مجله دیابت و لیپید ایران. زمستان ۱۳۸۴؛ دوره ۵ (شماره ۲): ۱۷۴-۱۶۳

# بررسی عوامل موثر بر سطح پلاسمایی هوموسیستیین تام در جمعیت شهری ۶۴-۲۵ سالهٔ ساکن پایگاه تحقیقات جمعیتی دانشگاه علوم پزشکی تهران: مطالعه هوموسیستیین تهران (۱۳۸۳-۱۳۸۲)

حسین فخرزاده*[۱]، سارا قطبی[۱]، رامین حشمت[۱]، رسول پور ابراهیم[۱]، معصومه نوری[۱]، علیرضا شفایی[۱]، باقر لاریجانی[۱]

## چکیده

**مقدمه:** هوموسیستیین، یک عامل خطرزای مستقل بیماری‌های قلب و عروق است. بنابراین، تعیین عوامل موثر بر آن در بررسی نقش پاتولوژیک و کاهش مقادیر آن، اهمیت ویژه ای دارد. هدف از مطالعهٔ حاضر، تعیین عوامل موثر بر غلظت هوموسیستیین است.

**روش‌ها:** این بررسی با انجام یک مطالعهٔ مقطعی در قالب *"مطالعهٔ هوموسیستیین تهران"*، بر روی ۱۲۱۴ فرد سالم ۶۴-۲۵ ساله، به منظور تعیین مقادیر هوموسیستیین، فولات، ویتامین $B_{12}$، تری گلیسرید، کلسترول,LDL-C, HDL-C, FBS, BMI، فشارخون و کشیدن سیگار با مراجعه به منازل و تکمیل پرسشنامه، مصاحبه، معاینه وخونگیری از نمونه ها ترتیب یافته است.

**یافته‌ها:** ۱۱۹۱ نفر مورد مطالعه قرار گرفتند که ۴۱۶ نفر(۳۴/۹٪) مرد و ۷۷۵ نفر(۶۵/۱٪) زن بودند. شیوع هیپرهوموسیستیینمی در مردان و زنان به طور معنی داری اختلاف داشته (۹۶/۶٪ در مقابل ۸۳/۴٪، P<۰/۰۰۰۱)، با افزایش سن افزایش می یافت. فولات و ویتامین $B_{12}$ با هوموسیستیین رابطهٔ معکوس داشتند و با تطبیق بیشتر، هوموسیستیین رابطهٔ منفی معنی دار با سطحLDL-C و ابتلا به دیابت داشته؛ با سن، جنس مذکر، سیگار کشیدن و نمایهٔ تودهٔ بدنی، رابطهٔ مثبت معنی داری نشان داد. هرچند ارتباط میان سطح هوموسیستیین و فشار خون مشاهده شد، اما این ارتباط پس از تطبیق برای سن، جنس، نمایهٔ توده بدنی و کشیدن سیگار، تنها در زنان و تنها در مورد فشار خون سیستولی معنادار باقی ماند.

***نتیجه‌گیری:*** ما دریافتیم که مصرف اسید فولیک و کشیدن سیگار، عمده ترین عواملی هستند که بر روی توزیع پلاسمایی هوموسیستیین تاثیر می‌گذارند. فواید بالقوه بهبود وضعیت تغذیه و افزایش دریافت مغذی ها به همراه توقف مصرف سیگار به عنوان عوامل موثر پیشگیری در بیماران در معرض خطر بالای ابتلا به بیماری‌های قلبی- عروقی مد نظر قرار گیرند.

**واژگان کلیدی**: هوموسیستیین، عوامل مؤثر بر هوموسیستیین، بیماری‌های قلبی- عروقی، سن، جنس

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

* ***نشانی***: تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان دکتر شریعتی، طبقه پنجم، مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم؛ تلفن: ۳-۸۸۰۲۶۹۰۲؛ نمابر: ۸۸۰۲۹۳۹۹؛ پست الکترونیک: emrc@sina.tums.ac.ir

**تاریخ دریافت: ۸۴/۹/۲**
**تاریخ پذیرش: ۸۴/۱۲/۱۹**

[ Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-12-18 ]

## مقدمه

اسید آمینهٔ هوموسیستیین، از دمتیلاسیون اسید آمینهٔ ضروری متیونین حاصل می‌شود [۱]. مطالعات اپیدمیو-لوژیک نشان داده‌اند که میزان بالای هوموسیستیین پلاسما، یک عامل خطرزای مستقل در ایجاد بیماری‌های قلبی – عروقی است [۵ – ۲]. سازوکارهای احتمالی عبارتند از: اکسیداسیون LDL-C ، اثرات توکسیک هوموسیستیین برروی سلول های آندوتلیال، آسیب دیدگی فعالیت پلاکت‌ها و افزایش تکثیر سلول‌های عضلات صاف [۳، ۴، ۶-۸].

غلظت بالای هوموسیستیین تام همچنین، با افزایش خطر ابتلا به آترواسکلروز، سکته، نقایص مادرزادی نظیر نقص لوله عصبی، آلزایمر، اختلالات شناختی و مشکلات مختلف نورولوژیک همراه است [۲و۴و ۹-۱۵]. به علاوه، هوموسیستیین با ایجاد تغییراتی در DNA سلول‌ها، می‌تواند اثرات سرطانزا داشته باشد [۱۶و۱۷].

بدین ترتیب بررسی عوامل مؤثر بر میزان هوموسیستیین پلاسما در تعیین نقش پاتولوژیک هوموسیستیین و نیز کمک به کاهش مقادیر آن، از اهمیت ویژه ای برخوردار است. در طی چند سال گذشته، مطالعات زیادی در سراسر جهان به منظور تعیین عوامل موثر بر غلظت هوموسیستیین انجام پذیرفته، این مطالعات نقش مهمی در شفاف‌سازی اطلاعات مربوط به هوموسیستیین داشته اند.

بخشی از عوامل ثابت شدهٔ موثر بر هوموسیستیین عبارتند از: سن، جنس، عوامل ژنتیکی، ویتامین‌های گروه B، نوشیدن چای، قهوه و الکل، مصرف سیگار، فعالیت‌های فیزیکی و برخی از عوامل خطرزای بیماری‌های قلبی – عروقی [۱۸].

میزان هوموسیستیین پلاسما با افزایش سن افزایش یافته و در مردان بیش از زنان است [۵و۱۹]. احتمالاً علت اختلاف سطح هوموسیستیین در دو جنس مرد و زن به وجود تودهٔ عضلانی بالاتر در مردان مربوط می‌شود، زیرا شکل‌گیری ماهیچه‌ها همزمان با تولید هوموسیستیین و در ارتباط با سنتز کراتین / کراتی‌نین می‌باشد [۲۰]. تفاوت در هورمون‌های جنسی نیز ممکن است در ایجاد اختلاف سطح هوموسیستیین بین دو جنس دخالت داشته باشد [۲۱].

حضور اثرات کوآنزیمی فولات و ویتامین $B_{12}$ در متابولیسم هوموسیستیین ضروری است. بنابراین با کاهش میزان فولات و ویتامین $B_{12}$، سطح هوموسیستیین تام پلاسما افزایش می‌یابد [۲۲]. فولات و ویتامین $B_{12}$ عوامل تعیین کنندهٔ مهم و قابل تغییر سطح هوموسیستیین محسوب می‌شوند. افزوده شدن وضعیت کمبود فولات به موتاسیون هوموزیگوت C677T در ژن متیلن‌تتراهیدروفولات ردوکتاز (MTHFR)، عامل مهمی در بالا بودن میزان غلظت هوموسیستیین در جوامع مختلف است [۲۳]. سطوح بالاتر هوموسیستیین با سطوح پایین‌تر فولات و ویتامین $B_{12}$ ویا مصرف کمتر آنها در رژیم غذایی همراهی دارد [۴، ۲۴، ۲۵]. به همین سبب تجویز مکمل‌های حاوی اسیدفولیک (فرم سنتتیک فولات) و ترکیبات اسیدفولیک و ویتامین $B_{12}$، به طور مؤثری غلظت هوموسیستیین را در افراد مبتلا به هیپرهوموسیستیینمی و حتی با سطح طبیعی هوموسیستیین کاهش می‌دهد [۲۶،۲۷].

مصرف سیگار نیز با افزایش سطح هوموسیستیین ارتباط دارد [۲۲]. احتمالا دود سیگار با اعمال اثرات موضعی بر روی سلول ها یعنی تغییر در وضعیت اکسایش تیول پلاسما و مهار آنزیم متیونین سنتاز، سبب افزایش غلظت هوموسیستیین پلاسما می گردد [۳۰-۲۸].

هدف از مطالعهٔ حاضر، تعیین عوامل موثر بر غلظت هوموسیستیین تام پلاسما بوده است. بدین منظور غلظت هوموسیستیین تام، فولات، ویتامین $B_{12}$، تری گلیسرید، کلسترول ,BMI, FBS, HDL-C, LDL-C، فشارخون و کشیدن سیگار در قالب *"مطالعهٔ هوموسیستیین تهران"* مورد بررسی قرار گرفته است.

## روش‌ها

### طراحی مطالعه

این پژوهش، یک مطالعهٔ مقطعی است که با الگوسازی از پروژهٔ مونیکای سازمان بهداشت جهانی [۳۱] توسط مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه تهران به انجام رسیده

[ Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-12-18 ]

است. طراحی روش نمونه‌گیری، مشابه سایر مطالعاتی است که در چارچوب پروژه مونیکا انجام پذیرفته‌اند [۳۲]. در این مطالعه، ۱۲۱۴ فرد سالم در محدودهٔ سنی ۶۴-۲۵ سال، از ۱۱۵ خوشهٔ گزینش شده از منطقه ۱۷ شهر تهران به طور تصادفی انتخاب شدند [۳۳]. منطقه ۱۷ با جمعیتی معادل ۳۳۷ ۲۵۵ نفر، از نظر ویژگی‌های ترکیب جمعیتی و وضعیت دموگرافیک، به عنوان منطقه هدف مطالعات جمعیتی دانشگاه علوم پزشکی تهران انتخاب شده است [۳۵،۳۴].

انتخاب خوشه‌ها طبق سرشماری نفوس و مسکن سال ۱۳۷۵ و با مشاوره مرکز آمار ایران انجام گردیده و عملیات میدانی جمع‌آوری داده‌ها با همکاری ۱۰ نفر از کارشناسان علوم اجتماعی گرایش مردم‌شناسی و ۱۰ نفر از پرستاران آموزش دیده تحت نظارت کارشناسان مرکز آمار ایران به مدت ۶ ماه به انجام رسیده است.

## معیارهای ورود به مطالعه و مشخصات نمونه‌ها

تعداد ۱۲۱۴ نفر بزرگسال سالم (۴۲۸ مرد و ۷۸۶ زن) در محدودهٔ سنی ۶۴ – ۲۵ سال در این بخش از مطالعه وارد شدند. افرادی که به هر دلیل مایل به شرکت در مطالعه نبودند و یا اطلاعات پرونده‌های آنها ناقص بود، از مطالعه حذف شدند. بنابراین، در مجموع تجزیه و تحلیل آماری بر روی اطلاعات حاصل از ۱۱۹۱ شرکت کننده (۴۱۶ مرد و ۷۷۵ زن) صورت پذیرفت. آزمایش‌های خون از نظر میزان هوموسیستیین، فولات، ویتامین $B_{12}$، چربی‌ها و قند مورد بررسی قرار گرفتند. معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: ابتلا به بیماری‌های کرونری قلب (CHD)، بیماری‌های فراگیر، بیماری‌های ارگانیک شدید، بیماری‌های غدد درون‌ریز و پرولیفراتیو، الکلیسم، حاملگی، استفاده از ویتامین‌ها و سایر مکمل‌های غذایی و مصرف داروهای ضد سرطان و ضد صرع.

از کلیهٔ بیماران تاریخچهٔ پزشکی استاندارد اخذ و معاینهٔ بالینی انجام شد. ارزیابی‌های آنتروپومتریک و آزمایش‌های خون نیز به عمل آمد. همچنین اطلاعاتی از نحوه زندگی و عادات شخصی افراد، بر طبق پرسشنامهٔ MONICA در پرونده درج گردید [۳۲]. کلیهٔ نمونه‌ها از روز قبل از اندازه‌گیری فشار خون و خون‌گیری، نسبت به موارد توصیه شده از جمله مدت زمان ناشتا بودن توجیه شده بودند. وزن و قد اندازه‌گیری و نمایه توده بدنی (BMI) محاسبه گردید. فشار خون در حالت نشسته از دست راست پس از حداقل ۱۰ دقیقه استراحت توسط یک پرستار واحد، دو بار و در ساعت مشخصی از روز اندازه‌گیری شد. شرکت کننده‌ها حداقل به مدت ۱ ساعت از مصرف قهوه و چای و ۱۵ دقیقه از مصرف سیگار پرهیز نموده بودند. عدد متوسط دو اندازه‌گیری فشار خون سیستولیک (اولین فاز) و دیاستولیک (پنجمین فاز) به عنوان فشار خون سیستولی (SBP) و فشار خون دیاستولی (DBP) اعلام گردید. پرسشنامه‌ها حاوی اطلاعاتی در زمینهٔ سوابق بیماری‌های دیابت، فشار خون بالا، مصرف داروها و آگاهی افراد از بیماری‌هایشان، عادات زندگی و کشیدن سیگار بود. وزن افراد با حداقل پوشش و بدون کفش با ترازوی استاندارد soehnle بر روی سطح کاملاً سخت و هموار اندازه‌گیری شد و ترازو در هر خوشهٔ اندازه‌گیری دوبار یعنی در هر ۱۲ بار اندازه‌گیری کالیبره گردید. قد نمونه‌ها توسط قدسنج در وضعیت ایستاده، بدون کفش، کلاه و گیره سر به نحوی اندازه‌گیری شد که سر کاملاً عمودی، بدن کاملاً قائم، نگاه به روبرو، پاها جفت و پاشنهٔ پاها چسبیده به قدسنج بود. اندازهٔ دور کمر با قرار دادن متر پارچه‌ای روی فوقانی‌ترین قسمت ستیغ ایلیاک مورد اندازه‌گیری قرار گرفت. اطلاعات تکمیل شده در پرسشنامه‌ها پس از پایان هر جلسه توسط بازبین مرکز آمار ایران بررسی گردید و اطلاعات ناقص جهت تکمیل مجدد به پرسشگران عودت داده شد.

## ارزیابی آزمایشگاهی

نمونه‌های خون پس از ۱۲ ساعت ناشتا بودن، در ساعات اولیهٔ صبح توسط لوله‌های venoject گرفته شد. سپس نمونه‌ها در جعبه‌های یخ، به سرعت به آزمایشگاه مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم (EMRC) انتقال داده شدند. در آزمایشگاه، پلاسما توسط دستگاه سانتریفوژ (۲۰ دقیقه، در دمای اتاق، با سرعت ۲۰۰۰ دور در دقیقه) جدا گردید و در دمای $-۷۰^{\circ}c$ تا زمان آنالیز نگهداری شد. در این بخش

[ Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-12-18 ]

از مطالعه، شاخص‌های زیر اندازه‌گیری شدند: هوموسیستیین تام پلاسما، فولات و ویتامین $B_{12}$ سرم، چربی‌ها و قند خون. هوموسیستیین تام نمونه‌ها با روش (High Performance Liquid Chromatography) HPLC (KNAUER, Germany) به همراه نمایان‌ساز فلوئورسنس ارزیابی شد. فولات و ویتامین $B_{12}$ نیز به روش رادیوایمونواسی اندازه‌گیری شدند Pharmaceuticals, New (ICN York).

**جدول ۱ – طبقه بندی مقادیر مختلف هوموسیستیین ***

| | |
|---|---|
| **هوموسیستیین طبیعی** | < ۱۰ |
| **هیپرهوموسیستیینمی خفیف** | ≥۱۰ تا < ۳۰ |
| **هیپرهوموسیستیینمی متوسط** | ≥ ۳۰ تا < ۱۰۰ |
| **هیپرهوموسیستیینمی شدید** | ≥ ۱۰۰ |

* واحد مقادیر هوموسیستیین µmol/l می‌باشد

**جدول۲ – مشخصات شرکت کنندگان بر اساس متغیرهای مورد مطالعه**

| **مشخصات** | **مردان (n = ۴۱۶)** § | **زنان (n = ۷۷۵)** § |
|---|---|---|
| **سن (سال)** | ۴۱/۹۷ ± ۱۲/۶۳ | ۴۰/۸۹ ± ۱۱/۷۳ |
| **وزن** (kg) | ۷۵/۲۴ ± ۱۴/۱۰ | **۷۰/۵۰ ± ۱۴/۷۱ |
| **قد** (cm) | ۱۶۹/۱۰ ± ۱۰/۰۰ | **۱۵۶/۳۰ ± ۹/۳۸ |
| **دور کمر** (cm) | ۹۱/۲۹ ± ۱۲/۵۱ | **۸۸/۸۶ ± ۱۳/۵۳ |
| **نمایهٔ توده بدنی** ($kg/m^2$) | ۲۶/۵۶ ± ۷/۳۲ | **۲۹/۲۶ ± ۹/۲۴ |
| **مصرف سیگار** (٪) | ۳۱/۷ | **۵/۷ |
| **FBS** (mg/dl) | ۷۹/۴۳ ± ۳۱/۰۶ | **۸۳/۹۵ ± ۳۱/۹۵ |
| **TC** (mg/dl) | ۱۸۷/۰۸ ± ۳۹/۵۶ | **۱۹۸/۰۶ ± ۴۶/۱۵ |
| **HDL – C** (mg/dl) | ۵۴/۲۷ ± ۱۶/۳۶ | **۶۱/۱۹ ± ۱۸/۰۴ |
| **LDL – C** (mg/dl) | ۹۶/۵۲ ± ۲۶/۲۵ | **۱۰۲/۴۷ ± ۳۰/۰۵ |
| **TG** (mg/dl) | ۱۹۶/۸۰ ± ۱۷۴/۴۴ | ۱۸۴/۳۴ ± ۱۴۱/۴۸ |
| **ابتلا به دیابت** (٪) | ۹/۷ | ۱۱/۸ |
| **فشار خون:** *SBP (mm Hg)* | ۱۲۷/۸۶ ± ۲۰/۰۰ | ۱۲۶/۸۷ ± ۲۴/۲۰ |
| *DBP (mm Hg)* | ۸۴/۶۷ ± ۱۳/۴۰ | **۸۳/۰۰ ± ۱۴/۰ |
| *MBP (mm Hg)* | ۹۹/۰۷ ± ۱۴/۵۳ | ۹۷/۶۲ ± ۱۶/۳۳ |
| *PBP (mm Hg)* | ۴۳/۱۹ ± ۱۳/۶۷ | ۴۳/۸۷ ± ۱۶/۲۷ |
| **هوموسیستیین *** (µmol/L) | ۱۹/۰۹ ± ۱/۴۵ | **۱۴/۰۵ ± ۱/۴۶ |
| **فولات *** (nmol/L) | ۳/۶۵ ± ۱/۶۴ | **۴/۱۰ ± ۱/۶۷ |
| **ویتامین B12 *** (pmol/L) | ۲۵۰/۲۳ ± ۱/۹۵ | **۲۶۹/۷۸ ± ۱/۷۵ |

* مقادیر به صورت میانگین هندسی (geometric mean) ± انحراف معیار بیان شده‌اند. ** از لحاظ آماری معنی‌دار بود ($P<۰/۰۵$)

† مقادیر $P$ با استفاده از t – test به دست آمده و مقادیر کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار است.

§ مقادیر به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده‌اند.

[ Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-12-18 ]

**جدول ۳- مشخصات نمونه‌ها براساس چارک های هوموسیستیین تام پلاسما**

| متغیرها | چارک‌های هوموسیستیین | | | |
|---|---|---|---|---|
| | I | II | III | IV |
| **سن (سال)** | ۳۸/۲۴ | ۳۹/۷۸ | ۴۲/۹۵ | ۴۳/۹۹+ |
| **جنس (مرد ٪)** | ۱۴/۵ | ۲۶/۲ | ۳۸/۶ | ۶۰/۳+ |
| **BMI** (kg/m2) | ۲۸/۱۵ | ۲۸/۶۷ | ۲۸/۳۸ | ۲۷/۹۴ |
| **سیگاری بودن (٪)** | ۷/۲ | ۸/۸ | ۱۴/۷ | ۲۷/۶+ |
| **کلسترول تام** (mg/dl) | ۱۹۷/۲۶ | ۱۹۳/۴۱ | ۱۹۵/۷۰ | ۱۹۰/۰۱ |
| **HDL**(mg/dl) | ۶۰/۱۱ | ۵۷/۸۰ | ۵۹/۷۴ | ۵۷/۱۲ |
| **LDL** (mg/dl) | ۱۰۱/۴۲ | ۱۰۳/۵۰ | ۱۰۱/۷۵ | ۹۴/۷۴+ |
| **تری‌گلیسیرید** (mg/dl) | ۱۸۲/۳۰ | ۱۷۹/۳۵ | ۱۸۳/۴۲ | ۲۰۶/۱۳ |
| **FBS** (mg/dl) | ۸۸/۰۷ | ۸۳/۸۸ | ۸۰/۰۲ | ۷۸/۰۹+ |
| **ابتلا به دیابت (٪)** | ۱۳/۶ | ۱۰/۷ | ۱۰/۱ | ۱۰/۲ |
| **SBP** (mm Hg) | ۱۲۳/۷۶ | ۱۲۳/۷۶ | ۱۳۰/۳۹ | ۱۳۰/۶۵+ |
| **DBP** (mm Hg) | ۸۱/۶۵ | ۸۱/۷۸ | ۸۴/۴۷ | ۸۶/۳۳+ |
| **MBP** (mm Hg) | ۹۵/۶۶ | ۹۵/۷۷ | ۹۹/۷۸ | ۱۰۱/۱۰+ |
| **PBP** (mm Hg) | ۴۲/۰۴ | ۴۱/۹۹ | ۴۵/۹۲ | ۴۴/۳۲+ |
| **داشتن فشار خون بالا (٪)** | ۳۷/۹ | ۳۶/۲ | ۴۸/۸ | ۵۰/۷+ |
| **هوموسیستیین** (µmol/L)* | ۹/۵۲ | ۱۳/۶۶ | ۱۷/۴۳ | ۲۶/۱۰+ |
| **فولات** (nmol/L)* | ۴/۴۸ | ۴/۳۴ | ۳/۸۰ | ۳/۲۶+ |
| **ویتامین $B_{12}$** (pmol/L)* | ۲۸۸/۵۶ | ۲۹۰/۲۹ | ۲۶۱/۱۰ | ۲۱۸/۹۰+ |

*میانگین هندسی

+ از لحاظ آماری معنی‌دار بود (P<۰/۰۵)

کلسترول تام سرم، HDL-C و تری‌گلیسیرید تام به وسیلهٔ روش‌های آنزیماتیک استاندارد (Pars Azmun, Iran) ارزیابی گردیدند. LDL-C با استفاده از معادلهٔ فریدوالد محاسبه گردید [۳۶] و در نمونه‌های باتری‌گلیسیرید >۴۰۰ mg/dl توسط روش‌های آنزیماتیک استاندارد (Pars Azmun, Iran) به طور مستقیم اندازه‌گیری شد. گلوکز پلاسما با تکنیک گلوکز اکسیداز (Pars Azmun, Iran) اندازه گرفته شد.

## تجزیه و تحلیل داده‌ها

نمونه‌ها بر اساس جنس تفکیک و بر اساس سن و میزان هوموسیستیین پلاسما به گروه‌های سنی ۲۵-۳۴، ۳۵-۴۴،۴۵-۵۴، ۵۵-۶۴ سال و نیز افراد با هوموسیستیین نرمال، هیپرهوموسیستیینمی خفیف، متوسط و شدید تقسیم‌بندی گردیدند (جدول ۱) [۳۷]. ابتلا به دیابت بر اساس دستوالعمل انجمن دیابت آمریکا [۳۸] تعیین شد. فشار خون میانگین (Mean BP) و فشار خون نبض (Pulse BP) به ترتیب با فرمول‌های $\frac{SBP+2DBP}{3}$ و $SBP-DBP$ محاسبه گردیدند. در مورد سایر متغیرها، مقادیر طبیعی به این ترتیب تعریف شدند: HDL≥۴۰mg/dl، TG<۲۰۰mg/dl، LDL<۱۳۰mg/dl، FBS<۱۲۶mg/dl، کلسترول<۲۰۰mg/dl مقادیر هوموسیستیین، فولات و ویتامین $B_{12}$ به دلیل عدم برخورداری از توزیع طبیعی و

[ Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-12-18 ]

وجود چولگی[1] شدید با تغییر متغیر در پایهٔ لگاریتم طبیعی به صورت نرمال درآمد و مقادیر به صورت میانگین هندسی و فاصله اطمینان ۹۵٪ ارائه گردید. چارک‌های هوموسیستیین بر اساس عوامل موثر احتمالی بر میزان هوموسیستیین تام یعنی سن، جنس، BMI و چارک‌های فولات و ویتامین $B_{12}$ در آنالیز چند متغیره وارد شد. کلیهٔ مقادیر به صورت میانگین ± انحراف معیار، ارائه شده‌اند. متغیرهای طبقه بندی شده[2] توسط آزمون کای دو ( chi – square) و نیز متغیرهای پیوسته به وسیلهٔ تست *t* (student's *t* test) مورد مقایسه قرار گرفتند. برای تعیین ارتباط بین پارامترها از ضریب همبستگی پیرسون استفاده شد. در مورد کلیهٔ آنالیزها مقادیر P کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار تلقی شد. کلیهٔ داده‌ها پس از ورود در بانک اطلاعات رایانه‌ای با استفاده از نرم‌افزار SPSS ویراست ۱۱/۵ و STATA ویراست ۸، مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند.

## یافته‌ها

نتایج این مطالعه، حاصل بررسی ۱۲۱۴ فرد بزرگسال (۴۲۸ مرد و ۷۸۶ زن) است که از این تعداد، ۲۳ نفر به دلیل عدم انطباق با معیارهای ورود به طرح، ناکافی بودن اطلاعات پرونده و یا انصراف از شرکت در طرح، از مطالعه حذف گردیدند. بدین ترتیب ۱۱۹۱ فرد سالم در محدودهٔ سنی ۲۵-۶۴ سال وارد مطالعه شده، مورد معاینه، بررسی آزمایشگاهی و آنتروپومتریک قرار گرفتند. همچنین سوابق و مشخصات فردی نمونه ها در پرسشنامه های استاندارد ثبت گردید. از این تعداد، ۴۱۶ نفر (۳۴/۹٪) مرد و ۷۷۵ نفر (۶۵/۱٪) زن بودند. مشخصات نمونه ها بر اساس متغیرهای مورد مطالعه در جدول ۲ آورده شده است.

تعداد ۴۰۲ نفر از مردان (۹۶/۶ ٪) و ۶۴۶ نفر از زنان (۸۳/۴ ٪) هیپرهوموسیستیینمی داشتند که بین دو جنس اختلاف معنی داری را نشان می دهد (P<۰/۰۰۰۱). در مردان گروه سنی ۴۵-۵۴ و ۵۵-۶۴ سال، به ترتیب ۱۰۰/۰٪ و ۹۸/۹٪ افراد دچار هیپرهوموسیستیینمی بودند.

این ارقام در زنان همین دو گروه سنی به ترتیب ۸۳/۶٪ و۹۰/۰ ٪ بود. از ۱۱۹۱ نفر، تنها ۱۴۳ نفر (۱۲/۰٪) دارای هوموسیستیین طبیعی و ۹۸۳ نفر (۸۲/۵٪) هیپرهوموسیستیینمی خفیف و ۶۵ نفر (۵/۵٪) هیپرهوموسیستیینمی متوسط بودند. هیچ موردی از هیپرهوموسیستیینمی شدید مشاهده نگردید.

میانگین متغیرها بین چارک های هوموسیستیین با آزمون آنالیز واریانس (ANOVA) آزموده شد. همچنین روند تغییرات هر یک از متغیرهای کیفی بین چارک های هوموسیستیین با آزمون کای دو ($Chi^2$ for Trend) بررسی گردید (جدول ۳).

در آنالیز چند متغیره که بر روی شکل کمی هوموسیستیین (تغییر متغیر داده شده) با استفاده از رگرسیون خطی انجام شد، هر یک از عوامل تغذیه ای موثر بر سطح هوموسیستیین تام پلاسما، یعنی فولات و ویتامین $B_{12}$ با هوموسیستیین رابطهٔ معکوس داشته، دارای اثر محافظتی بودند (به ترتیب: r = -۰/۲۲, CI ٪۹۵ = −۰/۲۶−۰/۱۷ و r = -۰/۱۳, CI ٪۹۵ = −۰/۱۷−۰/۰۹). اما اثر ویتامین $B_{12}$ در حضور فولات و با تطبیق دادن[3] بر حسب مقادیر فولات از میان رفت (r تطبیق داده شده برای ویتامین $B_{12}$ = ۰/۰۲− و ۰/۰۳+ تا ۰/۰۷− = CI ٪۹۵).

غلظت هوموسیستیین پلاسمای افراد سیگاری (تعداد = ۱۶۳) با افراد غیر سیگاری (تعداد = ۹۴۸) مورد مقایسه قرارگرفت و مشاهده شد که در هر دو جنس اختلاف معنی داری در میانگین هندسی هوموسیستیین پلاسمای افراد سیگاری (مردان: ۱/۴۵ µmol/l ± ۲۰/۴۴ ؛ زنان: ۱/۵۳ µmol/l ±۱۶/۳۴) در مقایسه با افراد غیر سیگاری (مردان: ۱۸/۵۶±۱/۴۵µmol/l ؛ زنان: ۱/۴۵ µmol/l ± ۱۳/۰۹) وجود دارد (در هر دو جنس P<۰/۰۱).

در زنان، هوموسیستیین به طور معنی داری با SBP (r خام = ۰/۱۴۲ و P< ۰/۰۰۰۱) و DBP (r خام = ۰/۱۰۷ و P<۰/۰۰۳) ارتباط داشت. اما در مردان این ارتباط تنها در مورد DBP (r خام = ۰/۱۲۳ و P< ۰/۰۱۲) و نه SBP (r خام =۰/۰۷۶/۰۸۷ P< ۰/۰) معنی دار بود.

[1] Skewness
[2] Categorical
[3] Adjustment

[ Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-12-18 ]

هنگامی که BMI و سن به مدل افزوده شدند، در زنان اثر هوموسیستیین بر فشارخون سیستولی معنی دار بود (r تطبیق داده شده = ۰/۰۷۱ و P< ۰/۰۲۴) در حالی که بر فشارخون دیاستولی اثر معنی داری نداشت (r تطبیق داده شده = ۰/۰۵۵ وP< ۰/۰۹۸) . اما در مردان ضریب همبستگی[1] دیگر معنی دار نبود (r تطبیق داده شده =۰/۰۱۵ و P< ۰/۷۳۶ برای فشارخون سیستولی و r تطبیق داده شده = ۰/۰۸۵ و P< ۰/۰۷۸ برای فشارخون دیاستولی).

تطبیق بیشتر برای متغیرهای سن، جنس، وضعیت سیگار کشیدن، چربی های سرم، گلوکز ناشتای سرم و BMI در همین مدل، نشانگر وجود رابطهٔ مثبت و معنی دار سطح هوموسیستیین با سن، جنس مذکر، سیگار کشیدن، نمایهٔ تودهٔ بدنی و وجود رابطهٔ منفی و معنی دار با سطح LDL سرم و ابتلا به دیابت می باشد.

در برآورد میزان تاثیر عوامل موثر بر سطوح پلاسمایی هوموسیستیین (اعم از طبیعی، به طور خفیف، متوسط و شدید افزایش یافته) از مدل رگرسیون لوژستیک رتبه ای استفاده شد، که نشان داد چارک های بالاتر فولات و جنس زن دارای تاثیر واضح پیشگیرانه اند (به ترتیب: ۰/۴۷-۰/۷۶ = ٪۹۵ CI, ۰/۶۰- = OR و ۰/۰۸-۰/۲۷- = ٪۹۵ CI, ۰/۱۴ = OR). به علاوه، گروه های سنی ده ساله نیز دارای نسبت شانس ۱/۲۰ بودند، هر چند به لحاظ آماری معنی دار نبود (۰/۹۸- ۱/۴۶ = ٪۹۵ CI). سایر متغیر ها از قبیل میزان ویتامین $B_{12}$ ، وضعیت پر فشاری خون، BMI و سطح HDL ، TC و تری‌گلیسرید سرم، ارتباط واضحی با مقادیر تعریف شدهٔ هوموسیستیین نشان ندادند.

## بحث

مقادیر متفاوت هوموسیستیین پلاسما از کشورهای مختلف جهان گزارش شده است که تنوعی از ۶ µmol/L در ژاپن تا ۱۳µmol/L در آفریقای جنوبی را شامل می‌شود. Alfthan و همکاران ۱۹۹۷ [۳۹] میانگین هوموسیستیین تام پلاسمایی را در ۱۳ کشور دنیا - که از ۷/۱µmol/L در آلمان تا ۱۰/۷µmol/L در فنلاند متغیر است - گزارش نموده اند. آنان متوجه میزان مرگ‌ومیر بالاتر ناشی از بیماری های قلبی- عروقی در فنلاند و ایرلند شمالی که مقادیر هوموسیستیین تام آنها در مقایسه با اسپانیا، فرانسه و ژاپن بیشتر است، گردیدند. هر چند علت تفاوت مقادیر هوموسیستیین تام در کشورهای مختلف دنیا چندان واضح نیست اما آنها اظهار داشتند که این تفاوت ها واقعی بوده، با عدم تشابه در نمونه‌گیری و انجام مراحل مختلف مطالعات مرتبط نیست.

نتایج حاصل از مطالعهٔ ما نیز از حیث ارتباط میان غلظت هوموسیستیین تام پلاسما با سن، جنس، میزان فولات و ویتامین $B_{12}$ سرم و کشیدن سیگار با سایر مطالعات انجام یافته مطابقت دارد [۵ ،۲۲، ۴۳-۴۰]. ما دریافتیم که مصرف اسید فولیک و کشیدن سیگار، عمده ترین عوامل مرتبط با سبک زندگی افرادند که بر روی توزیع پلاسمایی هوموسیستیین تام در یک جمعیت به ظاهر سالم تاثیر می‌گذارند.

در مطالعهٔ ما نیز مقادیر بالاتر هوموسیستیین تام در ارتباط با سن بالاتر و جنسیت مذکر بوده که این نتایج با یافته های سایر مطالعات با حجم نمونهٔ بالا که در آمریکا (۲۵، ۴۴)، نروژ (۵) و انگلستان (۴۵) انجام پذیرفته، همسویی دارد. میانگین غلظت پلاسمایی هوموسیستیین تام مردان به طور معنی داری بالاتر (حدود ۴/۹۷µmol/L) از زنان بود. همچنین در مقایسه با زنان، مردان میانگین غلظت سرمی فولات و ویتامین $B_{12}$ پایین‌تری (به ترتیب ۰/۴۴nmol/L و ۱۷/۸۸ pmol/L) داشتند. غلظت های بالاتر هوموسیستیین تام در مردان می تواند با در نظر گرفتن تفاوت های دو جنس از نظر اندازهٔ بدن، میزان استروژن و ویتامین های بدن توجیه گردد [۲۵].

هوموسیستیین تام بالاتر در افراد مسن تر ممکن است در نتیجهٔ کاهش فعالیت سیستاتیونین β سنتاز[2] باشد [۴۶]. حضور این آنزیم، برای ترانس سولفوراسیون هوموسیستیین تام به سیستاتیونین ضروری است. همچنین افزایش وابسته به سن هوموسیستیین تام ممکن است در ارتباط با کاهش عملکرد کلیه باشد [۲۰، ۴۷]. غلظت بالاتر هوموسیستیین تام در افراد مسن‌تر می‌تواند به غلظت پایین فولات سرم

[1] Correlation Coefficient

[2] Cystathionine β-Synthase

[ Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-12-18 ]

[۴۸] و افزایش شیوع کمبود ویتامین $B_{۱۲}$ در نتیجهٔ سوء جذب این ویتامین از روده های افراد مسن منتسب گردد [۴۹].

همان گونه که انتظار می رفت فولات و ویتامین $B_{۱۲}$ سرم با غلظت پلاسمایی هوموسیستیین تام نسبت معکوس داشتند [۳۷] که همسو با سایر مطالعات بود [۲۲، ۴۰، ۵۰، ۵۱]. تنها ۱/۷٪ و ۶۹/۲٪ از افراد مقادیر طبیعی فولات و ویتامین $B_{۱۲}$ را دارا بودند.

ارتباط بین سیگار کشیدن و هوموسیستیین تام مثبت و معنی دار بود که با نتایج حاصل ازسایر مطالعات [۵، ۲۲، ۴۱، ۴۲، ۵۲] همخوانی دارد. سازوکار دقیق اثر سیگار کشیدن بر بالا رفتن هوموسیستیین تام نامعلوم است، هر چند این ارتباط می‌تواند با کمتر بودن غلظت فولات [۵۳] و ویتامین $B_{۱۲}$ سرم [۵۴] در افراد سیگاری توضیح داده شود. از آنجا که درصد مردان سیگاری نیز نسبت به زنان بالاتر بود، تفاوت غلظت هوموسیستیین پلاسما در مردان و زنان را می توان با اختلاف غلظت سرمی فولات و ویتامین $B_{۱۲}$ و نیز کشیدن سیگار توجیه نمود.

در زنان مطالعهٔ ما، هوموسیستیین به طور معنی داری با SBP و DBP ارتباط داشت اما در مردان این ارتباط تنها در مورد DBP معنی دار بود. هنگامی که BMI و سن به مدل افزوده شدند، در زنان اثر هوموسیستیین بر فشارخون سیستولی معنی دار بود، در حالی که بر فشارخون دیاستولی اثر معنی داری نداشت. در مردان نیز این رابطه معنی دار باقی نماند. Brattstrom و همکاران [۵۵] نیز به ارتباط مثبت میان BP و هوموسیستیین تام اشاره داشته اند اما این ارتباط پس از تطبیق برای متغیرهای مخدوش کننده[1] محو شد. در مطالعهٔ Hordaland [۵] ارتباط میان هوموسیستیین تام و فشار خون مثبت گزارش شده است [۲۲، ۴۲-۴۰]. در حالی که سایر مطالعات هیچ ارتباطی میان BP و هوموسیستیین تام نیافته اند [۲۲، ۵۶]. میزان BMI در جمعیت مورد مطالعه، با غلظت هوموسیستیین تام رابطهٔ ضعیف مثبت ولی معنی داری داشت. Koehler و همکاران [۵۷] نیز به ارتباط مثبت و ضعیف BMI و هوموسیستیین تام اشاره کرده‌اند اما Lussier Cacan و همکاران [۵۶] هیچ ارتباطی نیافتند.

از علل شناخته شدهٔ ژنتیکی ابتلا به هیپرهوموسیستیینمی، به پلی‌مورفیسم C677T در ژن متیل تتراهیدروفولات ردوکتاز (MTHFR) اشاره شده که در افراد هوموزیگوت، غلظت افزایش یافتهٔ هوموسستیین ناشتا و پس از مصرف غذا مشاهده گردیده است [۵۸]. بر اساس یافته های مطالعه ای از آلمان دلایل احتمالی اصلی هیپرهوموسیستیینمی، چگونگی سبک زندگی نظیر سیگار کشیدن و کمبود نامحسوس ویتامین $B_{۱۲}$ و فولات و نیز متابولیسم آسیب دیدهٔ هوموسیستیین برشمرده شده‌اند و از آنجا که در هیچ یک از فرزندان افراد مبتلا به هیپرهوموسیستیینمی، غلظت هوموسیستیین تام بالا نبود، عوامل ژنتیکی به عنوان علل کمتر موثر در نظر گرفته شده‌اند [۵۹].

هیپرهوموسیستیینمی یک عامل خطرزای مستقل و رتبه‌ای[2] ابتلا به بیماری های قلبی- عروقی است [۵۹]. نتایج حاصل از مطالعات مورد – شاهدی و آینده نگر قبلی نشان می‌دهند که ۵ μ mol/L افزایش در هوموسیستیین تام ممکن است در ارتباط با ۵۰٪ ≥ افزایش خطر ابتلا به بیماری های آترواسکلروتیک عروقی باشد [۲۴]. اخیراً یک ارتباط dose – response قوی بین هوموسیستیین تام و مرگ و میر در بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر دیده شده است [۶۰]. در پرتو شواهد رو به رشد از نقش هوموسیستیین به عنوان یک عامل خطر زای مستقل بیماری های عروقی [۴، ۲۴]، نیاز به درک بهتر و شناخت عوامل قابل تغییر موثر بر سطح هوموسیستیین تام احساس می‌شود.

در سال‌های اخیر، مطالعات جمعیتی نشان داده اند که غلظت پایین فولات مهمترین عامل موثر بر هیپرهوموسیستیینمی خفیف تا متوسط است [۲۵، ۶۱]. در نتیجه، اغلب پژوهش های انجام شده با هدف تعیین عوامل موثر بر غلظت هوموسیستیین تام بر روی فولات متمرکز گردیده اند. تنوع جغرافیایی مصرف میوه و سبزیجات و احتمالاً فولات رژیم غذایی، تا حدی تفاوت مقادیر هوموسیستیین را در میان کشورهای مختلف جهان توضیح

[1] Confounding variables

[2] Graded

[ Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-12-18 ]

می‌دهد. مصرف بالای فولات در رژیم غذایی می‌تواند نقش اساسی در کاهش هوموسیستیین تام پلاسما داشته باشد. زیرا کاهش ۳μmol/L در غلظت هوموسیستیین تام ممکن است در ارتباط با کاهش خطر ابتلا به بیماری های ایسکمیک قلبی (IHD) به میزان ۱۶٪، ترومبوز ورید عمقی (DVT) به میزان ۲۵٪ و سکته (stroke) به میزان ۲۴٪ گردد [۶۲].

یک مطالعه اخیراً نشان داده است که مصرف ۲۰۰ μg/d در اغلب نمونه ها برای حفظ غلظت کافی فولات سرم و یا پایین نگاهداشتن غلظت هوموسیستیین تام، ناکافی است [۶۳، ۶۴] و مصرف مکمل‌های غذایی حاوی اسید فولیک، در اصلاح وضعیت فولات بدن، موثرتر از مصرف فولات طبیعی موجود در غذاهاست [۶۵]. غنی سازی اخیر غلات و محصولات آن در آمریکا به طور شگرفی شیوع غلظت بالای هوموسیستیین تام را که مرتبط با غلظت پایین سرمی بود، اصلاح نمود [۶۶]. بنابراین به نظر می رسد تعیین اثر غنی سازی مواد غذایی با فولات بر روی غلظت هوموسیستیین تام مردم جامعه از اولویت های مهم بهداشتی – درمانی کشور باشد.

از آنجا که این پژوهش، یک مطالعهٔ مقطعی است، امکان ارزیابی و تعیین روابط علت–معلولی[1] را فراهم نمی آورد. بنابر این انجام پژوهش های بیشتر به منظور تعیین عوامل موثر بر هوموسیستیین تام در اقوام مختلف و افراد در معرض خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی – عروقی پیشنهاد می گردد.

سخن پایانی این که با توجه به یافته های حاصل از این پژوهش، به نظر می رسد بتوان با اعمال اصلاحاتی در شیوهٔ زندگی افراد به نتایج قابل ملاحظه ای در بهبود سلامت عمومی جامعه دست یافت. یافته های ما از فواید بالقوهٔ بهبود وضعیت تغذیه و افزایش دریافت مغذی ها به همراه توقف مصرف سیگار به عنوان عوامل موثر پیشگیری در بیماران در معرض خطر بالای ابتلا به بیماری های قلبی – عروقی حکایت دارد.

اقدام ضروری بعدی، غنی سازی فراورده‌های غلات با اسید فولیک، همانند سایر کشورهاست. انگیزهٔ اصلی از انجام غنی‌سازی، کاهش نقایص لولهٔ عصبی و در درجات بعدی کاهش وقوع بیماری‌های قلبی و ابتلا به سرطان است که هر دو با وضعیت فولات بدن در ارتباطند. موفقیت‌های حاصل از غنی‌سازی، یعنی کاهش موارد کمبود فولات و کاهش همزمان هوموسیستیین تام پلاسما، به‌سرعت در جامعه نمود خواهند یافت.

## سپاسگزاری

بودجهٔ این مطالعه که به عنوان یکی از چند طرح پژوهشی در قالب «پروژهٔ بررسی عوامل خطر ساز بیماری های قلب و عروق» در منطقهٔ تحت پوشش پایگاه تحقیقات جمعیتی شهر تهران (منطقهٔ ۱۷) ترتیب یافته از محل اعتبارات طرح‌های بین دانشگاهی سازمان مدیریت و برنامه ریزی در سال ۱۳۸۱ در اختیار مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران قرار گرفته است. گروه تحقیق برخود لازم می داند از زحمات دلسوزانهٔ جناب آقای شوشتری زاده در آزمایشگاه مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم تشکر و قدردانی ویژه نماید. همچنین از همراهی و همکاری صمیمانهٔ ساکنین منطقهٔ ۱۷ شهر تهران دراجرای این پروژه نهایت تشکر و امتنان را دارد.

[1] Cause – and – effect

[ Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-12-18 ]

## مآخذ


1. Sipponen P, Laxen F, Houtari K, et al. Prevalence of low vitamin B12 and high homocysteine in serum in an elderly male population: association with atrophic gastritis and helicobacter pylori infection. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38 1209 -16.
2. Ford ES, Smith SJ, Stroup DF, et al. Homocysteine and cardiovascular disease: a systemic review of the evidence with special emphasis on case- control studies and nested case- control studies. *Int J Epidemiol* 2002 ; 31 : 59 –7.
3. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA* 1997; 277: 1775-81.
4. Refsum H, Ueland P, Nygrad O, and Vollset SE. Homocysteine and cardiovascular disease. *Ann Rev* Med 1998; 49 31- 62
5. Nygard O, Vollset SE, Refsum H. Plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland homocysteine Study. *JAMA* 1995; 274: 1526 – 33.
6. Bendich A, Deckelbaum RJ, eds. *Preventive nutrition: the comprehensive guide for health professionals*. Totowa, NJ: Human Press Inc, 1997: 193-223.
7. Selhub J, Rosenberg IH. Folic acid. In: Ziegler EE, Filer LJ, eds. *Present knowledge in nutrition*. 7th ed. Washington, DC: ILSI Press, 1996: 206-19.
8. Kuller LH, Evans RW. Homocysteine, vitamins and cardiovascular diseases. *Circulation* 1998; 98: 196-8.
9. Danesh J, Lewington S. Plasma homocysteine and coronary heart disease: systemic review of published epidemiologic studies. *J Cardiovasc Risk* 1998; 229 – 232.
10. Eikelboom JW, Lonn E, Genest J, Hanjey G, et al. Homocysteine and cardiovascular disease: a critical review of the epidemiologic evidence. *Ann Intern Med* 1999; 131: 363-75.
11. Clarke R, Collins R. Can dietary supplements with folic acid or vitamin B6 reduce cardiovascular risk? Design of clinical trials to test the homocysteine hypothesis of vascular disease. *J Cardiovasc Risk* 1998; 5: 249 –55.
12. Jacques PF, Kalmbach R, Bagley PJ, et al. The relationship between riboflavin and plasma total homocysteine in the Framingham offspring cohort is influenced by folate status and the C677T transition in the methylenetetrahydrofolate reductase gene. *J Nutr* 2002; 132: 283 – 8.
13. Daly LE, Kirke PN, Molly A, Weir DG, et al. Folate levels and neural tube defects, implications for prevention. *JAMA* 1995; 274:1698 – 702.
14. Lindenbaum J, Healton EB, Savage DG, Brust JC, at al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N Engl J Med* 1988; 318: 1720 – 8.
15. Nygard O, Refsum H, Ueland PM, et al. Major lifestyle determinants of plasma total homocysteine distribution: the Hordaland Study. *Am J Clin Nutr* 1998; 67 263 – 70.
16. Houlston RS, Tomlinson IPM. Polymorphism and Colorectal Tumour Risk. *Gastroenterology* 2001; 121: 282 – 301.
17. Lucock M, Daskalakis I. New perspectives on folate status: a differential role for the vitamin in cardiovascular disease, birth defects and other conditions. *Br J Biomed Sci* 2000; 57: 254 – 260.
18. De Bree A, Verschuren WMM, Kromhout D, et al. Homocysteine determinants and the evidence to what extent homocusteine determines the risk of coronary heart disease. *Pharmacol Rev* 2002; 54: 599-618.
19. Andersson A, Brattstorm L, Israelsson B, et al. Plasma homocysteine before and after methionine loading with regard to age, gender and menopausal status. *Eur J Clin Investig* 1992; 22: 79 87.
20. Norlund L, Grubb A, Fex G, et al. The increase of plasma homocysteine concentrations with age is partly due to the deterioration of renal function as determined by plasma cystatin C. *Clin Chem Lab Med* 1998; 36: 175-178.
21. Giltay EJ, Hoogeveen EK, Elbers JM, Gooren LJ, et al. Effects of sex steroids on plasma total homocysteine levels: a study in transsexual males and females. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 550-553.
22. Jacques PF, Bostom AG, Wilson PW, et al. Determinants of plasma total homocysteine concentration in the Framingham Offspring Cohort. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 613-621.
23. Jacques PF, Bostom AG, Williams RR, et al. Relation between folate status, a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase and plasma homocysteine concentrations. *Circulation* 1996; 93: 7-9.
24. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, and Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *J Am Med Assoc* 1995; 274: 1049-1057.
25. Selhub J, Jacques PF, Wilson PWF, Rush D, Rosenberg IH. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA* 1995; 270: 2693-8.
26. Brattstorm L, Landgren F, Israelsson B, et al. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials. *Br Med J* 1998; 316: 894-898.
27. Wald DS, Bishop L, Wald NJ, et al. Randomized trial of folic acid supplementation


[ Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-12-18 ]

and serum homocysteine levels. *Arc Intern Med* 2001; 161: 695-700.
28. Bergmark C, Mansoor MA, Svardal A, and de Faire U. Redox status of plasma homocysteine and related aminothiols in smoking and nonsmoking young adults. *Clin Chem* 1997; 43: 1997-1999.
29. Pryor WA and Stone K. Oxidants in cigarette smoke. Radicals, hydrogen peroxide, peroxynitrate and peroxynitrite. *Ann N Y Acad Sci* 1993; 686: 12-27.
30. Mansoor MA, Bergmark C, Svardal AM, Lonning PE and Ueland PM. Redox status and protein binding of plasma homocysteine and other aminothiols in patients with early-onset peripheral vascular disease. Homocysteine and peripheral vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15 232-240.
31. WHO MONICA Project Principal Investigators. The World Health Organization MONICA Project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): a major international collaboration. *J Clin Epidemiol* 1988; 41: 105-14.
32. WHO MONICA Project. Geographical variation in the major risk factors of coronary heart disease in men and women aged 25-64 years. *World Health Stat Q* 1988; 41:115-37.

۳۳. حشمت ر، فخرزاده ح، پورابراهیم ر، نوری م، علاءالدینی ف. مطالعهٔ عوامل خطر بیماری های قلب و عروق در جمعیت تحت پوشش پایگاه تحقیقات جمعیت تهران: طراحی آماری و روش نمونه گیری. *مجلهٔ دیابت و لیپید ایران* ۱۳۸۲،دورهٔ ۳،(ویژه نامهٔ ۱):۲۱-۲۵.

۳٤. مجدزاده س. ر، لاریجانی ب. پایگاه تحقیقات جمعیت: کاربردی کردن پژوهش برای ارتقای سلامت جامعه. *مجلهٔ دیابت و لیپید ایران* ۱۳۸۲،دورهٔ ۳،(ویژه نامهٔ ۱):۱-٤.

۳۵. شاهنده خ، مجدزاده س. ر، کمالی س.ح، پورملک ف، جمشیدی ا، قاجاریه سپانلو ص، حشمت ر. تحلیل ویژگی های جمعیتی و شاخص های اقتصادی-اجتماعی منطقهٔ ۱۷ شهرداری تهران: پایگاه تحقیقات جمعیت دانشگاه علوم پزشکی تهران. *مجلهٔ دیابت و لیپید ایران* ۱۳۸۲،دورهٔ ۳،(ویژه نامهٔ ۱):۵-۱۰.

36. Freidewald WT, Levy RI, Frederickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.

۳۷. فخرزاده ح، قطبی س، پورابراهیم ر، نوری م، حشمت ر، شفایی ع، لاریجانی ب. بررسی سطح هوموسیستیین تام، فولات و ویتامین $B_{12}$ در جمعیت شهری ۲۵-٦٤ سالهٔ ساکن پایگاه تحقیقات جمعیتی دانشگاه علوم پزشکی تهران. *مجلهٔ دیابت و لیپید ایران* ۱۳۸۲،دورهٔ ۳،(ویژه نامهٔ ۱):۹۹-۱۱۰.

38. American Diabetes Association. Clinical practice recommendations 1997. *Diabetes Care* 1997;20 (suppl):S1-70.
39. Alfthan G, Aro A, Gey KF: Plasma homocysteine and cardiovascular disease mortality. *Lancet* 1997; 349: 397.
40. Ganji V, Kafai MR. Demographic, health, lifestyle, and blood vitamin determinants of serum total homocysteine concentrations in the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1944. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 826-33.
41. De Bree A, Verschuren WMM, Blom HJ, Kromhout D. Lifestyle factors and plasma homocysteine concentrations in a general population sample. *Am J Epidemiol* 2001; 154: 150-4.
42. 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 – 63
43. Koehler KM, Baumgartner RN, Garry PJ, Allen RH, Stabler SP, Rimm EB. Association of folate intake and serum homocysteine in elderly persons according to vitamin supplementation and alcohol use. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 628-37.
44. Jacques PF, Rosenberg IH, Rogers G, et al. Serum total homocysteine concentrations in adolescent and adult Americans: results from the third National Health and Nutrition Examiniation Survey. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 482-9.
45. Arnadottir M, Hultberg B, Nilsson – Ehle P, Thysell H. The effect of reduced glomerular filtration rate on plasma total homocysteine concentration. *Scand J Clin Lab Invest* 1998; 56: 41-6.
46. Gartler SM, Hornung SK, Motulsky AG. Effect of chronologic age on induction of cystathione synthase, uroporphyrinogen I synthase, and glucose–6–phosphate dehydrogenase activities in lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 781: 1916-9.
47. Guttormsen AB, Ueland PM, Svarstad E, Refsum H: Kinetic basis of hyperhomocysteinemia in patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 1997; 52: 495-502.
48. Tucker KL, Selhub J, Wilson PW, Rosenberg IH. Dietary pattern relates to plasma folate and

[ Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-12-18 ]

homocysteine concentrations in the Framingham Heart Study. *J Nutr* 1996; 126: 3025-31.
49. van Asselt DZ, de Groot LC, van Staveren WA, et al. Role of cobalamin intake and atrophic gastritis in mild cobalamin deficiency in older Dutch subjects. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 328-34.
50. Ardawi MS, Rouzi AA, Qari MH, Dahlawi FM, Al – Raddadi RM. Influence of age, sex, folate and Vitamin $B_{12}$ status on plasma homocysteine in Saudis. *Saudi Med J* 2002; 23: 959-68.
51. Ma J, Stampfer MJ, Hennekens CH, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism, plasma folate, homocysteine, and risk of myocardial infarction in US physicians. *Circulation* 1996; 94: 2410-6.
52. Bostom AG, Culleton BF. Hyperhomocysteinemia in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 891-900.
53. Mansoor MA, Kristensen O, Hervig T, et al. low concentrations of folate in serum and erythrocytes of smokers: methionine loading decreases folate concentrations in serum of smokers and nonsmokers. *Clin chem* 1997; 43: 2192-4.
54. Piyathilake CJ, Macaluso M, Hine RJ, Richards EW, Krumdieck CL. Local and synthetic effects of cigarette smoking on folate and vitamin $B_{12}$. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 559-66.
55. Brattstrom L, Lindgren A, Isrelsson B, Anderson A, Hultberg B. Homocysteine and cysteine: determinants of plasma levels in middle – aged and elderly subjects. *J Intern Med* 1994; 236: 633-41.
56. Wollensen F, Brattstrom L, Refsum H, Ueland PM, Berglund L, Berne C. plasma total homocysteine and cysteine in relation to glomerular filtration rate in diabetes mellitus. *Kidney Int* 1999; 55 1028 – 35
57. Koehler KM, Romero LJ, Stauber PM, Pareo – Tubbeh SL, Liang HC. Vitamin supplementation and other variables affecting serum homocysteine and methylmalonic acid concentrations in elderly men and women. *J Am Coll Nutr* 1996; 15: 364-76.
58. Candito M, Bedoucha P, Gibelin P, Jambou D, de Franchis R, Sadoul JL, Chatel M, Van Obberghen E. Fasting, postprandial, and post–methionine–load homocysteinaemia and methylenentetrahydrofolate reductase polymorphism in vascular disease. *J Inherit Metab Dis* 1999;22: 588-592.
59. Rauh M, Verwied S, Knerr I, Dorr HG, Sonnichsen A, Koletzko B. Homocysteine concentrations in a German cohort of 500 individuals: Reference ranges and determinants of plasma levels in healty children and their parents. *Amino Acids* 2001; 20 409-18.
60. Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, Farstad M, Ueland PM, Vollset SE. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N eng J Med* 1997; 337: 230-6.
61. Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, et al. Serum total homocysteine concentrations in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1991-1994): population reference ranges and contribution of vitamin status to high serum concentrations. *Ann Intern Med* 1999; 131: 331-9.
62. Golbahar J, Bararpour H. Normal range of total plasma homocysteine concentrations in Southern Iran. *IJMS* 2003; 28 139 – 142.
63. Jacob RA, Mei – Mian W, Henning S, Swendseid ME. Homocysteine increases as folate decreases in plasma of healthy men during short – term dietary folate and methyl group restriction. *J Nutr* 1994; 124: 1072-80
64. O'Keefe CA, Bailey LB, Thomas EA, et al. Controlled dietary folate affects folate status in non pregnant women. *J Nutr* 1995; 125: 2717-25.
65. Cuskelly GJ, Mc Nulty H, Scott JM. Effect of increasing dietary folate on red cell folate: implications for prevention of neural tube defects. *Lancet* 1996; 347: 657-9.
66. Jacques PF, Selhub J, Bostom AG, Wilson PWF, Rosenbereg IH. Impact of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentration in middle – aged and older adults from the Framingham Study. *N Eng J Med* 1999; 340: 1449-54.

[ Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-12-18 ]