

## مقایسه تجویز کم‌تر از 5 میلی‌گرم روزانه با 15 میلی‌گرم یک روز در میان اسیدفولیک در کاهش هیپره‌موسیستئینمی بیماران همودیالیزی

میترا مهدوی مزده (M.D.)<sup>\*</sup>      علی آرش انوشیروانی (M.D.)<sup>\*\*</sup>  
رزیتا ابوالقاسمی (M.D.)<sup>\*\*\*</sup>      ابراهیم کلانتر (M.D.)<sup>\*\*\*</sup>

### چکیده

سابقه و هدف : هیپره‌موسیستئینمی در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی شایع است و خطر بیماری‌های قلبی- عروقی و مغزی- عروقی با هیپره‌موسیستئینمی افزایش می‌یابد. هدف از انجام این مطالعه بررسی مقایسه‌ای اثرات کم‌تر از 5 میلی‌گرم روزانه با 15 میلی‌گرم یک‌روز در میان اسیدفولیک در کاهش غلظت هموسیستئین پلاسماي بیماران همودیالیزی می‌باشد.

مواد و روش‌ها : در یک کارآزمایی بالینی، 14 نفر از بیماران همودیالیزی با هیپره‌موسیستئینمی بیمارستان امام خمینی در تیرماه سال 1382 و با توجه به اینکه تمام بیماران، حداقل به مدت 2 ماه تحت درمان با اسید فولیک به میزان 5-1 میلی‌گرم روزانه بوده‌اند، مقدار اسید فولیک به 15 میلی‌گرم یک روز در میان به مدت 2 ماه افزایش یافت (با توجه به مراجعه به مراجعۀ یک روز در میان بیماران به مرکز دیالیز). خون‌گیری جهت اندازه‌گیری غلظت هموسیستئین، HDL، LDL و هموگلوبین و آلبومین، یک و دو ماه پس از دوره درمان انجام شد. همچنین بروز عوارض به ویژه تهوع و سرگیجه مورد بررسی قرار می‌گرفت. جهت تجزیه و تحلیل آماری از آزمون Wilcoxon signed Ranks استفاده شد.

یافته‌ها : میانگین سن و مدت همودیالیز بیماران به ترتیب 6/18 ± 50/92 سال (حداقل 25 و حداکثر 77 سال) و 5/28 ± 4/25 سال بود. کاهش میانگین غلظت هموسیستئین در دوره درمان با دوز بالا به میزان معنی‌داری از غلظت آن در دوره درمان با مقدار پایین، بیشتر بود (6/87 ± 23/98 در مقابل 16/28 ± 33/89 ، P=0/008). همچنین میانگین غلظت آلبومین نیز طی درمان با مقادیر بالا به میزان معنی‌داری از غلظت آن در طی درمان با دوز پائین، بالاتر بود (0/94 ± 4/75 در مقابل 0/30 ± 14/32 ، P=0/004) اما اختلاف معنی‌داری بین غلظت هموگلوبین، HDL و LDL پلاسما و مقدار دو درمان مشاهده نشد. در هیچ‌یک از دوره‌های درمانی عارضه‌ای در بیماران دیده نشد.

استنتاج : نتایج این مطالعه نشان داد که تجویز معادل 15 میلی‌گرم یک روز در میان اسید فولیک به عنوان دارویی ارزان که بار مالی سنگینی بر دوش اقتصاد خانواده و سیستم بهداشتی تحمیل نمی‌کند، بدون ایجاد عوارض، موجب کاهش معنی‌داری در غلظت هموسیستئین پلاسما در بیماران همودیالیزی می‌شود. از آنجا که کاهش اندک میزان هموسیستئین نیز با اهمیت است، تجویز آن به این شکل برای بیماران

همودیالیزی توصیه می شود. اما بررسی اثرات دراز مدت آن در کاهش میزان عوارض قلبی-عروقی، به مطالعات بیشتری نیاز دارد.

واژه های کلیدی : اسید فولیک، نارسایی کلیه، هیپرهومیستئینمی، همودیالیز

---

\* فوق تخصص نفرولوژی، عضو هیأت علمی (استادیار) دانشگاه علوم پزشکی تهران<sup>+</sup> \* تهران : خیابان پورسینا - بن بست عنایت - پلاک 59- دانشکده پزشکی  
\*\* دستیار بیماریهای داخلی، دانشگاه علوم پزشکی تهران (استادیار) دانشگاه علوم پزشکی ایران  
\*\*\* فوق تخصص نفرولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران  
E تاریخ دریافت : 83/12/8 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : 84/1/30 تاریخ تصویب: 84/4/8

## مقدمه

کلیوی شایع است و در 85 تا 100 درصد این دسته از بیماران دیده می شود (3 تا 3)، و به عنوان یک عامل خطر ساز مستقل، در ایجاد بیماری های آترومبوتیک در مراحل پیشرفته بیماری های کلیوی (ESRD<sup>3</sup>) و غیر اورمیک مطرح است (4) همچنین نشان داده شده که خطر بیماری های قلبی-عروقی به عنوان یکی از مهمترین علل مرگ در این دسته از بیماران با افزایش متوسط هموسیستئین به نسبت مستقیم افزایش می یابد (2، 5) در بعضی مطالعات نشان داده شده که کاهش بیست و پنج درصد سطح هموسیستئین پلاسما همراه با 11 درصد کاهش خطر بیماری ایسکمیک قلبی و 20 درصد کاهش خطر سکته می باشد (2).

کاهش دفع کلیوی هموسیستئین، کاهش فولات، ریبوفلاوین، مقاومت نسبی به فولات و ویتامین B<sub>6</sub> و B<sub>12</sub> (احتمالاً به علت اختلال عملکرد آنزیم های حیاتی در متابولیسم متیونین- هموسیستئین توسط سموم ناشی از اورمی) از مهمترین مکانیسم های پاتوفیزیولوژیک زمینه ای محسوب می شوند (2، 1) با توجه به شواهدی که در زمینه کاهش خطر بیماری های قلبی-عروقی با کاهش غلظت هموسیستئین بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی وجود دارد (6)، راه های مختلفی برای کاهش غلظت هموسیستئین در این دسته از بیماران مورد بررسی قرار گرفته است که تجویز اسید فولیک یکی از ارکان درمان در این روشها محسوب می شود (4). دنیس<sup>4</sup> و همکارانش (1996) از سالها قبل نشان دادند که بین غلظت فولات و هموسیستئین ارتباط

هموسیستئین یک اسید آمینه حد واسط است که از تبدیل متیونین به سیستئین ایجاد می شود. این آمینو اسید سولفوردار درون زاد است و از رژیم غذایی به دست نمی آید. در حقیقت هموسیستئین یک متابولیت واسطه ای در متابولیسم متیونین محسوب می شود.

مقدار ناشتای هموسیستئین پلاسما برای افراد سالم بین 6 تا 12  $\mu\text{mol/L}$  هموسیستئین ناشتای پلاسما بین 12 تا 30  $\mu\text{mol/L}$ ، 30 تا 100  $\mu\text{mol/L}$  و بیش از 100  $\mu\text{mol/L}$  به ترتیب هیپرهموسیستئینمی خفیف، متوسط و شدید تلقی می گردد. در افراد طبیعی تقریباً 75 درصد هموسیستئین پلاسما از طریق پیوند دی سولفیدی به آلبومین متصل شده اند (هموسیستئین متصل یا BHCY<sup>1</sup>)، در حالی که 25 درصد باقیمانده به صورت آزاد است (هموسیستئین آزاد یا FHCY<sup>2</sup>) که متاسفانه ناپایدار است و اندازه گیری میزان دقیق آن دشوار است. نکته مهم این است که FHCY در گلوامرول های کلیه تصفیه می شود. هموسیستئین پلاسما در تمام سلولها در طی روند متیلاسیون تولید می شود (2، 1).

هیپرهموسیستئینمی به عنوان یک عامل خطر ساز معادل سیگار کشیدن و افزایش چربی خون در بیماری های قلبی-عروقی و ترومبوز ورید مغزی شناخته شده است و این دسته از بیماران، دو تا سه برابر بیشتر در معرض خطر ابتلاء به بیماری های قلبی-عروقی یا ترومبوز وریدی قرار دارند. هیپرهموسیستئینمی در بیماران مبتلا به نارسایی

3. End. Stage. Renal. Disease (ESRD)  
4. Dennis

1. Binding. Homocystein (BHCY)  
2. Free. Homocystein (FHCY)

2- غلظت کلی هموسیستئین پلاسمای بیش‌تر از  $16 \mu\text{mol/L}$  قبل از دیالیز  
 3- عدم وجود کم‌خونی‌کشنده همراه یا سابقه آن.  
 4- عدم وجود شواهدی از کم‌خونی با بزرگ شدن گوجه<sup>1</sup> بدون علت در نمونه خون محیطی  
 5- حداقل هماتوکریت 25 درصد  
 معیارهای حذف شامل موارد زیر بوده است:  
 1- انجام شیمی درمانی برای سرطان  
 2- دریافت لودوپا یا کربی دوپا، پنی سیلامین، داروهای پایین‌آورنده چربی خون، کوتری موکسازول، داروی ضد ویروسی، ضد تشنج.  
 3- بارداری، سابقه بیماری پارکینسون، صرع یا تشنج، پسوریازیس یا هیپوتیروئیدی درمان نشده  
 4- سابقه عدم تحمل به لاکتوز و یا حساسیت به شیر و فرآورده‌های آن، حساسیت به اسید فولیک، پریدوکسین (ویتامین B6) یا سیانوکوبالامین (ویتامین B12)  
 5- غلظت ویتامین B12 کم‌تر از حد طبیعی ( $150 \text{ picomole/L}$ )  
 6- عدم رضایت بیمار از ورود به مطالعه، پی‌گیری کم‌تر از 2 ماه در مطالعه یا از دست دادن هر یک از معیارهای لازم در خلال انجام مطالعه (از جمله بروز صرع یا تشنج در خلال آزمون، بروز حساسیت به اسید فولیک و...)  
 بر مبنای معیارهای ورود و حذف، ابتدا غلظت هموسیستئین، در نمونه خون ناشتای همه بیماران همودیالیزی بیمارستان

معکوسی وجود دارد (0/48- $r=0.7$ ).  
 تاکنون در مطالعات بسیاری (6،4، 8 تا 11) اثرات درمانی اسید فولیک، در کاهش غلظت هموسیستئین مورد بررسی قرار گرفته است. اگر چه هنوز عده‌ای اثر آن را قبول ندارند، نشان داده شده اسید فولیک با افزایش رمتیلاسیون هموسیستئین و ترانس متیلاسیون متیونین در کاهش هیپر هموسیستئینمی عمل می‌کند. تجویز آن با مقادیر مختلف، علی‌رغم آن‌که هیپر هموسیستئینمی را طبیعی نمی‌کند، سطح آن را کاهش می‌دهد (4 و 12). البته هنوز در مورد بهترین مقدار اختلاف نظر وجود دارد (6،4، 8 تا 11). از طرفی با توجه به اهمیت رژیم غذایی در میزان دریافت اسید فولیک و شیوع سوءتغذیه در بیماران ایرانی در بعضی مراکز که بیش از 70 درصد است (13)، تجویز مقدار مناسب اسید فولیک روشی ارزان برای کاهش خطر مهم‌ترین عامل مرگ و میر آن‌ها یعنی، آترواسکلروز و حوادث قلبی- عروقی می‌باشد. این مطالعه به منظور بررسی مقایسه‌ای اثر مقادیر مختلف اسید فولیک در کاهش غلظت هموسیستئین پلاسما در بیماران همودیالیزی بیمارستان امام خمینی تهران طراحی شد.

## مواد و روش‌ها

این کارآزمایی بالینی بر مبنای معیارهای ورود و حذف زیر صورت گرفت.

معیارهای ورود شامل موارد زیر بوده است:

1- تشخیص قطعی بیماری کلیوی در مراحل انتهایی (ESRD) با نیاز به همودیالیز منظم حداقل سه بار در هفته

1. Macrocytic Anemia

امام خمینی که تحت درمان با اسیدفولیک به میزان 5-1 mg روزانه، در تیرماه سال 1382 بودند (84 نفر) و جهت آزمایش‌های متداول ماهانه HDL، LDL و هموگلوبین و آلبومین... مراجعه داشتند، اندازه گیری شد (روش اندازه‌گیری "غلظت ناشتایی هموسیستئین با روش گیو<sup>2</sup> است). پس از بررسی معیارهای ورود و خروج جدول شماره 1، 14 بیمار وارد مطالعه کارآزمایی بالینی شدند. با توجه به این‌که تمام بیماران، حداقل به مدت 2 ماه تحت درمان با اسید فولیک (کارخانه ایران دارو) به میزان 5-1 میلی گرم روزانه بوده‌اند، میزان اسید فولیک به 15 میلی گرم یک روز در میان به مدت 2 ماه افزایش یافت. با توجه به مراجعه یک روز در میان بیماران به مرکز دیالیز، مطالعه به صورتی طراحی شده بود که در

جدول شماره 1: نتایج پارامترهای خونی غیر از هموسیستئین طی درمان با مقادیر پایین اسید فولیک در مقایسه با مقادیر بالای اسید فولیک در بیماران دیالیزی

P Value	Z	انحراف معیار	میانگین	تعداد	گروه	پارامتر
0/22	-1/22	34/14	77/64	14	اسید فولیک با دوز پایین	غلظت LDL پلاسما
		33/45	79/92	14	اسید فولیک با دوز بالا	
0/33	-0/97	10/22	38/64	14	اسید فولیک با دوز پایین	غلظت HDL پلاسما
		50/99	60/35	14	اسید فولیک با دوز بالا	
0/27	-1/1	2/53	10/11	14	اسید فولیک با دوز پایین	غلظت هموگلوبین پلاسما
		2/13	9/20	14	اسید فولیک با دوز بالا	
0/004	-2/87	0/30	4/32	14	اسید فولیک با دوز پایین	غلظت آلبومین پلاسما
		0/94	4/75	14	اسید فولیک با دوز بالا	

حجم نمونه ای حدود 14 بیمار در هر گروه لازم بود. P کمتر از 0/05 معنی دار در نظر گرفته شد.

$$\alpha=0.05, \beta=0.20$$

$$\eta_0=50, \eta_1=55, \delta=7$$

به منظور مقایسه نتایج حاصله با توجه به آنکه تعداد نمونه از 30 کمتر بود، از Wilcoxon Signed Ranks Test در محیط نرم افزار SPSS windows Ver.12 (SPSS Inc., Chicago, IL) استفاده شد.

ملاحظات اخلاقی:

علیرغم آنکه بیماران از قبل نیز تحت درمان با اسیدفولیک بودند و در عین حال اثرات مفید آن نیز ثابت شده بود، توضیحات لازم برای بیماران داده شد و آن‌ها که رضایت داشتند وارد مطالعه شدند.

یافته‌ها

با توجه به حصول نتایج آماری قابل ملاحظه در طی دو ماه، مطالعه در این مقطع پایان داده شد.

روز مراجعه بیمار به بخش جهت دیالیز، سه عدد قرص 5 میلی گرمی اسید فولیک به وی داده می‌شد و در مقابل نام وی در فرم مربوطه علامت زده می‌شد تا بیمار در صورت عدم دریافت حتی یک نوبت دارو از مطالعه خارج شود. سایر درمان‌های کمکی بیماران که حاوی کربنات کلسیم، کلسی تریسول و B6 (40 میلی‌گرم) بود، قبل و در طی مطالعه تغییری نداشت. خون گیری جهت اندازه گیری غلظت هموسیستئین، لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL)<sup>1</sup>، (LDL)<sup>2</sup> لیپوپروتئین با چگالی پایین و هموگلوبین و آلبومین پس از یک و دو ماه از دوره درمان انجام شد. در هر بازدید از بیمار بروز عوارض همچون تهوع، سرگیجه و... سؤال می‌شد تا در صورت بروز، ضمن کاهش مقدار دارو، بیمار از مطالعه خارج شود.

ملاحظات آماری: جهت محاسبه حجم نمونه از معادله زیر استفاده شده است. با در نظر گرفتن اختلافی معادل 5 میکرومول در دسی لیتر در میزان هموسیستئین

$$N = \frac{((Z_{(1-\alpha/2)} + Z_{(1-\beta)}) * 8))^2}{\eta_0 - \eta_1}$$

نتایج حاصل از این بررسی‌هاش معنی‌دار میانگین غلظت هموسیستئین پلاسما را طی دوره درمان به میزان 15 میلی‌گرم یک روز در میان اسید فولیک، نسبت به مقادیر پایین تر نشان داد. با مطالعه حاضر به نظر می‌رسد این مقدار همراه با نتایج درمانی بهتری نسبت به مقادیر پایین تر باشد. این در حالی است که برخی مطالعات نشان داده اند، مقادیر بسیار بالا نه تنها مزیتی نسبت به مقادیر پایین‌تر ندارند، بلکه احتمال بروز عوارض نیز در مقادیر بالاتر بیشتر است. در مطالعه رجبتی<sup>1</sup> و همکارانش (2003) درمان بیماران با نارسایی کلیوی با مقادیر بالای اسید فولیک (15 میلی گرم در روز) در مقایسه با (5 میلی گرم در روز) نه تنها موجب بهبود پی‌آمدهای آن نشد بلکه در نتایج درمانی نیز اختلاف معنی‌داری نشان

نداد (6). همچنین در مطالعه ساندرپلاسمن<sup>2</sup> و همکارانش (2000) اختلاف معنی‌داری در کاهش سطح هموسیستئین پلاسما بین تجویز مقادیر بسیار بالای اسید فولیک (30 یا 60 میلی گرم در روز) با مقادیر پایین‌تر (15 میلی گرم در روز) دیده نشد و از طرفی بر گشت افزایش غلظت هموسیستئین به دنبال قطع مقادیر بالای دیده شد (8). از طرف دیگر وان گالدنر<sup>3</sup> و همکارانش (1998) نشان دادند که مقادیر نگهدارنده روزانه 1 یا 5 میلی‌گرم اسید فولیک موجب تغییرات مشابه سطح هموسیستئین می‌شود (9). دیرکس<sup>4</sup> و

از 14 بیمار مورد بررسی 9 بیمار مذکر (64 درصد) بودند. میانگین سن و مدت همودیالیز بیماران به ترتیب  $50/92 \pm 18/6$  سال (حداقل 25 و حداکثر 77 سال) و  $5/28 \pm 4/25$  سال بود. کاهش میانگین غلظت هموسیستئین در دوره درمان با مقادیر بالا به میزان معنی داری از غلظت آن در دوره درمان با مقادیر پائین، بیشتر بود  $23/98 \pm 6/87$  در مقابل  $33/89 \pm 16/28$   $\mu\text{mol/l}$  بر اساس نتایج  $P=0/008$  به دست آمده از آزمون

آماري Wilcoxon Signed Ranks Test، همچنین میانگین غلظت آلبومین نیز طی درمان با دوز بالا به میزان معنی داری از غلظت آن در طی درمان با مقادیر پائین، بالاتر بود  $4/75 \pm 0/94$  در مقابل  $4/32 \pm 0/30$   $\text{mg/dl}$  در ضمن غلظت آلبومین پلاسما با دوز بالای اسید فولیک نسبت به مقادیر پائین در 13 بیمار (92/9 درصد) افزایش یافت؛ در حالی که در 1 بیمار (7/1 درصد) کاهش نشان داد. اما اختلاف معنی داری بین غلظت هموگلوبین، HDL و LDL پلاسما بین دو مقدار درمانی مشاهده نشد (جدول شماره 1). در ضمن غلظت HDL پلاسما با مقادیر بالای اسید فولیک نسبت به مقدار پائین، در 7 بیمار (50 درصد) کاهش و در 7 بیمار (50 درصد) افزایش نشان داد. در عین حال در هیچ‌یک از دوره های درمانی، عارضه‌ای در بیماران دیده نشد.

1. Righetti

2. Sunder plasmann  
4. Dierkes

3. VanGuldner  
5. Karpati

فولیک به 64/3 درصد بادوز 15 میلی‌گرم، یک روز در میان رسید. درصد بالاتر بیماران با هیپره‌موسیستئینمی متوسط تا شدید علی‌رغم استفاده از مقادیر بالاتر اسید فولیک، شاید نشان‌دهنده کمبود شدیدتر اسیدفولیک در بیماران ایرانی باشد. از طرفی کاهش فراوانی بیماران با هیپره‌موسیستئینمی متوسط تا شدید پس از افزایش مقادیر اسید فولیک، نیز به نفع این مطلب می‌باشد.

به نظر می‌رسد تجویز اسید فولیک، از طریق تسهیل رمتیلاسیون هموسیستئین به متیونین، سطح هموسیستئین در بیماران همودیالیزی را کاهش می‌دهد. اما باید خاطر نشان ساخت که در بیش از پنجاه درصد بیماران درمان شده با اسید فولیک، باز هم غلظت هموسیستئین پلاسما بیش از 15 میکرومول در لیتر باقی می‌ماند (1).

مطالعه نیز مانند مطالعه استام<sup>1</sup> و همکارانش (2005)، در تمام بیماران حتی پس از تجویز 15 میلی‌گرم یک روز در میان اسید فولیک، غلظت هموسیستئین کاهش یافت ولی غلظت آن بالاتر از حدود طبیعی باقی ماند که تاکید بر اهمیت سایر عوامل در هیپره‌موسیستئینمی دارد. در بیماران با نارسایی کلیوی، کاهش کلیرانس هموسیستئین در ایجاد هیپره‌موسیستئینمی نسبت به افزایش تولید آن اهمیت بیشتری دارد، ولی محل اختلال مورد بحث است (12،4) به همین دلیل میزان عملکرد کلیه از مهم‌ترین عوامل تعیین‌کننده غلظت هموسیستئین محسوب می‌شود (4). همچنین شاید کمبود سایر ویتامین‌ها و ریزمغذی‌ها از جمله ویتامین B12 و پیریدوکسین نیز در ایجاد هموسیستئینی دخیل باشد (14) بر

همکارانش (1999) نیز نشان دادند که دوز 2/5 یا 5 میلی‌گرم در روز اسید فولیک اثرات مشابهی در کاهش هموسیستئین به میزان 15 میلی‌گرم در روز دارد (10).

همان‌طور که ملاحظه می‌شود در مطالعاتی که به آن‌ها اشاره شد، ارزش درمانی مقادیر مختلف اسید فولیک با مقادیر پایین‌تر برابر بوده است. اما نتایج این مطالعه نشان داد که مقدار 15 میلی‌گرم یک روز در میان اسید فولیک نسبت به مقدار زیر 5 میلی‌گرم روزانه، اثر بیشتری در کاهش غلظت هموسیستئین دارد. شاید یکی از دلایل این امر اختلاف نژاد بیماران مورد مطالعه باشد. از طرفی این احتمال نیز وجود دارد که به دلیل توجه بیشتر و بالاتر بودن کیفیت غذاهای مصرفی در مطالعات دیگر نقش مقادیر بالاتر اسید فولیک کمتر باشد. به عبارت دیگر شاید دریافت اسید فولیک از غذا در بیماران مورد مطالعه در مطالعات خارجی نسبت به بیماران ایرانی بیشتر باشد و به همین دلیل مقادیر بالاتر اسید فولیک در کاهش هموسیستئین بیماران مرکز ما موثرتر بوده است. یکی از شواهد این ادعا نتایج به دست آمده از مطالعه کارپتی<sup>5</sup> و همکارانش (2002) می‌باشد. آن‌ها نشان دادند که به دنبال تجویز 3 میلی‌گرم اسید

فولیک در روز، هیپره‌موسیستئینمی متوسط تا شدید ( $20 \mu\text{mol/L}$ )

در 30 درصد از بیماران یافت شد (11). اما بر اساس نتایج مطالعه حاضر هیپره‌موسیستئینمی متوسط و شدید از 85/7 درصد با مقادیر زیر 5 میلی‌گرم در روز اسید

1. Stam

2. Manns



بروز آترواسکلروز و سایر عوارض قلبی-عروقی و شیوع آن در بیماران با نارسایی مزمن کلیه است (4 تا 11)، نتایج این مطالعه نشان داد که تجویز حداقل 15 میلی‌گرم یک روز در میان اسید فولیک به عنوان دارویی ارزان که بار مالی سنگینی بر دوش اقتصاد خانواده و سیستم بهداشتی تحمیل نمی‌کند، بدون ایجاد عوارض، موجب کاهش معنی‌داری در غلظت هموسیستئین پلاسما در بیماران همودیالیزی می‌شود.

از آنجا که حتی کاهش اندک میزان هموسیستئین نیز با اهمیت است، بر اساس نتایج مطالعه حاضر که امید است با افزایش تعداد بیماران در مطالعات بعدی بر قدرت (power) آن افزوده شود، شاید تجویز حداقل 15 میلی‌گرم یک روز در میان اسید فولیک برای بیماران همودیالیزی توصیه مناسبی باشد. بدین ترتیب با تجویز آن می‌توان بدون عارضه، غلظت هموسیستئین را کاهش داد، اما بررسی اثرات درازمدت آن در کاهش میزان عوارض قلبی-عروقی، به مطالعات بیشتری نیاز دارد.

اساس نتایج مطالعه منز<sup>2</sup> و همکارانش (2001) بهترین رژیم درمانی در این دسته از بیماران شامل 1 میلی‌گرم از اسید فولیک و نیز ویتامین B12 در روز به صورت خوراکی است (15).

در این مطالعه، غلظت آلبومین در بیماران طی دوره درمان با مقادیر بالای اسید فولیک به میزان معنی‌داری از غلظت آن نسبت به مقادیر پایین، بالاتر بود. ( $4/75 \pm 0/94$ ) در مقابل ( $4/32 \pm 0/30$  gr/l). به نظر می‌رسد که افزایش غلظت آلبومین، ناشی از بهبود تغذیه به واسطه تحت نظر بودن بیماران طی دوره مطالعه باشد.

از نقاط قوت این مطالعه می‌توان به مقایسه هر بیمار با خودش اشاره نمود. در این روش امکان تاثیر متغیرهای بین فردی در روند و نتیجه مطالعه از بین می‌رود و در نتیجه شاید، یافته‌های به دست آمده قابل اعتمادتر باشند. همچنین طراحی مطالعه به نحوی بود که امکان دخالت و اشتباه بیمار در مصرف قرص را از بین می‌برد که خود بر اعتبار نتایج به دست آمده می‌افزاید.

در نهایت با توجه به این‌که بالا بودن سطح هموسیستئین پلاسما یک عامل خطر غیروابسته برای

### فهرست منابع

1. Friedman AN, Bostom AG, Selhub J, Levey AS, Rosenberg IH: "The Kidney and Homocysteine Metabolism". *J. Am. Soc. Nephrol* 2001; 12(10): 2181 - 2189.
2. Horl W. "Atherosclerosis and uremic retention solutes". *Kid Int.* 2004; 66: 1719-1731.
3. Collins PB, Meleady R, Graham I: "Investigation of methionine metabolism in peripheral blood mononuclear cells of Irish hyperhomocysteinemic subjects". *Biochem. Soc. Trans.* 1998 Feb; 26(1): S10.
4. Stam F, van Guldener C, Ter Wee PM, Jakobs C, de Meer K, Stehouwer CD: "Effect of folic acid on methionine and homocysteine metabolism in end-stage renal disease". *Kidney Int.* 2005 Jan; 67(1): 259-64.

5. Perna AF, De Santo NG, Ingrosso D: "Adverse effects of hyperhomocysteinemia and their management by folic acid". *Miner Electrolyte Metab.* 1997; 23(3-6): 174-8.
6. Righetti M, Ferrario GM, Milani S, Serbelloni P, La Rosa L, Uccellini M, Sessa A: "Effects of folic acid treatment on homocysteine levels and vascular disease in hemodialysis patients". *Med Sci Monit.* 2003 Apr; 9(4): I19-24.
7. Dennis VW, Robinson K. "Homocysteinemia and vascular disease in end-stage renal disease". *Kidney Int Suppl.* 1996 Dec; 57: S11-7.
8. Sunder-Plassmann G, Fodinger M, Buchmayer H, Papagiannopoulos M, Wojcik J, Kletzmayer J, Enzenberger B, Janata O, et al: "Effect of high dose folic acid therapy on hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients: results of the Vienna multicenter study". *J Am Soc Nephrol.* 2000 Jun; 11(6): 1106-16.
9. Wan Guldener C, Janssen MJ, Lambert J, ter Wee PM, Donker AJ, Stehouwer CD: "Folic acid treatment of hyperhomocysteinemia in peritoneal dialysis patients: no change in endothelial function after long-term therapy". *Perit Dial Int.* 1998 May-Jun; 18(3): 282-9.
10. Dierkes J, Domrose U, Ambrosch A, Bosselmann HP, Neumann KH, Luley C: "Response of hyperhomocysteinemia to folic acid supplementation in patients with end-stage renal disease". *Clin Nephrol.* 1999 Feb; 51(2): 108-15.
11. Karpati I, Balla J, Szoke G, Bereczky Z, Pall D, Ben T, "frequency of hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients with folic acid supplementation" *Orv Hetil.* 2002 Jul 7; 143(27): 1635-40.
12. Stam F, Guldener C, Wee PM, Jacobs C, Meer K, et al. "Effect of Folic acid on Methionine and Homocysteine Metabolism in End Stage Renal Disease *Kid. International* 2005; 67(1): 259 - 265.
13. Asgarani F, Mahdavi-Mazdeh M, Lessan-Pezeshki M et al: "Correlation between modified subjective global assessment and anthropometric measurements and laboratory parameters in hemodialysis patients"; *Acta Medica Iranica*; 2004; 42(5): 331-337.
14. Van Guldener C, Stehouwer CD. Homocysteine- lowering treatment: an overview. *Expert Opin Pharmacother.* 2001 Sep; 2(9): 1449-60.
15. Manns B, Hyndman E, Burgess E, Parsons H, Schaefer J, Snyder F, "Oral vitamin B (12) and high-dose folic acid in hemodialysis patients with hyperhomocyst (e) inemia". *Kidney Int.* 2001 Mar; 59(3): 1103-9.