مقاله پژوهشی

بررسی سطح هوموسیستیین تام ، فولات و ویتامین B12 در جمعیت شهری ۶۴ – ۲۵ ساله ساکن پایگاه تحقیقات جمعیتی دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر حسین فخرزاده*[۱]، دکتر سارا قطبی[۲]، دکتر رسول پور ابراهیم[۲]، دکتر معصومه نوری[۳]، دکتر رامین حشمت[۴]، دکتر علیرضا شفایی[۵]، دکتر باقر لاریجانی[۶]

چکیده

مقدمه: هوموسیستیین به عنوان یک عامل خطرزای مستقل بیماری‌های قلب و عروق شناخته شده است . میزان مقادیر هوموسیستیین تام پلاسما ، یک شاخص حساس در تشخیص موارد کمبود اسید فولیک و ویتامین B12 محسوب می گردد. فولات و ویتامین B12 دارای یک اثر محافظتی بر روی بیماری‌های قلبی – عروقی هستند. مطالعهٔ حاضر اولین پژوهشی است که به توصیف مقادیر هوموسیستیین ،اسید فولیک و ویتامین B12 در۱۲۱۴ ایرانی سالم می پردازد .

روش‌ها: این بررسی طی انجام یک مطالعهٔ مقطعی در قالب"مطالعهٔ هوموسیستیین تهران" درچارچوب مطالعهٔ عوامل خطر بیماری‌های قلبی – عروقی، با رعایت دستورالعمل مدون MONICA بر روی ۱۵۷۳ فرد ۶۴-۲۵ سالهٔ ساکن منطقه ۱۷ شهر تهران(پایگاه تحقیقاتی دانشگاه علوم پزشکی تهران) با روش نمونه گیری خوشه ای ، به منظور تعیین مقادیر هوموسیستیین ،اسید فولیک و ویتامین B12 پلاسمایی با مراجعه به منازل ، تکمیل پرسشنامه ، مصاحبه ، معاینه وخونگیری از نمونه ها انجام شد. نمونه‌های خون در لوله های Venoject جمع آوری شده ، مورد بررسی آزمایشگاهی با رعایت شرایط لازم قرارگرفتند.

یافته‌ها: در مجموع، ۱۲۱۴ فرد از نظر متغیر های مذکور مورد مطالعه قرار گرفتند ، ۴۲۸ نفر (۳۵/۳٪) مذکر و ۷۸۶ نفر (۶۴/۷٪) مونث بودند. شیوع هیپرهوموسیستیینمی در مردان و زنان به ترتیب ۹۶/۴٪ و ۸۳/۳٪ محاسبه گردید که اختلاف معنی داری را نشان می دهد (p< ۰/۰۰۰۱). میانگین غلظت هوموسیستیین در هر دو جنس (مردان۱/۴۶ µmol/l±۱۹/۰۲، زنانµmol/l ۱/۴۵±۱۴/۰۵ و P< ۰/۰۰۴) با افزایش سن افزایش نشان می‌داد. تعداد ۵۲۷ نفر (۹۸/۹٪) از مردان و ۸۳۳ نفر(۹۸/۰٪) از زنان دچار کمبود اسید فولیک و تعداد ۱۶۱ نفر مرد (۳۰/۱٪) و ۲۳۲ نفر زن (۲۷/۲٪) با کمبود ویتامین B12 مواجه بودند.

نتیجه‌گیری: در بررسی انجام شده ، شیوع هیپرهوموسیستیینمی تام و کمبود اسید فولیک و ویتامین B12 نسبت به سایر جوامع بطور قابل توجهی بالاست. اجرای مداخلات پیشگیرانه از طریق غنی سازی مواد غذایی با اسید فولیک ضروری به نظر می‌رسد.

کلیدواژه‌ها: هوموسیستیین، اسید فولیک، ویتامین B12، بیماری های قلب و عروق، سن، جنس

۱- استادیار بیماری‌های قلب و عروق، مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

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

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

٤- دستیار اپیدمیولوژی، محقق مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

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

۶- استاد بیماریهای غدد و متابولیسم، مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

***نشانی:** تهران، خیابان کارگر شمالی، نبش جلال آل احمد، بیمارستان دکتر شریعتی، طبقه پنجم، مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم؛ تلفن: ۳-۸۰۲۶۹۰۲؛ نمابر: ۸۰۲۹۳۹۹؛ پست الکترونیک: emrc@sina.tums.ac.ir

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ on Wednesday, October 09, 2013

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-08-26]

مقدمه

هوموسیستیین یک اسید آمینهٔ ضروری است و از دمتیلاسیون اسید آمینهٔ ضروری متیونین حاصل می‌شود[۱]. در متابولیسم هوموسیستیین، فولات به عنوان کوسوبسترا و ویتامین B12 به عنوان کوفاکتور دخالت دارد [۲]. همچنین در مسیر رمتیلاسیون هوموسیستیین به متیونین، حضور این کوآنزیم‌ها ضروری است [۳]. مطالعات جمعیتی مختلف نشان داده‌اند که متابولیسم هوموسیستیین علاوه بر آنکه به میزان این ویتامین‌های کوفاکتور بستگی دارد، با نقایص ژنتیکی آنزیم‌های شرکت کننده در متابولیسم هوموسیستیین [۴] و نیز نژاد و قومیت افراد ارتباط دارد[۵].

سطوح بالای هوموسیستیین تام گردش خون، در ارتباط با افزایش خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی–عروقی، آترواسکلروز، سکته، نقایص مادرزادی نظیر نقص لولهٔ عصبی، آلزایمر، اختلالات شناختی و مشکلات مختلف نورولوژیک است [۱۵-۶]. به علاوه هوموسیستیین باعث ایجاد تغییراتی در DNA سلولها می‌شود که می‌تواند اثرات سرطان‌زا داشته باشد[۱۶و۱۷].

هوموسیستیین یک شاخص عملی حساس در تشخیص غلظت‌های ناکافی فولات و ویتامین B12 سلولی است [۱۸] و افزایش سطح آن مدت زمان زیادی قبل از وقوع کمبود کلاسیک این ویتامین‌ها قابل ملاحظه است . میزان ناکافی این ویتامین‌ها در بدن، بر تندرستی انسان اثرات قابل توجهی بجای می‌گذارد که ممکن است مستقل از نقش این ویتامین‌ها در متابولیسم هوموسیستیین باشد. افزایش غلظت پلاسمایی هوموسیستیین نشانگر وضعیت اجتماعی – اقتصادی پایین و تغذیهٔ نامناسب است و ممکن است هیپر هوموسیستیینمی به جای این که علت بیماری‌های قلبی – عروقی باشد، زاییدهٔ این بیماری‌ها به شمار آید [۱۹].

غلظت‌های بالای هوموسیستیین تام ناشتا، در ارتباط با غلظت کم فولات و ویتامین B12 گردش خون و یا مصرف ناکافی این ویتامین‌هاست[۲۰]. به همین سبب آزمایش خون برای تعیین هیپرهوموسیستیینمی در ارزیابی وضعیت تغذیه‌ای افراد، رویکردی سودمند محسوب می‌شود[۲۱] و در آزمون‌های آزمایشگاهی، سطح پلاسمایی هوموسیستیین تام به عنوان یک نشانگر حساس در تشخیص کمبود فولات و کوبالامین پذیرفته شده است [۲۲]. از طرفی، غلظت پلاسمایی فولات به عنوان قوی ترین عامل تعیین کنندهٔ غلظت هوموسیستیین تام شناخته شده است، هر چند میزان غلظت فولات می‌تواند تحت تأثیر عواملی نظیر مصرف ناکافی، پلی‌مورفیسم ژنتیکی و یا تداخل اثر با داروهای مختلف، کاهش یافته باشد. البته کمبود ویتامین B12 نیز سطوح بافتی و سرمی هوموسیستیین را افزایش می‌دهد [۲۳]. فولات و ویتامین B12 دارای یک اثر محافظتی بر روی بیماری‌های قلبی– عروقی هستند که احتمالاً بخشی از این اثر، توسط مکانیسم‌های مستقل از هوموسیستیین اعمال می‌شود [۲۴و۲۵]. کمبود میزان فولات با ایجاد نقایص لوله عصبی و نیز ابتلا به سرطان مرتبط است [۴].

مطالعات جمعیتی حاکی از آن است که بیشتر افرادی که غلظت‌های ناکافی سرمی فولات و ویتامین B12 دارند، از غلظت‌های بالای هوموسیستیین برخوردارند[۱۹]. یک روش عملی برای ارزیابی میزان فولات بدن، تعیین میزان فولات خون به عنوان یک نشانگر زیستی تغذیه‌ای است[۲۶] و سطح فولات خون، نشانگرمیزان مصرف فولات می‌باشد. هر چند عوامل مختلفی بر مراحل جذب و دسترسی سلول‌ها[1] اثر گذاشته، سبب تفاوت سطوح فولات در بافت‌های مختلف می‌شود [۲۷].

پژوهش‌ها نشان داده اند که در اکثر موارد، غلظت‌های بالای هوموسیستیین تام با غلظت پایین ویتامین‌ها همراه می‌شود. اما تعیین درصد مواردی که بتوان غلظت‌های بالای هوموسیستیین را به میزان ناکافی ویتامین B منتسب ساخت، نیازمند داشتن یک تعریف استاندارد برای هیپرهوموسیستیینمی تام است که متأسفانه هنوز چنین تعریفی بطور جامع ارائه نشده است و همهٔ مجامع علمی از محدودهٔ مرجع[2] غلظت هوموسیستیین استفاده می‌کنند[۱].

[1] bioavailability
[2] reference ranges

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ on Wednesday, October 09, 2013
[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-08-26]

هر چند توزیع غلظت‌های پلاسمایی هوموسیستیین در برخی از جمعیت‌ها گزارش گردیده، اما اطلاعات ناچیزی از توصیف غلظت‌های هوموسیستیین در جمعیت ایرانیان سالم در دست است [۲۸]. در مطالعهٔ حاضر، غلظت‌های هوموسیستیین تام، اسیدفولیک و ویتامین B12 پلاسمای۱۲۱۴ ایرانی سالم در قالب " مطالعه هوموسیستیین تهران " مورد اندازه‌گیری قرار گرفته است. این پژوهش در نوع خود اولین مطالعه‌ای است که به توصیف مقادیر هوموسیستیین تام، اسیدفولیک و ویتامین B12 در چنین حجم نمونه‌ای از ایرانیان سالم پرداخته است.

روش‌ها

این مطالعه ، یک مطالعهٔ مقطعی است که بر روی ۱۵۷۳ فرد (۶۱۵ نفر مرد و ۹۵۸ نفر زن) ۶۴-۲۵ ساله در ۱۱۵ خوشهٔ انتخاب شده از منطقه ۱۷ شهر تهران انجام شده است. منطقهٔ ۱۷ از نظر ویژگی های ترکیب جمعیتی و وضعیت دموگرافیک ، بعنوان منطقهٔ هدف مطالعات جمعیتی دانشگاه علوم پزشکی تهران انتخاب شده است. این پژوهش با الگوسازی از پروژهٔ مونیکای سازمان بهداشت جهانی در این منطقه پیاده شد . طراحی روش نمونه گیری این مطالعه شبیه به سایر مطالعاتی است که درچارچوب پروژهٔ مونیکا انجام گرفته‌اند [۲۹]. انتخاب خوشه‌ها طبق سرشماری نفوس و مسکن سال ۱۳۷۵ و با مشاورهٔ مرکز آمار ایران انجام گردیده است. عملیات میدانی جمع‌آوری داده‌ها با همکاری ۱۰ نفر از کارشناسان علوم اجتماعی گرایش مردم شناسی و ۱۰ نفر از پرستاران آموزش دیده ، تحت نظارت کارشناسان مرکز آمار ایران به‌مدت ۶ ماه در منطقه ۱۷ شهر تهران انجام شده است. کلیهٔ افراد سالم ۲۵ تا ۶۴ ساله دراین پژوهش وارد شدند . معیار خروج از مطالعه، ابتلا به بیماری های سیستمیک مزمن نظیر بیماری‌های قلب و عروق، نارسایی کلیه و کبد، بیماری‌های غدد درون‌ریز و تیرویید، بیماری‌های پرولیفراتیو، بعضی از حالت‌های فیزیولوژیک نظیر حاملگی ومصرف بعضی از داروها مانند مکمل‌های غذایی ،داروهای ضد صرع و ضد سرطان در نظر گرفته شده بود. کلیهٔ نمونه‌ها از روز قبل از اندازه‌گیری فشار خون و خون‌گیری، نسبت به رعایت موارد توصیه شده از جمله مدت زمان ناشتا بودن، توجیه شده بودند و فرم رضایتنامهٔ کتبی از تک تک افراد اخذ گردید. پرسشنامه‌ای حاوی پرسش هایی در زمینهٔ سوابق بیماری های دیابت ، فشار خون بالا ، مصرف داروها و آگاهی افراد از بیماری‌شان و همچنین عادات زندگی و کشیدن سیگار جهت کلیهٔ نمونه‌ها تکمیل گردید. 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 نمونه گیری دو بار یعنی در هر ۱۲ بار اندازه گیری کالیبره گردید. قد نمونه ها توسط قدسنج در وضعیت ایستاده بدون کفش، کلاه وگیرهٔ سر به نحوی اندازه گیری شد که سر کاملاً عمودی، بدن کاملاً قایم، 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. نمونهٔ خون پس از ۱۲ ساعت ناشتا بودن، توسط لوله‌های Venoject گرفته شد و پس از جداسازی، جهت اندازه‌گیری بیوشیمیایی هوموسیستیین، اسید فولیک و ویتامین B12 به آزمایشگاه مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه تهران منتقل گردید. از مجموع ۱۵۷۳ نفری که تکمیل پرسشنامه و خونگیری از آنان انجام گرفته بود، تعداد ۳۵۹ نفر از مطالعهٔ تعیین سطوح هوموسیستیین، اسید فولیک و ویتامین B12 خارج شدند که علت آن نداشتن معیارهای ورود به مطالعه ویا مناسب نبودن نمونه‌های خون بود. هوموسیستیین پلاسما را به روشHPLC[1] بر طبق شیوه Gilfix و همکاران [۳۰] اندازه گرفتیم. اندازه گیری اسید فولیک و ویتامین B12 با روش رادیوایمونواسی صورت پذیرفت.

[1] high-performance liquid chromatography

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ on Wednesday, October 09, 2013

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-08-26]

جدول ۱ – مقادیر هوموسیستیین مورد استفاده در مطالعه

هوموسیستیین طبیعی	<	۱۰ µmol/l
هیپرهوموسیستیینمی خفیف		۱۰– ۳۰µmol/l
هیپرهوموسیستیینمی متوسط		۳۰ – ۱۰۰µmol/ l
هیپرهوموسیستیینمی شدید	<	۱۰۰ µmol/l

با توجه به این که بر پذیرش یک طبقه بندی خاص برای مقادیر هوموسیستیین در بین مجامع علمی جهان اتفاق نظری وجود ندارد ، در مطالعهٔ ما هوموسیستیین با مقادیر بیش از ۱۰µmol/l، هیپرهوموسیستیینمی در نظر گرفته شد [۳۱]. جدول یک، طبقه‌بندی مورد استفاده در مطالعهٔ ما را نشان می‌دهد.

همچنین مقادیر پلاسمایی اسید فولیک کمتر از ۱۱nmol/l را به عنوان کمبود اسید فولیک و مقادیر پلاسمایی کمتر از ۱۸۵pmol/l ویتامین B12 را کمبود ویتامین B12 محسوب نمودیم [۱] .

اطلاعات تکمیل شده در پرسشنامه‌ها پس از پایان هر جلسه توسط بازبین مرکز آمار ایران مورد بررسی قرار گرفت و اطلاعات ناقص جهت تکمیل مجدد به پرسشگران عودت داده شد. کلیهٔ مراحل جمع‌آوری اطلاعات با نظارت کارشناسان مرکز آمار ایران انجام پذیرفت. داده‌ها پس از ورود در بانک اطلاعات رایانه‌ای با استفاده از نرم‌افزار SPSS11.5 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. مقادیر هوموسیستیین، اسیدفولیک و ویتامین B12 به دلیل عدم برخورداری از توزیع طبیعی و وجود چولگی[1] شدید با تغییر متغیر در پایهٔ لگاریتم طبیعی به صورت نرمال در آمده و مقایسه های مربوطه با استفاده از آزمون های پارامتری انجام شده و مقادیر میانگین هندسی و فاصله اطمینان ۹۵٪ آنها ارایه گردید.

نتایج

از مجموع ۱۲۱۴ فرد مورد مطالعه، ۴۲۸ نفر (۳۵/۳٪) مذکر و ۷۸۶ نفر (۶۴/۷٪) مونث بودند. کلیهٔ این افراد در محدودهٔ سنی ۲۵ تا ۶۴سال انتخاب شده بودند. تعداد ۴۱۳ نفراز مردان (۹۶/۴ ٪) و تعداد ۶۵۵ نفراز زنان (۸۳/۳ ٪) از هیپر هوموسیستیینمی رنج می بردندکه بین دوجنس اختلاف معنی داری را نشان می‌دهد (p< ۰/۰۰۰۱). به علاوه ، تعداد ۵۲۷ نفر (۹۸/۹ ٪) از مردان و ۸۳۳ نفر (۹۸/۰ ٪) از زنان دچار کمبود اسید فولیک بودند که البته اختلاف بین دوجنس معنی‌دار نبود (p=۰/۲۸۱). همچنین تعداد ۱۶۱ نفراز مردان (۳۰/۱ ٪) و ۲۳۲ نفراز زنان (۲۷/۲٪) با کمبود ویتامین B12 مواجه بودند که اختلاف معنی دار نبود (p =۰/۸۴۶).

مطابق جدول ۲، در مردان گروه سنی ۵۴ – ۴۵ و ۶۴ – ۵۵ سال ، به ترتیب ۱۰۰٪ و ۹۹٪ افراد دچار هیپرهوموسیستیینمی هستند. این ارقام در زنان همین دو گروه سنی به ترتیب ۸۳/۱٪ و ۹۰/۳٪ است.

از ۱۲۱۴ نفر، ۱۰۰۲ نفر (۸۲/۵٪) دارای هیپرهوموسیستیینمی خفیف ، ۲۶ نفر (۵/۴٪) هیپرهوموسیستیینمی متوسط و ۱۴۶ نفر (۱۲٪) هوموسیستیین طبیعی داشتند. همچنین ۹۳/۱٪ و ۳۵/۸ ٪ از افراد به ترتیب از کمبود اسیدفولیک و ویتامین B12 رنج می‌بردند. در حالی که تنها ۱/۷٪ و ۶۹/۲ ٪ از افراد مقادیر طبیعی اسید فولیک و ویتامین B12 را دارا بودند.

برای بررسی ارتباط هوموسیستیین تام با مقادیر مختلف اسید فولیک و ویتامین B12، ضریب همبستگی پیرسون محاسبه شد که به ترتیب اعداد ۰/۲۷ – و ۰/۱۹ – به دست آمد و با توجه به p< ۰/۰۰۰۱، نتیجه می‌گیریم که با افزایش غلظت اسید فولیک، غلظت هوموسیستیین کاهش می‌یابد و به‌طور مشابه، با افزایش غلظت ویتامین B12 نیز، غلظت هوموسیستیین کاهش نشان می‌دهد.

[1] skewness

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ on Wednesday, October 09, 2013
[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-08-26]

برطبق جدول ۳، میانگین هندسی غلظت هوموسیستیین در گروه سنی ۶۴–۵۵ سال در هر دو جنس بیش از سایر گروه‌ها و در مردان بالاتر از زنان بود. به علاوه، غلظت اسید فولیک در مردان گروه سنی ۵۴–۴۵ سال و در زنان گروه‌های سنی ۳۴–۲۵ و ۵۴–۴۵ سال کمترین مقدار را داشت. در مورد ویتامین B12، کمترین غلظت در مردان گروه سنی ۵۴–۴۵ سال و در زنان گروه سنی ۴۴–۳۵ سال مشاهده گردید. به‌طور کلی میانگین هندسی غلظت هوموسیستیین در هر دو جنس با افزایش سن افزایش نشان می‌داد و در تمامی گروه‌های سنی، میانگین هندسی غلظت هوموسیستیین در افراد مذکر بالاتر از افراد مونث بود. اما میانگین هندسی غلظت فولات در تمام گروه ها در زنان بیش از مردان مشاهده گردید. میانگین هندسی غلظت ویتامین B12 به استثنای گروه سنی ۴۴–۳۵ سال، در کلیهٔ گروه‌های سنی زنان بیشتر از مردان بود. میانگین هندسی مقادیر هوموسیستیین در مردان۱۹/۰۲ µmol/l (SD = ۱/۴۶) و در زنان ۱۴/۰۵ µmol/l (SD=۱/۴۵) بوده که مقایسه آنها اختلاف معنی‌داری را بین دو جنس نشان می‌دهد (p=۰/۰۰۴). میانگین هندسی اسیدفولیک در مردان ۳/۶۶ nmol/l (SD = ۱/۶۵) و در زنان ۴/۱nmol/l (SD = ۱/۶۷) و در مورد ویتامین B12 به ترتیب ۲۵۱/۳۹ pmol/l (SD = ۱/۹۴) و ۲۶۹/۲۷ pmol/l (SD=۱/۷۵) اندازه‌گیری شد. مقایسهٔ غلظت اسید فولیک بین دو جنس اختلاف معنی‌داری را نشان داد (p< ۰/۰۰۰۱) و در مورد ویتامین B12 اگر چه بین سطوح پلاسمایی این ویتامین در دو جنس اختلاف دیده می شود، اما از لحاظ آماری معنی‌دار نیست (p=۰/۰۶۳). میانگین هندسی غلظت هوموسیستیین، اسید فولیک و ویتامین B12 در کل افراد به ترتیب ۱۵/۶۴µmol/l (SD=۱/۵۰)، ۳/۹۴nmol/l (SD=۱/۶۷) و ۲۶۲/۸۸ pmol/l (SD=۱/۸۲) بوده است.

جدول ۴ بر اساس چارک های مقادیر هوموسیستیین ، اسید فولیک و ویتامین B12 ترسیم شده است. با توجه به این جدول، ملاحظه می شود که درصد مردان هر گروه سنی، با افزایش چارک هوموسیستیین، بالا می‌رود. اما در زنان این رویه معکوس است. همچنین با افزایش سن، نسبت مردان و زنان در چارک اول مربوط به هوموسیستیین و اسید فولیک در مقایسه با چارک چهارم افزایش نشان می‌دهد. در مردان، درصد چارک چهارم هوموسیستیین نسبت به زنان به‌طور قابل توجهی بالاتر است. با ملاحظهٔ توزیع افراد در چارک‌های مربوط به هوموسیستیین، مشاهده می‌گردد که در گروه سنی ۶۵ – ۵۵ سال مردان و ۳۴–۲۵ سال زنان، بالاترین میزان توزیع دیده می‌شود.

جدول ۲ – شیوع غلظت‌های بالای هوموسیستیین و پایین اسید فولیک و ویتامین B12 به تفکیک جنس و گروه های سنی

جنسیت	گروه‌های سنی	تعداد نمونه	هوموسیستیین(٪)	اسیدفولیک(٪)	ویتامین B12(٪)
مذکر	۳۴ – ۲۵	۱۶۵	۹۴/۵	۹۵/۲	۲۳/۶
	۴۴ – ۳۵	۱۰۱	۹۵/۰	۸۹/۱	۲۳/۸
	۵۴ – ۴۵	۶۷	۱۰۰/۰	۹۱/۰	۲۵/۴
	۶۴ – ۵۵	۹۵	۹۹/۰	۹۳/۷	۲۹/۵
مونث	۳۴ – ۲۵	۳۰۲	۷۹/۴	۹۳/۰	۲۳/۵
	۴۴ – ۳۵	۱۸۵	۸۴/۹	۹۴/۱	۲۷/۶
	۵۴ – ۴۵	۱۶۶	۸۳/۱	۹۲/۸	۲۹/۵
	۶۴ – ۵۵	۱۳۳	۹۰/۳	۹۳/۲	۲۵/۶

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ on Wednesday, October 09, 2013
[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-08-26]

جدول ۳ – میانگین غلظت هوموسیستیین، فولات و ویتامین B12 به تفکیک جنس و گروه های سنی.

مشخصات نمونه	گروه‌های سنی افراد مذکر				گروه‌های سنی افراد مونث				جمع
	۲۵ – ۳۴	۳۵ – ۴۴	۴۵ – ۵۴	۵۵ – ۶۴	۲۵ – ۳۴	۳۵ – ۴۴	۴۵ – ۵۴	۵۵ – ۶۴	
تعداد افراد	۱۶۵	۱۰۱	۶۷	۹۵	۳۰۲	۱۸۵	۱۶۶	۱۳۳	۱۲۱۴
هوموسیستیین µmol/l*	۱۸/۰	۱۸/۵	۱۹/۵	۲۱/۳	۱۳/۳	۱۴/۱	۱۴/۲	۱۵/۶	۱۵/۶۴
**	۱۶/۹–۱۹/۱	۱۷/۲–۱۹/۹	۱۷/۹–۲۱/۱	۱۹/۹–۲۲/۸	۱۲/۸–۱۳/۹	۱۳/۳–۱۴/۹	۱۳/۴–۱۵	۱۴/۷–۱۶/۷	۱۵/۳–۱۶
فولات nmol/l*	۳/۶	۳/۷	۳/۳	۳/۹	۴/۰	۴/۱	۴/۰	۴/۳	۳/۹۴
**	۳/۴–۳/۹	۳/۳–۴/۲	۳/۹–۳/۷	۳/۶–۴/۳	۸/۳–۴/۳	۳/۸–۴/۵	۳/۷–۴/۳	۴/۰–۴/۷	۳/۸–۴/۱
ویتامین pmol/l B12*	۲۵۵/۸	۲۶۲/۶	۲۳۵/۱	۲۴۴/۱	۲۷۶/۱	۲۵۶/۵	۲۶۴/۸	۲۷۸/۰	۲۶۲/۸۸
**	۲۳۲–۲۸۱	۲۲۴–۳۰۸	۱۹۴–۲۸۴	۲۱۶–۲۷۶	۲۵۹–۲۹۴	۲۳۶–۲۷۸	۲۴۱–۲۹۰	۲۵۱–۳۰۷	۲۵۴–۲۷۲

*میانگین هندسی (Geometric Mean)

**فاصله اطمینان ۹۵٪ (Confidence Interval)

باتوجه به وضعیت چارک‌های مربوط به اسید فولیک، بیشترین توزیع در گروه سنی ۵۴–۴۵ سال مردان و ۶۵ – ۵۵ سال زنان دیده می‌شود.

بحث

پژوهش‌های مختلف، سطوح بالای هوموسیستیین تام پلاسما را به عنوان یک عامل خطرمستقل بیماری های قلب و عروق معرفی کرده اند [۶، ۱۲–۱۰، ۳۲]. در مطالعات متعدد غلظت هوموسیستیین در مردان بیشتر از زنان ارزیابی شده و با افزایش سن، افزایش یافته است [۳۳، ۳۴]. همچنین سطح فولات و ویتامین B12 به عنوان دو عامل مهم تعیین کنندهٔ میزان هوموسیستیین پلاسما معرفی شده اند [۳۵]. پژوهش ها نشان داده اند، در افرادی که سطح اسید فولیک و ویتامین B12 پایین است ،غلظت هوموسیستیین تام بالاتر است و درمان با این ویتامین‌ها سبب کاهش سطح هوموسیستیین می‌شود [۱].

در مطالعات اپیدمیولوژیک کشورهای مختلف، تعیین میزان غلظت هوموسیستیین پلاسما همواره مورد توجه بوده است. هرچندکه تعریف هیپرهوموسیستیینمی هنوز به طور استاندارد ارایه نگردیده و البته علت آن این است که هنوز هم در تعیین میزان طبیعی آن تفاوت‌ها و اختلافاتی بین مراکز علمی مختلف وجود دارد [۸]. مطالعهٔ NHANES III بر روی ۸۰۸۶ فرد بالای ۱۲ سال نشان داده است که در حدود دوسوم افراد مورد مطالعه، غلظت هوموسیستیین تام بالا و کاهش سطح اسید فولیک و ویتامین B12 داشته‌اند. به عبارت دیگر نظیر سایر مطالعات [۳۳، ۳۴]، غلظت هوموسیستیین سرم با غلظت اسید فولیک و ویتامین B12 رابطهٔ معکوس و با سن و جنسیت مذکر رابطهٔ مستقیم داشته است [۳۳، ۳۶]. همچنین میانگین غلظت هوموسیستیین پلاسما µmol/l ۹/۶ گزارش شده است [۳۷]. در مطالعهٔ Hordaland در کشور نروژ، برروی ۱۱۹۴۱ فرد ۶۷–۴۰ سال بدون سابقهٔ بیماری‌های عروقی، دیابت و HTN در گروه سنی ۴۲–۴۰ سال غلظت هوموسیستیین تام در مردان µmol/l ۱۰/۸ و در زنان µmol/l ۹/۱ اندازه‌گیری شده است. در گروه سنی ۶۷–۶۵ سال ، این ارقام به ترتیب µmol/l ۱۲/۳ و µmol/l ۱۱/۰ گزارش گردیده و میانگین هندسی هوموسیستیین به طور کلی µmol/l ۱۶/۵–۵/۱ در زنان و µmol/l ۱۸/۷–۶/۲ در مردان بوده است [۲۲،۱۰].

در پژوهش انجام شده در فلسطین اشغالی بر روی ۱۶۵۶ فرد بالای ۶۹ سال با معیاری مشابه مطالعهٔ ما ،شیوع کمبود اسید فولیک در کل جامعه ۱۲/۶٪ گزارش شده است [۳۸]. در بررسی مشابهی در کشور کره بر روی افراد ۷۲–۲۳ سال،

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ on Wednesday, October 09, 2013

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-08-26]

جدول ۴ – توزیع مقادیر هوموسیستیین ،اسید فولیک و ویتامین B12 به تفکیک جنس و گروه های سنی

متغیر	جنس	گروه‌های سنی	چارک‌ها[1] (٪)			
			۱	۲	۳	۴
هوموسیستین	مذکر	۲۵ – ۳۴	۱۷/۷	۱۹/۵	۲۵/۶	۳۷/۲
		۳۵ – ۴۴	۱۱/۹	۲۰/۸	۲۳/۸	۴۳/۶
		۴۵ – ۵۴	۱/۵	۲۶/۹	۳۲/۸	۳۸/۸
		۵۵ – ۶۴	۳/۲	۱۱/۶	۲۸/۴	۵۶/۸
	مونث	۲۵ – ۳۴	۳۶/۹	۳۲/۹	۱۸/۳	۱۲/۰
		۳۵ – ۴	۳۳/۰	۲۶/۵	۲۵/۹	۱۴/۶
		۴۵ – ۵۴	۳۲/۹	۲۶/۱	۲۴/۸	۱۶/۱
		۵۵ – ۶۴	۱۹/۵	۲۶/۳	۳۱/۶	۲۲/۶
اسید فولیک	مذکر	۲۵ – ۳۴	۲۹/۰	۲۷/۱	۲۵/۲	۱۸/۷
		۳۵ – ۴۴	۲۷/۸	۲۳/۳	۲۴/۴	۲۴/۴
		۴۵ – ۵۴	۴۰/۰	۲۵/۰	۲۳/۳	۱۱/۷
		۵۵ – ۶۴	۲۸/۱	۲۰/۲	۲۴/۷	۲۷/۰
	مونث	۲۵ – ۳۴	۲۲/۳	۲۶/۶	۲۳/۸	۲۷/۳
		۳۵ – ۴۴	۲۰/۵	۲۷/۵	۲۱/۶	۳۰/۴
		۴۵ – ۵۴	۲۳/۲	۲۲/۶	۲۳/۹	۳۰/۳
		۵۵ – ۶۴	۱۸/۲	۲۱/۵	۲۶/۴	۳۳/۹
ویتامین B12	مذکر	۲۵ – ۳۴	۲۳/۳	۲۳/۳	۳۲/۱	۲۱/۴
		۳۵ – ۴۴	۲۵/۳	۱۷/۶	۳۳/۰	۲۴/۲
		۴۵ – ۵۴	۲۵/۸	۲۷/۴	۲۵/۸	۲۱/۰
		۵۵ – ۶۴	۳۰/۳	۲۹/۲	۱۸/۰	۲۲/۵
	مونث	۲۵ – ۳۴	۲۲/۶	۲۱/۶	۲۸/۹	۲۶/۸
		۳۵ – ۴۴	۲۴/۹	۳۳/۳	۱۵/۸	۲۶/۰
		۴۵ – ۵۴	۲۸/۴	۲۰/۶	۲۵/۲	۲۵/۸
		۵۵ – ۶۴	۲۳/۰	۲۳/۰	۲۵/۴	۲۸/۶

[1] quartiles

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ on Wednesday, October 09, 2013

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-08-26]

شیوع کمبود اسید فولیک در مردان و زنان با معیار اسید فولیک کمتر از ۳ng/ml به ترتیب ۶/۱٪ و ۲/۱٪ اعلام شده است [۲۸].

در بررسی انجام شده در عربستان سعودی بر روی ۱۴۲۶ فرد ۶۹-۲۰ سال، میانگین هندسی هموسیستیین در مردان۹/۰ umol/l و در زنان ۸/۰۸ umol/l اندازه گیری شده است که در مردان به طور معنی داری بالاتر بوده است. در هر دوجنس ، غلظت اسید فولیک و ویتامین B12 رابطهٔ معکوس قابل ملاحظه ای با غلظت هوموسیستیین داشته اند (۳۹).

پژوهشی در کاستاریکا با حجم نمونهٔ ۴۶۲ نفر، غلظت هوموسیستیین را در مردان مناطق شهری ۵/۵µmol/l و در زنان ۷/۳µmol/l و در مناطق روستایی به‌ترتیب ۱۲/۰µmol/l و۸/۹µmol/l گزارش کرده است که به طور معنی داری در مناطق روستایی بالاتر بوده است . ۳۱ ٪ از زنان شهرنشین و ۴۰٪ از زنان روستانشین غلظت فولات کمتر از ۶/۸ nmol/l داشته اند و به طور کلی ساکنین روستاها به ویژه زنان در مقایسه با شهرنشینان ،غلظت هوموسیستیین تام بالاتر ومصرف کمتر ویتامین‌های B را داشته اند (۴۰).

در مطالعه‌ای در تایلند برروی ۳۳۴۵ فرد ۶۵-۲۰ساله، میانگین غلظت هوموسیستیین پلاسما در مردان ۱۱/۴۹۵µmol/l و در زنان ۸/۵۴۷ µmol/l اندازه گیری شده است . به علاوه شیوع هیپر هوموسیستیینمی در میان مردان بیش از زنان بوده است [۴۱].

نتایج تحقیقی در آلمان بر روی ۲۶۰ بزرگسال ۵۰-۲۶ ساله نشان داده سطح هوموسیستیین پلاسمایی مردان (۱۱/۴±۴/۵µmol/l) به‌طور معنی‌داری بالاتر از زنان (۹/۲±۳/۳µmol/l) بوده است. همچنین غلظت اسید فولیک پلاسمای مردان ۶/۳±۲/۶ng/l و زنان ۷/۳±۳/۴ng/l اندازه‌گیری شده است. غلظت ویتامین B12 در پلاسمای مردان و زنان به‌ترتیب ۴۴۷/۴±۱۳۳/۸pg/l و ۴۹۶/۷±۱۴۳/۵pg/l بوده، ارتباط هوموسیستیین پلاسما با غلظت اسید فولیک و ویتامین B12 معکوس بوده است [۲۱].

در مطالعهٔ New South Wales با حجم نمونهٔ ۳۸۷ نفر، میانگین غلظت هوموسیستیین تام ۵/۲µmol/l ± ۱۰/۳ بوده و اعلام شده است که در ۴۰٪ نمونه ها غلظت هوموسیستیین تام بالاتر از ۱۰µmol/l بوده است .در این مطالعه نیز بین غلظت هوموسیستیین تام پلاسما و اسیدفولیک و ویتامین B12 رابطهٔ منفی مشاهده شده است [۴۲]. در مطالعهٔ Framingham با بررسی۱۹۶۰ فرد ۸۲-۲۸ ساله، میانگین هندسی هوموسیستیین تام به طور معنی داری در مردان (۱۱٪) بالاتر از زنان و در افراد بالای ۶۵ سال (۲۳٪) بالاتر از ۴۵ سال به‌بالا بوده است. به‌علاوه، رابطهٔ هوموسیستیین تام با اسید فولیک و ویتامین B12 به طور معنی داری مثبت بوده است [۴۳]. نتایج پژوهشی در کانادا برروی ۵۸۴ فرد ۵۹-۲۳ ساله نشان داده که غلظت هوموسیستیین تام پلاسما در مردان (۹/۷±۴/۹µmol/l) به‌طور قابل توجهی بالاتر از زنان (۷/۶±۴/۱µmol/l) است به‌طوری که در زنان ۲۱٪ پایین‌تر از مردان بوده است. همچنین اختلاف غلظت اسید فولیک پلاسمای مردان (۸/۶±۵/۲ nml/l) با زنان (۹/ ۸±۶/۶nml/l) معنی‌دار بوده است [۴۴].

در ایران مطالعات محدودی در توصیف مقادیر هوموسیستیین ارایه شده و البته اندازه‌گیری همزمان مقادیر اسید فولیک و ویتامین B12 در هیچ مطالعه‌ای انجام نشده است. تنها یک مطالعه در شیراز برروی ۴۰۲ فرد بالای ۱۵سال ،میانگین هندسی هوموسیستیین را در مردان ۷/۳ mmol/L و در زنان ۶/۳ mmol/l گزارش کرده که اختلاف بین مرد و زن معنی‌دار بوده و با افزایش سن، افزایش یافته است [۲۸].

مقایسهٔ نتایج این پژوهش‌ها با مطالعهٔ منطقهٔ۱۷ شهر تهران نشان می‌دهد شیوع اختلالات هوموسیستیین، اسید فولیک و ویتامین B12 در این منطقه بالاست. شیوع هیپرهوموسیستیینمی در همهٔ گروه‌های سنی و در هر دو جنس با افزایش سن افزایش می‌یابد. شیوع به دست آمده در مردان مانند سایر مطالعات ذکر شده بالاتر از زنان است. میانگین غلظت هوموسیستیین تام با افزایش سن در هر دو جنس افزایش می یابد. البته سایر مطالعات نیز چنین یافته‌هایی را گزارش کرده‌اند: افزایش سن و جنسیت مذکر، در ارتباط با غلظت‌های بالاتر هوموسیستیینمی تام هستند. به‌ازای هر ۲۰ سال افزایش سن، سطح هوموسیستیین به‌طور متوسط

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ on Wednesday, October 09, 2013
[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-08-26]

۱/۳umol/l بالا می‌رود [۴۵]. دلایل غلظت های بالاتر هوموسیستیین در سن بالا به درستی مشخص نیست. هر چند احتمالا" با افزایش سن، متابولیسم کلیوی هوموسیستیین به دلیل کاهش عملکرد کلیه دستخوش تغییر می شود[۴۷،۴۶] به علاوه به دلیل سوء جذب ویتامین B12 در رودهٔ افراد مسن، غلظت هوموسیستیین افزایش می یابد [۴۸]. به طور کلی در مردان غلظت هوموسیستیین به طور متوسط ۱umol/l بالاتر از زنان است [۴۵، ۴۹]. احتمالاً علت اختلاف سطح هوموسیستیین در دو جنس مذکر و مؤنث به اختلاف وضعیت ویتامین های بدن [۳۳]، بالاتر بودن تودهٔ عضلانی [۵۰] و تولید بیشتر کراتین فسفات [۵۱] در مردان واثرات کاهندهٔ استروژن در زنان [۵۳،۵۲] مربوط می‌شود. بخشی از ارتباط بین سن و جنسیت مؤنث باید به وسیلهٔ فرآیند یائسگی شرح داده شود زیرا غلظت هوموسیستیین تام همانطورکه ذکر شد در خانم‌های یائسه بالاتر از پیش یائسه است [۵۴، ۴۹].

در مطالعهٔ ما اختلاف قابل توجهی در میانگین غلظت هوموسیستیین تام سرم با سایر مطالعات انجام شده وجود دارد. با توجه به این بررسی که نشان دهندهٔ ۸۲/۵٪ شیوع ابتلا به هیپرهوموسیستیینمی خفیف(۱۰< Hcy < ۳۰ µmol/l) می‌باشد، به‌نظر می‌رسد که نحوهٔ توزیع هوموسیستیین و تمرکز آن در این محدوده و نیز فراوانی ناچیز مقادیر طبیعی آن در جمعیت ، موجب افزایش میانگین هوموسیستیین شده است و شاید بتوان گفت که علیرغم بالا بودن میانگین ، شدت هیپرهوموسیستیینمی در این جمعیت خیلی بالا نیست. مقایسهٔ مقادیر اسید فولیک و ویتامین B12 در سایر پژوهش‌ها با نتایج حاصل از مطالعهٔ ما ، نشان دهندهٔکاهش قابل توجه این مقادیر در منطقهٔ۱۷ است . در توجیه علت این تفاوت ها می توان به عوامل جغرافیایی ، ژنتیک ، قومیت و نژاد ، عادات تغذیه ای متفاوت ، دریافت ناکافی ویتامین B در رژیم غذایی ، روش های پخت ناصحیح سبزیجات و همچنین عدم غنی سازی فراورده‌های غلات در کشور ما اشاره نمود [۲۱، ۲۸، ۳۷، ۵۵-۵۷].

یک علت ژنتیکی برای ایجاد هیپرهوموسیستیینمی، پلی‌مورفیسم C677T درژن MTHFR (متیلن‌تترا هیدروفولات ردوکتاز) می‌باشد که در موارد هوموزیگوت آن، غلظت هوموسیستیین بالا می‌باشد [۴۴،۲۸]. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که از علل نسبتا" شایع هیپرهوموسیستیینمی، موتاسیون هوموزیگوت C677T همراه با وضعیت مختل اسید فولیک بدن است [۵۹،۵۸]. هیپرهوموسیستیینمی به ویژه در افراد مسن‌تر ممکن است در نتیجهٔ کاهش عملکرد آنزیم CBS (Cystathionine β –Synthase) که در ترانس سولفوراسیون هوموسیستیین به Cystathionine دخالت دارد، باشد [۶۰].

پخت طولانی مدت سبزیجات احتمالاً تا ۹۰٪ محتوای فولات غذاها را تخریب می کند [۵۵-۵۷]. از طرف دیگر گزارش شده که در میان مهاجرین شهرنشین که از نظر اجتماعی – اقتصادی در مضیقه‌اند، دریافت اسید فولیک و ویتامین B12 که بر سطح هوموسیستیین اثرمعکوس دارند، کم بوده ودر بین این افراد خطر بیماری‌های عروقی بالاتر است [۶۱]. با توجه به تأثیر عوامل ژنتیکی و نژاد بر سطح هوموسیستیین، انجام یک پژوهش در بارهٔ ژن‌های MTHFR و CBS ضروری به‌نظر می‌رسد. به‌علاوه انجام تحقیقات بیشتر برای بررسی غلظت هوموسیستیین، اسید فولیک و ویتامین B12 پلاسما به‌ویژه در سایر شهرها و روستاها لازم است. همچنین باید با انجام این پژوهش‌ها مبادرت به تعیین محدودهٔ مرجع براساس سن وجنس برای افراد ایرانی نمود. زیرا به‌نظر می‌رسد مقادیر ارایه شده از سوی سایر کشورها برای مملکت ما کارآیی نداشته باشد. به دلیل فقر اطلاعات و پژوهش‌های لازم دربررسی همهٔ این زمینه ها در کشور ما ،ممکن است مطالعات آینده بتوانند علل ناشناخته‌ای را در ایجاد هیپرهوموسیستیینمی آشکار سازند .

از آنجا که غلظت اسید فولیک به عنوان عامل پیشگویی کنندهٔ غلظت هوموسیستیین شناخته شده است، ارزیابی اثرات غذاهای سرشار از فولات بر روی غلظت هوموسیستیین تام پلاسما سودمند به‌نظر می‌رسد [۶۲]. به‌علاوه برای پیشگیری از وقوع بیماری‌های مرتبط با هیپرهوموسیستیینمی و کمبود

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ on Wednesday, October 09, 2013
[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-08-26]

اسید فولیک و ویتامین B12 باید به اندازه گیری سطح هوموسیستیین و فولات در خون افراد اقدام شود و به‌ویژه در کسانی که غلظت هوموسیستیین بالاتر از ۱۴μmol/l دارند، مکمل‌های با دوز ۴۰۰–۸۰۰μ g در روز تجویز شود. تنها راه برای تعیین میزان تاثیر درمان با فولات، آزمایش دوبارهٔ سطح هوموسیستیین پلاسما است [۶۳].

اقدام ضروری بعدی ،غنی سازی فراورده‌های غلات با اسید فولیک، همانند سایر کشورهاست [۶۴]. 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 [۶۵–۶۷]. موفقیت‌های حاصل از غنی‌سازی، شامل کاهش موارد کمبود فولات و کاهش همزمان هوموسیستیین تام پلاسما، به‌سرعت در جامعه نمود خواهند یافت [۶۸].

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 (12):1209 -16 .
2. Gerhard GT, Malinow MR, DeLoughery TG, et al . Higher total homocysteine concentrations and lower folate concentrations in premenopausal black women than in premenopausal white women . Am J Clin Nutr 1999 ; 70 : 252 – 60 .
3. Graham IM , OCallaghan P. The role of folic acid in the prevention of cardiovascular disease . Curr Opin Lipidol 2000 ; 11 : 577 – 587 .
4. Selhub J, Miller JW. The pathogenesis of homocysteinemia : interruption of the coordinate regulation by S – adenosylmethionine of the remethylation and transsulfuration of homocysteine . Am J Clin Nutr. 1991 ; 55 :131 – 8 .
5. Pancharuniti N, Lewis CA, Sauberlich HE, et al. Plasma homocysteine, folate, and vitamin B12 concentrations and risk for early – onset coronary artery disease . Am J Clin Nutr 1994 ; 59 : 940 – 8 .
6. Refsum H, Ueland P, Nygrad O, and Vollset SE. Homocysteine and cardiovascular disease. Ann Rev Med 1998; 49: 31- 62.
7. Danesh J, Lewington S. Plasma homocysteine and coronary heart disease : systemic review of published epidemiologic studies . J Cardiovasc Risk . 1998 ; 229 – 232 .
8. 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
9. Clarke R , Collins R. Can dietry 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 .
10. 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.
11. 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.
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 . JAMA1995 ; 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. Nygrad 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 .

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ on Wednesday, October 09, 2013

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-08-26]

18.Lucock M, Daskalakis I, Schorad CJ, et al . Folate – homocysteine interrelations : potential new markers of folate status. Mol genet Metab 1999 ; 67 : 23 – 35 .
19.Refsum H, Ueland P, Nygrad O, and Vollset SE. Homocysteine and cardiovascular disease. Ann Rev Med 1998; 49: 31- 62.
20.de Bree A, Verschuren WM, Blom HJ et al . Lifestyle factors and plasma homocysteine concentrations in a general population sample . Am J Epidemiol 2001 ; 154 : 150 -154 .
21.Rauh M, Verwied S, Knerr I, et al . Homocysteine concentrations in a German cohort of 500 individuals : Reference ranges and determinants of plasma levels in healthy children and their parents .Amino Acids 2001; 20: 409-418.
22.Savage DG, LindenBaum J, Stabler SP, et al. Sensitivity of serum methylmalonic acid and total homocysteine determinations for diagnosing cobalamin and folate deficiencies. Am J Med. 1994; 96: 239–46.
23.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(12):1209 -16 .
24.Pancharuniti N, Lewis CA, Sauberlich HE, et al. Plasma homocysteine, folate, and vitamin B12 concentrations and risk for early – onset coronary artery disease . Am J Clin Nutr 1994; 59 : 940–8.
25.Morrison HI, Schaubel D, Desmeules M, et al . Serum folate and risk of fatal coronary heart disease. JAMA 1996; 275: 1893–6.
26.Alfthan G, Laurinen MS, Valsta LM, et al . Folate intake , plasma folate and homocysteine status in a random Finnish population . European Journal of Clinical Nutrition 2003 ;57 : 81 -88 .
27.Lim U, Cassano PA. Homocysteine and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988 – 1994 . Am J Epidemiol 2002 ; 156 : 1105 – 1113 .
28.Golbahar J, Rezaian G, and Bararpour H. Distribution of plasma total homocysteine concentrations in the healthy Iranians . Clinical Biochemistry 2004 ;37 :149 151 .
29. 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.
30. Gilfix BM, Blank DW, Rosenblatt DS. Novel reductant for determination of total plasma homocysteine. Clin Chem 1997; 43:687-8.
31.Stein JH, McBride PE. Hyperhomocysteinemia and atherosclerotic vascular disease. Arc Intern Med 1998; 158: 1301-1306.
32. Ward M, McNulty H, McPartlin J, et al. Plasma homocysteine, a risk factor for cardiovascular disease, is lowered by physiological dose of folic acid. QJM 1997; 90:519-24.
33. 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.
34. Nygrad O, Vollset SE, Refsum H. Plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland homocysteine study. JAMA 1995 ; 274 : 1526 – 33 .
35. Morris MS, Jacques PF, Rosenberg IH, et al. Serum total homocysteine concentration is related to self – reported heart attack or stroke history among men and women in the NHANES III .J NUTR 2000 130 (12) : 3073 – 6 .
36. Kang S-S ,Wong PWK, Norusis M. Homocysteinemia due to folate deficiency. Metabolism 1987; 36: 458 – 62.
37. Lim U, Cassano PA. Homocysteine and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988 – 1994 . Am J Epidemiol 2002 ; 156 : 1105 – 1113 .
38. Figlin E, Chetrit A, Shahar A, et al . High prevalences pf vitamin B12 and folic acid deficiency in elderly subjects in Israel . British Journal of Haematology 2003; 123: 696 – 701.
39. Ardawi Ms , Rouzi AA, Qari MH, et al. influence of age, sex, folate and vitamin B12 status on plasma homocysteine in Saudis . Saudi Med J 2002 ; 23 (8): 959– 68 .
40. Kim MK, Ordovas JM, Selhub J,et al . B vitamins and plasma homocysteine concentrations in an urban and rural area of Costa Rica .J Am Coll Nutr 2003 ; 22 (3) : 224 – 31 .
41. Leowattana W, Bhuripanyo K, Mahanonda N, et al. Prevalence of hyperhomocysteinemia in normal healthy Thai subjects. J Med Assoc Thai 2001; 84 (Suppl 3): S722 – 9 .
42. Naumovski N, Roach PD, Blades B, et al . The relationship between plasma homocysteine , red cell folate and plasma vitamin B12 in a sample of the New South Wales Central Coast population. Asia Pac J Clin Nutr 2003; 12: S24
43. 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.
44. Lussier – Cacan S, Xhignesse M, Piolot A, et al. Plasma total homocysteine in healthy subjects : sex – specific r5elation with biological traits . Am J Clin Nutr4 1996; 64 : 587 – 93.
45. Stein JH, McBride PE. Hyperhomocysteinemia and atherosclerotic vascular disease. Arc Intern Med 1998; 158: 1301-1306.

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ on Wednesday, October 09, 2013
[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-08-26]

46. Norlund L, Grubb A, Flex , et al . The increase of plasma homocysteine concentrations with age is partly due to the deterioration of renal function als determined by plasma cystatin C. Clin Chem Lab Med 1998; 36 : 175–8.
47. Guttormsen AB, Ueland PM, Svarstad E, et al . Kinetic basis of hyper homocysteinemia in patients with chronic renal failure . Kidney Int 1997; 52 : 495 – 502 .
48. 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 .
49. 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.
50. 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.
51. Malinow MR. Homocysteine and arterial occlusive diseases . J Intern Med 1994 ; 53 : 603 – 7 .
52. 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.
53. Andersson A, Hultberg B, Brattstorm L, et al. Decreased serum homocysteine in pregnancy. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1992; 30: 377-379.
54. Wouters MG, Moorrees MT, van der Mooren, et al. Plasma homocysteine and menopausal status. Eur J Clin Investig 1995; 25: 801-805.
55. Dawson DW, Waters HM. Malnutrition: folate and cobalamin deficiency .Br J Biomed Sci 1994 ; 51: 221–7 .
56. Abraham R, Brown MC, North WR, et al . Diets of Asian pregnant women in Harrow : iron and vitamins. Hum Nutr Appl Nutr 1987 ; 41 : 164 – 73 .
57. Matthews JH, Wood JK. Megaloblastic anaemia in vegetarian Asians . Clin Lab Haematol 1984 ; 6 : 1 – 7 .
58. Guttormsen AB, Ueland PM,Nesthus I, et al . Determinants of vitamin responsiveness of intermediate hyperhomocysteinemia (≥ 40 mmol/l) . The Hordaland Homocysteine Study . J Clin Invest 1996 ; 98 :2174 – 83 .
59. Jacques PF, Bostom AG, Wiliams PR, et al . Relation between folate status ,a common mutation in methylenetetrahydrofolatereductase, and plasma homocysteine concentrations . Circulation 1996 ; 93 : 7 – 9 .
60. 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; 78: 1916–9 .
61. Misra A, Vikram NK, Pandey RM, et al . Hyperhomocysteinemia, and low intakes of folic acid and vitamin B12 in urban North India. Eur J Nutr 2002; 41(2): 68–77 .
62. Ganji V, Kafai M. Demographic, health , lifestyle, and blood vitamin determinants of serum total homocysteine concentrations in the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. Am J Clin Nutr 2003; 77: 826–33 .
63. Malvin PJ. Elevated homocysteine unresponsive to vitamins. Medscape Primary Care 2003 ; 5 (1) . http/www.medscape.com/viewarticle/449296?src=search
64. Quinlivan EP, Gregory JF. Effect of food fortification on folic acid intake in the United States. Am J Clin Nutr 2003; 77: 221–5.
65. Food and Drug Administration. Food labeling: health claims and label statements; folate and neural tube defects. Fed Regist 1993; 58: 53254–95 .
66. MRC Vitamin Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. Lancet 1991; 338: 131–7.
67. Choi SW, Mason JB. Folate and carcinogenesis: an integrated scheme. J Nutr 2000; 130: 129–32.
68. Honein MA, Paulozzi LJ, Mathews TJ. et al. Impact of folic acid fortification of the US food supply on the occurrence of neural tube defects. JAMA 2001; 258: 2981–6.

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ on Wednesday, October 09, 2013

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-08-26]