Archive of SID

مجلهٔ پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز
دوره ۲۷ شماره ۳ پاییز ۱۳۸۴ صفحات ۶۳- ۵۹

تاثیر ناندرولون دکانوات برسطح سرمی لیپید و لیپوپروتئین (a) و ایزوفرم های آن در بیماران تحت همودیالیز

دکتر نادره رشتچی زاده: استادیار بیوشیمی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز
امیر قربانی حق جو: مربی بیوشیمی، مرکز تحقیقات کاربردی داروئی دانشگاه علوم پزشکی تبریز: نویسنده رابط
E-mail: Ghorbaniamir@hotmail.com
دکتر محمد رهبانی نوبر: استاد بیوشیمی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز
دکتر حسن ارگانی: استاد یار گروه نفرولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم تبریز

دریافت: ۸۳/۲/۷، باز نگری نهایی: ۸۳/۴/۷، پذیرش: ۸۳/۵/۲۱

چکیده

زمینه و اهداف: آترواسکلروز یکی از مشکلات اساسی بیماران تحت همودیالیز می باشد. مطالعات زیادی به همراهی غلظت بالای لیپوپروتئین (a) [Lp(a)] و آترواسکلروز اشاره نموده اند، اما تاثیر رژیم های غذایی و دارو بر سطح Lp(a) سرمی کمتر مورد مطالعه و بررسی قرار گرفته است. در مطالعه حاضر اثر تجویز داروی ناندرولون دکانوات (ND) بر سطح سرمی لیپیدی و Lp(a) بر حسب ایزوفرم های مختلف آن مورد بررسی قرار گرفته است.

روش بررسی: داروی ND به مدت ٤ ماه و هر هفته به میزان ۱۰۰mg به صورت عضلانی به ٦٤ بیمار کلیوی تحت همودیالیز تزریق گردیده و سطح سرمی لیپید، لیپوپروتئین و Lp(a) با روش های استاندارد و ایزوفرم های آن بروش ایمنوبلاتینگ مورد سنجش قرار گرفت.

یافته ها: نتایج حاکی از افزایش معنی دار کلسترول (p=۰/۰۰۷)، TG (p<۰/۰٤) ، کاهش قابل توجه غلظت سرمی HDL-C(p=۰/۰۰۷) و Lp(a) (p<۰/۰۲۵) پس از ۲ و ٤ ماه درمان با ND می باشد. همچنین نتایج به پایداری نسبی این اثرات، ۲ ماه پس از قطع تجویز دارو اشاره داشته، همچنین درصد کاهش Lp(a) سرمی در بیماران با سطح پایه بالای Lp(a) (بیش از۳۰mg/dl)بیشتر از بیماران با Lp(a) پایین (کمتر از ۳۰mg/dl) بدون توجه به نوع ایزوفرم آپولیپوپروتئین (a) مشاهده گردید.

نتیجه گیری: نتایج مطالعه حاضر نشان می دهد که داروی ND علیرغم اثرات جانبی مغایر بر سطح سرمی لیپیدی، توانایی کاهش Lp(a) را بویژه در بیمارانی با سطح سرمی بالای Lp(a) بدون توجه به وزن ملکولی apo(a) دارا می باشد. تجویز همزمان داروهای مناسب کاهنده لیپیدی خون در کنار استفاده از ND شاید در این دسته از بیماران مفید واقع گردد.

کلیدواژه ها: ناندرولون دکانوات، همودیالیز، لیپوپروتئین(a) ،آپولیپوپروتئین(a)

مقدمه

مطالعات فراوانی در مورد علل بالا بودن میزان مرگ و میر در بیماران کلیوی تحت همودیالیز انجام گرفته و نشان داده شده است که هرچند عوامل گوناگونی در این مورد دخیل می باشند، اما آترواسکلروز و بیماری های قلبی عروقی متعاقب آن از مهمترین عوامل تشدید کننده مرگ و میر در این دسته از بیماران محسوب می شوند (۱، ۲). بنابر این استفاده از روش های درمانی که توانایی کاهش این دسته از اختلالات را دارا باشند دارای ارزش فراوانی می باشند(۳). جهت جلوگیری از افزایش بروز آترواسکلروز ناشی از همودیالیز، تجویز داروهای کاهنده لیپید خون و آنتی اکسیدانت ها اجتناب ناپذیر می باشد، اما مطالعات به استفاده از روش های درمانی که در کاهش فاکتورهای مستقل آترواسکلروز نظیر لیپوپروتئین (a)، موثر باشند، تاکید دارند (٤و ۵)، برخی مطالعات انجام گرفته تاکید بر تجویز داروی ناندرولون دکانوات (ND) در بیماران تحت همودیالیز داشته و نشان داده است که این دارو علاوه بر بهبود آنمی، اصلاح سوء تغذیه، توانایی کاهش Lp(a) این دسته از بیماران را نیز دارا می باشد (٦). Lp(a) یک لیپوپروتئین شبیه لیپوپروتئین با دانسیته پایین بوده که دو جز

www.SID.ir

Archive of SID

پروتئینی آپوa [apo(a)] و آپوapoB100[apoB100] موجود در آن توسط پیوند دی سولفیدی بهم متصل شده اند (۷و ۸). برخلاف apoB100، پلی مورفیسم مختلف apo(a) به علت اختلاف در تعداد توالی کرینگل IV (Kringle IV) ژن apo(a) می باشد. این اختلاف وجود ایزوفرم های مختلف apo(a) با جرم های ملکولی مختلف از ۴۰۰ تا ۸۰۰ کیلو دالتون را موجب گشته است(۹، ۱۰). مطالعات متعددی ارتباط بین افزایش غلظت پلاسمایی Lp(a) را با بیماری های آترواسکلروز و عروق کرونری ناشی از آن را بویژه در بیماران کلیوی تحت همودیالیز اثبات کرده اند، بطوری که غالب محققین از Lp(a) به عنوان عامل خطر (Risk factor) بیماری های قلبی عروقی یاد می کنند (۱۱، ۱۲). بنابر این یافتن عوامل داروئی که توانایی کاهش این ریسک فاکتور را داشته باشند، ارزش درمانی فراوانی خواهد داشت (۱۳). هرچند موفقیت در این مورد بسیار اندک می باشدو بسیاری از داروهای کاهنده لیپیدی خون بر غلظت سرمی Lp(a) بی تاثیر هستند، اما مطالعات جدیدتر به تعداد محدودی از داروها با توانائی کاهش غلظت Lp(a) پلاسمائی اشاره نموده اند (۱۳، ۱٤). هدف مطالعه حاضر، ارزیابی تاثیر تجویز داروی ND، علاوه بر، پروفیل لیپیدی، به غلظت Lp(a) سرمی با تاکید بر فنوتیپ های apo(a) و غلظت اولیه Lp(a) در بیماران کلیوی تحت همودیالیز می باشد. پیش بینی می گردد که شاید نتایج این بررسی بتواند نگرش مفیدتری را در درمان بیماران کلیوی تحت همودیالیز فراهم آورد.

مواد و روش ها

مطالعه حاضر از نوع مداخله ای می باشد. گروه مورد مطالعه شامل ۷۰ بیمار کلیوی تحت همودیالیز بیمارستان های سینا، امیرالمومنین و امام خمینی تبریز می باشند که از سال ۱۳۸۰ تا ۱۳۸۲ تحت درمان با همودیالیز بوده و حداقل ٦ ماه سابقه همودیالیز داشته اند. بیماران با هپاتیت فعال، هیپرتروفی خوش خیم پروستات، بیماران با اختلال کبدی و نیز بیماران مصرف کننده داروهای تاثیر گذار بر پروفیل لیپیدی از مطالعه حذف گردیدند. همه بیماران ایرانی بوده و هفته ای ۲ الی ۳ بار و هر بار به مدت تقریبی ٤ ساعت تحت همودیالیز با فیلترهای از نوع سلولز قرار می گرفتند. از ۷۰ بیمار انتخاب شده برای مطالعه، ٦ نفر در طول مطالعه حذف گردیدند و ٦٤ بیمار باقی مانده با متوسط سنی ۱۲±۵۳ توانستند کل دوره مطالعه درمان با ND را طی نمایند. اتیولوژی بیماران شامل نفروپاتی دیابتی (n=۱۰)، اختلالات ارولوژیک(n=۵)، نفروپاتی مزمن (n=٤)، گلومرولونفریت مزمن (n=۱۷)، پلی سیستیک (n=۵) و دلایل ناشناخته (n=۲۳) می باشند. داروی ND پس از دریافت رضایت نامه زیر نظر پزشک متخصص مربوطه به مدت ٤ ماه و هر هفته به میزان ۱۰۰mg بفرم عضلانی در روزهای غیرهمودیالیز تزریق شده و نمونه های خون ناشتا، قبل از شروع همودیالیز در ٤ دوره زمانی، قبل از شروع تجویز ND، ۲ ماه، ٤ ماه پس از شروع تجویز و ۲ ماه پس از قطع درمان با ND از بیماران اخذ ونمونه های سرم بوسیله سانتریفوژ (۲۵۰۰ دور در دقیقه ، ۱۵ دقیقه، ٤ درجه) تهیه گردیدند. غلظت کلسترول(C) و تری گلیسرید (TG) سرمی بروش آنزیمی و میزان کلسترول لیپوپروتئین با دانسیته بالا (HDL-C) بروش ایجاد رسوب با استفاده از کیت های تجارتی (Randox) اندازه گیری گردیدند (۱۵). غلظت Lp(a) سرمی بروش ایمونوتوربیدیمتری با استفاده از دستگاه اتوانالیزور (Cobas Mira) سنجیده شد (۱٦). فنوتیپ های apo(a) پس از جداسازی بروش الکتروفورز (۸ وات – ۲۵ میلی آمپر – ۵ ساعت) بر روی ژل متراکم کننده (SDS polyacrylamide/bisacrylamide) و ژل جدا کننده، (SDS polyacrylamide/agarose) و انتقال بر روی صفحات نیتروسلولز بروش ایمنوبلاتینگ (۵۰ ولت – ۱۵ ساعت) و استفاده از آنتی بادی های منوکلونال اولیه، ثانویه کونژوگه با آنزیم، استفاده از سوبسترای مربوطه و مقایسه با استاندارد (Immuno AG) ، مطابق ترمینولوژی ابداعی Utermann و همکاران نامگذاری گردیدند (۱۷). تقسیم بندی ایزوفرم ها بر اساس وزن ملکولی به دو دسته، با وزن ملکولی پایین (LMW) [وجود یکی از ایزوفرم های B، F، S1، S2 و یا یک جفت از هر کدام] و وزن ملکولی بالا (HMW) [وجود ایزوفرم های S3 و S4 و یا یک جفت از هر کدام و یا نوع Null] می باشد (۱۷). تمامی داده ها با استفاده از برنامه نرم افزاری SPSS تجزیه و تحلیل گردید. مقادیر بر حسب میانگین ± انحراف معیار (Mean±SD) بیان شد. مقایسه یافته های آزمایشگاهی قبل از شروع تجویز و ۲ ماه پس از قطع درمان با ND بروش استفاده از t-test و در مورد متغیر Lp(a) و TG از آزمون آماری Wilcoxon استفاده گردید. آزمون آماری ANOVA و Friedman برای مقایسه مقادیر در قبل، ۲ و ٤ ماه پس از درمان مورد استفاده قرار گرفت. کلیه همبستگی ها بروش استفاده از رگرسیون خطی مورد محاسبه و مقدار p<۰/۰۵ از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

تغییرات سطح سرمی کلسترول، HDL-C، TG و Lp(a) قبل، ۲ و ٤ ماه پس از تجویز داروی ND در جدول شماره ۱ درج گردیده است. نتایج بدست آمده حاکی از افزایش معنی دار کلسترول (p=۰/۰۰۷) ، TG (p<۰/۰٤) و کاهش معنی دار HDL-C (p=۰/۰۰۷) در طول ۲ و ٤ ماه درمان با ND بوده، تغییرات سطح سرمی Lp(a) در طول درمان با ND قابل توجه می باشد. غلظت Lp(a) سرمی قبل ازدرمان برابر ٤۰/٦±۲٤/۲ mg/dl می باشد که پس از ۲ ماه درمان به ۳۳/۱±۱۹/۲mg/dl و پس از ٤ ماه درمان به ۳۱/۳±۱۷/۲mg/dl کاهش یافته است (p<۰/۰۲۵). جهت بررسی تاثیر قطع دارو پس از اتمام دوره درمانی بر پارامترهای سنجش شده، ۲ ماه پس از اتمام دوره درمان چهار ماهه، بدون ایجاد هر نوع مداخله دیگری که بتواند بر نتایج آزمایش تاثیرگذار باشد، مقادیر تمامی فاکتورهای اندازه گیری شده، مجدداً مورد سنجش قرار گرفت. مطابق نتایج درج شده در جدول شماره ۱، بررسی پروفیل لیپیدی حاکی از کاهش تدریجیC و افزایش تدریجی HDL-C دو ماه پس از قطع دارو می باشد. در عین حال مقایسه مقادیر بدست آمده با مقادیر قبل از تجویز دارو بیانگر افزایش معنی دار C و کاهش قابل توجه HDL-C (بترتیب p<۰/۰۰۰۱

www.SID.ir

Archive of SID

و(p=۰/۰۰٤) است. علیرغم کاهش TG سرمی ۲ ماه پس از قطع درمان، نتایج حاکی از عدم تفاوت معنی دار مقادیر بدست آمده با میزان TG قبل از تجویز دارو می باشد (p=۰/۰۸۵). غلظت سرمی Lp(a) دو ماه پس از قطع درمان به ۳۳/۳±۲۱/۸mg/dl رسید که مقایسه این مقدار با میزان قبل از تجویز دارو (٤۰/٦±۲٤/۲mg/dl) کاهش معنی داری را نشان می دهد (p<۰/۰۰۰۱). جهت تعیین نحوه کاهندگی Lp(a) سرمی در اثر ٤ ماه درمان با ND، مطابق تقسیم بندی پیشنهادی Akaike M و همکاران (۱۳) بر پایه معیار غلظت ۳۰mg/dl برای Lp(a) سرمی ، تمامی بیماران مورد مطالعه به ۲ دسته با غلظت بالای Lp(a) [Lp(a)>۳۰mg/dl] و غلظت پایین Lp(a) [Lp(a)<۳۰] تقسیم گشته و در هر دو گروه، بیماران بر اساس فنوتیپ apo(a) خود به ۲ دسته LMW و HMW تقسیم گشتند (۹). چهار گروه حاصل از این تقسیم بندی عبارتند از ۱ - بیماران با Lp(a)>۳۰ و فنوتیپ HMW. ۲ - بیماران با Lp(a)>۳۰ و فنوتیپ LMW. ۳ - بیماران با Lp(a)<۳۰ و فنوتیپ HMW. ٤ - بیماران با Lp(a)<۳۰ و فنوتیپ LMW (جدول ۲). مقایسه تغییرات Lp(a) سرمی قبل و ٤ ماه پس از تجویز ND در ٤ گروه مورد مطالعه بیانگر کاهش معنی دار Lp(a) سرمی در دو گروه ۱ (p=۰/۰۰۱) و گروه ۲ (p<۰/۰۰۰۱) می باشد. در حالیکه کاهش ایجاد گشته در گروه ۳ (p>۰/۱) و گروه ٤ (p>۰/۲) از نظر آماری معنی دار نمی باشد (جدول ۲). به عبارت دیگر تاثیر داروی ND در کاهش دادن غلظت Lp(a) سرمی فقط در گروههای ۱ و ۲ که میزان Lp(a) پایه سرمی بالاتر از ۳۰mg/dl می باشد بصورت قابل توجهی ظاهر می گردد و این اثر بدون توجه به نوع فنوتیپ ،در هر دو نوع فنوتیپ LMW یا HMW دیده می گردد و در گروههای ۳ و ٤ که میزان Lp(a) سرمی زیر ۳۰mg/dl می باشد اثر کاهندگی Lp(a) سرمی بتوسط ND بسیار ناچیز بوده و این عدم تاثیر در هر دو نوع فنوتیپ HMW و LMW تقریبا یکسان می باشد.بررسی همبستگی تغییرات سرمی Lp(a) [ΔLp(a)] پس از ٤ ماه درمان، با غلظت Lp(a) قبل از درمان (پایه)درهردوگروه۱ (r=۰/۸۸۱ p<۰/۰۱) و گروه۲ (r=۰/۷۱۳ p<۰/۰۱) بیانگر همبستگی معنی دار کاهش Lp(a) متناسب با غلظت Lp(a) اولیه می باشد.

جدول ۱ : مقایسه تغییرات سطح سرمی لیپیدی در قبل، ۲ و ٤ ماه پس از تجویز داروی ND در ٦٤ بیمار تحت دیالیز.

پروفیل لیپیدی	قبل از تجویز دارو (SD±میانگین)	۲ ماه پس از تجویز دارو (SD±میانگین)	٤ ماه پس از تجویز دارو (SD±میانگین)	۲ ماه پس از قطع تجویز دارو *(SD±میانگین)*
کلسترول (mg/dl)	۱۷۹/٤±۳۸/۵	۱۹٦/۱±۳۸/۸	۲۰۰/۱±۳۹/۱ (p=۰/۰۰۷)*	۱۹۷/٦±۳۵/۵ (p<۰/۰۰۰۱)**
HDL-C (mg/dl)	۳۷/۵±٤/۳	۳٦/٤±۳/۷	۳۵/٤±۳/۰ (P=۰/۰۰۷)*	۳٦/۳±۳/٤ (P=۰/۰۰٤)**
TG (mg/dl)	۱۷۸/۷±۸۵/۹	۱۸۰/٤±۷۳/۳	۱۸۷/٦±۷۰/۷ (P<۰/۰٤) ****	۱۸۱/۸±٦٤/٦ (P=۰/۰۸۵)***
Lp(a) (mg/dl)	٤۰/٦±۲٤/۲	۳۳/۱±۱۹/۲	۳۱/۳±۱۷/۲ (P=۰/۰۲۵)****	۳۳/۳±۲۱/۸ (P<۰/۰۰۰۱)***

* آنالیز آماری multiple comparisons با استفاده از ANOVA یک طرفه جهت مقایسه تفاوت ها بین قبل، ۲ ماه و ٤ ماه پس از درمان.
** آزمون آماری مقایسه دو میانگین زوج جهت مقایسه تفاوت ها بین قبل و ۲ ماه پس از قطع دارو.
*** آزمون آماری wilcoxon بصورت signed ranks جهت مقایسه تفاوت بین قبل و ۲ ماه پس از قطع دارو.
**** آنالیز آماری Friedman جهت مقایسه تفاوت ها بین قبل، ۲ ماه و ٤ ماه پس از درمان.
HDL-C: کلسترول لیپوپروتئین با دانسیته بالا ، TG: تری گلیسیرید ، Lp(a): لیپوپروتئین a ، SD: انحراف معیار ، mg/dl: میلی گرم در دسی لیتر

جدول ۲ : اثر درمان با ND بر غلظت Lp(a) سرمی بر حسب غلظت اولیهLp(a) و نوع ایزوفرم های apo(a)

گروههای ایزوفرم apo(a)	غلظت Lp(a) بالا (mg/dl) (SD±میانگین)			غلظت Lp(a) پایین (mg/dl) (SD±میانگین)		
	پایه	٤ ماه پس از درمان	*p value	پایه	٤ ماه پس از درمان	*p value
HMW	٤۰/۳±۱۲/۵	۲٦/٦±٦/۰	p=۰/۰۰۱	۱۸/۷±۷/۳	۱۷/۰±٦/۱	p>۰/۱
LMW	٦۵/٦±۱۹/۵	۵۰/۲±۱٤/٤	p<۰/۰۰۰۱	۲۲/۷±۷/٤	۲۱/۹±۷/۸	p>۰/۲

* آزمون آماری Wilcoxon بصورت signed ranks

www.SID.ir

Archive of SID

apo(a): آپولیپوپروتئین a ، Lp(a): لیپوپروتئین a ، LMW: وزن ملکولی پایین ، HMW: وزن ملکولی بالا ، SD: انحراف معیار ، mg/dl: میلی گرم در د سی لیتر

بحث

نتایج مطالعات حاکی از افزایش وقوع مرگ و میر در بیماران کلیوی تحت همودیالیز می باشد. در خصوص علل این افزایش بررسی های فراوانی انجام گرفته و به عوامل گوناگونی اشاره شده است که غالباً با یکدیگر مرتبط می باشند (18). هر چند بررسی و درمان تمامی موارد امکان پذیر نمی باشد، اما امکان درمان عوامل شناخته شده و اصلی تر نظیر آترواسکلروز می تواند ارزش درمانی فراوانی در کاهش میزان مرگ و میر این دسته از بیماران داشته باشد (۳،۲). در مطالعه حاضر تاثیر تجویز داروی ND علاوه بر و پروفیل لیپیدی بر غلظت Lp(a) سرمی به عنوان یکی از فاکتورهای خطر اصلی آترواسکلروز با توجه نوع فنوتیپ های apo(a) و غلظت پایه آن در بیماران تحت همودیالیز مورد توجه قرار گرفته است. نتایج متناقض زیادی در مورد اثر آندروژن های آنابولیک بویژه ND بر لیپید و لیپوپروتئین های سرمی بیماران تحت همودیالیز گزارش گردیده است. بسیاری از مطالعات بیانگر اثر سوء ND بر سطح سرمی لیپیدی بوده، در حالیکه بعضی از مطالعات نیز از عدم تاثیر قابل توجه ND بر سطح سرمی لیپیدی خبر داده اند (٦). نتایج مطالعه حاضر همانند گزارش Teruel JL و همکاران (٦) دلالت به اثر مضر تجویز ND بر سطح سرمی لیپیدی داشته و نشان می دهد که تجویز ND با افزایش چشمگیر کلسترول، TG و کاهش موثر HDL-C همراه می باشد، این اثرات پایدار بوده و حتی ۲ ماه پس از قطع دارو به کندی به حالت اولیه برگشت می نمایند. این نتیجه با گزارشات Navarro JF و همکاران(۱۹) که افزایش TG سرمی را تنها اثر سوء جانبی تجویز ND دانسته اند ، تا حدودی مغایر می باشد. نتایج این مطالعه شاید، اندیشه امکان استفاده از داروهای کاهنده لیپیدی خون، در کنار استفاده از ND را این دسته از بیماران تقویت نماید که نیاز به مطالعات جدیدتری را طلب می نماید. بررسی اثر ND بر تغییرات Lp(a) سرمی مهمترین فاکتوری می باشد که در مطالعه حاضر مورد توجه قرار گرفته است. Lp(a) به عنوان یکی از مهمترین فاکتورهای خطر بیماری های آترواسکلروز و عروق کرونری ناشی از آن شناخته شده است و مطالعات بسیاری به همراهی اختلالات عروق کرونری با غلظت بالای Lp(a) سرمی اشاره نموده اند (۷، ۱۲). نتایج مطالعات چند دهه اخیر ثابت نموده است که افزایش Lp(a) سرمی در بیماران کلیوی تحت همودیالیز با شدت بیشتری همراه می باشد و به عنوان یکی از علل اصلی بروز آترواسکلروز در این دسته از بیماران بشمار می آید (۸، ۱۲). بررسی های انجام گرفته در خصوص علل افزایش Lp(a) سرمی نشان می دهد که نقش دفع و کاتابولیسم در تغییرات Lp(a) سرمی، کم تاثیر بوده و عامل عمده افزایش Lp(a) سرمی مربوط به افزایش تولید آن می باشد (۲۰). بدلیل آسیب های جدی وارد شده به عروق، ناشی از غلظت بالای Lp(a)، امکان کاهش دادن غلظت سرمی این لیپوپروتئین همواره مورد نظر محققین بوده و از اهمیت درمانی زیادی برخوردار می باشد، علیرغم مطالعات فراوان انجام شده، داروهای بسیار کمی با خاصیت کاهش دهندگی غلظت Lp(a) سرمی شناخته شده است که از جمله آنها می توان به آسپرین و کارنیتین اشاره نمود (۱۳، ۲۱). نتایج این مطالعه، اثر کاهندگی Lp(a) سرمی داروی ND را آشکار نموده و نشان می دهد که این اثر حتی ۲ ماه پس از قطع مصرف ، نسبتاً پایدار می ماند. به منظور درک بیشتر اثر کاهندگی ND بر غلظت Lp(a) سرمی، مطابق تقسیم بندیAkaike و همکاران (۱۳) ،بیماران مورد مطالعه به گروههای با غلظت Lp(a) بالا و Lp(a) پایین تقسیم بندی گردیدند و بیماران موجود در هر کدام از این گروهها بر اساس وزن ملکولی apo(a) به دو دسته LMW و HMW تقسیم بندی شدند. مقایسه تغییرات Lp(a) سرمی حاصل از تجویز داروی ND در این ٤ گروه بیماران نشان داد که اثر کاهندگی ND بر غلظت Lp(a) سرمی عمدتاً در گروههای با غلظت بالای Lp(a) ، بدون توجه به نوع فنوتیپ (HMW یا LMW) و متناسب با غلظت اولیه Lp(a) می باشد. در بیمارانی با غلظت پایین Lp(a) اثر تجویز ND در کاهش Lp(a) بسیار ناچیز بوده و این اثر در هر دو نوع فنوتیپ (HMW یا LMW) نسبتاً یکسان می باشد. نتایج بررسی حاضر مشابهت بسیار زیادی با مطالعات Akaike و همکاران (۱۳)، که در خصوص اثر کاهندگی آسپرین بر Lp(a) سرمی انجام داده اند، داشته و تاکید بر غلظت اولیه Lp(a) بدون توجه به نوع فنوتیپ apo(a) دارد. در مجموع نتایج این مطالعه نشان می دهد که علیرغم تاثیر منفی داروی ND بر سطح سرمی لیپیدی، اثر کاهندگی Lp(a) سرمی بتوسط داروی ND اهمیت داشته و مشخص گردید که احتمالاً این اثر، در بیمارانی با Lp(a) بالا موثرتر بوده و نوع فنوتیپ در این تاثیر بسیار ناچیز می باشد.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از پروفسور Utermann که آنتی بادی های اولیه، ثانویه و سوبسترای مربوط به تشخیص ایزوفرم های apo(a) را فراهم نمودند نهایت تشکر و سپاسگزاری بعمل می آید.

References

1. Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler TA, Hakim RM. The elephant in uremia: oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int* 2002; **62**: 1524-1538.

2. 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. *Clinica Chimica Acta* 2001; **314**: 27-37.

www.SID.ir

Archive of SID

3. Saran R, Novak JE, Desai A, Abdulhayoglu E, Warren JS, Bustami R, et al. Impact of vitamin E on plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) in chronic kidney disease (CKD): a pilot study. *Nephrol Dial Transplant*. 2003; **18**(11): 2415-2420.
4. Gonbert S, Malinsky S, Sposito AC, Laouenan H, Doucet C, Chapman MJ, et al. Atorvastatin lowers lipoprotein(a) but not apolipoprotein(a) fragment levels in hypercholesterolemic subjects at high cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2002; **164**(2): 305-311.
5. Ohkuma T, Minagawa T, Takada N, Ohno M, Oda H, Ohashi H. C-reactive protein, lipoprotein(a), homocysteine, and male sex contribute to carotid atherosclerosis in peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003; **42**(2): 355-361.
6. Teruel JL, Lasuncion MA, Rivera M, Aguilera A, Ortega H,Tato A, et al. Nandrolone decanoate reduces serum lipoprotein(a) concentrations in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997; **29**(4): 569-575.
7. Ariyo AA, Thach C, Tracy R. Lp(a) lipoprotein, Vascular disease, and mortality in elderly. *N ENGL J MED* 2003; **349**: 2108-2115.
8. Doucet C, Mooser V, Gonbert S, Raymond F, Chapman J, Jacobs C, et al. Lipoprotein(a) in the nephrotic syndrome: molecular analysis of lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) fragments in plasma and urine. *J Am Soc Nephrol* 2000; **11**: 507-513.
9. Milionis HJ, Elisaf MS, Tselepis A, Bairaktari E, Karabina SA, Siamopoulos KC. Apolipoprotein(a) phenotypes and lipoprotein(a) concentrations in patients with renal failure. *Am J Kidney Dis* 1999; **33**(6): 1100-1106.
10. Kronenberg F, Lingenhel A, Lhotta K, Rantner B, Kronenberg MF,Konig P, et al. The apolipoprotein(a) size polymorphism is associated with nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2004; **65**(2): 606-612.
11. Lliescu EA, Marcovina SM, Morton AR, Koschinsky ML. Apolipoprotein(a) phenotype, albumin clearance, and plasma levels of lipoprotein(a) in peritoneal dialysis. *Nephron* 2001; **88**: 168-169.
12. Wahn F, Daniel V, Kronenberg F, Oplez G, Michalk DV, Querfeld U. Impact of apolipoprotein(a) phenotypes on long-term renal transplant survival. *J Am Soc Nephrol* 2001; **12**: 1052-1058.
13. Akaike M, Azuma H, Kagawa A, Matsumoto K, Hayashi I, Tamura K, et al. Effect of aspirin treatment on serum concentrations of lipoprotein(a) in patients with atherosclerotic diseases. *Clin Chem* 2002; **48**(9): 1454-1459.
14. Marcovina SM, Lippi G, Bagatell CJ, Bremner WJ. Testosterone-induced suppression of lipoprotein(a) in normal men; relation to basal lipoprotein(a) level. *Atherosclerosis* 1996; **122**(1): 89-95.
15. Hernandez C, Chacon P, Garcia-Pascual L, Simo R. Differential influence of LDL cholesterol and triglycerides on lipoprotein(a) concentrations in diabetic patients. *Diabetes Care* 2001; **24**: 350-351.
16. Imhof A, Rothenbacher D, Khuseyinova N, Hoffmeister A, Maerz W, Nauch M, et al. Plasma lipoprotein Lp(a), markers of haemostasis and inflammation, and risk and severity of coronary heart disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003; **10**(5): 362-370.
17. Parlavecchia M, Pancaldi A, Taramelli R, Valsania P, Galli L, Pozza G, et al. Evidence that apolipoprotein(a) phenotype is a risk factor for coronary artery disease in men <55 years of age. *Am J Cardiol* 1994; **74**:346-351.
18. Parsons DS, Reaveley DA, Pavitt DV, Misra M, Brown EA. Lipoprotein(a) levels in those with high molecular weight apo(a) isoforms may remain low in a significant proportion of patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2003; **18**(9):1848-1853.
19. Navarro JF, Mora-Fernandez C, Rivero A, Macia M, Gallego B, Chahin J, et al. Androgens for the treatment of anemia in peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial* 1998; **14**: 232-235.
20. Rader DJ, Cain W, Ikewaki K, Talley G, Zech LA, Usher D, et al. The inverse association of plasma lipoprotein(a) concentrations with apolipoprotein(a) isoform size is not due to differences in Lp(a) catabolism but to differences in production rate. *J Clin Invest* 1994; **93**(6): 2758-2763.
21. Capurso A, Resta F, Colacicco AM, Vespertino E, Solfrizzi V. Effect of L-carnitine on elevated lipoprotein(a) levels. *Curr Ther Res* 1995; **56**: 1247-1253.

www.SID.ir