

میزان سرمی هموسیستئین، اسید فولیک و ویتامین B12 در بیماران همودیالیزی مراجعه کننده به بخش همودیالیز بیمارستان استاد مطهری جهرم

عبدالرضا ستوده جهرمی^۱ - محمد رضا فرجام^۲ - دکتر محمد شجاعی^۳

۱- مربی بخش ایمنولوژی دانشگاه علوم پزشکی جهرم

۲- مربی بخش بیوشیمی دانشگاه علوم پزشکی جهرم

۳- دانشیار بخش داخلی دانشگاه علوم پزشکی جهرم

اعضای هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی جهرم

نویسنده مسئول: محمد رضا فرجام - بخش بیوشیمی، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، تلفن: ۰۷۹۱-۳۳۴۱۵۰۱-۶ - E-mail: fjm1339@yahoo.com

چکیده

مقدمه: افزایش غلظت هموسیستئین بیش از میزان طبیعی سبب افزایش خطر بیماری های قلبی-عروقی می شود. اورمی و کمبود ویتامین های گروه-ب منجر به افزایش سطح هموسیستئین در بیماران دیالیزی می شود. هدف از این تحقیق ارزیابی سطح سرمی هموسیستئین، ویتامین B12 و فولیک اسید در بیماران همودیالیزی شهر جهرم بوده است.

روش تحقیق: این مطالعه مورد-شاهدی روی تمام بیماران دیالیزی مراجعه کننده به بخش همودیالیز بیمارستان شهید استاد مطهری شهر جهرم (۴۳ نفر) به عنوان گروه بیمار و ۴۳ نفر فرد سالم بدون بیماری کلیوی به عنوان گروه کنترل طی آذر ماه ۱۳۸۷ تا شهریور ۱۳۸۸ انجام شد. میزان سرمی هموسیستئین به روش الیزا و میزان سرمی اسید فولیک و ویتامین B12 به روش رادیوایمونواسی اندازه گیری شدند.

نتایج: در گروه بیماران دیالیزی مورد مطالعه، میانگین سطح سرمی هموسیستئین $22,709 \pm 5,765$ میکرو مول در لیتر، اسید فولیک $513,814 \pm 15,378$ نانو گرم در میلی لیتر و ویتامین B12 $5366,814 \pm 1734,752$ پیکو گرم در میلی لیتر بود که با میانگین سطح سرمی هموسیستئین $16,518 \pm 5,425$ میکرو مول در لیتر، اسید فولیک $22,976 \pm 7,462$ نانو گرم در میلی لیتر و ویتامین B12

میانگین سطح سرمی هموسیستئین با مدت زمان سابقه درمان دیالیز در بیماران فوق دیده شد ($r=0/893, P<0/001$).

نتیجه گیری: اگرچه میزان هموسیستئین در بیماران همودیالیزی مورد مطالعه از گروه کنترل بالاتر بوده است، ولی در مقایسه با بیماران همودیالیزی در کشورهای دیگر کم تر است.

کلمات کلیدی: همودیالیز- هموسیستئین- اسید فولیک- ویتامین B12

مقدمه

هموسیستئین، اسید آمینه ای است که در مسیر متابولیسم متیونین به سیستئین تشکیل می شود (۱). متابولیسم هموسیستئین وابسته به سه کوفاکتور ویتامین B6، ویتامین B12 و فولیک اسید است که سبب تبدیل هموسیستئین و یا متیلاسیون دوباره (*Re-methylation*) آن و تبدیل به متیونین می شود (۲). غلظت نرمال هموسیستئین در انسان ۱۵-۵ میکرو مول در لیتر است. افزایش غلظت هموسیستئین به مقدار ۵ میکرو مول در لیتر سبب افزایش خطر بیماری های قلبی-عروقی به میزان ۱/۶-۱/۵ برابر می شود (۳،۴).

به طور کلی دلیل افزایش سطح هموسیستئین پلاسما در بیماران همودیالیزی ناشناخته است. به احتمال زیاد کاهش پاکسازی پلاسمایی هموسیستئین در این بیماران و افزایش سطح پلاسمایی آن به دلایل اورمی، عامل های ژنتیکی، عامل های وابسته به دیالیز (۵) و نیز کاهش میزان ویتامین B12 و فولیک اسید می باشد (۶).

افزایش سطح هموسیستئین پلاسما یک عامل خطر جدی برای بروز استئوپروز و متعاقب آن شکستگی های استخوانی به خصوص در افراد مسن و افراد مبتلا به اختلالات بینایی و سیستم عصبی مرکزی می باشد (۷). همچنین مطالعات زیادی به بررسی ارتباط بین بالا بودن سطح هموسیستئین پلاسما و اختلالات قلبی-عروقی پرداخته اند. سطح بالای هموسیستئین پلاسما زمینه ساز ترومبوز و بیماری های عروق کرونر می باشد (۸). از طرفی هیپرهموسیستئینمی یکی از عوامل خطر ساز آترواسکلروز بوده (۹) و به عنوان یک عامل مهم پیش بینی کننده برای فشار نبض و سفتی شریانی (۱۰) و یک عامل تجمع پلاکت ها (۱۱) مطرح است.

به طور کلی سطح هموسیستئین پلاسما در بیماران دیالیزی حدوداً سه برابر افراد سالم است (۱۲).

در مطالعه ماسی (*Massy*) میزان شیوع هیپرهموسیستئینمی در بیماران همودیالیزی ۸۰٪ (۵) و در تحقیق دیگری برابر ۹۷٪ (۱۳) گزارش شده است. همچنین در مطالعات دیگری سطح هموسیستئین پلاسما در بیماران همودیالیزی $32/7 \pm 8/6$ و $50/5 \pm 6/1$ میکرو مول در لیتر گزارش شده است (۱۴،۱۵). به دلیل آن که هیپرهموسیستئینمی به عنوان یکی از عوامل خطر ساز مهم برای بسیاری از بیماری های قلبی-عروقی شناخته شده است (۱۷،۱۶،۴،۳) و افزایش سطح پلاسمایی هموسیستئین در بیماران دیالیزی نیز توسط چندین محقق مورد تایید قرار گرفته است (۱۸)، درمان این عارضه در بیماران دیالیزی باید مورد توجه قرار گیرد.

مطالعات انجام شده نشان می دهند که درمان با ویتامین ها و استفاده از رژیم های غذایی حاوی فولیک اسید، باعث کاهش سطح پلاسمایی هموسیستئین می شود (۱۹،۸).

به طور کلی ویتامین B6، ویتامین B12 و فولیک اسید نقش مهمی هم به عنوان کوفاکتور و هم به عنوان سوبسترا در متابولیسم هموسیستئین ایفا می کنند و از این میان به نظر می رسد فولات نقش بیش تری در کاهش غلظت پلاسمایی هموسیستئین دارد (۲۰،۲۱،۲۲).

با توجه به اندک بودن مطالعات انجام شده در خصوص ارتباط سطح پلاسمایی هموسیستئین با اسید فولیک و ویتامین B12 در بیماران همودیالیزی، مطالعه حاضر به منظور تعیین و ارزیابی غلظت پلاسمایی هموسیستئین، اسید فولیک و ویتامین B12 به عنوان یکی از عوامل خطر ساز مهم انجام شد.

Archive of SID

روش کار:

مطالعه مورد- شاهدی روی تمام بیماران دیالیزی مراجعه کننده به بخش همودیالیز بیمارستان شهید استاد مطهری شهر جهرم (۴۳ نفر) به عنوان گروه بیمار و ۴۳ نفر فرد سالم بدون بیماری کلیوی (با تشخیص متخصص بیماری های داخلی) با اوره خون و کراتینین در سطح طبیعی که از نظر سن و جنس با گروه بیماران متناظر بودند، طی آذر ماه ۱۳۸۷ تا شهریور ۱۳۸۸ انجام شد.

بیماران مذکور روزانه یک عدد قرص فولیک اسید یک میلی گرمی و هر هفته یک عدد آمپول ویتامین B12 یک میلی گرمی همراه با یک عدد آمپول ویتامین ب-کمپلکس دریافت می کردند.

پس از بررسی پرونده تمام بیماران دیالیزی مراجعه کننده به بخش همودیالیز و گرفتن ۵ سی سی خون از آن ها، میزان سرمی هموسیستئین و اسید فولیک و ویتامین B12 سرم بدست آمده از خون بیماران و افراد گروه کنترل به ترتیب با روش الیزا به وسیله کیت اختصاصی شرکت IBL آلمان با شماره کاتالوگ IB46101 و روش رادیوایمونواسی اندازه گیری شد. نتایج آزمایش ها و اطلاعات موجود در پرسش نامه های موجود در پرونده بیماران با استفاده از نرم افزار SPSS و به کمک آزمون- تی و همبستگی پیرسن تحلیل آماری شدند.

بیمارانی که سابقه همودیالیز کم تر از یک ماه داشته و همچنین بیمارانی که پیوند کلیه دریافت کرده بودند از مطالعه حذف شدند.

یافته ها:

از ۴۳ بیمار دیالیزی مراجعه کننده به بخش دیالیز بیمارستان شهید استاد مطهری شهر جهرم با محدوده سنی ۲۵-۸۸ سال و با میانگین سنی 59.33 ± 14.43 سال، ۲۹ نفر (۶۷/۴۰٪) مرد و ۱۴ نفر (۳۲/۶۰٪) زن بودند. افراد گروه کنترل در محدوده سنی ۲۵-۸۸ سال و با میانگین سنی (59.55 ± 14.41) سال بودند که ۲۹ نفر (۶۲/۸۰٪) از آن ها مرد و بقیه (۳۷/۲۰٪) زن بودند. افراد گروه بیمار و گروه کنترل از نظر جنسی و سنی اختلاف معنی داری نداشتند.

مدت زمان سابقه درمان دیالیز گروه بیمار، حداقل دو ماه و حداکثر ۱۲۰ ماه با متوسط 26.44 ± 26.909 ماه بود.

جدول شماره یک نشان دهنده میزان سطح سرمی هموسیستئین، اسید فولیک و ویتامین B12 در گروه بیماران و گروه کنترل و مقایسه آن ها با یکدیگر می باشد.

جدول شماره ۱: میانگین سطح سرمی هموسیستئین، اسید فولیک و ویتامین B12 در گروه بیماران و گروه کنترل

P-value	گروه کنترل	گروه بیمار	
<0.001	16.518 ± 5.425	22.709 ± 5.765	هموسیستئین $\mu\text{mol/L}$

<0.001	۲۲,۹۷۶±۷,۴۶۲	۵۱۳,۸۱۴±۱۵,۳۷۸	اسید فولیک <i>ng/ml</i>
<i>Archive of SID</i>			
<0.001	۸۶۸,۹۰۷±۲۵۱,۴۸۴	۵۳۶۶,۸۱۴±۱۷۳۴,۷۵۲	ویتامین <i>B12 pg/ml</i>

بین میانگین سطح سرمی هموسیستئین با سن بیماران ارتباط آماری مستقیمی وجود داشت که از نظر آماری معنی دار نبود ($r=0/224$, $P= 0/468$). چنین ارتباطی در گروه کنترل نیز مشاهده شد ($r=0/353$, $P= 0/768$).
 بین میانگین سطح سرمی هموسیستئین در بیماران فوق با مدت زمان سابقه درمان دیالیز یک ارتباط آماری مستقیمی (افزایشی) وجود داشت که از نظر آماری معنی دار بود ($r=0/893$, $P< 0/001$).

بحث و نتیجه گیری:

مطالعه حاضر نشان داد که میانگین سطح سرمی هموسیستئین، اسید فولیک و ویتامین *B12* در بیماران همودیالیزی از افراد طبیعی بیش تر است. نتایج تحقیقات سهروردی و همکاران در کرمان (۲۳)، *Arnadottir* و همکاران (۱۲)، *Ducloux* و همکاران (۱۴) و همچنین *Malnick* و همکاران (۱۵) نشان داده است که سطح سرمی هموسیستئین در بیماران دیالیزی بیش از سطح سرمی هموسیستئین در افراد طبیعی است. این نتایج با نتیجه تحقیق حاضر همخوانی دارد.

ارتباط آماری معنی داری بین میانگین سطح سرمی هموسیستئین و سن افراد در هیچ یک از دو گروه دیده نشد که مطابق با نتیجه مطالعه انجام شده توسط *Nekrassva* مبنی بر مستقل بودن سطح سرمی هموسیستئین در بیماران دیالیزی از سن می باشد (۱).

در گروه بیماران بین میانگین سطح سرمی هموسیستئین با مدت زمان سابقه درمان دیالیز یک ارتباط آماری مستقیمی وجود داشت که از نظر آماری معنی دار بود. این یافته با نتیجه تحقیق *Massy* و همکاران (۵) و همچنین تحقیق *Cetin* و همکاران (۱۱) مطابقت دارد، ولی با نتیجه تحقیق *Moustapha* و همکاران (۱۸) همخوانی ندارد که این امر ممکن است به دلیل عدم تجویز و یا تجویز دوزهای متفاوت اسید فولیک و ویتامین *B12* به بیماران دیالیزی باشد (۲،۱۳).

میانگین سطح سرمی هموسیستئین در بیماران مورد بررسی در این تحقیق هر چند از میزان آن در گروه کنترل به طور معنی داری بالاتر بود، ولی در مقایسه با نتیجه سایر مطالعات مشابه که در بیماران دیالیزی و بدون ویتامین درمانی و به صورت مقطعی بررسی شده اند (۱۴،۱۵)، به مقدار قابل توجهی کم تر بود. برای نمونه در تحقیق *Ducloux* و همکاران میانگین سطح سرمی هموسیستئین در بیماران دیالیزی برابر $۳۲,۷۰±۸,۶۰$ میکرومول در لیتر و مقادیر

ویتامین B12 و اسید فولیک به ترتیب برابر $382 \pm 108 \text{ pg/ml}$ و $4.2 \pm 1.4 \text{ ng/ml}$ بوده است (۱۴). با مقایسه اعداد بدست آمده از نتیجه تحقیق حاضر و *Archive of SID*

نتایج حاصله از تحقیق *Ducloux* و همکاران (۱۴ و ۲۳) مشخص می شود که سطح سرمی هموسیستئین بیماران مورد بررسی در این تحقیق به میزان زیادی کم تر از تحقیق *Ducloux* و همکاران (۱۴) است. همچنین سطح سرمی ویتامین B12 و اسید فولیک در بیماران مورد بررسی در تحقیق حاضر چندین برابر بیش از مقادیر آن ها در مطالعه مذکور است. در ضمن به علت مصرف مداوم این ویتامین ها به صورت روزمره و هفتگی، مقادیر سرمی آن ها در گروه بیماران به طور معنی داری بیش از میزان سرمی آن ها در افراد گروه کنترل بوده است.

پایین بودن میانگین سطح سرمی هموسیستئین در بیماران مورد بررسی در این تحقیق نسبت به مطالعات انجام شده در کشورهای دیگر (۱۴، ۱۵)، ممکن است به علت عوامل مختلفی از جمله اختلاف و یا تنوع ژنتیکی در آنزیم های احیا کننده متیلن تتراهیدروفولات، مصرف مداوم ویتامین B12 و ویتامین ب-کمپلکس و اسید فولیک، رژیم غذایی باشد (۱۳ و ۲).

می توان نتیجه گیری کرد که در گروه بیماران مورد بررسی، تجویز ویتامین های B12 و ب-کمپلکس و اسید فولیک، مانع از افزایش غلظت هموسیستئین پلاسما می شود که چنین نتیجه ای در مطالعه سهروردی و همکاران نیز بدست آمده است (۲۳).

اگرچه میزان هموسیستئین بیماران همودیالیزی در مطالعه حاضر در مقایسه با گروه کنترل بالاتر بوده است، ولی در مقایسه با میزان آن در بیماران همودیالیزی کشورهای دیگر کم تر است. با این وجود تحقیقات بیش تر و گسترده تر با تغییر دوز تجویزی این ویتامین ها به بیماران دیالیزی به منظور کاهش بیش تر سطح سرمی هموسیستئین پیشنهاد می شود.

منابع:

1. Nekrassva O, Lawrence NS. Analytical determination of homocysteine, A review. *Talanta*; 2003; 60: 1085-1095.
2. Pietrzik K, Bronstrup A. Vitamin B12, B6 and folate as determinants of homocysteine concentration in the healthy population. *Eur J Pediatric*. 1998; 157 suppl 2: 135-138.
3. Bevc S, Hojs R, Ekart R, Hojs-Fabjan T. Atherosclerosis in hemodialysis patients: traditional and nontraditional risk factors. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat*. 2006; 15(4):151-7.
4. Soubassi LP, Papadakis ED, Theodoropoulos IK, Poulos GD, Chaniotis D, Tsapakidis IP, Zerefos SN, Douli M, Chiras TCh, Kouvelis A, Daglas GK, Soubassi SP, Valis DN, Zerefos NS. Incidence and risk factors of coronary artery disease in patients on chronic hemodialysis. *Int J Artif Organs*. 2007; 30(3):253-7.
5. Massy ZA. Importance of homocysteine, lipoprotein (a) and non-classical cardiovascular risk factors (fibrinogen and advanced glycation end-products) for atherogenesis in uraemic patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2000; 15 Suppl 5:81-91.
6. Ferechide D, Radulescu D. Hyperhomocysteinemia in renal diseases. *J Med Life*. 2009; 2(1):53-9.
7. Schröder CH, de Boer AW, Giesen AM, Monnens LA, Blom H. *Pediatr Nephrol*. Treatment of hyperhomocysteinemia in children on dialysis by folic acid. *Pediatr Nephrol*. 1999 Sep; 13(7):583-5.
8. Steenge GR, Verhoef P, Katan MB. Betaine supplementation lowers plasma homocysteine in healthy men and women. *J Nutr*. 2003; 133(5):1291-5.
9. Baber U, Toto RD, de Lemos JA. Statins and cardiovascular risk reduction in patients with chronic kidney

disease and end-stage renal failure. *Am Heart J.* 2007; 153(4):471-7.

10. Tsai JC, Kuo HT, Chiu YW, Hwang SJ, Chuang HY, Chang JM, Chen HC, Lai YH. Correlation of plasma homocysteine level with arterial stiffness and pulse pressure in hemodialysis patients. *Atherosclerosis.* 2005; 182(1):121-7.
11. Cetin O, Bekpinar S, Unlucerci Y, Turkmen A, Bayram C, Ulutin T. Hyperhomocysteinemia in chronic renal failure patients: relation to tissue factor and platelet aggregation. *Clin Nephrol.* 2006; 65(2):97-102.
12. Arnadottir M, Hultberg B, Wahlberg J, Fellström B, Dimény E. Serum total homocysteine concentration before and after renal transplantation. *Kidney Int.* 1998; 54(4):1380-4.
13. De Vecchi AF, Bamonti-Catena F, Finazzi S, Campolo J, Taioli E, Novembrino C, Colucci P, Accinni R, De Franceschi M, Fasano MA, Maiolo AT. Homocysteine, vitamin B12, and serum and erythrocyte folate in peritoneal dialysis and hemodialysis patients. *Perit Dial Int.* 2000; 20(2):169-73.
14. Ducloux D, Aboubakr A, Motte G, Toubin G, Fournier V, Chalopin JM, Drüeke T, Massy ZA. Hyperhomocysteinemia therapy in haemodialysis patients: folinic versus folic acid in combination with vitamin B6 and B12. *Nephrol Dial Transplant.* 2002; 17(5):865-70.
15. Malnick S, Goland S. Notes on 'Effects of folic acid treatment on homocysteine levels and vascular disease in hemodialysis patients' by Righetti M et al. *Med Sci Monit.* 2003; 9(4): 119- 124.
16. Heinz J, Kropf S, Luley C, Dierkes J. Homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease in patients treated by dialysis: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2009; 54(3):478-89.
17. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. It is important to lower homocysteine in dialysis patients. *Semin Dial.* 2007; 20(6):530-3.
18. Moustapha A, Naso A, Nahlawi M, Gupta A, Arheart KL, Jacobsen DW, Robinson K, Dennis VW. Prospective study of hyperhomocysteinemia as an adverse cardiovascular risk factor in end-stage renal disease. *Circulation.* 1998; 20;97(2):138-41.
19. Hackam DG, Peterson JC, Spence JD. What level of plasma homocyst(e)ine should be treated? Effects of vitamin therapy on progression of carotid atherosclerosis in patients with homocyst(e)ine levels above and below 14 micromol/L. *Am J Hypertens.* 2000; 13(1 Pt 1):105-10.
20. Mason JB, Miller JW. The effects of vitamins B12, B6, and folate on blood homocysteine levels. *Ann N Y Acad Sci.* 1992; 30;669:197-203; discussion 203-4.
21. Ossareh S, Shayan-Moghaddam H, Salimi A, Asgari M, Farrokhi F. Different doses of oral folic acid for homocysteine-lowering therapy in patients on hemodialysis: a randomized controlled trial. *Iran J Kidney Dis.* 2009; 3(4):227-33.
22. Azadibakhsh N, Hosseini RS, Atabak S, Nateghiyan N, Golestan B, Rad AH. Efficacy of folate and vitamin B12 in lowering homocysteine concentrations in hemodialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2009; 20(5):779-88.
23. Sohrvardi S.M, Azmandian J, Daryaee F, Mohammadpoor A.H, Mehrabani M. Plasma Homocysteine Concentration in Hemodialysis Patients of Kerman/Iran in 2005. *Journal of Kerman University of Medical Sciences,* 2007; 14(2): 117-123.

