

بررسی ارتباط پاراتورمون هورمون سالم (iPTH) و پروتئین واکنشی زنجیره ای با حساسیت زیاد (hs-CRP) با ضخامت انتیما - مدیای کاروتید در بیماران همودیالیزی

دکتر سیما عابدی آنر: استادیار گروه داخلی فوق تخصص کلیه دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز: نویسنده رابط

E-mail: AbediAzars@tbzmed.ac.ir

دکتر محمدرضا سادین: رزیدنت داخلی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
دکتر محمدکاظم طرّمنی: استادیار گروه رادیولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
دکتر حسن ارگانی: استادیار گروه داخلی فوق تخصص کلیه دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دریافت: ۸۴/۸/۲۵، پذیرش: ۸۵/۱/۲۰

چکیده

زمینه و اهداف: پروتئین واکنشی زنجیره ای (CRP) فاکتور التهاب مزمن و زمینه ساز آترواسکلروز در بیماران همودیالیزی است. مطالعات جدید نشان می دهند که افزایش سطح پاراتورمون هورمون سالم در اورمی می تواند باعث اختلال در متابولیسم چربیها شود و یکی از عواملی که باعث تشدید آترواسکلروزیس در بیماران همودیالیزی میشود، همین اختلالات چربی هاست. این مطالعه به بررسی ارتباط پروتئین واکنشی زنجیره ای با حساسیت زیاد پاراتورمون هورمون سالم با ضخامت انتیما - مدیای کاروتید در بیماران همودیالیزی می پردازد.

روش بررسی: در این مطالعه، سطح سرمی پروتئین واکنشی زنجیره ای با حساسیت زیاد، پاراتورمون هورمون سالم لیپوپروتئین آلفا، کلسترول، لیپوپروتئین با دانسیته بالا و پایین، کلسیم، فسفر و ضخامت انتیما - مدیای کاروتید ۳۰ بیمار با نارسائی مزمن کلیه که تحت همودیالیز هستند، بررسی گردید.

یافته ها: میانگین پروتئین واکنشی زنجیره ای با حساسیت زیاد (hs-CRP) در مردان ۴/۶۵ mg/dl و زنان ۶/۴ mg/dl، میانگین پاراتورمون هورمون سالم مردان ۶۵۷ pg/dl و زنان ۷۴/۰۳ pg/dl بود. تفاوت معنی داری بین میانگین ضخامت انتیما - مدیای کاروتید راست و چپ بیماران دو جنس وجود نداشت ($P > 0/05$). حال آنکه، رابطه مثبت و محکمی بین پروتئین واکنشی زنجیره ای با حساسیت زیاد، پاراتورمون هورمون سالم و ضخامت انتیما - مدیای کاروتید بیماران همودیالیزی وجود دارد ($P < 0/001$).

نتیجه گیری: با توجه به یافته ها می توان نتیجه گرفت که به خصوص با استفاده از پروتئین واکنشی زنجیره ای، آترواسکلروزیس در بیماران دیالیزی زودتر تشخیص داده می شود. بنابراین، می توان از مرگ و میر این بیماران در اثر حوادث قلبی کاست.

کلید واژه ها: آترواسکلروزیس، پروتئین واکنشی زنجیره ای با حساسیت زیاد، پاراتورمون دست نخورده، (ضخامت انتیما - مدیای کاروتید)

مقدمه

آمریکا بر روی گروه های مختلف مردان و زنان مسن انجام گرفت، نشان داد که پروتئین فاز حاد (CRP) عامل خطر وابسته به بیماریهای قلبی عروقی است (۵). در عین حال، مطالعات متعدد در طی دو دهه گذشته بیانگر آن بوده که بیماریهای قلبی عروقی دارای شیوع بالایی در بیماران با بیماری کلیه مرحله آخر (ESRD) است و پروتئین فاز حاد (CRP) عامل پیش بینی کننده قوی مورتالیت و موربیدیت در بیماران همودیالیزی می باشد (۶،۷ و ۸). دیس لیپیدمی و عوامل خطر غیر ارثی مثل استرس های اکسیداتیو و التهاب مهمترین تعیین کننده های افزایش خطر بیماریهای قلبی عروقی در بیماران همودیالیزی هستند (۸). افزایش پاراتورمون هورمون سالم (iPTH) در بیماری کلیه مرحله آخر (ESRD) نیز به علت اختلال در کاتابولیسم کلیوی و افزایش ترشح غده ای روی میدهد. هدف از این مطالعه تعیین ارتباط سطوح سرمی پاراتورمون هورمون سالم (iPTH)، پروتئین واکنشی زنجیره ای با حساسیت زیاد

آترواسکلروزیس با ایجاد التهاب در آندوتلیوم عروقی زمینه ساز بیماری کرونری قلب، انفارکتوس قلبی و حملات سکته های مغزی است (۱). پروتئین فاز حاد (CRP) به عنوان مارکر کلاسیک التهاب کاربرد دارد که در افراد نرمال در سطح پایین و در التهاب حاد، عفونت و آسیب در سطح سرمی بالایی یافت می شود (۲). در نمونه اتوپسی بیمارانی که در اثر انفارکتوس قلبی فوت کردند، تجمع منوسیت ها و ماکروفاژها در محل التهاب و پلاک دیده شده است (۲،۴). استفاده از پروتئین فاز حاد (CRP) به عنوان مارکر التهاب عروقی، به علت نارسائی حساسیت و دقت اندازه گیری سطوح پایین پروتئین فاز حاد (CRP) در سرم محدود شده ولی اخیراً با توسعه اندازه گیری پروتئین واکنشی زنجیره ای با حساسیت زیاد (hs-CRP)، تحقیقات برای بررسی نقش آن به عنوان یک عامل خطر بیماریهای قلبی عروقی شروع شده است (۳). مطالعات متعددی که به صورت آینده نگر و مورد شاهدهی در

1. C-Reactive Protein, CRR
2. End stage renal disease, ESRD
3. Intact parathyroid hormone, iPTH

به پشت و با چرخاندن سر به سمت مقابل مورد ارزیابی قرار گرفت. داده ها با استفاده از تستهای آماری T-test و همبستگی پیرسون آنالیز و نتایج آن بصورت میانگین و درصد فراوانی بیان شد.

یافته ها

نتایج این مطالعه بر روی ۳۰ بیمار همودیالیزی نشان می دهد که رابطه مثبت قوی بین پروتئین واکنشی زنجیره ای با حساسیت زیاد (hs-CRP)، پاراتورمون هورمون سالم (iPTH) با ضخامت انتیما - مدیای کاروتید بیماران وجود دارد ($P < 0/001$). در جدول یک، میانگین متغیرها و انحراف معیار آنها آورده شده است. در جدول شماره دو نیز رابطه خطی بین متغیرها نشان داده شده است. شایعترین علت زمینه نارسائی کلیوی در ۵۳٪ بیماران ناشناخته، ۱۰٪ پرفشاری خون و دیابت، و بقیه علل متفرقه می باشد. در ضمن، ۵۳٪ بیماران سابقه مثبت فشار خون داشتند. یکی از متغیرهای مورد بررسی، Kt/v ($N = 1/2 - 1/4$) است که بیانگر کلیرانس سهمی اوهره و شاخص مرجع کفایت دیالیز می باشد، یعنی K بیانگر کلیرانس سهمی اوهره توسط صافی (بر حسب لیتر در ساعت)، t بیانگر طول مدت دیالیز و v حجم توزیع اوهره بر حسب لیتر است. رابطه معنی داری بین اندازه Kt/v با پروتئین واکنشی زنجیره ای با حساسیت زیاد (hs-CRP)، پاراتورمون هورمون سالم (iPTH) و ضخامت انتیما - مدیای کاروتید دو طرف وجود ندارد ($P > 0/05$) به علت محدودیت در دریافت صافی از منبع تأمین کننده آن امکان بررسی ارتباط نوع صافی با متغیرهای ذکر شده مقدور نمی باشد.

(hs-CRP) و سایر عوامل ایجاد کننده آترواسکلروزیس با ضخامت انتیما - مدیای کاروتید در بیماران همودیالیزی می باشد.

مواد و روش ها

این مطالعه توصیفی - تحلیلی، از اول فروردین ۱۳۸۳ تا آخر اسفند ۱۳۸۳ بر روی ۳۰ بیمار (۱۴ مرد و ۱۶ زن) با نارسائی کلیه مراجعه کننده به بخش همودیالیز بیمارستان سینا و امام خمینی تبریز انجام گرفت. معیار ورود بیماران به مطالعه، نداشتن عوارض بالینی ماکرو واسکولار آترواسکلروزیس و دیابت، عدم مصرف سیگار، داروهای کاهنده چربی و سوء تغذیه بود (به علت ایجاد اختلال در بررسی با سونوی داپلر). پس از انتخاب بیماران و اخذ شرح حال که شامل سن، جنس و علت نارسائی کلیه بود، فشار خون سیستمی بیماران قبل و بعد از دیالیز اندازه گیری گردید. آزمایشهای پروتئین واکنشی زنجیره ای با حساسیت زیاد (hs-CRP)، پاراتورمون هورمون دست نخورده (iPTH)، کلسترول، چربی با دانسیته پایین (LDL)، کلسیم، فسفر، لیپوپروتئین آلفا انجام، Kt/v محاسبه و دربخش سونوگرافی بیمارستان امام تبریز و کلینیک شیخ الرئیس با اولتراسوند B-mode ضخامت حداکثر انتیما - مدیا در دیواره قسمت دیستال شریان کاروتید مشترک و بولب، شامل ضایعات برجسته و پلاک در ضخیم ترین نقاط اندازه گیری شد (ضخامت انتیما - مدیا بصورت اندازه گیری فاصله لبه لومن - انتیما، حد فاصل دیواره درگیر که همان لبه مدیا - ادوانتیس می باشد، تعریف می شود). مقادیر بالای ۰/۷ میلی متر پاتولوژیک در نظر گرفته شد. دستگاه سونوگرافی از نوع هیتاچی EU525 و پروب خطی با قدرت ۷/۵ تا ۱۰ مگاهرتز بوده و درمدت ۱۵ دقیقه، ضخامت IMT هر بیمار در وضعیت خوابیده

جدول ۱: میانگین متغیرها و انحراف معیار آنها

| متغیرها | مرد | زن | P |
|---------------------------------------|----------------|-----------------|-------|
| سن | ۳۶/۹۲ ± ۱۵/۲۵ | ۳۴/۶۸ ± ۱۱/۹۹ | ۰/۶۵۶ |
| SBP قبل از دیالیز | ۱۴۷/۱۴ ± ۲۱/۲۷ | ۱۳۸/۶۶ ± ۱۸ | ۰/۲۶۱ |
| SBP بعد از دیالیز | ۱۲۷/۶۹ ± ۱۵/۳۵ | ۱۲۱/۳۳ ± ۱۸/۴۶ | ۰/۳۳۶ |
| کلسترول | ۲۰۰/۱۴ ± ۴۴/۱۲ | ۱۷۵/۱۲ ± ۲۷/۸۹ | ۰/۰۸۲ |
| تری گلیسرید | ۱۶۵/۱۲ ± ۸۲/۰۲ | ۱۴۵۷/۳۷ ± ۶۹/۴۸ | ۰/۴۷۹ |
| لیپید با دانسیته بالا (HDL) | ۴۸/۲۲ ± ۱۳/۷ | ۴۶/۵ ± ۱۱/۲۷ | ۰/۷۰۸ |
| لیپوپروتئین آلفا (Lpa) | ۴۴/۷۴ ± ۳۸/۸۵ | ۳۹/۲۹ ± ۲۷/۵۵ | ۰/۶۶۵ |
| لیپید با دانسته پایین (LDL) | ۱۱۳/۶۵ ± ۳۰/۴۳ | ۱۰۷/۵ ± ۱۵/۹۲ | ۰/۵۷۸ |
| کلسیم | ۸/۲ ± ۰/۸۸ | ۸/۶۸ ± ۰/۶۵ | ۰/۸۸۲ |
| فسفر | ۶/۵۳ ± ۱/۵۲ | ۵/۳۵ ± ۱/۳ | ۰/۰۲۹ |
| پاراتورمون هورمون سالم (iPTH) | ۶۵/۷ ± ۴۷/۸۷ | ۷۴/۰۳ ± ۴۹/۴۸ | ۰/۷۲۶ |
| ضخامت انتیما - مدیای کاروتید سمت راست | ۱/۶ ± ۱/۸۸ | ۳/۲۴ ± ۳/۴۳ | ۰/۱۱۲ |
| ضخامت انتیما - مدیای کاروتید سمت چپ | ۱/۵۷ ± ۱/۸۹ | ۲/۶۵ ± ۲/۵۵ | ۰/۱۸۷ |
| نسبت Kt/v | ۱/۱۲ ± ۰/۳۲ | ۱/۲۱ ± ۰/۲۸ | ۰/۴۳۰ |

Systolic Blood Pressure, SBP

جدول ۲: رابطه خطی بین متغیرها (همه روابط از نوع خطی مثبت است)

| متغیرها | پروتئین واکنشی زنجیره ای با حساسیت زیاد (hs-CRP) | پاراتورمون هورمون سالم (iPTH) | ضخامت انتیما - مدیای کاروتید | ضخامت انتیما - مدیای کاروتید سمت چپ (IMT-R) |
|------------------------|--|-------------------------------|------------------------------|---|
| سن | ۰/۰۰۶ | < ۰/۰۰۱ | ۰/۰۰۷ | ۰/۰۲۹ |
| تری گلیسرید | ۰/۶۹۵ | ۰/۰۰۵ | ۰/۱۰۴ | ۰/۵۵۱ |
| کلسترول | ۰/۰۳۵ | ۰/۰۱۹ | ۰/۲۸۵ | ۰/۱۶۴ |
| لیپید با دانسیته پایین | ۰/۰۲۹ | ۰/۱۹۲ | ۰/۶۷۲ | ۰/۷۴۶ |
| کلسیم | ۰/۹۸۹ | ۰/۹۳۱ | ۰/۵۲۳ | ۰/۹۶۴ |
| فسفر | ۰/۳۴۸ | ۰/۹۷۵ | ۰/۲۳۰ | ۰/۳۱۳ |
| Kt/v | ۰/۱۱۰ | ۰/۸۸۳ | ۰/۱۳۹ | ۰/۱۰۷ |
| لیپید با دانسیته بالا | ۰/۲۹۴ | ۰/۵۹۳ | ۰/۳۶۶ | ۰/۱۷۳ |
| لیپوپروتئین آلفا | ۰/۳۹۶ | ۰/۷۲۲ | ۰/۱۹۶ | ۰/۳۹۳ |

بحث

وجود دارد (۱۳). لیپوپروتئین آلفا (>30) لیگانندی برای اتصال به گیرنده لیپوپروتئین با دانسیته پایین است که عامل خطر مستقلاً برای بیماری قلبی بوده، تحت تأثیر عوامل تغذیه ای قرار نمی گیرد و در نارسائی کلیه مرحله آخر، پروتئینوری و یا دیالیز زیاد می شود. کراسنیاک و همکاران نشان دادند که رابطه قوی معنی داری بین بروز آترواسکلروزیس در بیماران همودیالیزی و پاراتورمون هورمون سالم (iPTH) وجود دارد (۱۴). در مطالعه حاضر، بررسی التهاب در بیماران همودیالیزی با استفاده از hs-CRP نشان داد که رابطه مثبتی بین آن و اندازه ضخامت انتیما - مدیای کاروتید سمت راست و چپ وجود دارد ($P < 0/001$). در نتیجه، به علت عدم وجود علائم بالینی آترواسکلروزیس، بیماران با hs-CRP پایین ضخامت انتیما - مدیای پایین داشتند. در این مطالعه، بین ضخامت انتیما - مدیای کاروتید و سطح پاراتورمون هورمون سالم (iPTH) بیماران رابطه معنی داری به دست آمده ولی بین لیپوپروتئین آلفا، لیپید با دانسیته پایین و ضخامت انتیما - مدیای کاروتید در بیماران همودیالیزی رابطه معنی داری وجود نداشت. پس یعنی هر جا که پای التهاب و عوامل پیش درآمد آترواسکلروزیس به میان می آید، پروتئین واکنشی با حساسیت زیاد حتی در مقادیر کم افزایش می یابد و با اندازه گیری آن می توان قدمی برای تشخیص، پیشگیری و کاهش مرگ و میر برداشت. آن چه از متن بر می آید، این است که پروتئین واکنشی زنجیره ای با حساسیت زیاد (hs-CRP) نشانگر تشخیصی امید بخش و تازه ای در بیماریهای عروق کرونری قلب بوده و فاکتوری مستقل جهت پیش بینی حوادث کرونری در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه که تحت همودیالیز قرار دارند، به شمار می رود. از سوی دیگر، این مطالعه نشان می دهد که افزایش ضخامت انتیما - مدیای کاروتید هم زمان با ازدیاد سطح پاراتورمون هورمون سالم (iPTH) است. نتیجه آنکه بروز آترواسکلروزیس را در همان مراحل اولیه با کمک این دو شاخص می توان پیش بینی کرد.

عوامل متعددی در بروز آترواسکلروزیس دخالت دارد که با بررسی و شناخت این عوامل می توان کمک شایانی به بیماران در کاهش میزان مورتالیت و موربیدیتی کرد. یکی از مهمترین عواملی که در بروز و تسریع روند آترواسکلروزیس دخیل است، التهاب و اثرات آن می باشد. بیماران همودیالیزی به علت اورمی و فیلترهای همودیالیز تحت التهاب مزمن قرار داشته و این التهاب باعث افزایش ریسک آترواسکلروزیس و بیماریهای عروق کرونری و مغز می شود. یکی از مهمترین مدیاتورهای که در روند التهاب در سرم بیماران افزایش می یابد، CRP می باشد که با اندازه گیری آن میتوان میزان التهاب را در افراد تخمین زد. حال آنکه، برای اندازه گیری مقادیر جزئی می توان از CRP با حساسیت زیاد (۶/۸-۸/۲mg/dl) استفاده کرد. اختلال در کاتابولیسم کلیوی و افزایش ترشح غده ای متعاقب هیپرفسفاتی و هیپوکلسمی در نارسائی کلیوی باعث ازدیاد iPTH (۶/۲ - ۲۹pg/dl) می گردد. مکانیسم اثر آن بر روی ضخامت انتیما - مدیا به صورت افزایش غلظت کلسیم داخل سلولی و تغییر پاسخ عروق است. ایجاد آترواسکلروزیس و پلاکهای کاروتید نه تنها به تغییرات همودینامیک (افزایش فشارخون سیستولیک)، بلکه به افزایش کلسیم و CRP با حساسیت زیاد نیز وابسته است (۱۰، ۶). از سوی دیگر، سفتی شریانها در نارسائی کلیوی سبب افزایش فشارخون سیستولی می شود. سن بالا، هیپرتانسیون و هیپرلیپیدمی در بیماران کلیوی از عوامل خطر آترواسکلروزیس محسوب می شوند. در مطالعه آریزونو و همکارانش بر روی بیماران همودیالیزی، CRP با حساسیت زیاد مارکری بسیار مفید در بررسی التهاب مزمن در بیماران همودیالیزی بیان شده (۹) و در مطالعه دیگری، CRP با حساسیت زیاد با میانگین $7/6 \text{ mg/L}$ مارکر مفیدی در تعیین شدت آترواسکلروزیس کاروتید منظور گردید (۱۱، ۵). کیم و همکاران با اندازه گیری CRP با حساسیت زیاد، ریسک فاکتورهای آترواسکلروزیس و بیماریهای کرونری در بیمارانی که به علت بیماری کلیوی مرحله آخر تحت همودیالیز هستند، دریافتند که رابطه معکوسی بین سطح CRP با حساسیت زیاد و عملکرد قلبی بیماران وجود دارد (۱۲، ۱). نیز فراموسکا و همکاران دریافتند که رابطه معنی داری بین CRP با حساسیت زیاد، لیپوپروتئین آلفا ($P < 0/001$) و پروفیل چربی های خون از جمله کلسترول و لیپوپروتئین با دانسیته پایین در بیماران با بیماری کلیوی مرحله آخر تحت همودیالیز

نتیجه گیری

پروتئین واکنشی زنجیره ای با حساسیت زیاد (hs-CRP) یکی از مارکرهايي است که در مراحل اولیه آترواسکلروزيس در بیماران همودیالیزی زیاد شده و می توان با اندازه گیری آن و پیشگیری به موقع، از تسریع روند آترواسکلروزيس در بیماران جلوگیری کرد.

تقدیر و تشکر

بدین وسیله مراتب تشکرو قدر دانی خود را از استاد محترم جناب آقای دکتر محمد رهبانی اعلام می داریم.

References

1. Rifai N, Ridker PM: High-sensitivity C-reactive protein: A novel and promising marker of coronary heart disease. *Clinical Chemistry*, 2001; **47**(3): 403-11.
2. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN: Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *American J of Epid*, 1996; **144**(6): 537-547.
3. Kondo K, Kitagawa K, Nagai Y, Yamagami H, Hashimoto H, Hougaku H. Association of soluble intercellular molecule-1 with carotid atherosclerosis progression. *Atherosclerosis*, 2005; **179**(1): 155-60.
4. Koc M, Richards HB, Bihorac A, Ross EA, Schold JD, Segal MS: Circulating endothelial cells are associated with future vascular events in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 2005; **67**(3): 1078-83.
5. Alvarez Garcia B, Ruiz C, Chacon P, Sabin JA, Matas M: High-sensitivity C-reactive protein in high-grade carotid stenosis: Risk marker for unstable carotid plaque. *J Vasc Surg*, 2003; **38**(5): 1018-24.
6. Rattazzi M, Puato M, Faggini E, Bertipaglia B, Grego, Pauletto P: New markers of accelerated atherosclerosis in end-stage renal disease. *J Nephrol*, 2003; **16**(1): 11-20.
7. Ortega O, Rodriguez I, Gallar P, Carreno A, Ortiz M, Espejo B: Significance of high C-reactive protein levels in predialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 2002; **17**(6): 1105-9.
8. Fernandez-Reyes MJ, Alvarez-Ude F, Sanches R, Mon C, Iglesias P, Diez JJ: Inflammation and malnutrition as predictors of mortality in patients on hemodialysis. *J Nephrol*, 2002; **15**(2): 136-43.
9. Arizono K, Nomura K, Motoyama T, Matsushita Y, Matsuoka K, Miyazu R: Use of ultrapure dialysate in reduction of chronic inflammation during hemodialysis. *Blood Purif*, 2004; **2**: 26-9.
10. Seyrek N, Balal M, Karayaylali I, Paydas S, Aikimbaev K, Cetiner S: Which parameter is more influential on the developments of atherosclerosis in hemodialysis patients? *Ren fail*, 2003; **25**(6): 1011-8.
11. Hashimoto H, Kitagawa K, Hougaku H, Shimizu Y, Sakaguchi M, Nagai Y, Iyama S: C-reactive protein is an independent predictor of the rate of increase in early carotid atherosclerosis. *Circulation*, 2001; **104**(1): 63-7.
12. Kim BS, Jeon DS, Shin MJ, Kim YO, Song HC, Lee SH: Persistent Elevation of C-Reactive Protein May Predict Cardiac Hypertrophy and Dysfunction in Patients Maintained on Hemodialysis. *Am J Nephrol*, 2005; **25**(3): 189-195.
13. Ferramosca E, Burke S, Chasan-Taber S, Ratti C, Chertow GM, Raggi P: Potential antiatherogenic and anti-inflammatory properties of sevelamer in maintenance hemodialysis patients. *Am Heart J*, 2005; **149**(5): 820-5.
14. Krasniak A, Drozd M, Chmiel G, Szumilak D, Kowalczyk-Michalek M, Podolec P: Evaluation of atherosclerosis in patients treated repeatedly with hemodialysis. *Przegl Lek*, 2002; **59**(8): 606-610.