

اثر ناندرولون دکانونات روی سطح خونی لیپوپروتئین (a) در مردان همودیالیزی بالای ۴۰ سال بیمارستان امام (۸۱-۱۳۸۰)

دکتر میترا مهدوی مزده (استادیار)*، دکتر واهان مرادیانس (رزیدنت داخلی)*، دکتر محبوب لسان پزشکی (دانشیار)*، دکتر عیسی جهانزاد (استادیار)*
* دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان امام

چکیده

مقدمه: سطح لیپوپروتئین (a) [LP(a)] در کم کاری کلیه افزایش می‌یابد. در تعدادی از مطالعات بر نقش مفید و پیشگیرانه ناندرولون دکانونات بر کاهش چشم‌گیر لیپوپروتئین (a) تاکید شده است.

مواد و روشها: مطالعه حاضر نوعی کارآزمایی بالینی است که در مدت ۸ ماه در مردان همودیالیزی ۴۰ ساله و بالاتر انجام شد. بیماران به دو گروه A و B تقسیم گردیدند. به گروه A هفته ای یک بار ناندرولون دکانونات ۱۰۰ mg و به گروه B هفته ای یک آمپول ب کمپلکس تزریق شد. طول مدت تزریقات ۶ ماه بود. در زمان صفر یعنی قبل از تزریقات و در ماه های ۲، ۴، ۶ و ۸ مطالعه از بیماران خون‌گیری به عمل آمد. LP(a)، تری‌گلیسرید، کلسترول تام و هموگلوبین در این مطالعه بررسی شد.

یافته‌ها: میانگین سطح لیپوپروتئین در در بدو ورود به مطالعه و ماه‌های دوم، چهارم، ششم و هشتم در گروه A به ترتیب $37/76 \pm 34/94$ ، $38/7 \pm 29/73$ ، $39/8 \pm 21/97$ ، $37/73 \pm 23/19$ و $23/1 \pm 24/86$ و $22/46 \pm 25/76$ ، $26/7 \pm 22/76$ ، $23/1 \pm 24/86$ و $18/13 \pm 25/59$ بدست آمد. مقایسه این مقادیر بین دو گروه در ماه دوم معنی‌دار ($P=0.015$) ولی در ماه‌های چهارم، ششم و هشتم غیر قابل توجه بود.

نتیجه‌گیری و توصیه‌ها: می‌توان نتیجه گرفت که این دارو در دو ماه اول مصرف کاملاً مؤثر بوده است ولی اثر آن پس از دو ماه متوقف شده و در همان سطح باقی مانده‌است. عواملی مانند تعداد کم نمونه‌ها و توزیع غیریکنواخت آنها و نیز وجود عوامل ایتولوژیک مختلف مسبب نارسایی کلیه در دو گروه و دوز مصرف شده ناندرولون روی نتیجه‌گیری نهایی این مطالعه تاثیر داشته اند که راه را برای مطالعات بیشتر در این زمینه باز می‌گذارند.

مقدمه

به نظر می‌رسد که افزایش LP(a) ممکن است اولین و ثابت ترین اختلال در چربی های خون در مبتلایان به نارسایی کلیه باشد که می‌تواند در پیشرفت بیماری نیز دخیل گردد (۱،۲) و کاهش سطح خونی آن در حضور هر نوع وضعیت چربی های خونی، می‌تواند اثر محافظت کننده داشته باشد (۵). اکثر داروهای پایین آورنده چربی خون اثری روی سطح LP(a) ندارند. میزان سنتز LP(a) و پلی مرفیسم آن عوامل اصلی تعیین کننده سطح خونی LP(a) می‌باشند. به همین دلیل داروهایی که از طریق افزایش گیرنده‌های کلسترول LDL باعث کاهش سطح این لیپوپروتئین می‌گردند، اثری روی میزان LP(a) ندارند. در دستورالعمل‌های توصیه شده برای ارزیابی عوامل خطرزای قلبی عنوان شده است که به غیر از ACTH، تیروکسین و ناندرولون هیچ درمان موثری برای کاهش لیپوپروتئین a پلاسما در بیماران دیالیزی یا در جمعیت عادی وجود ندارد. اگر چه که در دو مطالعه اترنیکوتینیک اسید را موثر دانسته‌اند (۶). دیده شده بعضی از آندروژن‌ها مانند ستانوزولول (آنابولیک خوراکی - Stanozolol)، نوراتی‌سترون (یک پروژسترون آندروژنیک - Norethisterone) و تستوسترون باعث کاهش قابل ملاحظه‌ای در سطح LP(a) کلسترول در افراد با کارکرد طبیعی کلیه شده‌اند. مکانیسم دقیق این اثر مشخص نیست. آندروژن‌ها باعث تحریک سنتز تولید بعضی از پروتئین‌ها و مانع ساخت بعضی دیگر در کبد می‌شوند. کاهش تولید کبدی LP(a) و یا کاهش فراوانی آن برای اتصال ApoB می‌تواند از محل‌های اثر آندروژن‌ها باشد (۵).

ناندرولون دکانات نوعی آندروژن است که باعث افزایش هموگلوبین خون در مبتلایان به نارسایی مزمن کلیه می‌گردد. ذکر شده است که تزریق ترکیبات آندروژنی باعث افزایش تری‌گلیسرید و آپولیپوپروتئین B و کاهش آپولیپوپروتئین A1 و کلسترول HDL در بیماران همودیالیزی می‌شود. در تعدادی از مطالعات بر نقش مفید و پیشگیرانه این ترکیبات بر کاهش چشم‌گیر لیپوپروتئین (a) تاکید شده است. بر این اساس اثر ناندرولون دکانات روی سطح خونی لیپوپروتئین (a) را در مردان بالای ۴۰ سال مبتلا به نارسایی مزمن کلیه که در بخش

بیماریهای قلبی عروقی از مهم‌ترین علل مرگ و میر و از کارافتادگی در بیماران دیالیزی می‌باشند. نارسایی مزمن کلیه با تغییر در متابولیسم لیپوپروتئین‌ها همراه است که از آن جمله می‌توان به لیپوپروتئین (a) اشاره کرد. لیپوپروتئین (a) [LP(a)] از عوامل خطرزای مهم در بروز بیماری های عروق قلبی و مغزی است که ارتباطی با نژاد، وضعیت کنترل قند خون در بیماران دیابتی و رژیم غذایی ندارد (۱). با شروع کم کاری کلیه سطح این لیپوپروتئین افزایش می‌یابد و در نارسایی خفیف تا متوسط کلیه به حداکثر سطح خود می‌رسد اما در مراحل انتهایی نارسایی کلیه افزایش بیشتری پیدا نمی‌کند. این لیپوپروتئین از فاکتورهای مهم در ایجاد و تسریع آترواسکلروز و افزایش مرگ و میر ناشی از این رخداد است. سطح LP(a) با میزان کراتینین سرم و نوع درمان جایگزینی به کار رفته ارتباط چندانی ندارد و تنها یک پیوند کلیه موفق می‌تواند سطح LP(a) را به حالت طبیعی برگرداند (۲) در مطالعه Ishikava مشخص شده است بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه که دچار حوادث عروقی مغز (CVA) شده‌اند دارای سطح خونی بالاتری از LP(a) بودند (۳۸ mg/dl) در بیماران دچار CVA در مقابل ۲۳ mg/dl در بیماران فاقد آن) که این اختلاف از نظر آماری نیز ارزشمند بوده است (۳). خطر مرگ در بیماران همودیالیزی که سطح خونی LP(a) آن‌ها بیش از ۳۰ mg/dl است، برابر ۰/۷۱ می‌باشد (۴). داروهای پایین آورنده چربی خون اثری در کاهش لیپوپروتئین (a) این بیماران ندارند. در نارسایی کلیه علاوه بر افزایش LP(a) تغییرات دیگری نیز در چربی های خون دیده می‌شود که به صورت افزایش تری گلیسرید و کلسترول LDL و کاهش کلسترول HDL و APOA-1 و افزایش نسبت APOB/APOA1 به بالاتر از یک می‌باشد.

بر خلاف افراد عادی، افزایش تری‌گلیسرید و ApoB و کاهش کلسترول HDL و به عنوان ریسک فاکتور برای بروز بیماری آترواسکلروتیک عروق در بیمارانی که روی درمان جایگزینی کلیه قرار دارند محسوب نمی‌شوند. به این ترتیب

می‌گردید. طول مدت تزریقات ۶ ماه بود. در زمان صفر یعنی قبل از تزریقات و در ماه‌های ۲، ۴، ۶ مطالعه از بیماران خون‌گیری شد. خون بیماران در لوله‌های فاقد ماده ضدانعقادی جمع‌آوری گردید و سرم آن‌ها پس از جداسازی به آزمایشگاه برای تعیین سطح پلاسمایی LP(a)، تری‌گلیسرید، کلسترول تام و هموگلوبین فرستاده شد. روش اندازه‌گیری LP(a) از طریق Immunoturbidometry وابسته به واکنش آنتی‌ژن-آنتی‌بادی و میزان جذب نوری با طول موج مخصوص انجام شد. دو ماه پس از قطع دارو یعنی در ماه هشتم مطالعه نیز این مقادیر مجدداً اندازه‌گیری شدند.

آمپول ب کمپلکس که به عنوان پلاسبو از آن استفاده می‌شود در مطالعات مختلف مشخص شده است که فاقد اثر بر روی چربی‌های خون است و جزو داروهای تجویزی معمول در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه می‌باشد. از تمام بیماران وارد شده در طرح پس از دادن اطلاعات کامل رضایت نامه اخذ شد و در ضمن هزینه دارو و آزمایشات بر عهده مجری طرح بود. اطلاعات بیماران و پاسخ آزمایشات در نرم‌افزار آماری spss version 11 وارد شد و با توجه به عدم وابستگی بین دو گروه بیماران و پایین بودن حجم نمونه‌ها (کمتر از ۳۰ نمونه در هر گروه) و عدم توزیع یکسان نمونه‌ها، برای مقایسه میزان میانگین متغیرهای موجود در مطالعه در بین اعضای دو گروه از تست غیر پارامتریک Mann-Whitney U استفاده به عمل آمد و $p < 0/05$ از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

۱۸ بیمار در گروه A قرار داشتند که در اوایل مطالعه دو نفر به علت فوت و یک نفر بعلت عدم تمایل به همکاری از مطالعه خارج شدند. میانگین سنی ۱۵ بیمار این گروه $10/21 \pm 6/27$ بود.

۱۸ بیمار نیز در گروه B قرار داشتند که یکی از آنها در اوایل مطالعه به علت فوت و یک نفر نیز به علت عدم تمایل به همکاری از مطالعه خارج شدند. میانگین سنی ۱۶ بیمار باقی‌مانده در این گروه $12/06 \pm 08/12$ بود نتایج یافته‌ها در جدول (۱) آورده شده است.

دیالیز بیمارستان امام خمینی (ره) تحت همودیالیز قرار می‌گیرند به مدت ۸ ماه از آبان ۱۳۸۰ تا تیر ۱۳۸۱ مورد بررسی قرار دادیم.

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر نوعی مطالعه مداخله‌ای و از نوع کارآزمایی بالینی (clinical trial) است که در مدت ۸ ماه از آبان ۱۳۸۰ تا تیر ۱۳۸۱ انجام شد. جمعیت مورد مطالعه را تمام مردان همودیالیزی ۴۰ ساله و بالاتری تشکیل می‌دادند که در بخش همودیالیز بیمارستان امام خمینی (ره) بعلت نارسایی مرحله انتهایی کلیه دیالیز می‌شدند و هیچ‌گونه داروی کاهنده چربی پلاسما و آندروژنی در طی یک ماه گذشته استفاده نکرده بودند. سابقه حساسیت به دارو را نداشتند و سطح آنتی ژن اختصاصی پروستات (PSA) در آنها بالا نبود. بیماران بر اساس Block Randomization پس از Match شدن از نظر سن، مدت دیالیز و علت نارسایی کلیه به دو گروه تقسیم شدند (گروه A و گروه B).

ملاحظات اخلاقی

از ناندرولون دکانونات در مطالعه مشابهی در اسپانیا (۹۵-۱۹۹۴) استفاده شده که در کاهش LP(a) موثر بوده است این دارو اثر ناچیزی روی آنزیم تری‌گلیسرید لیپاز کبدی دارد و در نتیجه نسبت به تغییرات سوء حاصل از مصرف سایر گروه‌های آندروژن روی چربی‌های خونی به خصوص HDL-C, ApoA1 اثر کمتری دارد، به طوری که حتی از آن در درمان استئوپوروز خانم‌های مسن استفاده می‌شود بنابراین تجویز این دارو در بیماران دیالیزی بالای ۴۰ سال فاقد عوارض جانبی بارز است. ابتدا از بیماران رضایت گرفته شد و سپس پرسش‌نامه‌ای شامل اطلاعات دموگرافیک و پزشکی از آنان تکمیل گردید. به گروه A هفته‌ای یک بار ناندرولون دکانونات ۱۰۰ mg به طور عضلانی تزریق شد (بصورت چهار آمپول ۲۵ میلی‌گرمی). به گروه B هفته‌ای یک آمپول ب کمپلکس تزریق گردید. به‌علت استفاده از مواد ضدانعقادی حین دیالیز، تزریقات در روز غیر از دیالیز (اول هفته) انجام

مقایسه میانگین سطح تری گلیسرید بین دو گروه در ماه‌های دوم و چهارم اختلاف معنی‌داری داشت ($P < 0.05$) ولی در ماه‌های 6 و 8 این اختلاف معنی‌دار نبود ($P > 0.05$).
مقایسه میانگین سطح هموگلوبین (جدول 1) بین دو گروه در ماه دوم اختلاف معنی‌داری نشان داد ($P < 0.05$) اما در ماه‌های 4، 6 و 8 این اختلاف معنی‌دار نبود ($P > 0.05$).

مقایسه میانگین سطح لیپوپروتئین (a) بین دو گروه در ماه دوم معنی‌دار (عدد 50 MWU، $P < 0.05$) و در ماه‌های چهارم، ششم، هشتم غیر قابل توجه بود (جدول 1).
مقایسه میانگین سطح کلسترول (جدول 1) بین دو گروه در ماه‌های دوم، چهارم، ششم و هشتم اختلاف معنی‌داری نشان نداد ($P > 0.05$).

جدول شماره 1- میانگین \pm انحراف معیار اندکسهای مورد مطالعه در گروه A و B

لیپوپروتئین (a)	بدو ورود به مطالعه	ماه دوم	ماه چهارم	ماه ششم	ماه هشتم
گروه A	$67/73 \pm 67/19$	$39/8 \pm 21/97$	$38/7 \pm 29/73$	$20/7 \pm 22/6$	$31/18 \pm 23/02$
گروه B	$37/76 \pm 34/94$	$23/1 \pm 24/86$	$26/7 \pm 22/76$	$22/46 \pm 20/66$	$18/13 \pm 20/09$
کلسترول					
گروه A	$139 \pm 30/40$	$143/27 \pm 11/78$	$140/53 \pm 28/2$	$160/07 \pm 49/99$	$140/8 \pm 27/92$
گروه B	$137/19 \pm 34/78$	$140/38 \pm 20/90$	$149 \pm 20/79$	$150/31 \pm 28/64$	$138/31 \pm 29/78$
تری گلیسرید					
گروه A	$102/8 \pm 50/92$	$144/93 \pm 28/40$	$132/33 \pm 43/2$	$139/07 \pm 01/02$	$134/13 \pm 47/20$
گروه B	$137/12 \pm 69/96$	$127/81 \pm 47/43$	$104 \pm 48/08$	$134/19 \pm 07/70$	$148/13 \pm 66/22$
هموگلوبین					
گروه A	$9/88 \pm 0/9$	$8/88 \pm 1/92$	$10/06 \pm 1/33$	$10/14 \pm 1/29$	$10/53 \pm 1/0$
گروه B	$10/02 \pm 1/64$	$10/13 \pm 1/09$	$10/19 \pm 1/32$	$10/28 \pm 1/04$	$10/42 \pm 1/29$

جدول شماره 2- مقادیر P value در بررسی رابطه بین متغیرهای گروه A, B با توجه به زمان

متغیر	Lp(a)	TG	Cholesterol	Hb	زمان اندازه گیری
ماه دوم	0/10	0/22	0/74	0/02	
ماه چهارم	0/109	0/13	0/39	0/793	
ماه ششم	0/24	0/80	0/47	0/79	
ماه هشتم	0/056	0/19	0/90	0/87	

بحث

این مطالعه نشان داد که ناندرولون دکانونات به میزان 100 میلی گرم هفتگی در 2 ماه اول مصرف در کاهش LP(a) بسیار مؤثر بوده است.
در مطالعه‌ای که توسط Teruel و همکاران انجام شد تزریق عضلانی 200 mg آمپول ناندرولون دکانونات در هر هفته برای مدت 6 ماه باعث کاهش واضح سطح LP(a) شد

باتوجه به داده‌ها و اینکه تمام موارد مدت زمان یکسانی را در مطالعه بودند میتوان گفت توزیع بقا در دو گروه یکسان است ($p = 0.34$). احتمال بقا برای گروه A و B به ترتیب 0.8 و 0.64 میباشد.

در عین حال اگر آنالیز اختلاف میانگین های دو گروه انجام شود، فقط تفاوت لیپوپروتئین A میان ماه صفر و شش معنی دار است.

چند عامل دیگر نیز روی نتیجه‌گیری تاثیر می‌گذارند، چون اختلال چربی‌های خون در بیماران اورمیک ارتباط مستقیم با میزان آلبومین خون در هر دو گروه بیماران دیالیزی دارد. سطح LP(a) خون با میزان آلبومین سرم در بیماران همودیالیزی نسبت عکس و با میزان دفع آلبومین در بیماران دچار نارسایی مزمن کلیه نسبت مستقیم دارد. این افزایش مشابه افزایش میزان ApoB در مبتلایان به سندرم نفروتیک است و به نظر می‌رسد که ناشی از افزایش تولید کبدی لیپوپروتئین‌ها باشد (۸) از سوی دیگر نشان داده شده که تغییرات حاصل از مصرف ناندرولون برگشت پذیر بوده و معمولاً در فاصله ۲ تا ۴ ماه پس از قطع دارو به میزان اولیه خود باز می‌گردد، در بیماران ما نیز اندازه‌گیری میزان لیپوپروتئین (a) در ماه هشتم یعنی دو ماه پس از قطع درمان نشانگر افزایش مجدد سطح این ماده است که تاییدی بر نتایج حاصل از مطالعات قبلی می‌باشد.

این موضوع در مورد میانگین سطح هموگلوبین نیز کاملاً صادق بود. یعنی در دو ماه اول پس از مصرف دارو ما با افزایش قابل‌توجه سطح هموگلوبین در گروهی که ناندرولون مصرف می‌کردند مواجه بودیم اما در ماه‌های چهارم و ششم با وجود افزایش سطح هموگلوبین در گروه A، این افزایش از نظر آماری معنی‌دار نبود.

مقایسه میانگین سطح کلسترول در ماه‌های مختلف بین دو گروه دال بر عدم تاثیر این دارو بر کاهش قابل توجه میزان کلسترول است و حتی در ماه هشتم یعنی دو ماه پس از قطع درمان در گروه A ما با کاهش سطح کلسترول مواجه بودیم که مغایر با مطالعات قبلی است که البته در مقایسه با گروه B این اختلاف معنی‌دار نیست.

این دارو توانسته است که سطح تری‌گلیسرید را در گروه درمان شده با ناندرولون دکانات نسبت به گروه پلاسبو در ماه‌های دوم و چهارم به میزان قابل توجهی کاهش دهد اما اثر آن در ماه‌های ششم متوقف شده است. محدودیت عمده این مطالعه حجم کم نمونه و دوز کمتر دارو نسبت به سایر مطالعات می‌باشد.

به طور خلاصه به نظر می‌رسد حداکثر اثر این دارو بر کاهش سطح لیپوپروتئین (a) و تری‌گلیسرید و افزایش سطح هموگلوبین در ماه‌های دوم و چهارم مصرف روی داده و پس از آن ثابت باقی می‌ماند و اثر کاهنده بر سطح کلسترول ندارد.

که این اثر تا ۴ ماه پس از قطع تزریقات نیز باقی ماند. یافته‌های بارز آن شامل افزایش هموگلوبین خون، کاهش غلظت لیپوپروتئین a، افزایش لیپوپروتئین B، افزایش تری‌گلیسرید و کاهش کلسترول HDL (کاهش HDL2 و عدم تغییر HDL3) بود. به نظر می‌رسد کاهش چشم گیر LP(a) یک فاکتور مفید و پیشگیرانه باشد. Teruel در مطالعه دیگری دو گروه بیمار را انتخاب کردند. در گروه اول پس از شروع ناندرولون، اریتروپوئیتین قطع شد اما در گروه دوم پس از شروع ناندرولون اریتروپوئیتین ادامه یافت. گروه اول شامل ۱۴ بیمار و گروه دوم شامل ۱۹ بیمار (۱۲ مرد، ۷ زن) بود. به هر دو گروه ۲۰۰mg ناندرولون دکانات به طور عضلانی هر هفته برای مدت ۶ ماه تجویز شد. با تجویز ناندرولون سطح هموگلوبین و هماتوکریت افزایش یافت و پس از ۶ ماه اختلاف معنی‌داری را نشان داد. در گروه اول افزایش بارزی در سطح سرمی کراتینین، پروتئین توتال، ترانسفرین و پارامترهای آنروپومتریکی نمایان شد. این مقادیر در گروه دوم ثابت ماند و حتی تمایل به کاهش را نشان داد. در گروه اول غلظت تری‌گلیسرید افزایشی بارز و غلظت کلسترول HDL و آپولیپروتئین A1 کاهش واضحی داشت و لیپوپروتئین a نیز به میزان بارزی کاهش یافت، در حالی که تغییرات واضحی در گروه دوم مشاهده نشد (۷،۵). در مطالعه حاضر مقایسه میانگین سطح لیپوپروتئین (a) در گروه A در ماه‌های ۲، ۴ و ۶ حاکی از کاهش تدریجی سطح لیپوپروتئین (a) بود بطوریکه در ماه دوم پس از درمان اختلاف معنی‌داری را بین دو گروه نشان داد که دال بر موثر بودن مصرف آمپول ناندرولون دکانات روی کاهش سطح خونی این لیپوپروتئین است. با نظر به اینکه این اختلاف در ماه‌های چهارم و ششم معنی‌دار نبوده و با توجه به این نکته که در مطالعات قبلی نیز کاهش غلظت LP(a) در دومین ماه مصرف آندرژن‌ها مشاهده شده است، شاید بتوان این طور نتیجه گرفت که شروع اثر این دارو در دو ماه اول مصرف دارو بوده و پس از آن متوقف شده و در همان سطح باقی می‌ماند. البته با نگاهی به داده‌های به دست آمده مشاهده می‌شود که سطح لیپوپروتئین (a) گروه A در ماه‌های ۴، ۶ و ۸ نیز کاهش یافته است اما هم‌زمان در گروه B نیز کاهش این مقادیر مشاهده می‌شود که می‌تواند دلیلی بر عدم اختلاف معنی‌دار بین دو گروه در ماه‌های ۴، ۶ و ۸ باشد البته

اثر مفیدی بر اختلالات لیپیدی بیماران همودیالیزی داشته باشد. خصوصاً که دوز مصرفی در این مطالعه کمتر از مطالعات مشابه بوده است. (بعلت آنکه آمپول‌های ناندرولون دکانات در کشور ما 25 mg می‌باشد) و شاید با افزایش حجم نمونه و دوز ناندرولون بتوان به نتایج بهتری دست یافت. بنظر می‌رسد در مواردی ناندرولون دکانات در بعضی بیماران همودیالیزی بتواند کمک‌های جدی در زمینه اصلاح آنمی و اختلالات لیپیدی بنماید.

البته ممکن است روی سطح HDL و یا LDL اثر داشته باشد که به دلیل عدم امکانات در این مطالعه به آن پرداخته نشده است.

با توجه به توزیع غیریکنواخت بیماران در سه گروه سنی ۴۰ تا ۵۰، ۵۱ تا ۶۰ و ۶۱ تا ۷۰ سال و نیز تعداد کم نمونه‌ها در گروه‌های سنی مذکور، رابطه خاصی بین اثر دارو روی سطح لیپوپروتئین (a) و سن بیماران قابل محاسبه نیست. اما بر مبنای مجموع یافته‌ها بنظر می‌رسد ناندرولون دکانات می‌تواند

منابع

1. Haffner SM, Gruber KK, Aldrete G, Morales PA, et al. Increased lipoprotein (a) concentration in chronic renal failure. *J AM Soc nephrol* 1992 Nov; 3(5): 1158-62.

2. De Lima JJ, Maranhao RC, Latriha Md Diament J, Romao JE, Krieger EM, Pileggi F. Early elevation of lipoprotein (a) levels in chronic renal insufficiency. *Ren Fail* 1997 Jan; 19(1): 145-54.

3. Ishikawa H. Lipoprotein (a) is a risk factor for cerebro-vascular accident in patients with chronic renal failure. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1994 Jul; 36(7): 846-52.

4. Ohashi H, Oda H, Ohno M, Watanabe S, Sakata S. Lipoprotein (a) as a risk factor for

coronary artery disease in hemodialysis patients. *Kidney Int Suppl* 1999 Jul; 71: S242-4.

5. Teruel JL, Lasuncion MA, Rivera M, et al. Nandrolone decanoate reduces serum lipoprotein (a) concentrations in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997 Apr; 29(4): 569-75.

6. Anonymous. Assessment of cardiovascular risk factors. *Nephrol Dial Transplant* (2002) 17 [suppl 7]: 88-109.

7. Gascon A, Belvis JJ, Bersia F, Iglesias E, Estopinan V, Teruel JL. Nandrolone decanoate is a good alternative for the treatment of anemia in elderly male patients on hemodialysis. *Geriatr Nephrol Urol* 1999; 9(2): 67-72.

8. Bergland L, Erisson S, Alverstand A, et al. LDL metabolism and its association to plasma lipoprotein (a) in the nephrotic syndrome. *Ear J Clin invest Feb*; 27(2): 164-77.