

بررسی ارتباط نوع دیالیز با سطح هموسیستئین پلاسما در بیماران مبتلا به نارسایی پیشرفته کلیه

دکتر افسون فضلی نژاد (استادیار)*، دکتر عطاءالله بهروزآقدم (استاد)**، دکتر سمانه محمدی خمک (دستیار)***.

دکتر مهرداد سیلانیان (دستیار)*، دکتر امیر یاموسی (دانشجوی فوق لیسانس)****.

* گروه کاردیولوژی، دانشکده علوم پزشکی مشهد، بیمارستان قائم (عج)

** گروه نفرولوژی، دانشکده علوم پزشکی مشهد، بیمارستان قائم (عج)

*** تخصصی داخلی، دانشکده علوم پزشکی مشهد، بیمارستان قائم (عج)

**** آمار، دانشگاه فردوسی مشهد

چکیده

مقدمه: بیماری‌های قلبی عروقی علت اصلی مرگ و میر بیماران مبتلا به End Stage Renal Disease (ESRD) است. سطح هموسیستئین پلاسما به دلایل مختلف در این بیماران بالاتر از حد نرمال می‌باشد. از طرفی مطالعات مقطعی و گذشته نگر نشان داده‌اند که ارتباط مثبتی بین هیپرهموسیستئینی خفیف تا متوسط و بروز اترواسکلروز وجود دارد. احتمالاً هیپرهموسیستئینی در کنار دیگر عوامل خطر باعث افزایش شیوع حوادث کرونری در بیماران مبتلا به ESRD می‌شود. با وجود اهمیت این مسأله، تا کنون تأثیر نوع دیالیز بر سطح پلاسمایی هموسیستئین به خوبی بررسی نشده است.

مواد و روشها: در این تحقیق که به روش تحلیلی مقطعی انجام شده ۱۲۰ بیمار مبتلا به ESRD مورد مطالعه قرار گرفتند. از بین این بیماران دو گروه ۲۲ نفره که از نظر سن، جنس و کفایت دیالیز (KT/v)، همگن شده بودند، بصورت تصادفی انتخاب شدند. یک گروه تحت درمان دیالیز صفاقی و گروه دیگر تحت درمان همودیالیز بودند. پس از اندازه گیری هموسیستئین پلاسمای بیماران، تأثیر نوع دیالیز بر سطح پلاسمایی هموسیستئین مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: متوسط سطح خونی هموسیستئین در کل بیماران $1672 \pm 7/8$ میکرو مول در لیتر و در گروه بیماران تحت درمان همودیالیز 1795 ± 10 میکرو مول در لیتر و در گروه بیماران تحت درمان دیالیز صفاقی $1372 \pm 3/5$ میکرو مول در لیتر بود. میانگین اختلاف هموسیستئین بین زوجها برابر $11/34 \pm 4/37$ میکرو مول در لیتر بود ($P = 0/064$). ارتباطی بین سطح کراتینین سرم و طول مدت انجام دیالیز با سطح هموسیستئین پلاسما وجود نداشت.

نتیجه گیری و توصیه‌ها: تفاوت در نوع دیالیز باعث اختلاف قابل توجهی در سطح پلاسمایی هموسیستئین در بیماران مبتلا به ESRD نمی‌شود. با این وجود، متوسط هموسیستئین پلاسما در گروه تحت درمان با همودیالیز بالاتر از گروه تحت درمان با دیالیز صفاقی است.

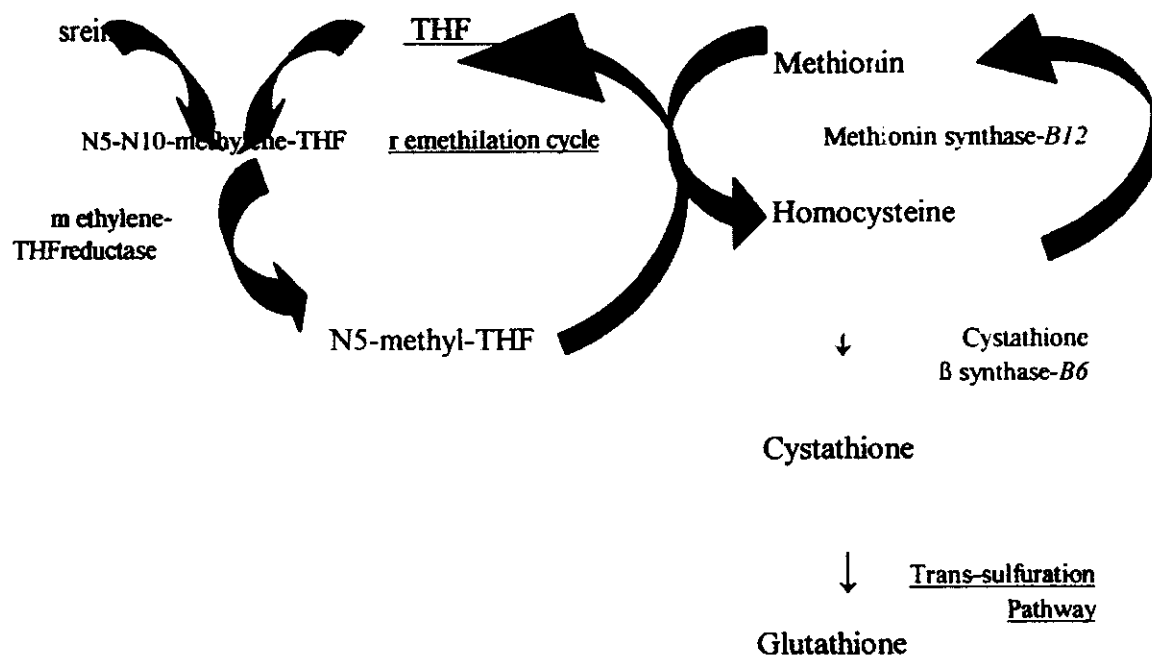
مقدمه

سیستاتین توسط سیستاتین بتا سنتتاز است که وابسته به ویتامین B6 می‌باشد و متابولیت حاصله، از کلیه دفع می‌شود (۱۶،۱۷) (شکل ۱). هموسیستین پلاسما بطور عمده به شکل اکسیده (مثلاً هموسیستین و Cystein-Hcy-disulfide) متصل به پروتئینهای پلاسمایی است. مقادیر زیادی از هموسیستین احیا شده و Hcy-s-) disulfide homocystein و s-Hcy) نیز در خون موجود می‌باشد (۱۷).

علت‌های عمده شناخته شده هیپرهموسیستینمی عبارتند از: نقص ژنتیک آنزیم‌های دخیل در متابولیسم هموسیستین، نارسایی مزمن کلیه، عوامل تغذیه‌ای مثل کمبود ویتامین B6 و B12 دریافتی، مصرف داروهای مانع متوتروکسات، شرایط متابولیک و سیستمیک و علل کریپتوژنیک (۱۸،۱۹). با وجودی که سطح هموسیستین در غالب بیماران مبتلا به ESRD بالا است، اما نه پاتوفیزیولوژی آن و نه اهمیت درمان هیپرهموسیستینمی در این گروه از بیماران دقیقاً مشخص نشده است (۱۴،۱۹،۲۰،۲۱،۲۲).

بیماری‌های قلبی عروقی علت اصلی مرگ و میر در بیماران مبتلا به ESRD (End stage renal disease) است. در سالهای اخیر افزایش سطح هموسیستین خون به عنوان یک عامل خطر مستقل بروز اترواسکلروز دانسته شده است (۱،۲،۳). این موضوع در مبتلایان به ESRD نیز صادق است. علاوه بر این مطالعات نشان می‌دهد که هیپرهموسیستینمی بیش از دیگر فاکتورهای خطر شناخته شده اترواسکلروز، در بیماران مبتلا به ESRD تحت درمان با دیالیز رخ می‌دهد (۴،۵،۶،۷،۸،۹،۱۰،۱۱،۱۲،۱۳،۱۴،۱۵).

بطور خلاصه هموسیستین اسید آمینه سولفوری می‌باشد که در جریان ترانس متیلاسیون متیونین حاصل می‌شود. هموسیستین حاصله می‌تواند در مسیر بازیافت و رمتیلاسیون، مجدد به متیونین تبدیل شود. این مسیر نیازمند به اسید فولیک و کوبالامین است. سرنوشت دیگر هموسیستین، تبدیل آن به



شکل ۱- متابولیسم هموسیستین (THF= tetrahydrofolate)

زمان مصرف شده برای دیالیز و V معادل حجم توزیع اوره میباشد. کفایت دیالیز وقتی مناسب تلقی می‌شد که KT/V در بیماران دیالیز صفاقی بیشتر یا مساوی $2 (\geq)$ (در بیماران همودیالیز در هر نوبت دیالیز بیشتر یا مساوی $1/2 (\geq)$) می‌بود. در ضمن آخرین KT/V سنجیده شده بیماران، قبل از بررسی سطح هموسیستئین خون مد نظر قرار می‌گرفت.

بررسی سطح هموسیستئین خون:

میزان 2 سی‌سی از خون هر بیمار با مقادیر لازم از EDTA (Ethylenediaminetetraacetic acid) در لوله پلی اتیلن مخلوط و بلافاصله جهت بررسی سطح هموسیستئین به آزمایشگاه ارسال می‌شد. سطح هموسیستئین کلی پلاسما به روش Enzyme Immunoassay بررسی می‌شد. در این روش هموسیستئین متصل شده به پروتئین، به هموسیستئین آزاد احیا می‌گردد. مقادیر $5-10$ میکرومول در لیتر برای زنان و مردان بالغ نرمال تلقی می‌شود. در ضمن لازم بود قبل از بررسی سطح هموسیستئین پلاسما، بیماران به مدت 24 ساعت رژیم فاقد پروتئین داشته باشند و به مدت 12 ساعت ناشتا باشند. در گروه همودیالیز باید حداقل 48 ساعت از آخرین نوبت دیالیز آنها می‌گذشت.

روش آماری

بیماران از زمان اندازه گیری هموسیستئین مورد بررسی قرار می‌گرفتند. دو گروه 22 نفره از بیماران مبتلا به ESRD مورد پژوهش بطور تصادفی از بین دسته‌های همگن شده بر اساس سن، جنس و KT/V انتخاب شدند. یک گروه از بیماران تحت درمان با دیالیز صفاقی و گروه دیگر تحت درمان با همودیالیز بودند. آمارهای توصیفی برای اطلاعات پیوسته به صورت میانگین $SD \pm (Mean \pm SD)$ و برای اطلاعات دسته بندی شده بصورت درصدی بیان شدند. با کمک نرم افزار SAS آزمون T برای نمونه‌های زوج شده انجام شد (T test for sample) و میانگین هموسیستئین در دو گروه تحت درمان با دیالیز صفاقی و همودیالیز محاسبه گردید. برای بررسی اثر دیالیز بر میزان هموسیستئین خون، از روش مقایسه زوجی (paired comparison) استفاده شد.

با توجه به نقش احتمالی هیپر هموسیستئینمی در افزایش بروز حوادث قلبی عروقی در بیماران مبتلا به ESRD، تاکنون مطالعات محدودی درباره تاثیر نوع دیالیز بر سطح هموسیستئین پلاسما این گروه از بیماران صورت گرفته است (۲۳). در این مطالعه این هدف دنبال می‌شود.

مواد و روش‌ها

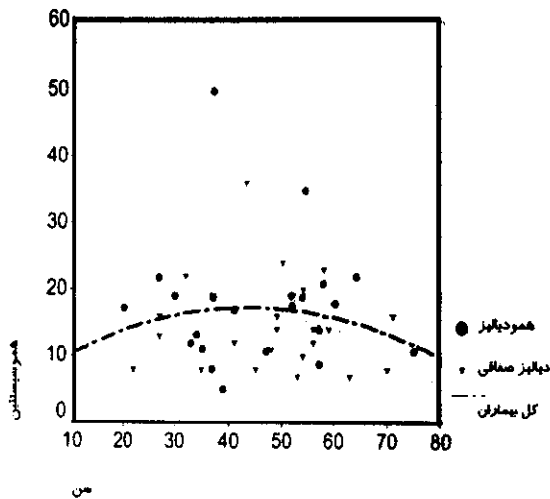
بیماران تحت مطالعه:

این بررسی به روش تحلیلی-مقطعی صورت گرفت و در آن تعداد 120 بیمار مبتلا به ESRD تحت مطالعه قرار گرفتند. این بیماران طی مدت 15 ماه بطور مداوم در دو مرکز دیالیز بیمارستان‌های قائم و موسی بن جعفر تحت درمان جایگزینی (اعم از دیالیز صفاقی یا همودیالیز) بودند. تمام بیماران فوق روزانه حداکثر 10 میکرو گرم ویتامین B_{12} و 10 میلی گرم ویتامین B_6 و 1 میلی گرم فولات دریافت می‌کردند. شایان یادآوری است که بیمارانی که به دلایل غیر از ESRD و یا بطور موقت دیالیز می‌شدند، کسانی که به بیماری مضعف شدید مبتلا بودند و بیمارانی که ترکیبات ویتامین B و یا فولات را بیش از مقادیر فوق دریافت می‌کردند، مورد پژوهش قرار نگرفتند. علاوه بر این در طول این تحقیق بیمارانی که به بیماری مضعف شدید مبتلا شدند، فوت کردند، تحت پیوند کلیه قرار گرفتند و یا جهت انجام دیالیز مداوم همکاری لازم را نداشتند نیز از مطالعه حذف شدند. بعد از ملاحظات فوق تعداد 30 بیمار دیالیز صفاقی و 44 بیمار همودیالیز برای پژوهش باقی ماندند. پس از همگن سازی بیماران از نظر سن (با حداکثر اختلاف 5 سال)، جنس و کفایت دیالیز، دو گروه 22 نفره از بیماران تحت درمان با دیالیز صفاقی و همودیالیز تشکیل شد و سطح هموسیستئین در آنها مورد مقایسه قرار گرفت.

ابزار پاراکلینیک:

کفایت دیالیز: معیار تعیین کفایت دیالیز در این پژوهش KT/V بود که در آن K اندکس میزان کلیرانس اوره، T بیانگر

یافته‌ها



شکل شماره ۲- منحنی رگرسیون هموسیستین- سن در گروه‌های همودیالیز و دیالیز صفاقی

بنابراین با اطمینان ۹۵٪، نمی‌توان بیان کرد که نوع دیالیز بر میزان هموسیستین مؤثر باشد. در ضمن ۴۴٪ (۲۰ نفر) از بیماران هیپر هموسیستینمی داشتند که بیشتر از شیوع آن در جمعیت نرمال و بیماران مبتلا به اترواسکلروز می‌باشد (۲۰٪). ضمناً ارتباط معنی‌داری بین سطح هموسیستین پلاسما با کراتینین سرم و مدت سابقه درمان با دیالیز و KT/V وجود نداشت. سطح هموسیستین پلاسما در کل بیماران با KT/V ایسده ال $15/3 \pm 8/5 \mu\text{mol/l}$ و در کل بیماران با KT/V نامناسب $15/7 \pm 7 \mu\text{mol/l}$ بود. ($P=0/73$) سطح آلبومین سرم نیز بین دو گروه بیماران مذکور اختلاف معنی‌داری نداشت ولی در گروه تحت درمان با همودیالیز مختصری بالاتر بود.

بحث

افزایش سطح پلاسمایی هموسیستین در بیماران مبتلا به ESRD مکرراً مورد توجه قرار گرفته است اما علت آن همچنان ناشناخته باقی مانده است. شناخت عوامل مؤثر بر سطح این اسید آمینه در بیماران مذکور می‌تواند راهکارهای جدیدی را جهت کنترل آن در حد قابل قبول پلاسمایی، در اختیار ما قرار دهد.

در این تحقیق همانند بررسیهای قبل، متوسط سطح هموسیستین پلاسما در بیماران مبتلا به ESRD بالاتر از حد

از ۱۲۰ بیمار مبتلا به ESRD مورد مطالعه به ترتیب ۴۰/۸٪ مبتلا به هیپرلیپیدمی، ۵/۷٪ دارای سابقه مصرف سیگار، ۱۷/۶٪ مبتلا به دیابت قندی و ۸۵/۸٪ مبتلا به پرفشاری بودند. در این بررسی، ارتباط معنی‌دار بین هموسیستین پلاسما با سایر فاکتورهای خطر بروز اترواسکلروز شامل دیابت قندی ($P=0/15$)، هیپرلیپیدمی ($P=0/15$)، پرفشاری ($P=0/68$) و مصرف سیگار ($P=0/22$) وجود نداشت. ۵۳ بیمار به علل مختلف از جمله فوت، پیوند کلیه، عدم انجام دیالیز مستمر و یا ابتلا به بیماری مضعف شدید، از طرح خارج شدند و در نتیجه ۷۷ بیمار در بخش نهایی پژوهش مورد بررسی قرار گرفتند. این تعداد به صورت تصادفی ۴۴ بیمار در دو گروه تحت درمان با دیالیز صفاقی یا همودیالیز همگن شدند. متوسط سنی این بیماران ۶۷/۹ سال بود (با پراکندگی سنی بین ۲۰ تا ۷۵ سال و طیف ۵۵ سال). از این ۴۴ بیمار ۲۰ نفر مرد (۴۵/۵٪) و ۲۴ نفر زن (۵۵/۵٪) بودند. متوسط سطح پلاسمایی هموسیستین در کل بیماران $16/2 \mu\text{mol/l}$ با $SD=\pm 7/8$ و در گروه تحت درمان با همودیالیز $17/95 \mu\text{mol/l}$ با $SD=\pm 10/0$ و در گروه تحت درمان با دیالیز صفاقی $13/2 \mu\text{mol/l}$ با $SD=\pm 5/3$ بدست آمد (جدول ۱). میانگین اختلاف هموسیستین بین زوجها برابر $4/73 \mu\text{mol/l}$ با $SD=\pm 11/34$ ($P=0/064$) بود.

جدول شماره ۱- مشخصات دموگرافیک بیماران و متوسط سطح

هموسیستین پلاسما

HD	PD	Dialysis type
۲۵/۵±۱۳/۸	۴۸/۲±۱۳/۳	Mean age (yr)
M=۱۰	M=۱۰	Sex
F=۱۲	F=۱۲	
۷/۴۵/۴ (KT/V ≥۱/۲)	۷/۴۵/۴ (KT/V ≥)	Dialysis adequacy
۱۸/۰±۱۰/۰	۱۳/۲±۵/۳	Mean hey (μmol/l)*

GFR است (۱۵،۴۷،۴۸،۴۹،۵۰) اما احتمالاً این اثر در بیماران مبتلا به ESRD خنثی می‌شود شاید به این دلیل که این بیماران در هر سنی که باشند افت شدید در میزان GFR دارند (۱۴). در بررسی ما نیز ارتباط قابل توجهی بین سن و سطح هموسیستین پلاسما در بیماران وجود نداشت ولی باز هم برای خنثی کردن اثر احتمالی سن بر روی نتایج بدست آمده، بیماران در دو گروه تحت درمان با دیالیز صفاقی و همودیالیز از نظر سنی همگن شدند. علاوه بر این مشخص شده که متوسط سطح هموسیستین پلاسما در آقایان مختصری بیشتر از خانمها می‌باشد (۱۵،۵۰) و هماهنگ کردن بیماران از نظر جنس نیز ضروری بنظر می‌رسید هرچند ما به ارتباط معنی داری بین جنس و سطح پلاسمایی این اسید آمینه دست نیا فتم.

بیشتر تحقیقات بر رابطه معکوس KT/V و سطح هموسیستین پلاسما در بیماران تحت درمان با همودیالیز تاکید دارند (۵۱). بدین معنی که کفایت بهتر دیالیز (KT/V بالاتر) با سطح پایین تر هموسیستین همراه است، حال آنکه این بررسی، همچون بعضی مطالعات دیگر (۴۵) این ارتباط را به اثبات نرساند. شاید این امر ناشی از تفاوت دامنه آماری در تحقیق باشد و این امکان وجود دارد که با گسترده تر کردن دامنه تحقیق، وجود این ارتباط اثبات شود. مطالعات انجام شده بر روی اثر KT/V بر سطح هموسیستین پلاسما در بیماران تحت درمان با دیالیز صفاقی محدودتر است اما طبق پاره‌ای از این مطالعات میزان KT/V رابطه معکوس قابل توجهی با سطح این اسید آمینه داشته است (۵۲). چنین ارتباطی در این بررسی ثابت نشد که علت آنرا احتمالاً همان دامنه آماری متفاوت از پژوهشهای قبلی می‌دانیم. بهر حال برای رفع تأثیر احتمالی KT/V بر نتایج، دو گروه از این نظر هم همگن شده بودند.

بر اساس نتایج حاصل از این تحقیق، با وجودی که متوسط سطح هموسیستین پلاسما در گروه تحت درمان با همودیالیز بالاتر از گروه تحت درمان با دیالیز صفاقی بود، اما تفاوت آماری قابل توجهی بین دو گروه فوق وجود نداشت ($P=0/064$). هرچند اختلاف بدست آمده از نظر آماری معنی دار نمی‌باشد، اما ممکن است به علت تفاوت دفع پروتئین و ویتامینها در دو گروه فوق باشد. در بعضی مطالعات

نرمال بود. هیپرهموسیستینمی در ۴۴٪ بیماران مشهود بود. البته شیوع هیپرهموسیستینمی در بیماران ما بیشتر از جمعیت نرمال جامعه است ولی در مقایسه با مطالعات انجام شده بر روی بیماران مشابه، کمتر می‌باشد. با توجه به اینکه بررسی هموسیستین پلاسما برای اولین بار در این مرکز انجام شده است اولین احتمال این است که شاید این اختلاف ناشی از خطای روش اندازه گیری آزمایشگاهی باشد اما با توجه به راهنمای کیت‌های آزمایشگاهی و چند نوبت مرور مراحل انجام آزمایش، این شک برای ما برطرف شد. احتمال دیگر اختلافهای نژادی یا ژنتیکی یا تغذیه‌ای بین بیماران ما و سایر بیماران می‌باشد که پاسخگوی این احتمال نتایج مطالعه مورد شاهدهی INTER - HEART است (interheart@ccc.mcmaster.ca). این مطالعه از سال ۲۰۰۰ میلادی بصورت چند مرکزی زیر نظر سازمان جهانی بهداشت و شبکه بین المللی اپیدمی شناسی بالینی و فدراسیون جهانی بهداشت در حال انجام است و فاکتورهای خطر بروز انفارکتوس حاد قلبی، از جمله هموسیستین را در نژادهای مختلف ارزیابی می‌کند. کشور ما نیز یکی از مراکز مورد بررسی می‌باشد. نتایج این بررسی مشخص خواهد کرد که آیا تفاوت نژادی، تغذیه‌ای یا ژنتیکی مردم ما با سایر نقاط جهان تأثیری بر هموسیستین پلاسما دارد یا خیر؟

بالا بودن سطح هموسیستین پلاسما در بیماران مبتلا به ESRD دور از انتظار نیست چرا که در حالت طبیعی ۷۰٪ هموسیستین در کلیه‌ها متابولیزه می‌شود. از طرفی، در ESRD بدلیل تجمع سموم اورمیک، متابولیسم طبیعی هموسیستین مختل می‌شود. این عامل منجر به افزایش سطح این اسید آمینه و نیز ایجاد اشکال مضر آن می‌شود (۳۰، ۳۱، ۳۸، ۳۹، ۴۰، ۴۱، ۴۲، ۴۳، ۴۴، ۴۵، ۴۶، ۴۷، ۴۸، ۴۹، ۵۰، ۵۱، ۵۲). از طرف دیگر، مقادیر جزئی از هموسیستین پلاسما باید از طریق کلیه‌ها دفع شود. چون در ESRD این اندک هم بدلیل کاهش فیلتراسیون گلومرولی دچار اشکال می‌شود، سطح پلاسمایی این اسید آمینه در این بیماران بیش از پیش بالا می‌رود (۳۱، ۳۸، ۴۰، ۴۱، ۴۲، ۴۳، ۴۴، ۴۵، ۴۶، ۴۷، ۴۸، ۴۹، ۵۰، ۵۱، ۵۲).

بر اساس پاره‌ای از مطالعات، با افزایش سن، سطح هموسیستین پلاسما بالاتر می‌رود که احتمالاً به دلیل کاهش

تقریباً بطور دائم دیالیز می‌شوند و احتمالاً سطح این اسید آمینه در خون آنها نوسان کمتری دارد. بنابراین شاید تغییرات دوره‌ای سطح پلاسمایی هموسیستین در بیماران تحت درمان با همودیالیز (۶۲،۶۱،۵۲،۴۴) در مقایسه با سطح پایدارتر آن در بیماران تحت درمان با دیالیز صفاقی، باعث بوجود آمدن چنین تفاوت آماری در سطح پلاسمایی این اسید آمینه در این دو گروه از بیماران شود.

نتیجه‌گیری کلی

این پژوهش تفاوت قابل توجهی را بین سطوح هموسیستین خون در دو گروه ۲۲ نفره همگن شده از بیماران تحت درمان با دیالیز صفاقی و همودیالیز نشان نداد (P=۰/۰۶۴). شاید این تفاوت جزئی در سطح پلاسمایی هموسیستین در این دو گروه، مربوط به دفع بیشتر ترکیبات ویتامینه در بیماران تحت درمان با همودیالیز یا دفع بیشتر پروتئین در بیماران تحت درمان با دیالیز صفاقی باشد که نیازمند به بررسی بیشتر است. ضمناً نوسانات احتمالی سطح هموسیستین پلازما در بیماران همودیالیزی در مقایسه با بیماران دیالیز صفاقی را هم باید مد نظر قرار داد. بنابراین احتمالاً هیچیک از دو روش معمول دیالیز ارجحیتی بر دیگری از جهت کاهش قابل توجه سطح پلاسمایی هموسیستین (این عامل خطر مستقل قلبی) ندارد. بررسی‌های آینده‌نگر در این خصوص می‌تواند این ادعا را بهتر ارزیابی کند. همچنین در بررسی انجام شده ارتباطی بین سطح کراتینین سرم و طول مدت دیالیز با سطح هموسیستین پلازما وجود نداشت و نیز ارتباط معنی داری بین سطح هموسیستین پلازما با سایر فاکتورهای خطر بروز آترواسکلروز هم بدست نیامد.

تقدیر و تشکر

در پایان از زحمات بی دریغ همکارانمان در بخش دیالیز بیمارستانهای قائم (عج) و موسی ابن جعفر سپاسگزاریم.

ذکر شده است که دفع پروتئین در بیماران تحت درمان با دیالیز صفاقی نسبت به بیماران تحت درمان با همودیالیز بیشتر می‌باشد (۵۳،۵۴). با مد نظر قرار دادن این حقیقت که در اندازه گیری سطح پلاسمایی هموسیستین، سطح پروتئین پلازما یک فاکتور مؤثر مثبت (positive interfering factor) می‌باشد و ۷۰-۸۰٪ هموسیستین پلازما به صورت متصل به پروتئین (که عمدتاً آلبومین می‌باشد) حمل می‌شود (۴۷،۵۲،۵۵،۵۶)، بنابراین بالاتر بودن سطح هموسیستین در گروه تحت درمان با همودیالیز می‌تواند ناشی از بالاتر بودن مختصر آلبومین در این گروه باشد. علاوه بر این، بر اساس متون موجود دفع ترکیبات ویتامینه در گروه همودیالیز بسیار قابل توجه می‌باشد و رابطه معکوس بین میزان مصرف ویتامین‌های B6 و B12 و فولات و بین سطح خونی آنها با سطح هموسیستین پلازما وجود دارد (۱۳،۱۸،۵۷،۵۸). بنابراین شاید دفع قابل توجه این ترکیبات در بیماران تحت درمان با همودیالیز باعث بالاتر بودن سطح هموسیستین در این گروه از بیماران نسبت به بیماران تحت درمان با دیالیز صفاقی می‌شود. هر چند که کلیه بیماران مقادیر نسبتاً برابر ترکیبات ویتامینه B و فولات دریافت می‌کردند، اما برای اثبات این احتمال لازم بود سطح خونی این ویتامین‌ها در دو گروه مورد بررسی قرار می‌گرفت که با توجه به امکانات ما امکان آن وجود نداشت.

یک فرضیه دیگر این است که اختلاف سطح پلاسمایی هموسیستین در دو گروه فوق ممکن است مربوط به تفاوت زمانی بین آخرین نوبت دیالیز و زمان نمونه‌گیری خون بیماران باشد. همانطور که قبلاً ذکر شد، فاصله زمانی بین نمونه‌گیری خون و آخرین نوبت دیالیز در بیماران تحت درمان با همودیالیز در حدود ۷۲-۴۸ ساعت بود. بر طبق مطالعات سطح هموسیستین پلازما حداقل تا چندساعت پس از اتمام همودیالیز در حد پایینی ثابت می‌ماند و سپس شروع به افزایش می‌کند (۵۲،۵۹،۶۰). اما بیماران تحت درمان با دیالیز صفاقی

منابع

1. MC Cully KS. Vascular pathology of homocysteinemia. Implications for pathogenesis of atherosclerosis, *Am J Pathol*, 1969; 56:111-128.
2. Clarc R, Daly L, Robinson K. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease, *NEJM*, 1991; 324:1149-1155.
3. Stampfer MJ. A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians, *JAMA*, 1992; 268:877-881.
4. Wildon DEL, Gupta VJ. Sulphur-Containing amino acids in chronic renal failure with particular reference to cysteine-homocysteine mixed disulfide, *Eur J Clin Invest*, 1979; 9: 301-307.
5. Flugel-link RM, Janes MR, Kopple JD. Red Cell and plasma amino acid concentrations in renal failure, *J Parenter Sci Technol*, 1983; 7: 450-456.
6. Brosnan JT. The 1986 Borden Award Lecture. The role of the Kidney in amino acid metabolism and nutrition, *Can J Physiol Pharmacol*, 1987; 65: 2355-2362.
7. Chauvean P, et al. Hyperhomocysteinemia, a risk factor for atherosclerosis in chronic uremic patients, *Kidney Int*, 1993; 43: [Suppl 41]: 572-577.
8. Laidlaw SA, et al. Pattern of fasting plasma amino acid levels in chronic renal insufficiency: results from the feasibility phase of the modification of diet in renal disease study, *Am J Kid Dis*, 1994; 23.
9. For Tin L, Genest J. Measurement of homocysteine in the prediction of atherosclerosis, *Clin Biochem*, 1995; 28(2): 155-162.
10. Fermo I, et al. Prevalence of moderate hyper homocysteinemia in patients with early-onset venous and arterial occlusive disease, *Ann Intern Med*, 1995; 123: 747-753.
11. Glueck CJ, et al. Evidence that homocysteine is an independent risk factor for atherosclerosis in hyper lipidemic patients, *Am J Cardiol*, 1995; 75: 132-136.
12. Bonshay CJ, et al. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease, *JAMA*, 1995; 274: 1049-1057.
13. Rabinson K, et al. Hyperhomocysteinemia confers an independent increased risk of atherosclerosis in end stage renal disease and is closely linked to plasma folate and pyridoxine concentrations, *Circulation*, 1996; 94: 2743-2748.
14. Boston AG, Lathrop L. Hyperhomocysteinemia in end stage renal disease: prevalence, etiology and potential relationship to arteriosclerotic outcomes, *Kidney Int*, 1997; 52: 10-20.
15. Nehler MR, Taylor LM, Porter JM. Homocysteine as a risk factor for atherosclerosis: A review, *Cardiovascular Pathol*, 1997; 6: 1-9.
16. Linder A, et al. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis, *NEJM*, 1974; 290: 697-709.
17. Guldner CV, Stan F, Stehouwer C. Homocysteine metabolism in renal failure, *Kidney Int*, 2001; 59 [suppl 78]: s234-s237.
18. Perna FA, et al. Homocysteine, a new cardiovascular risk factor is also a powerful uremic toxin, *J Nephrol*, 1999; 12: 230-240.
19. William F, et al. Dialysis transplantation: hemodialysis adequacy, first edition, USA, W. B. Saunders Co. 2000.
20. Kang SS, Wong Pwk, Malinow MR. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for occlusive vascular disease, *Ann Rev Nutr*, 1992; 12: 279-298.
21. Boston AG, et al. Hyperhomocysteinemia, Hyperfibrinogenemia and LP (a) excess in maintenance dialysis patients: a matched case-control study, *Atherosclerosis*, 1996; 125: 91-101.
22. Goldener CV, et al. No change in impaired endothelial function after long-term folic acid therapy of Hyperhomocysteinemia in hemodialysis

patients, *Nephrol Dial Transplant*, 1998; 13 (1): 106-112.

23. Boston AG, et al. Folate status is the major determinant of fasting total plasma homocysteine levels in maintenance dialysis patients, *Atherosclerosis*, 1996; 123: 193-202.

24. Zappia V, Zydek-Cwick CR, Schlenk F. The specificity of S-adenosyl methionine derivatives in methyl transfer reactions, *J Biol Chem*, 1969; 244: 4499- 4505.

25. Cantoni GL, Richards HH, Chiang Pk. Inhibitors of S – adenosyl homocysteine hydrolase and their role in regulation of biological methylation in: Vsdine E, Borchard RT, Creveling CR, eds. *Transmethylation*. North Holland, Amsterdam: Elsevier, 1979; 155-164.

26. Cantoni GA, Chiang PK. The role of S-adenosyl homocysteine and S-adenosyl homocysteine hydrolase in the control of biologic methylation in: Cavallini D, Caul GE, eds. *Natural sulfur compounds: Novel Biochemical and Structural Aspects*. New York: Plenum Press, 1980; 64-89.

27. Barber GR, Clark S. Inhibition of protein carboxyl methylation by S-adenosyl L-homocysteine in intact erythrocytes. Physiological consequences, *J Biol Chem*, 1984; 259:7115-7122.

28. Cantoni GL. The centrality of S-adenosyl homocysteine in the regulation of the biological utilization of S-adenosyl methionine in: Borchardt RT, Creveling CR, Ueland PM, Eds. *Biological methylation and drug design*. Experimental and clinical roles of S-adenosyl methionine. Bannerman Press, 1986; 227-238.

29. Galletti P, et al. Protein damage and methylation mediated in the erythrocyte, *Bio Chem J*, 1995; 306:313-325.

30. MC Keever M, et al. An abnormal methylation ratio induced hypomethylation invitro in the brain of pig and man but not in rat, *Clin Sci*, 1995; 88:73-79.

31. Perna AF, et al. Mechanism of erythrocyte accumulation of methylation inhibitor S-adenosyl homocysteine in uremia, *Kidney Int*, 1995; 47:247-253.

32. Perna AF, et al. Membrane protein damage and methylation reactions in CRF, *Kidney Int*, 1996; 50:358-366.

33. Jakubowski H. Metabolism of homocysteine thiolactone in human cell cultures: possible mechanisms for pathological consequences of elevated homocysteine levels, *J Biol Chem*, 1997; 272:1935-1942.

34. Antonio CM, et al. A novel pathway for the conversion of homocysteine in eukaryotes, *Bio Chem J*, 1997; 328:165-170.

35. Kim E, et al. Deficiency of a protein-repair enzyme results in the accumulation of altered proteins, retardation of growth and fatal seizures in mice, *Proc North Acad Sci USA*, 1997; 94:6137-6139.

36. Perna AF, et al. D-aspartate content of erythrocyte membrane proteins is decreased in uremia: Implications for the damaged proteins, *J Am Soc Nephrol*, 1997; 8:95-104.

37. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherosclerosis, *NEJM*, 1998; 338:1042-1050.

38. Guldener CV, et al. Homocysteine remethylation and methionine transmethylation are proportionally decreased in end stage renal disease -A stable isotope study with L [2H3-methyl-1-13c] methionine. *Kidney Int* (in press).

39. Foreman JW, et al. Homocysteine uptake in isolated rat renal cortical tubule metabolism, 1982; 31: 613-619.

40. Futtormsen AB, et al. The Kinetic basis of hyperhomocysteinemia in patients with chronic renal failure, *Kidney Int*, 1989.

41. Barttstrom L, et al. Hyperhomocysteinemia in stroke: prevalence, cause and relationship to type of stroke and stroke risk factors, *Eur J clin Invest*, 1992; 22: 214-221.

42. Veland PM, et al. Total homocysteine in plasma or serum: Methods and applications, *Clin chem*, 1993; 39: 1746-1773.

43. Jassen M, et al. Hyperhomocysteinemia: a role in the accelerated atherosclerosis of chronic renal failure? *Neth J Ned*, 1995; 46.5: 244-51.

44. Boston AG, et al. Net uptake of plasma homocysteine by the rat kidney in vivo. *Atherosclerosis*. 1995; 116: 59-62.
45. Boston AG, et al. Hyper homocysteinemia and traditional cardiovascular disease risk factors in end stage renal disease patients on dialysis: A case-control study, *Atherosclerosis*, 1995; 114: 93-103.
46. Guttormsen AB, et al. Kinetics of total plasma homocysteine in subjects with hyper homocysteinemia due to folate and cobalamin deficiency, *Am J clin Nutr*, 1996; 63: 194-202.
47. Cocroft DW, Cault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine, *Nephrol*, 1976; 16
48. Brattstrom L, et al. Homocysteine and cysteine. Determinants of plasma level in middle aged to elderly subjects, *J Int Med*, 1994; 236: 633-641.
49. Lussier-Cancan, et al. Plasma total homocysteine in healthy subjects: sex specific relation with biological traits, *Am J clin Nutr*, 1996; 64: 587-593.
50. Veland PM, et al. Total homocysteine in plasma and serum: methods and clinical application. A review, *Cardiovascular pathol*, 1997; 6: 1-9.
51. Ducloux D, et al. Dialysis adequacy and homocysteine concentrations in peritoneal dialysis patients, *Dialysis Transplantation*, 1999; 14(3): 728-731.
52. Arnadottir M, et al. Influence of hemodialysis on plasma total homocysteine concentration, *Nephrol Dial transplant*, 1999; 14(1): 142-146.
53. Foley RN, et al. Hypo-albuminemia. Cardiac morbidity and mortality in end stage renal disease, *J Am Soc Nephrol*, 1996; 7: 728-736.
54. Perfrey PS. Cardiac disease in dialysis patients: Diagnosis, burden of disease, prognosis, risk factors and management, *Nephrol Dial transplant*, 2000; 15 [Suppl]: 58-68.
55. Hultberg B, Andersson A, Sterner G. Plasma homocysteine in renal failure, *Clin Nephrol*, 1993; 40: 230-234.
56. Lindgren A, et al. Plasma homocysteine in the acute and convalescent phases after stroke, *Stroke*, 1995; 26: 795-800.
57. Tamura T, Bergman SM, Morgan SL. Homocysteine, B vitamins and vascular access thrombosis with hemodialysis, *AM J Kid Dis*, 1998; 32: 475-481.
58. Descombes E, et al. Differences in homocystein-lowering effort of folic acid in hemodialysis patients with and without occlusive vascular disease, *Nephrol Dial Transplant*, 2001; 16: 585-589.
59. Laidlaw SA, et al. Sulfur amino acids in maintenance hemodialysis patients, *kidney Int*, 1987; 32: S191-196.
60. Biasioli S, et al. Dialysis Kinetics of homocysteine and reactive oxygen species, *ASAIOJ*, 1998; 44: M423-432.
61. Janssen MJFM, et al. Folic acid treatment of hyperhomocysteinemia in dialysis patients, *Miner Electron Metabo*, 1996; 22:110-114.
62. Boston AG, et al. Brief report: lack of effect of oral N-acetyl cysteine on the acute dialysis-related lowering of total plasma homocysteine in hemodialysis patients, *Atherosclerosis*, 1996; 120:242-244