

بررسی ارتباط بین هیپرهومیستئینمیا و آترواسکلروز در بیماران پیوند کلیه

فریده خاتمی* M.Sc.، سهراب حاجی زاده^ک Ph.D.، محسن نفر** M.D.،
محمد خاکساری*** Ph.D.، جلیل فرجاد**** M.D.، کامبیز روهم پور* M.Sc.،
مجتبی گل محمدی* M.Sc.

چکیده

هدف: در مطالعه حاضر سطح پلاسمایی هموسیستئین (tHcy) Total homocysteine و نقش آن به عنوان ریسک فاکتور آترواسکلروز در بیماران پیوند کلیه مورد ارزیابی قرار گرفت.

روش بررسی: در یک مطالعه بالینی کنترل-تصادفی (Random controlled clinical trial (RCT دو سوکور بر روی ۶۰ بیمار پیوند کلیه با در نظر گرفتن شاخصهای خروج از طرح، غلظت پلاسمایی هموسیستئین ناشتا (tHcy)، فولیک اسید، ویتامین ب ۱۲، نیتروژن اوره خون (BUN)، کراتینین (Cr)، قند خون و چربیهای خون بعد از ۱۲ ساعت ناشتا اندازه گیری گردید. آترواسکلروز اولیه به وسیله اندازه گیری ضخامت اینتیمای-مدیای شریان کاروتید (IMT) بیماران توسط اولتراسوند داپلر ارزیابی شد.

یافته‌ها: tHcy پلازما در بیماران پیوندی به طور معنی داری بیشتر از کنترل بود ($18.4 \pm 6.8 \mu\text{mol/lit}$) در مقابل ($9.2 \pm 0.7 \mu\text{mol/lit}$ ، $p < 0.0001$). غلظت پلاسمایی فولات به طور معنی داری در گروه آزمایش نسبت به گروه کنترل کمتر ($4.5 \pm 0.1 \text{ ng/ml}$ در مقابل $6.1 \pm 0.9 \text{ ng/ml}$ ، $p < 0.0001$) و متوسط IMT به طور معنی داری در گروه آزمایش نسبت به گروه کنترل بیشتر بود ($0.84 \pm 0.17 \text{ mm}$) در مقابل ($0.55 \pm 0.05 \text{ mm}$ ، $p < 0.0001$). با آنالیز univariate، مشاهده شد که میان سن ($p < 0.001$)، طول مدت دیالیز ($p < 0.005$) و مقادیر بالای هموسیستئین ($p = 0.01$) با آترواسکلروز ارتباط وجود دارد.

نتیجه گیری: اندازه گیری ضخامت اینتیمای-مدیای شریان کاروتید در بیماران پیوند کلیه به عنوان شاخص بررسی آترواسکلروز مناسب است و با توجه به یافته‌های این تحقیق به نظر می‌رسد که کمبود فولات (کوفاکتور اصلی متابولیسم هموسیستئین)، اصلی‌ترین علت هیپرهومیستئینمیا در بیماران پیوندی باشد. همچنین سن و طول مدت دیالیز قبل از پیوند نقش اصلی در افزایش IMT در این بیماران دارد و هیپرهومیستئینمیا نیز در کنار ریسک فاکتورهای دیگر می‌تواند منجر به افزایش و تسریع روند آترواسکلروز در این بیماران گردد.

واژه‌های کلیدی: هیپرهومیستئینمیا، آترواسکلروز، پیوند کلیه، ضخامت اینتیمای-مدیای شریان کاروتید

مقدمه

مستقل آترواسکلروز پذیرفته شده و منجر به بیماریهای عروق
کرونری، مغزی و محیطی می‌گردد. (۲،۱) کاهش سطح پلاسمایی

امروزه هیپرهومیستئینمیا (hHcy) به عنوان ریسک فاکتور

دریافت مقاله: ۸۴/۱۰/۲۸، اصلاح مقاله: ۸۵/۶/۳۰، پذیرش مقاله: ۸۵/۷/۳

ک: نویسنده مسئول: دانشیار گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران-ایران

* گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس ** گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه شهید بهشتی

*** گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان **** گروه رادیولوژی، دانشکده پزشکی - دانشگاه شهید بهشتی

آدرس پست الکترونیکی: hadjizads@modares.ac.ir

را ۲/۲ بار بیشتر می‌کند. (۱۸،۱۹،۲۲) بدین جهت بررسی سونوگرافیک کاروتید به عنوان روشی غیر تهاجمی، قابل تکرار، بدون خطر و کم هزینه نسبت به روش‌های دیگر، در بررسی و ارزیابی وضعیت قلبی- عروقی افراد خصوصاً افراد در معرض خطر مطرح می‌باشد. (۱۸) هیپرهوموسیستینمیا به عنوان یک ریسک فاکتور مستقل در افزایش IMT مطرح است. (۱۹) بررسی ارتباط بین Hcy و IMT کاروتید در بالغین بدون علامت نشان داد که در افرادی که tHcy بیشتر دارند، IMT ضخیمتر است (۱۹) و شیوع انسداد کاروتید در مردان با $Hcy > 13 \mu\text{mol/lit}$ ، ۴۳٪ و در زنان $Hcy > 12/5 \mu\text{mol/lit}$ ، ۳۴٪ می‌باشد (۱۹،۲۱) و درمان با مکمل فولیک اسید $2/5 \text{mg/day}$ در افرادی که دارای $IMT > 1 \text{mm}$ بودند، در طی یک سال سطح tHcy را از $10/5 \mu\text{mol/l}$ به $6/5 \mu\text{mol/l}$ کاهش داد و در همان زمان IMT در گروه تحت درمان کاهش یافت در حالی که IMT در گروه پلاسبو افزایش داشت و تفاوت بین گروه‌ها بعد از ۶ ماه معنی‌دار بود. (۱۵) در افرادی که تحت پیوند کلیه قرار می‌گیرند، بدتر شدن ضایعات شریان کاروتید و افزایش IMT مشاهده شده است. (۱۰،۲۴) با توجه به این که استعداد گسترش و افزایش آترواسکلروز بعد از پیوند کلیه در حضور هیپرتانسیون، افزایش هموسیستین خون و درمان با استروئیدها افزایش می‌یابد (۲۴)، افزایش IMT در پیوند کلیه می‌تواند به عنوان یک اندکس مهم و پیش‌آگهی بیماری ایسکمی عروق کرونر و مغز مطرح باشد و مشخص شده است که افزایش ضخامت IMT در این بیماران با افزایش خطر MI همراه است. (۱۹، ۲۰، ۲۴، ۲۵)

اندازه‌گیری IMT شریان کاروتید به وسیله اولتراسوند B-MOOD با قدرت تفکیک بالا، یک روش استاندارد و غیرتهاجمی برای تعیین آترواسکلروز است. (۱۸) این یک روش ایمن، قابل دسترس، تکرار پذیر و کم هزینه است که می‌تواند مراحل اولیه آترواسکلروز را مشخص نماید و امروزه برای مانیتورینگ پیشرفت یا پسرفت آترواسکلروز استفاده وسیعی دارد. با توجه به این مطلب که امروزه پیوند کلیه به عنوان روش درمانی جایگزینی کلیه در حال افزایش است و از آنجایی که tHcy در بیماران پیوند کلیه نسبت به جامعه نرمال بالاتر است و از طرفی

هموسیستین (tHcy) می‌تواند با کاهش شیوع آترواسکلروز همراه باشد. (۴،۳)

بیماریهای قلبی- عروقی (CVD) به عنوان یکی از مهمترین علل مرگ در بیماران گیرنده پیوند کلیه (RTRs) (۶،۵) و به عنوان اصلی‌ترین محدود کننده حیات مطرح هستند (۸،۷) و در گیرندگان پیوند کلیه مرگ و میر ناشی از CVD، ۵ برابر و شیوع بیماریهای غیر کشنده قلبی- عروقی، ۶ برابر جمعیت سالم است (۱۰،۹) و این بیماران ۱۶-۱۹ برابر افراد سالم در معرض ریسک افزایش ایسکمی میوکارد قرار دارند. (۸) افزایش شیوع بیماری قلبی- عروقی، در این بیماران ناشی از شیوع بیشتر ریسک فاکتورهای تثبیت کننده آترواسکلروز مانند سن بالاتر، فشارخون، دیابت، اختلالات لیپیدی، کاهش فعالیت فیزیکی و همچنین عوامل متابولیکی و همودینامیکی است (۱۲،۱۱،۹،۸)، از طرفی طبق گزارشهای Bostom و همکاران، ۸۳٪ افراد End stage renal disease (ESRD) هیپرهوموسیستینمیا ($tHcy > 12 \mu\text{mol/lit}$) می‌باشند. (۱۳) مکانیسم‌های هیپرهوموسیستینمیا در این بیماران شامل کاهش کلیرانس کلیوی و متابولیسم غیر طبیعی کلیوی هموسیستین یا کمبود کوفاکتورها و ویتامینهایی مثل فولات، B2، B6 و B12 می‌باشد که در متابولیسم tHcy نقش دارند. (۱۵،۱۴) مطالعات قبلی عنوان می‌کند که شیوع بیشتر آترواسکلروز با سطوح بالای tHcy در ارتباط است (۱۵-۱۷)، اما تمام مطالعات این یافته را در بیماران ESRD تأیید نمی‌کند. (۱۷،۱۴)

مطالعات قبلی نشان داده است که اندازه‌گیری IMT (ضخامت اینتیمای-مدیا) با سطح پلاسمایی tHcy در جمعیت نرمال در ارتباط است. (۱۹-۲۱) شیوع شدت ضایعات شریان کاروتید به عنوان ریسک فاکتور معتبری برای آترواسکلروز محسوب می‌شود. (۱۹،۲۰) اندازه‌گیری ضخامت دیواره کاروتید به عنوان روشی غیر تهاجمی برای بررسی وجود و پیشرفت آترواسکلروز در گروههای جمعیتی مطرح است (۱۸،۱۹،۲۲) و ارتباط معنی‌داری با وقوع حوادث عروق مغزی، قلبی و محیطی دارد (۲۲)، به گونه‌ای که افزایش $0/03 \text{ mm/year}$ ضخامت دیواره شریان کاروتید در بیماران بدون علامت، ریسک نسبی حوادث کشنده کرونری

ارزیابی متغیرها و تاریخچه بالینی . متغیرهای کیفی با استفاده از پرسشهای شفاهی، بررسی سوابق پزشکی افراد و پرونده کلینیکی آنان و متغیرهای کمی با انجام اندازه‌گیری‌های لازم جمع‌آوری می‌شد و اطلاعات مربوط به هر فرد در فرم‌های مربوطه وارد می‌گردید. کلیه افراد از نظر جنسیت، وزن، قد، سابقه وجود هیپرتانسیون، سابقه وجود هیپرلیپیدمی، دیابت و بیماریهای قلبی-عروقی مورد بررسی قرار گرفتند. هیپرتانسیون به مواردی که میانگین فشارخون حداقل در ۳ نوبت اندازه‌گیری متوالی بیشتر از $150/90$ mmHg باشد یا بیمار داروی ضد فشارخون مصرف نماید، اطلاق گردید. در صورت مصرف داروهای کاهنده چربی خون و مقادیر کلسترول کل بیش از $250-220$ mg/dl و تری گلیسرید بیش از 170 mg/dl، بیمار به عنوان هیپرلیپیدمی در نظر گرفته شد؛ افراد شناخته شده دیابتیک یا افرادی با سابقه مصرف انسولین یا داروهای کاهنده قند خون و یا با قند خون ناشتا بیش از 125 mg/dl نیز به عنوان دیابتیک شناخته شدند.

اندازه‌گیری پارامترهای سرولوژیک و بیوشیمیایی . در تمام افراد بعد از ۱۲ ساعت ناشتا بودن، نمونه خون از بیماران گرفته و در لوله‌های حاوی ماده ضدانعقادی جمع‌آوری می‌شد. نمونه‌ها بلافاصله در یخ نگهداری شد تا نیم ساعت بعد از نمونه‌گیری به مدت ۱۵ دقیقه با دور $2000 \times g$ سانتریفوژ گردد. سپس سرم از گلیولها جدا و جهت ارزیابی به آزمایشگاه مرجع ارسال می‌شد. در این مرحله، مقادیر پلاسمایی tHcy، ویتامینهای فولیک اسید و ب۱۲ (به عنوان کوفاکتور متابولیسم هموسیستئین)، نیتروژن اوره خون (BUN) و کراتینین سرم (Cr) برای کنترل وضعیت پایدار کلیه، قند خون و چربیهای خون (به عنوان ریسک فاکتورهای مؤثر در IMT و آترواسکلروز) اندازه‌گیری می‌گردید.

بررسی اولتراسونیک کاروتید . با استفاده از دستگاه اولتراسونوگرافی داپلر B_Mood با قدرت تفکیک بالا، مدل هیتاچی EUB525، ساخت ژاپن و با استفاده از پروب خطی اولتراسوند، با فرکانس $7/5$ MHz، ضخامت اینتیمای مدیای شریان کاروتید راست و چپ مورد بررسی قرار گرفت. ضخامت اینتیمای-مدیای شریان در دو دیواره دور و نزدیک در سه منطقه بولب (منطقه دو شاخه شدن شریان کاروتید)، 1 cm پایین‌تر از بولب

ارتباط افزایش tHcy با ضخامت اینتیمای-مدیای شریان کاروتید (IMT) در جمعیت نرمال به عنوان شاخص آترواسکلروز مشخص است، در مطالعه حاضر برای بررسی ارتباط بین tHcy و آترواسکلروز در بیماران پیوند کلیه، به ارزیابی غلظت پلاسمایی tHcy، غلظت پلاسمایی کوفاکتورهای ضروری متابولیسم tHcy (فولات و B12) و سایر متغیرهای مؤثر در آترواسکلروز در این بیماران پرداخته و از اندازه‌گیری ضخامت اینتیمای-مدیای شریان کاروتید (IMT) راست و چپ در ۱۲ منطقه به عنوان شاخص ارزیابی آترواسکلروز استفاده شد.

روش بررسی

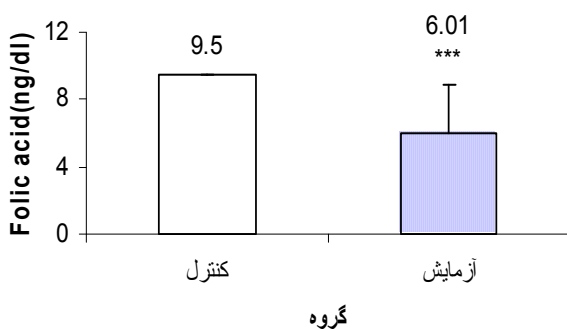
جمعیت مورد مطالعه . در این مطالعه که یک بررسی بالینی کنترل-تصادفی (Clinical Trial-Random Control (RCT) و دو سو کور است، ۶۰ بیمار پیوند کلیه (۲۶ زن و ۳۴ مرد) در محدوده سنی ۲۵-۶۰ سال با میانگین سنی $40/9 \pm 10$ سال، با یا بدون سابقه دیالیز به عنوان گروه آزمایش و ۲۵ نفر داوطلب از جمعیت سالم (۱۲ زن و ۱۳ مرد) با میانگین سنی $40/9 \pm 1$ به عنوان گروه کنترل مورد مطالعه قرار گرفتند. نمونه‌های گروه آزمایش از بیماران هیپرهموسیستئینمیک ($tHcy > 12 \mu\text{mol} / \text{lit}$) از جمعیت بیماران پیوند کلیه، به صورت RCCT و دو سو کور و با موافقت و کسب رضایت کتبی از بیماران، انتخاب شدند. بیمارانی که دارای یکی از شاخصها و معیارهای زیر بودند، از طرح خارج می‌شدند: ۱. بیمارانی با تاریخچه و سابقه ابتلای به سرطان، نارسای قلبی، بیماریهای ریوی یا تضعیف کننده مزمن در طی ۲ سال گذشته، ۲. حاملگی و شیردهی، ۳. وجود انفارکتوس میوکارد در طی ۳ ماه گذشته، ۴. انجام جراحی بای پس، آنوریسم آورتای شکمی، آرترکتومی و PTCA در طی ۶ ماه گذشته، ۵. مصرف سیگار و سابقه دیابت، ۶. کراتینین بیش از 3 mg/dl و نیتروژن اوره خون بیش از 50 mg/dl در بیماران پیوند کلیه.

از ۶۰ مورد منتخب در گروه آزمایش، یک مورد به علت استنوز شدید شریان کاروتید دو طرفه، دو مورد به علت پس‌زدگی پیوند و دو مورد به علت فوت در دو ماهه اول پس از پیوند از طرح خارج شدند.

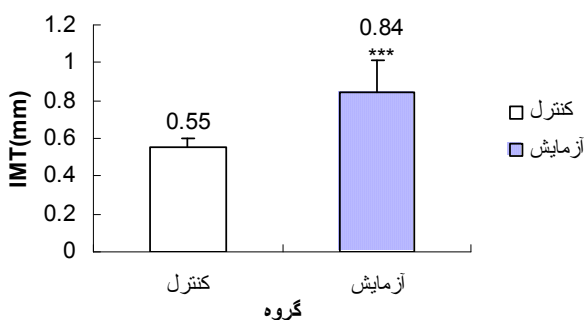
و اولتراسونوگرافیک در افراد مورد مطالعه به تفکیک گروه‌های مورد آزمایش در جدول ۱ قید شده است. همانطور که در شکل ۱ دیده می‌شود، سطح پلاسمایی هموسیستتین (tHcy) در گروه آزمایش به طور معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل (جمعیت نرمال)



شکل ۱. مقایسه غلظت پلاسمایی هموسیستتین (tHcy) در بیماران پیوندی نسبت به کنترل. مقادیر بر حسب Mean±SE می‌باشد (در گروه کنترل، n=55 و در گروه RTR، n=25؛ *** = p<0/0001).



شکل ۲. مقایسه غلظت پلاسمایی فولیک اسید در گروه‌های مختلف مقادیر بر حسب Mean±SE می‌باشد. (***) = p<0/0001.



شکل ۳. مقایسه ارتباط IMT در گروه پیوندی نسبت به کنترل مقادیر بر حسب Mean±SE می‌باشد (***) = p<0/0001.

بود گروه کنترل (جمعیت نرمال) بود (p<0/0001)؛ در شکل ۲ نشان داده شده است که میزان فولیک اسید به عنوان کوفاکتور ضروری در متابولیسم هموسیستتین در گروه آزمایش به طور

(کاروتید مشترک) و ۱cm بالاتر از بولب (کاروتید داخلی) اندازه‌گیری شد. پس از توضیح به بیماران در رابطه با روش انجام کار، در اتاق نیمه تاریک در وضعیت به پشت خوابیده، گردن تا حد امکان باز و دستها به سمت استخوان هیپ کشیده شده، IMT در ۱۲ منطقه اندازه‌گیری و ثبت شده، پرینت گرفته می‌شد. فشار خون افراد در وضعیت استراحت و نشسته ۵ دقیقه قبل و بعد از اندازه‌گیری IMT کنترل می‌شد.

آنالیز آماری. آنالیز آماری با استفاده از نرم افزار SPSS₁₃ انجام شده و مقادیر به صورت Mean±SE نمایش داده شده است. تفاوت بین گروهها در داده‌های بالینی برای نمونه‌های مستقل، با استفاده از t-Test و برای ارتباط بین متغیرها، با استفاده از ضریب همبستگی پیرسون محاسبه گردید و برای مقایسه IMT از رگرسیون چند طرفه استفاده گردید. P<0/05 از نظر آماری معنی‌دار فرض شد. جهت کمی کردن میزان IMT، حداکثر ضخامت در هر منطقه به عنوان Max ضخامت دیواره نزدیک و دور در هر دو سمت راست و چپ در نظر گرفته شد و متوسط IMT در هر منطقه، به عنوان میانگین دیواره نزدیک و دور در همان منطقه منظور شد. (۲۲)

$$MRIc = (RNlc + RFic) / 2 \quad MRBc = (RNBc + RFBc) / 2 \quad MRCc = (RNCc + RFCc) / 2$$

(MRC) متوسط کاروتید سمت راست = $(MRCc + MRBc + MRIc) / 3$

(MLC) متوسط کاروتید سمت چپ = $(MLCc + MLBc + MLic) / 3$

متوسط کاروتید سمت راست و چپ = $(MRC + MLC) / 2$

M = MEAN N = Near wall F = Far wall L = Left R = Right

Bc = Bifurcation Ic = Internal Carotid Cc = Common Carotid

ارتباط در مورد متغیرهای غیر وابسته، برای بررسی احتمال ارتباط برخی مانند سن، جنس، هیپرلیپیدمی و... با IMT از رگرسیون خطی و برای بررسی داده‌های توصیفی از One way ANOVA استفاده شد.

یافته‌ها

به‌طور کلی کلیه افراد جمعیت هدف، مورد پایشهای اولیه آزمایشگاهی (بیوشیمیایی)، دموگرافیک و سوابق پزشکی قرار گرفتند و سپس ضخامت دیواره اینتیمای-مدیای شریان کاروتید در تمام آنان (با بررسی اولتراسونوگرافیک) به عنوان اندازه‌گیری پایه مورد بررسی قرار گرفت. میانگین شاخصهای بیوشیمیایی، فشارخون

جدول ۱. مشخصات بالینی و بیوشیمیایی افراد مورد مطالعه به تفکیک گروهها در زمان پایه

مشخصات	ازمایش (n=۵۵)	کنترل (n=25)	p value
سن (y)	40/1±9/03	40/09±6/1	N.S
فشارخون سیستولیک (mmHg)	130/5±14/1	115/7±10/2	N.S
فشارخون دیاستولیک (mmHg)	75/9±81/1	70/8±79/5	N.S
هموسیستئین کل (μm/l)	18/4±4/6	9/02±0/7	<0.0001
فولیک اسید (ng/ml)	6/01±4/5	9/5±2/9	<0.0001
ویتامین B12 (pg/ml)	1535±1019/1	298/9±231/5	<0.0001
قند خون (mg/dl)	84/7±31/3	78/8±10/2	N.S
کلسترول کل (mg/dl)	150/7±37/6	141/3±34/1	N.S
تری گلیسرید (mg/dl)	126/9±42/4	133/4±77/8	N.S
LDL (mg/dl)	101/3±27	68/±22/8	<0.0001
HDL (mg/dl)	57/7±17/3	49/9±21/5	<0.005
متوسط IMT (mm)	0/84±0/17	0/55±0/05	<0/0001
اندکس توده بدن (Kg/m ²)	23/6±6/6	22/3±3/4	N.S

N.S: no significant

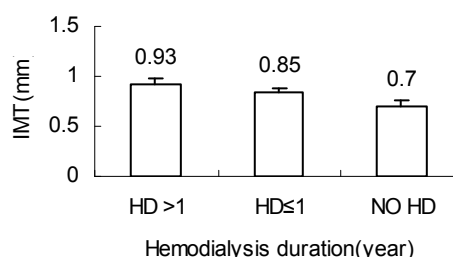
مشاهده شد که میان افزایش سن و IMT ارتباط معنی داری وجود دارد ($r = 0/38$ ، $p < 0/005$) و در افرادی که قبل از پیوند کلیه تحت دیالیز قرار گرفته اند به طور معنی داری بیشتر از افرادی است که بدون دیالیز پیوند شده اند ($p < 0/005$) (شکل ۴).

برای بررسی ارتباط میان سطح پلاسمایی هموسیستئین و IMT در بیماران پیوند کلیه ضریب پیرسون محاسبه شد که $r = 0/15$ و ($p < 0/355$) بود و در بررسی رگرسیون خطی متغیرهای سن، کلسترول و LDL همزمان با IMT، میان سن و افزایش ضخامت IMT در گروه پیوندی ارتباط معنی داری وجود داشت ($\beta = 0/592$ ، $p < 0/001$).

بحث

در مطالعه حاضر مشاهده شد که سطح tHcy ناشتا در بیماران پیوندی $4/6 \pm 18/4 \mu\text{mol/lit}$ است که نسبت به گروه کنترل ($9/2 \pm 0/7 \mu\text{mol/lit}$) و نسبت به مقادیر نرمال مطرح شده در مراجع ($11-12 \mu\text{mol/lit}$) به طور معنی دار ($p < 0/0001$) بیشتر است و این میزان تقریباً ۲ بار بیشتر از جمعیت نرمال است، این افزایش توسط مطالعات پیشین نیز تأیید شده است. (۹، ۱۰) برخی از علل عمده هیپرهموسیستئینمیا (hHcy) در بیماران کلیوی،

IMT & Hemodialysis duration



شکل ۴. مقایسه ارتباط IMT در گروه پیوندی با طول مدت دیالیز قبل از پیوند. مقادیر بر حسب $\text{Mean} \pm \text{SE}$ می باشد (در گروه بدون دیالیز (NO HD) $n = 17$ ، در گروه $\text{HD} > 1$ سال $n = 11$ و در گروه $\text{HD} < 1$ سال $n = 17$ می باشد، $p < 0/005$ (***)).

معنی داری کمتر از گروه کنترل بود ($p < 0/0001$). همچنین مشاهده شد که مقادیر بالاتر هموسیستئین با جنسیت مرد و طول مدت دیالیز قبل از پیوند ارتباط دارد، ولی این ارتباط از نظر آماری معنی دار نیست.

در IMT ۵۵ بیمار گروه آزمایش و تمام افراد گروه کنترل اندازه گیری شد و متوسط IMT به طور معنی داری در گروه آزمایش نسبت به گروه کنترل بیشتر بود ($p < 0/0001$) (شکل ۳). همچنین

کلیه به عنوان یک اندکس مهم و پیش‌آگهی بیماری ایسکمی عروق کرونر (MI) و مغز مطرح می‌باشد و مشخص شده است که افزایش ضخامت IMT در این بیماران با افزایش خطر MI همراه است. (۲۵،۲۰،۱۰) مطالعه حاضر نشان داد که IMT در گروه آزمایش بیشتر از گروه کنترل است (0.17 ± 0.084 mm در مقابل 0.05 ± 0.055 mm، $p < 0.0001$) که این یافته توسط مطالعات پیشین نیز تایید شده است. (۲۴،۱۰) در این مطالعه مشاهده شد که IMT در مردان بیشتر از زنان است و سن، طول مدت دیالیز، هیپرتانسیون و افزایش tHcy منجر به افزایش معنی‌داری در IMT می‌گردد.

فاکتورهای همراه با آترواسکلروز در گروه آزمایش در مطالعه حاضر شامل سن بالاتر، جنسیت مرد، طول مدت دیالیز می‌باشد و به وسیله آنالیز یک طرفه، مشاهده شد که غلظت پلاسمایی Hcy، به عنوان ریسک فاکتور غیر قراردادی، با آترواسکلروز در این بیماران ارتباط دارد. می‌توان اینگونه نتیجه گرفت که گرچه هیپرهوموسیستینمیا به عنوان ریسک فاکتور غیر معمول در آترواسکلروز این بیماران دخیل است، ولی به عنوان ریسک فاکتور مستقل مطرح نمی‌باشد.

نتیجه‌گیری. بیماران پیوند کلیه به علل متعددی از جمله سن، هیپرتانسیون، دیس لیپیدمی، مصرف داروهای کورتیکواستروئید و... مستعد تشدید آترواسکلروزند و این مطالعه نشان می‌دهد که هیپرهوموسیستینمیا، نه به عنوان یک عامل مستقل، که در کنار ریسک فاکتورهای دیگر، می‌تواند منجر به افزایش و تسریع روند آترواسکلروز در این بیماران گردد. میزان تأثیر هیپرهوموسیستینمیا بر ایجاد و تسریع روند آترواسکلروز در بیماران پیوندی را می‌توان با بررسی اثر داروهای کاهنده هموسیستین بر IMT شریان کاروتید مورد مطالعه قرار داد.

تقدیر و تشکر. با تشکر و قدردانی از دکتر کلانتر مسؤل آزمایشگاه تشخیص پزشکی قلپک و همکاران، مسؤل و همکاران بخش پیوند کلیه، دیالیز و رادیولوژی بیمارستان لبافی‌نژاد که در طول این تحقیق از همکاری با اینجانب دریغ نفرمودند.

References

1. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS. A

می‌تواند میزان پائینتر سطح پلاسمایی کوفاکتورهای متابولیسم هموسیستین و یا تأثیر داروهای مثل سیکلوسپورین (CSA) و ایمران و یا عوامل ناشناخته دیگر باشد. (۸، ۹، ۱۱، ۱۲) در مطالعه حاضر عامل مؤثر در هیپرهوموسیستینمیا در گروه آزمایش، مقادیر پلاسمایی کمتر از نرمال فولات می‌باشد. چرا که غلظت پلاسمایی ویتامین B_{۱۲} در این گروه نرمال و بیشتر از نرمال می‌باشد و این یافته توسط مطالعات پیشین نیز تایید شده است. (۱۱، ۱۲) در بررسی ما، ارتباط معنی‌داری میان سطح سرمی سیکلوسپورین و هموسیستین مشاهده نشد. بر خلاف مطالعه Arnadottir و همکاران (۲۳) که حاکی از تأثیر مستقل سیکلوسپورین بر غلظت پلاسمایی هموسیستین ناشتا در بیماران پیوندی تحت درمان با این دارو (نسبت به گروهی که این دارو را دریافت نمی‌کنند) بود، مطالعات بعدی نشان دادند که بعد از تطابق شاخصهای عملکرد کلیوی، سن و جنس، سطح سرمی سیکلوسپورین به عنوان شاخص مستقلی در افزایش غلظت پلاسمایی هموسیستین مطرح نمی‌باشد. (۱۳) در این مطالعه ارتباط معنی‌داری میان افزایش Hcy و سن و طول مدت دیالیز مشاهده نشد. آترواسکلروز به عنوان شاخص بیماریهای عروق قلبی، مغزی و محیطی مطرح است که عمدتاً توسط آزمایشات بالینی، اسکن تالیوم، تست استرس، اولتراسوند و اسکن اشعه الکترونی کامپیوتری (EBCT) قابل ارزیابی است؛ ولی محققین در جهت انجام یک روش غیر تهاجمی، کم هزینه و قابل دسترس برای کنترل آترواسکلروز از اندازه‌گیری ضخامت اینتیمای (IMT) شریان کاروتید، به وسیله اولتراسوند B_Mood استفاده می‌کنند که روشی استاندارد در جهت تشخیص آترواسکلروز در مراحل اولیه است (۱۸، ۲۰، ۲۱) و جهت ارزیابی پیشرفت یا پسرفت آترواسکلروز در این مطالعه نیز مورد استفاده قرار گرفت. افزایش IMT با آترواسکلروز در ارتباط است و از اندازه‌گیری ضخامت اینتیمای-مدیای شریان کاروتید می‌توان در ارزیابی و مانیتور آترواسکلروز در بیماران پیوندی به خوبی جمعیت سالم استفاده نمود.

در افرادی که تحت عمل پیوند کلیه قرار می‌گیرند، بدتر شدن ضایعات شریان کاروتید و افزایش IMT مشاهده شده است. (۱۰، ۲۴) با توجه به اینکه استعداد گسترش و افزایش آترواسکلروز بعد از پیوند کلیه در حضور هیپرتانسیون، افزایش هموسیستین خون و درمان با استروئیدها افزایش می‌یابد (۱۰)، IMT در پیوند

- quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA* 1995; 274: 1049-57.
2. Clarke R, Daly LE, Robinson K, Naughten E. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Eng J Med* 1991; 324: 1149-55.
 3. Verhoef P, Stampfer MJ, Buring JE. Homocysteine metabolism and risk of myocardial infarction. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 845-59.
 4. Jacques PF, Bostom AG, Williams RR. Relation between folate status and plasma homocysteine concentration. *Circulation* 1996; 93: 7-9.
 5. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: S112-9.
 6. Vriese AS, Verbeke F, Schrijvers BF, Lameire NH. Is folate a promising agent in the prevention and treatment of cardiovascular disease in patients with renal failure? *Kidney Int* 2002; 61:1199-209.
 7. Hircik DE, Lorber MI, Flencher MS. Implications of preserving long term renal function after renal transplantation: renal dysfunction and cardiovascular disease. <http://Medscape.Com> 2005.
 8. Woodside JV, Fogarti DG, Lightbode JH. Homocysteine and B group vitamins in renal transplant patient. *Acta. Biochemical* 1999; 282: 157-166.
 9. Bostom AG, Culeton BF. Hyperhomocysteinemia in chronic renal disease, *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 891-905.
 10. Zounga S, Kerr P. Arterial function after successful renal transplantation. *Dial. Transplant* 2004; 65: 1882.
 11. Bostom AG, Gohh RY., Tsai MY. Excess prevalence of fasting and postmethionine loading hyperhomocysteinemia in stable renal transplant recipients. *Atherosclero Thrombol Vasc Biol* 1997; 17: 1894-1900.
 12. Massy ZA, Chantefaux V. Hyperhomocysteinemia significant risk factor for cardiovascular disease in renal transplant recipient. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 1103-1108.
 13. Bostom AG. Homocysteine: important, modifiable risk factor for arteriosclerosis outcomes in renal transplant recipient. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 149-151.
 14. Bahatia R. Preventing hyperhomocysteinemia in patient undergoing hemodialysis. *Kidney Int* 2000; 58: 851-858.
 15. Bolander GC. Current State of homocysteine research. *Debate, Rondel. URL: <http://www.Rondellen.net>* 2003; 16.
 16. Booth GL, Wang EL. Screening and management of hyperhomocysteinemia for the prevention of coronary artery disease events, *C.M.A.J* 2000; 163: 21.
 17. Bostom AG, Shemin D. Hyperhomocysteinemia and traditional cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 1995; 114: 93-103.
 18. O'Leary PH, Polark JF, Korn RA. Thickening of carotid wall: A marker for atherosclerosis in the elderly. *Stroke* 1996; 2: 224-231.
 19. Hisash A, Yuittirai Y, Yoshishia F. Plasma

homocysteine levels and atherosclerosis in Japan. Stroke 2002; 33: 2177-2181.

20. Malinow MR, Neito FJ. Carotid artery intima-media wall thickening and plasma homocysteine in asymptomatic in adult. Circulation 1993; 87: 1107-1113.

21. Selhub J, Jacques FJ. Association between plasma homocysteine concentration and extracranial carotid artery stenosis, NEJM 1995; 332: 286-291.

22. O'Leary PH, Polak JF, Kornblum R. Carotid IMT as a risk factor for MI & stroke in older adult. NEJM

1999; 340: 14-23.

23. Arnadottir M, Hultberg B. Hyperhomocysteinemia in CsA treated renal transplant recipients. Transplantation 1996; 61: 509-516.

24. Fiorina D, Roca E, Venturini M. Effect of kidney pancreas transplantation on atherosclerosis risk factor and endothelial function in patient with uremia and type I diabetes. Diabetes 2001; 50: 496-508.

25. Naoyasu M, Yasunori S. Carotid artery lesion and atherosclerotic risk factor in Japanese hemodialysis patients. Atherosclerosis 2003; 169: 183-192.