

بررسی ارتباط بین CRP با حساسیت بالا با متغیرهای امیدانس بیوالکتریکال در بیماران دیالیز خونی

تاریخ دریافت: ۹۳/۳/۱۴ - تاریخ پذیرش: ۹۳/۷/۲۵

خلاصه

مقدمه

روندهای التهابی در افراد با نارسایی مزمن کلیه شایع است. در این مطالعه ارتباط بین CRP با حساسیت بالا hs-CRP با متغیرهای امیدانس بیوالکتریکال در بیماران دیالیز خونی بررسی شده است.

روش کار

در این مطالعه مقطعی توصیفی که در بیمارستان امام رضا مشهد در سال ۱۳۹۱ انجام شد، در ۳۸ بیمار دیالیز خونی (۲۳ زن و ۱۵ مرد)، حجم تام آب بدن، مایع داخل و خارج عروقی، درصد مایع داخل و خارج عروقی و نسبت آنها، زاویه فاز، محتوای چربی و توده بدون چربی بدن توسط دستگاه بیوامپدانس محاسبه گردید. وزن و قد بیماران اندازه گیری و شاخص توده بدن BMI (محاسبه شد. سطح CRP-hs نیز اندازه گیری شد. از آزمون پیرسون برای تعیین ارتباط بین متغیرها استفاده شد.

نتایج

میانگین سنی بیماران 58 ± 48 سال و میانگین طول مدت دیالیز خونی $48/33 \pm 46/34$ ماه بود. در این مطالعه ارتباط معنی داری بین CRP-hs با حجم تام آب بدن و آب داخل و خارج عروقی و زاویه فاز مشاهده نشد ولی یک ارتباط مستقیم و معنی داری بین CRP-hs با محتوای چربی بدن و ارتباط معکوسی باتوده بدون چربی بدن مشاهده شد. همچنین بین CRP-hs با BMI ارتباط مستقیم و معنی داری مشاهده شد.

نتیجه گیری

در این مطالعه به طور معنی داری بین CRP-hs با محتوای چربی بدن و BMI یک ارتباط مستقیم و باتوده بدون چربی بدن ارتباط معکوسی مشاهده شد که این موضوع ممکن است بیانگر نقش احتمالی افزایش وزن ناشی از ازدیاد توده چربی بدن در بروز التهاب در بیماران دیالیز خونی باشد که اثبات آن نیاز به انجام مطالعات بیشتر با حجم نمونه های بالاتری دارد.

کلمات کلیدی: بیوامپدانس، دیالیز خونی، CRP

بی نوشت: این مقاله برگرفته از پایان نامه جهت اخذ درجه تخصصی داخلی خانم دکتر منصوره حسین زاده و طرح تحقیقاتی مصوب با کد ۹۰۱۱۶۰ و با مرکز تحقیقات عوارض پیوند کلیه و حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی مشهد می باشد.

۱-عباسعلی زراعتی

۲-فرزانه شریفی پور

۳-منصوره حسین زاده

۴-معصومه حسن زاده

۵-فرشته ممدوحی

۶-تینا زراعتی*

۱-۲- دانشیار نفرولوژی، مرکز تحقیقات

عوارض پیوند کلیه، دانشگاه علوم پزشکی

مشهد، مشهد، ایران

۳-۴- دستیار تخصصی بیماریهای داخلی، مرکز

تحقیقات عوارض پیوند کلیه، دانشگاه علوم

پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۵- استادیار نفرولوژی، مرکز تحقیقات عوارض

پیوند کلیه دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد،

ایران

۶- دانشجوی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی

مشهد، مشهد، ایران

*مشهد- دانشکده پزشکی مشهد، دانشگاه علوم

پزشکی مشهد، مشهد، ایران

تلفن: ۹۸-۹۳۵۲۶۷۹۱۹۱+

email: zeraatit921@mums.ac.ir

مقدمه

التهاب در بین بیماران همودیالیزی شایع است، به طوری که شیوع آن را بین ۳۵-۶۵٪ گزارش کرده اند. از طرفی التهاب به عنوان یک ریسک فاکتور در بیماران همودیالیزی عامل عمده ی مرگ و میر بیماران همودیالیزی از طریق ایجاد بیماری قلبی-عروقی است (۱). سطوح شاخص های التهابی نظیر پروتئین واکنشی (CRP)، اینترلوکین های ۱، ۶، ۸، ۱۰ و TNF- α (فاکتور نکروز دهنده ی توموری) در بیماران همودیالیزی افزایش می یابد. CRP یک پروتئین مرحله حاد است که در کبد تولید می شود و در جریان التهاب میزان تولید و آزاد شدن آن با تحریک توسط اینترلوکین ۶- افزایش می یابد (۲). روندهای التهابی در افراد با نارسایی مزمن کلیه شایع است که عوامل متعددی مسبب آن هستند که شامل خوداورمی، افزایش میزان بروز عفونت ها، افزایش سطوح پیش التهابی سیتوکاین ها و حضور مداوم و گسترده ارتریواسکلروزیس می باشند. سطوح در گردش CRP نوسان وسیعی در طی پاسخهای حاد به آسیب های بافتی یا عفونت دارد. در سالهای اخیر این واکنشگر فاز حاد به عنوان یک نشانگر بالقوه بیشتر در تغییرات خفیف مداوم در نظر گرفته می شود که تحت عنوان التهاب با درجه کم نامیده می شود (۳).

در بیماران مزمن کلیوی، سوء تغذیه پروتئین وانرژی و التهاب ارتباط نزدیکی با یکدیگر دارند و تحت عنوان سندرم کمپلکس التهاب سوئی تغذیه (MHCS) نامیده می شوند. سندرم سوء تغذیه- التهاب یک مشکل مهم بالینی است که تحقیقات زیادی پیرامون آن در بیماران دیالیزی شده است. این کمپلکس نه تنها هال مارک تعادل منفی پروتئین- انرژی محسوب می شود بلکه همچنین فاکتور خطری برای افزایش مرگ و میر و عوارض قلبی عروقی در جمعیت دیالیزی می باشد (۴). در بیماران همودیالیزی علل زیادی در ایجاد سوء تغذیه نقش دارد که تعدادی در ارتباط با اختلالات اندوکراین و متابولیک ناشی از اورمی و تعدادی نیز ناشی از عوامل مربوط به دیالیز و تغییرات پاتولوژیک در حجم مایعات بدن است.

ترکیب بدن و التهاب از عوامل مهم مرگ و میر در بیماران دیالیزی به شمار می رود. در بیماران دیالیزی آگاهی از میزان آب

تام بدن و تغییرات مایعات ضرورت بیشتری دارد، زیرا آب نام بدن در ارتباط مستقیم با الگوی کینتیک اوره قرار دارد. نارسایی مزمن کلیه به تدریج تغییرات پاتولوژیک در حجم مایعات بدن و ترکیب یونی آن و تنظیم آب و الکترولیت های بدن ایجاد می کند (۵). بیوامپدانس الکتریکی از روش های به ثبت رسیده، غیر تهاجمی و غیرمستقیم سریع و ارزان بررسی ترکیبات بدن است. حجم تام مایعات بدن و متغیرهای دیگری درصد چربی بدن، به طور مستقیم توسط امیدانس بیوالکتریکی اندازه گیری می شود. در این روش توسط دستگاه تحلیگر بیوامپدانس، یک جریان متناوب الکتریکی با شدت جریان کم به بدن وارد می شود و مشخصات مختلف الکتریکی بدن از جمله مقاومت و ظرفیت وزاویه فاز (PA) به دست می آید. در این مطالعه ارتباط بین CRP با حساسیت بالا با متغیرهای امیدانس بیوالکتریکال در بیماران همودیالیزی بررسی می شود.

روش کار

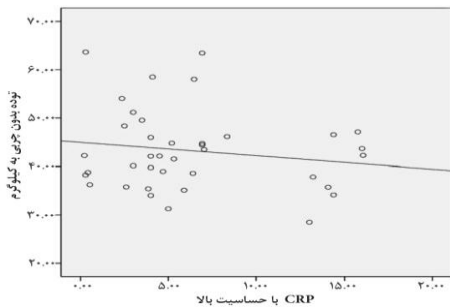
این مطالعه مقطعی توصیفی در مرکز دیالیز خونی بیمارستان امام رضا در سال ۱۳۹۱ و به طور مقطعی در بیمارانی که بطور منظم تحت دیالیز خونی هستند انجام گردید. از تمام بیماران اطلاعات و تاریخچه بالینی بر اساس سابقه پزشکی و تکمیل پرسشنامه جمع آوری شد. سن، جنس، و طول مدت دیالیز، ثبت - شد. بیماران همودیالیزی تحت برنامه منظم هفته ای سه بار در هفته و با محلول دیالیزی بی کربنات و به مدت حداقل ۴ ساعت دیالیز شدند. بیمارانی که حداقل سه ماه از شروع دیالیز گذشته باشد و در دو ماه گذشته وضعیت پایدار داشته اند وارد مطالعه شدند و بیمارانی که در طی دو ماه گذشته در بیمارستان بستری بوده اند یا شواهد بالینی نارسایی قلبی، وجود بدخیمی دارند و یا بیماران دارای باتری قلبی^۱ و بیماران تب دار و بیماران مبتلا به اسهال و بیماران با عفونت فعال و بیمارانی که دیورتیک مصرف می کنند از مطالعه حذف شدند. درصد مایع داخل و خارج عروقی و نسبت آنها و زاویه فاز توسط دستگاه تحلیگر بیوامپدانس^۲ ساخت

¹ Pace Maker

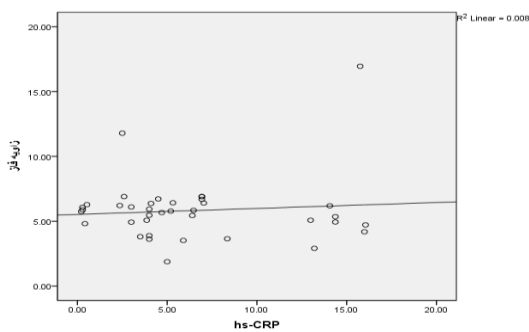
² Bio Impedance Analysis

جدول ۲- بررسی ارتباط بین CRP با آب کل بدن، زاویه فاز و مایع

انحراف معیار	میانگین	واحد	
۷/۹۵	۴۱/۵۹	کیلوگرم	توده بدون چربی
۸/۰۶	۲۰/۰۹	کیلوگرم	توده چربی
۱۳/۸۹	۶۰/۱۴	کیلوگرم	آب کل بدن
۳/۱۴	۱۴/۱۳	کیلوگرم	آب خارج سلولی
۴/۷۲	۱۶/۹۸	کیلوگرم	آب داخل سلولی
۲/۶۰	۵/۶۱	درجه	زاویه فاز
۵/۶۳	۶/۹۳	میلی گرم در لیتر	CRP با حساسیت بالا



نمودار ۱- بررسی ارتباط توده بدون چربی (kg) با hs-CRP



نمودار ۲- ارتباط زاویه فاز با hs-CRP

آزمون همبستگی پیرسون در بیماران دیالیز خونی ارتباط معنی داری بین hs-CRP با حجم تام آب بدن ($r=0/23$ ، $p=0/26$) و آب داخل ($r=0/02$ ، $p=0/93$) و خارج عروقی ($r=0/02$ ، $p=0/93$) و زاویه فاز ($r=0/385$ ، $p=0/036$) نشان نداد ($r=0/16$ ، $p=0/44$) ولی یک ارتباط مستقیم و معنی داری بین hs-CRP با محتوای چربی بدن ($r=0/46$ ، $p=0/02$) و ارتباط معکوسی با درصد توده بدون چربی بدن ($r=0/52$ ، $p=0/007$) مشاهده شد. همچنین بین hs-CRP با BMI ارتباط مستقیم و معنی داری مشاهده شد ($r=0/40$ ، $p=0/04$) (جدول ۲).

شرکت Maltron مدل ۶۱۹ محاسبه شد که در بیماران همودیالیزی در یک جلسه وسط هفته شد. CRP با حساسیت بالا با روش های استاندارد آزمایشگاهی اندازه گیری شد به اینصورت که نمونه ها به طرز صحیحی یعنی CC^3 از ورید براکیال دست فاقد اکسس دیالیز در حالت نشسته در ابتدای صبح و قبل از شروع دیالیز گرفته شدند و به موقع به آزمایشگاه ارسال شد. داده های توصیفی به صورت میانگین + انحراف معیار بیان میشوند. مقایسه بین گروهها با استفاده از آزمون تی دانشجویی انجام شد. ارتباط آماری با استفاده از آزمون پیرسون انجام شد. تحلیل آماری با استفاده از SPSS انجام می شود. Pvalue کمتر از ۵٪ از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شد.

نتایج

در این مطالعه، ۳۸ بیمار که به طور منظم تحت دیالیز خونی در مرکز دیالیز بیمارستان امام رضا مشهد بودند مورد بررسی قرار گرفتند. از ۳۸ بیمار، ۲۳ بیمار (۶۰/۵٪) زن و ۱۵ بیمار (۳۹/۵٪) مرد بودند. میانگین سنی بیماران 58 ± 48 سال بود. میانگین طول مدت دیالیز خونی $48/33 \pm 46/34$ و میانگین شاخص توده بدنی در این بیماران $23/93 \pm 4/10$ بود (جدول ۱). میانگین و انحراف معیار حجم تام آب بدن، آب داخل و خارج عروقی و نسبت آنها را، محتوای تام چربی بدن و توده بدون چربی بدن آب داخل و خارج عروقی و زاویه فاز را نشان می دهد. hs-CRP در ۵۰٪ بیماران (۱۹ بیمار) بالاتر از ۵ میلی گرم در لیتر بود (جدول ۱).

جدول ۱- میانگین و انحراف معیار حجم تام آب بدن، آب

داخل و خارج عروقی، توده چربی بدن و زاویه فاز

ضریب همبستگی	P value	
۰/۴۰	۰/۰۴	BMI
۰/۳۸۵	۰/۰۳۶	زاویه فاز
۰/۰۲	۰/۹۳	ECW
۰/۰۲	۰/۹۳	آب داخل سلولی
۰/۲۳	۰/۲۶	آب کل بدن
۰/۴۶	۰/۰۲	توده چربی
۰/۵۲	۰/۰۰۷	توده بدون چربی

با توجه به تحقیق انجام شده که توسط فیدلر^۱ و همکارانش نیز صورت گرفته ارتباط CRP و BMI و پارامترهای بیوامپدانس الکتریکی (معیارهای سوء تغذیه) با مرگ و میر و عوارض بررسی شده که نتایج به دست آمده مبنی بر ارتباط مستقیم این مارکرها با میزان مرگ و میر و عوارض می باشد (۸). در یک مطالعه که توسط آویلا^۲ انجام شد، وی کمپارتمانهای آب بدن با بیوامپدانس را اندازه گیری کرد و در بیماران دیالیزی با وجود التهاب و بدون التهاب مقایسه کرد و نشان داد که حجم خارج سلولی در دو گروه مشابه بود ولی نسبت مایع خارج سلولی به مایع تام بدن (ECW/TBW) به طور معنی داری در گروه با التهاب بیشتر از گروه بدون التهاب بود و ECW/TBW به طور معنی داری و مستقل همراه با افزایش CRP بود (۹).

کونینگز^۳ و همکارانش نیز در بیماران دیالیز صفاقی نشان داد که افزایش CRP در ارتباط با ECW/Height و ECW/BSA و عملکرد باقیمانده کلیه و وضعیت انتقالی صفاق بود (۱۰). چنگ^۴ و همکارانش نشان دادند که در بیماران دیالیزی حجم ECW افزایش یافته با یک افزایش CRP همراه است (۱۱). در یک مطالعه مقطعی با حجم کوچک یک ارتباط بین CRP با دیامتر IVC مشاهده شد که نشانگری از حجم داخل عروقی است ولی ارتباطی با TBW اندازه گیری شده با بیوامپدانس نشان نداد (۱۲).

زاویه فاز یک متغیر پیچیده است که از یک طرف ارتباط بالینی با نسبت بین ICW, ECW باشد و از طرف دیگر می تواند یک عملکرد خطی از هر دو متغیر بجای نسبت آنها باشد. بر این اساس زاویه فاز پایین ممکن است نتیجه سوء تغذیه یا بیش حجمی یابہ طور همزمان ترکیبی از هر دو باشد. جاکوبس^۵ و همکارانش نشان داد که CRP با زاویه فاز و نسبت ECW/ICW در ارتباط است. وی ارتباطی بین CRP با توده چربی بدن نشان نداد (۱۳).

در حالی که ایشیمورا^۶ و همکارانش یک رابطه بین CRP با توده چربی بدن نشان دادند که مستقل از جنس و BMI بود.

Hs CRP در ۵۰٪ بیماران (۱۹ بیمار) بالاتر از ۵ میلی گرم در لیتر بود. در مطالعه حاضر یک ارتباط مستقیم و معنی داری بین سن با hs-CRP ($r=0/38$, $p=0/02$)، درصد چربی بدن ($r=0/35$)، حجم خارج سلولی ($r=0/49$, $p=0/001$) و نسبت حجم خارج به داخل سلولی ($r=0/04$, $p=0/001$) و یک ارتباط معکوس و معنی داری بین سن با حجم داخل سلولی ($r=0/49$, $p=0/001$) و درصد محتوای بدون چربی ($r=0/35$, $p=0/001$) مشاهده شد.

بحث

از آنجا که پروسه های التهابی نقش موثری در روند آترواسکلروز و حجم و ترکیبات یونی بدن دارد و از طرفی دیگر با مرگ و میر و عوارض بیماران دیالیزی مرتبط می باشد، آگاهی از میزان تاثیر آن بر کیفیت زندگی بیماران مهم و با اهمیت خواهد بود. در این پژوهش که ارتباط بین Hs-CRP و متغیرهای بیوامپدانس الکتریکی مورد بررسی قرار گرفت، مشخص شد که ارتباط معنی داری بین hs-CRP با حجم تام آب بدن و آب داخل و خارج عروقی و زاویه فاز وجود ندارد. و از طرفی یک ارتباط مستقیم و معنی داری بین hs-CRP با محتوای چربی بدن و ارتباط معکوسی با توده بدون چربی بدن مشاهده شد. همچنین بین hs-CRP با BMI ارتباط مستقیم و معنی داری دیده شد. در این زمینه نتایج به دست آمده از مطالعات مشابه مورد بحث قرار می گیرد:

در مطالعه انجام شده توسط جوهانسن^۱ و همکارانش بر بیماران دیالیزی نشان داده شد که زاویه فاز با توده عضلانی ارتباط مستقیم و با توده چربی بدن ارتباط معکوس دارد و نکته قابل ذکر این است که التهاب و افزایش CRP یکی از عوامل اصلی کاهش توده عضلانی محسوب می شود (۶).

در مطالعه دیگری که توسط تزامالوکاس^۲ و همکارانش انجام شده نتایج حاصله نشان می دهد که کاهش BMI و افزایش CRP و سوء تغذیه و پارامترهای بیوامپدانس الکتریکی با عدم کفایت دیالیز و علائم اورمی ارتباط دارد (۷).

¹ Fiedler

² Avilla

³ Konings

⁴ Cheng

⁵ Jacobs

⁶ Ishimura

¹ Johansen

² Tzamaloukas

مرگ و میر و عوارض نیز قابل ارزیابی می باشد.

نتیجه گیری

در این مطالعه به طور معنی داری بین hs-CRP با محتوای چربی بدن و BMI یک ارتباط مستقیم و باتوده بدون چربی بدن ارتباط معکوسی مشاهده شد که این موضوع ممکن است بیانگر نقش احتمالی افزایش وزن ناشی از ازدیاد توده چربی بدن در بروز التهاب بیماران دیالیز خونی باشد که اثبات آن نیاز به انجام مطالعات بیشتر با حجم نمونه های بالاتری دارد.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان نامه جهت اخذ درجه تخصصی داخلی خانم دکتر منصوره حسین زاده و طرح تحقیقاتی مصوب با کد ۹۰۱۱۶۰ و با حمایت مرکز تحقیقات عوارض پیوند کلیه و حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی مشهد می باشد.

پیشنهاد شده است که همراهی بین BMI با CRP ممکن است بامیانجی گری سایتوکاینهایی مانند اینترلوکین ۶، TNF انجام شود که بر روی بافتهای چربی بیان شده اند و به عنوان تنظیم کننده های اصلی تولید CRP در کبد به شمار می روند. در حقیقت، گزارش شده است بافتهای چربی احشایی نسبت به بافت چربی زیر پوستی که مقادیر بیشتری اینترلوکین ۶ آزاد می کنند (۱۴). همانطور که در بررسی های انجام شده مشهود می باشد نتایج تحقیقات انجام شده از داده های حاصله از مطالعه حاضر در مورد ارتباط CRP با BMI حمایت می کند ولی در مورد ارتباط CRP با مارکهای بیومپدانس الکتریکی حمایت نمی کند. این مطالعه یک بررسی مقطعی بود که کنترل تمام عواملی را که بر متغیرها تاثیر داشته اند تا حدی مشکل کرده بود، بنابراین انجام مطالعات بیشتر همزمان با تکرار آزمایشات و نیز حجم نمونه بالاتر جهت تایید نتایج ضروری است. از طرفی با افزایش مدت پیگیری بیماران قادر به بررسی ارتباط التهاب بر

References:

- Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55(2):648-658.
- Boenisch O, Ehmke KD, Heddergott A, Naoum C, Frei U, Schindler R. C-reactive-protein and cytokine plasma levels in haemodialysis patients. *J Nephrol* 2002; 15(5):547-551.
- Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V, Kaysen GA. C-reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 35:469-476.
- Stenvinkel P, Heimbürger O, Paulter F, Diczfalusy U, Wang T, Berglund L, *et al.* Strong association between malnutrition, inflammation and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 55(5):1899-1911.
- Fein PA, Gundumalla G, Jorden A, Matza B, Chattopadhyay J, Avram MM. Usefulness of bioelectrical impedance analysis in monitoring nutrition status and survival in peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial* 2002; 18:195-199.
- Johansen KL, Kaysen GA, Young BS, Hung AM, da Silva M, Chertow GM. Longitudinal study of nutritional status, body composition, and physical function in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* 2003 Apr; 77(4):842-846.
- Tzamaloukas AH, Vanderjagt DJ, Agaba EI, Ma I, Lopez A, Tzamaloukas RA, *et al.* Inadequacy of dialysis, chronic inflammation and malnutrition in Nigerian patients on chronic hemodialysis. *Int J Artif Organs* 2006 Nov; 29(11):1067-1073.
- Fiedler R, Jehle PM, Osten B, Dorligschaw O, Girndt M. Clinical nutrition scores are superior for the prognosis of haemodialysis patients compared to lab markers and bioelectrical impedance. *Nephrol Dial Transplant* 2009 Dec; 24(12):3812-3817.
- Ávila-Díaz M, Ventura MJ, Valle D, Vicenté-Martínez M, García-González Z, Cisneros A, *et al.* Inflammation and extracellular volume expansion are related Fiedler R, Jehle PM, Osten B, Dorligschaw O, Girndt M. Clinical nutrition to sodium and water removal in patients on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2006; 26:574-580.
- Konings CJAM, Kooman JP, Schonk M, Struijk DG, Gladziwa U, Hoorntje SJ, *et al.* Fluid status in CAPD patients is related to peritoneal transport and residual renal function: evidence from a longitudinal study. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(4):797-803.
- Cheng LT, Tang W, Wang T. Strong association between volume status and nutritional status in peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 45(5):891-902.

12. Vicenté Martínez M, Martínez Ramírez L, Munoz R, Avila M, Ventura MJ, Rodríguez E, *et al.* Inflammation in patients on peritoneal dialysis is associated with increased extracellular fluid volume. *Arch Med Res* 2004; 35(3):220-224.
13. Jacobs LH, van de Kerkhof JJ, Mingels AM, Passos VL, Kleijnen VW, Mazairac AH, *et al.* Inflammation, overhydration and cardiac biomarkers in haemodialysis patients: a longitudinal study. *Nephrol Dial Transplant* 2010 Jan; 25(1):243-248.
14. Ishimura E, Okuno S, Marukawa T, Katoh Y, Hiranaka T, Yamakawa T, *et al.* Body fat mass in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003 Mar; 41(3 Suppl 1):S137-141.