

بررسی اثر اسید فولیک بر سطح هوموسیستین سرم ، عملکرد بطن چپ

ومرگ و میر ۶ ماهه در مبتلایان به دیابت با انفارکتوس حاد میوکارد

دکتر علی پورمقدس* دکتر پریسا طاهری** دکتر مسعود امینی*

دکتر حمید صانعی* دکتر مسعود پورمقدس* دکتر منصور شعله ور*

چکیده مقاله:

مقدمه: نزدیک به ۷۵٪ از تمام بیماران مبتلا به دیابت نوع II به دلیل بیماریهای عروق کرونر فوت می کنند. آسیب شناسی اصلی این بیماری در عوارض عروقی اختلال عملکرد سلولهای اندوتلیال است. یکی از عوامل خطر در این آسیب شناسی، هوموسیستین (یک متابولیک متیونین رژیم غذایی) است. افزایش هوموسیستین سرم منجر به خطر فزاینده آسیب ایسکمیک میوکارد در سندرم های حاد کرونر میشود. در عین حال نیز افزایش هوموسیستین سرم پس از انفارکتوس حاد میوکارد پدیدار می گردد. اسید فولیک به گونه ای موثر سطح هوموسیستین سرم را کاهش میدهد. بنابراین نویسندگان مطالعه ای ترتیب دادند تا کارآیی اسید فولیک را به کاهش سطح هوموسیستین سرم ، عملکرد میوکارد و مرگ و میر دیابتی های مبتلا به انفارکتوس حاد میوکارد اخیر را در یک دوره ۶ ماهه بررسی کنند **روشها:** پس از انتخاب ۶۰ بیمار مبتلا به دیابت نوع دوم با انفارکتوس حاد میوکارد که به بیمارستان نوراصفهان مراجعه کرده بودند ، بیماران بصورت تصادفی به ۲ گروه مورد و شاهد با درمان طبی همگون تقسیم شدند. سطح سرمی هوموسیستین و عملکرد بطن چپ در تمام بیماران اندازه گیری شد. برای بیماران گروه مورد علاوه بر داروهایی که در گروه شاهد استفاده می شد، روزانه یک قرص اسید فولیک ۱ میلی گرمی برای حداقل ۶ ماه تجویز شد. پس از ۶ ماه، تمام بیماران برای اندازه گیری مجدد سطح سرمی هوموسیستین سرم و عملکرد بطن چپ به بیمارستان نورددعوت شدند. میزان مرگ و میر نیز در هر گروه محاسبه شد و داده های هر دو گروه با استفاده از T-test و آزمون مجذور کای تجزیه و تحلیل شد.

نتایج: با مقایسه مرگ و میر ۶ ماهه بین دو گروه مشخص شد که ۲ بیمار از گروه مورد (۶۷٪ در گروه) و ۴ بیمار از گروه شاهد (۱۳٪ در گروه) در گذشته اند. علیرغم نیافتن اختلاف آماری معنی دار بین دو گروه، مرگ و میر گروه شاهد ۲ برابر گروه مورد بود. در گروه مورد، سطح هوموسیستین سرم به میزان جالب توجهی کاهش یافته بود. تفاوت سطح سرمی هوموسیستین میان دو گروه ۶ ماه پس از انفارکتوس حاد میوکارد قویاً معنادار بود ($p < 0/001$). مقایسه تغییر در عملکرد بطن چپ در میان دو گروه تفاوت معنی داری را نشان نداد ($p = 0/26$). بهر حال، افزایش قدرت بطن چپ پس از ۶ ماه در هر دو گروه معنی دار بود ($p < 0/001$ در گروه مورد و $p = 0/016$ در گروه شاهد).

نتیجه گیری: در این مطالعه کارآیی اسید فولیک بر عملکرد بطن چپ و میزان مرگ و میر در مبتلایان به دیابت نوع دوم با انفارکتوس حاد میوکارد دیده نمی شود، ولی اسید فولیک سطح سرمی هوموسیستین را بعنوان یک عامل خطر در اختلال عملکرد آندوتلیوم کاهش می دهد، بنابراین مصرف روزمره اسید فولیک در بیماران دیابتی با سابقه انفارکتوس میوکارد اخیر قابل پیشنهاد است، لذا پیگیری طولانی مدت در مطالعه ای با حجم نمونه بزرگتر نتایج را بهتر و دقیقتر نشان خواهد داد.

واژه های کلیدی: دیابت نوع دوم - هوموسیستین - افزایش هوموسیستین سرم - انفارکتوس حاد میوکارد - اسید فولیک.

مقدمه

شیوع دیابت نوع دوم در آمریکا حدود ۵/۴٪ است (۱). در

اصفهان این عدد در حدود ۷/۷۶٪ محاسبه شده است (۲). میزان

مرگ و میر ناشی از بیماری عروق کرونر در بیماران دیابتی

* عضو هیئت علمی گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

** دستیار قلب و عروق داخلی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان.

Email: Parisataher_md@yahoo.com

نویسنده رابط:

۱۷/۸ در ۱۰۰۰ است در حالی که این عدد در افراد غیر دیابتی ۵/۴ در ۱۰۰۰ است (۲). بیماران دیابتی شیوع بالاتری از تصلب شرائین را نشان می‌دهند (۱)؛ نزدیک به ۷۵٪ از تمام بیماران مبتلا به دیابت نوع دوم به دلیل بیماریهای عروق کرونر فوت می‌کنند (۳). آسیب شناسی اصلی این بیماری در ایجاد عوارض عروقی اختلال عملکرد سلولهای اندوتلیال است. افزایش قند خون یکی از مهمترین عوامل اختلال عملکرد سلولهای اندوتلیال است (۱). اما عوامل خطر دیگری نیز در این شرایط وجود دارند (۵،۴،۱)؛ یکی از این عوامل، هوموسیستین (یک متابولیک متیونین رژیم غذایی) است (۷،۶،۵،۴). امروزه دانشمندان پذیرفته اند که سطح هوموسیستین سرم پس از انفارکتوس حاد میوکارد و سکته مغزی افزایش می‌یابد (۵). افزایش هوموسیستین سرم شاید در کاهش سطح جریان خون کرونر نیز نقشی ایفا کند (۷). برخی از مطالعات نشان داده اند که خطر انفارکتوس حاد میوکارد و سکته مغزی در مبتلایان به افزایش متوسط هوموسیستین سرم بالا رفته است (۸). ماتسکی و همکارانش (۹) در مطالعه دیگری گزارش نموده اند که افزایش هوموسیستین سرم نشانگر دوران پر عارضه تری از پیامد یک انفارکتوس حاد میوکارد خواهد بود. بنابراین به نظر میرسد که نه تنها انفارکتوس حاد میوکارد به افزایش هوموسیستین سرم می‌انجامد، بلکه افزایش هوموسیستین سرم نیز خطر انفارکتوس حاد میوکارد را می‌افزاید و پیش بینی دوران پس از انفارکتوس حاد میوکارد را هم سخت‌تر میکند، بنابراین ظاهراً کاهش سطح هوموسیستین سرم پس از انفارکتوس حاد میوکارد امری ضروری است. یکی از موثرترین داروهای کاهشنده هوموسیستین سرم، فولیک اسید است (۵). برخی از مطالعات نشان داده اند که اگر اسید فولیک رژیم غذایی کافی نباشد یا کاهش ژنتیکی آنزیم های متابولیسیم متیونین - که منجر به افزایش هوموسیستین می‌شوند - وجود داشته باشد، بیماران به آرترومبوز زودرس دچار خواهند شد (۱۰، ۱۱، ۱۲، ۱۳).

افزایش هوموسیستین سرم به بیش از $15 \mu\text{mol/lit}$ با تصلب شرائین مرتبط است (۵). افزایش هوموسیستین سرم در ۱۰-۵٪ جمعیت نرمال و بیش از ۴۰٪ مبتلایان به بیماریهای عروقی یافت شده است (۶). با توجه به شیوع بسیار بالای بیماریهای عروقی در دیابتها، کاهش هوموسیستین سرم شاید نقشی مهم در بهبود این بیماری و افزایش بقای دیابتها ایفا کند. اسید فولیک بیشتر از ۴۰۰ میکروگرم روزانه، سطح هوموسیستین را تا ۲۵٪ کاهش می‌دهد (۵).

مواد و روشها

در یک کارآزمایی بالینی تصادفی، ۶۰ بیمار دیابتی با انفارکتوس حاد میوکارد که از آبان ۸۱ تا اردیبهشت ۸۳ به بیمارستان نورمراجعه کرده بودند، برای قرار دادن در دو گروه سی نفری مورد شاهده انتخاب شدند. در گروه مورد ۱۷ مرد و ۱۳ زن حضور یافتند، در حالی که در گروه شاهد ۲۲ مرد و ۸ زن حاضر بودند. تمام این بیماران مبتلا به دیابت نوع دوم و تشخیص قطعی انفارکتوس حاد میوکارد بودند که با شرح حال بالینی، تغییرات نوار قلب به ویژه افزایش قطعه ST و افزایش آنزیم های قلبی (CK-MB, LDH) تایید می‌شد. یکی از مهمترین بخش های مطالعه کاهش متغیرهای مخدوشگر بود؛ این امر با حذف بیمارانی که یکی از شرایط زیر را داشتند، تحقق یافت: شرح حال سیگار کشیدن (بیش از ۲۰ پک در سال)، سن زیر ۴۰ سال یا بیش از ۷۰ سال، نارسائی کلینوی با کراتینین سرمی بیش از $1/4 \text{ mg/dl}$ ، آنوریسم بطنی، شرح حال قلبی انفارکتوس میوکارد و در نهایت، درجات مختلف بلوک دهلیزی بطنی. پس از جلب رضایت بیماران برای شرکت در مطالعه، آنها را با استفاده از جدول اعداد تصادفی به دو گروه مورد و شاهد تقسیم نمودیم. در نخستین روز شروع استراحت نسبی، میان روزهای ۳ و ۵ بستری، از همه بیماران در ۲ گروه یک اکوکاردیوگرافی جهت بر آورد اجکشن فراکشن به عنوان آینه عملکرد بطن چپ و یک نمونه خون برای اندازه گیری سطح سرمی هوموسیستین گرفته

گروه شاهد (۱۳/۳٪) در گذشته اند. علیرغم نیافتن اختلاف آماری معنی دار بین دو گروه، مرگ و میر گروه شاهد ۲ برابر گروه مورد بود. مادر یافتیم که در گروه مورد، سطح هوموسیستین سرم به میزان جالب توجهی کاهش داشته است (۱۹/۴۲±۷/۷۷ در زمان بستری و ۱۲/۵۷±۴/۸۴ μmol/lit پس از ۶ ماه) (p < ۰/۰۰۱). تحلیل داده ها در گروه شاهد افزایش معنی داری را در سطح هوموسیستین سرم پس از ۶ ماه نشان داد (μmol/lit ۲۱/۳۹±۱۰/۵۸ در ابتدای بستری و ۱۹/۹۸±۱۰/۷۵ پس از ۶ ماه) (p = ۰/۰۳) میانگین تفاوت هوموسیستین سرم در گروه مورد و شاهد به ترتیب عبارت بود از μmol/lit ۶/۷۵±۳/۸۸ و ۱/۶۷±۳/۸۶. تفاوت سطح سرمی هوموسیستین میان دو گروه ۶ ماه پس از انفارکتوس حاد میوکارد قویاً معنادار بود (p < ۰/۰۰۱). میانگین اجکشن فراکشن های نخست در گروه های مورد و شاهد به ترتیب عبارت بودند از ۴۹/۶۶±۱۲/۱۷٪ و ۴۶/۱۶±۱۳/۳۰٪. همانطور که بر اساس تصادفی سازی انتخاب بیماران انتظار داشتیم، اختلاف بین دو گروه معنی دار نبود (p > ۰/۰۵). میانگین اجکشن فراکشن های دوم (۶ ماه بعد) در گروه های مورد و شاهد به ترتیب عبارت بودند از ۵۴/۶۴±۹/۳۲٪ و ۵۰/۱۹±۱۱/۷۰٪. مقایسه اجکشن فراکشن های دوم به عنوان آینه عملکرد بطن چپ در میان دو گروه تفاوت معنی داری را نشان نداد (p > ۰/۰۵). بهر حال، بهبود اجکشن فراکشن پس از ۶ ماه در میان افراد هر یک از دو گروه معنی دار بود (p = ۰/۰۰۱) در گروه مورد و p = ۰/۰۱۶ در گروه شاهد).

بحث

افزایش سطح هوموسیستین سرم امروزه بعنوان یک عامل خطر عمده و حتی مستقل برای بیماریهای قلبی عروقی یا مرگ و میر در نظر گرفته می شود (۶، ۷). افزایش سطح هوموسیستین سرم بعنوان یک عامل خطر مستقل، تا ۱۰٪ از کل خطر را در برمیگیرد (۶). نیگارد و همکارانش (۱۴) نشان دادند که افزایش

شد. تمام اکوکاردیوگرافیها را یک نفر (نویسنده دوم) با استفاده از روش سیمپسون انجام داد. به هنگام ترخیص، درمان معمول انفارکتوس حاد میوکارد همچون مهارکننده های ACE و ASA همراه با توصیه به کنترل دقیق دیابت نوع دوم برای تمام بیماران تجویز شد؛ برای بیماران گروه مورد قرص های ۱ میلی گرمی اسید فولیک با توصیه به مصرف روزانه ۱ عدد برای حداقل ۶ ماه در کنار سایر داروها تجویز شد. برنامه درمان برای تمام بیماران، مشترکاً توسط نویسنده اول و دوم پیشنهاد می شد.

بیماران هر دو گروه ماهانه معاینه می شدند و حین معاینات نحوه مصرف داروها و کنترل دیابت با بررسی آخرین قند خون بیماران برآورد میشد. ۶ ماه پس از سکته قلبی از تمام بیماران برای حضور در بیمارستان نور جهت انجام مجدد اکوکاردیوگرافی توسط نویسنده دوم به همان روش سیمپسون و تهیه نمونه خون دیگری برای اندازه گیری هوموسیستین سرم دغوت بعمل آمد. نمونه های خون پس از سانتریفوژ برای اندازه گیری سطح هوموسیستین سرم به مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم ارسال شدند. این مرحله با استفاده از کیت Axis Homocysteine Enzyme Immunoassay انجام شد کیت مذکور برای مشخص نمودن سطح هوموسیستین سرم یا پلاسمای انسان بکار می رود.

نتایج

با بررسی وضعیت دو گروه، اختلاف های آماری میان دو گروه بررسی شد. آزمون مجذور کای اختلاف معنی داری را از لحاظ تفاوت تعداد مردان و زنان در دو گروه نشان نداد. انواع انفارکتوسها و عوامل خطر نیز در دو گروه، مورد مقایسه قرار گرفتند که باز هم آزمون مجذور کای اختلاف معنی داری را در این زمینه ها نشان نداد، بنابراین، شرایط دو گروه برای مقایسه بسیار مطلوب می نمود. با مقایسه مرگ و میر ۶ ماهه بین دو گروه مشخص شد که ۲ بیمار از گروه مورد (۶/۷٪) و ۴ بیمار از

هوموسیستین پلاسما در مبتلایان به بیماری عروق کرونر پایدار منجر به افزایش مرگ و میر آنان میشود. او ملاند (۱۵) نیز گزارش نمود که سطوح بالاتر هوموسیستین پلاسما منجر به افزایش مرگ و میر زودرس یا دیررس در مبتلایان به سندرمهای حاد کرونری گردید؛ وی چنین نتیجه گرفت که شاید استفاده از داروهای کاهنده سطح هوموسیستین سرم در مبتلایان به سندرمهای کرونری حاد، مرگ و میر آنها را کاهش دهد. منشی و همکارانش (۱۶) نیز گزارش نمودند که افراد دیابتی نوع دوم در مقایسه با افراد غیر دیابتی دارای شیوع بیشتری از افزایش هوموسیستین سرم هستند. بر خلاف تعدادی از مطالعات بالا، هوانگ (۱۷) در مقاله ای اعلام نمود که کاهش سطح سرمی هوموسیستین، میزان سکته مغزی یا مرگ و میر مبتلایان به سکته مغزی را کم نکرده است. در مطالعه ما، علیرغم آنکه میزان مرگ و میر در گروه شاهد ۲ برابر گروه مورد بود، این اختلاف از نظر آماری معنی دار نشد؛ ظاهراً بررسی مرگ و میر به دوره طولانی تری یا حجم نمونه بیشتری برای افزایش قدرت پژوهش نیاز دارد. در مطالعه ای توسط ساندستورم (۱۸)، ارتباط مستقیمی میان هوموسیستین پلاسما و توده بطن چپ و ضخامت دیواره آن - البته در زنان و نه مردان - گزارش شد. مادر این مطالعه قادر به اثبات کارآیی اسید فولیک بر عملکرد بطن چپ در مبتلایان به دیابت نوع دوم با انفارکتوس حاد میو کارد نشدیم. افزایش عملکرد بطن چپ ۶ ماه پس از سکته قلبی در نمونه های هر یک از ۲ گروه قابل انتظار بود، ولی این افزایش در هر ۲ گروه رخ داد و از لحاظ آماری در بین ۲ گروه معنی دار نشد. اربی و همکارانش (۷) نیز نشان دادند که مبتلایان به جریان آهسته کرونر، در مقایسه با

گروه شاهد سطح بالاتری از هوموسیستین سرم داشتند، بنابراین نتیجه گرفتند که شاید افزایش هوموسیستین پلاسما در آسیب شناسی جریان آهسته کرونر نقشی داشته باشد. در عین حال، العییدی و همکارانش (۱۳) پیشنهاد کردند که افزایش هوموسیستین سرم با خطر بیشتری از آسیب ایسکمیک میو کارد در مبتلایان به سندرم های کرونر حاد همراه است. اسید فولیک سطح هوموسیستین سرم را کاهش میدهد (۵). این دارو هیچ منع مصرف مطلق در دیابتها و مبتلایان به سکته قلبی ندارد، ضمن آن که عوارض جانبی ناچیزی دارد، و هم ارزان و هم در دسترس است (۱۹). نیل و همکارانش (۲۰) به این نتیجه رسیدند که هر دو دوز ۰/۲ و ۲ میلی گرمی اسید فولیک روزانه قادر به کاهش هوموسیستین سرم هستند. اما کارآیی دوز دو میلی گرمی تا ۳۰٪ بیشتر از دوز دیگر بود؛ این اختلاف از نظر آماری نیز معنی دار بود. در مطالعه ما، دوز روزانه ۱ میلی گرم اسید فولیک به کاهش معنی داری در سطح هوموسیستین سرم انجامید.

نتیجه گیری

اگرچه مادزاین مطالعه قادر به اثبات کارآیی اسید فولیک بر عملکرد بطن چپ و میزان مرگ و میر در مبتلایان به دیابت نوع دوم با انفارکتوس حاد میو کارد نشدیم، توانستیم ثابت کنیم که اسید فولیک سطح سرمی هوموسیستین را بعنوان یک عامل خطر در اختلال عملکرد آندوتلیوم کاهش می دهد، بنابراین مصرف روزمره اسید فولیک در بیماران دیابتی با سابقه انفارکتوس میو کارد اخیر قابل پیشنهاد است.

منابع:

1. Powers AC. Diabetes Mellitus. In: Braunwald E, Eds. Harrison's Principles of Medicine. 15th ed. New York: McGraw-Hill; 2001: 2111-2115.
2. Amini M, Afshin Nia F. Prevalence and risk factors of Diabetes Mellitus in the Isfahan city population in 1993. Diabetes Research and Clinical Practice. 1997; 38: 135-140.
3. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Mortality in adults with or without Diabetes in a national cohort of the US. Population in 1991-1993. Diabetes Care. 1998; 21: 1138-1145.
4. Hofmann M, Kohl B. Hyper homocysteinemia and endothelial dysfunction in IDDM. Diabetes Care. 1997; 20 (12): 1880-1886.