

## تأثیر دوز بالای اسید فولیک بر روی فشار خون در افراد بالغ هیپر هموسیستینمیک مبتلا به پر فشاری خون: کار آزمایه بالینی تصادفی شده و دو سو کور همراه با دارو نما / مطالعه هموسیستین تهران

حسین فخرزاده<sup>۱\*</sup>، فرشاد شریفی<sup>۱</sup>، مژده میرعارفین<sup>۱</sup>، یاسر تجلی زاده خوب<sup>۱</sup>، قاسم کیایی<sup>۱</sup>، رسول پورابراهیم<sup>۱</sup>، معصومه نوری<sup>۱</sup>، محمد حسین فروزانفر<sup>۱</sup>، سارا قطبی<sup>۱</sup>، مریم قادر پناهی<sup>۱</sup>، باقر لاریجانی<sup>۱</sup>

### چکیده

مقدمه: غلظت زیاد هموسیستین با افزایش خطر بروز پرفشاری خون همراه است. با این که دوزهای کم و زیاد فولات به صورت معنی دار موجب کاهش سطح هموسیستین خون می‌شوند، ولی اثرات نسبی دوزهای متفاوت آن بر روی پرفشاری خون هنوز به خوبی شناخته شده نیست. در این مطالعه به بررسی ارتباط بین دوز اسید فولیک، کاهش هموسیستین و نیز تغییرات فشار خون پرداخته‌ایم.

روش‌ها: بیست و چهار فرد مبتلا به بیماری پرفشاری خون همراه با هیپرهموسیستینمی خفیف و متوسط (moderate/intermediate hyperhomocysteinemia)، پنج میلی گرم اسید فولیک و یا دارونما به صورت روزانه به مدت شش هفته دریافت کردند. در ابتدا و نیز بعد از شش هفته از شروع مطالعه، فشار خون، سطح خونی هموسیستین، فولات و ویتامین B<sub>12</sub> اندازه‌گیری شد. یافته‌ها: با این که تفاوت معنی داری میان فشار خون دیاستولی در دو گروه مورد مطالعه یافت نشد (ANOVA, P=۰/۱۷)، ولی کاهش معنی دار فشار خون سیستولی در گروه مداخله (اسید فولیک) نسبت به گروه دارونما مشاهده شد (ANOVA, P=۰/۰۰۱). کاهش معنی دار میزان هموسیستین و نیز افزایش معنی دار میزان فولات در گروه اسید فولیک نسبت به گروه دارونما مشاهده گردید (به ترتیب P= ۰/۰۴ و P= ۰/۰۰۲). همچنین تغییرات غلظت اسید فولیک به صورت معنی دار و معکوس با تغییرات فشار خون سیستولیک ارتباط داشت (Pearson's correlation coefficient, P= ۰/۰۲, r=- ۰/۵۱). نتیجه‌گیری: مصرف کوتاه مدت مکمل اسید فولیک با دوز بالا در کاهش فشار خون سیستولیک در افراد مبتلا به پرفشاری خون همراه با هیپرهموسیستینمی موثر است.

واژگان کلیدی: فولیک اسید، پرفشاری خون، هموسیستین، فشار خون

۱- مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

\* نشانی: تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان دکتر شریعتی، طبقه پنجم، مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران، تلفن: ۸۸۲۲۰۰۳۷ - ۰۲۱، نامبر: ۸۸۲۲۰۰۵۲ - ۰۲۱، پست الکترونیک: emrc@tums.ac.ir

## مقدمه

بیماری پرفشاری خون، یکی از مخاطرات مهم سلامت جامعه و نیز یکی از عوامل خطر جهانی منجر به مرگ به حساب می‌آید [۵-۱]. حدود ۸۰٪ بار بیماری‌های قابل انتساب به پرفشاری خون در افراد دارای سطح در آمد پایین و متوسط جامعه می‌باشد [۱]. طی دهه‌های اخیر در ایران، شیوع بیماری پرفشاری خون افزایش چشمگیری داشته است، به طوری که هم اکنون با شیوع بالای ۳۰٪ در جمعیت بالغ سالم ایران مواجه هستیم [۶]. به طور همزمان اختلالات قلبی-عروقی همانند انفارکتوس میوکارد و نیز سکنه مغزی روندی رو به افزایش در کشور را نشان می‌دهند [۷].

عوامل متعدد ژنتیکی و محیطی در پاتوژنز بیماری پرفشاری خون دخیلند [۸]. این عوامل با تاثیر گذاشتن بر روی عملکرد عروق و یا تخریب آنها موجب بروز بیماری می‌گردند [۹]. افزایش غلظت پلاسمایی هموسیستین به عنوان یک عامل خطر بیماری‌های قلبی-عروقی بوده و با فشار خون بالا مرتبط است [۱۰-۱۲]. مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده‌اند که ازای هر  $5 \mu\text{mol/L}$  افزایش غلظت پلاسمایی هموسیستین، افزایش  $0.7-0.5$  میلی‌متر جیوه فشار خون در مردان و  $1/2-0/7$  میلی‌متر جیوه در زنان، مستقل از میزان عملکرد کلیه و سطح ویتامین B<sub>۱۲</sub> رخ می‌دهد [۱۳].

فرضیه تجمع هموسیستین در اندوتلیوم عروق که عامل آسیب به اندوتلیوم از طریق استرس اکسیداتیو است؛ سبب شده تا بررسی‌های متعددی بر روی ارتباط فولات، هموسیستین و اختلال عملکرد اندوتلیوم صورت پذیرد [۱۷-۱۴]. با این حال مطالعات اندکی تاثیر مقادیر متفاوت اسید فولیک در افراد مبتلا به بیماری پرفشاری خون همراه با هیپرهموسیستینمی را مورد ارزیابی قرار داده‌اند. این مطالعه جهت بررسی تاثیر اسید فولیک با دوز بالا بر روی فشار خون در افراد داوطلب مبتلا به بیماری فشار خون همراه با هیپرهموسیستینمی خفیف و متوسط (moderate/intermediate hyperhomocysteinemia) طراحی گردیده است.

## روش‌ها

## شرکت کنندگان

مطالعه هموسیستین تهران مطالعه‌ای مبتنی بر جمعیت بوده که بر روی ۱۲۱۴ فرد بالغ به ظاهر سالم و ساکن جنوب شهر تهران (۴۲۸ مرد و ۷۸۶ زن، ۲۵-۶۴ سال) در سال‌های ۱۳۸۳-۱۳۸۲ صورت گرفته است. مشخصات این مطالعه در جای دیگر توضیح داده شده است [۱۸،۱۹]. مطالعه حاضر در سال ۱۳۸۵ انجام شد. در ابتدا و انتهای مطالعه، اندازه‌گیری فشار خون پایه، معاینه فیزیکی و نمونه‌گیری خون جهت بررسی آزمایشگاهی صورت پذیرفت. فشار خون بالا بر اساس

شاخص JNC 7 (The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure)

تعیین گردید [۲۰]. به همین منظور قبل از اندازه‌گیری فشار خون، افراد شرکت کننده حد اقل ۵ دقیقه در محیط آرام، در حالت نشسته بر روی صندلی به طوری که پاها بر روی زمین و دست‌ها در سطح قلب قرار گیرند، به استراحت پرداختند. کاف با اندازه مناسب که ۸۰٪ دور بازو را احاطه کند مورد استفاده قرار گرفت. حد اقل دو بار اندازه‌گیری مجزا با فاصله دو هفته صورت پذیرفت و متوسط آنها به عنوان فشار خون فرد شرکت کننده ثبت گردید. در ابتدا ۲۳ نفر به علت عدم تکمیل اطلاعات از مطالعه خارج گردیدند. از ۱۱۹۱ فرد باقیمانده، ۱۲۰ مرد (۲۹٪) و ۳۴۵ زن (۳۴/۸٪) مبتلا به فشار خون بالا بودند. از میان این ۴۶۵ نفر، ۲۰۵ نفر هیپرهموسیستینمی خفیف تا متوسط داشته و برای مطالعه ما مناسب بودند [۲۱].

غلظت نرمال هموسیستین تام سرم [total homocysteine (tHcy)] در افراد بالغ  $5-15 \text{ mmol/L}$  با متوسط حدود  $10 \text{ mmol/L}$  می‌باشد. هیپرهموسیستینمی به غلظت پلاسمایی tHcy بالای  $15 \text{ mmol/L}$  گفته می‌شود که به سه دسته خفیف  $15-30 \text{ mmol/L}$ ، متوسط ( $30-100 \text{ mmol/L}$ ) و شدید (بیش از  $100 \text{ mmol/L}$ ) طبقه‌بندی می‌شود [۲۲].

۵۲ نفر از افراد واجد شرایط، رضایت به شرکت در مطالعه نداشته و ۷۸ نفر دیگر به علت تغییر مکان در دسترس نبودند؛ ۳۳ نفر دیگر به علل ذیل وارد مطالعه نگردیدند:

با کاف مناسب اندازه‌گیری شد. طبق شرایط استاندارد، بعد از ده دقیقه استراحت، فشار خون شرکت کننده‌ها توسط یک پرستار اندازه‌گیری و متوسط دو بار اندازه‌گیری به عنوان فشار خون آنها ثبت گردید. نمونه خون افراد در ابتدا و هفته ششم، بعد از یک شب ناشتا بودن، درون لوله‌های خالی حاوی ۱/۰٪ EDTA جمع‌آوری شد و فوراً درون یخ قرار گرفت. نمونه‌های جمع‌آوری شده در طول دو ساعت، با دور ۱۸۰۰g و به مدت ۲۰ دقیقه سانتریفیوژ گردیدند. پلاسما حاصله به دو قسمت مساوی تقسیم شده و داخل میکروتیوب در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد جهت اندازه‌گیری tHcy ذخیره گردید. غلظت پلاسمایی tHcy (شامل homocysteine و homocysteine-cysteine mixed disulfides، به صورت آزاد و یا باند) بر روی نمونه فریز شده توسط کروماتوگرافی مایع با عملکرد بالا (HPLC) همراه با ارزیابی فلورومتریک اندازه‌گیری گردید. اسید فولیک و ویتامین B<sub>12</sub> سرم، توسط کیت رادیو ایمنو-اسی Simultrac (ICN Pharmaceuticals, 2007) اندازه‌گیری شد. آنالیز سطح اسید فولیک و ویتامین B<sub>12</sub> سرم جهت کاهش دادن بروز تغییرات احتمالی بین نمونه‌ها در یک روز انجام شد.

### آنالیز آماری

داده‌ها به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار ارائه شد. نرمال بودن متغیرها توسط تست Kolmogrov-Smirnov ارزیابی شد. جهت نرمال کردن توزیع به راست کشیده شده مقادیر tHc، فولات و ویتامین B<sub>12</sub>، از لگاریتم داده‌ها (ln) استفاده گردید. برای بررسی معنی‌دار بودن تفاوت داده‌های اولیه و نهایی بیوشیمیایی و فشار خون بین دو گروه، آنالیز repeated measure داده‌ها (تست ANOVA) مورد استفاده قرار گرفت (SPSS v. 17 Inc., Chicago, Illinois, USA). ارتباط بین تغییرات اسید فولیک، هموسیستئین و فشار خون با محاسبه ضریب همبستگی Pearson بررسی شد. آنالیز تک متغیری (Univariate)، جهت ارزیابی تاثیر سایر متغیرها بر روی متوسط فشار خون سیستولی و دیاستولی به کار برده شد. P-value کمتر از ۰/۰۵ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

- بیماری فشار خون شدید (فشار دیاستول بیش از ۱۰۵)، عوارض فشار خون بالا مانند اختلال عملکرد کلیه (کراتینین سرم بیش از ۱۵۰ mmol/L)، بیماری فشار خون ثانویه، مصرف الکل، مصرف دخانیات، افسردگی و عدم پایبندی به مصرف دارو.

در نهایت ۴۲ بیمار مبتلا به پرفشاری خون (۲۳ مرد و ۱۹ زن) همراه با هیپرهوموسیستئینمی خفیف تا متوسط (۴۲  $\mu\text{mol/L}$ -) در این کارآزمایی بالینی شرکت نمودند.

### مداخله

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی دو سو کور صورت پذیرفت. گروه‌بندی تصادفی شرکت کنندگان بعد از این که تمامی واجدین شرکت در مطالعه جهت غربالگری انتخاب گردیدند، انجام شد. تمامی شرکت کنندگان، بعد از گروه‌بندی در زمان اندازه‌گیری شروع مطالعه، دارای فشار خون بالا بودند. از آنها خواسته شد تا طی شش هفته به صورت روزانه ۵ میلی‌گرم اسید فولیک و یا پلاسبو مصرف نمایند. کپسول‌های پلاسبو شامل مخلوطی از سلولز میکرو کریستالین<sup>۱</sup> به عنوان پرکننده به همراه فسفات دی کلسیم<sup>۲</sup> بود. این کپسول‌ها از نظر ظاهر و طعم، مشابه کپسول‌های اسید فولیک بودند. دارو و پلاسبو توسط یک داروساز نشانه‌گذاری شد. پژوهشگر و شرکت کننده‌ها نسبت به دارو و پلاسبو بودن کپسول‌ها ناآگاه بوده‌اند. از تمامی شرکت کننده‌ها رضایت‌نامه کتبی گرفته شد. روند مطالعه طبق بیانیه هلسینکی طراحی و توسط کمیته اخلاق پزشکی مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم (وابسته به دانشگاه علوم پزشکی تهران) تایید گردید.

در ابتدای مطالعه، پرسشنامه‌ای حاوی اطلاعات عمومی شامل مصرف داروهای کاهنده فشار خون، استعمال دخانیات و سابقه بیماری فشار خون توسط یک پرستار آموزش دیده تهیه گردید. وزن و قد با تقریب ۰/۱ کیلوگرم و ۰/۱ سانتی‌متر به ترتیب توسط وزنه الکترونیکی و استادیومتر اندازه‌گیری شد. BMI با فرمول تقسیم وزن (kg) بر مجذور قد (m<sup>2</sup>) محاسبه گردید. در شروع مطالعه و شش هفته بعد از آن، فشار خون شرکت کننده‌ها در حالت نشسته و توسط فشارسنج جیوه‌ای استاندارد

1- Microcrystalline cellulose

2- Dicalcium phosphate

## یافته‌ها

از میان ۴۲ شرکت کننده، ۱۹ نفر از گروه پلاسبو و ۱۸ نفر از گروه اسید فولیک، مطالعه را به اتمام رساندند. یک نفر به علت بروز بیماری، یک نفر مسافرت، یک نفر عدم رضایت به ادامه مشارکت و دو نفر به علت عدم مراجعه در ویزیت آخر، از مطالعه خارج گردیدند.

در شروع، مطالعه تفاوت معنی‌داری میان دو گروه یافت نشد (جدول ۱). چهار نفر از شرکت کننده‌های هر گروه، داروهای ضد فشار خون مصرف می‌کردند. نوع و میزان دارو در طی مطالعه تغییری نکرد. با این که بعد از گذشت شش هفته در گروه اسید فولیک شاهد کاهش فشار خون دیاستولی بودیم، تفاوت معنی‌داری در مقایسه اختلاف میزان فشارخون دیاستول بین دو گروه یافت نشد ( $P=0/17$ )؛ با این حال، اختلاف میزان

فشار خون سیستولی به صورت معنی‌داری در گروه اسید فولیک پایین‌تر از گروه پلاسبو بود ( $P=0/001$ ، جدول ۲). اختلاف میزان کاهش هموسیستئین و افزایش فولات در گروه اسید فولیک در مقایسه با گروه پلاسبو، تفاوت معنی‌داری را نشان داد (به ترتیب  $P=0/04$ ،  $P=0/02$ ، جدول ۲). رابطه معکوس میان تغییر غلظت اسید فولیک و فشار خون سیستولی به صورت معنی‌دار مشاهده گردید ( $r=-0/51$ ،  $P=0/02$ ، Pearson's correlation coefficient).

همچنین اختلاف میزان هموسیستئین به صورت معنی‌دار در گروه اسید فولیک پایین‌تر از گروه پلاسبو بود ( $P=0/008$ )، در حالی که غلظت ویتامین B<sub>12</sub> تفاوت معنی‌داری در بین دو گروه نشان نداد ( $P=0/67$ ).

جدول ۱- مشخصات پایه و بیوشیمیایی افراد مورد مطالعه †

مشخصات		گروه مداخله
دارونما (n=19)	۵ میلی گرم اسید فولیک (n=18)	
سن (سال)	۴۱ ± ۲	۴۲ ± ۳
مرد (%)	۶ (۱۶٪)	۴ (۱۱٪)
زن (%)	۱۳ (۳۵٪)	۱۴ (۳۸٪)
نمایه توده بدن (kg/m <sup>2</sup> )	۳۰ ± ۳	۲۹ ± ۹
هموسیستئین پلاسما (μmol/L)	۲۹/۶ ± ۵/۶	۳۰ ± ۵/۷
فولات سرم (ng/ml)*	۷/۶ ± ۴/۲	۷/۱ ± ۳/۱
سرم B <sub>12</sub> (pg/ml)	۳۰۹/۳ ± ۱۰۳/۵	۲۸۸ ± ۱۰۱/۸
فشار خون سیستولی (mmHg)	۱۴۶ ± ۱۷	۱۴۸ ± ۱۹
فشار خون دیاستولی (mmHg)	۹۲ ± ۸	۹۴ ± ۹

† داده‌ها بصورت میانگین ± انحراف معیار نشان داده شده‌اند.

\*  $P < 0/05$

جدول ۲- مقادیر پایه و پس از مداخله به همراه مقادیر تغییرات هموسیستئین سرم، فولات، ویتامین B12 و فشارخون پس از ۶ هفته مداخله با مکمل فولات (۵ mg/d)

۵ میلی گرم اسید فولیک	پلاسبو	هموسیستئین پلاسما (μmol/L)
۳۰/۵ ± ۱/۷ <sup>‡</sup>	۲۹/۶ ± ۱/۶	ابتدا
۲۴ ± ۱/۵	۲۶/۱ ± ۲/۱ <sup>†</sup>	انتها
۶/۵ ± ۰/۱	۳/۴ ± ۰/۶	تفاوت
		فولات سرم (ng/ml)
۷/۱ ± ۳/۱ <sup>‡</sup>	۷/۶ ± ۴/۲	ابتدا
۲۵/۳ ± ۳/۱	۱۰/۹ ± ۳/۵	انتها
۱۸/۱ ± ۰/۰۹	۳/۲ ± ۰/۶	تفاوت
		ویتامین B12 سرم (pg/ml)
۲۸۸ ± ۶۹/۱ <sup>‡</sup>	۳۰۹/۳ ± ۸۳/۵	ابتدا
۳۰۱/۹ ± ۷۴/۳	۲۹۵/۶ ± ۷۹/۴	انتها
۱۳/۸ ± ۵/۱	۱۴/۲ ± ۴	تفاوت
		فشار خون سیستولی (mmHg)
۱۴۸/۲ ± ۱۴/۳	۱۴۶/۳ ± ۱۷/۲	ابتدا
۱۲۸/۱ ± ۱۲/۶	۱۴۳ ± ۱۷/۱	انتها
۲۰/۱ ± ۱/۷	۳/۳ ± ۰/۱	تفاوت
		فشار خون دیاستولی (mmHg)
۹۴/۷ ± ۹/۳	۹۲/۶ ± ۶/۵	ابتدا
۸۶/۵ ± ۱۰/۴	۸۹/۱ ± ۹/۳	انتها
۸/۲ ± ۱/۲	۳/۵ ± ۰/۶	تفاوت

داده‌ها بصورت میانگین ± انحراف معیار نشان داده شده‌اند.

مقادیر لگاریتمی شده‌اند.

(ANOVA)  $P < ۰/۰۰۵$ <sup>‡</sup>

(آزمون t زوج)  $P < ۰/۰۰۵$ <sup>†</sup>

## بحث

اسید فولیک به مدت شش هفته، آشکارا موجب کاهش فشار خون سیستولی و فشار نبض به همراه کاهش نسبت هموسیستئین به کراتین می‌شود [۲۴]. مطالعه‌ای دیگر بیان داشت که درمان کاهنده هموسیستئین به وسیله ۵ میلی‌گرم اسید فولیک به همراه ۲۵۰ میلی‌گرم پیریدوکسین طی مدت دو سال، با کاهش معنی‌دار فشار خون سیستولی و دیاستولی در ۱۵۸ فرد سالم که از نزدیکان بیماران مبتلا به بیماری آترومبوتیک نارس<sup>۱</sup> بودند، همراه بوده است [۲۵]. اسید فولیک یک مکمل مطمئن و مؤثر جهت کاهش فشار خون و هموسیستئین می‌باشد [۲۶].

این مطالعه نشان داد، مصرف روزانه اسید فولیک به میزان ۵ میلی‌گرم طی مدت شش هفته، منجر به کاهش معنی‌دار فشار خون سیستولی در افراد مبتلا به پرفشاری خون همراه با هیپرهموسیستئینمی خفیف و متوسط می‌شود. یافته‌های ما با سه کارآزمایی گذشته در این زمینه همخوانی دارد [۲۱، ۲۳ و ۲۴]. در مطالعه‌ای، ۲۴ فرد سالم سیگاری به مدت چهار هفته ۵ میلی‌گرم اسید فولیک و یا پلاسبو مصرف کردند و با بررسی وازودیلاتاسیون وابسته به اندوتلیوم، نشان داده شد این میزان اسید فولیک موجب بهبود عملکرد اندوتلیوم و کاهش فشار خون سیستولی و دیاستولی می‌شود [۲۳]. مطالعه اخیر مانگونی و همکارانش در افراد سالمند با سابقه قبلی انفارکتوس میوکارد و یا سکته مغزی حاکی از آن بود که مصرف روزانه ۵ میلی‌گرم

1-Premature Atherothrombotic Disease

بیماری‌های قلبی، هموسیستئین می‌تواند یک نشانگر و نه یک فاکتور خطر تلقی شود.

کاهش قابل توجه هموسیستئین در گروه پلاسبو (۰/۰۴۷) P=Paired t-test)، ممکن است به علت افزایش فولات سرم حتی در سطوح نا محسوس و بدون مصرف مکمل اسید فولیک باشد. این امر می‌تواند به دنبال افزایش مصرف فولات در رژیم غذایی آنها باشد. آن گونه که به نظر می‌رسد، فولات مهم‌ترین عامل غذایی موثر در غلظت خونی هموسیستئین می‌باشد [۳۷ و ۳۸]. یک بررسی متا آنالیز نشان داد که مصرف مکمل اسید فولیک، صرف نظر از مقدار آن (بین ۰/۵ تا ۵ میلی‌گرم روزانه) موجب کاهش معنی‌دار غلظت هموسیستئین می‌شود [۳۷]. در طول انجام مطالعه، در ایران مواد غذایی توسط اسید فولیک غنی‌سازی نشده بودند، بنابراین، منبع افزایش دریافت فولات در گروه پلاسبو می‌تواند منابع غذایی طبیعی همانند آب میوه و سبزیجات باشد [۳۹]. توصیه‌های بهداشتی و آموزش‌های سلامت و بهداشت توسط رسانه‌های جمعی و مراکز سلامت می‌تواند در افزایش مصرف مواد غذایی حاوی فولات در افراد موثر باشند.

از محدودیت‌های مقاله می‌توان به نداشتن اطلاعات مربوط به رژیم غذایی شرکت‌کننده‌ها و عدم توانایی بررسی تأثیر آن در نتایج به دست آمده نام برد. به علاوه بررسی متقاطع ۲ می‌توانست با توجه به حجم نمونه نسبتاً کوچک مطالعه نتایج دقیق‌تری به همراه داشته باشد، ولی با توجه مشکلات موجود در پذیرش آن توسط شرکت‌کننده‌ها از انجام آن صرف نظر شد. به طور خلاصه، این مطالعه نشان دهنده شواهد بیشتری از تأثیر دوز بالای اسید فولیک و نه دوز پایین آن در بهبود عملکرد اندوتلیوم عروق و کاهش فشار خون می‌باشد. بار سنگین بیماری‌های قلبی-عروقی در جوامع شهری و سودمندی بالقوه فولات به عنوان یک درمان نسبتاً بی‌خطر و ارزان در جلوگیری از آسیب به عروق، نشانگر نیاز به مطالعات بزرگ‌تر در این زمینه همراه با تعمق بیشتر در زمینه سازوکار تأثیرات سودمند حاصله از دوز بالای اسید فولیک می‌باشد.

با این وجود، محققان دیگری به بررسی تأثیر مصرف مکمل روزانه، حاوی یک میلی‌گرم اسید فولیک به همراه ۱۵۰۰ میکروگرم ویتامین B<sub>12</sub> و ۱۰ میلی‌گرم ویتامین B<sub>6</sub> به مدت دو سال در ۲۷۶ فرد سالمند سالم در مقایسه با پلاسبو پرداختند. آنها موفق به یافتن تفاوت معنی‌داری میان دو گروه ویتامین و پلاسبو طی این دو سال نشدند [۲۷]. همچنین در مطالعه بزرگ و بر مبنای جمعیت (VISP Vitamin Intervention for Stroke Prevention)، مصرف مکمل با ترکیبات ۲۵ میلی‌گرم پیریدوکسین، ۰/۴ میلی‌گرم کوبالامین و ۲/۵ میلی‌گرم اسید فولیک طی مدت دو سال، تأثیری در فشار خون سیستولی و یا دیاستولی افراد دارای سابقه سکته مغزی نداشت [۲۸]. بنابراین در این دو مطالعه، مصرف ویتامین‌های گروه B به همراه دوز پایین اسید فولیک اثری بر روی فشار خون نشان نداد.

از خصوصیات برجسته این مطالعه، نشان دادن اثرات و سودمندی فولات با دوز بالا ( $\geq 5 \text{ mg/day}$ ) در بهبود عملکرد اندوتلیوم و/یا کاهش فشار خون می‌باشد.

با وجود اینکه دوز پایین فولات ( $\leq 2/5 \text{ mg/day}$ ) در کاهش فشار خون [۲۷، ۲۸] و ناتوانایی و مرگ و میر ناشی از بیماری‌های قلبی عروقی [۲۸ و ۲۹] سودمند نیست، ولی دوز بالای آن حتی در زمانی که تأثیر بیشتری بر روی کاهش هموسیستئین ندارد، می‌تواند موجب بهبود عملکرد اندوتلیوم شود [۳۰-۳۳].

در حقیقت مطالعات متعددی به بیان تأثیر دوز بالای فولات در بهبود عملکرد اندوتلیوم پرداخته‌اند [۳۰-۳۶]. در یک مطالعه اثرگذار بر روی ۸۴ بیمار عروق کرونری قلب، محققان با بررسی جریان خون شریان بازویی از طریق اندازه‌گیری میزان اتساع آن، نشان دادند فقط دوز بالای اسید فولیک می‌تواند موجب بهبود عملکرد اندوتلیوم شود [۱۵]. این تأثیر مستقل از تأثیر فولات بر کاهش هموسیستئین بوده است. آنها نشان دادند که اسید فولیک مستقل از میزان غلظت آن، موجب افزایش تشکیل هومو دایمر eNOS<sup>1</sup> در کشت سلول‌های اندوتلیوم آئورت خوک می‌شود. همچنین پیشنهاد کردند شاید القای تولید ثابت اکسید نیتریک و نه اثرات آنتی‌اکسیدان آن، موجب بروز اثرات سودمند دوز بالای اسید فولیک باشد، بنابراین در

## سپاسگزاری

تشکر خویش را به دکتر فلاح حسینی که ما را در تهیه پلاسبو در مرکز تحقیقات گیاهان دارویی یاری رساندند، مبذول می‌داریم. این تحقیق با حمایت مالی مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه انجام شده و وابستگی مالی دیگری ندارد.

از زحمات دکتر شفایی و کارمندان آزمایشگاه مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم (EMRC) دانشگاه علوم پزشکی تهران- بیمارستان شریعتی کمال تشکر را داریم. همچنین کمال احترام و

## مأخذ

- MacMahon S, Alderman MH, Lindholm LH, Liu L, Sanchez RA, Seedat YK. Blood-pressure-related disease is a global health priority. *Lancet* 2008; 371: 1480-1482.
- Lawes CMM, Vander Hoorn S, Rodgers A; for the International Society of Hypertension. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet* 2008; 371: 1513-1518.
- Jamieson DT, Breman JG, Measham AR. *Disease Control Priorities in Developing Countries*. Oxford University Press, New York; 2006.
- Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, et al. *Global Burden of Disease and Risk Factors*. Oxford University Press, New York, 2006.
- Keamey PM, Whelton M, Muntner P, Whelton PK, Jiang He. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217-223.
- Fakhrzadeh H, Nouri M, Pour-Ebrahim R, Ghotbi S, Heshmat R, Bastanagh MH. Prevalence of hypertension and correlated risk factors among 25-64 aged inhabitants of Tehran University of medical sciences population lab region. *Iran Journal of Diabetes and Lipid Disorders* 2004; 3: S37-S43.
- Esteghamati A, Abbasi M, Alikhani S, Gouya MM, Delavari A, Shishehbor MH, Forouzanfar M, Hodjatzadeh A, Ramezani RD. Prevalence, awareness, treatment, and risk factors associated with hypertension in the Iranian population: the national survey of risk factors for noncommunicable diseases of Iran. *Am J Hypertens* 2008; 21: 620-626.
- Waeber B, Brunner HR. The multifactorial nature of hypertension: the greatest challenge for its treatment? *J Hypertension* 2001; 19: S9-S16.
- Plante GE. Vascular response to stress in health and disease. *Metabol* 2002; 51:25-30.
- Maxwell SR. Coronary artery disease- free radical damage, antioxidant protection and role of homocysteine. *Basic Res Cardiol* 2000; 95: S165-S171.
- Denavahi R, Falkner B. Relationship of homocysteine with cardiovascular disease and blood pressure. *J Clin Hypertens* 2004; 6: 494-498.
- van Guldener C, Nanayakkara PW, Stehouwer CD. Homocysteine and blood pressure. *Curr Hypertens Rep* 2003; 5: 26-31.
- Stehouwar CD, Vanguelder C. Does homocysteine cause hypertension? *Clin Chem Lab Med* 2003; 41: 1408-1411.
- Spijkerman AM, Smulders YM, Kostense PJ, Henry RM, Becker A, Teerlink T, et al. S-adenosylmethionine and 5-methyltetrahydrofolate are associated with endothelial function after controlling for confounding by homocysteine: the Hoorn Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 778-784.
- Moat SJ, Madhavan A, Taylor SY, Payne N, Allen RH, Stabler SP, et al. High- but not low-dose folic acid improves endothelial function in coronary artery disease. *Eur J Clin Invest* 2006; 36: 850-859.
- Thambyrajah J, Landray MJ, Jones HJ, McGlynn FJ, Wheeler DC, Townend JN. Randomized double-blind placebo-controlled trial of the effect of homocysteine-lowering therapy with folic acid on endothelial function in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1858-1863.
- Williams C, Kingwell BA, Burke K, McPherson J, Dart AM. Folic acid supplementation for 3 wk reduces pulse pressure and large artery stiffness independent of MTHFR genotype. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 26-31.
- Fakhrzadeh H, Ghotbi S, Pourebrahim R, Nouri M, Heshmat R, Bandarian F, et al. Total plasma homocysteine, folate, and vitamin B12 status in healthy Iranian adults: the Tehran homocysteine survey (2003-2004)/a cross-sectional population based study. *BMC Public Health* 2006; 6: 1-8.
- Heshmat R, Fakhrzadeh H, Pour-Ebrahim R, Nouri M, Alaeddini F. Cardiovascular risk factors in the inhabitants of Tehran University of Medical Sciences population lab: statistical design and sampling. *Iran Journal of Diabetes and Lipid Disorders* 2004; 3: S37-S43.
- The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7) : The Guidelines. US Department of Health and Human Services, National Heart, Lung, and Blood Institute. Available at: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hypertension/> Accessed Jul 5, 2009.
- Refsum H, Fiskerstrand T, Guttormsen AB, Ueland PM. Assessment of homocysteine status. *J Inherit Metab Dis* 1997; 20 (2): 286-94.
- Kang SS, Malinow MR, Wong PW. Hyperhomocyst(e)inemia as a risk factor for occlusive vascular disease. *Annu Rev Nutr* 1992; 12: 279-98.
- Mangoni AA, Sherwood RA, Swift CG, Jackson SH. Folic acid enhances endothelial function and reduces blood pressure in smokers: a randomized controlled trial. *J Intern Med* 2002; 252: 497-503.
- Mangoni AA, Ouldred E, Swif CG, Jackson SH, Draper RP, Sherwood RA, et al. Vascular and blood

- pressure effects of folic acid in older patients with cardiovascular disease. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49: 1003-1004.
25. Van Dijk RA, Rauwerda JA, Steyn M, Twisk JW, Stehouwer CD. Long-term homocysteine-lowering treatment with folic acid plus pyridoxine is associated with decreased blood pressure but not with improved brachial artery endothelium-dependent vasodilation or carotid artery stiffness: a 2-year, randomized, placebo-controlled trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 2072-2079.
  26. Papandreou D, Malindretos P, Arvanitidou M, Makedou A, Rousso I. Homocysteine lowering with folic acid supplements in children: Effects on blood pressure. *Int J Food Sci Nutr*. 2009 Nov 26. [Epub ahead of print].
  27. McMahon JA, Skeaff CM, Williams SM, Green TJ. Lowering homocysteine with B vitamins has no effect on blood pressure in older adults. *J Nutr* 2007; 137: 1183-1187.
  28. Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, Spence JD, Pettigrew LC, Howard VJ, et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 565-575.
  29. Bønaa KH, Njølstad I, Ueland PM, Schirmer H, Tverdal A, Steigen T, et al; NORVIT Trial Investigators. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 354: 1578-1588.
  30. Doshi SN, McDowell IF, Moat SJ, Payne N, Durrant HJ, Lewis MJ, et al. Folic acid improves endothelial function in coronary artery disease via mechanisms largely independent of homocysteine lowering. *Circulation* 2002; 105: 22-26.
  31. Guo H, Lee JD, Xing Y, Cheng J, Ueda T, Toyoda K et al. Changes of homocysteine levels and arterial endothelial function in patients with high risk of coronary artery disease after 6-month folic acid supplementation. *Acta Cardiol* 2004; 59: 503-506.
  32. Mangoni AA, Sherwood RA, Asonganyi B, Swift CG, Thomas S, Jackson SH. Short-term oral folic acid supplementation enhances endothelial function in patients with type 2 diabetes. *Am J Hypertens* 2005; 18: 220-226.
  33. Tawakol A, Migrino RQ, Aziz KS, Waitkowska J, Holmvang G, Alpert NM, et al. High-dose folic acid acutely improves coronary vasodilator function in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1580-1584.
  34. Doshi S, McDowell I, Moat S, Lewis M, Goodfellow J. Folate improves endothelial function in patients with coronary heart disease. *Clin Chem Lab Med* 2003; 41: 1505-15012.
  35. Guo H, Chi J, Xing Y, Wang P. Influence of folic acid on plasma homocysteine levels & arterial endothelial function in patients with unstable angina. *Indian J Med Res* 2009; 129(3): 279-284.
  36. McRae MP. High-dose folic acid supplementation effects on endothelial function and blood pressure in hypertensive patients: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J Chiropr Med* 2009; 8(1): 15-24.
  37. Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 1998; 316:894-898.
  38. Rasmussen LB, Ovesen L, Bulow I, Knudsen N, Laurberg P, Perrild H. Folate intake, lifestyle factors and homocysteine concentrations in younger and older women. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 1156-1163.
  39. Brevik A, Vollset SE, Tell GS, Refsum H, Ueland PM, Loeken EB, et al. Plasma concentration of folate as a biomarker for the intake of fruit and vegetables: the Hordaland Homocysteine Study. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 434-439.