

اثر مکمل یاری با ویتامین B₁₂ بر وضعیت هوموسیستئین در بیماران همودیالیزی دریافت کننده اسید فولیک

نسیم آزادی بخش (دانشجوی کارشناسی ارشد)*، دکتر راهبه شاکر حسینی (دانشیار)*، دکتر شهناز اتابک (استادیار)**، دکتر نوید ناطقیان

(سوپروایزر)***، (دکتر بنفشه گلستان****)

* دانشکده تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی

** دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

*** بخش تحقیقات، داروسازی حکیم

**** مشاور بخش آماربستی، گروه تحقیقات تغذیه، انستیتو تحقیقات تغذیه و صنایع غذایی کشور

چکیده

مقدمه: شیوع هیپروهوموسیستئینی در بیماران همودیالیزی بالاتر از کل جمعیت است و حدود ۵۰ درصد از علل مرگ و میر این بیماران را به خود اختصاص می‌دهند. در اغلب موارد برای کنترل هیپروهوموسیستئینی در بیماران همودیالیزی از مکمل یاری با اسید فولیک استفاده می‌شود که مطالعات نشان داده‌اند که این مکمل، به تنهایی، کفایت لازم را برای کاهش سطح هوموسیستئین (tHcy) پلاسما ندارد. هدف از این مطالعه بررسی اثر مکمل یاری با ویتامین B₁₂ بر وضعیت هوموسیستئین در بیماران همودیالیزی دریافت کننده اسید فولیک در بیمارستان امام حسین (ع) تهران است.

مواد و روش‌ها: در این کارآزمایی بالینی که به صورت تصادفی، دوسوکور طراحی شده است، ۲۰ بیمار همودیالیزی که حداقل از ۳ ماه قبل مکمل اسید فولیک با دوز ۵ میلی‌گرم در روز دریافت می‌کردند و شرایط ورود به مطالعه را داشتند انتخاب شدند. بیماران، به مدت ۲ ماه، در گروه اول، ۵ میلی‌گرم در روز اسید فولیک خوراکی همراه با دارونمای ویتامین B₁₂ و در گروه دوم همین مقدار اسید فولیک را همراه با ۱ میلی‌گرم در روز ویتامین B₁₂ خوراکی دریافت کردند. سطح tHcy پلاسما و اسید فولیک و ویتامین B₁₂ سرم در آغاز و پایان مطالعه اندازه‌گیری شد و تغییرات آنها مورد بررسی قرار گرفت. همبستگی میان این ۳ شاخص و همبستگی آنها با سایر عوامل مداخله‌گر نیز بررسی شده است.

یافته‌ها: در بیماران همودیالیزی مورد مطالعه که تحت مکمل یاری مداوم با اسید فولیک بوده‌اند، میانگین سطح اولیه tHcy پلاسما $25/42 \pm 21/06 \mu\text{mol/L}$ و میانگین سطح اسید فولیک و ویتامین B₁₂ سرم به ترتیب $111/75 \pm 81/52 \text{ ng/ml}$ و $111/75 \pm 81/52 \text{ pg/ml}$ بوده است. ۷۵٪ از بیماران در محدوده هیپروهوموسیستئینی، ۲۰٪ در محدوده مرزی و فقط ۵٪ در محدوده طبیعی قرار داشتند. پس از پایان مداخله، میانگین tHcy پلاسما و اسید فولیک و ویتامین B₁₂ سرم، در گروه اول، به ترتیب $24/54 \pm 13/44 \mu\text{mol/L}$ ، $124/5 \pm 68/11 \text{ ng/ml}$ و $124/5 \pm 68/11 \text{ pg/ml}$ و در گروه دوم، به ترتیب $18/87 \pm 3/62 \mu\text{mol/L}$ ، $118/87 \pm 3/62 \text{ ng/ml}$ و $118/87 \pm 3/62 \text{ pg/ml}$ بود و این دو نوع مداخله اختلاف معناداری در بین دو گروه ایجاد نکردند. به علاوه، تفاوت در سطح این شاخص‌ها، قبل و بعد از مداخله نیز در هیچیک از دو گروه معنادار نبود.

نتیجه‌گیری و توصیه‌ها: مکمل یاری با ویتامین B₁₂ خوراکی اثری بر وضعیت هوموسیستئین در بیماران همودیالیزی دریافت کننده اسید فولیک ندارد. این مسئله احتمالاً ناشی از مقاومت به اسید فولیک و همچنین عدم ایجاد مکانیسم‌های فارماکولوژیک موثر در شرایط تجویز نوع خوراکی ویتامین B₁₂ می‌باشد.

کلمات کلیدی: هوموسیستئین، همودیالیز، اسید فولیک، ویتامین B₁₂

مقدمه

دست آمده است (۱،۵،۸،۹،۱۱). بنا به تأیید مرکز اطلاعات و مدارک علمی ایران، تا به حال در کشور، هیچ مطالعه‌ای بر روی وضعیت هوموسیستئین در بیماران همودیالیزی صورت نگرفته است.

با توجه به اینکه در کشور ما، برای کنترل هیپرهوموسیستئینی در بیماران همودیالیزی، صرفاً از مکمل یاری با اسید فولیک استفاده می‌شود، هدف از این مطالعه بررسی اثر مکمل یاری با ویتامین B₁₂ بر سطح هوموسیستئین در بیماران همودیالیزی دریافت کننده اسید فولیک، در بیمارستان امام حسین (ع) تهران است.

مواد و روش‌ها

در این کارآزمایی بالینی که از نوع تصادفی، دوسوکور، مقطعی و مشابه سازی شده است، ۲۰ بیمار همودیالیزی تحت پوشش بیمارستان امام حسین (ع) و داوطلب همکاری با طرح، در سنین بالای ۱۸ سال، که سابقه دیالیز کمتر از ۳ ماه، دیالیز کمتر از ۳ بار در هفته، دریافت مکمل فولات با دوز بالاتر از ۵ میلی گرم در روز و هرگونه مکمل ویتامین‌های گروه B غیر از فولات در ۳ ماه گذشته، مصرف داروهای مداخله کننده با tHcy، سوء تغذیه ($< 2 \text{ mg/dl}$ آلبومین)، رد پیوند در ۶ ماه گذشته و اختلالات کبدی را نداشتند انتخاب شدند.

تعداد نمونه بر اساس مطالعه Koyama و همکاران (۸) و بر اساس رابطه "میزان اثر" (effect size) و جدول مربوط به "نمونه مورد نیاز برای آنالیز واریانس یک طرفه" (۱۲) و با توجه به افزودن ۲۵ درصد به حجم نمونه، به دلیل احتمال ریزش نمونه‌ها، به تعداد ۱۰ نفر در هر گروه و مجموعاً ۲۰ نفر در دو گروه تعیین شد. حدود اطمینان ۹۵ درصد و توان آزمون ۸۰ درصد در نظر گرفته شده است.

این بیماران برای جمع آوری اطلاعات مربوط به سن، کشیدن سیگار، مصرف چای و قهوه و وضعیت یانسگی مورد مصاحبه چهره به چهره قرار گرفتند. اطلاعات مربوط به سابقه دیالیز، سابقه شناخته شده دیابت ملیتوس، فشار خون و هیپرکلسترولمی و مصرف داروهای مداخله کننده با tHcy نیز

افزایش هوموسیستئین تام (tHcy) پلاسما یکی از مهمترین عوارض همودیالیز است. همزمان با کاهش توده فعال کلیه که باعث کاهش تصفیه گلوامرولی می‌شود، سطح tHcy افزایش می‌یابد که با شروع همودیالیز سطح آن مجدداً کاهش می‌یابد ولی به محدوده طبیعی وارد نمی‌گردد (۱،۲). از این رو هیپرهوموسیستئینی حداقل در ۸۵ تا ۱۰۰ درصد از بیماران تحت همودیالیز دیده می‌شود (۳).

هیپرهوموسیستئینی یک عامل خطر مستقل برای بیماریهای قلبی-عروقی و خصوصاً آترو اسکروز و آترو ترومبوز است (۴). هر $1 \mu\text{mol/L}$ افزایش در سطح tHcy، خطر بیماریهای قلبی-عروقی را به میزان ۱ درصد افزایش می‌دهد (۵). به همین جهت میزان مرگ و میر ناشی از بیماریهای قلبی-عروقی در بیماران همودیالیزی، ۳/۵ برابر سایر جمعیت‌ها در همان گروه سنی است و این بیماری‌ها مسئول بیش از ۵۰ درصد مرگ و میر، در بیماران دچار اورمی هستند (۶).

متابولیسم هوموسیستئین در دو مسیر، یکی ریمتیلاسیون و دیگری ترانس سولفوراسیون، انجام می‌گیرد. برای ریمتیلاسیون، فرم فعال اسید فولیک یعنی تتراهیدروفولات و همچنین ویتامین B₁₂، به عنوان کوفاکتور ضروری برای آنزیم متیونین سنتاز، که ۵-متیل تتراهیدروفولات را به تتراهیدروفولات متابولیزه می‌کند، مورد نیاز هستند. نقش ویتامین B₆ در مسیر ترانس سولفوراسیون و به عنوان کوفاکتور آنزیم سیستاتینون β سنتاز است. این آنزیم متابولیسم هوموسیستئین و سرین را به سیستاتینون کاتالیز می‌کند (۷).

با توجه به مسیرهای متابولیکی هوموسیستئین، تا به حال مداخلات مختلفی برای طبیعی کردن سطح هوموسیستئین در بیماران همودیالیزی صورت گرفته است. برخی از مداخلات مشتمل بر دوزهای مختلف اسید فولیک بوده اند که البته به ندرت توانسته‌اند سطح هوموسیستئین را در بیماران به محدوده طبیعی برسانند (۱۰-۸، ۱). در برخی دیگر از مداخلات نیز از دوزهای مختلف ویتامین B₁₂ و B₆، فولینیک اسید، سائین، بتارین و تورین استفاده شده و نتایج متناقضی به

tHcy پلاسما و اسیدفولیک و ویتامین B₁₂ سرم مشابه سازی شدند. گروه اول مکمل اسیدفولیک با دوز ۵ میلی گرم در روز همراه با دارونمای ویتامین B₁₂ و گروه دوم همین مقدار اسیدفولیک را همراه با دوز ۱ میلی گرم در روز ویتامین B₁₂ خوراکی، به مدت ۲ ماه، دریافت کردند. پس از گذشت این مدت مجدداً از بیماران خون‌گیری به عمل آمد و برای تعیین سطح tHcy پلاسما و اسیدفولیک و ویتامین B₁₂ سرم مورد ارزیابی قرار گرفت. اطلاعات به دست آمده از بیماران توسط نرم‌افزار آماری SPSS (version 11.5) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. شاخص‌های مرکزیت و پراکندگی، در مورد شاخص‌های مورد مطالعه، به صورت میانگین به همراه انحراف معیار گزارش شده‌اند. همبستگی شاخص tHcy پلاسما با سایر شاخص‌های کمی، با استفاده از آزمون دو دامنه همبستگی پیرسون ارزیابی شده است و مقایسه متوسط این شاخص بر حسب شاخص‌های کیفی نیز، به وسیله آزمون t- مستقل انجام شده است. برای مقایسه سطوح شاخص‌ها، قبل و بعد از مداخله، از آزمون t- زوجی و برای ارزیابی تغییرات شاخص‌ها در اثر مداخله از آزمون آنالیز واریانس استفاده شده است.

یافته‌ها

از ۲۰ بیمار مورد مطالعه، ۷ نفر (۳۵ درصد) زن و ۱۳ نفر (۶۵ درصد) مرد بودند. میانگین و انحراف معیار سن افراد شرکت کننده ۴۹/۵۵ ± ۱۶/۰۶ سال و دامنه آن ۱۹-۷۵ سال بود. از این بیماران ۷۵ درصد دارای سطح افزایش یافته tHcy پلاسما بودند، ۱۵ درصد در محدوده مرزی و ۱۰ درصد در محدوده طبیعی قرار داشتند. اطلاعات مربوط به متغیرهای مداخله‌گر کیفی و کمی، به ترتیب در جداول شماره (۱) و (۲) آمده است. همبستگی سطح اولیه tHcy پلاسما با متغیرهای مداخله‌گر کمی و متوسط سطح این شاخص در سطوح مختلف متغیرهای مداخله‌گر کیفی نیز در این دو جدول بررسی شده است. (مصرف قهوه نیز در بیماران بررسی شد ولی چون مصرف کننده قهوه وجود نداشت، در تجزیه و تحلیل‌ها شرکت داده نشد.)

با مراجعه به پرونده بیماران به دست آمد. اندازه‌گیری قد، بدون کفش و با استفاده از متر پارچه‌ای و طبق دستورالعمل‌های استاندارد انجام گرفت (۱۳). به منظور حذف خطاهای فردی، تمام اندازه‌گیری‌ها توسط یک نفر انجام شد. کفایت دیالیز با اندازه‌گیری نسبت کاهش سطح اوره خون (URR=Urea Reduction Ratio)، محاسبه شده است. این نسبت حاصل تقسیم سطح اوره خون بعد از دیالیز به سطح اوره خون بعد از دیالیز می‌باشد که اگر کمتر از ۰/۶۵ باشد معرف کفایت دیالیز است (۱۴). به منظور تعیین وضعیت شاخص‌های بیوشیمیایی، از هر نمونه ۱۰ cc خون در حالت ناشتا گرفته می‌شد. نمونه‌ها پس از جمع‌آوری روی یخ نگهداری شده و ۳ cc از خون گرفته شده حداکثر ظرف مدت یک ساعت در سانتریفوژ یخچال دار سانتریفوژ شده و پلاسمای آن برای ارزیابی سطح tHcy به روش rapid isocratic, high performance liquid chromatography توسط دستگاه HPLC (۱۵)، جداسازی می‌شد. محدوده طبیعی برای tHcy، ۵-۱۲ μmol/L و محدوده مرزی ۱۲-۱۶ μmol/L است و مقادیر بالاتر از ۱۶ μmol/L به عنوان هیپرهوموسیستینمی شناخته می‌شوند (۱۶). ۴ cc از خون نگهداری شده بر روی یخ، سانتریفوژ و سرم آن جداسازی می‌شد و برای ارزیابی سطح اسیدفولیک و ویتامین B₁₂ سرم به روش competitive immunoassay و توسط دستگاه automated chemiluminescence system آنالیز می‌شد (۱۷). محدوده طبیعی برای اسید فولیک سرم ng/ml ۳-۱۶ و برای ویتامین B₁₂، ۸۰۰-۱۱۰۰ pg/ml است (۱۸). ۳ از خون بیمار نیز برای ارزیابی سطح آلبومین، کراتینین و اوره به ترتیب به روش شیمیایی برم‌کروزول سبز، روش شیمیایی واکنش با پیکرات قلیایی و روش آنزیمی اوره‌آز آنالیز می‌شد (۱۷). محدوده‌های طبیعی برای بیماران دیالیزی به ترتیب ۳/۵-۵ g/dl، ۱۰-۱۵ mg/dl و <۱۰۰ mg/dl است (۱۹). خون‌گیری از بیماران در روز دیالیز و قبل از اتصال به دستگاه همودیالیز انجام می‌گرفت. به علاوه تمام بیماران، آخرین دوز اسیدفولیک ۵ میلی گرمی را در فاصله ۲۳ تا ۲۴ ساعت قبل از زمان خون‌گیری مصرف کرده بودند.

بیماران به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند و در هر گروه بر مبنای ۴ متغیر مداخله‌گر جنسیت و سطح اولیه

جدول ۱- توزیع فراوانی بیماران در سطوح مختلف متغیرهای مداخله‌گر کیفی و مقایسه متوسط سطح اولیه tHcy پلاسما در این سطوح (n= ۲۰)

شاخص	تعداد (درصد)	میانگین و انحراف معیار سطح اولیه X ± SD tHcy	سطح معنی‌داری P-value
جنسیت			
- زن	۷ (۳۵)	۲۷/۷۱ ± ۵/۱۶	P = ۰/۹۰
- مرد	۲۳ (۶۵)	۲۹/۲۸ ± ۳۴/۴۶	
مصرف داروهای مداخله‌کننده با Hcy			
- بله	۵ (۲۵)	۲۲/۷۸ ± ۷/۰۳	P = ۰/۵۹
- خیر	۱۵ (۷۵)	۳۰/۷۲ ± ۳۱/۶۱	
وضعیت یانسگی (n= ۷)			
- بله	۳ (۱۵)	۲۵/۲۳ ± ۱/۰۹	P = ۰/۳۱
- خیر	۴ (۲۰)	۲۹/۵۷ ± ۵۷	
کشیدن سیگار			
- بله	۲ (۱۰)	۲۶/۵۵ ± ۲۰/۰۱ *	P = ۰/۹۱
- خیر	۱۸ (۹۰)	۲۸/۹۷ ± ۲۸/۷۱	
سابقه شناخته شده دیابت ملیتوس			
- بله	۴ (۲۰)	۵۵/۳۵ ± ۵۶/۹۸	P = ۰/۰۲۶*
- خیر	۱۶ (۸۰)	۲۲/۰۸ ± ۸/۷۲	
سابقه شناخته شده فشار خون			
- بله	۱۱ (۵۵)	۲۱/۹۴ ± ۸/۵۹	P = ۰/۲۳
- خیر	۹ (۴۵)	۳۷/۰۳ ± ۳۹/۶۱	
سابقه شناخته شده چربی خون			
- بله	۲ (۱۰)	۳۵ ± ۸/۰۶	P = ۰/۷۴
- خیر	۱۸ (۹۰)	۲۸/۰۳ ± ۲۸/۹۷	

* مقادیر < ۰/۰۵ P معنادار در نظر گرفته شده‌اند.

جدول ۲- میانگین و انحراف معیار متغیرهای مداخله‌گر کمی و همبستگی سطح اولیه tHcy پلاسما با این متغیرها (n= ۲۰)

شاخص	میانگین ± انحراف معیار X ± SD	ضریب همبستگی اسپیرمن (ρ)	سطح معنی‌داری (P-value)
سطح اولیه tHcy پلاسما (μmol/L)	۲۸/۷۳ ± ۲۷/۵۵	--	--
سطح اولیه اسیدفولیک سرم (ng/ml)	۹۸/۱۱ ± ۷۲/۸	- ۰/۱۶	P = ۰/۴۹
سطح اولیه ویتامین B ₁₂ سرم (pg/ml)	۱۹۳۵/۷۸ ± ۲۷۱۲/۶۴	۰/۴۶	P = ۰/۰۴۱*
سن (سال)	۴۹/۵۵ ± ۱۶/۰۶	۰/۱۸	P = ۰/۴۴
قد (سانتی متر)	۱۶۰/۱۷ ± ۷/۹۱	۰/۱۴	P = ۰/۵۵
سابقه دیالیز (ماه)	۶۰/۳۵ ± ۴۳/۱۵	۰/۰۹۱	P = ۰/۷
مصرف جای (cc/d)	۳۳۱/۵ ± ۱۶۹/۸۳	- ۰/۴۸	P = ۰/۰۳*
کفایت دیالیز	۰/۴۴ ± ۰/۰۷	۰/۱۸	P = ۰/۴۴
آلبومین (g/dl)	۴/۶۴ ± ۰/۵۶	- ۰/۰۳۴	P = ۰/۸۸
کراتینین (mg/dl)	۷/۴۳ ± ۱/۷	۰/۳۷۵	P = ۰/۱
اوره (mg/dl)	۱۰۴/۲۵ ± ۲۰/۰۴	- ۰/۰۹۴	P = ۰/۶۹

* مقادیر < ۰/۰۵ P معنادار در نظر گرفته شده‌اند.

جدول ۳- سطح شاخص‌های مورد بررسی در گروه‌های مورد مطالعه، قبل و بعد از مداخله (n=۲۰)

گروه‌های مورد مطالعه	سطح شاخص‌های مورد بررسی	سطح tHcy پلاسما (قبل) (μmol/L)	سطح tHcy پلاسما (بعد) (μmol/L)	سطح اسیدفولیک سرم (قبل) (ng/ml)	سطح اسیدفولیک سرم (بعد) (ng/ml)	سطح ویتامین B ₁₂ سرم (قبل) (pg/ml)	سطح ویتامین B ₁₂ سرم (بعد) (pg/ml)
اسیدفولیک + دارونمای ویتامین B ₁₂	۲۳/۶۳±۳۸/۳۲	۲۴/۵۴±۱۳/۴۴	۷۸/۷۳±۶۵/۹۴	۱۱۶/۲±۹۹/۵۵	۱۶۳۷/۵±۱۷۰۱/۵۵	۱۳۶۷/۵±۱۴۳۸/۰۳	
اسیدفولیک + ویتامین B ₁₂	۲۳/۸۴±۸/۹۸	۱۸/۸۷±۳/۶۲	۱۱۷/۵±۷۷/۵	۱۲۴/۵±۶۸/۱۱	۲۲۳۴/۰۷±۳۵۲۷/۲۵	۱۷۳۱/۳۷±۱۰۷۳/۵۴	

Billion و همکاران (۳) همسو و با نتایج مطالعات Koyama و همکاران (۸) و Elian و همکاران (۱۱) متفاوت است. این تفاوت احتمالاً ناشی از استفاده از نوع تزریقی ویتامین B₁₂ به جای نوع خوراکی، در این مطالعات می باشد. پیش از مداخله، سطوح افزایش یافته اسیدفولیک و ویتامین B₁₂ سرم نیز در بیماران دیده شده است.

یکی از علل مرتبط با عدم تاثیر مداخلات، احتمالاً اثر ویژه‌ای است که محیط اورمیک بر متابولیسم هوموسیستین (Hcy) اعمال می کند (۲۰). این اثر از یک سو باعث ایجاد نوعی مقاومت به اسید فولیک می شود که مستقل از نوع اسید فولیک و مسیر تجویز آن به بیمار است (۳، ۵). از سوی دیگر در شرایط اورمیک، پیش ساز Hcy یعنی S-آدنوزیل هوموسیستین، که یک مهار کننده رقابتی قوی برای متیل ترانسفرازهای وابسته به S-آدنوزیل متیونین است، افزایش یافته و باعث عدم تعادل در متیلاسیون و در واقع اختلال در چرخه ریمتلاسیون Met-Hcy می شود (۲۱، ۳).

علت دیگری که می توان برای اثرگذاری ناقص اسید فولیک در کاهش tHcy پلاسما در نظر گرفت، عدم دسترسی درون سلولی اسید فولیک در بیماران همودیالیزی است که به سه دلیل عمده بروز می کند. اول اینکه، آنزیم فولات کانزوگاز در بیماران همودیالیزی کاهش می یابد. این در حالی است که فولات غذایی و فولات ذخیره شده در سلول، عمدتاً به فرم پتروئیل گلوتامات ها هستند و برای اینکه بتوانند طول زنجیره فولات درون سلولی را تغییر دهند به این آنزیم نیاز دارند. افزایش طول زنجیره فولات درون سلولی برای ایجاد توانایی در دادن گروه‌های متیل مورد نیاز برای متیلاسیون Hcy ضروری است. دوم اینکه، تجمع آنیون ها در اورمی، باعث مهار انتقال فولات از طریق غشاء سلول می شود (۵). سوم

نتایج آزمون t - مستقل (independent sample t-test) نشان داد که متوسط سطح tHcy پلاسما در سطوح مختلف متغیر سابقه شناخته شده دیابت ملیتوس دارای اختلاف معناداری است و در افراد مبتلا بیشتر از غیرمبتلا می باشد. متوسط این شاخص در سطوح مختلف سایر متغیرهای مداخله گر کیفی، اختلاف معناداری را نشان نداد.

نتایج آزمون همبستگی پیرسون، حاکی از نوعی همبستگی معنادار و معکوس بین سطح اولیه tHcy پلاسما با سطح اولیه ویتامین B₁₂ سرم و میزان مصرف چای است. همبستگی با سایر متغیرهای مداخله گر کمی معنادار نبود.

سطح شاخص‌های بیوشیمیایی مورد مطالعه، شامل tHcy پلاسما و اسیدفولیک و ویتامین B₁₂ سرم، قبل و بعد از مداخله، در جدول شماره (۳) گزارش شده است.

آزمون t - زوجی (paired samples t-test) نشان داد که سطح هیچ یک از شاخص‌های مورد بررسی بعد از مداخله، در مقایسه با قبل از مداخله تغییر معناداری نداشته است.

آزمون آنالیز واریانس نیز نشان داد که تفاوت تغییرات سطح شاخص‌های مورد بررسی در گروه ها معنادار نبوده است.

بحث

یافته‌های مطالعه اخیر بیانگر عدم تفاوت معنادار در میزان اثر بخشی دو نوع مداخله، در تغییرات سطح tHcy پلاسما و اسیدفولیک و ویتامین B₁₂ سرم در بیماران همودیالیزی است. بر این اساس مکمل یاری با دوز ۵ میلی گرم در روز اسید فولیک با و بدون ویتامین B₁₂، قادر به کاهش معنادار سطح tHcy پلاسما در این بیماران نمی باشد. این یافته‌ها با نتایج مطالعات انجام گرفته توسط Trimarchi و همکاران (۲۳) و

ویتامین در سرم بیماران تجمع یابد و در نهایت به افزایش سطح متیل مالونیک اسید (MMA) و tHcy بیانجامد.

یافته قابل تأمل دیگری که در این مطالعه به دست آمده است، کاهش سطح ویتامین B₁₂ سرم، پس از مداخله با این ویتامین می‌باشد. این مسئله احتمالاً به دلیل افزایش نیاز سلولی به فرم فعال این ویتامین روی داده است، به طوری که دریافت مکمل ویتامین B₁₂ منجر به افزایش سطح سرمی این ویتامین نشده و توسط سلول‌ها برداشت شده است. این کاهش ممکن است نشان دهنده تنظیم معکوس فاکتور داخلی (IF) و محدودیت جذب ویتامین B₁₂ در بیماران تحت بازسازی ذخایر ویتامین B₁₂ نیز باشد (۵).

بهترین استراتژی درمانی در بیماران همودیالیزی مبتلا به هیپروهوموسیستینمی، هنوز در پرده‌ای از ابهام است. اما به دلایل زیر، اسید فولیک و ویتامین B₁₂ باید در ترکیب مکمل‌های این بیماران گنجانده شوند: این بیماران به دلیل محدودیت دریافت رژیم اسید فولیک، از دست رفتن آن در مایع دیالیز و درمان با اریتروپویتین که باعث افزایش نیاز به اسید فولیک می‌شود، باید تحت مکمل یاری با اسید فولیک قرار گیرند (۳). در کنار اسید فولیک، مکمل یاری با فرم فعال ویتامین B₁₂ نیز ضرورت دارد زیرا اول اینکه برای جلوگیری از مخفی شدن علائم نورولوژیک آنمی مگالوبلاست، مکمل یاری با اسید فولیک باید توأم با ویتامین B₁₂ باشد. دوم اینکه با وجود طبیعی بودن سطح ویتامین B₁₂ سرم، غلظت‌های بالای MMA، که حاکی از کمبود فرم فعال این ویتامین است، در اغلب بیماران دیده می‌شود. سوم اینکه درمان با اریتروپویتین، بیماران دیالیزی را در معرض خطر کمبود فرم فعال ویتامین B₁₂ قرار می‌دهد. و چهارم اینکه کمبود فرم فعال ویتامین B₁₂ باعث پدیده "به دام افتادن فولات" (folate trapping) می‌شود و در این شرایط دوزهای بالاتر اسیدفولیک برای طبیعی کردن سطح tHcy پلاسما مورد نیاز است (۳، ۲۴).

در آخر باید گفت که افزایش سطح tHcy در بیماران همودیالیزی، معلول عوامل مختلف نظیر اثر ویتامین‌ها، وضعیت تغذیه‌ای، ژنتیک، درجه نارسایی کلیه، وضعیت متابولیسم سلولی و بسیاری عوامل دیگر است (۲۱).

اینکه، گیرنده‌های حمل اسیدفولیک به داخل سلول در این بیماران اشباع می‌شود (۹).

یکی دیگر از علل عدم پاسخ دهی سطح بالای tHcy به مداخله با اسیدفولیک در بیماران اورمیک، تجمع سیستین سولفینیک اسید در پلاسما است. این تجمع ناشی از توقف دکربوکسیلاسیون این ماده است که به هیپروهوموسیستینمی منجر می‌شود (۲۲).

مجموع این عوامل باعث کاهش مصرف سلولی اسید فولیک در بیماران همودیالیزی می‌شود، که از یک سو منجر به افزایش غیر طبیعی سطح این ویتامین در سرم و از سوی دیگر، عدم مصرف آن در چرخه متابولیسم Hcy می‌شود و متعاقباً بیماران را به محدوده هیپروهوموسیستینمی وارد می‌کند. به عبارت دیگر، بیماران همودیالیزی با کمبود فیزیولوژیک اسید فولیک مواجه هستند.

عدم تأثیر ویتامین B₁₂ در کاهش سطح tHcy در بیماران همودیالیزی احتمالاً به این دلیل است که این ویتامین از طریق نوعی مکانیسم فارماکولوژیک که آنالوگ مکانیسم اثر اسیدفولیک با دوز بالا، در کاهش سطح tHcy پلاسما در بیماران همودیالیزی فاقد کمبود اسیدفولیک است عمل می‌کند. به نظر می‌رسد که این مکانیسم فارماکولوژیک در تجویز دوز ۱ میلی گرم در روز ویتامین B₁₂ خوراکی، در این بیماران ایجاد نمی‌شود (۳).

سطوح بالای ویتامین B₁₂ سرمی که قبل از مداخله و بدون هیچگونه سابقه مکمل یاری در بیماران دیده شده است به سه دلیل عمده بروز کرده است. اول اینکه، ویتامین B₁₂ به شدت متصل به پروتئین است و در جریان عمل دیالیز از دست نمی‌رود، به همین جهت کمبود آن به ندرت مشاهده می‌شود (۳). دوم اینکه اتصال ویتامین B₁₂ به ترانس کوبالامین II که برای انتقال این ویتامین به بافت‌ها ضروری است در بیماران همودیالیزی دچار اختلال می‌شود (۹). و سوم اینکه در نارسایی کلیه، تبدیل ویتامین B₁₂ به فرم فعال آن، در محل اصلی تبدیل یعنی کلیه‌ها دچار اختلال است (۹، ۲۳). این سه عامل موجب می‌شوند که بیماران همودیالیزی با کمبود فیزیولوژیک ویتامین B₁₂ مواجه باشند و در نتیجه این

منابع

1. Righetti M, Ferrerio GM, Milani S, et al. Effects of folic acid treatment on homocysteine levels and vascular disease in hemodialysis patients. *Med Sci Monit* 2003; 9(4): 137-42.
2. Wang HT, Peng YM, Liu H. Alteration of homocysteine before and after hemodialysis in chronic hemodialysis patients. *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2003; 28(3): 266-8.
3. Billion S, Tribout B, Cadet E, et al. Hyperhomocysteinemia, folate and vitamin B12 in supplemented haemodialysis patients: effects of oral therapy with folic acid and vitamin B12. *Nephron Dial Transplant* 2002; 17: 455-61.
4. Friedman AN. Pharmacologic B-vitamin therapy for hyperhomocysteinemia in dialysis patients: has the time come? *Nutr Clin Care* 2002; 5(1): 20-4.
5. Gonin JM, Nguyen H, Gonin R, et al. Controlled trials of very high dose folic acid, vitamins B12 and B6, intravenous folinic acid and serine for treatment of hyperhomocysteinemia in ESRD. *J Nephrol* 2003; 16: 522-34.
6. Tolkoff-Rubin N, Goes N. Cecil textbook of medicine. W.B. Saunders company 2004. p.405.
7. Finkelsteine JD. The metabolism of homocysteine: pathways and regulation. *Eur J Pediatr* 1998; 157: s40-4.
8. Koyama K, Usami T, Takeuchi O, et al. Efficacy of methylcobalamin on lowering total homocysteine plasma concentrations in haemodialysis patients receiving high-dose folic acid supplementation. *Nephron Dial Transplant* 2002; 17: 916-22.
9. Manns B, Hyndman E, Burgess E, et al. Oral vitamin B12 and high-dose folic acid in hemodialysis patients with hyperhomocysteinemia. *Kidney Int* 2001; 59: 1103-9.
10. Bostom AG, Shemin D, Lapane KL, et al. High dose B-vitamin treatment of hyperhomocysteinemia in dialysis patients. *Kidney Int* 1996; 49: 147-52.
11. Elian KM, Hoffer J. Hydroxocobalamin reduces hyperhomocysteinemia in end-stage renal disease. *Metabolism* 2002; 51: 881-6.
12. Norman GR, Streiner DL. Biostatistics. The Bare essentials. Mosby 2001. p.71,250
13. Jelliffe DB, Jelliffe EEP. Community nutrition assessment. Oxford University Press 1989. p.56-110.
14. Singh, AK., Brenner, BM. Harrison's principles of internal medicine. McGraw-Hill 2005. p. 1564.
15. Pfeiffer CM, Twite D, Shih J, et al. Method comparison for total plasma homocysteine between the Abbott IMx analyzer and an HPLC assay with internal standardization. *Clin Chem* 1999; 45: 152-3.
16. Kopple JD, Massry SG. Nutritional management of renal disease. 2nd edition. Lippincot Williams & Wilkins 2004. p. 118.
17. Burtis CA, Ashwood ER. Tietz textbook of clinical Chemistry. W.B. Saunders company 1999. p. 529-30, 1240-4, 1696-7.
18. Miller SM, Mears E. Clinical chemistry, concepts and applications. Mc Graw-Hill companies 2003. p. 593,596.
19. Wilkens KG. Krause's food, nutrition and diet therapy. Saunders company 2000. p. 851-3.
20. Arnadottir M, Gudnason V, Hultberg B. Treatment with different doses of folic acid in hemodialysis patients: effects on folate distribution and aminothiols concentrations. *Nephron Dial Transplant* 2000; 15: 524-8.
21. Karpati I, Balla J, Szoke, et al. Frequency of hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients with folic acid supplementation. *Orv Hetil* 2002; 43(27): 1635-40.
22. Suliman ME, Filho JCD, Barany P, Anderson B, Lidholm B, Bergstrom J. Effects of high dose folic acid and pyridoxine on plasma and erythrocyte sulfure amino acids in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1287-96.
23. Trimarchi H, Schiel A, Freixas E, Diaz M. Randomized trial of methylcobalamin and folate effects on homocysteine in hemodialysis patients. *Nephron* 2002; 91: 58-63.