

اثر همودیالیز بر فعالیت آنزیم پاراکسوناز و ظرفیت کلی آنتی اکسیدانها در بیماران مبتلا به نارسایی مرحله انتهایی کلیه

دکتر مهرداد صولتی^۱، دکتر فرید رئیس زاده^۱، دکتر پرهام پزشک^۱، دکتر خسرو رهبر^۲، دکتر فریدون عزیزی^۱

^۱مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

^۲گروه نفرولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

چکیده

سابقه و هدف: آنزیم پاراکسوناز یک آنزیم استراز با اثر آنتی اکسیدان است که بر روی HDL-C حمل می گردد. مطالعات نشان داده اند کاهش فعالیت این آنزیم که در بیماران مبتلا به نارسایی مرحله انتهایی کلیه دیده می شود می تواند استعداد ابتلا به بیماری عروق کرونر را افزایش دهد. مطالعه حاضر جهت بررسی اثر همودیالیز بر روی فعالیت این آنزیم طراحی و انجام شده است.

مواد و روشها: در این مطالعه، ۹۲ بیمار مبتلا به نارسایی مرحله انتهایی کلیه شامل ۴۶ بیمار دیابتی و ۴۶ بیمار غیردیابتی از مراکز همودیالیز بیمارستانهای دانشگاهی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی انتخاب شدند. این افراد مبتلا به اختلال عملکرد تیروئید، حادثه حاد کرونر و یا حادثه عروق مغزی نبودند. پس از تکمیل پرسشنامه، یک نمونه خون وریدی در شرایط ناشتا و قبل از شروع دیالیز از بیماران جمع آوری شد. نمونه بعدی بلافاصله پس از اتمام همودیالیز جمع آوری گردید. کلیه آزمایشات لازم در آزمایشگاه مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی انجام شد.

یافته‌ها: ۵۱ مرد و ۴۱ زن با میانگین سنی $59 \pm 9/5$ سال در مطالعه شرکت کردند. فعالیت آنزیم پاراکسوناز قبل از دیالیز 40 ± 55 و بعد از دیالیز 63 ± 45 واحد در میلی لیتر بود که این افزایش معنی دار بود ($p < 0/05$). ظرفیت کلی آنتی اکسیدان تفاوت معنی داری در گروههای دیابتی و غیر دیابتی نداشت ولی در کل بیماران کاهش معنی داری را نشان داد. افزایش فعالیت آنزیم پاراکسوناز ارتباط خطی مستقیم با کیفیت همودیالیز داشت.

نتیجه گیری و توصیه‌ها: بعد از یک نوبت همودیالیز افزایش فعالیت پاراکسوناز وجود دارد. افزایش کیفیت همودیالیز باعث بهبود فعالیت آنزیم فوق می گردد.

واژگان کلیدی: آنزیم پاراکسوناز، همودیالیز، نارسایی مرحله انتهایی کلیه.

مقدمه

مرحله انتهایی کلیه، اختلال در متابولیسم و انتقال چربیها سبب ایجاد تغییرات در غلظت لیپوپروتئینها، افزایش سطح تری گلیسرید و افزایش اکسیداسیون لیپو پروتئینها

شایع ترین علت مرگ و میر در نارسایی مزمن کلیه بیماریهای قلبی-عروقی و شایع ترین علت شناخته شده نارسایی مزمن کلیوی دیابت قندی است (۱). در نارسایی

(LDL-C) می شود (۲-۴) که منجر به افزایش فرآیند آترواسکلروز در نارسایی مزمن کلیه می گردد. پاراکسوناز^۱ یک استراز سرمی است که توسط کبد ساخته می شود. این آنزیم در ارتباط نزدیکی با HDL-C بوده و HDL-C بعنوان ناقل و محل فعالیت PON شناخته شده است (۵،۶). مطالعات گوناگون نشان دادند اکسیداسیون LDL-C در دیواره عروق یک عامل مهم در پیدایش آترواسکلروز بوده و احتمال بروز بیماریهای کرونر قلب را افزایش می دهد (۷). بررسی ها نمایانگر آن است که HDL-C و پاراکسوناز میزان اکسیداسیون LDL-C را کاهش می دهند. بنابراین کاهش سطح سرمی پاراکسوناز سبب افزایش فرآیند آترواسکلروز و ریسک ابتلا به بیماریهای کرونری به علت افزایش اکسیداسیون LDL-C می گردد. مطالعات نشان داده اند که فعالیت PON سرمی در بیماریهایی که با بیماریهای کرونر قلبی در ارتباط هستند، از جمله دیابت قندی (۸-۱۰)، هیپرکلسترولمی (۹) و نارسایی کلیه (۱۱-۱۳) کاهش می یابد.

از طرف دیگر میزان کیفیت دیالیز بر طول عمر بیماران مبتلا به نارسایی کلیه تحت همودیالیز موثر است بطوری که با افزایش کیفیت دیالیز میزان مرگ و میر و ناتوانی این بیماران کاهش می یابد (۱۴). مطالعات زیادی درباره بررسی تاثیر کیفیت همودیالیز بر شاخصهای اکسیداسیون و آنتی اکسیدان لیپیدها وجود ندارد. مطالعه حاضر جهت بررسی اثر همودیالیز بر سطح فعالیت PON سرمی در افراد دیابتی و غیر دیابتی مبتلا به نارسایی مرحله انتهایی کلیه^۲ انجام شده است.

مواد و روشها

۹۲ بیمار مبتلا به ESRD در محدوده سنی ۲۰-۷۵ سال که در مراکز همودیالیز بیمارستانهای تحت پوشش دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی سه بار در هفته تحت دیالیز قرار می گرفتند، وارد مطالعه شدند. این افراد براساس وجود دیابت به دو گروه دیابتی و غیر دیابتی تقسیم شدند (هر گروه ۴۶ نفر). معیارهای خروج از

مطالعه عبارت بودند از: سابقه بستری در بیمارستان، عمل جراحی، سکته قلبی در یک ماه گذشته یا حادثه عروق مغزی در یکسال گذشته، مصرف الکل بیش از ۸۵ میلی لیتر در روز یا ۶۰۰ میلی لیتر در هفته و مصرف داروی پیاپین آورنده چربی خـون (HMA COA reductase)، نیاسین و یا عوامل متصل شونده به اسیدهای صفراوی در ۶ هفته گذشته و فـیبرات در ۱۲ هفته گذشته).

از بیمارانی که دارای معیارهای پذیرش بودند رضایت نامه کتبی اخذ و برای آنها فرم پرسشنامه طراحی گردید. در پرسشنامه طراحی شده خصوصیات دموگرافیک شامل سن، جنس، وضعیت تاهل، وزن قبل و بعد از دیالیز و نوع تجویز دیالیز شامل تعداد جلسات در هفته و طول مدت دیالیز جمع آوری گردید. از بیماران در حالت ناشتا (۱۰-۱۲) ساعت و قبل از شروع همودیالیز ۱۰ سی سی خون وریدی در لوله های هپارینه و حاوی EDTA اخذ شد. یک نمونه دیگر از خون وریدی نیز ۲ دقیقه پس از اتمام همودیالیز از بیماران گرفته شد. نمونه های خون اخذ شده در وضعیت نگهداری شده در سرما به آزمایشگاه مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، محل انجام کلیه آزمایشات بیوشیمی، منتقل گردید. پس از انجام سانتریفوژ (۲۵۰۰ دور در دقیقه، بمدت ۳۰ ثانیه، در دمای ۴° C) آزمایشات لازم جهت بررسی معیارهای پذیرش بیماران انجام و aliquote های دیگر جهت انجام آزمایشات بعدی در افراد پذیرش شده در دمای ۸۰° C- نگهداری شدند. سطوح سرمی فعالیت PON، کلسترول تام، تری گلسیرید، HDL-C و ظرفیت کلی آنتی اکسیدانها^۳ در نمونه های سرمی قبل و بعد از دیالیز اندازه گیری گردید. کیفیت همودیالیز براساس معیار KT/V محاسبه و اندازه گیری شد. نسبت کاهش اوره^۴ یا درصد کاهش اوره یک روش سریع و کم خرج برای ارزیابی کیفیت دیالیز بوده و توسط فرمول زیر محاسبه می گردد:

$URR = 100 \times (1 - Ct/C0)$ که Ct و C0 به ترتیب مقادیر BUN بعد و قبل از دیالیز می باشند. مطالعات مختلف

³ Total antioxidant capacity (TAC)

⁴ Urea reduction ratio (URR)

¹ Paraoxonase

² End stage renal disease (ESRD)

در نهایت داده های حاصل از اندازه گیری توسط نرم افزار SPSS (Ver 10.0) مورد تحلیل آماری قرار گرفت. برای مقایسه متغیرهای کمی قبل و بعد از دیالیز از آزمون paired t-test استفاده شد. سطح معنی دار آماری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه ۹۲ بیمار مبتلا به ESRD در دو گروه دیابتی و غیر دیابتی (هر گروه ۴۶ نفر) تقسیم شدند. میانگین سنی افراد مورد مطالعه 61.5 ± 9.5 سال بود. افراد مورد مطالعه شامل ۵۱ مرد و ۴۱ زن بودند. میانگین تعداد جلسات دیالیز در افراد مورد مطالعه به ترتیب $2/8 \pm 0/4$ جلسه در هفته و $3/9 \pm 0/2$ ساعت در هر جلسه دیالیز بود. مدتی که از شروع دیالیز می گذشت در بیماران دیابتی و غیردیابتی به ترتیب $2/8 \pm 3/3$ و $5/1 \pm 5/3$ سال بود که به طور معنی داری در گروه دیابتی کمتر بود ($p < 0/05$). میزان تغییرات BUN و وزن بیماران در جدول شماره ۱ نشان داده شده است.

جدول ۱- BUN و وزن بیماران دیابتی و غیر دیابتی مبتلا به نارسایی مرحله انتهایی کلیه قبل و بعد از دیالیز

بیماران	BUN (mg/dl)		وزن (kg)	
	قبل از	بعد از	قبل از	بعد از
دیابتی	$57/3 \pm 19/3$	$27/2 \pm 14/0^*$	$63/6 \pm 12/4$	$61/7 \pm 12/3^*$
غیر دیابتی	$56/6 \pm 15/6$	$27/2 \pm 10/7^*$	$65/6 \pm 12/2$	$61/6 \pm 12/0^*$

* $p < 0/001$ نسبت به قبل از دیالیز

سطح سرمی متغیرهای مورد بررسی قبل و بعد از دیالیز در جدول ۲ نشان داده شده است. میزان فعالیت PON سرمی پس از دیالیز به طور معنی داری بیشتر از مقادیر قبل از دیالیز بود (به ترتیب 63 ± 45 IU/ml و 55 ± 40 ؛ $p < 0/001$). سطح سرمی کلسترول تام و تری گلسیرید پس از دیالیز بطور معنی داری بیشتر بود. در حالیکه TAC پس از دیالیز به طور معنی داری کاهش نشان داد. جدول ۳ سطوح سرمی کلسترول تام، تری گلسیرید HDL-C، ظرفیت کلی آنتی اکسیدان (TAC) و فعالیت

نشان داده اند که ارتباط خوبی بین URR و KT/V وجود دارد (۱۴). ما از فرمول زیر برای محاسبه KT/V استفاده کردیم:

$KT/V = -\ln(r-0.03) + [4-5/3R](UF/W)$ که در آن UF حجم Ultrafiltration برحسب لیتر، W وزن پس از دیالیز (Kg) و R نسبت BUN پس از دیالیز به BUN پیش از دیالیز می باشد (۱۵، ۱۶).

میزان کلسترول تام و تری گلسیرید سرم بوسیله کیت‌های تجاری (پارس آزمون- ایران) اندازه گیری شدند. HDL-C نیز پس از رسوب با فسفوتنگستیک اسید مورد اندازه گیری قرار گرفت. میزان فعالیت پاراکسوناز با اضافه کردن $15 \mu\text{L}$ سرم به $285 \mu\text{L}$ بافر تریس اسید کلریدریک (CaCl_2 PH=8, 100mM) شامل یک میلی مولار CaCl_2 و یک میلی مولار پاراکسون^۵ (شرکت شیمیایی سیگما D9286) اندازه گیری شد. تولید فنل در ۲۷۰ نانومتر در در دمای ۲۵ درجه سانتیگراد با روش ثبت اسپکتروفتومتر مداوم سنجیده شد (سکومان ۱۰۰۰ PC-فرانسه).

برای اندازه گیری ظرفیت کلی آنتی اکسیدان (TAC) ۲۰ میکرومول سرم به PBS ($80 \mu\text{mol/L}$, PH=7.4) و مت میوگلوبولین ($6.1 \mu\text{mol/L}$) ABTS ($640 \mu\text{mol/L}$) بعنوان سوپسترا و کروموژن و پراکسید هیدروژن ($250 \mu\text{mol/L}$) بعنوان سوپسترا اضافه شد. میزان کاهش رنگ سبز آبی که بوسیله Elisa Reader اندازه گیری می شد نشاندهنده ظرفیت کلی آنتی اکسیدان (TAC) سرم بود.

ضریب تغییرات برای پاراکسوناز $5/6\%$ در 16 U/ml ، $5/8\%$ در 69 U/ml و $4/4\%$ در 130 U/ml بدست آمد.

ظرفیت کلی آنتی اکسیدان (TAC) براساس توانایی کاهش فریک پلازما (FRAP Method) و با استفاده از (ROCH Diagnostics, Basel, Switzerland) اندازه گیری شد. بطور خلاصه روش FRAP، میزان تغییرات رنگ آبی ناشی از تبدیل Fe III بدون رنگ به $\text{Tripyridyltriazine-Fe II}$ را در جذب 593 nm اندازه گیری می کند. ضریب تغییرات برای Intraassay و Interassay به ترتیب 1% و 3% بود.

⁵ Paraoxon

شکل ۱ نمایانگر رابطه تغییرات آنزیم پاراکسوناز با میزان KT/V در بیماران ESRD تحت همودیالیز است. میزان افزایش فعالیت آنزیم پاراکسوناز در کل بیماران ESRD با KT/V رابطه خطی مستقیم داشت ($r=0/3$) و ($p<0/05$). از طرف دیگر میزان افزایش فعالیت PON در افرادی که تحت دیالیز با کیفیت خوب ($KT/V \geq 1$) قرار داشتند به طور معنی داری بیش از افرادی بود که تحت دیالیز با کیفیت نامطلوب قرار داشتند ($KT/V < 1$). متوسط افزایش فعالیت پاراکسوناز در گروه اول بود ($4/4 \pm 12/3$ IU/ml) و در گروه دوم ($16/1 \pm 21/8$ IU/ml) بود ($p<0/05$). چنین تفاوتی در مورد ظرفیت کل آنتی اکسیدان مشاهده نگردید.

برای مقایسه میزان افزایش PON نسبت به افزایش HDL-C (که حامل و محل عمل PON است) پس از انجام دیالیز، از نسبت PON /HDL-C استفاده کردیم (جدول ۲). نسبت PON /HDL-C پس از دیالیز به طور معنی داری بیش از میزان قبل از دیالیز بود (به ترتیب $1/5 \pm 1/2$ در مقابل $1/4 \pm 1/05$ ، $p<0/001$).

شکل ۱- ارتباط تغییرات آنزیم پاراکسوناز با KT/V (کیفیت دیالیز) در ۹۲ بیمار مبتلا به نارسای مرحله نهایی کلیه

PON را قبل و بعد از همو دیالیز در دو گروه دیابتی و غیردیابتی مبتلا به ESRD نشان می دهد. همانگونه که مشاهده می شود سطح سرمی فعالیت PON در هر دو گروه پس از دیالیز به طور معنی داری نسبت به قبل از دیالیز افزایش یافت در حالیکه چنین افزایشی در مورد ظرفیت کلی آنتی اکسیدانها (TAC) مشاهده نشد. سطح سرمی تری گلیسرید در گروه ESRD غیردیابتی پس از دیالیز بطور معنی داری افزایش یافت اما این مورد در گروه ESRD دیابتی مشاهده نگردید. سطح سرمی کلسترول تام و HDL-C در هر دو گروه دیابتی و غیردیابتی پس از دیالیز نسبت به قبل از آن افزایش معنی داری یافت.

جدول ۲- متغیرهای آزمایشگاهی در بیماران مبتلا به

نارسایی مرحله انتهایی کلیه قبل و بعد از دیالیز

متغیر مورد نظر	قبل از دیالیز	بعد از دیالیز
پاراکسوناز سرمی (ml/u)	55 ± 40	$63 \pm 45^*$
ظرفیت کلی آنتی اکسیدان (ml/u)	$1/5 \pm 0/3$	$1/4 \pm 0/2^{**}$
کلسترول تام (mg/dl)	163 ± 44	$195 \pm 5^*$
تری گلیسرید (mg/dl)	175 ± 100	$177 \pm 104^*$
HDL-C (mg/dl)	44 ± 19	$48 \pm 20^*$
HDL / پاراکسوناز	$1/4 \pm 1/05$	$1/5 \pm 1/2^*$

* $p<0/001$ در مقایسه با قبل از دیالیز** $p<0/05$ در مقایسه با قبل از دیالیز

جدول ۳- متغیرهای آزمایشگاهی در بیماران دیابتی و غیر

دیابتی مبتلا به نارسایی مرحله انتهایی کلیه قبل و بعد از

دیالیز

متغیر	دیابتی		غیر دیابتی	
	قبل از دیالیز	بعد از دیالیز	قبل از دیالیز	بعد از دیالیز
پاراکسوناز سرمی (ml/u)	69 ± 48	$73 \pm 5^*$	47 ± 32	$53 \pm 37^*$
ظرفیت کلی آنتی اکسیدان (ml/u)	$1/5 \pm 0/3$	$1/5 \pm 0/2$	$1/5 \pm 0/4$	$1/4 \pm 0/1$
کلسترول تام (mg/dl)	165 ± 42	$193 \pm 43^*$	159 ± 40	$191 \pm 51^*$
تری گلیسرید (mg/dl)	181 ± 99	179 ± 104	167 ± 100	$175 \pm 106^*$
HDL-C (mg/dl)	43 ± 11	$47 \pm 13^{**}$	45 ± 24	50 ± 26

* $p<0/001$ نسبت به قبل از دیالیز** $p<0/05$ نسبت به قبل از دیالیز

بحث

در این مطالعه سطوح سرمی فعالیت PON، کلسترول تام، تری گلیسرید و HDL-C پس از انجام همودیالیز بطور معنی داری نسبت به سطوح قبل از همودیالیز افزایش یافته بود. از طرفی میزان افزایش فعالیت PON سرمی در

دیالیز نسبت به قبل از دیالیز افزایش یافتند. با توجه به اینکه نسبت افزایش این متغیرها با هم تفاوت معنی داری نداشت و در واقع همه آنها پس از دیالیز به یک نسبت افزایش یافته بودند آنها از دست آب بدن در خلال دیالیز^۶ را عامل افزایش این متغیرها در نظر گرفتند (۲۳).

مطالعه ثبت شده دیگری در مورد تاثیر همودیالیز در فعالیت اکسیداسیون لیپیدها، آنتی اکسیدانها و فعالیت PON وجود ندارد. مطالعات مختلف نشان داده اند بهبود کیفیت همودیالیز می تواند ریسک ابتلا به بیماریهای قلبی-عروقی را کم کند که به علت تعدیل اختلالات متابولیک ناشی از وضعیت اورمیک در این بیماران است (۲۳).

همانطور که ذکر شد مطالعات نشان داده اند فعالیت آنزیم در بیماران ESRD پیوند شده به طور معنی دار بالاتر از بیماران ESRD تحت همودیالیز و مشابه با گروه شاهد بود. بنابراین هرچه عملکرد کلیه بهبود پیدا کند سطح فعالیت PON افزایش می یابد. مطالعه حاضر نشان داد با افزایش KT/V سطح فعالیت PON افزایش می یابد. در بیماران با KT/V بالا سطح فعالیت سطح فعالیت PON بالاتر از گروه با KT/V پائین بود. این موضوع نشان می دهد که می توان با بهبود وضعیت کیفیت دیالیز سطح فعالیت PON و سایر متغیرهای لیپیدی را به نحوی تغییر داد که به گروه سالم نزدیک تر شده و در نتیجه یک عامل محافظ در مقابل روند آترواسکلروز ایجاد کرد.

در این مطالعه که بر روی ۹۲ فرد مبتلا به ESRD تحت همودیالیز انجام گرفت مشاهده شد که سطوح سرمی فعالیت PON، کلسترول تام، تری گلیسرید و HDL-C پس از دیالیز به نحو معنی داری نسبت به مقادیر قبل از دیالیز افزایش یافت. با توجه به اینکه افرادی که برای انجام همودیالیز در حالت ناشتا مراجعه می کنند، قبل از شروع دیالیز مواد غذایی مصرف می کنند، افزایش در سطوح سرمی کلسترول تام و تری گلیسرید را می توان ناشی از مصرف مواد غذایی قبل از انجام دیالیز دانست. از طرفی با توجه به اینکه HDL-C حامل و محل عمل آنزیم PON است، ما برای بررسی میزان افزایش PON پس از

بیماران ESRD که تحت همودیالیز با کیفیت خوب قرار داشتند به طور معنی داری بیشتر از بیماران تحت همودیالیز با کیفیت نامطلوب بود. همبستگی مستقیم بین افزایش KT/V و افزایش فعالیت پاراکسوناز دیده شد. پاراکسوناز سبب کاهش فرایند اکسیداسیون LDL-C می شود (۱۷). اکسیداسیون LDL-C در جدار عروق نقش کلیدی در فرایند آترواسکلروز ایفا می کند و می تواند منجر به بروز بیماری های آترواسکلروتیک گردد. در جریان نارسایی مرحله انتهایی کلیه اختلال در متابولیسم چربی ها سبب کاهش HDL-C و افزایش سطح تری گلیسرید و اکسیداسیون لیپوپروتئینها می شود که فرایند آترواسکلروز را در این بیماری تشدید نموده و خطر بروز بیماریهای قلبی-عروقی را افزایش می دهد (۲،۳،۱۸،۱۹) به گونه ای که شایع ترین علت مرگ و میر در بیماران مبتلا به نارسایی مرحله انتهایی کلیه بیماریهای قلبی - عروقی است (۱).

Paragh و همکاران با مقایسه ۱۰۹ فرد مبتلا به نارسایی مرحله انتهایی کلیه و ۱۱۰ فرد سالم نشان دادند که سطح سرمی فعالیت PON در افراد اورمیک به طور معنی داری کمتر از افراد سالم است (۲۰).

Dantonie و همکاران در ۳۰۵ فرد مبتلا به بیماری کلیوی مشاهده کردند که میزان فعالیت PON سرمی در افراد مبتلا به نارسایی کلیه (تحت دیالیز صفاقی مزمن) به طور معنی داری از افراد شاهد کمتر است در حالی که بین گروه شاهد و افراد دریافت کننده پیوند کلیه تفاوتی از نظر میزان فعالیت PON سرمی وجود ندارد (۱۳).

در مطالعه Itahara و همکاران اختلافی در توزیع دو پلی مورفیزم PON بین افراد تحت همودیالیز و افراد سالم مشاهده نگردید. آنها نشان دادند که فعالیت آنزیم صرف نظر از پلی مورفیزم ژنتیکی در بیماران تحت همودیالیز کاهش می یابد (۲۱). Suehiro و همکاران مشاهده کردند که کاهش غلظت سرمی PON در بیماران تحت همودیالیز سبب کاهش فعالیت PON سرمی می گردد (۲۲). Schiavon و همکاران با اندازه گیری سطح سرمی فعالیت PON، کلسترول تام، تری گلیسرید، HDL-C، apo B و apo AI در ۲۰ بیمار مبتلا به ESRD تحت دیالیز مشاهده کردند که مقادیر این متغیرها پس از

⁶ Hemoconcentration

مجزا در افزایش فعالیت PON سرمی به عنوان یک عامل آنتی اکسیدان قائل شد.

در پایان باید خاطر نشان ساخت بهبود وضعیت دیالیز می تواند باعث افزایش فعالیت آنزیم PON سرمی شده و خطر اکسیداسیون LDL-C را کاهش دهد.

دیالیز نسبت به HDL-C از شاخص PON/HDL-C استفاده کردیم. میزان این شاخص پس از دیالیز به نحو معنی داری بیش از قبل از دیالیز بود. این به معنی آن است که همودیالیز فعالیت PON سرمی را بیش از افزایش HDL-C افزایش داده است. بنابراین افزایش فعالیت سرمی PON را نمی توان تماماً به افزایش HDL-C نسبت داد بلکه باید برای همودیالیز نیز نقشی

REFERENCES

1. Collions AJ, Hanson G, Umen A, Kjellstrand C, Keshaviah P. Changing risk factor demographic in end-stage renal disease patients entering hemodialysis and the impact on long term mortality. *Am J Kidney Dis* 1990; 15(5): 422-32.
2. Chan Mk, Varghese Z, Moorhead JF. Lipid abnormalities in uremia, dialysis, and transplantation. *Kidney Int* 1981; 19(5): 625-37.
3. Starpans I, Felts JM, Zacherle B. Apoprotein composition of plasma lipoproteins in uremic patients of hemodialysis. *Clin Chim Acta* 1979; 93(1): 135-43.
4. Drueke TB, Khola TN, Massay ZA, Witko-Sarsat V, Kacour B, et al. Role of oxidized low-density lipoprotein in the atherosclerosis of uremia. *Kidney Int Suppl* 2001; 78: S114-9.
5. Mackness MI, Hallam SD, Spread T, Warner Swalker CH. The separation of sheep and human serum A-esterase activity to the lipoprotein fraction by ultracentrifugation. *Comp Biochem Physiol Biochem* 1985; 82(4): 675-7.
6. Blater MC, Jams RW, Messmer S, Barja F, Pometta D. Identification of a distinct human on high density lipoprotein subspecies defined by a lipoprotein associated protein, k-45. Identity of k-45 with paraxonase. *Eur J Biochem* 1993; 211(3): 871-9.
7. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol. modifications of low density lipoprotein that increases its atherogenicity. *N Eng J Med* 1989; 320(14): 915-24.
8. Mackness B, Durrington PN, Abusashia B, Boulton AJM, Mackness MI. Low paraxonase activity in type II diabetes complicated by retinopathy. *Clin Sci* 2000; 98: 355-63.
9. Mackness MI, Harty D, Bhatnagar D, Winocour PH, Arrol S, Ishola M, Durrington PN. Serum paraxonase activity in familial hypercholesterolemia and insulin dependant diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 1991; 86: 193-99.
10. Ikeda Y, Suehiro T, Inoue M, Nakauchi Y, Morita T, Arai K, et al. Serum paraxonase activity and its relationship to diabetic complications in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 1998; 47: 598-602.
11. Hasselwander O, Savage DA, McMaster D, Loughery CM, McNamne PT, Middleton D, et al. Paraoxonase polymorphisms are not associated with cardiovascular risk in renal transplant recipients. *Kidney Int* 1999; 56: 289-98.
12. Hasselwander O, McMaster D, Fogarty DG, Maxwell AO, Nichols DP, Young IS. Serum paraoxonase and platelet activating factor acetylhydrolase in chronic renal failure. *Clin Chem* 1998; 44: 179-81.
13. Dantoine TF, Debord J, Charmes JP, Merle L, Marquet P, Lchatre G, et al. Decrease of serum paraoxonase activity in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9(11): 2082-8.
14. Denker M, Chertow M, Owen FRJR. Brenner and Rector's, The Kidney. Sixth edi, WB Saunders Co. USA: 2000.
15. Daugirdas JT. Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt/V: an analysis of error. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4(5): 1205-13.
16. Daugirdas JT, Depner TA. A monogram approach to hemodialysis urea modeling. *Am J Kindey Dis* 1994; 23(1): 33-40.
17. Mackness MI, Arrol S, Abbot C, DurringtonPN. Protection of low-density lipoprotein against oxidative modification by high density lipoprotein associated paraoxonase. *Atherosclerosis* 1993; 104(1-2): 129-35.
18. Jackson P, Loughrey CM, Lighbody JH, Mc Namee OPT, Youn IS. Effect of hemodialysis on total antioxidant capacity and serum antioxidants in patients with chronic renal failure. *Clin Chem* 1995; 41(8 pt 1): 1135-8.

19. Quaschnig T, Krane V, Metzger T, Wanner C. Abnormalities in uremic lipoprotein metabolism and its impact on cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 (4 Suppl 1): S 14-9.
20. Paragh G, Bella P, Katona E, Seres I, Egerhazi A, Degrell I. Serum paraoxonase activity changes in patients with Alzheimer's disease and vascular dementia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2002; 252(2): 63-7.
21. Itahara T, Suehior T, Ikeda Y, Inou M, Nakanura T, Kumon Y, et al. Serum paraoxonase and arylesterase activities in hemodialysis patient. *J Atheroscler Thromb* 2000; 7(3): 152-8.
22. Suehiro T, Ikea Y, Shiinoki T, Inou M, Kumon Y, Itahara T, Hashimoot K. Serum paraoxonase connection in patients undergoing hemodialysis. *J Atheroscler Thromb* 2002; 9(3): 133-8.
23. Schiavon R, De Fanti E, Giavarian D, Biassioli S, Cavalcanti G, Guidi G. Serum paraxonase activity is decreased in uremic patients. *Clin Chim Acta* 1996; 247(1-2): 71-80.