

## تأثیر کارنتین بر دیس لیپیدمی و آنمی در بیماران همودیالیزی

دکتر افسون امامی نائینی<sup>۱</sup>، دکتر مهناز مرادی<sup>۲</sup>، دکتر مژگان مرتضوی<sup>۳</sup>، مهدی هادی زاده<sup>۴</sup>،  
دکتر فرهاد شیرانی<sup>۵</sup>، دکتر علی غلامرضایی<sup>۶</sup>، دکتر حامد بصیر غفوری<sup>۷</sup>

## خلاصه

**مقدمه:** فقدان کارنتین یک مشکل شایع در بیماران تحت همودیالیز است که در ایجاد و پیشرفت دیس لیپیدمی، آنمی و کاهش سلامت عمومی این بیماران دخیل است. در این مطالعه اثر مکمل خوراکی ال-کارنتین بر پروفایل لیپید، آنمی و کیفیت زندگی بیماران تحت همودیالیز بررسی شد.  
**روش‌ها:** این کارآزمایی بالینی تصادفی و کنترل شده با پلاسبو بر روی بیماران تحت همودیالیز مداوم و مبتلا به دیس لیپیدمی انجام شد. بیماران در گروه مداخله (۲۴ نفر) روزانه ۱ گرم ال-کارنتین را به صورت ۵۰۰ میلی گرم ۲ بار در روز و بیماران گروه دارونما (۲۷ نفر) به طور مشابه پلاسبو مصرف کردند. غلظت تری گلیسرید، کلسترول تام، لیپوپروتئین با غلظت بالا (High density lipoprotein یا HDL)، لیپوپروتئین با غلظت پایین (LDL یا Low density lipoprotein) و هموگلوبین، دوز دریافتی اریثروپویتین و کیفیت زندگی (پرسش‌نامه SF-36) در ابتدای مطالعه، و سپس هفته‌های ۸ و ۱۶ اندازه‌گیری شد.

**یافته‌ها:** در پایان مطالعه، غلظت تری گلیسرید به طور معنی‌داری کاهش داشت. غلظت HDL و هموگلوبین در گروه کارنتین به طور معنی‌داری افزایش داشت در حالی که تغییرات معنی‌داری در گروه دارونما دیده نشد. کاهش غلظت کلسترول در گروه کارنتین معنی‌دار نبود. تغییر معنی‌داری در غلظت LDL در هیچ گروهی دیده نشد. دوز اریثروپویتین در هر دو گروه کارنتین و دارونما به طور معنی‌داری کاهش داشت. در هیچ یک از دو گروه مورد مطالعه بهبودی در کیفیت زندگی مشاهده نشد.

**نتیجه‌گیری:** در بیماران تحت همودیالیز مداوم، مکمل خوراکی ال-کارنتین اثرات مفید قابل توجهی بر پروفایل لیپید دارد. همچنین، مکمل ال-کارنتین می‌تواند باعث افزایش هموگلوبین و متعاقب آن کاهش دوز مورد نیاز اریثروپویتین شود، با این وجود، اثر قابل توجهی بر کیفیت زندگی بیماران ندارد.

**واژگان کلیدی:** همودیالیز، دیس لیپیدمی، آنمی، اریثروپویتین، کیفیت زندگی، کارنتین.

## مقدمه

مهم ترین عامل مرگ و میر در بیماران مبتلا به CKD و بیماران مبتلا به مراحل انتهایی بیماری کلیوی (ESRD یا End-Stage Renal Disease) است (۳-۲). دیس لیپیدمی که به طور شایعی در بیماران ESRD دیده می‌شود یکی از دلایل عمده‌ی ایجاد و پیشرفت آترواسکلروز در این بیماران است. نزدیک به ۴۰ درصد

شیوع و بروز بیماری‌های مزمن کلیه (CKD) یا Chronic Kidney Disease) در سراسر دنیا از جمله ایران رو به افزایش است (۱) و با وجود پیشرفت‌های انجام شده و افزایش میزان بقای بیماران، آترواسکلروز و بیماری‌های قلبی-عروقی متعاقب آن همچنان

<sup>۱</sup> دانشیار، مرکز تحقیقات بیماری‌های کلیوی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

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

<sup>۳</sup> استادیار، مرکز تحقیقات بیماری‌های کلیوی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

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

<sup>۵</sup> دستیار، گروه طب اورژانس، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

<sup>۶</sup> پزشک، مؤسسه‌ی تحقیقاتی پورسینای حکیم، اصفهان، ایران.

<sup>۷</sup> استادیار، گروه طب اورژانس، بیمارستان سینا، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

بنابراین، بیمارانی که تحت همودیالیز هستند مقادیر محدودی از غذاهای حاوی کارنیتین و پیش ماده‌های آن را دریافت می‌کنند. همچنین، کوفاکتورها و پیش سازهای کارنیتین (مانند ویتامین B<sub>6</sub>، نیاسین، ویتامین C، لیزین، و متیونین) نیز ممکن است طی فرایند دیالیز از دست بروند. در کنار این موارد، مولکول کوچک کارنیتین از نظر شیمیایی به شدت قطبی و محلول در آب است و آزادانه از غشای دیالیز عبور می‌کند؛ به گونه‌ای که در هر جلسه‌ی همودیالیز سطح سرمی این ماده حدود ۷۵ درصد کاهش می‌یابد (۵).

با در نظر گرفتن مطالب فوق، دیس لیپیدی، عملکرد عضلات اسکلتی، عملکرد قلبی و آنمی از اهداف عمده‌ی تجویز مکمل کارنیتین در بیماران تحت همودیالیز مداوم هستند (۹). اگرچه چندین مطالعه به بررسی اثرات تجویز مکمل کارنیتین، به صورت وریدی یا خوراکی، در بیماران تحت همودیالیز مداوم پرداخته‌اند، این سؤال که آیا تجویز مکمل کارنیتین می‌تواند به بهبود وضعیت بالینی بیماران تحت همودیالیز مداوم کمک کند هنوز به طور مطمئن پاسخ داده نشده است. اثر مکمل کارنیتین بر دیس لیپیدی در مطالعات گذشته یکسان گزارش نشده و مطالعات در این خصوص ناهمگون بوده‌اند (۹). در عین حال، طبق برخی مطالعات، مکمل کارنیتین بیشتر برای درمان دیس لیپیدی در آن دسته از بیمارانی مفید بوده است که غلظت تری‌گلیسرید پایه‌ی بیشتر از ۲۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و یا غلظت HDL کمتر از ۳۵ تا ۴۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر داشته‌اند (۷). در نهایت، مهم‌ترین مشکلات مطالعات گذشته حجم نمونه‌ی کم، عدم وجود گروه شاهد، عدم استفاده از پلاسبو، و عدم تصادفی سازی بوده است (۷، ۹).

بیماران تحت همودیالیز مداوم، دچار انواعی از دیس لیپیدی هستند و اکثر بیماران دچار نوع IV هایپر لیپیدی و کاهش سطح پلاسمایی لیپوپروتئین با غلظت بالا (High density lipoprotein یا HDL) هستند (۳). ایجاد و پیشرفت دیس لیپیدی در این بیماران خود تحت تأثیر عوامل مختلف و پیچیده‌ای است که باعث اختلال در متابولیسم چربی‌ها می‌شود (۴). یکی از این عوامل، کمبود ماده‌ای در بدن به نام کارنیتین است (۵). کارنیتین یا تری‌متیل‌آمینو بوتیریک اسید، ماده‌ای طبیعی و یا به عبارتی یک شبه‌ویتامین ضروری برای انسان است. کارنیتین در بسیاری از فرایندهای متابولیک دخیل است و وجود مقادیر کافی آن در داخل سلول‌ها برای متابولیسم طبیعی اسیدهای چرب ضروری است. این مسأله به ویژه در بافت‌هایی مثل عضله‌ی قلب و اسکلتی که جهت تولید انرژی به متابولیسم اسیدهای چرب وابسته‌اند حایز اهمیت است (۶). همچنین، اختلالات متابولیک متعدد مانند استرس اکسیداتیو و تغییر و تبدیل فسفولیپیدها که در نتیجه‌ی کمبود کارنیتین ایجاد می‌شود در ایجاد و پیشرفت آنمی که به طور بسیار شایعی در بیماران ESRD دیده می‌شود مؤثر شناخته شده است (۷).

از آن جایی که کلیه یکی از مهم‌ترین مکان‌های سنتز کارنیتین است، پس از تخریب پارانشیم کلیه، تولید آندوژن کارنیتین به شدت کاهش می‌یابد (۵). به علاوه، گرچه کارنیتین در بدن انسان از لیزین و متیونین سنتز می‌شود، برای رسیدن به تعادل روزانه‌ی این ماده، بدن احتیاج به کارنیتین اگزوژن نیز دارد که گوشت قرمز و فراورده‌های لبنی منابع غنی از کارنیتین اگزوژن و پیش‌سازهای آن هستند (۶). اما، وضعیت تغذیه‌ای نامطلوب در بیماران تحت همودیالیز شایع است (۸)،

احتساب ۱۰ درصد ریزش طی مطالعه، حجم نمونه‌ی نهایی ۲۵ نفر برای هر گروه محاسبه شد. مطالعه مورد تأیید کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان قرار گرفت و رضایت کتبی از بیماران پس از توضیح کامل مراحل و اهداف مطالعه کسب شد. همچنین، پروتکل مطالعه در پایگاه اطلاعاتی کارآزمایی‌های بالینی ([www.clinicaltrial.org](http://www.clinicaltrial.org)) با کد NCT ۰۱۲۷۸۶۹۳ ثبت شد.

بیماران بر اساس جدول اعداد تصادفی ایجاد شده توسط نرم‌افزار تصادفی سازی به گروه مداخله یا دارونما وارد شدند (۱۰). بیماران در گروه مداخله روزانه ۱ گرم مکمل خوراکی ال-کارنیتین را به صورت ۵۰۰ میلی‌گرم (دو قرص ۲۵۰ میلی‌گرمی، ساخت شرکت پارس مینوی تهران، ایران) دو بار در روز و بیماران در گروه دارونما، قرص دارونما (ساخت همان شرکت) را به طور مشابه به مدت ۱۶ هفته مصرف کردند. ال-کارنیتین و دارونما کدگذاری شده بود و پزشک معالج، محقق، و بیمار نسبت به کد دارو و دارونما اطلاعی نداشتند. عوارض دارویی و نحوه‌ی مصرف دارو هر ۲ هفته یک بار در مرکز درمانی پی‌گیری شد. در صورت ایجاد عوارض شدید مرتبط با کارنیتین خوراکی و یا عدم مصرف دارو بیش از یک هفته بیمار از مطالعه خارج شد.

خصوصیات دموگرافیک شامل سن، جنس، شاخص توده‌ی بدنی (Body mass index یا BMI)، علت ESRD، و مدت دیالیز در ابتدای مطالعه ثبت شد. غلظت کلسترول تام، HDL، LDL، تری‌گلیسیرید، هموگلوبین و دوز دریافتی اریتروپوئیتین در ابتدای مطالعه، و سپس هفته‌های ۸ و ۱۶ اندازه‌گیری و ثبت شد. جهت سنجش کیفیت زندگی از پرسش‌نامه‌ی SF-36 یا Short-Form 36 Health Survey در ابتدای مطالعه، و سپس هفته‌های ۸ و ۱۶ استفاده شد (۱۱).

در حال حاضر مکمل کارنیتین به صورت خوراکی توسط شرکت‌های داخلی تولید می‌شود ولی شکل وریدی آن در ایران وجود ندارد. با توجه به نقش مهم کمبود کارنیتین در ایجاد دیس لیپیدمی در بیماران ESRD و نتایج مختلف و نقایص مطالعات گذشته، مطالعه‌ی حاضر با هدف تعیین اثر مکمل خوراکی ال-کارنیتین به مقدار یک گرم روزانه به مدت ۱۶ هفته، بر پروفایل لیپید، آنمی، و کیفیت زندگی در بیماران تحت همودیالیز مداوم که مبتلا به دیس لیپیدمی بودند انجام شد.

## روش‌ها

مطالعه‌ی حاضر یک کارآزمایی بالینی تصادفی، کنترل شده با دارونما و دو سو کور بود که بر روی بیماران تحت همودیالیز مداوم و مبتلا به دیس لیپیدمی در دو بیمارستان نور و بیمارستان الزهرا (س) در شهر اصفهان انجام شد. بیماران ۱۸ تا ۷۵ ساله‌ای با سابقه‌ی حداقل ۱۲ هفته و هر هفته ۳ نوبت و هر بار به مدت تقریبی ۴ ساعت دیالیز، داشتن غلظت تری‌گلیسیرید یا کلسترول تام سرم بیش از ۲۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و یا غلظت HDL کمتر از ۳۵ تا ۴۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر وارد این مطالعه شدند. بیمارانی که سابقه‌ی ابتلای به اختلال کارکرد کبد، هیپوتیروئیدی، بیماری‌های عفونی مزمن (مانند هپاتیت)، بیماری‌های التهابی، توده‌ی سیستم اعصاب مرکزی، و سابقه‌ی تشنج داشتند و یا از مکمل کارنیتین یا داروهای دارای تداخل با کارنیتین و داروهای پایین‌آورنده‌ی آستانه تشنج در یک ماه گذشته (مانند داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای) استفاده کرده بودند، وارد مطالعه نشدند. نمونه‌گیری به روش غیر تصادفی آسان از بین بیماران مراجعه‌کننده به مراکز دیالیز انجام شد. با در نظر گرفتن قدرت مطالعه‌ی ۸۰ درصد، خطای نوع اول ۵ درصد، و افزایش حداقل ۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر در غلظت HDL طبق مطالعات گذشته (۷) و با

که در جدول ۱ گزارش شده است به جز BMI سایر مشخصات بیماران در آغاز مطالعه در دو گروه تفاوت معنی داری نداشتند.

تغییرات پروفایل لیپید، هموگلوبین، هماتوکریت و دوز دریافتی اریتروپویتین در دو گروه، در طول مدت مطالعه در جدول ۲ و مقایسه‌ی مقدار تغییرات لیپیدها در پایان مطالعه نسبت به آغاز مطالعه، بین دو گروه در جدول ۳ نشان داده شده است. همان گونه که در جدول ۲ مشاهده می‌شود در گروه کارنتین تری‌گلیسرید و دوز اریتروپویتین طی مدت مطالعه کاهش و HDL افزایش معنی داری پیدا کردند. در حالی که در این مدت تری‌گلیسرید در گروه دارونما افزایش معنی داری پیدا کرده بود. مقایسه‌ی غلظت همگلوبین قبل و بعد از مداخله در گروه کارنتین افزایش معنی داری را نشان داد ( $P = 0/037$ ). این مقایسه در گروه دارونما معنی دار نبود ( $P = 0/145$ ). همچنین، دوز دریافتی اریتروپویتین در هر دو گروه کارنتین و دارونما به طور معنی داری کاهش داشت در عین حال، کاهش دوز اریتروپویتین در گروه کارنتین بیشتر بود ( $P = 0/033$ ).

جهت مقایسه‌ی خصوصیات پایه و مشخصات دموگرافیک بین دو گروه از آزمون‌های آماری  $\chi^2$  و Student-t استفاده و به منظور بررسی تغییرات متغیرها در هر گروه از آزمون Repeated Measures ANOVA و Paired-t استفاده گردید. از آزمون چند متغیره نیز برای کنترل عوامل مخدوشگر استفاده شد. آنالیز داده‌ها توسط نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۶ (version 16, SPSS Inc., Chicago, IL) انجام شد و سطح معنی دار آماری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

در ابتدای مطالعه ۲۷ نفر در گروه دارو و ۲۷ نفر در گروه دارونما قرار گرفتند. طی انجام مطالعه در گروه دارو یک بیمار تحت پیوند کلیه قرار گرفت، یک بیمار به دلیل انفارکتوس قلبی فوت کرد و یک بیمار دیگر نیز حاضر به ادامه‌ی مطالعه نشد. عارضه‌ی دارویی جدی در هیچ گروهی مشاهده نشد و هیچ‌یک از بیماران به دلیل عوارض دارویی از مطالعه خارج نشدند. در نتیجه اطلاعات ۲۴ نفر در گروه دارو و ۲۷ نفر در گروه دارونما تجزیه و تحلیل شد. همان طور

جدول ۱. مقایسه‌ی مشخصات اولیه‌ی بیماران در دو گروه مداخله و شاهد

متغیر	کارنتین ۲۴ نفر	دارونما ۲۷ نفر	مقدار P
سن (سال)*	۵۳/۹ ± ۱۷/۲	۵۱/۸ ± ۱۳/۵	۰/۶۲۷
جنس**	مرد زن	۱۴ (۵۱/۸) ۱۳ (۴۸/۱)	۰/۵۵۹
شاخص توده‌ی بدنی (کیلوگرم بر مترمربع)*	۲۳/۰ ± ۴/۳	۲۵/۴ ± ۳/۶	۰/۰۳۸
مدت زمان دیالیز (ماه)*	۳۲/۵ ± ۲۵/۹	۲۸/۱ ± ۱۳/۳	۰/۴۴۱
دیابت	۱۲ (۵۰)	۱۵ (۵۵/۵)	
فشار خون	۶ (۲۵)	۶ (۲۲/۲)	
علت ESRD**	۱ (۴/۱)	۳ (۱۱/۱)	۰/۶۴۵
کلیه‌ی پلی کیستیک		۳ (۱۱/۱)	
سایر یا نامشخص	۵ (۲۰/۸)	۳ (۱۱/۱)	

\* انحراف معیار ± میانگین

\*\* (درصد) تعداد

End stage renal diseases :ESRD

جدول ۲. تغییرات لیپیدها، هموگلوبین و دوز اریتروپویتین طی مدت مطالعه در دو گروه کارنیتین و دارونما

متغیر	کارنیتین				دارونما			
	ابتدا	هفته ۸	هفته ۱۶	مقدار P	ابتدا	هفته ۸	هفته ۱۶	مقدار P
تری گلیسرید (میلی گرم در دسی لیتر)	۱۶۹/۵ ± ۷۱/۳	۱۴۷/۲ ± ۶۰/۲	۱۳۸/۳ ± ۵۴/۳	۰/۰۰۱	۱۴۲/۲ ± ۵۸/۰	۱۶۱/۳ ± ۵۲/۴	۱۵۱/۸ ± ۴۸/۲	۰/۰۲۹
کلسترول (میلی گرم در دسی لیتر)	۱۴۷/۱ ± ۴۰/۸	۱۵۴/۰ ± ۳۰/۲	۱۴۰/۵ ± ۳۰/۱	۰/۰۷۵	۱۵۴/۸ ± ۲۵/۱	۱۵۵/۳ ± ۲۹/۳	۱۵۱/۲ ± ۲۴/۹	۰/۵۱۷
HDL (میلی گرم در دسی لیتر)	۳۰/۲ ± ۶/۶	۳۱/۰ ± ۵/۸	۳۴/۰ ± ۶/۶	< ۰/۰۰۱	۲۹/۵ ± ۷/۲	۳۰/۱ ± ۶/۱	۲۸/۶ ± ۸/۴	۰/۱۸۵
LDL (میلی گرم در دسی لیتر)	۸۴/۰ ± ۲۴/۷	۸۳/۵ ± ۲۰/۲	۸۱/۰ ± ۲۰/۷	۰/۲۳۷	۹۷/۶ ± ۲۶/۱	۹۲/۱ ± ۳۰/۰	۹۰/۶ ± ۲۸/۹	۰/۲۲۷
هموگلوبین (میلی گرم در دسی لیتر)	۱۰/۵ ± ۲/۵	۱۰/۹ ± ۲/۴	۱۱/۳ ± ۲/۱	۰/۰۸۱	۹/۵ ± ۲/۲	۱۰/۰ ± ۱/۹	۹/۹ ± ۲/۵	۰/۱۴۵
دوز اریتروپویتین (واحد در هفته)	۷۲۵۰ ± ۵۲۰۲	۴۷۵۰ ± ۳۸۱۳	۲۵۰۰ ± ۴۱۸۰	< ۰/۰۰۱	۸۰۰۰ ± ۳۱۸۶	۶۸۸۸ ± ۴۳۰۸	۶۰۰۰ ± ۵۰۸۳	۰/۰۳۳

جدول ۳. مقایسه‌ی تغییرات لیپیدها، همگلوبین و دوز اریتروپویتین بعد از مطالعه نسبت به قبل از مطالعه در دو گروه کارنیتین و دارونما

متغیر	کارنیتین	دارونما	مقدار P
تری گلیسرید (میلی گرم در دسی لیتر)	-۳۱/۱ ± ۳۸/۷	۹/۶ ± ۳۲/۲	< ۰/۰۰۱
کلسترول (میلی گرم در دسی لیتر)	-۶/۶ ± ۱۶/۰	-۳/۶ ± ۲۴/۹	۰/۳۱۱
HDL (میلی گرم در دسی لیتر)	۳/۷ ± ۲/۸	-۰/۸ ± ۳/۷	< ۰/۰۰۱
LDL (میلی گرم در دسی لیتر)	-۳/۰ ± ۱۰/۴	-۶/۹ ± ۲۴/۷	۰/۲۳۹
هموگلوبین (میلی گرم در دسی لیتر)	۰/۷ ± ۱/۷	۰/۳ ± ۱/۴	۰/۱۹۰
دوز اریتروپویتین (واحد در هفته)	-۴۷۵۰ ± ۵۷۷۲	-۲۰۰۰ ± ۴۲۹۶	۰/۰۲۹

ذهنی در گروه دارونما کاهش معنی داری داشت. با استفاده‌ی از آزمون‌های چند متغیره با تعدیل متغیرهای سن، جنس، BMI، مدت زمان دیالیز، و مقدار اولیه‌ی هر یک از لیپیدها، اثر کارنیتین بر هر یک از لیپیدها بررسی شد. نتایج آنالیزها نشان داد که غلظت تری گلیسرید پایه ( $t = ۶/۲$ ,  $P < ۰/۰۰۱$ )، جنس

تغییرات نمره‌ی کلی کیفیت زندگی و ابعاد سلامت فیزیکی و ذهنی آن در هر گروه طی مطالعه در جدول ۴ و مقایسه‌ی مقدار تغییرات بین دو گروه در جدول ۵ نشان داده شده است. نمره‌ی کلی کیفیت زندگی در هیچ گروهی تغییرات معنی داری نداشت. نمره‌ی بعد سلامت فیزیکی در گروه کارنیتین و نمره‌ی بعد سلامت

جدول ۴. تغییرات نمره‌ی کیفیت زندگی طی مدت مطالعه در دو گروه کارنیتین و دارونما

متغیر	کارنیتین			دارونما			
	ابتدا	هفته‌ی ۸	هفته‌ی ۱۶	مقدار P	ابتدا	هفته‌ی ۸	هفته‌ی ۱۶
نمره‌ی کل	۵۵/۵ ± ۲۴/۸	۵۱/۷ ± ۱۸/۵	۵۵/۷ ± ۱۹/۴	۰/۱۴۸	۳۸/۸ ± ۱۴/۰	۳۷/۵ ± ۱۴/۲	۳۶/۲ ± ۱۶/۰
نمره‌ی سلامت فیزیکی	۵۶/۶ ± ۲۳/۹	۵۱/۲ ± ۱۸/۷	۵۲/۵ ± ۱۸/۰	۰/۰۳۳	۳۶/۶ ± ۱۲/۱	۳۶/۶ ± ۱۲/۴	۳۴/۵ ± ۱۳/۳
نمره‌ی سلامت ذهنی	۵۶/۱ ± ۲۴/۳	۵۳/۸ ± ۱۹/۷	۵۸/۲ ± ۲۱/۲	۰/۱۲۸	۴۲/۵ ± ۱۵/۱	۳۹/۰ ± ۱۴/۴	۳۷/۶ ± ۱۷/۳

جدول ۵. مقایسه‌ی تغییرات نمره‌ی کیفیت زندگی بعد از مطالعه نسبت به قبل از مطالعه در دو گروه کارنیتین و دارونما

متغیر	کارنیتین n = ۲۴	دارونما n = ۲۷	P
نمره‌ی کل	۰/۲ ± ۱۲/۱	-۲/۶ ± ۷/۷	۰/۱۵۲
نمره‌ی سلامت فیزیکی	-۴/۱ ± ۱۱/۷	۸/۵ ± -۲/۱	۰/۲۴۱
نمره‌ی سلامت ذهنی	۲/۱ ± ۱۰/۱	-۴/۸ ± ۶/۱	۰/۰۰۲

### بحث

هدف از مطالعه‌ی حاضر تعیین اثربخشی مکمل خوراکی ال-کارنیتین در درمان دیس لیپیدمی، آنمی و بهبود کیفیت زندگی در بیماران تحت همودیالیز مداوم بود. در خصوص دیس لیپیدمی، طبق نتایج این مطالعه، ال-کارنیتین باعث کاهش غلظت تری‌گلیسرید و افزایش غلظت HDL شد اما اثر قابل توجهی بر غلظت LDL نداشت. کاهش غلظت کلسترول از نظر آماری معنی‌دار نبود که می‌تواند به علت کم بودن حجم نمونه‌ی مطالعه باشد. اثر مکمل کارنیتین بر لیپیدها در مطالعات گذشته یکسان گزارش نشده است. در برخی از مطالعات تغییرات غیر معنی‌دار و در برخی دیگر تغییرات معنی‌دار به صورت کاهش یا افزایش در تری‌گلیسرید و دیگر اجزای پروفایل لیپید گزارش شده است. در عین حال، طبق یک متآنالیز انجام شده در این زمینه، مکمل کارنیتین در بیماران تحت همودیالیز مداوم باعث کاهش غلظت تری‌گلیسرید و کلسترول و افزایش HDL می‌شود اما اثر قابل توجهی بر LDL ندارد که

مؤنث ( $P < ۰/۰۰۱$ ,  $t = ۴/۸$ )، و دریافت کارنیتین ( $P = ۰/۰۴۰$ ,  $t = ۲/۲$ ) به طور معنی‌داری پیش‌گویی‌کننده‌ی مقدار کاهش تری‌گلیسرید پس از درمان بودند.

غلظت کلسترول پایه ( $P < ۰/۰۲۵$ ,  $t = ۲/۴$ ) و طول مدت همودیالیز ( $P < ۰/۰۰۲$ ,  $t = ۳/۷$ ) پیش‌گویی‌کننده‌ی مقدار کاهش کلسترول پس از درمان بودند اما دریافت کارنیتین رابطه‌ی معنی‌داری با مقدار کاهش کلسترول نداشت ( $P = ۰/۰۹۵$ ,  $t = ۱/۷$ ). در مورد HDL، BMI ( $P < ۰/۰۰۱$ ,  $t = -۴/۱$ )، جنس مؤنث ( $P < ۰/۰۰۱$ ,  $t = -۴/۰$ )، غلظت HDL قبل از درمان ( $P < ۰/۰۰۳$ ,  $t = -۳/۴$ )، و دریافت کارنیتین ( $t = ۳/۳$ )،  $P = ۰/۰۰۴$ ) پیش‌گویی‌کننده‌ی مقدار افزایش HDL پس از درمان بودند. در نهایت، در مورد LDL فقط طول مدت همودیالیز با مقدار کاهش کلسترول پس از درمان در ارتباط بود ( $P = ۰/۰۱۲$ ,  $t = ۲/۸$ ) و دریافت کارنیتین پیش‌گویی‌کننده‌ی مقدار کاهش کلسترول پس از درمان نبود ( $P = ۰/۷۶۹$ ,  $t = ۰/۳$ ).

نتایج مطالعه‌ی ما نیز با این متآنالیز مشابه بود (۱۲). اما طبق یک مطالعه‌ی مروری سیستماتیک دیگر، مکمل کارنیتین اثری بر تری گلیسرید، کلسترول، و مشتقات آن نداشته است (۹). ناهمگونی نتایج کارآزمایی‌های بالینی را می‌توان به تفاوت مطالعات در غلظت تری گلیسرید پایه، دوز تجویز شده‌ی مکمل کارنیتین، نحوه‌ی تجویز (خوراکی یا وریدی)، و تفاوت در جامعه‌ی مورد مطالعه نسبت داد (۹). در برخی مطالعات، مکمل کارنیتین بیشتر برای تصحیح پروفایل لیپید در آن دسته از بیمارانی مفید بوده است که غلظت تری گلیسرید پایه‌ی بیشتر از ۲۰۰ میلی گرم در دسی لیتر و یا غلظت HDL کمتر از ۳۵ تا ۴۰ میلی گرم در دسی لیتر داشتند (۷) و به این دلیل در مطالعه‌ی ما این بیماران مورد مداخله قرار گرفتند و نتایج نشان دهنده‌ی اثر مثبت مکمل کارنیتین بر پروفایل لیپید بود. در عین حال، آنالیزهای چندمتغیره در مطالعه‌ی ما نشان داد که دریافت مکمل کارنیتین مستقل از غلظت پایه‌ی اجزای پروفایل لیپید باعث کاهش تری گلیسرید و افزایش HDL شده است.

آنمی یکی از عوارض شایع همراه با همودیالیز مداوم است که با کاهش تولید پیش‌سازهای اریتروسایت و یا کاهش طول عمر گلبول‌های قرمز مشخص می‌شود. مهم‌ترین علت کلیوی آنمی کاهش ترشح اریتروپوئیتین از کلیه است. اثر مکمل کارنیتین بر آنمی در بیماران تحت همودیالیز مداوم در مطالعات گذشته نیز بررسی شده است. نتایج مطالعات نشان داده است که مکمل کارنیتین پاسخ به اریتروپوئیتین تجویز شده در این بیماران را افزایش می‌دهد که با افزایش هماتوکریت، کاهش دوز مورد نیاز اریتروپوئیتین و یا کاهش اندکس مقاومت به اریتروپوئیتین همراه است

(۷). در مطالعه‌ی ما اثر مکمل ال-کارنیتین بر هموگلوبین و به دنبال آن دوز مورد تجویز اریتروپوئیتین مورد بررسی قرار گرفت. طبق نتایج مطالعه‌ی ما، مکمل ال-کارنیتین غلظت هموگلوبین را افزایش داد. اگرچه دوز اریتروپوئیتین دریافتی پس از درمان در هر دو گروه کارنیتین و دارونما به طور معنی‌داری کاهش داشت مقدار کاهش دوز دریافتی اریتروپوئیتین در گروه کارنیتین بیشتر از گروه دارونما بود. این تأثیر مکمل کارنیتین در کاهش دوز مورد نیاز اریتروپوئیتین می‌تواند نقش بسیار مهمی در کاهش هزینه‌های درمانی بیماران تحت همودیالیز مداوم داشته باشد.

اثر مکمل ال-کارنیتین بر کیفیت زندگی موضوعی است که در مطالعه‌ی گذشته کمتر به آن اشاره شده است. همچنین، به دلیل تفاوت مطالعات گذشته در پیامد نهایی (End point) مورد بررسی، نتایج آن‌ها قابل مرور و نتیجه‌گیری دقیق نبود (۹). در عین حال، در یک مطالعه که از ابزار SF-36 استفاده شده بود، تجویز مکمل ال-کارنیتین پس از ۸ هفته باعث افزایش نمره‌ی کیفیت زندگی به میزان ۱۸/۲ نمره شده بود (۱۳). در یک مطالعه‌ی دیگر، گرچه پس از ۶ هفته اثرات مثبتی از ال-کارنیتین بر کیفیت زندگی دیده شد، اما این اثرات پس از ۲۴ ماه پایدار نبود (۱۴). طبق مطالعه‌ی ما، مکمل کارنیتین اثر قابل توجهی بر نمره‌ی کلی کیفیت زندگی نداشت. گرچه با توجه به اثرات ال-کارنیتین بر ضعف عضلانی، عملکرد قلبی، و آنمی انتظار بر این بود که ال-کارنیتین اثرات مثبتی بر سلامت فیزیکی بیمار داشته باشد، اثرات مثبتی بر سلامت فیزیکی مشاهده نشد. نمره‌ی بعد سلامت ذهنی کیفیت زندگی در گروه دارونما به طور معنی‌داری کاهش یافت اما در گروه کارنیتین تغییر معنی‌داری نداشت. ممکن است با

دوز مورد نیاز اریتروپویتین شود. با وجود این اثرات مثبت مشاهده شده بر پروفایل لیپید و آنمی، مکمل خوراکی ال-کارنیتین اثر قابل توجهی بر کیفیت زندگی بیماران نداشت. پیشنهاد می‌شود مطالعات بیشتری با حجم نمونه‌ی بیشتر، پی‌گیری طولانی‌تر، و با بررسی سایر پیامدهای مهم درمانی نظیر عملکرد قلبی-ریوی و کیفیت زندگی اختصاصی بیماران کلیوی انجام شود. همچنین، مطالعات بیشتری جهت یافتن دوز مناسب و اثربخش مکمل خوراکی ال-کارنیتین و مقایسه‌ی اثربخشی اشکال مختلف آن (خوراکی یا وریدی) مورد نیاز است.

### تشکر و قدردانی

مطالعه‌ی حاضر با حمایت معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام شد. از پرسنل بخش دیالیز بیمارستان نور و بیمارستان الزهرا (س) برای همکاری در اجرای طرح و همچنین، از مهندس مجتبی اکبری برای انجام مشاوره‌ی آماری و آنالیز داده‌ها سپاسگزاریم.

استفاده‌ی از ابزارهای اختصاصی سنجش کیفیت زندگی در بیماران همودیالیزی بتواند اثر مداخله بر کیفیت زندگی در این بیماران را دقیق‌تر بررسی کرد.

گرچه مطالعه‌ی ما نسبت به مطالعات گذشته دارای مزیت‌های حجم نمونه‌ی بیشتر، داشتن گروه دارونما، تصادفی سازی، بررسی کیفیت زندگی و بررسی بیماران دچار دیس لیپیدمی بود، اما خالی از اشکال نبود. با توجه به این که دو گروه در آغاز مطالعه از لحاظ لیپیدها با یکدیگر تفاوت معنی دار داشتند، آنالیزهای چند متغیره انجام شد اما لازم به ذکر است که برای انجام دقیق این آنالیزها حجم نمونه‌ی بیشتری مورد نیاز بود. همچنین، پی‌گیری مطالعه تنها به مدت ۱۶ هفته انجام شد.

با توجه به نتایج مطالعه‌ی حاضر، تجویز مکمل خوراکی ال-کارنیتین در بیماران تحت همودیالیز مداوم می‌تواند باعث کاهش تری گلیسرید و افزایش HDL شود اما اثر قابل توجهی بر کلسترول و LDL ندارد. همچنین، مکمل خوراکی ال-کارنیتین در این بیماران می‌تواند باعث افزایش هموگلوبین و متعاقب آن کاهش

### References

- 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.
- Shoji T, Nishizawa Y. Chronic kidney disease as a metabolic syndrome with malnutrition--need for strict control of risk factors. *Intern Med* 2005; 44(3): 179-87.
- Tsimihodimos V, Dounousi E, Siamopoulos KC. Dyslipidemia in chronic kidney disease: an approach to pathogenesis and treatment. *Am J Nephrol* 2008; 28(6): 958-73.
- Vaziri ND, Moradi H. Mechanisms of dyslipidemia of chronic renal failure. *Hemodial Int* 2006; 10(1): 1-7.
- Bellinghieri G, Santoro D, Calvani M, Mallamace A, Savica V. Carnitine and hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2003; 41(3 Suppl 1): S116-S122.
- 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.
- Reuter SE, Faulk RJ, Evans AM. L-carnitine supplementation in the dialysis population: are Australian patients missing out? *Nephrology (Carlton)* 2008; 13(1): 3-16.
- 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.
- Hurot JM, Cucherat M, Haugh M, Fouque D. Effects of L-carnitine supplementation in maintenance hemodialysis patients: a systematic review. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(3): 708-14.
- Saghaei M. Random allocation software for parallel group randomized trials. *BMC Med Res Methodol* 2004; 4: 26.
- Montazeri A, Goshtasebi A, Vahdaninia M, Gandek B. The Short Form Health Survey (SF-36): translation and validation study of the



- Iranian version. Qual Life Res 2005; 14(3): 875-82.
12. Massy ZA, Ma JZ, Louis TA, Kasiske BL. Lipid-lowering therapy in patients with renal disease. Kidney Int 1995; 48(1): 188-98.
13. Rathod R, Baig MS, Khandelwal PN, Kulkarni SG, Gade PR, Siddiqui S. Results of a single blind, randomized, placebo-controlled clinical trial to study the effect of intravenous L-carnitine supplementation on health-related quality of life in Indian patients on maintenance hemodialysis. Indian J Med Sci 2006; 60(4): 143-53.
14. Sloan RS, Kastan B, Rice SI, Sallee CW, Yuenger NJ, Smith B, et al. Quality of life during and between hemodialysis treatments: role of L-carnitine supplementation. Am J Kidney Dis 1998; 32(2): 265-72.

Archive of SID

## Effects of Carnitine Supplement on Dyslipidemia and Anemia in Hemodialysis Patients

Afsoon Emami Naini MD<sup>1</sup>, Mahnaz Moradi MD<sup>2</sup>, Mojgan Mortazavi MD<sup>3</sup>,  
Mehdi Hadizadeh<sup>4</sup>, Farhad Shirani MD<sup>5</sup>, Ali Gholamrezaei MD<sup>6</sup>,  
Hamed Basir Ghafouri MD<sup>7</sup>

### Abstract

**Background:** Carnitine deficiency is a common condition in patients on maintenance hemodialysis that contributes to dyslipidemia, anemia, and poor general health in these patients. We evaluated the effect of oral L-carnitine supplementation on lipid profile, anemia, and quality of life in hemodialysis patients.

**Methods:** This randomized, double-blinded, placebo-controlled, trial was conducted on dyslipidemic patients on maintenance hemodialysis. Patients in the intervention group (n = 24) received 1 g/d of L-carnitine and the placebo group (27 patients) were similarly taking placebo for 16 weeks. Concentrations of plasma triglycerides, total cholesterol, HDL (High density lipoprotein), LDL (Low density lipoprotein), hemoglobin, erythropoietin dose, and quality of life (QOL or Quality of life, using Short-Form Health Survey) were measured at baseline and 8 and 16 weeks after the beginning of the intervention.

**Findings:** After the intervention, there was a significant decrease in triglyceride ( $-31.1 \pm 38.7$  mg/dl,  $P = 0.001$ ) and a significant increase in HDL ( $3.7 \pm 2.8$  mg/dl,  $P < 0.001$ ) and hemoglobin ( $0.7 \pm 1.7$  g/dl,  $P = 0.037$ ) concentrations in the carnitine group. Decrease in total cholesterol concentration in the carnitine group was not statistically significant ( $-6.6 \pm 16.0$  mg/dl,  $P = 0.055$ ). No significant change was seen in LDL concentration in any group ( $P > 0.05$ ). Erythropoietin dose was significantly decreased in both the carnitine ( $-4750 \pm 5772$  mg,  $P = 0.001$ ) and the placebo ( $-2000 \pm 4296$  mg,  $P = 0.033$ ) groups. No improvement was observed in QOL scores or its domains in any group.

**Conclusion:** In patients on maintenance hemodialysis, oral L-carnitine supplementation has significant beneficial effects on lipid profile. Also, it can increase hemoglobin concentration and subsequently reduce needed erythropoietin dose, but has no considerable effect on quality of life in hemodialysis patients.

**Keywords:** Anemia, Dyslipidemia, Erythropoietin, Hemodialysis, Carnitine, Quality of life.

<sup>1</sup> Associate Professor, Kidney Diseases Research Center, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

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

<sup>3</sup> Assistant Professor, Kidney Diseases Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

<sup>4</sup> Research Assistant, Kidney Diseases Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

<sup>5</sup> Resident, Department of Emergency Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

<sup>6</sup> Research Assistant, Poursina Hakim Research Institute, Isfahan, Iran.

<sup>7</sup> Assistant Professor, Department of Emergency Medicine, Sina Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

**Corresponding Author:** Afsoon Emami Naini MD, Email: af\_emami@med.mui.ac.ir