مقاله پژوهشي

مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

دوره ششم، شماره اول، بهار ۱۳۸۶، ۲۴–۱۵

ارزیابی عوامل مؤثر در پراکسیداسیون لیپیدی بیماران همودیالیزی و پیوندی

دكتر غلامرضا مشتاقي كاشانيان ، دكتر نادره رشتچي ، دكتر حسن اردكاني ، دكتر امير قرباني حق جو ً

يذيرش مقاله: ٨٥/١٢/٧

دریافت اصلاحیه از نویسنده: ۸٥/۱۱/۱

ارسال مقاله به نویسنده جهت اصلاح: ٨٥/٧/٣

دريافت مقاله: ١/٥/١

چکیده

زمینه و هدف: آترواسکلروز یکی از دلایل عمده مرگ و میر بیماران همودیالیزی و پیوند کلیهای میباشد، که دلیل به وجود آمدن آن هیپرلیپیدمی و افزایش پراکسیداسیون چربیها است، لذا همیشه یکی از اهداف اصلی درمان این گونه بیماران، حذف عوامل خطرزا میباشد. مطالعات گذشته نشان داده که عوامل مختلفی در پراکسیداسیون چربیها نقش دارند، لیکن تمامی این عوامل در یک مجموعه تاکنون بررسی نگشته است. برای روشن شدن دلایل هیپرلیپیدمی و عوامل مؤثر پراکسیداسیون چربیها، در این مطالعه به بررسی سط وح سرمی کلسترول تام، تری گلیسرید، کلسترول - لیپوپروتئین با دانسیته بالا چربیها، در این مطالعه به بررسی سا دانسیته پایین (LDL-c)، آلبومین، منیزیوم (Mg)، مالون دی آلدیید (MDA) و ظرفیت آنتی اکسیدانی تام این گونه بیماران پرداخته و نتایج با اطلاعات به دست آمده برای گروه کنترلی که از نظر سن و جنس با بیماران یکسان بود مقایسه شد.

مواد و روشها: در این مطالعه مقطعی ۳۰ بیمار همودیالیزی و ۳۰ بیمار پیوند کلیهای شرکت نمودند. آزمایشهای فوق بر اساس دستورالعمل کارخانه سازنده کیتهای آزمایشگاهی، بر روی سرم به دست آمده از خون ناشتای بیماران انجام شد و نتایج با مقادیر سرمی ۳۰ فرد سالم که گروه کنترل را تشکیل میدادند مقایسه گردید. به علاوه در بیماران با پیوند کلیه سطح سیکلوسپورین تام خون نیز اندازه گیری شد.

یافتهها: نتایج به دست آمده نشان داد که سطح سرمی تری گلیسرید ($p<\cdot 1/\cdot 0$) و $p<\cdot 1/\cdot 0$) بیماران پیوندی و همودیالیزی بیشتر از گروه کنترل می باشد، در صورتی که غلظت آنتیاکسیدان تام آنان کمتر بود ($p<\cdot 1/\cdot 0$). به علاوه، غلظت سرمی منیزیم بیماران همودیالیزی در مقایسه با گروه کنترل افزایش معنی داری ($p<\cdot 1/\cdot 0$) داشت، در صورتی که سطح منیزیم بیماران پیوندی کاهش معنی داری ($p<\cdot 1/\cdot 0$) را نشان داد. سطح سرمی آلبومین هر دو گروه بیماران در مقایسه با گروه کنترل نیز کاهش معنی داری داشت ($p<\cdot 1/\cdot 0$) نتایج همبستگی پیرسون نشان داد که رابطه مثبت و معنی داری بین غلظت تری گلیسیرید و سطح $p<\cdot 1/\cdot 0$ و بین تری گلیسیرید و آنتی اکسیدانت تام همبستگی معکوس و معنی داری مشاهده شد ($p<\cdot 1/\cdot 0$)، در حالی که بین تری گلیسیرید و آنتی اکسیدانت سطح همبستگی معکوس و معنی داری مشاهده شد ($p<\cdot 1/\cdot 0$)، دست آمد ($p<\cdot 1/\cdot 0$) بیماران پیوندی به دست آمد ($p<\cdot 1/\cdot 0$) به دست آمد ($p<\cdot 1/\cdot 0$) بیماران پیوندی به دست آمد ($p<\cdot 1/\cdot 0$) به دست آمد ($p<\cdot 1/\cdot 0$) به دست آمد ($p<\cdot 1/\cdot 0$) بیماران پیوندی به دست آمد ($p<\cdot 1/\cdot 0$) به دست ($p<\cdot 1/\cdot 0$)

نتیجه گیری: از تحقیق حاضر این گونه میتوان نتیجه گرفت که درمان با سیکلوسپورین دلیل اصلی کاهش منیزیم در بیماران پیوندی میباشد. بنابراین بهتر است همزمان با تجویز سیکلوسپورین، منیزیم نیز برای بیماران پیوندی تجویز گردد. همچنین، کاهش سطح آنتی اکسیدانتهای طبیعی همچون کاهش سطح آنتی اکسیدانتهای طبیعی همچون ویتامینهای C و عمی تواند باعث کاهش ریسک آترواسکلروز در این بیماران گردد.

واژههای کلیدی: پیوند کلیه، همودیالیز، آنتی اکسیدان، مالون دی آلدیید، منیزیوم، الگوی لیپیدی

۱- (نویسنده مسؤول) دانشیار گروه آموزشی بیوشیمی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان تلفن: ۳۲۲۲۰۴۸-۳۲۲۲۰۴ فاکس: ۱۰۳۴۱-۳۲۲۱۶۳، یست الکترونیکی: moshtaghikashanian@hotmail.com

۲- استادیار گروه آموزشی بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

۳- استادیار گروه آموزشی اورولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

مقدمه

آترواسکلروز یکی از علل عمده مرگ و میر بیماران مزمن کلیوی تحت درمان با همودیالیز و بیماران پس از پیونـ کلیـه می باشد، که در اثر هیپرلیپیدمی و پراکسیداسیون چربی ها به وجود میآید [۱-۲]. همچنین مرگ و میر بیماران با پیونـد کلیه حدود ۱۴ برابر بیشتر از افراد سالم با همان سن و سال گزارش شده است [۲]. در خصوص افـزایش پروفیـل لیپیـدی بیماران کلیوی دلایل متعددی عنوان گردیده، که از آن جمله هیپوآلبومینمی، تحریک بیوسنتز لیپوپروتئینها به دلیل برگشت مقادیر زیاد اسیدهای چرب آزاد به کبد، اختلال فعالیت آنزیم لیپوپروتئین لیپاز و اختلال در هموستاز عناصر کمیاب را میتوان نام برد [۳-۴]. در این میان نقش عناصر ضروری و کمیاب، همچون منیزیم کمتر مورد توجه و بررسی قرار گرفته است. برخی مطالعات کمبود منیزیم را دلیل افزایش سطح سرمی تری گلیسرید و کاهش غلظت کلسترول لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL-c) در میان این گونه بیماران عنوان نمودهاند $[\alpha-\beta]$.

منیزیم دومین کاتیون داخل سلولی است و یون ضروری برای بسیاری از اعمال فیزیولوژیک بدن محسوب میشود. نقش کلیدی منیزیم در واکنشهای فسفریلاسیون، سنتز پروتئینها، حمل انرژی، متابولیسم لیپیدها و کربوهیدراتها به خوبی شناخته شده است [۷]. سطح پلاسمایی منیزیم ثابت است و توسط کلیهها تنظیم می گردد. کاهش سطح پلاسمایی منیزیم از منابع استخوانی و داخل سلولی جبران می گردد [۷]. مطالعات متعددی به نقش مثبت منیزیم در جلوگیری از پراکسیداسیون لیپیدی اشاره نمودهانید [۱۱–۸]. اکثر این مطالعات در شرایط برون تنی (in-vitro) انجام شده و مکانیزمهای مختلفی را برای نقش منیزیم در اکسیداسیون چربی ها عنوان نمودهاند. برای مثال: Kostellow و همکارانش [۸] عقیده دارند که منیزیم از طریق تأثیر بر روی آهن باعث کاهش پراکسیداسیون لیپیدی می گردد، در صورتی که Altura و همکاران [۱۰] که اثرات منیزیم بـر روی سـلولهـای عـضله صاف در محیط کشت را بررسی نمودند نشان دادند که کاهش

منیزیم از طریق فعال نمودن عامل ترجمه هستهای کاپا بی (nuclear transcription factor kappa B) باعث پراکسیداسیون لیپیدی میگردد. مطالعات درون تنی پراکسیداسیون لیپیدی میگردد. مطالعات درون تنی (in-vivo) نیز نتایج صریح و روشنی در این باره ارایه ننمودند. برای مثال: Ariza و همکارانش [۹] که اثرات تجویز منیزیم را در زنان حامله بررسی نمودند، نشان دادند که سطح مالون دی آلدیید بیمارانشان پس از درمان با منیزیم کاهش می یابد، اما اما اما و همکارانش [۱۱] عقیده دارند که پراکسیداسیون لیپیدی در بیماران افسرده ربطی به کاهش سطح سرمی منیزیم آنان ندارد.

مطالعات اخیر به نقش رادیکالهای آزاد بر پراکسیداسیون لیپوپروتئین با چگالی کم (LDL) در لیپیدی و اکسیداسیون لیپوپروتئین با چگالی کم (LDL) در ایجاد پلاکهای آترواسکلروزی تأکید دارند [۱۳-۱۳]. نقش رادیکالهای آزاد، در بیماران کلیوی با شدت بیشتری مطرح میباشد [۱۴]. در برابر رادیکالهای آزاد، آنتیاکسیدانتها عواملی هستند که میتوانند از پراکسیداسیون چربیها جلوگیری نمایند. گزارشهایی وجود دارد که دلیل افزایش استرس اکسیداتیو و پراکسیداسیون لیپیدی بیماران کلیوی را کاهش سطح پلاسمایی آنتیاکسیدانتهای مختلف دانستهاند ایستهانید تانیاکسیدانتهای طبیعی همچون کاهش ویتامین تا نیز در پراکسیداسیون چربیها نقش دارد و کاهش ویتامین تا نیز عامل دیگری است که باعث افزایش پراکسیداسیون چربیها میگردد.

با توجه به نظرات ارایه شده فوق می توان نتیجه گرفت که پراکسیداسیون چربی ها به دلایل مختلفی صورت می گیرد و تنها بررسی یک عامل نمی تواند راه گشای مناسبی جهت درمان این گونه بیماران باشد. از طرفی، تاکنون تحقیقی که کلیه عوامل مؤثر در پراکسیداسیون چربی ها در بیماران کلیوی را بررسی کند، انجام نشده است. به علاوه، نظرات صریح و روشن نقش منیزیم در پراکسیداسیون لیپیدی بیماران کلیوی زمانی قابل بحث است که در کنار دیگر عوامل بررسی گردد. از این رو، در تحقیق حاضر علاوه بر بررسی سطح سرمی چربی ها، در کنار غلظت سرمی منیزیم به بررسی عوامل دیگر دخیل در

پراکسیداسیون لیپیدی (سطح سرمی مالون دی آلدیید و آنتی اکسیدانتها) نیز پرداختیم، شاید به کمک نتایج به دست آمده بتوانیم راهی برای جلوگیری از پراکسیداسیون چربیها در این گونه بیماران بیابیم. قابل ذکر است که مالون دی آلدیید یکی از محصولات فرعی و جانبی فرآیندهای پراکسیداسیون لیپیدی است و غلظت پلاسمایی آن از مهم ترین بیومار کرهای قابل استفاده برای دستیابی به یک شاخص کلی سطح پراکسیدهای لیپیدی می باشد [۱۷].

مواد و روشها

در این مطالعه مقطعی، تعداد ۳۰ نفر بیمار پیوند کلیهای که بیش از ۶ ماه از زمان پیوند کلیه آنها گذشته بود و تعداد ۳۰ نفر بیمار تحت درمان با همودیالیز که حداقل ۶ ماه سابقه دیالیز داشتهاند و به طور متوسط در هفته ۳-۲ بار به مدت تقریبی ۴ ساعت تحت عمل دیالیز بودند، به عنوان دو گروه بیمار توسط پزشک متخصص انتخاب شدند. این بیماران تحت نظر پزشک متخصص طرح بوده و مرتباً توسط ایسان ویزیت میشدند. تعداد ۳۰ نفر فرد سالم که از نظر سن و جنس و وزن با گروههای بیماران یکسان بودند، با در نظر گرفتن عوامل کلینیکی و پاراکلینیکی و پس از معاینه بالینی، توسط پزشک به عنوان گروه کنترل در نظر گرفته شدند. به علاوه، جهت جلوگیری از اثر داروهای مداخله گر، از افرادی که تحت درمان با داروهای مهارکننده HMG-CoA ردوکتاز نظیر استاتین قرار هیدروکلروتیازید در مطالعه حاضر وارد نشدند.

از افراد تحت مطالعه حدود ۵ میلیلیتر خون پس از ۱۲ ساعت ناشتا بودن گرفته شد. نمونهها پس از انعقاد در دمای آزمایشگاه، به مدت ده دقیقه سانتریفیوژ (۹۰۰۰) گردیدند، تا سرمها جدا گردد. قسمتی از نمونههای جدا شده جهت بررسی سطح سرمی منیزیم و چربیها روزانه مورد استفاده قرار گرفت، در صورتی که قسمتی از آنان تا زمان بررسی سطح سرمی مالون دیآلدیید و آنتیاکسیدانت کل در ۲۰سستی سانتی گراد نگهداری شد. از بیماران پیوند کلیه مقدار ۲ میلیلیتر خون بیشتر گرفته شد و در لوله حاوی ماده ضد

انعقاد (EDTA) ریخته شد تا پلاسمای آنان جهت تعیین سطح پلاسمایی سیکلوسپورین استفاده گردد.

غلظت سرمی کلسترول تام، تریگلیسیرید و AA-۱۰۰۰ توسط دستگاه ۲۰۰۰ (ساخت شرکت تکنیکون آمریکا) و با استفاده از کیتهای ساخت شرکت پارس آزمون (ایران) و طبق دستورالعمل کارخانه سازنده کیت تعیین گردید. غلظت لکلحات بسیاس فرمول ارایه شده -Friedwald و اطلاعات به دست آمده

(LDL-c=Total cholesterol-triglyceride/5-HDL-c) محاسبه گردید.

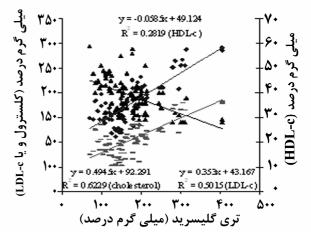
سطح سرمی منیزیم، آنتی اکسیدانت تام و مالون دی آلدیید با روشهای دستی و بر اساس دستورالعمل کارخانه سازنده کیت تعیین گردید. جهت تعیین غلظت منیزیم از کیت ساخت شرکت پارس آزمون و روش رنگ سنجی Xylidyl-blue استفاده شد. برای اندازه گیری آنتی اکسیدان تام سرم از کیت Randox (ساخت انگلستان)، برای اندازه گیری MDA سرم از روش تغییر یافته Slater ارایه شده توسط Aghdassi و همکاران [۱۸] استفاده شد.

سیکلوسپورین A یک داروی سرکوبگر ایمنی قوی است که جهت جلوگیری از رد پیوند کلیه برای این بیماران تجویز می گردد [۱۹]. سطح سیکلوسپورین نیز برای بیماران پیوندی در زمانی که حداقل غلظت سرمی دارو حدس زده می شد، به روش رادیو ایمینواسی (RIA) اندازه گیری شد. کیت مربوطه از شرکت کاوشیار ایران تهیه گردید و کلیه مراحل آزمایش بر اساس دستورالعمل شرکت سازنده کیت انجام گرفت. میزان رادیواکتیو مربوطه نیز توسط دستگاه گاما کانتر Gammatic

جهت مقایسه بین گروههای مختلف بیماران و گروه (one way ANOVA) و کنترل از تست آنالیز واریانس یکطرفه (Post Hoc multiple) و با استفاده از مدل پس آماری تـوکی comparison Tukey's model) استفاده شـد. اخـتلافهایی معنی دار تلقی شد که p آنان کمتر از ۰/۰ بود. جهـت تعیـین همبستگیها بین پارامترهای بررسی شده، از آزمون همبستگی

دو طرفه مدل پیرسـون (Two-tailed Pearson correlation test) استفاده گردید.

نتايج



نمودار I- همبستگی سطح سرمی تـری گلیـسیرید و کلـسترول (مربع)، LDL-c لیک LDL-c (مثلث) و یا LDL-c (خطوط) را در بین کلیه افراد تحت مطالعه (اعم از بیمار و کنترل) نشان می دهد. محور سمت چپ نمایانگر غلظـت سرمی کلسترول و یا LDL-c می باشد و محـور سـمت راسـت نمایانگر مقدار HDL-c می باشد. فرمول های رابطه همبستگی بین غلظـت سـرمی تری گلیسیرید و هر پارامتر و مقدار R^{\dagger} محاسبه شده نیز در نمودار ذکـر گردیده است.

دفع آلبومین در ادرار یکی از عوارض شناخته شده بیماران مزمن کلیوی میباشد که با کاهش سطح آلبومین پلاسما همراه است. بررسی آماری نشان داد که سطح سرمی

آلبومین بیماران همودیالیزی (۱٬۰۰۱) و پیوندی (۱٬۰۰۱) و پیوندی (۱٬۰۰۵) در مقایسه با گروه کنترل کاهش دارد، لیکن کاهش مشاهده شده در بیماران همودیالیزی شدیدتر میباشد.

برای بررسی پراکسیداسیون لیپیدی و عوامل دخیل در آن، سطح سرمی آنتی اکسیدانت تام، مالون دی آلدیید و منیزیم در کلیه گروهها اندازه گیری شد. نتایج به دست آمده نشان داد که سطح سرمی آنتی اکسیدانت تام بیماران همودیالیزی و پیوندی کمتر (۱۰۰۱ > >) از گروه کنترل میباشد. به علاوه، کاهش مشاهده شده در گروه پیوندی شدیدتر از گروه همودیالیزی میباشد (۱۰۱ > >). نتایج بررسی سطح سرمی مالون دی آلدیید گروههای مختلف نشان داد که بیماران پیوندی بالاترین سطح مالون دی آلدیید را دارند معنی داری را نشان میداد (>). در مقایسه با دو گروه دیگر افزایش معنی داری را نشان میداد (>). در مقایسه با گروه کنترل، سطح مالون دی آلدیید بیماران همودیالیزی افزایش معنی داری را نشان داد (>).

بررسی آماری نتایج به دست آمده برای منیزیم نیشان داد که سطح منیزیم بیماران همودیالیزی بیشتر از گروه کنترل میباشد (p<٠/٠٠١) در صورتی که در گروه بیماران پیوندی سطح منیزیم کاهش معنیداری را در مقایسه با گروه کنترل نشان میداد (p<٠/٠٠١) (جدول ۱).

برای تعیین ارتباط بین افزایش چربیها و سطح سرمی مالون دی آلدیید و یا آنتی اکسیدانت تام، آزمون همبستگی بین آنان برای کلیه افراد شرکت کننده در این تحقیق انجام شد. نتایج به دست آمده نشان داد که افزایش تری گلیسیرید همبستگی مثبت و معنی داری با سطح سرمی مالون دی آلدیید دارد ($r = -\frac{r}{r}$) در صورتی که همبستگی معکوس و معنی داری با سطح سرمی آنتی اکسیدانت تام ($r = -\frac{r}{r}$) دارد (نمودار ۲).

از طرفی، آزمون همبستگی بین تغییرات مشاهده شده در سطح منیزیم گروههای بیماران و طول مدت پیوند یا دیالیز هیچ ارتباط معنی داری را نشان نداد.

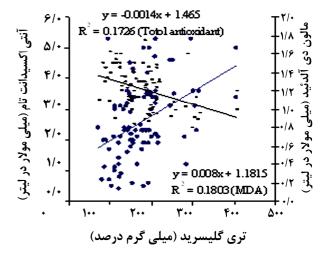
قرار می گیرد [۱۹].

سیکلوسپورین A یک داروی سرکوبگر ایمنی قوی میباشد که جهت جلوگیری از رد پیوند کلیه مورد استفاده

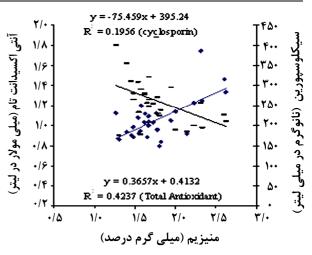
جدول ا - پارامترهای اندازه گیری شده در گروههای مختلف تحت مطالعه

پارامتر	گروه کنترل	گروه همو دیالیزی	گروه پیوندی	اختلاف بین دو گروه بیماران (p)
تریگلیسیرید (mg/dl)	184/0 ± 40/1	* \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \	†719 ± VB/F	·/••Y
کلسترول (mg/dl)	1 V Λ $/$ Υ 1 $/$ Λ	$18a/\lambda \pm 4a/a$	$197/\Delta \pm 49/\lambda$	•/•٢٣
LDL-C (mg/dl)	$1 \cdot \Delta/\Lambda \pm \Upsilon V/\Upsilon$	98/T ± 79/8	$117/\Delta \pm 71/V$	N
HDL-C (mg/dl)	40/8 ±8/1	\dagger TF/ λ \pm F/ Δ	\dagger TS/T \pm Δ /S	N
آلبومين (gr/dl)	۴/۲ ± ٠/۵	†٣/۵ ± ⋅/۵	* * * * * * * * * * *	N
آنتی اکسیدانت تام (mmol/L)	1/۴・ ±・/19	†1/71 ± •/10	† \/• \st • / \ •	٠/٠٠٢
مالون دى آلدىيد(mmol/L)	$1/\Delta Y \pm \cdot/\lambda \lambda$	\dagger $\Upsilon/\Delta V \pm \cdot /V \Upsilon$	†٣/8· ± 1/1·	<./
(mg/dl) منيزيم	$7/1 \Lambda \pm \cdot /77$	†٣/17 ± •/۵٣	\dagger 1/VA \pm \cdot /T Δ	<-/

تفاوتهای معنیدار بین گروههای مختلف تحت مطالعه با علامت در جدول مشخص گردیده در صورتی که تفاوت معنیدار بین دو گروه بیمـار در سـتون سمت چپ نشان داده شده است. علامت * اختلاف (p<-/-0) و علامت † اختلاف (p<-/-0) بین گروه کنترل و بیماران همودیالیزی و یا پیوندی را نـشان میدهد.



نمودار ۲- همبستگی سطح سرمی تری گلیسیرید و آنتی اکسیدانت تام (خطوط) و یا سطح سرمی مالون دی آلدیبید (مربع) را در بین کلیه افراد تحت مطالعه (اعم از بیمار و کنترل) نشان می دهد. محور سمت چپ نمایاتگر آنتی اکسیدانت تام و محور سمت راست نمایانگر غلظت سرمی مالون دی آلدیبد می باشد. فرمول های رابطه همبستگی بین غلظت سرمی تری گلیسیرید و هر پارامتر و مقدار R^{T} محاسبه شده نیز در نمودار ذکر گردیده است.



نمسودار ۳- همبستگی سطح سرمی منیسزیم وسیکلوسپورین ویا آنتی اکسیدانت تام بیماران پیوندی را نشان می دهد. محور سمت چپ نمایاتگر آنتی اکسیدانت تام و محور سمت راست نمایانگر غلظت سرمی سیکلوسپورین می باشد. فرمول رابطه همبستگی بین غلظت سرمی منیزیم و هر پارامتر و مقدار 2 محاسبه شده نیز در نمودار ذکر گردیده است.

بحث

مطالعات اپیدمیولوژی نشان دادهاند که آترواسکلروزیس در بیماران همودیالیزی و بیماران با پیوند کلیه در رأس سایر علل مرگ و میر قرار دارد [۲۰]. به علاوه، ۵۰ الی ۷۵٪ بیماران با نارسایی مزمن کلیه با افزایش تری گلیسرید و کاهش علامت HDL-c مواجه میباشند که این عوامل خود روند آترواسکلروزیس را در این بیماران تسریع میبخشند [۲۰–۲۰]. افزایش تری گلیسرید و کاهش HDL-c مشاهده شده در بین بیماران همودیالیزی [۲۶–۲۲] و پیوندی [۲۶–۲۲]، قبلاً نیز گزارش گردیده است.

نتایج به دست آمده در مطالعه حاضر نیبز تأییدی بر مطالعات قبلی بوده و نشان میدهد که بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه حتی پس از پیوند کلیه نیبز با افزایش تری گلیسرید و کاهش HDL-c مواجه هستند که این افزایش دلیلی بر روند سریعتر آترواسکلروزیس در میان بیماران همودیالیزی و بیماران پیوندی در مقایسه با افراد سالم جامعه میباشد [۲۱]. از طرفی، افزایش کلسترول و CDL-c و یا کاهش LDL-c عامل آترواسکلروز در نظر گرفته شده و کمتر به افزایش تری گلیسرید به عنوان عاملی در ایجاد پلاکهای آترواسکلروز پرداخته شده است. همان گونه که نتایج آزمون همبستگیهای معنیدار ذکر شده در نمودار ۱ مطالعه حاضر

نشان میدهد، افزایش تری گلیسرید خود عاملی برای تغییرات کلسترول، LDL-c و یا کاهش HDL-c، است.

یکی از دلایل افزایش تری گلیسرید و کاهش HDL-c میان بیماران همودیالیزی و پیوندی، افزایش پراکسیداسیون لیپیدها عنوان گردیده است [۲۷، ۴]. افزایش تولید رادیکالهای آزاد یکی از دلایل افزایش پراکسیداسیون اسیدهای چرب غیراشباع میباشد، که در نتیجه آن ترکیبات مختلفی ساخته میشود. یکی از این ترکیبات که غلظت بیشتری نیز دارد مالون دی آلدیید میباشد [۱۷].

در مطالعه حاضر نشان داده شد که مقدار مالون دی آلدیید در بیماران با پیوند کلیه و همودیالیزی در مقایسه با گروه کنترل افزایش معنی داری را نشان می دهد. افزایش سطح سرمی مالون دیآلدیید در میان گروههای بیماران، که حاکی از افزایش پراکسیداسیون لیپیدها میاباشد نیز قبلاً توسط Holvoet و همکارانش [۲۸] که بر روی بیماران کلیوی در مراحل پیـشرفته انجـام گرفتـه بـود گـزارش شـده اسـت. همان گونه که قبلاً اشاره شد، یکی از دلایل پراکسیداسیون چربیها افزایش رادیکالهای آزاد است. یکی از راههای پی بردن به افزایش رادیکالهای آزاد، اندازهگیری سطح سرمی آنتی اکسیدانتهای سرمی است که با مقدار رادیکالهای آزاد نسبت معکوس دارد. نتایج اندازه گیری آنتی اکسیدانتها، نشان داد کـه در دو گـروه بیماران تحـت مطالعـه، غلظـت آنتی اکسیدانتها کمتر از گروه کنترل می باشد. به علاوه، مطالعه حاضر نشان داد که همبستگی معکوس و معنیداری بين آنتى اكسيدانتها و سطح سرمى مالون دى آلدييد وجود دارد. نتایج مطالعه حاضر نیز با نتایج تحقیقات گذشته همخوانی کامل دارد [۲۷، ۱۶].

آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز یکی از عوامل آنزیمی میباشد که باعث کاهش تولید رادیکالهای آزاد میشود و با ایان مکانیسم خاصیت آنتیاکسیدانتی خود را در بدن اعمال مینماید. Turan و همکارانش [۲۹] با اندازه گیری میزان فعالیت آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز در بیماران با پیوند کلیه و بیماران همودیالیزی و مقایسه آن با افراد سالم متوجه کاهش فعالیت این آنزیم در گروههای بیماران نسبت به گروه کنترل

شدند. با توجه به نتایح Turan و اطلاعات به دست آمده از مطالعه حاضر می توان این گونه نتیجه گرفت که یکی از عوامل افزایش چربیها در میان بیماران کلیوی کاهش سنتز آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز باشد. به علاوه، ویتامینهای C و E نیز آنتیاکسیدانتهایی هستند که بایستی از طریق رژیم غذایی به بدن برسد. کاهش این ویتامینها ممکن است عامل دیگری باشد که در پراکسیداسیون چربیها در بیماران کلیوی نقش باشد که در پراکسیداسیون چربیها در بیماران کلیوی نقش داشته باشد و با قرار دادن این ویتامینها در رژیم دارویی این بیماران می توان از پیشرفت آترواسکلروزیس آنان تا حدودی کاست.

یکی دیگر از عواملی که در خصوص افزایش پروفیل لیپیدی بیماران کلیوی به آن اشاره شده است، نقش عناصر ضروری کم مقدار بدن میباشد. مطالعات صورت گرفته در این مورد بیانگر تغییرات متابولیسم لیپیدها و لیپوپروتئینها همراه با کمبود منیزیم میباشد [-7, -4]. این دسته از مطالعات آزمایشگاهی نشان دادهاند که کمبود منیزیم میتواند با افزایش تری گلیسرید و کاهش HDL-C همراه باشد.

چنین مطالعاتی در ایران کمتر مورد توجه قرار گرفته است. در مطالعه حاضر نشان داده شد که بین منیزیم و مالون $(r=-\cdot/\$\cdot p<\cdot/\cdot\Delta)$ دی آلدیید رابطه معکوس و معنی داری در گروه کنترل وجود دارد یعنی با افزایش منیزیوم میزان مالون دىآلدىيد كه شاخص پراكسيداسيون ليپيدها مي باشد کاهش می یابد. ولی در گروه بیماران پیوندی و دیالیزی رابطـه معنی داری بین منیزیوم و مالون دی آلدیید مشاهده نگر دید. Bariskaner و همکاران [۳۱] نیز با مطالعه بر روی خرگوشها به وجود رابطه معکوس بین منیزیم و مالون دیآلدییـد اشـاره كردهاند. همچنين در مطالعه حاضر، رابطه مستقيم و معنی داری بین منیزیم و آنتی اکسیدان تام در میان بیماران با پیوند کلیه (۲-۰/۶۵ ،p<٠/۰۰۱) مشاهده گردیـد. ایـن بـدان معنى است كه با افزايش سطح منيزيم سرم، قدرت آنتی اکسیدانی در این بیماران نیز افزایش می یابد. در این مورد نیز تحقیقات متعددی صورت گرفته است که تماماً به نقش آنتی اکسیدانتی و حفاظتی منیزیم اشاره مینمایند [۳۳-۳۳].

کمبود منیزیم در انسان با کاهش ترشح منیزیم توسط كليهها جبران مىشود. اگر اتلاف منيزيم از طريق كليهها بيش از یک میلی مول در لیتر باشد و سطح منیزیم پلاسـما تـا ۱/۷ میلی مبول در لیتر کاهش یابد، باعث بروز عوارض هیپومنیزیومی میشود [۳۴]. ترشح اضافی منیزیم در ادرار مى تواند به علت ديابت مليتوس، استفاده از عوامل اسموتيك، و داروهایی نظیر سیکلوسیورین (Cyclosporin)، سیس پلاتین (Cisplatin) و ايفوسفاميد (Ifosfamide) باشــد [۳۴]. Bodack و همکارانش [۳۵] نشان دادنـد کـه منیـزیم و سیکلوسـپورین می توانند کمپلکس تشکیل دهند و این ممکن است دلیلی بـر کاهش سطح سرمی منیزیم در بیماران پیوندی مشاهده شده در مطالعه حاضر باشد. در مطالعه حاضر همبستگی معکوس و معنی داری بین سطح منیزیم و سیکلوسپورین سرم در بیماران پیوند کلیوی مشاهده نمودیم (۲-۰/۴۴ ،p<۰/۰۱) که شاید علت آن تشکیل کمپلکس منیزیم و سیکلوسیورین باشد و از این طریق سطح منیزیم یونیزه پلاسما کاهش یابد. بـ عـ لاوه، در این بیماران کاهش منیزیم همبستگی قوی با سطح سرمی آنتی اکسیدانتها دارد (۲۰۰۱) که حاکی از این است که منیزیم نیز به طریقی در پراکسیداسیون لیپیدی و یا خاصیت آنتی اکسیدانتی نقش دارد. این همبستگیها در میان بیماران همودیالیزی با سطح معنی داری کمتری مشاهده شد که دلیل آن افزایش سطح منیزیم به خاطر تماس مکرر با مایع دیالیز بوده، همان گونه که قبلا گزارش گردیده است [۳۶].

تیجهگیری

به طور کلی نتایح مطالعه حاضر حاکی از آن است که افزایش تری گلسیرید عاملی است که باعث به وجود آمدن پلاکهای آترواسکلروزی از طریق تغییرات غلظتی کلسترول می شود. به علاوه، در بیماران همودیالیزی و بیماران پیوندی، پراکسیداسیون لیپیدها افزایش معنیداری دارد که دلیل اصلی آن کاهش آنتی اکسیدانتهای بدن می باشد. در نتیجه تعادل بین اکسیدانتها و آنتی اکسیدانتها به هم خورده و استرس اکسیداتیو ایجاد می شود که یک فاکتور مهم در ایجاد آترواسکلروزیس و افزایش مرگ و میر در این بیماران محسوب می شود. بنابراین در این بیماران باید تدابیری اندیشید که با

ویتامینهای ذکر شده برای این گونه بیماران، منیزیم خوراکی نیز تجویز گردد تا کاهش منیزیم آنان جبران گردد.

تشکر و قدردانی

بودجه این مطالعه تحت طرح شماره ۸۲/۴۴ توسط معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کرمان پرداخت گردیده، که نویسندگان بدین وسیله قدردانی خود را اعلام مینمایند.

افزایش قدرت آنتی اکسیدانتی بدن میزان پراکسیداسیون لیپیدها را کاهش داد. یکی از راههای پیشنهادی تجویز ویتامین A) و مصرف محدود ویتامین A) است که خاصیت آنتی اکسیدانتی دارند. همچنین، تجویز سیکلوسپورین در بیماران با پیوند کلیه باید با احتیاط بیشتری صورت گیرد، زیرا مصرف این دارو با کاهش معنیدار منیزیم همراه می باشد. در این باره نیز پیشنهاد می گردد که همراه با

References

- [1] Osman Y, Shokeir A, Ali-el-Dein B, Tantawy M, Wafa EW, el-Dein AB, et al. Vascular complications after live donor renal transplantation: study of risk factors and effects on graft and patient survival. *J Urol*, 2003; 169(3): 859-62.
- [2] Cosio FG, Alamir A, Yim S, Pesavento TE, Falkenhain ME, Henry ML, et al. Patient survival after renal transplantation: I. The impact of dialysis pretransplant. *Kidney Int*, 1998; 53(3): 767-72.
- [3] Parfrey PS. Cardiac and cerebrovascular disease in chronic uremia. Am J Kidney Dis, 1993; 21(1): 77-80.
- [4] Usberti M, Gerardi GM, Gazzotti RM, Benedini S, Archetti S, Sugherini L, et al. Oxidative stress and cardiovascular disease in dialyzed patients. *Nephron*, 2002; 91(1): 25-33.
- [5] Gupta BK, Glicklich D, Tellis VA. Magnesium repletion therapy improved lipid metabolism in hypomagnesemic renal transplant recipients: a pilot study. *Transplantation*. 1999; 67(11): 1485-7.
- [6] Fijalkowska-Morawska J, Chrzanowski W. Metabolism of magnesium and lipid disturbances in chronic renal failure. Pol Arch Med Wewn, 1997; 98(10): 327-31.
- [7] Vormann J. Magnesium: nutrition and metabolism. Mol Aspects Med, 2003; 24(1-3): 27-37.
- [8] Kostellow AB, Morrill GA. Iron-catalyzed lipid peroxidation in aortic cells in vitro: protective effect of extracellular magnesium. *Atherosclerosis*, 2004; 175(1): 15-22.

- [9] Ariza AC, Bobadilla N, Fernandez C, Munoz-Fuentes RM, Larrea F, Halhali A, et al. Effects of magnesium sulfate on lipid peroxidation and blood pressure regulators in preeclampsia. Clin Biochem, 2005; 38(2): 128-33.
- [10] Altura BM, Gebrewold A, Zhang A, Altura BT. Low extracellular magnesium ions induce lipid peroxidation and activation of nuclear factor-kappa B in canine cerebral vascular smooth muscle: possible relation to traumatic brain injury and strokes. *Neurosci Lett*, 2003; 341(3): 189-92.
- [11] Manuel Y, Keenoy B, Moorkens G, Vertommen J, Noe M, Neve J, et al. Magnesium status and parameters of the oxidant-antioxidant balance in patients with chronic fatigue: effects of supplementation with magnesium. J Am Coll Nutr, 2000; 19(3): 374-82.
- [12] Chen CK, Liaw JM, Juang JG, Lin TH. Antioxidant enzymes and trace elements in hemodialyzed patients. *Biol Trace Elem Res*, 1997; 58(1-2): 149-57.
- [13] Heyland DK, Dhaliwal R, Suchner U, Berger MM. Antioxidant nutrients: a systematic review of trace elements and vitamins in the critically ill patient. *Intensive Care Med*, 2005; 31(3): 327-37.
- [14] Maggi E, Bellazzi R, Falaschi F, Frattoni A, Perani G, Finardi G, et al. Enhanced LDL oxidation in uremic patients: an additional mechanism for accelerated atherosclerosis? *Kidney Int*, 1994; 45(3): 876-83.

- [15] Polo-Romero FJ, Fernandez-Funez A, Broseta Viana L, Atienza MP, Sanchez Gascon F. Effect of Nacetylcysteine on antioxidant status in glycerol-induced acute renal failure in rats. Ren Fail, 2004; 26(6): 613-8.
- [16] Zwolinska, D, Grzeszczak W, Kilis-Pstrusinska K, Szprynger K. Lipid peroxidation and antioxidant enzymes in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol*, 2004; 19(8): 888-92.
- [17] Inder TE, Darlow BA, Sluis KB, Winterbourn CC, Grapham P, Sanderson KJ, et al. The correlation of elevated levels of an index of lipid peroxidation (MDA-TBA) with adverse outcome in the very low birthweight infant. Acta Paediatr, 1996; 85(9): 1116-22.
- [18] Aghdassi E, Allard JP. Breath alkanes as a marker of oxidative stress in different clinical conditions. Free Radic Biol Med, 2000; 28(6): 880-6.
- [19] Morales JM, Andres A, Rengel M, Rodicio JL. Influence of cyclosporin, tacrolimus and rapamycin on renal function and arterial hypertension after renal transplantation. Nephrol Dial Transplant, 2001; 16 (Suppl 1): 121-4.
- [20] Abrass CK. Cellular lipid metabolism and the role of lipids in progressive renal disease. Am J Nephrol, 2004; 24(1): 46-53.
- [21] Tsumura M, Kinouchi T, Ono S, Nakajima T, Komoda T. Serum lipid metabolism abnormalities and change in lipoprotein contents in patients with advanced-stage renal disease. Clin Chim Acta, 2001; 314(1-2): 27-37.
- [22] Hernandez E, Valera R, Alonzo E, Bajares-Lilue M. Effects of raloxifene on bone metabolism and serum lipids in postmenopausal women on chronic hemodialysis. Kidney Int, 2003; 63(6): 2269-74.
- [23] Tanaka M, Itoh K, Matsushita K, Kitamura K, Nonog uchi H, Tomita K. Effects of fluvastatin on plasma lipid abnormalities in hemodialysis patients with chronic renal failure. Nippon Jinzo Gakkai Shi, 2002; 44(4): 402-8.
- [24] Piperi C, Kalofoutis C, Tzivras M, Troupis T, Skenderis A, Kalofutis A. Effects of hemodialysis on serum lipids and phospholipids of end-stage renal failure patients. *Mol Cell Biochem*, 2004; 265(1-2): 57-61.

- [25] Czajkowski K, Wojcicka-Bentyn J, Sienko J, Grymowicz M, Smolarczyk R, Malinowska-Polubiec A, et al. Renal function and lipid metabolism in pregnant renal transplant recipients. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2004; 114(2): 155-61.
- [26] Kahraman S, Kiykim AA, Altun B, Genctoy G, Arici M, Gulsun M, et al. Apolipoprotein E gene polymorphism in renal transplant recipients: effects on lipid metabolism, atherosclerosis and allograft function. Clin Transplant, 2004; 18(3): 288-94.
- [27] Samouilidou E, Grapsa E. Effect of dialysis on plasma total antioxidant capacity and lipid peroxidation products in patients with end-stage renal failure. *Blood Purif*, 2003; 21(3): 209-12.
- [28] Holvoet P, Vanhaecke J, Janssens S, Van de Werf F, Collen D. Oxidized LDL and malondialdehydemodified LDL in patients with acute coronary syndromes and stable coronary artery disease. Circulation. 1998; 98(15): 1487-94.
- [29] Turan B, Delilbasi E, Dalay N, Sert S, Afrasvap L, Saval A. Serum selenium and glutathione-peroxidase activities and their interaction with toxic metals in dialysis and renal transplantation patients. *Biol Trace Elem Res*, 1992; 33: 95-102.
- [30] Peker S, Abacioglu S, Sun I, Konya D, Yuksel M, Pamir NM. Prophylactic effects of magnesium and vitamin E in rat spinal cord radiation damage: evaluation based on lipid peroxidation levels. *Life Sci*, 2004; 75(12): 1523-30.
- [31] Bariskaner H, Ustun ME, Ak A, Yosunkaya A, Ulusoy HB, Gurbilek M. Effects of magnesium sulfate on tissue lactate and malondialdehyde levels after cerebral ischemia. *Pharmacology*. 2003; 68(3): 162-8.
- [32] Kharb S, Singh V. Magnesium deficiency potentiates free radical production associated with myocardial infarction. J Assoc Physicians India, 2000; 48(5): 484-5.
- [33] Ustun ME, Duman A, Ogun CO, Vatansev H, Ak A. Effects of nimodipine and magnesium sulfate on endogenous antioxidant levels in brain tissue after experimental head trauma. J Neurosurg Anesthesiol, 2001; 13(3): 227-32.

- [34] Monnens L, Starremans P, Bindels R. Great strides in the understanding of renal magnesium and calcium reabsorption. *Nephrol Dial Transplant*, 2000; 15(5): 568-71.
- [35] Bodack LA, Freedman TB, Chowdhry BZ, Nafie LA.
 Solution conformations of cyclosporins and magnesium-cyclosporin complexes determined by vibrational circular dichroism. *Biopolymers*. 2004; 73(2):163-77.
- [36] Vormann J, Gunther T, Perras B, Rob PM. Magnesium metabolism in erythrocytes of patients with chronic renal failure and after renal transplantation. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*, 1994; 32(12): 901-4.