

## اثر ال-کارنیتین خوراکی بر سطح سرمی آلبومین و فاکتورهای التهابی در بیماران دیالیز صفاقی: یک کار آزمایی بالینی تصادفی کنترل شده

دکتر مژگان مرتضوی<sup>۱</sup>، دکتر ساحل عسگری<sup>۲</sup>، دکتر مریم قسامی<sup>۳</sup>، دکتر شیوا صیرفیان<sup>۱</sup>،  
دکتر شهرام طاهری<sup>۱</sup>، دکتر افسون امامی نائینی<sup>۱</sup>، دکتر افروز اسحاقیان<sup>۳</sup>،  
دکتر علی غلامرضایی<sup>۳</sup>، دکتر لیلا فیاض<sup>۴</sup>، شیرین کریمی<sup>۴</sup>

### خلاصه

**مقدمه:** سوء تغذیه یک عارضه‌ی شایع در بیماران تحت دیالیز مداوم است که با فرایندهای التهابی سیستمیک نیز در ارتباط است. کاهش آلبومین، متعاقب سوء تغذیه، یک عامل خطر مستقل برای بیماری‌های قلبی-عروقی در بیماران دیالیزی است. هدف مطالعه‌ی حاضر بررسی تأثیر ال-کارنیتین خوراکی بر سطح سرمی آلبومین و فاکتورهای التهابی مانند پروتئین واکنشی C (C-reactive protein یا CRP) و هموسیستئین در بیماران تحت دیالیز صفاقی بود.

**روش‌ها:** تاین کار آزمایی بالینی تصادفی کنترل شده با پلاسبو و دو سو کور بر روی ۴۸ بیمار تحت دیالیز صفاقی در مرکز دیالیز صفاقی شهر اصفهان طی سال‌های ۱۳۸۷ تا ۱۳۸۸ انجام شد. بیماران به صورت تصادفی به دو گروه کارنیتین و دارونما تقسیم شدند و به مدت ۹ ماه کارنیتین خوراکی (قرص ۲۵۰ میلی‌گرم، ۳ عدد روزانه) یا دارونما دریافت کردند. سطح آلبومین سرم هر سه ماه و CRP و هموسیستئین در شروع و انتهای مطالعه اندازه‌گیری و بین دو گروه مقایسه شد.

**یافته‌ها:** سطح آلبومین در گروه کارنیتین از  $3/30 \pm 0/51$  به  $3/30 \pm 0/53$  میلی‌گرم در دسی‌لیتر افزایش داشت که نسبت به گروه دارونما به طور معنی‌داری متفاوت بود ( $P = 0/044$ ). CRP در گروه کارنیتین از  $2/49 \pm 2/35$  به  $3/37 \pm 4/80$  میلی‌گرم در لیتر افزایش داشت که معنی‌دار نبود ( $P = 0/304$ ). در حالی که در گروه دارونما CRP از  $1/28 \pm 1/37$  به  $1/37 \pm 2/68$  میلی‌گرم در لیتر افزایش داشت ( $P = 0/039$ ). در مقابل، هموسیستئین در گروه کارنیتین از  $8/08 \pm 21/40$  به  $6/85 \pm 25/70$  میکروگرم در لیتر به طور معنی‌داری افزایش داشت ( $P = 0/019$ ). در حالی که افزایش هموسیستئین در گروه دارونما از نظر آماری معنی‌دار نبود ( $P = 0/159$ ). در گروه کارنیتین یک بیمار با سابقه‌ی هایپرتانسیون دچار تشدید فشار خون شد که با افزایش دوز داروهای ضد هایپرتانسیون بهبود یافت.

**نتیجه‌گیری:** در بیماران تحت دیالیز صفاقی تجویز ال-کارنیتین خوراکی اثر مثبت بر سطح آلبومین سرم دارد و از افزایش CRP جلوگیری می‌کند، در عین حال اثر مثبتی بر هموسیستئین ندارد. با توجه به گزارشات اثرات مثبت ال-کارنیتین بر آنمی و پروفایل لیپید در بیماران دیالیزی، تجویز روتین آن برای این بیماران توصیه می‌شود.

**واژگان کلیدی:** ال-کارنیتین، آلبومین، التهاب سیستمیک، سوء تغذیه، دیالیز صفاقی.

### مقدمه

یا CKD) رو به افزایش بوده است. به نظر می‌رسد این مسأله به علت افزایش بیماری‌های با اثر سیستمیک مرتبط با CKD (به طور مشخص دیابت تیپ II، بیماری‌های

طی دهه‌های اخیر، تعداد بیماران با کاهش عملکرد کلیه و بیماری مزمن کلیه (Chronic kidney disease)

\* این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دستیار تخصصی در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد.

<sup>۱</sup> استادیار، گروه بیماری‌های داخلی، مرکز تحقیقات بیماری‌های کلیوی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

<sup>۲</sup> دستیار، گروه بیماری‌های داخلی، گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

<sup>۳</sup> پزشک عمومی، پژوهشگر، مرکز پژوهش‌های دانشجویان، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

<sup>۴</sup> پرستار، مرکز دیالیز صفاقی، مرکز تحقیقات بیماری‌های کلیوی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

و در نهایت افزایش مرگ و میر همراه است. در نتیجه پیش‌گیری و درمان سوء تغذیه و همچنین پیش‌گیری از پیشرفت فرایندهای التهابی سیستمیک در بیماران تحت دیالیز مداوم می‌تواند تأثیر قابل توجهی بر مرگ و میر و ناخوشی بیماران داشته باشد (۱۰، ۷-۶).

کارنیتین یا تری متیل آمینو بوتیریک اسید (3-methylamino-butyrac acid)، ماده‌ای طبیعی و یا به عبارتی یک شبه ویتامین ضروری برای انسان است. کارنیتین در فرایندهای متابولیکی بسیاری دخیل است که از مهم‌ترین آن‌ها تنظیم کتوزنز، تطابق و کنترل انرژی میتوکندریایی و انتقال اسیدهای چرب آزاد با زنجیره‌ی بلند از سیتوپلاسم به داخل میتوکندری‌ها جهت بتا اکسیداسیون آن‌ها می‌باشد. بنابراین وجود مقادیر کافی کارنیتین در داخل سلول‌ها برای متابولیسم طبیعی اسیدهای چرب در بدن انسان ضروری است (۱۱). کمبود کارنیتین در بیماران ESRD که به مدت طولانی دیالیز می‌شوند به طور بسیار شایعی اتفاق می‌افتد، به طوری که حدود نیمی از زنان و یک سوم مردان تحت دیالیز مداوم دچار کمبود کارنیتین (کارنیتین آزاد کمتر از ۴۰ میکرومول در لیتر) می‌شوند. با افزایش سن سطح آن کاهش بیشتری پیدا می‌کند (۱۲). برخی مطالعات اخیر نشان داده‌اند که تجویز ال-کارنیتین در بیماران ESRD تحت همودیالیز مداوم یا دیالیز صفاقی باعث افزایش سطح آلبومین و پروتئین تام سرم می‌شود. همچنین، کاهش سطح CRP و هموسیستئین، افزایش هماتوکریت و اصلاح بهتر آنمی، و اثرات مثبت بر پروفایل لیپید و عملکرد عضلانی به ویژه عملکرد قلب از سایر اثرات مثبت تجویز کارنیتین مکمل در بیماران تحت دیالیز مداوم بوده است. به طور کلی، مکمل کارنیتین باعث بهتر

قلبی-عروقی و فشار خون) و البته افزایش آگاهی و تشخیص به موقع این بیماری در جامعه باشد (۱). گرچه دیالیز به طور قابل توجهی بقای بیماران مرحله‌ی انتهایی بیماری کلیوی (End stage renal disease یا ESRD) را افزایش داده است؛ همچنان بسیاری از بیماران ESRD در نتیجه‌ی عوارض متعدد همراه بیماری دچار ناتوانی می‌شوند (۱).

سوء تغذیه عارضه‌ای شایع در بیماران دیالیزی است. حدود ۴۰ درصد این بیماران از محدودیت دریافت پروتئین و کالری و ۱۵ درصد آن‌ها از سوء تغذیه‌ی شدید رنج می‌برند (۲). از طرفی، ارتباطی قوی بین فاکتورهای تغذیه‌ای و فاکتورهای التهابی سیستمیک و عوارض دیالیز وجود دارد (۳-۵). طی مطالعات انجام شده، کاهش آلبومین سرم با افزایش مرگ و میر همراه بوده است؛ به طوری که کاهش ۱ میلی‌گرم در دسی‌لیتر آلبومین سرم با افزایش مرگ و میر در ۴۷ درصد بیماران همودیالیزی و ۳۸ درصد بیماران دیالیز صفاقی همراه بوده است (۵). واکنش‌های التهابی در بیماران دیالیزی با آزاد شدن مدیاتورهای التهابی مانند اینترلوکین ۱ (Interlukin-1 یا IL-1)، اینترلوکین b (Interlukin B یا IL-B) و عامل نکروزی تومور آلفا (Tumor necrosis factor-alpha یا TNF- $\alpha$ ) باعث سنتز و آزاد شدن پروتئین واکنشی C (C-reactive protein یا CRP) و کاهش سطح آلبومین و پره‌آلبومین و افزایش هموسیستئین و اندوتلین نوع یک می‌شوند که همه‌ی این تغییرات از عوامل مهم پیشرفت آترواسکلروز در بیماران ESRD هستند (۵-۹). همچنین، مطالعات نشان داده‌اند که التهاب در بیماران دیالیزی با سوء تغذیه، سطح پایین آلبومین، آنمی، آترواسکلروز، بیماری‌های قلبی-عروقی

از توضیح کامل مراحل و اهداف مطالعه رضایت کتبی از بیماران کسب شد.

بیماران توسط جدول اعداد تصادفی ساخته شده توسط رایانه به دو گروه کارنیتین و دارونما تقسیم شدند. قرص های کارنیتین و دارونما توسط همکار طرح به صورت کدبندی شده و در بسته های مشابه به مجریان طرح تحویل داده شد و پزشک و بیمار از مصرف دارو یا دارونما بی اطلاع بودند. ۳ عدد قرص ال-کارنیتین ۲۵۰ میلی گرمی (ساخت شرکت پارس مینو، تهران) به صورت خوراکی در دوزهای منقسم به مدت ۹ ماه تجویز شد. دارونمای ال-کارنیتین (ساخت همان شرکت) که از لحاظ شکل، رنگ، و اندازه به طور کامل مشابه دارو بود نیز به صورت ۳ عدد قرص خوراکی در دوزهای منقسم و مشابه دارو تجویز شد.

بیماران ماهیانه به درمانگاه نفرولوژی مرکز پزشکی الزهرا (س) اصفهان مراجعه می کردند و از لحاظ عوارض جانبی دارو مثل افزایش فشار خون، احساس سبکی سر، تاری دید، اسهال و رؤیت پاسخ آزمایشات، تغییر دوز اپرکس و اختلال شناختی ویزیت و بررسی می شدند و اطلاعات آنها در فرم های مخصوص ثبت می شد. در شروع مطالعه و ماه سوم، ششم و نهم مطالعه سطح پلاسمایی آلبومین به روش Bromocresol green mMethod اندازه گیری شد. همچنین در شروع مطالعه و ماه نهم سطح پلاسمایی CRP به صورت کمی به روش Turbidimetry و هموسیستئین به روش ELISA در تمام بیماران اندازه گیری شد.

برای مقایسه ی خصوصیات پایه و مشخصات دموگرافیک بین دو گروه از آزمون های آماری  $\chi^2$  و Student-t استفاده شد. جهت بررسی تغییرات آلبومین در هر گروه از آزمون Repeated measures و جهت

شدن سلامت عمومی و کیفیت زندگی در بیماران تحت دیالیز مداوم می شود و می تواند با اثر بر عوامل خطر بیماری های قلبی-عروقی باعث افزایش طول عمر مفید این بیماران و کاهش عوارض دیالیز مداوم شود (۱۶-۱۳، ۱۰-۶).

اثرات مثبت مکمل کارنیتین بیشتر در بیماران تحت همودیالیز مطالعه شده است و مطالعات کمی بر روی بیماران دیالیز صفاقی انجام شده است. همچنین، در اکثر مطالعات از شکل وریدی کارنیتین استفاده شده است که هنوز در کشور ما موجود نیست. بنابراین، مطالعه ی حاضر جهت بررسی اثر بخشی شکل خوراکی ال-کارنیتین بر سطح آلبومین و فاکتورهای التهابی (هموسیستئین و CRP) در بیماران دیالیز صفاقی انجام شد.

## روش ها

مطالعه ی حاضر که یک کارآزمایی بالینی، تصادفی شده، کنترل شده با پلاسبو و دو سوکور بود از شهریور ۱۳۸۷ تا اردیبهشت ۱۳۸۸ به مدت ۹ ماه در مرکز دیالیز صفاقی شهر اصفهان در بیمارستان الزهرا (س) انجام شد. تمامی بیماران دیالیز صفاقی بالای ۲۱ سال که حداقل به مدت ۱ ماه تحت دیالیز صفاقی بودند، KT/V بالای ۰/۹ داشتند، و در طی ۸ ماه گذشته کارنیتین مصرف نکرده بودند وارد مطالعه شدند. در صورتی که بیمار طی ۱ ماه اخیر به دلیل ابتلا به بیماری عفونی مصرف آنتی بیوتیک داشت وارد مطالعه نمی شد. نمونه گیری به روش غیر تصادفی بود و با در نظر گرفتن  $\alpha = 0/05$ ، قدرت مطالعه ی ۸۰ درصد، و حداقل مقدار افزایش آلبومین ۰/۳، حجم نمونه در هر گروه ۲۰ نفر محاسبه شد. با توجه به احتمال ریزش، برای هر گروه ۲۴ نفر در نظر گرفته شد. مطالعه مورد تأیید کمیته ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان قرار گرفت و پس

نفر در هر گروه مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. مشخصات دموگرافیک و خصوصیات بیماری در جدول ۱ نشان داده شده است.

همان طور که مشاهده می شود بیماران دو گروه از نظر سن، توزیع جنسی و مدت زمان دیالیز مشابه بودند اما در خصوص بیماری زمینه‌ای، در گروه کارنیتین ۱۲ مورد (۵۰ درصد) و در گروه دارونما ۲۰ مورد (۸۳/۳ درصد) مبتلا به فشار خون بودند که از نظر آماری متفاوت بود ( $P = 0/015$ ).

تغییرات سطح آلبومین، هموسیستین، و CRP در دو گروه در آغاز و پایان مطالعه در جدول ۲ نشان داده شده است.

بررسی روند تغییرات هموسیستین و CRP در هر گروه از آزمون Paired-t استفاده شد. آنالیز داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۶ (version 16, SPSS Inc., Chicago, IL) انجام شد و سطح آماری کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

در زمان انجام مطالعه، ۲۸ نفر در گروه کارنیتین و ۲۷ نفر در گروه دارونما وارد مطالعه شدند که از این تعداد ۳ نفر در گروه کارنیتین تحت پیوند کلیه قرار گرفتند و متأسفانه یک بیمار نیز فوت شد. در گروه دارونما ۲ بیمار تحت پیوند کلیه قرار گرفتند و یک بیمار نیز کاندید همودیالیز شد. در نهایت اطلاعات مربوط به ۲۴

جدول ۱. توزیع فراوانی متغیرهای سن، مدت دیالیز، بیماری‌های زمینه‌ای در دو گروه دارو و دارونما

متغیر	گروه دارو	گروه دارونما	مقدار P
سن (سال)	۵۰/۶۶ ± ۱۷	۵۷/۹۱ ± ۱۳	۰/۵۵
مدت دیالیز (سال)	۲۳ ± ۱۳	۲۸ ± ۱۸	۰/۱۲۸
دیابت (بلی)	۹	۹	۱
فشارخون (بلی)	۱۲	۲۰	۰/۰۱
انفارکتوس میوکارد (بلی)	۶	۷	۰/۷۴۵
بیماری کبدی (بلی)	۰	۰	-
بدخیمی (بلی)	۰	۰	-

جدول ۲. تغییرات شاخص‌های مورد بررسی در دو گروه دارو و دارونما در ماه‌های اول و نهم

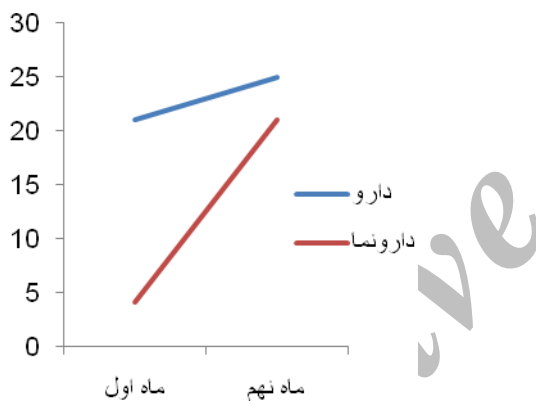
متغیر	گروه دارونما		گروه دارو		مقدار
	ماه ۱	ماه ۹	ماه ۱	ماه ۹	
CRP (میلی گرم در هموسیستین)	۱/۳۷ ± ۱/۳	۲/۶۵ ± ۲/۶	۰/۰۱۸	۲/۳۸ ± ۲/۴	۰/۳۰۴
کلیسترول (میلی گرم تری گلیسرید)	۱۹۳ ± ۴۶	۱۸۰ ± ۳۷	۰/۱۸۳	۱۷۶ ± ۴۱	۰/۲۲۲
HDL-C* (میلی گرم)	۳۷ ± ۱۲	۳۹ ± ۸	۰/۰۹	۳۴ ± ۶	۰/۰۴
LDL-C** (میلی گرم)	۱۱۶ ± ۳۴	۱۰۱ ± ۲۶	۰/۰۴۱	۱۱۵ ± ۳۲	۰/۰۴۳
هموگلوبین (میلی گرم)	۱۱/۷ ± ۲	۱۱/۴ ± ۲	۰/۴۱	۱۱/۰۲ ± ۲	۰/۳۵

\* High density lipoprotein cholesterol

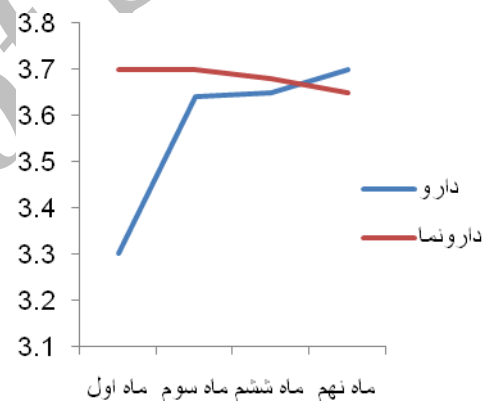
\*\* Low density lipoprotein cholesterol

روند تغییرات آلبومین طی مدت مطالعه در نمودار ۱ نشان داده شده است. همان طور که مشاهده می‌شود، سطح آلبومین در گروه کارنیتین از  $3/30 \pm 0/51$  میلی گرم در دسی لیتر به  $3/70 \pm 0/53$  میلی گرم در دسی لیتر و به طور متوسط  $0/43 \pm 0/33$  میلی گرم در دسی لیتر افزایش داشت که نسبت به گروه دارونما ( $0/37 \pm 0/07$  میلی گرم در دسی لیتر) به طور معنی داری بیشتر بود ( $P = 0/044$ ). نمودار ۲ تغییرات CRP را در دو گروه مورد مطالعه طی مدت ۹ ماه نشان داده است. CRP در گروه کارنیتین از  $2/49 \pm 2/35$  به

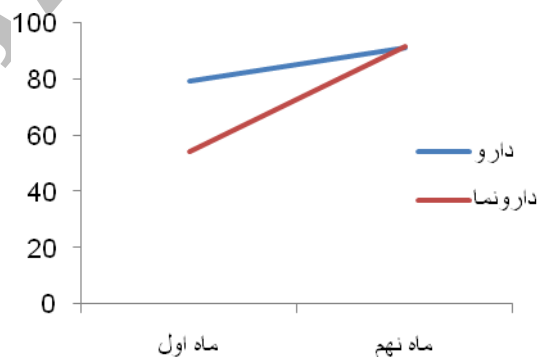
$4/80 \pm 3/37$  میلی گرم در لیتر افزایش داشت که از نظر آماری معنی دار نبود ( $P = 0/304$ ). در حالی که در گروه دارونما CRP از  $1/28 \pm 1/37$  میلی گرم در لیتر به  $2/68 \pm 2/44$  میلی گرم در لیتر افزایش معنی دار داشت ( $P = 0/039$ ) گرچه مقدار افزایش سطح CRP بین دو گروه متفاوت نبود ( $P = 0/960$ ). موارد مثبت CRP (بیش از  $3/8$  میلی گرم در دسی لیتر طبق کیت اندازه گیری) در گروه کارنیتین در ابتدای مطالعه در ۵ بیمار وجود داشت که در انتهای مطالعه در دو نفر CRP منفی شد و سه مورد جدید CRP مثبت مشاهده شد ( $P = 1/000$ ).



نمودار ۲. فراوانی مثبت شدن CRP در دو گروه دارو و دارونما در ماه اول و نهم



نمودار ۱. میانگین آلبومین در دو گروه دارو و دارونما در ماه‌های مختلف



نمودار ۳. فراوانی مثبت شدن هموسیستین در دو گروه دارو و دارونما در ماه اول و نهم

در گروه دارونما CRP مثبت در ابتدای مطالعه در یک نفر وجود داشت که در انتهای مطالعه منفی شد اما در ۵ مورد جدید CRP مثبت شد ( $P = 0/219$ ). تغییرات هموسیستئین در طول مطالعه در نمودار ۳ نشان داده شده است.

هموسیستئین در گروه کارنیتین از  $21/40 \pm 8/08$  میکروگرم در لیتر در ابتدای مطالعه به  $25/70 \pm 6/85$  میکروگرم در لیتر در پایان مطالعه افزایش داشت ( $P = 0/019$ ) در حالی که افزایش هموسیستئین در گروه دارونما از نظر آماری معنی دار نبود ( $P = 0/159$ ). با این وجود، مقدار تغییر هموسیستئین بین دو گروه متفاوت نبود ( $P = 0/967$ ). موارد مثبت هموسیستئین (بیش از ۱۵ میکروگرم در لیتر طبق کیت اندازه‌گیری)، در گروه کارنیتین در ابتدای مطالعه ۱۹ مورد بود که در انتهای مطالعه در یک نفر منفی و در ۴ مورد جدید مثبت شد ( $P = 0/375$ ) در حالی که در گروه دارونما موارد مثبت هموسیستئین در ابتدای مطالعه ۱۳ نفر بود که در انتهای مطالعه در ۳ نفر منفی و در ۱۱ مورد جدید مثبت شد ( $P = 0/057$ ).

در خصوص عوارض جانبی، در گروه کارنیتین یک بیمار با سابقه‌ی هایپرتانسیون و تحت درمان با داروهای آنتی هایپرتنسیو دچار افزایش فشار خون شد که با افزایش دوز داروهای ضد هایپرتانسیون بهبود یافت. هیچ یک از بیماران گروه کارنیتین سایر عوارض جانبی دارو را طی ۹ ماه ذکر نکردند. در گروه دارونما یک بیمار از ماه چهارم به بعد تهوع را پس از مصرف دارونما عنوان می‌کرد که باعث قطع دارو نشد.

### بحث

طبق مطالعات گذشته، بسیاری از بیماران دیالیزی اختلال پروتئین‌های فاز حاد از جمله کاهش آلبومین،

افزایش CRP و هموسیستئین را دارند (۱۵، ۱۲، ۷). از طرفی سوءتغذیه هم عارضه‌ی شایعی در بین بیماران دیالیزی است که با فاکتورهای التهابی مرتبط است (۷-۸، ۴-۵). در مطالعات مختلف سطح آلبومین سرمی پایین و افزایش پروتئین‌های فاز حاد، عامل خطر بیماری‌های قلبی-عروقی و عامل افزایش مرگ و میر بوده است (۱۵، ۱۰، ۶). طبق برخی گزارشات، کارنیتین ممکن است با افزایش سطح آلبومین، کاهش هموسیستئین و CRP و اصلاح لیپیدها باعث کاهش خطر بیماری‌های قلبی-عروقی شود (۱۵، ۱۰، ۸، ۶). در عین حال، مسأله‌ی تجویز کارنیتین برای تمام بیماران دیالیزی (همودیالیز و دیالیز صفاقی) هنوز مورد بحث است (۱۶). همچنین، بیشتر مطالعات با فرم وریدی کارنیتین انجام شده است و اطلاعات در مورد اثربخشی فرم خوراکی آن در این خصوص کافی نبوده است. هدف از مطالعه‌ی حاضر بررسی اثربخشی فرم خوراکی ال-کارنیتین بر سطح آلبومین و فاکتورهای التهابی (هموسیستئین و CRP) در بیماران دیالیز صفاقی بود. طبق نتایج به دست آمده، کارنیتین به طور معنی‌داری در مقایسه‌ی با دارونما باعث افزایش آلبومین شد و این افزایش به طور عمده طی سه ماه اول اتفاق افتاد. نتایج مطالعه‌ی Vesela و همکاران که بر روی ۱۲ بیمار ESRD تحت درمان با ال-کارنیتین وریدی (هفته‌ای سه بار با دوز ۱۸ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم، به مدت ۶ ماه) انجام شد، نشان داد که سطح آلبومین به طور مشخص پس از تجویز ال-کارنیتین افزایش پیدا کرد و بعد از ۹ ماه قطع دارو سطح آن دوباره به میزان اولیه برگشت (۱۷). در مطالعه‌ی دیگر توسط Duranay و همکاران، ۲۱ بیمار همودیالیزی به مدت ۶ ماه و سه بار در هفته بعد از هر نوبت دیالیز انفوزیون کارنیتین با دوز

هفته و به مدت ۱۲ ماه، باعث کاهش مشخص در سطح اندوتلین و هموسیستین در انتهای مطالعه شد (۹). در مطالعه‌ی ما سطح هموسیستین در هر دو گروه کارنیتین و دارونما افزایش پیدا کرد که در گروه کارنیتین معنی دار بود اما موارد مثبت جدید در گروه کارنیتین ۴ مورد و در گروه دارونما ۱۱ مورد بود که با سطح معنی داری ۰/۰۵۷ به نظر می‌رسد مصرف ال-کارنیتین خوراکی مانع از افزایش موارد مثبت هموسیستین (افزایش قابل ارزش از نظر بالینی) شده است. با این وجود نمی‌توان در این خصوص نتیجه‌گیری قطعی داشت.

در نهایت، نتایج مطالعه‌ی ما مشابه سایر مطالعات نشان داد که مصرف ال-کارنیتین خوراکی با دوز روزانه‌ی ۷۵ میلی‌گرم بدون ایجاد عوارض دارویی جدی می‌تواند باعث افزایش سطح آلبومین و پیش‌گیری در افزایش عوامل التهابی در بیماران دیالیز صفاقی شود. در عین حال، انجام مطالعات وسیع‌تر به خصوص در مورد بیماران دیالیز صفاقی با استفاده‌ی از دوزهای مختلف ال-کارنیتین خوراکی و پی‌گیری‌های طولانی‌تر به منظور بررسی اثر کارنیتین مکمل بر مرگ و میر و ناخوشی همچنان مورد نیاز است.

### تشکر و قدردانی

مطالعه‌ی حاضر با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام شد. بدین وسیله، نویسندگان از شرکت دارویی پارس مینو (تهران) به خصوص جناب آقای مهندس فرهد و سرکار خانم دکتر ایزدی که در تهیه کارنیتین و دارونما و انجام این تحقیق ما را یاری کردند، سپاسگزاری می‌کنند.

۲۰ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم دریافت کردند و بعد از ۶ ماه افزایش آلبومین و پروتئین تام به طور مشخص در این بیماران در مقایسه‌ی با گروه دارونما رخ داد. نتایج مطالعه‌ی ما نیز افزایش آلبومین را نشان داد. این افزایش در سه ماه اول تجویز ال-کارنیتین بارزتر بود (۱۸).

CRP از جمله عوامل فاز حاد التهاب است که در بیماران دیالیزی مزمن افزایش پیدا می‌کند و در مطالعات مختلف افزایش آن با کاهش آلبومین سرم و خطر بیماری‌های قلبی-عروقی همراه بوده است (۱۹). Duranay و همکاران پس از ۶ ماه تجویز ال-کارنیتین علاوه بر افزایش سطح آلبومین CRP نیز به طور معنی‌داری کاهش داشت (۱۸). طبق نتایج مطالعه‌ی حاضر، با توجه به افزایش معنی‌دار CRP در گروه دارونما و عدم تغییر معنی‌دار آن در گروه کارنیتین می‌توان این‌گونه نتیجه گرفت که کارنیتین اثر پیش‌گیری‌کننده در این خصوص دارد. در مورد هموسیستین، گرچه سطح هموسیستین پس از دریافت کارنیتین افزایش معنی‌دار داشت، تعداد موارد مثبت هموسیستین در گروه کارنیتین نسبت به گروه دارونما کمتر بود (۴ در مقابل ۱۱) و تفاوتی بین دو گروه در مقدار تغییر هموسیستین مشاهده نشد. طبق مطالعات سطح هموسیستین در بیماران دیالیزی به خصوص با گذشت زمان افزایش پیدا می‌کند و از طرفی افزایش هموسیستین هم از عوامل خطر مهم بیماری‌های قلبی-عروقی است (۹، ۱۳، ۱۵). در مطالعه‌ی Signorelli و همکاران بر روی ۶۴ بیمار همودیالیزی تجویز ال-کارنیتین وریدی به میزان ۶۰۰ میلی‌گرم سه بار در

### References

1. Hosseinpanah F, Kasraei F, Nassiri AA, Azizi F. High prevalence of chronic kidney disease in

Iran: a large population-based study. BMC Public Health 2009; 9: 44.

2. Bossola M, Muscaritoli M, Tazza L, Giungi S, Tortorelli A, Rossi FF, et al. Malnutrition in hemodialysis patients: what therapy? *Am J Kidney Dis* 2005; 46(3): 371-86.
3. Poole R, Hamad A. Nutrition supplements in dialysis patients: use in peritoneal dialysis patients and diabetic patients. *Adv Perit Dial* 2008; 24: 118-24.
4. Wojcik K, Stompor T, Krzanowski M, Miarka P, Zdzienicka A, Sulowicz W. The relationships between activation of non-specific inflammatory process and malnutrition in patients on peritoneal dialysis. *Med Pregl* 2007; 60 (Suppl 2): 114-6.
5. De Mutsert R, Grootendorst DC, Indemans F, Boeschoten EW, Krediet RT, Dekker FW. Association between serum albumin and mortality in dialysis patients is partly explained by inflammation, and not by malnutrition. *J Ren Nutr* 2009; 19(2): 127-35.
6. Ferrari R, Merli E, Cicchitelli G, Mele D, Fucili A, Ceconi C. Therapeutic effects of L-carnitine and propionyl-L-carnitine on cardiovascular diseases: a review. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1033: 79-91.
7. Savica V, Santoro D, Mazzaglia G, Ciolino F, Monardo P, Calvani M, et al. L-carnitine infusions may suppress serum C-reactive protein and improve nutritional status in maintenance hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2005; 15(2): 225-30.
8. Bellinghieri G, Santoro D, Calvani M, Savica V. Role of carnitine in modulating acute-phase protein synthesis in hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2005; 15(1): 13-7.
9. Signorelli SS, Fatuzzo P, Rapisarda F, Neri S, Ferrante M, Oliveri CG, et al. Propionyl-L-carnitine therapy: effects on endothelin-1 and homocysteine levels in patients with peripheral arterial disease and end-stage renal disease. *Kidney Blood Press Res* 2006; 29(2): 100-7.
10. Calo LA, Pagnin E, Davis PA, Semplicini A, Nicolai R, Calvani M, et al. Antioxidant effect of L-carnitine and its short chain esters: relevance for the protection from oxidative stress related cardiovascular damage. *Int J Cardiol* 2006; 107(1): 54-60.
11. Arduini A, Bonomini M, Savica V, Amato A, Zammit V. Carnitine in metabolic disease: potential for pharmacological intervention. *Pharmacol Ther* 2008; 120(2): 149-56.
12. Steinman TI. L-carnitine supplementation in dialysis patients: does the evidence justify its use? *Semin Dial* 2005; 18(1): 1-2.
13. Bostom AG, Lathrop L. Hyperhomocysteinemia in end-stage renal disease: prevalence, etiology, and potential relationship to arteriosclerotic outcomes. *Kidney Int* 1997; 52(1): 10-20.
14. Chazot C, Blanc C, Hurot JM, Charra B, Jean G, Laurent G. Nutritional effects of carnitine supplementation in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2003; 59(1): 24-30.
15. Retter AS. Carnitine and its role in cardiovascular disease. *Heart Dis* 1999; 1(2): 108-13.
16. El Metwally TH, Hamed EA, Ahmad AR, Mohamed NA. Dyslipidemia, oxidative stress and cardiac dysfunction in children with chronic renal failure: effects of L-carnitine supplementation. *Ann Saudi Med* 2003; 23(5): 270-7.
17. Vesela E, Racek J, Trefil L, Jankovy'ch V, Pojer M. Effect of L-carnitine supplementation in hemodialysis patients. *Nephron* 2001; 88(3): 218-23.
18. Duranay M, Akay H, Yilmaz FM, Senes M, Tekeli N, Yucler D. Effects of L-carnitine infusions on inflammatory and nutritional markers in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(11): 3211-4.
19. Kalantar-Zadeh K, Braglia A, Chow J, Kwon O, Kuwae N, Colman S, et al. An anti-inflammatory and antioxidant nutritional supplement for hypoalbuminemic hemodialysis patients: a pilot/feasibility study. *J Ren Nutr* 2005; 15(3): 318-31.



## The Effect of Oral L-carnitine on Serum Albumin and Inflammatory Markers Levels in Patients under Peritoneal Dialysis: A Randomized Controlled Trial

Mojgan Mortazavi MD<sup>1</sup>, Sahel Asgari MD<sup>2</sup>, Maryam Ghassami MD<sup>3</sup>, Shiva Seirafian MD<sup>1</sup>, Shahram Taheri MD<sup>1</sup>, Afsoon Emami Naini MD<sup>1</sup>, Afrooz Eshaghian MD<sup>3</sup>, Ali Gholamrezai MD<sup>3</sup>, Leila Fayaz MD<sup>2</sup>, Shirin Karimi<sup>4</sup>

### Abstract

**Background:** Malnutrition is one of the most common complications among patients under maintenance dialysis which is related to systemic inflammatory processes. Decrease in serum albumin level, following malnutrition, is an independent risk factor for cardio-vascular diseases in patients under dialysis. We aimed to evaluate the effect of oral L-Carnitine supplementation on serum albumin and inflammatory factors (C reactive protein (CRP) and homocysteine) in patients under peritoneal dialysis.

**Methods:** This randomized, double-blind, placebo-controlled trial was conducted on 48 patients under peritoneal dialysis referring to Isfahan Peritoneal Dialysis Center from 2009-2010. Patients were randomized to carnitine and placebo groups and received oral carnitine (250 mg, 3 tablets /day) or placebo for 9 months. Serum albumin level was checked every 3 months and serum CRP and homocysteine levels were checked before and after the study and compared between the two groups.

**Findings:** Compared to placebo group, serum albumin level was increased significantly from  $3.30 \pm 0.51$  to  $3.70 \pm 0.53$  mg/dl ( $P = 0.044$ ). In carnitine group, serum CRP level was increased from  $2.35 \pm 2.49$  to  $3.37 \pm 4.80$  mg/l ( $P = 0.304$ ) while in the placebo group it was significantly increased from  $1.37 \pm 1.28$  to  $2.44 \pm 2.68$  mg/l ( $P = 0.039$ ). In contrast, serum homocysteine level was significantly increased in the carnitine group from  $21.40 \pm 8.08$  to  $25.70 \pm 6.85$   $\mu$ g/l ( $P = 0.019$ ) while its increase in the placebo group was not significant ( $P = 0.159$ ). One patient in the carnitine group with history of hypertension experienced an increase in blood pressure that was controlled with a greater dose of anti-hypertensive drugs.

**Conclusion:** In patients under peritoneal dialysis, oral L-carnitine can increase serum albumin level and prevent CRP rising, but has no beneficial effect on homocysteine. According to several reports on beneficial effects of L-carnitine on anemia and lipid profile in patients under dialysis, its supplementation is recommended for these patients.

**Keywords:** L-carnitine, Albumin, Systemic inflammation, Malnutrition, Peritoneal dialysis.

\* This paper derived from a specialty thesis in Isfahan University of Medical Sciences.

<sup>1</sup> Assistant Professor, Department of Nephrology, Isfahan Kidney Disease Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

<sup>2</sup> Resident, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

<sup>3</sup> General Practitioner, Research, Student Research Center, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

<sup>4</sup> Nurse, Peritoneal Dialysis Center, Isfahan Kidney Disease Center, Isfahan University of Medical Science, Isfahan, Iran.

**Corresponding Author:** Maryam Ghassami MD, Email: m\_ghassami@yahoo.com