اکسیدانها شده و نهایتاً باعث کاهش مختصر در میزان tATO سرم شده است. کاهش مختصر آنتی‌اکسیدانهای تام سرم در بیماران مطالعه شده ما، نتیجه گزارش شده توسط pincemail و همکارانش را در سال ۲۰۰۰ (۲۲) تأیید کرد که اعلام کرده بودند که سطح آنتی‌اکسیدانهای تام سرم در بیماران قلبی عروقی کاهش می‌یابد (۲۲).

در بررسی ارتباط بین شدت گرفتگی عروقی و آنتی‌اکسیدانت، ما ارتباط معکوس معنی‌داری بین

استرس اکسیداتیو باعث تخریب دیواره اندوتلیال شده و ترشح فاکتور شل کننده نیتریک اکسید را کاهش داده و در نتیجه گشادی عروق را کم کرده و باعث هیپرتانسیون می شود (۱۹) ولی مطالعه انجام یافته نشان داد که هیپر هموسیستئینمی نمی تواند دلیل قاطع و محکمی برای هیپرتانسیون باشد و احتمالاً عوامل و فاکتورهای دیگری در هیپرتانسیون دخالت دارند.

بوجود آورد. در بررسی فشار خون ملایم و فشار خون شدید و متوسط داشتند. ۴۳/۱۸٪ بیماران دارای فشار خون نرمال و ۲۱/۵۹٪ بیماران دارای فشار خون ملایم و ۱۴/۷۷٪ بیماران دارای فشار خون متوسط و ۲۰/۴۵٪ بیماران دارای فشار خون شدید بودند. در بررسی ارتباط بین هیپرتانسیون و هیپرهموسیستئینمی، ما ارتباط مستقیم و معنی داری بین هیپرتانسیون و افزایش هموسیستئین پیدا نکردیم ($I=0/06$ و $p=0/64$). هرچند هیپر هموسیستئینمی از طریق افزایش

منابع

1. Yamada N : Atherosclerosis and oxidative stress : JMAJ 2001; 44(12): 529-534.
2. Glogio G, Maria LB Marco D , Mara B, Olivia T, Federico M, Emma G , Roberto S: Independent Risk factor for moderate to severe Internal carotid artery Stenosis : T786C Mutation of the endothelial nitric oxide synthase gene. Clinical 48: 989 - 993: Chemistry, 2002.
3. Wolfgang H , Heike S , Kathrin P , Fausi R , Volker R : Total homocysteine, vitamin B₁₂ and Antioxidant status in vegetarians : Clinical chemistry 2001; 47: 1094-1101.
4. Naomi Q , Hansons , John H , Eckfeld T , Kerry S , Mer A , Michael Y: Interlaboratory variation of plasma total homocysteine measurements: 48: 1539- 154; Clinical chemistry, 2002.
5. Glen L, Patricia S, Gyorgy C. Relationships among plasma Homocysteine, 47: 1121 - 1124; cysteine and albumin concentration : Clinical chemistry , 2001.
6. هاریسون، ت: بیماری داخلی قلب و عروق. ترجمه انوش دهنادی مقدم، نشر طبیب، تهران: ۱۳۷۸، ۳۳۹-۲۴۲.
7. Nc Neil B , Glazer AN , Demain AL , Grueper W :Plasma Homocysteine levels in disease Japan : epidemiological study by use of carotid ultrasonography : 33(9) . 2177-81; Medline .2002.
8. Pincemail J , Siquet J , Chapelle JPM , Chermly Bien JP ,Paulissen G,Chantillon AM, Christiaen G , Gielen J , Limet T , Defraigne JO , Determination of plasma Concentration of antioxidants, antibodies against oxidized LDL,and homocysteine 58(2) :177-85;In a population sample from liege :Ann , Biol-Clin-Paris , 2000.
9. Karmansky I , Shnaider H , Palant A , Gruener N : Plasma lipid oxidation and susceptibility low-density lipoproteins to oxidation in male patients with stable 29(6): 573-9; coronary artery disease : Clin Biochem , 1996.
10. Gianetti J , Pedrinelli R , Petrucci R , Lazzerini G , De Caterina M ,Bellomo G, De Caterina R: Inverse association between carotid intima-media thickness and 143(3): 467-74; the antioxidant lycopene in atherosclerosis : Am Heart J . 2002.
11. Nc Neil B , Glazer AN , Demain AL , Grueper W :Plasma Homocysteine levels in disease

- Japan : epidemiological study by use of carotid ultrasonography: 33(9). 2177-81; Medline .2002
12. Pincemail J , Siquet J , Chapelle J P m , Chermly Bien JP , Paulissen G, Chantillon AM , Christiaen G , Gielen J, Limet T, Defraigne JO, Determination of plasma Concentration of antioxidants, antibodies against oxidized LDL, and homocysteine 58(2) :177-85; In a population sample from liege : Ann , Biol-Clin-Paris , 2000
13. Karmansky I , Shnaider H , Palant A , Gruener N: Plasma lipid oxidation and susceptibility low-density lipoproteins to oxidation in male patients with stable 29(6) :573-9; coronary artery disease : Clin Biochem , 1996.
14. Gianetti J , Pedrinelli R , Petrucci R , Lazzerini G , De Caterina M , Bellomo G, De Caterina R : Inverse association between carotid intima-media thickness and 143(3) :467-74; the antioxidant lycopene in atherosclerosis : Am Heart J 2002.
15. Clarke R , Stansbie D: Assessment of homocysteine as a cardiovascular risk 38:624–632; factor in clinical practice : Ann Clin Biochem, 2001.
16. Wathan A, Suvara K, John A. Oxidative pathways in cardiovascular disease , roles , mechanisms , and therapeutic implications : pharmacology and therapeutics, 89(2); 2001.
17. Rodriguez JF , Escobales N , Cruz D , Banch H , Rivera C , Altieri PI : Total plasma homocysteine concentrations in Puerto Rican patients with ischemic heart 54(6) :1411-6; disease : Rev ESP cardiol .2001.
18. Tribouilloy CM , Peltier M , Lannetta Peltier MC , Trojette F , Andreja M , Lesbre JP : Palasma homocysteine and severity of Thoracic aortic atherosclerosis: Department of cardiology , south Hospital , university of picardie , Amier France. 118(6): 1685-9 ;2000.
19. Ne Neil B , Glazer AN , Demain AL , Gruener W : Plasma Homocysteine levels in disease Japan : epidemiological study by use of carotid ultrasonography: 33(9). 2177-81; Medline .2002.
20. Pincemail J , Siquet J , Chapelle J P m , Chermly Bien JP , Paulissen G, Chantillon AM, Christiaen G, Gielen J, Limet T, Defraigne JO , Determination of plasma Concentration of antioxidants, antibodies against oxidized LDL, and homocysteine 58(2) :177-85; In a population sample from liege : Ann , Biol-Clin-Paris, 2000.
21. Karmansky I , Shnaider H , Palant A , Gruener N : Plasma lipid oxidation and susceptibility low-density lipoproteins to oxidation in male patients with stable 29(6) :573-9 ;coronary artery disease : Clin Biochem, 1996.
22. Gianetti J , Pedrinelli R , Petrucci R , Lazzerini G , De Caterina M , Bellomo G, De Caterina R : Inverse association between carotid intima-media thickness and 143(3) :467-74 ; the antioxidant lycopene in atherosclerosis: Am Heart J. 2002.