

ارتباط سطح اسید اوریک سرم با بیماری عروق کرونر و پیش‌بینی نوع مداخله در بیماران کاندید پیوند کلیه

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۷/۰۳/۱۱ ۱۳۸۷/۰۳/۱۲ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۷/۰۴/۳۰

چکیده

زمینه و هدف: اسید اوریک محصول نهایی متابولیسم پورین، به عنوان فاکتور خطر برای بیماری های قلبی عروقی پیشنهاد شده است. هدف این مطالعه یافتن ارتباط بین سطح اسید اوریک سرم به عنوان فاکتور خطری برای بیماری عروق کرونر (CAD) در بیماران کاندید پیوند کلیه و همچنین به عنوان یک معیار مهم جهت پیش‌بینی نیاز به رواسکولاریزاسیون می‌باشد. **روش بررسی:** این مطالعه مقطعی، طی سال‌های ۱۳۸۵-۸۶ در بیمارستان‌های امام خمینی و پارس تهران انجام شد. جامعه مورد مطالعه بیماران بالای ۴۰ سال مبتلا به مرحله انتها بیماری کلیه کاندید پیوند کلیه بودند که بدون توجه به علائم بالینی قلبی و نتیجه تست‌های قلبی غیر تهاجمی تحت آنتیوگرافی عروق کرونر قرار گرفته و هم‌زمان اندازه‌گیری اسید اوریک خون انجام شد. **یافته‌ها:** ۵۶ بیمار (۲۴ مؤنث و ۳۲ مذکر) تحت مطالعه قرار گرفتند، (۵۰ نفر) دارای بیماری عروق کرونر بودند و میانگین اسید اوریک خون ایشان $7/62 \pm 1/07 \text{ mg/dl}$ بود که در مقایسه با اسید اوریک سرم بیماران فاقد بیماری عروق کرونر ($5/95 \pm 1/29 \text{ mg/dl}$) تفاوت معنی‌داری وجود داشت ($p=0.024$). همچنین میانگین اسید اوریک سرم در مبتلایان به CAD که نیازمند ریواسکولاریزاسیون بوده‌اند، تفاوت معنی‌داری با بیماران نیازمند درمان طبی داشته است ($p=0.001$). **نتیجه‌گیری:** اسید اوریک سرم را می‌توان به عنوان فاکتور خطر بیماری عروق کرونر در بیماران کاندید پیوند کلیه و همچنین عاملی برای پیش‌بینی نوع درمان برای این بیماران در نظر گرفت.

کلمات کلیدی: اسید اوریک، بیماران کاندید پیوند کلیه، بیماری عروق کرونر.

مسعود اسلامی^۱، مریم مهرپویا^{۱*}
بهروز برومند^۲، سپیده سیفی^۳

- گروه قلب و عروق، بیمارستان امام خمینی
- گروه کلیه، بیمارستان پارس
- گروه کلیه، بیمارستان امام خمینی

دانشگاه علوم پزشکی تهران

* نویسنده مسئول: تهران، انتهای بلوار کشاورز،
بیمارستان امام خمینی تلفن: ۹۱۲۶۲۰۴۶۶
email: maryammehrpooya@yahoo.com

روش بررسی

این مطالعه به صورت یک مطالعه مقطعی (Cross sectional) و در طی سال‌های ۸۵ و ۸۶ در بیمارستان‌های امام خمینی و پارس انجام شده است. جامعه مورد مطالعه بیماران بالای ۴۰ سال مبتلا به مرحله نهایی نارسایی کلیه End Stage Renal Disease (ESRD) کاندید پیوند کلیه بودند که بدون توجه به علائم بالینی بیماری قلبی و نتیجه تست‌های قلبی غیر تهاجمی، تحت آنتیوگرافی عروق کرونر قرار گرفتند و هم‌زمان از ایشان نمونه خون جهت اندازه‌گیری اسید اوریک خون دریافت شد. در این مطالعه تمام بیماران کاندید پیوند کلیه وارد تحقیق شده‌اند. با توجه به اینکه عمل جراحی پیوند کلیه از جمله اعمال جراحی مازور و عروقی (high risk surgical procedure) محسوب می‌شود و از سوی دیگر تمام بیماران کاندید پیوند دارای حداقل یکی از ریسک فاکتورهای بیماری عروق کرونر بودند و خود

مقدمه

اسید اوریک Uric acid محصول نهایی متابولیسم پورین در انسان است.^۱ غلظت سرمی این ماده به طور اساسی مرتبط با میزان متابولیسم پورین و کارآیی کلیرانس کلیوی آن می‌باشد. بنابراین مقداری قابل توجهی از اسید اوریک در بیماران مبتلا به بیماری کلیوی مرحله انتها بی جمع می‌یابد.^۲ مطالعات متعددی نشان داده است که اسید اوریک به عنوان عامل خطر مستقل برای بیماری‌های قلبی عروقی در جمعیت عمومی است.^۳ هرچند که نقش و مکانیسم این عامل به درستی شناخته نشده است. برخی از مطالعات نیز رابطه مرگ و میر ناشی از بیماری‌های قلبی را با اسید اوریک سرم نشان داده‌اند.^۴ در این تحقیق اسید اوریک سرم بیماران کاندید پیوند کلیه مورد مطالعه قرار گرفته و رابطه آن با بیماری عروق کرونر و نیاز به درمان رواسکولاریزاسیون بررسی شده است.

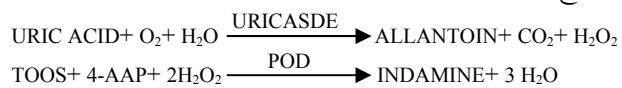
یافته‌ها

در این مطالعه ۵۶ بیمار (۲۴ نفر مؤنث و ۳۲ نفر مذکور) با میانگین سنی ۴۹ ± ۹ سال دارد مطالعه شدند. ۴۷ نفر (۸۳٪) مبتلا به هیپرتانسیون، ۲۱ نفر (۳۷٪) مبتلا به دیابت، ۱۶ نفر (۲۸٪) مبتلا به هیپرکلسترولمی، ۳۰ نفر (۵۳٪) مبتلا به هیپرتری گلیسریدمی بودند و ۱۶ نفر (۲۸٪) از دخانیات استفاده می‌کردند. در تمام بیماران تحت مطالعه حداقل یک ریسک فاکتور CAD وجود داشته است بر اساس نتایج آنژیوگرافی، به عنوان استاندارد طلایی تشخیص CAD، ۵۰ نفر (۸۹٪) دارای بیماری عروق کرونر بودند. ۱۲ نفر (۲۴٪) در گیری یک رگ، ۱۴ نفر (۲۸٪) در گیری دو رگ، ۱۲ نفر (۲۴٪) در گیری سه رگ و ۱۲ نفر (۲۴٪) در گیری بیش از سه رگ داشتند. در بیماران مبتلا به CAD، هشت نفر (۱۶٪) کاندید درمان طبی و ۴۲ نفر (۸۴٪) کاندید ریواسکولاریزاسیون بودند [۲۳ نفر (۴۶٪) کاندید CABG و ۱۹ نفر (۳۸٪) کاندید آنژیوپلاستی]. نتایج این مطالعه در خصوص اسید اوریک بیماران تحت مطالعه نشان می‌دهد که میانگین اسید اوریک سرم بیماران $۷/۴۴\pm ۱/۲۰$ mg/dl بوده است، در جدول ۱ میانگین اسید اوریک سرم بر حسب تعداد رگ‌های در گیر نشان داده شده است که تفاوت معنی داری میان میانگین‌ها وجود نداشته است ($p=0/۷۴۹$). میانگین اسید اوریک سرم در بیماران دارای هیپرتانسیون $۷/۴۶\pm ۱/۱۴$ mg/dl و در بیماران فاقد هیپرتانسیون $۷/۳۱\pm ۱/۵۷$ mg/dl بوده است که تفاوت آماری معنی داری با یکدیگر نداشته‌اند. یافته‌ها نشان می‌دهد که میانگین اسید اوریک سرم جدول ۱: میانگین اسید اوریک سرم بر حسب تعداد رگ‌های در گیر در مبتلایان به CAD کاندید پیوند کلیه

تعداد رگ‌های در گیر (mg/dl)	میانگین اسید اوریک (mg/dl)	انحراف معیار اسید اوریک میانگین اسید اوریک
۱/۲۶	۷/۰۲	تنگی یک شریان
۱/۰۲	۷/۴	تنگی دو شریان
۱/۸۳	۶/۹۷	تنگی سه شریان
۱/۰۷	۷/۵۲	تنگی بیش از سه شریان

اینها نیز دارای خطر متوسط بالینی هستند (Intermediate clinical predictor) لذا انجام آنژیوگرافی در این بیماران طبق الگوریتم‌های ACC/AHA مغایر با اخلاق پزشکی شناخته نشد.^۶ ضمن آنکه قبل از انجام آنژیوگرافی، علت و ضرورت انجام آنژیوگرافی کرونر توضیح داده شده و رضایت ایشان به صورت کتبی اخذ گردیده است. معیارهای ورود به مطالعه مبتلایان به ESRD کاندید پیوند کلیه، دارای پرونده بالینی در بیمارستان‌های امام خمینی و پارس و سن بالای ۴۰ سال بود و معیارهای خروج از مطالعه عدم تمایل به آنژیوگرافی کرونر، عدم دستیابی (Access) عروقی مناسب جهت آنژیوگرافی کرونر و بیماری همزمان قابل توجه که انجام آنژیوگرافی امکان‌پذیر نبوده یا اینکه امید به زندگی کمتر از شش ماه باشد. قبل از انجام آنژیوگرافی اطلاعات دموگرافیک و بالینی مورد نظر در فرم‌های آنژیوگرافی تعیین شده که انجام آنژیوگرافی امکان‌پذیر نبوده باشد. استفاده از تکنیک judkins از نتایج آن ثابت و پس از انجام آنژیوگرافی نتایج می‌گردید. در کلیه بیماران آنژیوگرافی از طریق شریان فمورال و با آنژیوگرافی تعیین شده که انجام آنژیوگرافی از طریق شریان کرونر قابل اهمیت از نظر بالینی به صورت تنگی عروق بیشتر از ۵۰٪ در آنژیوگرافی تعیین شده. کاهش قطر شریان کرونر (narrowing) از ۵۰٪ در آنژیوگرافی مرتبط با بیش از ۷۵ درصد کاهش در سطح مقطع عرضی شریان (Cross-sectional luminal narrowing) در بررسی آناتومیک مستقیم می‌باشد.^۷

روش سنجش اسید اوریک: آزمایش اسید اوریک به روش PAP در بیمارستان‌های امام خمینی و پارس انجام شده است و اساس آزمایش به شرح زیر است:



با این روش می‌توان اسید اوریک تا غلظت ۱۸ میلی‌گرم در دسی‌لیتر را اندازه‌گیری نمود. حدود طبیعی در مردان $۸/۲-۳/۶$ میلی‌گرم در دسی‌لیتر معادل $۴۸۸-۲۱۴$ میکرومول در لیتر و در زنان $۱/۱-۶/۳$ میلی‌گرم در دسی‌لیتر معادل $۳۶۳-۱۳۷$ میکرومول در لیتر می‌باشد، که مقادیر بالاتر به عنوان هیبری یوریسمی در نظر گرفته شد. به منظور آنالیز آماری داده‌ها از نرم‌افزار SPSS ویراست ۱۱ و آزمون‌های آماری T test و ANOVA برای متغیرهای کمی استفاده شده است. در این مطالعه $p<0/۰۵$ از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شده است.

کرونری قلب توسط Gertler^{۱۹} چندین مطالعه بزرگ کوهرت آینده‌نگر ارتباط بین سطوح اسید اوریک و بیماری کرونری قلب همچنین مورتالیته بهر علت (All-cause mortality) را نشان داده‌اند.^{۱۷-۱۹} سه فرضیه وجود دارد که ممکن است میزان مورتالیته بالاتر همراه با سطوح بالاتر اسید اوریک را توجیه کند: اول اینکه امکان دارد تداخلات پیچیده‌ای بین اسید اوریک و سایر فاکتورهای خطر وجود داشته باشد. احتمال دوم این است که اسید اوریک ممکن است اثرات بدی بر آتروزئز یا سیر بالینی بیماری قلبی داشته باشد. شواهدی وجود دارد که اسید اوریک افزایش یافته سرم سبب پیشبرد اکسیژناسیون LDL و تسهیل پراکسیداسیون لپیدها می‌شود. به علاوه اسید اوریک افزایش یافته همراه با افزایش تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن می‌باشد. هر کدام از این مکانیسم‌ها ممکن است منجر به تسریع آتروواسکلروز شوند.^{۲۰} از طرفی اسید اوریک افزایش یافته نیز با افزایش چسبندگی پلاکتی همراه است، اثرباره که تشکیل لخته را تقویت می‌کند. احتمال سوم این است که خود اسید اوریک ممکن است به عنوان واسطه برای ایجاد سایر فاکتورهای خطر قلبی عمل کند، مثلاً هیپر یوریسمی ممکن است مستعد کننده برای ایجاد هیپرتانسیون باشد یا اثرات مضر هیپرتانسیون را بر اعضای انتهایی از جمله کلیه‌ها، مغز، قلب و اندوتیلیوم عروقی را تشديد کند.^{۲۰} به هر حال در مطالعه ما نیز همانند مطالعه Shih-Ping Hsu^۱ تفاوت معنی‌داری در سطوح اسید اوریک بین افراد با و بدون هیپرتانسیون وجود نداشت. بر اساس نتایج به دست آمده در این مطالعه اسید اوریک سرم بیمارانی که دارای CAD می‌باشند، به طور معنی‌داری بیشتر از بیماران فاقد CAD است به عبارت دیگر در این مطالعه مقادیر بالای اسید اوریک سرم نقش یک عامل خطر برای CAD را ایفا کرده است. نتایج مطالعه ما با نتایج مطالعه Bos^۲ نتیجه یکسانی را نشان می‌دهد.^۳ در مطالعه ایشان نیز اسید اوریک سرمی به عنوان یک فاکتور خطر برای بیماری‌های عروقی نظیر CAD، MI و CVA در نظر گرفته شده است. در مطالعه Shih-Ping Hsu^۱ در دپارتمان پزشکی داخلی دانشگاه ناسیونال تایوان نیز اسید اوریک سرم با مرگ و میر بیماران دیالیزی به طور معنی‌داری ارتباط بوده است به گونه‌ای که مرگ و میر بیماران مذکور که سطوح بالاتری از اسید اوریک را داشتند بیشتر از بیماران دارای اسید اوریک سرمی پایین‌تر بود. در مطالعه ما رابطه‌ای میان تعداد رگ‌های درگیر با مقادیر سرمی اسید

جدول-۲: فراوانی و نسبت بیماری زمینه‌ای ESRD در بیماران کاندید پیوند کلیه

بیماری زمینه‌ای	فراوانی	نسبت (%)	درصد تجمعی
نفوپاتی دیابتی	۲۸/۵	۱۶	۲۸/۵
نفوپاتی هیپرتانسیو	۴۱	۷	۱۲/۵
نفوپاتی انسدادی	۵۳/۵	۷	۱۲/۵
گلومرولونفریت‌ها	۷۱/۴	۱۰	۱۷/۹
کلیه پلی کیستیک	۸۲/۱	۶	۱۰/۷
سایر علل	۱۰۰	۱۰	۱۷/۹
مجموع		۵۶	۱۰۰

در بیماران نیازمند رواسکولاریزاسیون dl/ $7/89 \pm 0/79$ mg/dl و در بیماران نیازمند درمان طبی dl/ $1/20 \pm 0/27$ mg/dl است. مقایسه این میانگین‌ها تفاوت آماری معنی‌داری را نشان می‌دهد ($p < 0/001$).

بحث

مرگ و میر ناشی از بیماری‌های قلبی و عروقی در بیماران مبتلا به بیماری کلیوی مرحله انتها (ESRD) نسبت به جمعیت عمومی بیشتر است^۹ و در برخی از مطالعات خطر آن را تا ۳۰ برابر جمعیت عمومی نیز ذکر کرده‌اند.^{۱۰} بیماران مبتلا به ESRD که تحت درمان جایگزینی کلیوی با دیالیز هستند، در معرض خطر مرگ ناشی از بیماری‌های قلبی‌اند، به طوری که ۴۵٪ از علّ مرگ و میر این بیماران ناشی از بیماری‌های قلبی و ۲۰٪ موارد مرگ در اثر عوامل قلبی ناشی از انفارکتوس حاد قلبی است.^{۱۱} تعداد قابل توجهی از بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی یا ESRD بیماری عروق کرونر (CAD) دارند. شیوع CAD در مبتلایان به ESRD از ۶۰ الی ۶۰ درصد برآورد شده است.^{۱۲-۱۳} این نسبت در بیماران دیابتی مبتلا به ESRD که بدون علامت یا شکایت بالینی هستند تا ۵۰٪ گزارش شده است^{۱۴} و در مطالعات اخیر این نسبت بالای ۸۰٪ گزارش شده است.^{۱۵} نتایج CAD مطالعه ما نشان می‌دهد که ۸۹/۳٪ بیماران تحت بررسی دارای بوده‌اند و در بین بیماران دیابتیک CAD/۸۹٪ داشتند، که این آمار کاملاً مشابه آمار ارائه شده در مطالعات اخیر است، همانند میزان ۸۳/۳٪ در مطالعه Ohtake^{۱۶} و در مطالعه Mark E هم ۸۳٪ بیماران دیابتیک در گیری قابل توجه شرائین کرونر داشتند.^{۱۷} برداشت متوسط اسید اوریک یک گرم به ازای هر جلسه همودیالیز (HD) است، با این وجود هیپر یوریسمی همچنان به دنبال درمان با همودیالیز شایع است. پس از مطرح کردن تداخلات پیچیده بین اسید اوریک و بیماری

از فاکتور تعداد رگ‌های درگیر، اسید اوریک سرم با شدت بیماری عروق کرونر دارای ارتباط باشد و بتواند به عنوان یک عامل پیش‌گویی کننده خطر مرگ و میر ناشی از CAD در نظر گرفته شود.

اوریک به دست نیامده است لیکن میانگین اسید اوریک سرم در بیماران نیازمند ریواسکولاریزاسیون به طور معنی‌داری نسبت به بیماران نیازمند درمان طبی بیشتر بوده است. به نظر می‌رسد صرف نظر

References

- Hsu SP, Pai MF, Peng YS, Chiang CK, Ho TI, Hung KY. Serum uric acid levels show a 'J-shaped' association with all-cause mortality in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 457-62.
- Gertler MM, Garn SM, Levine SA. Serum uric acid in relation to age and physique in health and in coronary heart disease. *Ann Intern Med* 1951; 34: 1421-31.
- Niskanen LK, Laaksonen DE, Nyyssönen K, Alftan G, Lakka HM, Lakka TA, et al. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1546-51.
- Fany J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow up study. 1971-1992. National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Med Assoc* 2000; 283: 2404-10.
- Culleton BF, Larson MG, Kannel WB. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1999; 131: 7-13.
- Lewin JC, Arend TE, Fobbs KN, Keller S, Barrett EA, Wheeler MC, et al. ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: executive summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 159-242.
- Ohtake T, Kobayashi S, Moriya H, Negishi K, Okamoto K, Maesato K, et al. High prevalence of occult coronary artery stenosis in patients with chronic kidney disease at the initiation of renal replacement therapy: an angiographic examination. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1141-8.
- Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, Witteman JC, Breteler MM. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: the Rotterdam study. *Stroke* 2006; 37: 1503-7.
- de Mattos AM, Hage FG, Smalheiser S, Zoghbi G, Perry G, Iskandrian AE, et al. Coronary angiography and revascularization fail to predict and impact survival in patients with end stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 348.
- Witzczak BJ, Hartmann A, Jenssen T, Foss A, Endresen K. Routine coronary angiography in diabetic nephropathy patients before transplantation. *Am J Transplant* 2006; 6: 2403-8.
- Herzog CA. Is there something special about ischemic heart disease in patients undergoing dialysis. *Am Heart J* 2004; 147: 942-4.
- deLima JJG, Paula FJ, Martinez F. Predicting Cardiovascular event in patients with end stage renal disease on the waiting list for renal transplantation to invade or not to invade? World Congress of Cardiology, 2006.
- Gradaus F, Ivens K, Peters AJ, Heering P, Schoebel FC, Grabensee B, et al. Angiographic progression of coronary artery disease in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1198-202.
- Gupta R, Birnbaum Y, Uretsky Bf. The renal patients with coronary artery disease: Current concepts and dilemmas. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1343-53.
- Williams ME. Coronary Revascularization in Diabetic Chronic Kidney Disease, End Stage Renal Disease: A Nephrologist's Perspective. American Society Nephrology, 2006.
- Gertler MM, Garn SM, Levine SA. Serum uric acid in relation to age and physique in health and in coronary heart disease. *Ann Intern Med* 1951; 34: 1421-31.
- Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality. The NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. *J Am Med Assoc* 2000; 283: 2404-10.
- Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1999; 131: 7-13.
- Yano K, Reed DM, McGee DL. Ten year incidence of coronary heart disease in the Honolulu Heart Program. Relationship to biologic and lifestyle characteristics. *Am J Epidemiol* 1984; 119: 653-666.
- Rich MW. Uric acid: is it a risk factor for cardiovascular disease? *Am J Cardiol* 2000; 85: 1018-21.

The association of uric acid levels with presence of coronary artery disease and need for revascularization in renal transplant candidates

Eslami M.¹
Mehrpooya M.^{1*}
Broumand B.²
Seifi S.³

1- Department of Cardiology, Imam Khomeini Hospital

2- Department of Nephrology, Pars Hospital

3-Department of Nephrology, Imam Khomeini Hospital

Tehran University of Medical Sciences

Abstract

Received: May 31, 2008 Accepted: July 20, 2008

Background: Uric acid as a final product of purine metabolism has a role of risk factor for cardiovascular disease with less clear mechanism in general population. The aim of this study was Assessing and finding association between uric acid levels and CAD as a risk factor in renal transplant candidates and if we can predict need to revascularization according to uric acid level as an important measure.

Methods: This is a cross-sectional study that has been studied since April 2007 up to December 2008, in imam Khomeini and pars hospitals in Tehran. Inclusion criteria were patients with ESRD, more than 40 years who were candidates for renal transplantations. They underwent coronary angiography without regarding clinical cardiac symptom or results of noninvasive tests (for avoiding referral bias) and simultaneous analysis of serum uric acid level and results of this two producers were analyzed. Excluding criteria were patients who didn't tend to coronary angiography, those who hadn't adequate artery access, or potential comorbidity so that angiography was impossible and life expectancy less than 6 month.

Results: 56 (24 females and 32 males) were constituted. 89.3% (50) of patients had coronary artery disease. The average of uric acid level was significantly different in patients with and without CAD [7.62 ± 1.07 mg/dl and 5.95 ± 1.29 mg/dl respectively] ($p=0.0024$). Moreover, there was statistically significant difference in serum uric level between patients who were candidate for revascularization and the others [7.89 ± 0.79 mg/dl and 6.2 ± 1.27 mg/dl respectively] ($p<0.001$).

Conclusion: It seems that serum uric acid can be considered as a cardiovascular risk factor in renal transplant candidates and also as a predictor for related treatment.

Keywords: Uric acid, renal transplant, coronary artery disease.

* Corresponding author: Dept. of Cardiology, Keshavarz Blvd., Imam Khomeini Hospital, Tehran, IRAN
Tel: +98-21-61192647
email: maryammehrpooya1@yahoo.com