

ارتباط میان فاکتور التهابی CRP با بتا-۲ میکروگلوبولین در بیماران همودیالیزی مزمن تحت دیالیز با High-flux membrane

چکیده

مریم رهبر^{*۱}

زهرا چیت سزایان^۲

بهرام مسلمی^۳

طیب رمیم^۴

۱- گروه نفرولوژی، دانشگاه علوم پزشکی

تهران، تهران، ایران.

۲- گروه نفرولوژی، دانشگاه علوم پزشکی

کاشان، کاشان، ایران.

۳- گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی تهران،

تهران، ایران.

۴- مرکز تحقیقات تروما و جراحی سینا،

دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

* نویسنده مسئول: تهران، خیابان امام خمینی (ره)،

بیمارستان سینا تلفن: ۰۲۱-۶۶۳۴۸۵۲۲

E-mail: mrahbar@tums.ac.ir

مقدمه

سندرم یورمیک با تجمع توکسین‌ها مشخص می‌شود که یکی از این توکسین‌ها می‌تواند به بتا-۲ میکروگلوبولین باشد. این توکسین از دسته مولکول‌های متوسط (Middle molecules) می‌باشد.^۱ منشأ بتا-۲ میکروگلوبولین (beta-2 microglobulin, B2M) از مولکول لکوسیت آنتی‌ژن Class I است که در سطح تمام سلول‌های هسته‌دار

دریافت: ۱۳۹۳/۱۰/۲۳ پذیرش: ۱۳۹۳/۱۱/۱۳ آنلاین: ۱۳۹۳/۱۲/۲۰

زمینه و هدف: بتا-۲ میکروگلوبولین (Beta-2 microglobulin, B2M) از جمله توکسین‌هایی است که سطح سرمی آن در بیماران دیالیزی مزمن تحت عوامل مختلفی افزایش می‌یابد. این مطالعه با هدف بررسی ارتباط فاکتور التهابی C-reactive protein (CRP) با بتا-۲ میکروگلوبولین در بیماران همودیالیزی مزمن تحت دیالیز با PES130HF, High-flux membrane (Meditechs Sys Co., Tehran, Iran) انجام شد.

روش بررسی: مطالعه به صورت مقطعی در ۴۴ بیمار همودیالیزی در بیمارستان سینا و امیراعلم تهران در سال ۱۳۹۲ انجام شد. بیماران از طریق فیستول یا کاتتر دائمی همودیالیز شده و حداقل سه ماه از همودیالیز آنها گذشته بود. بیماران در صورت ابتلا به بیماری عفونی شناخته شده، انجام همودیالیز با Low-flux membrane و انجام دیالیز کمتر از سه بار در هفته از مطالعه خارج شدند. تمام بیماران با دستگاه Fresenius (Massachusetts, USA) همودیالیز و با High-flux biocompatible membrane همودیالیز شدند. خونگیری از رگ شریانی انجام گردیده و سطح سرمی اوره، کراتینین، بتا-۲ میکروگلوبولین و CRP مورد بررسی آزمایشگاهی قرار گرفت.

یافته‌ها: از ۴۴ بیمار همودیالیزی مزمن ۲۰ نفر (۴۴/۵٪) مرد و ۲۴ نفر (۵۴/۵٪) زن بودند. بیشترین فراوانی نارسایی کلیوی در زمینه بیماری دیابت قندی و هیپرتانسیون بود. بتا-۲ میکروگلوبولین در ۲۳ نفر (۵۲/۳٪) بیش از ۱۲ mg/l و در ۲۱ نفر (۴۷/۷٪) کمتر از ۱۲ mg/l بود که ارتباط آماری معناداری با CRP نداشت (P=۰/۴۶۰). همچنین ارتباط مشخصی میان CRP و بتا-۲ میکروگلوبولین وجود نداشت (r=-۰/۴۷، P=۰/۷۶۳).

نتیجه‌گیری: بر اساس نتایج به دست آمده از مطالعه، ارتباط آماری معناداری بین CRP و بتا-۲ میکروگلوبولین در بیماران همودیالیزی مزمن تحت دیالیز با High-flux membrane به دست نیامد.

کلمات کلیدی: همودیالیز، بتا-۲ میکروگلوبولین، CRP، High-flux membrane.

وجود دارد. همچنین تمام سلول‌های دفاعی بدن قدرت تولید و ترشح آن را دارند.^۲

می‌توان از B2M به عنوان فاکتوری در پیش‌بینی مرگ و میر بیماران همودیالیزی استفاده نمود.^۳ به طور معمول عفونت و التهاب در بیماران همودیالیزی به دلایل مختلف وجود دارد و در شرایط التهاب ترشح و سطح سرمی B2M به دلیل فعال شدن سلول‌های التهابی افزایش می‌یابد.^۴ از طرفی مقدار C-reactive protein (CRP) شاخص مناسبی

membrane و مایع دیالیز بی‌کربنات توسط دستگاه Fersinuce (Lexington, MA, USA) دیالیز می‌شدند.

خونگیری پیش از همودیالیز و midsession از همودیالیز انجام گرفته است و نمونه‌ها از جهت CRP و B2M، اوره و کراتینین مورد ارزیابی قرار گرفتند. بتا-۲ میکروگلوبولین توسط آزمایش Immunoenzymometric Assays انجام شده و مقدار ۱۲-۰/۷۵ mg/l نرمال در نظر گرفته شد. همچنین CRP با روش High sensitive ELISA method بررسی شد و مقدار کمتر از ۶ mg/l نرمال محسوب گردید.

پس از تکمیل چک‌لیست‌ها، داده‌های آنها وارد SPSS software version 19 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) شد و متغیرهای موردنظر با استفاده از آزمون‌های آماری توصیفی بررسی شدند. همچنین مقایسه آماری بین یافته‌های به‌دست‌آمده انجام گردید. آنالیز داده‌ها توسط Independent sample t-test و Chi-square test انجام شد. $P < 0/05$ معنادار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

تعداد بیماران شرکت‌کننده در مطالعه ۷۲ نفر بودند که ۴۴ نفر (۶۱٪) مرد و ۲۸ نفر (۳۹٪) زن، واجد شرایط ورود به مطالعه بودند.

از نظر بیماری زمینه‌ای، ۲۳ نفر (۳۳٪) دارای پرفشاری خون، ۱۱ نفر (۲۵٪) دیابت قندی، دو نفر (۴/۵٪) دیابت قندی توام با پرفشاری خون و دو نفر (۴/۵٪) مشکلات انسدادی داشتند. سایر مشخصات بیماران در جدول ۱ آورده شده است.

تعداد ۲۹ نفر (۶۵/۹٪) از بیماران دارای مقادیر CRP کمتر یا برابر ۶ mg/l بودند. از نظر B2M ۲۱ نفر (۴۷/۷٪) کمتر از ۱۲ mg/l داشتند. توزیع فراوانی افراد بر اساس مقادیر CRP و B2M در جدول ۲ نشان می‌دهد که ارتباط معناداری بین آن‌دو وجود ندارد ($P=0/460$).

در بررسی ارتباط میان مقدار CRP و B2M بر اساس ضریب همبستگی مشخص گردید که ارتباط مشخص میان این دو مقدار وجود ندارد. به‌عبارت دیگر پیش‌بینی یک متغیر از طریق بررسی و ارزیابی متغیر دیگر وجود ندارد ($r=-0/47$, $P=0/763$).

برای تشخیص التهاب در بیماران می‌باشد به‌گونه‌ای که در بیماران دچار التهاب میزان آن افزایش می‌یابد.

مقدار B2M در بیماران همودیالیزی تا ۶۰ برابر نیز می‌تواند افزایش یابد. این افزایش می‌تواند موجب Dialysis Related Amyloidosis (DRA) گردد. این پدیده به‌طور معمول ۷-۵ سال پس از شروع همودیالیز ایجاد می‌گردد.

رشته آمیلوئید مربوط به B2M تمایل زیادی برای رسوب در قسمت‌های مختلف مفاصل دارد که موجب ایجاد عوارض اسکلتی-عضلانی مانند سندرم تونل کارپ، آرتروپاتی مفاصل و کیست‌های استخوانی می‌گردد.^۲ عوارض خارج مفصلی نیز شامل کولیت ایسکمیک، تومور آمیلوئید، نارسایی قلبی با هیپرتانسیون ریوی و خونریزی گوارشی می‌باشد.^۳

نوع صافی (Membrane) مورد استفاده در همودیالیز یکی از مواردی است که می‌تواند در تغییر سطح سرمی B2M در این بیماران موثر باشد. بررسی‌ها نشان می‌دهد که همودیالیز با High-flux membrane توانایی بیشتری برای برداشتن آنها نسبت به Low-flux membrane دارد. به‌عبارت دیگر مقدار برداشت B2M با High-flux membrane بیشتر است.^۴

هدف از انجام مطالعه حاضر بیان ارتباط بین CRP و میزان بتا-۲ میکروگلوبولین در بیماران همودیالیزی مزمن استفاده‌کننده از High-flux membrane می‌باشد.

روش بررسی

مطالعه به‌صورت مقطعی در سال ۱۳۹۲ در بیماران همودیالیزی که سه بار در هفته هر بار چهار ساعت همودیالیز می‌شدند در بیمارستان سینا و امیراعلم تهران انجام گردید.

معیارهای خروج از مطالعه شامل ابتلا به بیماری عفونی شناخته شده، انجام همودیالیز با Low-flux membrane، انجام دیالیز کمتر از سه بار در هفته بود.

تمام بیماران به‌صورت Conventional تحت همودیالیز قرار گرفته و حداقل سه ماه از همودیالیز آنها گذشته بود و همودیالیز آنها از طریق فیستول یا کاتتر دائمی صورت می‌گرفت. طول مدت هر همودیالیز چهار ساعت بوده و تمام بیماران با High-flux biocompatible

جدول ۱: توزیع شاخص‌های آماری توصیفی در بیماران شرکت‌کننده در مطالعه

متغیرهای مورد بررسی	میانگین	میانه	انحراف معیار	حداقل	حداکثر
سن (سال)	۵۷/۹۵	۶۰	۱۲/۷۴	۳۴	۸۸
مدت زمان همودیالیز (ماه)	۴۷/۸۰	۳۰	۵۲/۴۴	۳	۲۸۸
بتا-۲ میکروگلوبولین (mg/l)	۱۷/۵	۱۸	۹/۲۵	۸/۴	۴۵
CRP (mg/l)	۲۰/۶۱	۶	۲۶/۰۰	۴	۷۸
KT/V	۱/۳۲	۱/۲۹	۰/۲۲	۰/۹۵	۱/۸۰

CRP: C-reactive protein

جدول ۲: توزیع فراوانی بیماران شرکت‌کننده در مطالعه بر اساس مقادیر CRP و بتا-۲ میکروگلوبولین

P	CRP (mg/l)		
	بیشتر از شش	شش و کمتر	
۰/۴۶۰	۱۴	۱۵	کمتر از ۱۲
	۹	۶	۱۲ و بیشتر
	۲۳	۲۱	مجموع

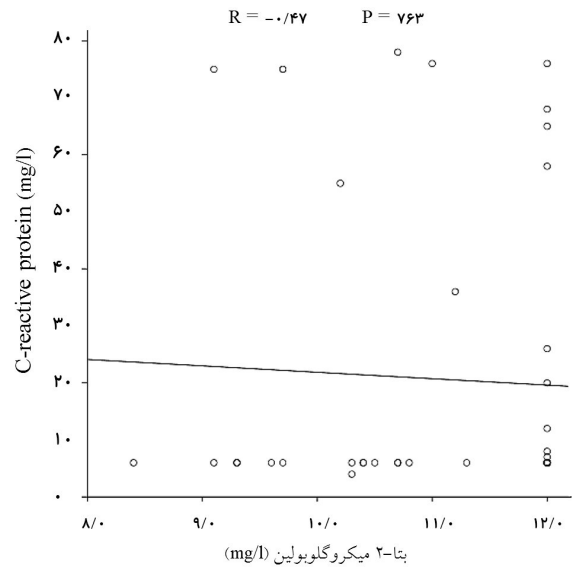
آنالیز داده‌ها با استفاده از Chi-square test انجام شد. P<۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد. CRP: C-reactive protein

جدول ۳: مقایسه توزیع شاخص‌های آماری توصیفی در بیماران شرکت‌کننده در مطالعه بر حسب CRP و بتا-۲ میکروگلوبولین

متغیرهای زمینه‌ای	بتا-۲ میکروگلوبولین (mg/l)	P	CRP (mg/l)	P
سن (سال) *	کمتر از ۱۲	۰/۹۸۰	بیشتر از شش	۰/۲۵۹
مدت همودیالیز (ماه) *	۱۲ و بیشتر	۰/۴۱۵	شش و کمتر	۰/۸۸۷
KT/V *	مجموع	۰/۲۳۴		۰/۱۸۷
جنس **	مرد	۰/۳۷۸		۰/۲۴۶
	زن	۰/۳۷۸		۰/۲۴۶
بیماری زمینه‌ای **	پرفشاری خون	۰/۸۰		۰/۵۳۴
	دیابت قندی	۰/۸۰		۰/۵۳۴
	پرفشاری خون + دیابت قندی	۰/۸۰		۰/۵۳۴
	مشکلات انسدادی	۰/۸۰		۰/۵۳۴
	فاقد بیماری زمینه‌ای	۰/۸۰		۰/۵۳۴

* میانگین ± SD گزارش شد ** تعداد (درصد) گزارش شد از Student's t-test و Chi-square test استفاده گردید. P<۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد. CRP: C-reactive protein

در مطالعه Rahbar و همکاران، در بیمارانی که به صورت Conventional و با Low-flux membrane همودیالیز شدند نیز B2M و CRP بسیار بالا بود، به طوری که تمام بیماران B2M بیشتر از ۳۰ mg/l داشتند.^۴ در مطالعه Koda و همکاران که روی ۸۱۹ بیمار انجام شد، بیمارانی که تحت درمان همودیالیز High flux به جای Conventional بودند B2M کمتر از ۶ mg/l بود. همچنین میزان سندرم تونل کارپ که از عوارض آمیلویدوزیس در رابطه با همودیالیز است کمتر گزارش شد. میزان مرگ و میر بیماران نیز کاهش یافته بود.^۱ Mumtaz و همکاران ارتباط بین سن و B2M را گزارش نمود که در مطالعه حاضر نیز با افزایش سن میزان آن افزایش یافته است هرچند مقدار P value معنادار نبود.^۳ در مطالعه Kalocheritis و همکاران نیز ارتباط بین B2M با Procalcitonin در بیماران همودیالیزی به دست آمد که ارتباط فاکتورهای التهابی به خصوص عفونت را با B2M نشان داد ولی این ارتباط بین CRP و B2M در مطالعه ما به دست نیامد.^۷ مطالعه El-Wakil و همکارانش ارتباط B2M با میکروگلوبولین با بعضی از Proinflammatory فاکتورها را به دست آورده اند.^۵ مطالعه Schiffli و همکاران نشان داد که بیماران همودیالیزی که با High flux تحت همودیالیز قرار گرفتند علاوه بر کاهش مقدار B2M، کاهش فاکتورهای التهابی مانند CRP نیز دیده شده است.^{۱۰} در مطالعه حاضر در ۶۵٪ بیماران CRP کمتر از ۶ mg/l و در ۴۷٪ بیماران B2M کمتر از ۱۲ mg/l بود. در بیماران دیابت قندی سطح Advanced glycation end products (AGEs) بالا بوده و همچنین تجمع B2M در این بیماران نیز بیشتر می باشد. مطالعه Miyata و همکاران نشان داد که AGEs می تواند تعدیل کننده B2M برای رسوب آمیلوید در قسمت های مختلف بدن در بیماران همودیالیزی شود. پس در بیماران همودیالیزی و دیابتی، B2M افزایش یافته است و AGEs نیز در بیماران دیابتیک بالا بود.^{۱۱} این امر می تواند نشان دهنده ارتباط آمیلویدوزیس با بیماران دیابتیک همودیالیزی باشد. در مطالعه حاضر نیز B2M در بیماران دیابت قندی بیشترین مقدار را نسبت به سایر بیماران داشت ولی ارتباط معناداری به دست نیامد. بر اساس نتایج به دست آمده از مطالعه، ارتباط آماری معناداری بین CRP و B2M در بیماران همودیالیزی مزمن تحت دیالیز با High-flux membrane به دست نیامد. **سپاسگزاری:** از آقای دکتر آیت احمدی، اپیدمیولوژیست و مرکز پژوهشی بیمارستان سینا تشکر و سپاسگزاری می گردد.



نمودار ۱: توزیع همبستگی CRP و B2M میکروگلوبولین در بیماران شرکت کننده در مطالعه

بحث

B2M میکروگلوبولین (B2M) در بیماران همودیالیزی مزمن بالاست، همچنین با طول مدت همودیالیز نیز در ارتباط است. علت افزایش آن هنوز به درستی مشخص نیست ولی یکی از عوامل مرتبط ممکن است فاکتورهای التهابی باشد.^۶ ارتباط فاکتورهای التهابی به خصوص Interleukin-1 (IL-1) با ترشح B2M به طور تقریبی شناخته شده است، افزایش فاکتور التهابی IL-1 نیز در زمینه تغییرات اسموتیک و اونکوتیک و اندوتوکسین ها در بیماران همودیالیزی است.^۶ برداشت B2M توسط High-flux membrane بهتر از Low-flux انجام می شود.^{۷-۹} در مطالعه حاضر میزان B2M در بیمارانی که با High-flux همودیالیز شدند بهتر بود به طوری که در ۴۷٪ بیماران سطح B2M کمتر از ۱۲ mg/l بود. همچنین میزان فاکتور التهابی CRP نیز در کسانی که با High-flux همودیالیز شدند بهتر بود و در ۶۵٪ بیماران کمتر از ۶ mg/l بود. در مطالعه Schiffli و همکاران که روی بیماران همودیالیزی مزمن انجام شد طی ۱۰ سال بیماران روی Conventional همودیالیز با Low-flux membrane در مقایسه با High-flux membrane میزان CRP و B2M کمتر بوده است.^{۱۰}

References

1. Koda Y, Nishi S, Miyazaki S, Haginoshita S, Sakurabayashi T, Suzuki M, et al. Switch from conventional to high-flux membrane reduces the risk of carpal tunnel syndrome and mortality of hemodialysis patients. *Kidney Int* 1997;52(4):1096-101.
2. Jadoul M, Garbar C, Noel H, Sennesael J, Vanholder R, Bernaert P, et al. Histological prevalence of beta 2-microglobulin amyloidosis in hemodialysis: a prospective post-mortem study. *Kidney Int* 1997;51(6):1928-32.
3. Mumtaz A, Anees M, Bilal M, Ibrahim M. Beta-2 microglobulin levels in hemodialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2010;21(4):701-6.
4. Rahbar M, Mehdipour-Aghabagher B. Effect of inflammatory factors on B2-microglobulin in hemodialysis patients. *Shiraz E Med J* 2012;13(2):10-4.
5. El-Wakil HS, Abou-Zeid AA, El-Gohary IE, Abou El-Seoud NA, Abou El-Yazeed MA, El-Leithy MA. Effect of high flux versus low flux hemodialysis on serum beta-2 microglobulin, advanced oxidation protein products and protein carbonyl. *Alexandria J Med* 2011;47(1):37-42.
6. Knudsen PJ, Leon J, Ng AK, Shaldon S, Floege J, Koch KM. Hemodialysis-related induction of beta-2-microglobulin and interleukin-1 synthesis and release by mononuclear phagocytes. *Nephron* 1989;53(3):188-93.
7. Kalocheletis P, Revela I, Spanou E, Drouzas A, Makriniotou I, Iatrou C. Strong correlation of B2-microglobulin (B2-m) with procalcitonin (PCT) in the serum of chronic hemodialysis patients: a role for infections in the dialysis-related amyloidosis? *Ren Fail* 2008;30(3):261-5.
8. van Ypersele de Strihou C, Jadoul M, Malghem J, Maldague B, Jamart J. Effect of dialysis membrane and patient's age on signs of dialysis-related amyloidosis. The Working Party on Dialysis Amyloidosis. *Kidney Int* 1991;39(5):1012-9.
9. Kuchle C, Fricke H, Held E, Schiffel H. High-flux hemodialysis postpones clinical manifestation of dialysis-related amyloidosis. *Am J Nephrol* 1996;16(6):484-8.
10. Schiffel H. Impact of advanced dialysis technology on the prevalence of dialysis-related amyloidosis in long-term maintenance dialysis patients. *Hemodial Int* 2014;18(1):136-41.
11. Miyata T, Oda O, Inagi R, Iida Y, Araki N, Yamada N, et al. beta 2-Microglobulin modified with advanced glycation end products is a major component of hemodialysis-associated amyloidosis. *J Clin Invest* 1993;92(3):1243-52.

Correlation between CRP and beta-2 microglobulin in chronic hemodialysis patients with high-flux membrane

Maryam Rahbar M.D.^{1*}
Zahra Chitsazan M.D.²
Bahram Moslemi M.D.³
Tayeb Ramim M.D.⁴

1- Department of Nephrology,
Tehran University of Medical
Sciences, Tehran, Iran.

2- Department of Nephrology,
Kashan University of Medical
Sciences, Kashan, Iran.

3- Department of Internal Medicine,
Tehran University of Medical
Sciences, Tehran, Iran.

4- Researcher, Sina Trauma and
Surgery Research Center, Tehran
University of Medical Sciences,
Tehran, Iran.

* Corresponding author: Imam Khomaini
St., Tehran, Iran.
Tel: +98-21-66348522
E-mail: mrahbar@tums.ac.ir

Abstract

Received: 13 Jan. 2015 Accepted: 02 Feb. 2015 Available online: 11 Mar. 2015

Background: One of the toxins accumulated in the body of hemodialysis patients is beta-2 microglobulin which is caused and increased by various factors. The one of this factors that can affect beta-2 macroglobulin is of membrane type that using in hemodialysis. In the present study, we examined the impact of C-reactive protein (CRP) as an inflammatory factor on beta-2 microglobulin in high-flux membrane hemodialysis patients.

Methods: This cross-sectional study was done in 44 hemodialysis patients that have been dialyzed in two academic centers; Sina and Amir Alam Hospitals, Tehran, Iran from 2013 to 2014. The patients were hemodialyzed via fistula or permanent catheters three times a week for 4 hours for more than three months. Patients with known infectious disease, hemodialysis with low-flux membrane and dialysis less than three times a week were excluded. All patients were hemodialyzed using Fresenius biocompatible high-flux membrane (FX 100, Fresenius, Massachusetts, USA). Arterial blood sampling was performed. beta-2 microglobulin, CRP, BUN and creatinine tests were conducted for all patients.

Results: Forty-four patients among the chronic hemodialysis patients were selected for final analysis. 20 males (44.5%) and 24 females (54.5%) were included in this study. The frequencies of underlying disease in patients participating in the study were as follows: hypertension, 23 cases (52.3%); diabetes mellitus, 11 cases (25%); hypertension and diabetes mellitus, 2 cases (4.5%); obstructive disorder, 2 cases (4.5%). In 23 patients (52.3%), beta-2 macroglobulin was >12 mg/l and in 21 (47.7%), it was <12 mg/l. 29 cases (65.9%) had CRP values less than or equal 6 mg/l. However, there was no significant differences between beta-2 microglobulin and CRP levels ($P=0.460$). Also regression analysis of data showed no relationship between beta-2 microglobulin and CRP levels ($r=-0.47$, $P=0.763$).

Conclusion: Although it seems that inflammatory factors can be effective in increasing beta-2 microglobulin, the present study did not find such a relationship between CRP and beta-2 microglobulin.

Keywords: artificial membranes, beta-2 microglobulin, c-reactive protein, hemodialysis.