مقاله پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

دوره ششم، شماره اول، بهار ۱۳۸۶، ۲۴-۱۵

ارزیابی عوامل مؤثر در پراکسیداسیون لیپیدی بیماران همودیالیزی و پیوندی

دکتر غلامرضا مشتاقی کاشانیان[۱]، دکتر نادره رشتچی[۲]، دکتر حسن اردکانی[۳]، دکتر امیر قربانی حق‌جو[۲]

دریافت مقاله: ۸۴/۵/۱ ارسال مقاله به نویسنده جهت اصلاح: ۸۵/۷/۳ دریافت اصلاحیه از نویسنده: ۸۵/۱۱/۱ پذیرش مقاله: ۸۵/۱۲/۷

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 سطوح سرمی کلسترول تام، تری‌گلیسرید، کلسترول- لیپوپروتئین با دانسیته بالا (HDL-c)، کلسترول- لیپوپروتئین با دانسیته پایین (LDL-c)، آلبومین، منیزیوم (Mg)، مالون دی‌آلدیید (MDA) و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی 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 اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: نتایج به دست آمده نشان داد که سطح سرمی تری‌گلیسرید ($p<۰/۰۵$) و MDA ($p<۰/۰۰۱$) بیماران پیوندی و همودیالیزی بیشتر از گروه کنترل می باشد، در صورتی که غلظت آنتی‌اکسیدان تام آنان کمتر بود ($p<۰/۰۰۱$). به علاوه، غلظت سرمی منیزیم بیماران همودیالیزی در مقایسه با گروه کنترل افزایش معنی‌داری ($p<۰/۰۱$) داشت، در صورتی که سطح منیزیم بیماران پیوندی کاهش معنی‌داری ($p<۰/۰۱$) را نشان داد. سطح سرمی آلبومین هر دو گروه بیماران در مقایسه با گروه کنترل نیز کاهش معنی‌داری داشت ($p<۰/۰۰۱$) نتایج همبستگی پیرسون نشان داد که رابطه مثبت و معنی‌داری بین غلظت تری‌گلیسرید و سطح MDA وجود دارد ($p<۰/۰۰۱$ ، $r=۰/۴۷$)، در حالی که بین تری‌گلیسرید و آنتی‌اکسیدانت تام همبستگی معکوس و معنی‌داری مشاهده شد ($p<۰/۰۰۱$ ، $r=-۰/۴۲$). هم‌چنین، همبستگی معکوس و معنی‌داری بین سطح سرمی منیزیم و سیکلوسپورین در میان بیماران پیوندی به دست آمد ($p<۰/۰۰۱$، $r=-۰/۴۴$).

نتیجه‌گیری: 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 آنتی‌اکسیدانت تام در میان بیماران نشانگر این نکته می‌باشد که تجویز آنتی‌اکسیدانت‌های طبیعی هم‌چون ویتامین‌های C و E می‌تواند باعث کاهش ریسک آترواسکلروز در این بیماران گردد.

واژه‌های کلیدی: پیوند کلیه، همودیالیز، آنتی‌اکسیدان، مالون دی‌آلدیید، منیزیوم، الگوی لیپیدی

۱- (نویسنده مسؤول) دانشیار گروه آموزشی بیوشیمی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان

تلفن: ۳۲۲۲۰۴۸-۰۳۴۱فاکس: ۳۲۲۱۶۷۱-۰۳۴۱، پست 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

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-11-01]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1386.6.1.3.5]

مقدمه

آترواسکلروز یکی از علل عمده مرگ و میر بیماران مزمن کلیوی تحت درمان با همودیالیز و بیماران پس از پیوند کلیه می‌باشد، که در اثر هیپرلیپیدمی و پراکسیداسیون چربی‌ها به وجود می‌آید [۲-۱]. هم‌چنین مرگ و میر بیماران با پیوند کلیه حدود ۱۴ برابر بیشتر از افراد سالم با همان سن و سال گزارش شده است [۲]. در خصوص افزایش پروفیل لیپیدی 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 [۴-۳]. 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 تری‌گلیسرید و کاهش غلظت کلسترول لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL-c) در میان این گونه بیماران عنوان نموده‌اند [۶-۵].

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 می‌گردد. کاهش سطح پلاسمایی منیزیم از منابع استخوانی و داخل سلولی جبران می‌گردد [۷]. مطالعات متعددی به نقش مثبت منیزیم در جلوگیری از پراکسیداسیون لیپیدی اشاره نموده‌اند [۱۱-۸]. اکثر این مطالعات در شرایط برون تنی (*in-vitro*) انجام شده و مکانیزم‌های مختلفی را برای نقش منیزیم در اکسیداسیون چربی‌ها عنوان نموده‌اند. برای مثال: Kostellow و همکارانش [۸] عقیده دارند که منیزیم از طریق تأثیر بر روی آهن باعث کاهش پراکسیداسیون لیپیدی می‌گردد، در صورتی که Altura و همکاران [۱۰] که اثرات منیزیم بر روی سلول‌های عضله 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 (*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 دی‌آلدیید بیمارانشان پس از درمان با منیزیم کاهش می‌یابد، اما Manuel 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 لیپیدی و اکسیداسیون لیپوپروتئین با چگالی کم (LDL) در ایجاد پلاک‌های آترواسکلروزی تأکید دارند [۱۳-۱۲]. 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 [۱۶-۱۵]. سطح سرمی آنتی‌اکسیدانت‌های طبیعی همچون ویتامین E نیز در پراکسیداسیون چربی‌ها نقش دارد و کاهش آن‌ها نیز عامل دیگری است که باعث افزایش پراکسیداسیون چربی‌ها می‌گردد.

با توجه به نظرات ارایه شده فوق می‌توان نتیجه گرفت که پراکسیداسیون چربی‌ها به دلایل مختلفی صورت می‌گیرد و تنها بررسی یک عامل نمی‌تواند راه‌گشای مناسبی جهت درمان این گونه بیماران باشد. از طرفی، تاکنون تحقیقی که کلیه عوامل مؤثر در پراکسیداسیون چربی‌ها 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 این‌رو، در تحقیق حاضر علاوه بر بررسی سطح سرمی چربی‌ها، در کنار غلظت سرمی منیزیم به بررسی عوامل دیگر دخیل در

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-11-01]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1386.6.1.3.5]

پراکسیداسیون لیپیدی (سطح سرمی مالون دی‌آلدیید و آنتی‌اکسیدانت‌ها) 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 دی‌آلدیید یکی از محصولات فرعی و جانبی فرآیندهای پراکسیداسیون لیپیدی است و غلظت پلاسمایی آن از مهم‌ترین بیومارکرهای قابل استفاده برای دستیابی به یک شاخص کلی سطح پراکسیدهای لیپیدی می‌باشد [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 ایشان 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 مداخله‌گر، از افرادی که تحت درمان با داروهای مهارکننده HMG-CoA ردوکتاز نظیر استاتین قرار داشتند و نیز بیماران هیپرتانسیون تحت درمان با فورزماید و 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 (g=۸۰۰) 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 ۲۰- سانتی‌گراد 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 HDL-c توسط دستگاه RA-۱۰۰۰ (ساخت شرکت تکنیکون آمریکا) و با استفاده از کیت‌های ساخت شرکت پارس آزمون (ایران) و طبق دستورالعمل کارخانه سازنده کیت تعیین گردید. غلظت LDL-c نیز بر اساس فرمول ارایه شده Friedwald-Ferdrickson و اطلاعات به دست آمده

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

محاسبه گردید.

سطح سرمی منیزیم، آنتی‌اکسیدانت تام و مالون دی‌آلدیید 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 اندازه‌گیری آنتی‌اکسیدان تام سرم از کیت Randox (ساخت انگلستان)، برای اندازه‌گیری 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 می‌گردد [۱۹]. سطح سیکلوسپورین نیز برای بیماران پیوندی در زمانی که حداقل غلظت سرمی دارو حدس زده می‌شد، به روش رادیو ایمینواسی (RIA) اندازه‌گیری 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 ساخت شرکت Kontron آمریکا قرائت گردید.

جهت مقایسه بین گروه‌های مختلف بیماران و گروه کنترل از تست آنالیز واریانس یکطرفه (one way ANOVA) و با استفاده از مدل پس آماری توکی (Post Hoc multiple comparison Tukey's model) استفاده شد. اختلاف‌هایی معنی‌دار تلقی شد که p آنان کمتر از ۰/۰۵ بود. جهت تعیین همبستگی‌ها بین پارامترهای بررسی شده، از آزمون همبستگی

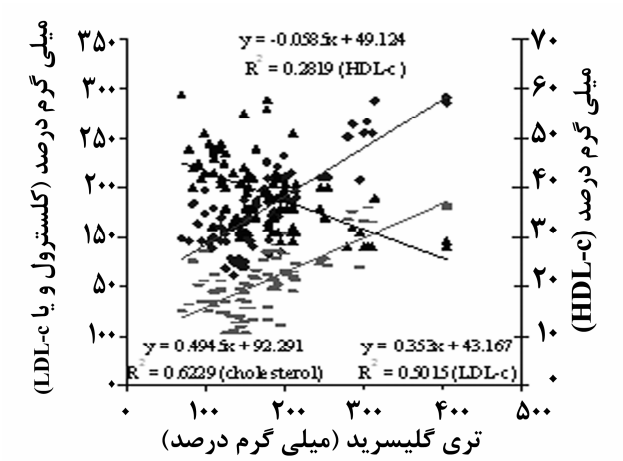
[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-11-01]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1386.6.1.3.5]

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

نتایج

بررسی آماری نتایج به دست آمده نشان داد که سطح سرمی تری‌گلیسیرید بیماران همودیالیزی (p<۰/۰۵) و پیوندی (p< ۰/۰۰۱) بیشتر از گروه کنترل می‌باشد. به علاوه، HDL-c گروه‌های بیماران در مقایسه با گروه کنترل نیزکاهش معنی‌داری را نشان داد (p< ۰/۰۰۱)، در صورتی که میزان کلسترول تام و LDL-c درگروه بیماران تفاوتی با گروه کنترل نداشت. نتایج آزمون همبستگی اطلاعات به دست آمده برای افراد شرکت کننده در این تحقیق نشان داد که افزایش تری‌گلیسیرید رابطه مثبت و معنی‌داری با کلسترول تام (p<۰/۰۰۱، r =۰/۷۹) و یا LDL-c دارد (p< ۰/۰۰۱، r=۰/۷۱) ، در صورتی که همبستگی با HDL-c معنی‌دار و معکوس می‌باشد (p<۰/۰۰۱، r= -۰/۵۳). این همبستگی‌ها در نمودار ۱ نشان داده شده است.



نمودار ۱- همبستگی سطح سرمی تری‌گلیسیرید و کلسترول (مربع)، LDL-c (مثلث) و یا LDL-c (خطوط) را در بین کلیه افراد تحت مطالعه (اعم از بیمار و کنترل) نشان می‌دهد. محور سمت چپ نمایانگر غلظت سرمی کلسترول و یا LDL-c می‌باشد و محور سمت راست نمایانگر مقدار HDL-c می‌باشد. فرمول‌های رابطه همبستگی بین غلظت سرمی تری‌گلیسیرید و هر پارامتر و مقدار R^2 محاسبه شده نیز در نمودار ذکر 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 (p< ۰/۰۰۱) و پیوندی (p<۰/۰۵) 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 آنتی‌اکسیدانت تام، مالون دی‌آلدیید و منیزیم در کلیه گروه‌ها اندازه‌گیری شد. نتایج به دست آمده نشان داد که سطح سرمی آنتی‌اکسیدانت تام بیماران همودیالیزی و پیوندی کمتر (p< ۰/۰۰۱) از گروه کنترل می‌باشد. به علاوه، کاهش مشاهده شده در گروه پیوندی شدیدتر از گروه همودیالیزی می‌باشد (p< ۰/۰۱). نتایج بررسی سطح سرمی مالون دی‌آلدیید گروه‌های مختلف نشان داد که بیماران پیوندی بالاترین سطح مالون دی آلدیید را دارند (۳/۶±۱/۱ mmol/L) که در مقایسه با دو گروه دیگر افزایش معنی‌داری را نشان می‌داد (p<۰/۰۰۱). در مقایسه با گروه کنترل، سطح مالون دی‌آلدیید بیماران همودیالیزی افزایش معنی‌داری را نشان داد (p<۰/۰۰۱).

بررسی آماری نتایج به دست آمده برای منیزیم نشان داد که سطح منیزیم بیماران همودیالیزی بیشتر از گروه کنترل می‌باشد (p<۰/۰۰۱) در صورتی که در گروه بیماران پیوندی سطح منیزیم کاهش معنی‌داری را در مقایسه با گروه کنترل نشان می‌داد (p<۰/۰۰۱) (جدول ۱).

برای تعیین ارتباط بین افزایش چربی‌ها و سطح سرمی مالون دی‌آلدیید و یا آنتی‌اکسیدانت تام، آزمون همبستگی بین آنان برای کلیه افراد شرکت کننده در این تحقیق انجام شد. نتایج به دست آمده نشان داد که افزایش تری‌گلیسیرید همبستگی مثبت و معنی‌داری با سطح سرمی مالون دی‌آلدیید دارد (p<۰/۰۰۱، r= ۰/۴۷) در صورتی که همبستگی معکوس و معنی‌داری با سطح سرمی آنتی‌اکسیدانت تام (P< ۰/۰۰۱، r = - ۰/۴۲) دارد (نمودار ۲).

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

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-11-01]

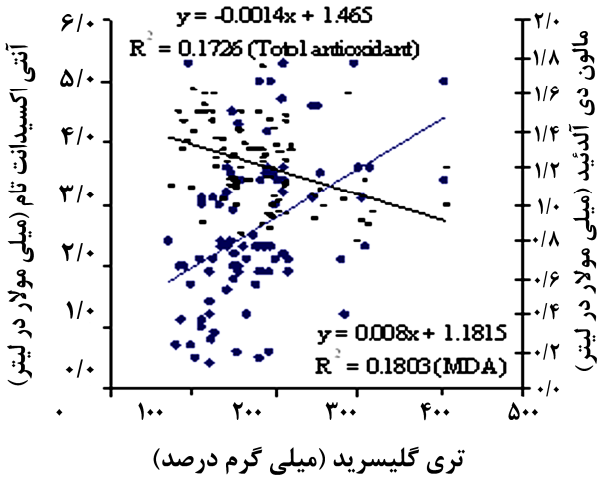
[DOR: 20.1001.1.17353165.1386.6.1.3.5]

سیکلوسپورین A یک داروی سرکوب‌گر ایمنی قوی می‌باشد که جهت جلوگیری از رد پیوند کلیه مورد استفاده قرار می‌گیرد [۱۹].

جدول ۱- پارامترهای اندازه‌گیری شده در گروه‌های مختلف تحت مطالعه

پارامتر	گروه کنترل	گروه همو دیالیزی	گروه پیوندی	اختلاف بین دو گروه بیماران (p)
تری‌گلیسیرید (mg/dl)	۱۳۴/۵ ± ۴۵/۷	*۱۷۳/۷± ۴۰/۶	†۲۱۹ ± ۷۵/۴	۰/۰۰۷
کلسترول (mg/dl)	۱۷۸/۲ ± ۳۱/۸	۱۶۵/۸ ± ۳۵/۵	۱۹۳/۵ ± ۴۹/۸	۰/۰۲۳
LDL-C (mg/dl)	۱۰۵/۸ ± ۲۷/۲	۹۶/۳ ± ۲۹/۶	۱۱۳/۵ ± ۳۸/۷	N
HDL-C (mg/dl)	۴۵/۶ ±۶/۱	†۳۴/۸ ± ۴/۵	†۳۶/۲ ± ۵/۶	N
آلبومین (gr/dl)	۴/۲ ± ۰/۵	†۳/۵ ± ۰/۵	*۳/۸ ± ۰/۸	N
آنتی‌اکسیدانت تام (mmol/L)	۱/۴۰ ± ۰/۱۶	†۱/۲۱ ± ۰/۱۵	†۱/۰۶ ± ۰/۲۰	۰/۰۰۲
مالون دی‌آلدیید(mmol/L)	۱/۵۷ ± ۰/۸۸	†۲/۵۷ ± ۰/۷۳	†۳/۶۰ ± ۱/۱۰	<۰/۰۰۱
منیزیم (mg/dl)	۲/۱۸ ± ۰/۲۳	†۳/۱۷ ± ۰/۵۳	†۱/۷۸ ± ۰/۳۵	<۰/۰۰۱

تفاوت‌های معنی‌دار بین گروه‌های مختلف تحت مطالعه با علامت در جدول مشخص گردیده در صورتی که تفاوت معنی‌دار بین دو گروه بیمار در ستون سمت چپ نشان داده شده است. علامت * اختلاف (p<۰/۰۵) و علامت † اختلاف (p<۰/۰۰۱) بین گروه کنترل و بیماران همودیالیزی و یا پیوندی را نشان می‌دهد.

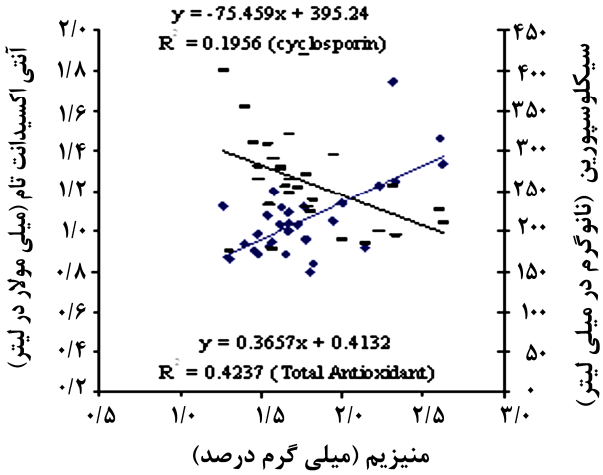


نمودار ۲- همبستگی سطح سرمی تری‌گلیسیرید و آنتی‌اکسیدانت تام (خطوط) و یا سطح سرمی مالون دی آلدیید (مربع) را در بین کلیه افراد تحت مطالعه (اعم از بیمار و کنترل) نشان می‌دهد. محور سمت چپ نمایانگر آنتی‌اکسیدانت تام و محور سمت راست نمایانگر غلظت سرمی مالون دی‌آلدیید می‌باشد. فرمول‌های رابطه همبستگی بین غلظت سرمی تری‌گلیسیرید و هر پارامتر و مقدار R^2 محاسبه شده نیز در نمودار ذکر گردیده است.

در این مطالعه سطح سرمی سیکلوسپورین بیماران پیوندی در زمانی که حداقل سطح سرمی حدس زده می‌شد تعیین گردید. میانگین غلظت دارو ۲۶۱/۱±۶۰/۲ نانوگرم در میلی‌لیتر شد. بررسی آزمون همبستگی نشان داد که رابطه معکوس و معنی‌داری بین غلظت منیزیم و سطح سرمی سیکلوسپورین وجود دارد (r= -۰/۴۴ ،p<۰/۰۱). هم‌چنین، همبستگی معکوسی بین سطح خونی منیزیم و سطح سرمی آنتی‌اکسیدانت تام (r= -۰/۶۶ ،p<۰/۰۰۱) در بیماران پیوندی وجود دارد. این همبستگی‌ها در نمودار ۳ نشان داده شده است.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-11-01]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1386.6.1.3.5]



نمودار ۳- همبستگی سطح سرمی منیزیم وسیکلوسپورین ویا آنتی‌اکسیدانت تام بیماران پیوندی را نشان می‌دهد. محور سمت چپ نمایانگر آنتی‌اکسیدانت تام و محور سمت راست نمایانگر غلظت سرمی سیکلوسپورین می‌باشد. فرمول رابطه همبستگی بین غلظت سرمی منیزیم و هر پارامتر و مقدار R^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 تری‌گلیسرید و کاهش HDL-c مواجه می‌باشند که این عوامل خود روند آترواسکلروزیس را در این بیماران تسریع می‌بخشند [۲۱-۲۰]. افزایش تری‌گلیسرید و کاهش HDL-c مشاهده شده در بین بیماران همودیالیزی [۲۴-۲۲] و پیوندی [۲۶-۲۵]، قبلاً نیز گزارش گردیده است.

نتایج به دست آمده در مطالعه حاضر نیز تأییدی بر مطالعات قبلی بوده و نشان می‌دهد که بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه حتی پس از پیوند کلیه نیز با افزایش تری‌گلیسرید 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 LDL-c و یا کاهش HDL-c عامل آترواسکلروز در نظر گرفته شده و کمتر به افزایش تری‌گلیسرید به عنوان عاملی در ایجاد پلاک‌های آترواسکلروز پرداخته شده است. همان‌گونه که نتایج آزمون همبستگی‌های معنی‌دار ذکر شده در نمودار ۱ مطالعه حاضر نشان می‌دهد، افزایش تری‌گلیسرید خود عاملی برای تغییرات کلسترول، LDL-c و یا کاهش HDL-c، است.

یکی از دلایل افزایش تری‌گلیسرید و کاهش HDL-c در 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 دی‌آلدیید می‌باشد [۱۷].

در مطالعه حاضر نشان داده شد که مقدار مالون دی‌آلدیید در بیماران با پیوند کلیه و همودیالیزی در مقایسه با گروه کنترل افزایش معنی‌داری را نشان می‌دهد. افزایش سطح سرمی مالون دی‌آلدیید در میان گروه‌های بیماران، که حاکی از افزایش پراکسیداسیون لیپیدها می‌باشد نیز قبلاً توسط Holvoet و همکارانش [۲۸] که بر روی بیماران کلیوی در مراحل پیشرفته انجام گرفته بود گزارش شده است. همان‌گونه 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 آنتی‌اکسیدانت‌های سرمی است که با مقدار رادیکال‌های آزاد نسبت معکوس دارد. نتایج اندازه‌گیری آنتی‌اکسیدانت‌ها، نشان داد که در دو گروه بیماران تحت مطالعه، غلظت آنتی‌اکسیدانت‌ها کمتر از گروه کنترل می‌باشد. به علاوه، مطالعه حاضر نشان داد که همبستگی معکوس و معنی‌داری بین آنتی‌اکسیدانت‌ها و سطح سرمی مالون دی‌آلدیید 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 این مکانیسم خاصیت آنتی‌اکسیدانتی خود را در بدن اعمال می‌نماید. Turan و همکارانش [۲۹] با اندازه‌گیری 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

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-11-01]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1386.6.1.3.5]

شدند. با توجه به نتایج Turan و اطلاعات به دست آمده از مطالعه حاضر می‌توان 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 داشته باشد و با قرار دادن این ویتامین‌ها در رژیم دارویی این بیماران می‌توان 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 [۳۰، ۹-۸]. این دسته از مطالعات آزمایشگاهی نشان داده‌اند که کمبود منیزیم می‌تواند با افزایش تری‌گلیسرید 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 دی‌آلدیید رابطه معکوس و معنی‌داری ($p<۰/۰۵$، $r=-۰/۴۰$) در گروه کنترل وجود دارد یعنی با افزایش منیزیوم میزان مالون دی‌آلدیید که شاخص پراکسیداسیون لیپیدها می‌باشد کاهش می‌یابد. ولی در گروه بیماران پیوندی و دیالیزی رابطه معنی‌داری بین منیزیوم و مالون دی‌آلدیید مشاهده نگردید. Bariskaner و همکاران[۳۱] نیز با مطالعه بر روی خرگوش‌ها به وجود رابطه معکوس بین منیزیم و مالون دی‌آلدیید اشاره کرده‌اند. هم‌چنین در مطالعه حاضر، رابطه مستقیم و معنی‌داری بین منیزیم و آنتی‌اکسیدان تام در میان بیماران با پیوند کلیه ($p<۰/۰۰۱$، $r=۰/۶۵$) مشاهده گردید. این بدان معنی است که با افزایش سطح منیزیم سرم، قدرت آنتی‌اکسیدانی در این بیماران نیز افزایش می‌یابد. در این مورد نیز تحقیقات متعددی صورت گرفته است که تماماً به نقش آنتی‌اکسیدانتی و حفاظتی منیزیم اشاره می‌نمایند [۳۳-۳۲].

کمبود منیزیم در انسان با کاهش ترشح منیزیم توسط کلیه‌ها جبران می‌شود. اگر اتلاف منیزیم از طریق کلیه‌ها بیش از یک میلی مول در لیتر باشد و سطح منیزیم پلاسما تا ۰/۷ میلی‌مول در لیتر کاهش یابد، باعث بروز عوارض هیپومنیزیومی می‌شود [۳۴]. ترشح اضافی منیزیم در ادرار می‌تواند به علت دیابت ملیتوس، استفاده از عوامل اسموتیک، و داروهایی نظیر سیکلوسپورین (Cyclosporin)، سیس پلاتین (Cisplatin) و ایفوسفامید (Ifosfamide) باشد[۳۴]. Bodack و همکارانش [۳۵] نشان دادند که منیزیم و سیکلوسپورین می‌توانند کمپلکس تشکیل دهند و این ممکن است دلیلی بر کاهش سطح سرمی منیزیم در بیماران پیوندی مشاهده شده در مطالعه حاضر باشد. در مطالعه حاضر همبستگی معکوس و معنی‌داری بین سطح منیزیم و سیکلوسپورین سرم در بیماران پیوند کلیوی مشاهده نمودیم ($p<۰/۰۱$، $r=۰/۴۴$) که شاید علت آن تشکیل کمپلکس منیزیم و سیکلوسپورین باشد و از این طریق سطح منیزیم یونیزه پلاسما کاهش یابد. به علاوه، در این بیماران کاهش منیزیم همبستگی قوی با سطح سرمی آنتی‌اکسیدانت‌ها دارد ($p<۰/۰۰۱$، $r=۰/۶۵$) که حاکی از این است که منیزیم نیز به طریقی در پراکسیداسیون لیپیدی و یا خاصیت آنتی‌اکسیدانتی نقش دارد. این همبستگی‌ها در میان بیماران همودیالیزی با سطح معنی‌داری کمتری مشاهده شد که دلیل آن افزایش سطح منیزیم به خاطر تماس مکرر با مایع دیالیز بوده، همان‌گونه که قبلا گزارش گردیده است [۳۶].

نتیجه‌گیری

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

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-11-01]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1386.6.1.3.5]

افزایش قدرت آنتی‌اکسیدانتی بدن میزان پراکسیداسیون لیپیدها را کاهش داد. یکی از راه‌های پیشنهادی تجویز ویتامین‌هایی (ویتامین C، E و مصرف محدود ویتامین A) است که خاصیت آنتی‌اکسیدانتی دارند. هم‌چنین، تجویز سیکلوسپورین در بیماران با پیوند کلیه باید با احتیاط بیشتری صورت گیرد، زیرا مصرف این دارو با کاهش معنی‌دار منیزیم همراه می‌باشد. در این باره نیز پیشنهاد می‌گردد که همراه 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.

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 pre-transplant. *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.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-11-01]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1386.6.1.3.5]

[15] Polo-Romero FJ, Fernandez-Funez A, Broseta Viana L, Atienza MP, Sanchez Gascon F. Effect of N-acetylcysteine 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 malondialdehyde-modified 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.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-11-01]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1386.6.1.3.5]

[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.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-11-01]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1386.6.1.3.5]