Archive of SID

مجله دانشکده پزشکی
دانشگاه علوم پزشکی تهران
سال ۶۲، شماره ۱۲، صفحات ۹۹۴ تا ۱۰۰۷، (۱۳۸۳)

مقایسه اثرات مکمل ویتامین E و اسید نیکوتینیک بر روی چربیها و آپوپروتئین‌های خون بیماران همودیالیزی هیپرتری گلیسریدمیک

دکتر هادی طبیبی (استادیار)*، دکتر فریدون سیاسی (دانشیار)، دکتر میترا مهدوی‌مزده (استادیار)***، دکتر محمود جلالی (دانشیار)**، دکتر محمدرضا اشراقیان (دانشیار)******

* گروه تغذیه جامعه، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

** گروه تغذیه و بیوشیمی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران

*** گروه فوق تخصصی نفرولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

**** گروه آمار و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

مقدمه: استرس اکسیداتیو و ناهنجاریهای لیپیدی دو عامل اصلی بروز آترواسکلروز در بیماران همودیالیزی هستند.ویتامین E بعنوان یک آنتی اکسیدان قادر به کاهش استرس اکسیداتیو دراین بیماران میباشد اما اثرات آن بر روی ناهنجاریهای لیپیدی این بیماران هنوز به خوبی مشخص نمی باشد. بنابراین مطالعه حاضر به منظور مقایسه اثرات ویتامین E با اسید نیکوتینیک، بعنوان یک دارو، بر روی چربیها و آپوپروتئینهای سرم بیماران همودیالیزی هیپرتری گلیسریدمیک صورت گرفت.

مواد و روشها: دراین تحقیق که به روش کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور انجام شد،۳۹بیمار همودیالیزی که غلظت تری گلیسرید آنها در حالت ناشتا بین ۲۳۰ تا۵۰۰ میلیگرم در دسی لیتر بود بطور تصادفی به یکی از سه گروه دریافت کننده ویتامین E (۶۰۰mg/d)، اسید نیکوتینیک (۵۰۰mg/d) و دارونما اختصاص داده شدند.کلیه بیماران مکملهای مربوطه را به مدت سیزده هفته دریافت کردند.در آغاز مطالعه و پایان هفته‌های ششم وسیزدهم بعد از ۱۲تا ۱۴ ساعت ناشتایی از بیماران خونگیری بعمل آمد و سپس غلظت چربیها و آپوپروتئینهای سرم بیماران تعیین گردیدند.

یافته‌ها: در این مطالعه، در گروه دریافت کننده ویتامینE غلظت تری گلیسرید سرم بطور معنی‌داری در مقایسه با گروه دارونما کاهش یافت (P<۰/۰۵). در گروه دریافت کننده اسید نیکوتینیک در مقایسه با گروه دارونما بطور معنی‌داری غلظت HDL-C افزایش (P<۰/۰۵) و نسبت LDL-C/HDL-C کاهش یافت (P<۰/۰۱).میزان تغییرات کلسترول تام، LDL-C، apoAI، apoB100 و Lp (a) سرم بین سه گروه مورد مطالعه تفاوت آماری معنی‌داری را نشان ندادند.

نتیجه‌گیری وتوصیه‌ها: بطور کلی این مطالعه نشان داد که ویتامین E در کاهش دادن تری گلیسرید سرم در بیماران همودیالیزی هیپرتری گلیسریدمیک مؤثراست اما به نظر میرسد که تجویز توأم ویتامین E واسید نیکوتینیک در تنظیم ناهنجاریهای لیپیدی در این بیماران مؤثرتر می‌باشد.

www.SID.ir

Archive of SID

مقدمه

نارسایی مزمن کلیه بیماری غیرقابل برگشتی است که درمان آن در مراحل انتهایی از طریق دیالیز و یا پیوند کلیه صورت می‌گیرد. مهمترین علت میرایی بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه از جمله بیماران همودیالیزی، بیماریهای قلبی و عروقی می‌باشد.

بطوریکه حدود ۵۰ درصدمیرایی افراد همودیالیزی بدلیل این بیماریها است و فراوانی بیماریهای قلبی و عروقی در این بیماران ۳ تا ٤۵ برابر آن نسبت به کل جامعه می‌باشد (۱،۲). استرس اکسیداتیو و ناهنجاریهای لیپیدی شامل هیپرتری گلیسریدمی، بالا بودن سطح VLDL، IDL، small dense LDL، OX-LDL و Lp (a) و پایین بودن غلظت HDL-C و apoAI سرم، دو عامل اصلی ایجاد آترواسکلروز در این بیماران می‌باشند (۲،۳،۴).

داروهای موجود جهت تصحیح ناهنجاریهای لیپیدی، به صورت منفرد یا تجویز توأم قادر به تصحیح کلیه ناهنجاریهای لیپیدی موجود در بیماران همودیالیزی نیستند. همچنین، این داروها دارای عوارض جانبی متعددی می‌باشند که با تجویز توأم آنها این عوارض جانبی می‌توانند تشدید گردند. در میان داروهای موجود،اسید نیکوتینیک در مقادیر ۱۵۰۰ میلی گرم در روز یا بیشتر، به تنهایی می‌تواند تقریباً کلیه ناهنجاریهای لیپیدی مشاهده شده در این بیماران را برطرف نماید.

اما، اسید نیکوتینیک با عوارض جانبی متعددی از قبیل گشاد شدن عروق پوستی، احساس گر گرفتگی و برافروختگی، بثورات پوستی، خارش، تهوع، استفراغ،اسهال، دردهای شکمی، کاهش فشار خون، عدم تحمل نسبت به گلوکز، هیپراوریسمی و افزایش آنزیم‌های ترانس آمیناز و آلکالین فسفاتاز خون و غیره همراه می‌باشد (۵). همچنین، با توجه به اینکه در بیماران همودیالیزی اختلالات گوارشی و خارش اورمیک شایع می‌باشد (۶،۷)، مصرف اسیدنیکوتینیک توسط بیماران همودیالیزی می‌تواند باعث تشدید این حالات گردد. لذا در این بیماران آستانهٔ تحمل اسیدنیکوتینیک پایین تر از افراد سالم می‌باشد. همچنین، مقدار مجاز مصرف اسیدنیکوتینیک در این بیماران ۲۵ تا ۵۰ درصدافراد سالم می‌باشد (۸). بنابراین داروی اسید نیکوتینیک نیز، همانند سایر داروهای تنظیم کنندهٔ چربیهای خون، در این بیماران کارآیی لازم را ندارد.

در طی سالیان گذشته، مطالعات متعددی برای یافتن داروهایی که بتوانند ناهنجاریهای لیپیدی مختلف را تنظیم نمایند و عوارض جانبی کمتری داشته باشند صورت گرفته است. برخی از این مطالعات نشان داده اند که مکمل ویتامین E قادر به کاهش تری گلیسرید، کلسترول‌تام، LDL-C، نسبتLDL-C/HDL-C و افزایش HDL-C خون می‌باشد (۹،۱۰،۱۱،۱۲،۱۳،۱۴).

چون مکمل ویتامین E تا مقادیر ۱۶۰۰ میلی گرم در روز فاقد عوارض جانبی است (۱۵) و بعنوان یک آنتی اکسیدان می‌تواند استرس اکسیداتیو موجود در بیماران همودیالیزی را خنثی نماید، لذا در صورتی که ثابت گردد مکمل ویتامین E در مقایسه با اسیدنیکوتینیک که یک داروی تنظیم کننده چربیهای خون است می‌تواند ناهنجاریهای لیپیدی موجود در این بیماران را نیز اصلاح نماید، این امر نقش مهمی در پیشگیری از آترواسکلروز و میرایی این بیماران خواهد داشت. به همین دلیل مطالعهٔ حاضر با هدف مقایسه اثرات مکمل ویتامین E بامقادیر کم و قابل تحمل اسیدنیکوتینیک بر روی چربیها و آپوپروتئین‌های خون بیماران همودیالیزی هیپرتری گلیسریدمیک انجام گرفت.

مواد و روش‌ها

این مطالعه به روش کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور بر روی ۳۹ بیمار همودیالیزی (۲۱ زن و ۱۸ مرد) که غلظت تری‌گلیسرید سرم آنها در حالت ناشتا بین ۲۳۰ تا ۵۰۰ میلیگرم در دسی‌لیتر بود صورت گرفت. این بیماران سابقهٔ اختلالات غدهٔ تیروئید، کبد، زخم معده شدید و دیابت نداشتند و در طی دو ماه پیش از آغاز مطالعه، داروهای پایین آورندهٔ چربی خون، کورتیکواستروئیدها، استروژن، پروژسترون، مکمل ویتامین E و اسید نیکوتینیک دریافت نکرده بودند.

بیماران شرکت کننده در این مطالعه از میان بیماران همودیالیزی مراجعه کننده به بیمارستانهای لبافی‌نژاد، هفت تیر، هاشمی‌نژاد، فیاض بخش، مدرس، مدائن، ۱۵خرداد، حضرت

www.SID.ir

Archive of SID

بقیه ا... (عج)، مهر،عیوض زاده و مرکز دیالیز سوده انتخاب شدند و از بیماران جهت انجام این تحقیق رضایت نامه کتبی گرفته شد.

در این مطالعه، بیماران برحسب غلظت تری‌گلیسرید سرم و جنس بلوکه‌بندی شدند وسپس بطور تصادفی برمبنای بلوکه‌بندی صورت گرفته به یکی از سه گروه مورد مطالعه زیر اختصاص داده شدند:

الف- گروه ویتامین E : دریافت کننده مکمل ویتامین E و دارونمای اسید نیکوتینیک

ب- گروه اسید نیکوتینیک : دریافت کننده اسید نیکوتینیک و دارونمای ویتامین E

ج- گروه دارونما : دریافت کننده دارونماهای ویتامین E و اسید نیکوتینیک

در این پژوهش که ۱۳ هفته به طول انجامید مکمل ویتامین E به میزان ۶۰۰میلی گرم در روز (به صورت سه کپسول حاوی ۲۰۰ میلی‌گرم α - توکوفرول استات) و اسید نیکوتینیک نیز به میزان ۵۰۰ میلی گرم در روز (بصورت دو کپسول حاوی ۲۵۰ میلی‌گرم اسید نیکوتینیک معمولی) تجویز گردیدند. کپسول‌های ویتامین E و اسید نیکوتینیک از نظر شکل ظاهری کاملاً مشابه با دارونماهای خود بودند و از لاکتوز در کپسول‌های دارونمای ویتامین E و اسید نیکوتینیک استفاده شد.

در آغاز مطالعه، پایان هفته ششم و سیزدهم، از هر بیمار ۵ میلی‌لیتر خون بعد از ۱۲ تا ۱۴ ساعت ناشتایی گرفته شد. در هر مرحله، جداسازی HDL سرم با استفاده از کیت‌های شرکت پارس آزمون و جداسازی LDL سرم با استفاده از کیت‌های Randox انجام گرفت. کلسترول موجود در HDL و LDL، کلسترول تام و تری‌گلیسرید سرم به روش آنزیماتیک و آلبومین سرم از طریق روش برم کرزول گرین Bromcresol green با استفاده از کیت‌های شرکت پارس آزمون اندازه‌گیری گردیدند.

اندازه‌گیری apoA I، apoB 100 و Lp (a) سرم به روش ایمیونوتوربیدیمتری توسط اتوآنالایزر Cobas Mira صورت پذیرفت (۱۶) .در این مطالعه برای اندازه‌گیری غلظت آلفا-توکوفرول سرم، ۲۰۰ میکرولیتر سرم به مخلوط ۲۰۰ میکرولیتر متانول و ۲۰۰ میکرولیتر اتانول اضافه و مخلوط گردید، آنگاه یک میلی‌لیتر n - هگزان حاوی ۰/۱٪ BHT به این مخلوط افزوده و سانتریفیوژ انجام شد. سپس ۰/۵ میلی‌لیتر از فاز رویی محلول با استفاده از گاز ازت تبخیر شد و باقیماندهٔ آن در ۰/۱ میلی‌لیتر از فاز متحرک که شامل n- هگزان و اتیل استات به نسبت ۸۵٪ و ۱۵٪ بود حل گردید و ۲۰ میکرولیتر از این محلول به دستگاه HPLC تزریق و با طول موج ۲۹۸nm قرائت گردید (۱۸،۱۷).

در آغاز مطالعه، هفته ششم و هفته سیزدهم وزن هر بیمار بعد از انجام دیالیز اندازه‌گیری و پرسشنامه یاد آمد ۲۴ ساعته خوراک نیز تکمیل گردید. پی‌گیری بیماران در این پژوهش، تقریباً هر دو هفته یکبار، از طریق ملاقات با بیماران به هنگام دیالیز صورت پذیرفت.

در پایان مطالعه نیز با شمارش کپسول‌های باقیمانده، میزان رعایت بیماران از نظر مصرف کپسول‌ها مورد ارزشیابی قرار گرفت و بیمارانی که بیش از ۱۰ درصد از کپسول‌ها را مصرف نکرده بودند از مطالعه کنار گذاشته شدند. تجزیه و تحلیل رژیم‌های غذایی بیماران از نظر کل انرژی، کربوهیدرات، پروتئین، فیبر، کل چربی، اسیدهای چرب اشباع، اسیدهای چرب حاوی یک باند مضاعف Monounsaturated Fatty Acid (MUFA) و اسیدهای چرب حاوی یک باند مضاعف Polyunsaturated Fatty Acid (PUFA)، کلسترول و ویتامین E دریافتی با استفاده از نرم‌افزار تغذیه‌ای Food Processor II انجام گرفت.

دراین مطالعه برای مقایسه فراسنجهای تن سنجی و رژیم غذایی بین سه گروه مورد مطالعه از آزمون آنالیز واریانس (ANOVA) و Adjusted Bonferroni استفاده گردید.چون دراین مطالعه از نظر برخی اجزای رژیم غذایی از جمله کل کالری، کل چربی، اسیدهای چرب اشباع و کربوهیدرات دریافتی بین گروه‌های مورد بررسی تفاوت آماری معنی‌دار وجود داشت و این عوامل می‌توانستند بر روی چربیها و آپوپروتئینهای سرم اثر مخدوش کننده داشته باشند لذا برای از بین بردن اثر این فاکتورهای مخدوش کننده و مقایسه سه گروه از نظرمیزان تغییرات چربیها و آپوپروتئینهای سرم از آنالیز کوواریانس (ANCOVA) وآزمون Adjusted Bonferroni

www.SID.ir

Archive of SID

استفاده شد (۱۹). برای مقایسهٔ میزان تغییرات ویتامین E وآلبومین سرم در بین سه گروه از آنالیز واریانس استفاده گردید (۱۹).

در صورتیکه آزمون ANOVA معنی‌دار بود و آزمون Levene که تفاوت آماری بین واریانس گروه‌های مختلف را نشان می‌دهد، نیز معنی‌دار بود،آنگاه برای مقایسه دو به دو گروه‌های مختلف با یکدیگر از آزمون Tamhane استفاده بعمل آمد (۲۰). امادر صورتیکه آزمون ANOVA معنی‌دار بود ولی آزمون Levene معنی‌دار نبود، آنگاه برای مقایسهٔ دو به دو کلیه گروه‌های مختلف با یکدیگر از آزمون Bonferroni استفاده گردید (۱۹). چون توزیع Lp (a) سرم در سفیدپوستان نرمال نیست (۲۱) لذا برای مقایسه میزان تغییرات Lp (a) سرم بین گروه‌های مختلف از آزمون غیرپارامتریک کروسکال – والیس (Kruskal-Wallis) استفاده گردید (۲۲).

یافته‌ها

در این پژوهش که بر روی سه گروه سیزده نفره از بیماران همودیالیزی هیپرتری گلیسریدمیک صورت گرفت دو بیمار از گروه ویتامین E ،سه بیمار از گروه اسید نیکوتینیک و یک بیمار از گروه داروبنما بدلیل عدم مصرف مرتب کپسول‌ها، عدم تحمل کپسول‌ها و مصرف دیگر داروهای پایین آورندهٔ چربی‌های خون از مطالعه کنار گذاشته شدند. از ۳۹ بیمار مشارکت کننده در این مطالعه ۳۷ بیمار در هر هفته سه بار تحت عمل همودیالیز به مدت چهار ساعت قرار می‌گرفتند و تنها دو بیمار در هر هفته دو بار دیالیز می‌شدند. میانگین سنی بیماران در گروههای دریافت کننده ویتامین E، اسیدنیکوتینیک و دارونما به ترتیب برابر با ۱۱±۵٤/۵، ۹±٤۵و ۱٦±۵۳ بود و بین آنها از این نظر تفاوت آماری معنی‌داری وجود نداشت. همچنین بین گروههای مورد مطالعه از نظر جنسیت و استعمال سیگار نیز تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده نگردید. میانگین وزن و نمایه توده‌بدن Body Mass Index (BMI) بیماران ونیز میانگین پروتئین، فیبر، اسیدهای چرب MUFA و PUFA، کلسترول و ویتامین E دریافتی از طریق رژیم غذایی، در شروع مطالعه، هفته‌های ششم و سیزدهم بین سه گروه مورد مطالعه تفاوت آماری معنی‌داری را نشان ندادند (جدول ۱) اما میانگین کل انرژی و کربوهیدرات دریافتی در شروع مطالعه در بیماران گروه دریافت کننده ویتامین E بطور معنی‌داری کمتر از بیماران دریافت کننده اسیدنیکوتینیک گروه بود (P< ۰/۰۵). همچنین در هفته ششم، میانگین انرژی،کل چربی و اسیدهای چرب اشباع دریافتی توسط بیماران گروه دریافت کننده ویتامین E بطور معنی‌داری کمتر از گروه دریافت کننده اسیدنیکوتینیک بود (P< ۰/۰۵).ازسوی دیگر، در هفته ششم کل انرژی دریافتی در گروه دریافت کننده دارونما بطور معنی‌داری کمتر از بیماران گروه دریافت کننده اسیدنیکوتینیک بود (P< ۰/۰۵، جدول ۱).

www.SID.ir

Archive of SID

جدول ۱ ـ میانگین و انحراف معیار وزن ،BMIانرژی و ترکیبات رژیم غذایی بیماران همودیالیزی مورد مطالعه،

شاخص‌ها	گروه	تعداد	شروع مطالعه	هفته ششم	هفته سیزدهم
وزن	ویتامین E	۱۱	۶۳±۱۱	۶۲±۱۲	۶۲±۱۲
(kg)	اسید نیکوتینیک	۱۰	۷۳±۱۶	۷۳±۱۷	۷۳±۱۷
	دارونما	۱۲	۶۷±۱۲	۶۶±۱۲	۶۶±۱۲
BMI	ویتامین E	۱۱	۲۵±۳	۲۵±۴	۲۵±۴
(kg/m^2)	اسید نیکوتینیک	۱۰	۲۷±۴	۲۷±۴	۲۷±۴
	دارونما	۱۲	۲۵±۳	۲۵±۳	۲۵±۳
انرژی	ویتامین E	۱۱	۸۹۳ ±۲۶۸[a]	۹۰۸±۲۹۰[a]	۸۶۱± ۲۳۳
(kcal)	اسید نیکوتینیک	۱۰	۱۵۴۰±۵۵۷	۱۴۹۳±۶۲۹	۱۳۴۵±۵۶۱
	دارونما	۱۲	۱۱۰۳±۴۵۵	۹۸۰±۴۰۲[a]	۱۱۷۱±۵۷۷
پروتئین	ویتامین E	۱۱	۳۷±۲۱	۳۶±۱۳	۳۳±۱۷
(gr)	اسید نیکوتینیک	۱۰	۵۸±۲۵	۶۱±۳۷	۵۲+۲۷
	دارونما	۱۲	۴۰±۲۳	۳۸±۱۷	۴۰±۱۸
کربوهیدرات	ویتامین E	۱۱	۱۳۸±۴۰[a]	۱۳۹±۷۵	۱۱۹±۴۶
(gr)	اسید نیکوتینیک	۱۰	۲۴۸±۱۱۷	۲۲۸±۹۰	۲۱۰±۱۰۶
	دارونما	۱۲	۱۶۸±۶۸	۱۶۱±۹۳	۱۹۱±۱۰۹
فیبر	ویتامین E	۱۱	۷±۴	۵±۲	۵±۴
(gr)	اسید نیکوتینیک	۱۰	۷±۵	۸±۵	۸±۵۸
	دارونما	۱۲	۶±۳	۶±۳	۱۱±۱۰
کل چربی	ویتامین E	۱۱	۲۳±۱۲	۲۵±۹[a]	۲۸±۱۲
(gr)	اسید نیکوتینیک	۱۰	۴۰±۱۸	۴۱±۱۹	۳۹±۲۶
	دارونما	۱۲	۳۲±۱۹	۲۸±۱۰	۳۱±۱۲
اسیدهای چرب	ویتامین E	۱۱	۵±۴	۶±۳[a]	۷±۴
اشباع ((gr	اسید نیکوتینیک	۱۰	۹±۶	۱۱±۶	۱۰±۸
	دارونما	۱۲	۹±۷	۷±۳	۸±۴
اسیدهای چرب	ویتامین E	۱۱	۷±۴	۸±۴	۸±۳
MUFA (gr)	اسید نیکوتینیک	۱۰	۱۱±۶	۱۲±۷	۱۰±۶
	دارونما	۱۲	۱۱±۷	۸±۴	۱۰±۳
اسیدهای چرب	ویتامین E	۱۱	۵±۵	۵±۴	۷±۵
PUFA (gr)	اسید نیکوتینیک	۱۰	۷±۵	۸±۵	۷±۵
	دارونما	۱۲	۶±۴	۵±۲	۷±۶
کلسترول	ویتامین E	۱۱	۶۲±۶۸	۸۵±۵۵	۸۶±۹۷
(mg)	اسید نیکوتینیک	۱۰	۱۹۰±۲۳۷	۲۱۶±۲۱۳	۱۲۷±۱۳۸
	دارونما	۱۲	۱۸۲±۲۰۸	۱۵۲±۱۴۹	۱۸۸±۲۱۰
ویتامین E	ویتامین E	۱۱	۲±۲	۲±۲	۳±۲
(mg)	اسید نیکوتینیک	۱۰	۳±۴	۴±۳	۴ ±۴
	دارونما	۱۲	۳±۴	۳±۳	۵±۵

- تفاوت آماری معنی‌داری در مقایسه با گروه اسید نیکوتینیک (با استفاده از ANOVA وآزمون Bonferroni: a) P<۰/۰۵

www.SID.ir

Archive of SID

جدول۲- میانگین و انحراف معیار میزان تغییرات ویتامینE، تری گلیسرید، کلسترول تام، LDL-C، HDL-C و نسبت LDL-C/HDL-C سرم در بیماران همودیالیزی مورد مطالعه

فراسنج ها	گروه	تعداد	زمان مطالعه		
			شش هفته اول	هفت هفته دوم	کل دوره
ویتامینE (μg/ml)	ویتامینE	۱۱	۷±٤[a,b]	۳±۲!	۷±۵
	اسید نیکوتینیک	۱۰	۶±۱۰/۳!	٤±۱۰/۹!	۵±۱۱/۳!
	دارونما	۱۲	۲±۰/٤	۵±۱۰/۰۸!	٤±۰/۳
تری گلیسرید mg/dl))	ویتامینE	۱۱	۱۰۲±۲!	۹۱±٦۰![c]	۱۰۷±٦۲![c]
	اسید نیکوتینیک	۱۰	۸۳±۲۷!	۱۰۷±۳۲	۱۲٤±۵
	دارونما	۱۲	۹۳±۲۸	۷٦±۵٦	۱۱۰±۸٤
کلسترول تام mg/dl))	ویتامینE	۱۱	۲۵±۸/۵!	۲۸±۱۰/۷!	۱۷±۹!
	اسید نیکوتینیک	۱۰	۳۹±۵	۳۵±۰/۷	۳۹±٦
	دارونما	۱۲	۲۹±۹	۳٦±۵	۲۵±۱۵
LDL-C (mg/dl)	ویتامینE	۱۱	۳٤±۹!	۲۰±۵	۳٤±۳!
	اسید نیکوتینیک	۱۰	۳۷±٦	۳۰±۵!	۲۷±۱
	دارونما	۱۲	۲۵±۱۷	۳۱±۳	۲۱±۲۰
HDL-C mg/dl))	ویتامینE	۱۱	۵±۱!	٦±۲	۵±۱
	اسید نیکوتینیک	۱۰	۵±٤/۵[c,d]	٦±۱	۷±٦[c,e]
	دارونما	۱۲	۳±۰/٦	٤±۱۰/۳!	۳±۰/۳
LDL-C/HDL-C	ویتامینE	۱۱	۲/۱±۱۰/۲!	۱±۱۰/۳!	۱/۹±۱۰/٦!
	اسید نیکوتینیک	۱۰	۲±۱۱/۲!	۰/۹±۱۰/۱!	۱/٦±۱/٤![c]
	دارونما	۱۲	۱±۰/۵	۱/۵±۰/٤	۱/۳±۰/۹

تفاوت آماری معنی‌داری در مقایسه با:

گروه اسید نیکوتینیک (با استفاده از ANOVA و آزمونTamhane): a) P<۰/۰۵

گروه دارونما (با استفاده از ANOVA و آزمونTamhane): b) P<۰/۰۱

گروه دارونما (با استفاده از ANCOVA و آزمون Bonferroni Adjusted): c) P<۰/۰۵

گروه ویتامین E (با استفاده از ANCOVA و آزمونAdjusted Bonferroni): d) P<۰/۰۱ ، e) P<۰/۰۵

در این مطالعه غلظت ویتامین E سرم در شش هفته اول مطالعه در گروه دریافت کننده ویتامین E بطور معنی‌داری در مقایسه با گروه اسیدنیکوتینیک (P< ۰/۰۵) و گروه دارونما (P<۰/۰۱) افزایش یافت. در حالیکه، میزان تغییرات ویتامین E در هفت هفته دوم مطالعه، تفاوت آماری معنی‌داری بین سه گروه مورد بررسی نداشت (جدول ۲).

میزان تغییرات غلظت تری‌گلیسرید سرم، در شش هفته اول مطالعه، تفاوت آماری معنی‌داری بین سه گروه مورد بررسی نداشت. در هفت هفته دوم مطالعه غلظت تری‌گلیسرید سرم در گروه دریافت کننده ویتامین E در مقایسه با گروه دارونما بطور معنی‌داری از نظر آماری کاهش یافت (P<۰/۰۵) اما میزان تغییرات غلظت تری‌گلیسرید سرم در گروه اسید نیکوتینیک در مقایسه با گروه دارونما تفاوت آماری معنی‌داری نداشت (جدول ۲). در کل دوره سیزده هفته‌ای مطالعه نیز تنها غلظت تری‌گلیسرید سرم بطور معنی‌داری در گروه دریافت کننده ویتامین E نسبت به گروه دارونما کاهش یافت (P< ۰/۰۵). بطوریکه، در کل دوره مطالعه غلظت تری‌گلیسرید سرم در گروه دریافت کننده ویتامین E بطور متوسط ٦۲ میلی‌گرم در

www.SID.ir

Archive of SID

دسی‌لیتر (۲۰درصد) کاهش یافت. در حالیکه، در گروه دارونما بطور متوسط ۸٤ میلی‌گرم در دسی‌لیتر (۳۱درصد) افزایش یافت (جدول۲).

میزان تغییرات کلسترول تام و LDL-C سرم بین سه گروه مورد مطالعه در شش هفته اول، هفت هفته دوم و در کل دوره سیزده هفته‌ای مطالعه تفاوت آماری معنی‌داری را نشان نداد (جدول۲).

در این مطالعه غلظت HDL-C در شش هفته اول مطالعه در گروه دریافت کننده اسیدنیکوتینیک بطو رمعنی‌داری نسبت به گروه دریافت کننده ویتامین E (P< ۰/۰۱) و گروه دارونما (P< ۰/۰۵) افزایش یافت. در هفت هفته دوم مطالعه، تفاوت معنی‌داری بین میزان تغییرات HDL-C چهار گروه مورد مطالعه مشاهده نگردید. غلظت HDL-C سرم در کل دوره سیزده هفته‌ای مطالعه در گروه دریافت کننده اسیدنیکوتینیک نسبت به گروه دریافت کننده ویتامینE و گروه دارونما بطور معنی‌داری از نظر آماری افزایش یافت (P< ۰/۰۵، جدول ۲).

بطوریکه، در کل دوره مطالعه غلظت HDL-C در گروه دریافت کننده اسیدنیکوتینیک بطور متوسط ٦میلی‌گرم در دسی‌لیتر (۳۰ درصد) افزایش یافت. در حالیکه، در گروه دارونما در کل دوره مطالعه غلظت HDL-C بطور متوسط فقط ۰/۳ میلی‌گرم در دسی‌لیتر افزایش پیدا کرد (جدول ۲).در گروه دریافت کننده ویتامین E ،غلظت HDL-C در طول مطالعه تفاوت آماری معنی‌داری نسبت به گروه دارونما پیدا نکرد (جدول۲).

میزان تغییرات نسبت LDL-C/HDL-C سرم در شش هفته اول و هفت هفته دوم مطالعه بین سه گروه مورد بررسی تفاوت آماری معنی‌داری نداشت. این نسبت در کل دوره سیزده هفته‌ای مطالعه در گروه دریافت کننده اسیدنیکوتینیک بطور معنی‌داری در مقایسه با گروه دارونما کاهش یافت (P< ۰/۰۱، جدول ۲) اما در گروه دریافت کننده ویتامین E در کل دوره مطالعه کاهش نسبت LDL-C/HDL-C در مقایسه با گروه دارونما تنها به مرز معنی‌دار شدن رسید (P=۰/۰۷).

جدول۳- میانگین و انحراف معیار میزان تغییرات غلظت apoAI، apoB100، Lp (a) وآلبومین سرم در بیماران همودیالیزی مورد مطالعه

فراسنج	گروه	تعداد	زمان مطالعه		
			شش هفته اول	هفت هفته دوم	کل دوره
apoAI (mg/dl)	ویتامینE	۱۱	۲۸ ±۱۶!	۲٤±٦	۳۱±۹!
	اسید نیکوتینیک	۱۰	۳۹±۱۹	۲۲±۸!	۳۳±۱۱
	دارونما	۱۲	۱۸±۰/۱۷	۲۱±۹	۲۹±۹
apoB100 mg/dl))	ویتامینE	۱۱	۲۱±٤!	۱۵±۸!	۱۸±۱۲!
	اسید نیکوتینیک	۱۰	۳۷±۱۰	۲۵±۲!	۲٦±۸
	دارونما	۱۲	۱٤±۲	۱۵±۱	۱۳±۳
Lp (a) mg/dl))	ویتامینE	۱۱	۱٦±۳!	۱۷±۳	۱۱±۰
	اسید نیکوتینیک	۱۰	۱۸±۷!	۲۹±۱۳	۱۹±٦
	دارونما	۱۲	۱۲±۷!	۹±۰	۱۲±۷!
آلبومین g/dl))	ویتامینE	۱۱	۰/۵±۰/۳۳-	۰/۳±۰/۱۴	۰/۵±۰/۱۹-
	اسید نیکوتینیک	۱۰	۰/۵±۰/۰۴	۰/۶±۰/۰۹-	۰/۶±۰/۰۵-
	دارونما	۱۲	۰/۴±۰/۰۳-	۰/۴±۰/۰۹	۰/۳±۰/۰۶

میزان تغییرات apoAI، apoB100، Lp (a) و آلبومین سرم بین سه گروه مورد مطالعه در شش هفته اول، هفت هفته دوم و در کل دوره سیزده هفته‌ای مطالعه تفاوت آماری معنی‌داری را نشان نداد (جدول ۳).

www.SID.ir

Archive of SID

بحث

غلظت ویتامین E سرم در گروه دریافت کننده مکمل ویتامینE درطول مطالعه افزایش یافت و این افزایش در شش هفته اول نسبت به گروه دریافت کننده اسید نیکوتینیک و گروه دارونما معنی‌دار بود. اما غلظت ویتامین Eسرم از هفته ششم مطالعه به بعد، در گروه دریافت کننده مکمل ویتامینE تا حدودی کاهش یافت (جدول ۲.) این کاهش‌غلظت ویتامین E سرم در گروه دریافت کننده مکمل ویتامینE می‌تواند در نتیجه کاهش کل چربیهای خون (تری گلیسرید و کلسترول تام سرم) از هفته ششم مطالعه به بعد باشد زیرا غلظت‌ویتامین E خون‌ازیک سو وابسته به میزان ویتامین E دریافتی و از سوی دیگر وابسته به میزان کل چربی‌های موجود در خون می‌باشدچرا که حمل ویتامینE در خون از طریق لیپوپروتئینها صورت میگیرد (۲۳ (. بالا رفتن‌غلظت ویتامین E سرم در بیماران دریافت کننده مکمل ویتامین E می‌تواند نقش مهمی در خنثی کردن استرس اکسیداتیو در این بیماران و پیشگیری از بیماریهای قلبی و عروقی در آنهاداشته باشد .

در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه، از جمله بیماران همودیالیزی، بالا رفتن سطح‌تری گلیسرید خون‌شایع‌ترین ناهنجاری لیپیدی می‌باشد که می‌تواند در ۲۰ تا ۷۰ درصد این بیماران رخ دهد (۳ و ۷. (بالا رفتن سطح تری‌گلیسرید خون در بیماران همودیالیزی بدلیل افزایش سطح لیپوپروتئین‌های VLDLو IDLمی‌باشد که در اثر کاهش فعالیت آنزیم‌های لیپوپروتئین لیپاز و لیپازکبدی بوجود می‌آید (۳). بالا بودن سطح تری‌گلیسرید خون یکی از عوامل خطر در مورد بیماریهای قلبی و عروقی می‌باشد زیرا با بالا رفتن‌سطح تری‌گلیسرید خون نوع لیپوپروتئین‌های LDLو HDL موجود در خون نیز تغییر پیدا می‌کند (۲۴). در این‌حالت، از یک سو لیپو پروتئین‌های LDL موجود در خون بیشتر از نوعsmall LDL , dense می‌شوند که افزایش این‌نوع LDL در خون خطر آنفارکتوس میوکارد را تا سه برابر افزایش می‌دهد، از سوی دیگر، HDL موجود در خون نیزبیشتر از نوع HDL3 می‌شود که این نوع HDL به سرعت کاتابولیزه می‌گردد و در نتیجه همانطور که‌سطح تری‌گلیسرید خون بالا می‌رود سطح HDL-C پائین می‌آید و از این جهت نیز خطر بیماریهای قلبی و عروقی را افزایش می‌دهد (۲۴).

در پژوهش حاضر، مکمل ویتامینE باعث کاهش قابل ملاحظه تری‌گلیسرید سرم بطور متوسط به میزان ٦٢ میلی‌گرم‌در دسی لیتر (۲۰درصد) در کل دوره مطالعه در بیماران همودیالیزی هیپرتری گلیسریدمیک گردید (جدول ۲). این کاهش تری‌گلیسرید سرم می‌تواند احتمالاً بدلیل خنثی شدن استرس اکسیداتیوموجود در این بیماران توسط ویتامین E باشد چراکه استرس‌اکسیداتیو از یکسو با تأثیر بر روی آنزیم‌های لیپوپروتئین لیپاز و لیپاز کبدی می‌تواند باعث کاهش فعالیت این آنزیم‌ها گردد (۲۵) و از سوی دیگر، با تأثیر بر روی لیپوپروتئین‌های VLDL و IDL و اکسیداسیون آنها، باعث می‌شود که این‌لیپوپروتئین‌ها سوبسترای مناسبی برای آنزیم‌های نامبرده نباشند (۳).

یافته‌های مطالعه حاضر در مورد نقش ویتامین E در کاهش تری‌گلیسرید خون مشابه با نتایج برخی از مطالعات پیشین (۱۴ـ ۱۱) و مغایر با بعضی از تحقیقات دیگر است که نتوانسته‌اند این اثر را نشان دهند (۱۰و ۳۷-۲۶). به نظر می‌رسد برای مشاهده واضح اثر کاهش دهنده ویتامین E بر روی تری‌گلیسرید خون، اولاًمطالعه باید برروی افراد هیپرتری گلیسریدمیک صورت گیرد و ثانیاً ویتامین E تکمیلی بایستی در مقادیر مناسب و به مدت کافی (حداقل سه ماه) تجویز شود . تحقیقاتی که نتوانسته‌اند اثر کاهش دهنده ویتامین E را بر روی تری‌گلیسرید خون نشان‌دهند غالباً یکی از دو نکته فوق را رعایت نکرده‌اند (۳۷،۳۶،۲۷،۲۶،۱۰). علاوه براین، بسیاری از این تحقیقات‌فاقد گروه دریافت کننده دارونما بوده‌اند (۳۳-۲۶و ۳۵). در مطالعه حاضر داروی اسیدنیکوتینیک، در مقادیر ۵۰۰ میلی گرم در روز، باعث کاهش معنی‌دار غلظت تری‌گلیسرید سرم نسبت به گروه دریافت کننده دارونما نگردید. ولی، از افزایش معنی‌دار غلظت تری‌گلیسرید سرم در طول دوره مطالعه جلوگیری بعمل آورد .درحالیکه، غلظت تری‌گلیسرید سرم در گروه دریافت کننده دارونما بطور قابل ملاحظه و به میزان ۸۴ میلیگرم دردسی لیتردر کل دوره مطالعه افزایش یافت (جدول۲). مطالعات انجام شده در زمینه اثر اسیدنیکوتینیک بر روی تری‌گلیسرید خون نشان داده‌اند که

www.SID.ir

Archive of SID

اسیدنیکوتینیک در مقادیر ۱۰۰۰ و بویژه ۱۵۰۰ میلی‌گرم در روز یا بیشتر، از طریق کاهش دادن لیپولیز در بافت چربی و کاهش سنتز VLDL در کبد، باعث‌کاهش سطح تری‌گلیسرید خون می‌شود (۵ و ۴۵-۳۸). در حالیکه، اسیدنیکوتینیک در مقادیر کمتر دارای چنین اثری نمی‌باشد (۳۹، ۴۳ و ۴۶). بنابراین، یافته‌های این مطالعه درمورد اثرات اسیدنیکوتینیک در مقادیر ۵۰۰ میلی‌گرم در روز بر روی سطح تری‌گلیسرید سرم مطابق با نتایج مطالعات‌گذشته می‌باشد.

دراین مطالعه، مکمل ویتامین E نتوانست غلظت کلسترول تام و LDL-C سرم را بطور معنی‌داری در مقایسه با گروه دارونما کاهش دهد(جدول۲). بسیاری از مطالعات پیشین نیز عدم تأثیر مکمل ویتامین E در کاهش‌غلظت کلسترول تام (۱۰، ۳۲- ۲۶و ۳۷- ۳۵) وLDL-C (۱٤، ۲۶، ۲۷، ۳۱، ۳۳و ۳۷)را گزارش کرده‌اند .هرچند که برخی از تحقیقات دیگر توانسته‌اند اثرات مکمل ویتامین E را بر روی کاهش کلسترول تام (۱۱، ۱۴ و ۴۷) و LDL-C سرم (۳۴،۱۱و ۴۷) نشان دهند. در بیماران همودیالیزی غلظت کلسترول تام و LDL-C سرم عمدتا در محدوده طبیعی قرار دارد (۳). در مطالعه حاضر نیز میانگین کلسترول تام و LDL-C سرم در کلیه‌گروه‌ها، از جمله گروه دریافت کننده مکمل ویتامینE ، در محدوده طبیعی قرار داشت و بنابراین نمی‌توان انتظار داشت مکمل ویتامین E یا هر داروی دیگر پائین آورنده کلسترول خون، از جمله اسیدنیکوتینیک،بتواند کاهش قابل ملاحظه‌ای در کلسترول تام و LDL-Cسرم بیمارانی که نرموکلسترولمیک هستند بوجود آورد

مطالعات انجام شده در زمینه اثر اسیدنیکوتینیک برروی کلسترول تام و LDL-C خون نشان داده‌اند که اسیدنیکوتینیک در مقادیر کمتر از ۱۰۰۰ میلی‌گرم در روز قادر به کاهش‌کلسترول تام و LDL-C سرم نمی‌باشد (۳۹، ۴۳ و ۴۶). بنابراین، یافته‌های مطالعه حاضر در مورد اثرات اسیدنیکوتینیک در مقادیر ۵۰۰ میلی‌گرم در روز بر روی سطح کلسترول تام و LDL-Cسرم مطابق با نتایج پژوهشهای‌گذشته می‌باشد

در بیماران همودیالیزی اگرچه غلظت LDL-Cسرم در محدوده طبیعی قرار دارد اما نوع لیپوپروتئین‌های LDL موجود در خون آنها بیشتر از نوع Ox-LDL وsmall , dense LDL می‌باشد. لذا، تجویزمکمل ویتامین E همانطور که قبلا توضیح داده شد از طریق خنثی کردن استرس اکسیداتیو و کاهش دادن تری گلیسرید خون می‌توانند نقش مهمی در کاهش تشکیل Ox-LDL و small , dense LDL و در نتیجه آترواسکلروز داشته باشند.

در بیماران همودیالیزی معمولاً غلظت HDL-C سرم پایین می‌باشد (۳). در آغاز این پژوهش نیز میانگین غلظت HDL-C سرم بیماران در سه گروه مورد بررسی بین ۲۳-۲۰ میلی گرم در دسی لیتر بود. پائین بودن‌غلظتHDL-C سرم در این بیماران بدلیل آن است که میزان تری‌گلیسرید موجود در HDL_2 این بیماران افزایش‌می‌یابد و این نوع HDL_2 سوبسترای بهتری برای آنزیم لیپاز کبدی بوده و به راحتی به HDL_3 تبدیل می‌شود که‌سرعت‌ا کاتابولیسم آن نسبت به HDL_2 بیشتر می‌باشد (۲۵،۴۸). کاهش فعالیت آنزیمLCAT نیز علت دیگر کاهش غلظت HDL-C سرم در این بیماران می‌باشد (۴۹،۵۰،۲۴) .

در مطالعه حاضر، میزان تغییرات غلظت HDL-C سرم بیماران دریافت کننده مکمل ویتامین E نسبت به گروه دارونما معنی‌دار نبود (جدول ۲). برخی از مطالعات گذشته، همانند این مطالعه، اثر مثبت مکمل ویتامین E را بر روی غلظت HDL-C سرم مشاهده‌نکرده‌اند (۳۷،۲۷،۲۶-۲۹). در حالیکه، برخی از تحقیقات دیگر افزایش غلظت HDL-C سرم را گزارش‌نموده‌اند (۱۱-۴۷،۹). این تناقضات به دلیل تفاوت در میزان ویتامین E تجویز شده، مدت زمان مطالعه، وجود یا فقدان گروه دارونما و غلظت اولیه HDL-C سرم بیماران بوده است.

در این مطالعه، غلظت HDL-C سرم بیماران دریافت کننده اسیدنیکوتینیک، در طول دوره سیزده هفته‌ای مطالعه،بطور متوسط به میزان ٦ میلی‌گرم در دسی‌لیتر (۳۰درصد) افزایش یافت و این افزایش که نسبت به گروه دارونما معنی‌دار بود بطور عمده در شش هفته اول مطالعه صورت گرفت(جدول۲). مطالعات انجام شده در زمینه اثرات اسیدنیکوتینیک بر روی HDL-Cسرم نشان داده‌اند که اسیدنیکوتینیک در مقادیر۵۰۰ میلی‌گرم در روز یا بیشتر باعث افزایش HDL-C سرم می‌گردد و مؤثرترین دارو جهت بالا بردن HDL-C سرم‌می‌باشد

www.SID.ir

Archive of SID

(۵ ،۴۲-۴۶،۴۴،۳۹ و ۵۱). بنابراین، یافته‌های مطالعه حاضر در مورد اثر اسیدنیکوتینیک برروی HDL-C سرم مطابق با مطالعات پیشین می‌باشد .

افزایش غلظت HDL-C سرم توسط اسیدنیکوتینیک به این دلیل است که اسیدنیکوتینیک فعالیت گروهی ازرسپتورهای HDL، که اصطلاحا رسپتورهای کاتابولیسم HDL (HDL catabolism receptors) نامیده می‌شوند، را کاهش می‌دهد . این رسپتورها، که بر روی سلولهای کبدی قرار دارند، لیپوپروتئین‌های HDL را بخود باند می‌نمایندو آنها را ازجریان خون وارد سلولهای کبدی می‌کنند تا در آنجا تجزیه شوند (۵۲). اسیدنیکوتینیک با کاهش دادن فعالیت این رسپتورها، میزان کاتابولیسم HDL را کاهش می‌دهد و باعث بالا رفتن سطح HDL-C در خون می‌گردد (۵۲). اسیدنیکوتینیک بر روی فعالیت گروه دیگری از رسپتورهای HDL که scavenger receptors class B type I یا SR-BI نامیده می‌شوند و بر روی سلولهای کبدی و بافتهای تولید کننده استرونیدها قرار دارند، هیچ تأثیری ندارد (۵۱ و۵۲). هنگامی که لیپوپروتئین‌هایHDL به رسپتورهای SR-BIمتصل می‌شوند استرهای کلسترول خود را از طریق این رسپتورها بداخل سلولها تخلیه می‌نمایند و سپس از این رسپتورها جدا می‌شوند و وارد جریان خون می‌گردند تا مجددا عمل انتقال معکوس کلسترول(reverse cholesterol transport) را انجام دهند (۵۱، ۵۲). بنابراین، اسیدنیکوتینیک از طریق کاهش کاتابولیسم لیپوپروتئین‌های HDL باعث افزایش غلظت HDL-Cسرم می‌گردد بدون اینکه اختلالی در عمل انتقال معکوس کلسترول توسط لیپوپروتئین‌های HDL ایجاد نماید (۵۱،۵۲).

در این مطالعه، اگرچه مکمل ویتامین E نتوانست باعث‌افزایش HDL-C سرم و کاهش LDL-C سرم بطور معنی‌داری در مقایسه با گروه دارونما گردد اما هنگامیکه HDL-C و LDL-C با هم در نظر گرفته شدند مشاهده گردید که مکمل ویتامین E در کل دوره مطالعه نسبت LDL-C/HDL-C سرم را در مقایسه با گروه دارونما تا مرز معنی‌دار شدن کاهش داده است (P =۰/۰۷). برخی از مطالعات‌دیگر نیز نشان داده اند که ویتامین E می‌تواند نسبتLDL-C/HDL-C کاهش دهد (۳۷،۱۱).

همچنین، در این تحقیق مکمل اسیدنیکوتینیک توانست نسبتLDL-C/HDL-C سرم را در مقایسه با گروه دارونما بطور معنی‌داری کاهش دهند و این کاهش بطور عمده در شش هفته اول مطالعه صورت گرفت (جدول۲). کاهش نسبت LDL-C/HDL-C توسط مکمل اسیدنیکوتینیک بدلیل افزایش غلظت HDL-C سرم توسط آن می‌باشد.

در این مطالعه، غلظت apo AI سرم بیماران دریافت کننده مکمل ویتامین E در شش هفته اول مطالعه کاهش یافت‌که این کاهش نسبت به گروه دارونما معنی‌دار نبود. از هفته هفتم مطالعه، همزمان با کاهش تری‌گلیسرید خون و افزایش غلظت HDL-C سرم در بیماران دریافت کننده مکمل ویتامینE، غلظت apo AI سرم نیز در این بیماران بطور متوسط به میزان ٦ میلی‌گرم در دسی‌لیتر افزایش یافت اما این افزایش نیز نسبت به گروه دارونما معنی‌دار نبود (جدول ۳). در مطالعه حاضر، در گروه اسیدنیکوتینیک همزمان با بالارفتن غلظت HDL-C سرم، غلظت apo AI سرم درکل دوره مطالعه و بویژه در شش هفته اول مطالعه بطور قابل ملاحظه و به میزان ۱۹ میلیگرم در دسی لیتر افزایش یافت. اما، این افزایش در مقایسه با گروه دارونما معنی‌دار نبود (جدول۳) و این افزایش اساسا به این دلیل است که اسیدنیکوتینیک باعث کاهش فعالیت رسپتورهای کاتابولیسم HDL می‌شود. این رسپتورها از طریق انتقال لیپوپروتئین‌های HDL خون به داخل سلولهای کبدی باعث کاتابولیسم این لیپوپروتئین‌ها از جمله apoAI موجود در آنها می‌شوند. بنابراین، مصرف اسیدنیکوتینیک از طریق کاهش کاتابولیسم apoAIباعث بالا رفتن غلظت آن در سرم می‌گردد (۵۲).

در این مطالعه میانگین apoB100 سرم در کلیه‌گروه‌ها در محدوده طبیعی یعنی کمتر از ۱۵۵ میلی‌گرم در دسی لیتر قرار داشت (جدول۳). بنابراین، نمی‌توان انتظار داشت مکمل ویتامینE ، یا هر داروی دیگری از جمله اسیدنیکوتینیک، بتواندکاهش قابل ملاحظه‌ای در غلظت apoB100 سرم بیمارانی که سطح apoB100 سرم آنها در محدوده طبیعی قراردارد بوجود آورد.

بالا بودن غلظت Lp (a) خون، بویژه در سطوح بیش از ۳۰ میلی‌گرم در دسی لیتر، یکی از عوامل خطر مهم برای‌بیماری عروق کرونر در نظر گرفته می‌شود (۵۳و ۵۴).در مطالعه

www.SID.ir

Archive of SID

حاضر نیز میانگین غلظت Lp (a) سرم در بیماران‌همودیالیزی گروه‌های مورد مطالعه در آغاز تحقیق بین ٤٨ تا ٥٥ میلی‌گرم در دسی لیتر بود .افزایش‌غلظت Lp (a) سرم در بیماران همودیالیزی از یک سو می‌تواند بدلیل افزایش سنتز کبدی Lp (a)، که متعاقب از دست‌رفتن اسیدهای آمینه‌در اثر عمل دیالیز صورت می‌گیرد، باشد که در این زمینه مطالعات مختلف نشان‌داده‌اند افزایش دفع پروتئین از بدن، به دلایل ناشناخته، باعث افزایش سنتز کبدی Lp (a) می‌گردد و همچنین غلظت Lp (a) سرم در بیماران همودیالیزی بطور معکوس با غلظت آلبومین سرم همبستگی نشان می‌دهد (۳، ۴۹، ۵۵و ۵۶). از سوی دیگر، افزایش سنتز کبدی Lp (a) ، که بعنوان یک پروتئین فاز حاد، در نظر گرفته می‌شود،می‌تواند در بیماران همودیالیزی بدلیل افزایش‌تولیدسیتوکین‌ها از جمله اینتر لوکین-٦ (IL-6) باشد (۳، ۴۹،۵۶). افزایش تولیدسیتوکین‌ها در بیماران همودیالیزی بدلیل وجود یک حالت التهابی مزمن می‌باشد (۵۷) و این التهاب مزمن در بیماران همودیالیزی به دلایل گوناگون از جمله حالت اورمیک، جنس صافی بکار رفته جهت عمل همودیالیز و همچنین‌کیفیت محلول دیالیز از نظر آلودگی میکروبی، بوجود می‌آید (۵۷).

با انجام این مطالعه مشخص گردید مکمل ویتامین E هیچ اثری بر روی غلظت Lp (a) سرم بیماران همودیالیزی ندارد . در پژوهش حاضر تجویز اسیدنیکوتینیک هیچ تأثیری بر روی غلظت Lp (a) سرم بیماران همودیالیزی نداشت (جدول ۳). مطالعات صورت گرفته در زمینه اثرات اسیدنیکوتینیک بر روی Lp (a)سرم نشان داده‌اند که اسیدنیکوتینیک در مقادیر ۱۰۰۰ و بویژه ۱۵۰۰میلی‌گرم در روز و بیشتر قادر به کاهش Lp (a)سرم می‌باشد (۴۱-۴۴،۴۳،۳۹). مطالعات صورت گرفته با اسیدنیکوتینیک در مقادیر کمتر از ۱۰۰۰ میلی‌گرم در روز نتایج متضادی را گزارش کرده‌اند. Shoji و همکارانش با تجویز اسیدنیکوتینیک بصورت آنالوگ نایسریترول (Niceritrol)در مقادیر ۷۵۰ میلی‌گرم در روز وLepre و همکارانش با تجویز اسیدنیکوتینیک بصورت نیاسین آهسته رهش Tri-B3 در مقادیر ۵۰۰ میلی‌گرم در روز نشان دادند که اسیدنیکوتینیک در مقادیر کمتر از ۱۰۰۰ میلی‌گرم در روز نیز قادر به کاهش Lp (a)سرم می‌باشد (۴۳و ۴۶) اما، این دو مطالعه فاقد گروه دارونما بودند .از سوی دیگر Goldberg و همکارانش با تجویز اسیدنیکوتینیک، بصورت نیاسین آهسته رهشی به نام نیاسپان ((Niaspan در مقادیر ۵۰۰ میلی‌گرم در روز، نشان دادند که اسیدنیکوتینیک ,در مقایسه با گروه دارونما قادر به کاهش Lp (a)سرم نمی‌باشد (۳۹).

در مطالعاتی که بر روی Lp (a) سرم صورت می‌گیرد، غلظت این لیپوپروتئین می‌تواند تحت تأثیر تغییرات غلظت‌آلبومین سرم، همانطور که پیش از این توضیح داده شد، قرار گیرد .اما، در مطالعه حاضر با توجه به اینکه میانگین تغییرات غلظت آلبومین سرم در بیماران همودیالیزی ,گروه‌های مختلف در طول مطالعه تفاوت معنی‌داری نسبت به گروه دارونمانداشت (جدول ۳) بنابراین غلظت آلبومین سرم نمی‌تواند اثر مخدوش کننده‌ای در ارتباط با اثرات‌مکمل‌های مختلف برروی غلظت Lp (a) سرم داشته باشد.

این مطالعه بطور کلی نشان داد که مکمل ویتامینE در مقادیر ٦۰۰ میلی‌گرم در روز می‌تواند غلظت تری‌گلیسرید سرم را بطور معنی‌دار وانسبت LDL-C/HDL-C را تا مرز معنی‌دار شدن در بیماران همودیالیزی هیپرتری گلیسریدمیک کاهش دهد .علاوه براین، مکمل ویتامینE ، ازطریق خاصیت آنتی‌اکسیدانی خود، می‌تواند استرس اکسیداتیو موجود در این بیماران را خنثی نماید که این امر نقش‌مهمی در جلوگیری از اکسیداسیون LDL دارد. درحالیکه اسیدنیکوتینیک،در مقادیر کم و قابل تحمل ۵۰۰ میلی‌گرم در روز، توانست غلظت HDL-Cسرم را در بیماران همودیالیزی هیپرتری گلیسریدمیک افزایش و نسبت LDL-C/HDL-Cسرم را کاهش می‌دهد. لذا به نظر میرسد تجویز توأم ویتامین E و اسید نیکوتینیک بتواند کلیه ناهنجاریهای لیپیدی به استثنای Lp (a) را در بیماران همودیالیزی تصحیح نماید.

تشکر و قدردانی

از پزشکان و پرستاران بخش همودیالیز بیمارستانهای لبافی‌نژاد، هفت تیر،فیاض بخش، هاشمی‌نژاد، مدرس، مدائن ،عیوض زاده، ۱۵ خرداد،حضرت بقیه ا... (عج)، مهر و مرکز دیالیز سوده، مسئولین و کارکنان آزمایشگاه شرکت پارس آزمون و کارشناسان آزمایشگاههای گروه تغذیه و بیوشیمی دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران که ما را در انجام این تحقیق صمیمانه کمک نمودند، کمال تشکر را داریم.

www.SID.ir

Archive of SID

منابع

1. Juners P, Khoa TN, Massy ZA, Zingraff J, Labrunie M, Descamps-Latscha B, Man NK.Incidence of atherosclerotic arterial occulsive accidents in predialysis and dialysis patients: a multicentric study in the IIe de france district. Nephrol Dial Transplant. 1999; 14: 808-902.

2. Canaud B, Cristol JP, Morena M, Leray-Moragues H, Bosc JY, Vaussenat F. Imbalance of oxidants and antioxidants in haemodialysis patients. Blood Purif. 1999; 17: 99-106.

3. Lacour B, Massy Z, Drueke TB. Lipid metabolism. In: Massry SG, Glassock RJ (eds). Massry & Glassock's Textbook of Nephrology. 4th edn. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2001; PP: 1346-1356.

4. Toborek M, Wasik T, Drozdz M, Klin M, Magner- Wrobel K, Kopieczna-Grzebieniak E.Effect of hemodialysis on lipid peroxidation and antioxidant system in patients with chronic renal failure. Metabolism. 1992; 41: 1229-1232.

5. Katzung BG. Basic & Clinical Pharmacology. 8th edn. NewYork: McGraw-Hill, 2001; PP: 588-590.

6. Skorecki K, Green J, Brenner BM. Chronic renal failure. In: Braunwald E, Fauci AS,Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (eds). Harrison's Principle of Internal Medicine. 15th edn. New York: McGraw- Hill, 2001; PP: 1551-1562.

7. Denker BM, Chertow GM, Owen WF. Hemodialysis. In: Brenner BM (ed). Brenner & Rector's the Kidney. 6th edn. Philadelphia: W.B. Saunders, 2000; PP: 2373-2419.

8. Olyaei AJ, Demattos AM, Bennett WM. Prescribing drugs in renal disease. In: Brenner BM (ed): Brenner & Rector's the Kidney. 6th edn. Philadelphia: W.B. Saunders, 2000;P: 2632.

9. Hermann WJ, Ward K, Faucett J. The effect of tocopherol on high density lipoprotein cholesterol. Am J Clin Pathol. 1979; 72: 848- 852.

10. Cloarec MJ, Perdriset GM, Lamberdiere FA, Colas-Belcour JF, Sauzieres JP, Neufeld HN, Goldbourt U.α-Tocopherol: effect on plasma lipoproteins in hypercholesterolemic patients. Isr J Med Sci. 1987; 23: 869-872.

11. Paolisso G, Gambardella A, Giugliano D, Galzerano D, Amato L, Volpe C, Balbi V, Varricchio M, D'Onofrio F. Chronic intake of pharmacological dose of vitamin E might be useful in the therapy of elderly patients with coronary heart disease. Am J Clin Nutr. 1995; 61: 848- 852.

12. Jain SK, Mcvie R, Jaramillo JJ, Palmer M, Smith T. Effect of modest vitamin E supplementation on blood glycated hemoglobin and triglyceride levels and red cell indices in type 1 diabetic patients (Abstr.). J Am Coll Nutr. 1996; 15: 458- 461.

13. Karasu D,Ozansoy G, Bozkurt O, Erdogan D, Omeroglu S. Antioxidant and triglyceride - lowering effects of vitamin E associated with the prevention of abnormalities in the reactivity and morphology of aorta from streptozotocin diabetic rats. metabolism. 1997; 46: 872- 879.

۱۴. شاکر حسینی ر، طبیبی ه، ولایی ن. بررسی تأثیر ویتامین E تکمیلی بر روی چربیهای خون خرگوش. پژوهنده. ۱۳۷۵؛ ۱: ۳۷-۳۱.

15. Bendich A, Machlin LJ. Safety of oral intake of vitamin E. Am J Clin Nutr. 1988; 48: 612-619.

16. Rifai N, Bachorik PS, Albers JJ. Lipids, lipoproteins and apoproteins. In: Burtis CA, Ashwood ER (eds).Tietz Textbook of Clinical Chemistry. 3rd ed. Philadelphia:W.B. Saunders. 1999; 809- 861.

17. Vuilleumier JP, Keller HE, Fidanza F. Vitamin nutriture methodology: Vitamin E. In: Fidanza F (ed). Nutritional Status Assessment. 1st ed. London:Chapman & Hall. 1991; 209-214.

18. Piironen V,Varo P, Syvaoja EL, Salminen K, Koivistoinen P. High- performance liquid chromatographic determination of tocopherols and tocotrienols and its application to diets and plasma

www.SID.ir

Archive of SID

of finnish men. I. Analytical method. Internat J Vit Nutr Res. 1984; 54: 35-40.

19. Winer BJ, Brown DR, Michels KM. Statistical Principles in Experimental Design. 3rd edn. New York:McGraw – Hill, 1991; PP: 74-282, 739-837.

20. Cook RJ, Dunnett CW. Multiple comparisons. In: Armitage P, Cotlon T (eds). Encyclopedia of Biostatistics. Chichester : John Wiley & Sons, 1998; PP: 2740-2742.

21. Marcovina SM, Koschinsky ML. Lipoprotein (a) as a risk factor for coronary artery disease. Am J Cardiol. 1998; 82: 57U-66U.

22. Siegel S, Castellan NJ. Nonparametric Statistics for the Behavioral Sciences. 2nd edn. New York:McGraw–Hill, 1988; PP: 174-183, 206-215.

23. Farrell PM, Roberts RJ. Vitamin E. In: Shils ME, Olson JA, Shike M (eds). Modern Nutrition in Health and Disease. 8th edn. Philadelphia: Lea & Febiger, 1994; PP: 326- 341.

24. Packard CJ, Shepherd J. Metabolic basis of the atherogenic lipoprotein phenotype. In : Gotto AM, Lenfant C, Catapano AL, Paoletti R (eds). Multiple Risk Factors in Cardiovascular Disease. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1995; PP: 289-294.

25. Pritchard KA, Patel ST, Karpen CW, Newman HA, Panganamala RV. Triglyceride-lowering effect of dietary vitamin E in streptozotocin- induced diabetic rats (Abstr.). Diabetes. 1986; 35: 278- 281.

26. Galli F, Varga Z, Balla J, Ferraro B, Canestrari F, Floridi A, Kakuk G, Buoncristiani U.VitaminE, lipid profile, and peroxidation in hemodialysis patients.Kideny Int. 2001; 59[suppl.78]: S148-S154.

27. Islam KN, O'Byrne D, Devaraj S, Palmer B, Grundy SM, Jialal I. Alpha-tocopherol supplementation decreases the oxidative susceptibility of LDL in renal failure patients on dialysis therapy. Atherosclerosis. 2000; 150: 217-224.

28. Leonhardt ETG. Effects of vitamin E on serum cholesterol and triglyceride in hyperlipidemic patients treated with diet and clofibrate. Am J Clin Nutr. 1978; 31: 100-105.

29. Schwartz PL, Rutherford IM. The effect of tocopherol on high density lipoprotein cholesterol. Am J Clin Pathol. 1981; 77: 843- 844.

30. Hatam LJ, Kayden GJ. The failure of α-tocopherol supplementation to alter the distribution of lipoprotein cholesterol in normal and hyperlipoproteinemic persons. Am J Clin Pathol. 1981; 76: 122- 123.

31. Kesaniemi YA, Grundy SM. Lack of effect of tocopherol on plasma lipids and lipoproteins in man. Am J Clin Nutr. 1982; 36: 224- 228.

32. Howard DR, Rundell CA, Batsakis JG. Vitamin E does not modify HDL- cholesterol. Am J Clin Pathol. 1982; 77: 86- 89.

33. Serfontein WJ, Ubbink E, Devilliers LS. Further evidence on the effect of vitamin E on the cholesterol distribution in lipoproteins with special reference to HDL subfractions. Am J Clin Pathol. 1983; 79: 604- 606.

34. Stampfer MJ, Willett W, Castell WP, Taylor JO, Fine J, Hennekens CH. Effect of vitamin E on lipids. Am J Clin Pathol. 1983; 79: 714- 716.

35. Chapkin RS, Haberstroh B, Liu T, Holub BJ. Effect of vitamin E supplementation on serum and high density lipoprotein cholesterol in renal patients on maintenance hemodialysis. Am J Clin Nutr. 1983; 38: 253- 256.

36. Kalbfleisck JH, Barboriak JJ, Else BA, Hughes CV, Tristani FE. Alpha-tocopherol supplements and high density lipoprotein cholesterol levels. Br J Nutr. 1986; 55: 71-77.

۳۷. سرافرازی ن، اتابک ش. بررسی اثرات مکمل ویتامین E، اسیدهای چرب امگا۳ و توأم این دو بر چربی و فشار خون بیماران همودیالیزی. پایان نامه کارشناسی ارشد تغذیه. دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی شهید بهشتی، ۱۳۷۸.

38. Knopp RH. Clinical profiles of plain versus sustained-release niacin (niaspan) and the

www.SID.ir

Archive of SID

physiologic rationale for night time dosing. Am J Cardiol. 1998; 82: 24U-28U.

39. Goldberg AC. Clinical trial experience with extended- release niacin (niaspan): dose-escalation study. Am J Cardiol. 1998; 82: 35U- 38U.

40. Capuzzi DM, Guyton JR, Morgan JM, Goldberg AC, Kreisberg RA, Brusco OA, Brody J. Efficacy and safety of an extended-release niacin (niaspan): a long-term study. Am J Cardiol. 1998; 82: 74U-81U.

41. Morgan JM, Capuzzi DM, Guyton JR. A new extended- release niacin (niaspan): efficacy, tolerability, and safety in hypercholesterolemic patients. Am J Cardiol. 1998; 82: 29U- 34U.

42. Superko HR, Krauss RM. Differential effects of nicotinic acid in subjects with different LDL subclass patterns. Atherosclerosis. 1992; 95: 69- 76.

43. Lepre F, Campbell B, Crane S, Hichman P. Low- dose sustained release nicotinic acid (Tri-B3) and lipoprotein (a). Am J Cardiol. 1992; 70: 133.

44. Knopp RH, Alagona P, Davidson M, Goldberg AC, Kafonek SD, Kashyap M, Sprecher D, Superko HR, Jenkins S, Marcovina S. Equivalent efficacy of a time-release form of niacin (niaspan) given once-a-night versus plain niacin in the management of hyperlipidemia. Metabolism. 1998; 47: 1097- 1104.

45. Nishizawa Y, Shoji T, Tabata T, Inoue T, Morii H. Effects of lipid-lowering drugs on intermediate- density lipoprotein in uremic patients. Kidney Int. 1999; 56[suppl. 71]: S134-S136.

46. Shoji T, Nishizawa Y, Kawasaki K, Tabata T, Matsushita Y, Inoue T, Morii H. Effects of the nicotinic acid analogue niceritrol on lipoprotein Lp (a) and coagulation-fibrinolysis status in patients with chronic renal failure on hemodialysis. Nephron. 1997; 77: 112-113.

47. Komaratat P, Chupukcharoen N, Wilairat P. Effect of vitamin E on cholesterol plasma lipoprotein distribution and metabolism in rabbit. Internat J Vit Nutr Res. 1985; 55: 167- 171.

48. Senti M, Romero R, Pedro-Botet J, Pelegri A, Nogues X, Rubies-Prat J. Lipoprotein abnormalities in hyperlipidemic and normolipidemic men on hemodialysis with chronic renal failure. Kidney Int. 1992; 41: 1394-1399.

49. Wanner C, Zimmermann J, Quaschning T, Galle J. Inflammation, dyslipidemia and vascular risk factors in hemodialysis patients. Kidney Int. 1997. 52[suppl.62]: S53-S55.

50. Nishizawa Y, Shoji T, Kawagishi T, Morii H. Atherosclerosis in uremia: possible roles of hyperparathyroidism and intermediate density lipoprotein accumulation. Kidney Int. 1997; 52[suppl.62]: S90-S92.

51. Kwiterovich PO. The antiatherogenic role of high-density lipoprotein cholesterol. Am J Cardiol. 1998; 82: 13Q- 21Q.

52. Kashyap ML. Mechanistic studies of high-density lipoproteins. Am J Cardiol. 1998; 82: 42U-48U.

53. Dahlen GH, Stenlund H. Lp (a) lipoprotein is a major risk factor for cardiovascular disease: pathogenic mechanisms and clinical significance. Clin Genet. 1997; 52: 272- 280.

54. Tzanatos H, Fourtounas C, Agrogannis B, Chondros K, Dalamangas A, Bossiolis B, Kopelias I, Koutsikos D. Alterations of plasma lipoprotein (a) concentration. Do they arise from the haemodialysis procedure? Nephrol Dial Transplant. 1996; 11: 1491- 1492.

55. Yang WS, Kim SB, Min WK, Park S, Lee MS, Park JS. Atherogenic lipid profile and lipoprotein (a) in relation to serum albumin in haemodialysis patients (Abstr.). Nephrol Dial Transplant. 1995; 10: 1668-1671.

56. Scanu AM. Atherothrombogenicity of lipoprotein (a): the debate. Am J Cardiol. 1998; 82: 26Q-33Q.

57. Tetta C, Biasiol S, Schiavon R, Inguaggiato P, David S, Panichi V, Wratten ML. An overview of haemodialysis and oxidant stress. Blood Purif. 1999; 17: 118- 126.

www.SID.ir