

تأثیر کارنتین بر دیس لیپیدمی و آنمی در بیماران همودیالیزی

دکتر افسون امامی نائینی¹، دکتر مهناز مرادی²، دکتر مژگان مرتضوی³، مهدی هادی زاده⁴،
دکتر فرهاد شیرانی⁵، دکتر علی غلامرضایی⁶، دکتر حامد بصیر غفوری⁷

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 (24 نفر) روزانه 1 گرم ال-کارنتین را به صورت 500 میلی‌گرم 2 بار در روز و بیماران گروه دارونما (27 نفر) به طور مشابه پلاسبو مصرف کردند. غلظت تری‌گلیسرید، کلسترول تام، لیپوپروتئین با غلظت بالا (HDL یا High density lipoprotein)، لیپوپروتئین با غلظت پایین (LDL یا Low density lipoprotein) و هموگلوبین، دوز دریافتی اریتروپویتین و کیفیت زندگی (پرسش‌نامه‌ی SF-36) در ابتدای مطالعه، و سپس هفته‌های 8 و 16 اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: در پایان مطالعه، غلظت تری‌گلیسرید 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 اریتروپویتین 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 اریتروپویتین شود، با این وجود، اثر قابل توجهی بر کیفیت زندگی بیماران ندارد.

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

مقدمه

مهم‌ترین عامل مرگ و میر در بیماران مبتلا به CKD و

بیماران مبتلا به مراحل انتهایی بیماری کلیوی (ESRD یا End-Stage Renal Disease) است (2-3).

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 40 درصد

شیوع و بروز بیماری‌های مزمن کلیه (CKD یا Chronic Kidney Disease) در سراسر دنیا از جمله ایران رو به افزایش است (1) و با وجود پیشرفت‌های انجام شده و افزایش میزان بقای بیماران، آترواسکلروز و بیماری‌های قلبی-عروقی متعاقب آن همچنان

¹ دانشیار، مرکز تحقیقات بیماری‌های کلیوی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

² دستیار، گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

³ استادیار، مرکز تحقیقات بیماری‌های کلیوی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

⁴ پژوهشگر، مرکز تحقیقات بیماری‌های کلیوی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

⁵ دستیار، گروه طب اورژانس، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

⁶ پزشک، مؤسسه‌ی تحقیقاتی پورسینای حکیم، اصفهان، ایران.

⁷ استادیار، گروه طب اورژانس، بیمارستان سینا، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

بنابراین، بیمارانی که تحت همودیالیز هستند مقادیر محدودی از غذاهای حاوی کارنتین و پیش ماده های آن را دریافت می کنند. همچنین، کوفاکتورها و پیش سازهای کارنتین (مانند ویتامین B₆، نیاسین، ویتامین C، لیزین، و متیونین) نیز ممکن است طی فرایند دیالیز از دست بروند. در کنار این موارد، مولکول کوچک کارنتین از نظر شیمیایی به شدت قطبی و محلول در آب است و آزادانه از غشای دیالیز عبور می کند؛ به گونه ای که در هر جلسه ی همودیالیز سطح سرمی این ماده حدود 75 درصد کاهش می یابد (5).

با در نظر گرفتن مطالب فوق، دیس لیپیدی، عملکرد عضلات اسکلتی، عملکرد قلبی و آنمی از اهداف عمده ی تجویز مکمل کارنتین در بیماران تحت همودیالیز مداوم هستند (9). اگرچه چندین مطالعه به بررسی اثرات تجویز مکمل کارنتین، به صورت وریدی یا خوراکی، در بیماران تحت همودیالیز مداوم پرداخته اند، این سؤال که آیا تجویز مکمل کارنتین می تواند به بهبود وضعیت بالینی بیماران تحت همودیالیز مداوم کمک کند هنوز به طور مطمئن پاسخ داده نشده است. اثر مکمل کارنتین بر دیس لیپیدی در مطالعات گذشته یکسان گزارش نشده و مطالعات در این خصوص ناهمگون بوده اند (9). در عین حال، طبق برخی مطالعات، مکمل کارنتین بیشتر برای درمان دیس لیپیدی در آن دسته از بیمارانی مفید بوده است که غلظت تری گلیسرید پایه ی بیشتر از 200 میلی گرم در دسی لیتر و یا غلظت HDL کمتر از 35 تا 40 میلی گرم در دسی لیتر داشته اند (7). در نهایت، مهم ترین مشکلات مطالعات گذشته حجم نمونه ی کم، عدم وجود گروه شاهد، عدم استفاده از پلاسبو، و عدم تصادفی سازی بوده است (7، 9).

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 (3). ایجاد و پیشرفت دیس لیپیدی در این بیماران خود تحت تأثیر عوامل مختلف و پیچیده ای است که باعث اختلال در متابولیسم چربی ها می شود (4). یکی از این عوامل، کمبود ماده ای در بدن به نام کارنتین است (5). کارنتین یا تری متیل آمینو بوتیریک اسید، ماده ای طبیعی و یا به عبارتی یک شبه ویتامین ضروری برای انسان است. کارنتین در بسیاری از فرایندهای متابولیک دخیل است و وجود مقادیر کافی آن در داخل سلول ها برای متابولیسم طبیعی اسیدهای چرب ضروری است. این مسأله به ویژه در بافت هایی مثل عضله ی قلب و اسکلتی که جهت تولید انرژی به متابولیسم اسیدهای چرب وابسته اند حایز اهمیت است (6). همچنین، اختلالات متابولیک متعدد مانند استرس اکسیداتیو و تغییر و تبدیل فسفولیپیدها که در نتیجه ی کمبود کارنتین ایجاد می شود در ایجاد و پیشرفت آنمی که به طور بسیار شایعی در بیماران ESRD دیده می شود مؤثر شناخته شده است (7).

از آن جایی که کلیه یکی از مهم ترین مکان های سنتز کارنتین است، پس از تخریب پارانشیم کلیه، تولید آندوژن کارنتین به شدت کاهش می یابد (5). به علاوه، گرچه کارنتین در بدن انسان از لیزین و متیونین سنتز می شود، برای رسیدن به تعادل روزانه ی این ماده، بدن احتیاج به کارنتین اگزوژن نیز دارد که گوشت قرمز و فرآورده های لبنی منابع غنی از کارنتین اگزوژن و پیش سازهای آن هستند (6). اما، وضعیت تغذیه ای نامطلوب در بیماران تحت همودیالیز شایع است (8)،

احتساب 10 درصد ریزش طی مطالعه، حجم نمونه‌ی نهایی 25 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) با کد NCT 01278693 ثبت شد.

بیماران بر اساس جدول اعداد تصادفی ایجاد شده توسط نرم افزار تصادفی سازی به گروه مداخله یا دارونما وارد شدند (10). بیماران در گروه مداخله روزانه 1 گرم مکمل خوراکی ال-کارنیتین را به صورت 500 میلی گرم (دو قرص 250 میلی گرمی، 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 16 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 2 هفته یک بار در مرکز درمانی پی گیری 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، تری گلیسیرید، هموگلوبین و دوز دریافتی اریتروپوئیتین در ابتدای مطالعه، و سپس هفته‌های 8 و 16 اندازه گیری و ثبت شد. جهت سنجش کیفیت زندگی از پرسش‌نامه‌ی SF-36 یا Short-Form 36 Health Survey در ابتدای مطالعه، و سپس هفته‌های 8 و 16 استفاده شد (11).

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 16 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 18 تا 75 ساله‌ای با سابقه‌ی حداقل 12 هفته و هر هفته 3 نوبت و هر بار به مدت تقریبی 4 ساعت دیالیز، داشتن غلظت تری گلیسیرید یا کلسترول تام سرم بیش از 200 میلی گرم در دسی لیتر و یا غلظت HDL کمتر از 35 تا 40 میلی گرم در دسی لیتر 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 پایین آورنده‌ی 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 مراجعه کننده به مراکز دیالیز انجام شد. با در نظر گرفتن قدرت مطالعه‌ی 80 درصد، خطای نوع اول 5 درصد، و افزایش حداقل 5 میلی گرم در دسی لیتر در غلظت HDL طبق مطالعات گذشته (7) و با

که در جدول 1 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 2 و مقایسه‌ی مقدار تغییرات لیپیدها در پایان مطالعه نسبت به آغاز مطالعه، بین دو گروه در جدول 3 نشان داده شده است. همان گونه که در جدول 2 مشاهده می‌شود در گروه کارنیتین 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 کارنیتین 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 کارنیتین و دارونما به طور معنی داری کاهش داشت در عین حال، کاهش دوز اریتروپویتین در گروه کارنیتین بیشتر بود ($P = 0/033$).

جهت مقایسه‌ی خصوصیات پایه و مشخصات دموگرافیک بین دو گروه از آزمون‌های آماری χ^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 16 (SPSS Inc., version 16, SPSS Inc., Chicago, IL) انجام شد و سطح معنی دار آماری کمتر از 0/05 در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در ابتدای مطالعه 27 نفر در گروه دارو و 27 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 هیچ یک از بیماران به دلیل عوارض دارویی از مطالعه خارج نشدند. در نتیجه اطلاعات 24 نفر در گروه دارو و 27 نفر در گروه دارونما تجزیه و تحلیل شد. همان طور

جدول 1. مقایسه‌ی مشخصات اولیه‌ی بیماران در دو گروه مداخله و شاهد

مقدار P	کارنیتین		متغیر
	دارونما 27 نفر	24 نفر	
0/627	51/8 ± 13/5	53/9 ± 17/2	سن (سال)*
0/559	14 (51/8)	12 (50)	جنس**
	13 (48/1)	12 (50)	
0/038	25/4 ± 3/6	23/0 ± 4/3	شاخص توده‌ی بدنی (کیلوگرم بر مترمربع)*
0/441	28/1 ± 13/3	32/5 ± 25/9	مدت زمان دیالیز (ماه)*
0/645	15 (55/5)	12 (50)	دیابت
	6 (22/2)	6 (25)	فشار خون
	3 (11/1)	1 (4/1)	کلیه‌ی پلی کیستیک
	3 (11/1)	5 (20/8)	سایر یا نامشخص

* انحراف معیار ± میانگین

** (درصد) تعداد

End stage renal diseases : ESRD

جدول 2. تغییرات لیپیدها، هموگلوبین و دوز اریتروپویتین طی مدت مطالعه در دو گروه کارنیتین و دارونما

متغیر	کارنیتین			دارونما			
	ابتدا	هفته‌ی 8	هفته‌ی 16	مقدار P	ابتدا	هفته‌ی 8	هفته‌ی 16
تری گلیسرید (میلی گرم در دسی لیتر)	169/5 ± 71/3	147/2 ± 60/2	138/3 ± 54/3	0/001	142/2 ± 58/0	161/3 ± 52/4	151/8 ± 48/2
کلسترول (میلی گرم در دسی لیتر)	147/1 ± 40/8	154/0 ± 30/2	140/5 ± 30/1	0/075	154/8 ± 25/1	155/3 ± 29/3	151/2 ± 24/9
HDL (میلی گرم در دسی لیتر)	30/2 ± 6/6	31/0 ± 5/8	34/0 ± 6/6	<0/001	29/5 ± 7/2	30/1 ± 6/1	28/6 ± 8/4
LDL (میلی گرم در دسی لیتر)	84/0 ± 24/7	83/5 ± 20/2	81/0 ± 20/7	0/237	97/6 ± 26/1	92/1 ± 30/0	90/6 ± 28/9
هموگلوبین (میلی گرم در دسی لیتر)	10/5 ± 2/5	10/9 ± 2/4	11/3 ± 2/1	0/081	9/5 ± 2/2	10/0 ± 1/9	9/9 ± 2/5
دوز اریتروپویتین (واحد در هفته)	7250 ± 5202	4750 ± 3813	2500 ± 4180	<0/001	8000 ± 3186	6888 ± 4308	6000 ± 5083

جدول 3. 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)	-31/1 ± 38/7	9/6 ± 32/2	< 0/001
کلسترول (میلی گرم در دسی لیتر)	-6/6 ± 16/0	-3/6 ± 24/9	0/311
HDL (میلی گرم در دسی لیتر)	3/7 ± 2/8	-0/8 ± 3/7	< 0/001
LDL (میلی گرم در دسی لیتر)	-3/0 ± 10/4	-6/9 ± 24/7	0/239
هموگلوبین (میلی گرم در دسی لیتر)	0/7 ± 1/7	0/3 ± 1/4	0/190
دوز اریتروپویتین (واحد در هفته)	-4750 ± 5772	-2000 ± 4296	0/029

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 ($t = 6/2$, $P < 0/001$)، جنس

تغییرات نمره‌ی کلی کیفیت زندگی و ابعاد سلامت فیزیکی و ذهنی آن در هر گروه طی مطالعه در جدول 4 و مقایسه‌ی مقدار تغییرات بین دو گروه در جدول 5 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 4. تغییرات نمره‌ی کیفیت زندگی طی مدت مطالعه در دو گروه کارنیتین و دارونما

متغیر	کارنیتین			دارونما			
	ابتدا	هفته‌ی 8	هفته‌ی 16	مقدار P	ابتدا	هفته‌ی 8	هفته‌ی 16
نمره‌ی کل	55/5 ± 24/8	51/7 ± 18/5	55/7 ± 19/4	0/148	38/8 ± 14/0	37/5 ± 14/2	36/2 ± 16/0
نمره‌ی سلامت فیزیکی	56/6 ± 23/9	51/2 ± 18/7	52/5 ± 18/0	0/033	36/6 ± 12/1	36/6 ± 12/4	34/5 ± 13/3
نمره‌ی سلامت ذهنی	56/1 ± 24/3	53/8 ± 19/7	58/2 ± 21/2	0/128	42/5 ± 15/1	39/0 ± 14/4	37/6 ± 17/3

جدول 5. مقایسه‌ی تغییرات نمره‌ی کیفیت زندگی بعد از مطالعه نسبت به قبل از مطالعه در دو گروه کارنیتین و دارونما

متغیر	کارنیتین n = 24	دارونما n = 27	P
نمره‌ی کل	0/2 ± 12/1	-2/6 ± 7/7	0/152
نمره‌ی سلامت فیزیکی	-4/1 ± 11/7	8/5 ± -2/1	0/241
نمره‌ی سلامت ذهنی	2/1 ± 10/1	-4/8 ± 6/1	0/002

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 تری گلیسرید و افزایش غلظت HDL شد اما اثر قابل توجهی بر غلظت LDL نداشت. کاهش غلظت کلسترول از نظر آماری معنی دار 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 معنی دار و در برخی دیگر تغییرات معنی دار به صورت کاهش یا افزایش در تری گلیسرید 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 تری گلیسرید و کلسترول و افزایش HDL می‌شود اما اثر قابل توجهی بر LDL ندارد که نتایج مطالعه‌ی ما نیز با این متآنالیز مشابه بود (12). اما طبق یک مطالعه‌ی مروری سیستماتیک دیگر، مکمل

مؤنث ($P < 0/001$, $t = 4/8$)، و دریافت کارنیتین ($P = 0/040$, $t = 2/2$) به طور معنی داری پیش‌گویی کننده‌ی مقدار کاهش تری گلیسرید پس از درمان بودند.

غلظت کلسترول پایه ($P < 0/025$, $t = 2/4$) و طول مدت همودیالیز ($P < 0/002$, $t = 3/7$) پیش‌گویی کننده‌ی مقدار کاهش کلسترول پس از درمان اما دریافت کارنیتین رابطه‌ی معنی داری با مقدار کاهش کلسترول نداشت ($P = 0/095$, $t = 1/7$). در مورد BMI، HDL، جنس مؤنث ($P < 0/001$, $t = -4/1$)، جنس مؤنث ($P < 0/001$, $t = -4/0$)، غلظت HDL قبل از درمان ($P < 0/003$, $t = -3/4$)، و دریافت کارنیتین ($P = 0/004$) پیش‌گویی کننده‌ی 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 ($P = 0/012$, $t = 2/8$) و دریافت کارنیتین پیش‌گویی کننده‌ی مقدار کاهش کلسترول پس از درمان نبود ($P = 0/769$, $t = 0/3$).

بحث

مورد بررسی قرار گرفت. طبق نتایج مطالعه‌ی ما، مکمل ال-کارنیتین غلظت هموگلوبین را افزایش داد. اگرچه دوز اریتروپویتین دریافتی پس از درمان در هر دو گروه کارنیتین و دارونما به طور معنی‌داری کاهش داشت مقدار کاهش دوز دریافتی اریتروپویتین در گروه کارنیتین بیشتر از گروه دارونما بود. این تأثیر مکمل کارنیتین در کاهش دوز مورد نیاز اریتروپویتین 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 (9). در عین حال، در یک مطالعه که از ابزار SF-36 استفاده شده بود، تجویز مکمل ال-کارنیتین پس از 8 هفته باعث افزایش نمره‌ی کیفیت زندگی به میزان 18/2 نمره شده بود (13). در یک مطالعه‌ی دیگر، گرچه پس از 6 هفته اثرات مثبتی از ال-کارنیتین بر کیفیت زندگی دیده شد، اما این اثرات پس از 24 ماه پایدار نبود (14). 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 آئمی 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 استفاده‌ی از ابزارهای اختصاصی سنجش کیفیت زندگی

کارنیتین اثری بر تری‌گلیسرید، کلسترول، و مشتقات آن نداشته است (9). ناهمگونی نتایج کارآزمایی‌های بالینی را می‌توان به تفاوت مطالعات در غلظت تری‌گلیسرید پایه، دوز تجویز شده‌ی مکمل کارنیتین، نحوه‌ی تجویز (خوراکی یا وریدی)، و تفاوت در جامعه‌ی مورد مطالعه نسبت داد (9). در برخی مطالعات، مکمل کارنیتین بیشتر برای تصحیح پروفایل لیپید در آن دسته از بیمارانی مفید بوده است که غلظت تری‌گلیسرید پایه‌ی بیشتر از 200 میلی‌گرم در دسی‌لیتر و یا غلظت HDL کمتر از 35 تا 40 میلی‌گرم در دسی‌لیتر داشتند (7) 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 تری‌گلیسرید و افزایش HDL شده است.

آئمی 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 آئمی کاهش ترشح اریتروپویتین از کلیه است. اثر مکمل کارنیتین بر آئمی در بیماران تحت همودیالیز مداوم در مطالعات گذشته نیز بررسی شده است. نتایج مطالعات نشان داده است که مکمل کارنیتین پاسخ به اریتروپویتین تجویز شده در این بیماران را افزایش می‌دهد که با افزایش هماتوکریت، کاهش دوز مورد نیاز اریتروپویتین و یا کاهش اندکس مقاومت به اریتروپویتین همراه است (7). در مطالعه‌ی ما اثر مکمل ال-کارنیتین بر هموگلوبین و به دنبال آن دوز مورد تجویز اریتروپویتین

مثبت مشاهده شده بر پروفایل لیپید و آنمی، مکمل خوراکی ال-کارنیتین اثر قابل توجهی بر کیفیت زندگی بیماران نداشت. پیشنهاد می شود مطالعات بیشتری با حجم نمونه ی بیشتر، پی گیری طولانی تر، و با بررسی سایر پیامدهای مهم درمانی نظیر عملکرد قلبی-ریوی و کیفیت زندگی اختصاصی بیماران کلیدی انجام شود. همچنین، مطالعات بیشتری جهت یافتن دوز مناسب و اثربخش مکمل خوراکی ال-کارنیتین و مقایسه ی اثربخشی اشکال مختلف آن (خوراکی یا وریدی) مورد نیاز است.

تشکر و قدردانی

مطالعه ی 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 مشاوره ی آماری و آنالیز داده ها سپاسگزاریم.

در بیماران همودیالیزی بتوان اثر مداخله بر کیفیت زندگی در این بیماران را دقیق تر بررسی کرد.

گرچه مطالعه ی ما نسبت به مطالعات گذشته دارای مزیت های حجم نمونه ی 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 نمونه ی بیشتری مورد نیاز بود. همچنین، پی گیری مطالعه تنها به مدت 16 هفته انجام شد.

با توجه به نتایج مطالعه ی حاضر، تجویز مکمل خوراکی ال-کارنیتین در بیماران تحت همودیالیز مداوم می تواند 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 می تواند باعث افزایش هموگلوبین و متعاقب آن کاهش دوز مورد نیاز اریتروپویتین شود. با وجود این اثرات

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, Faull 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.

Effects of Carnitine Supplement on Dyslipidemia and Anemia in Hemodialysis Patients

Afsoon Emami Naini MD¹, Mahnaz Moradi MD², Mojgan Mortazavi MD³,
Mehdi Hadizadeh⁴, Farhad Shirani MD⁵, Ali Gholamrezaei MD⁶,
Hamed Basir Ghafouri MD⁷

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 ± 38.7 mg/dl, $P = 0.001$) and a significant increase in HDL (3.7 ± 2.8 mg/dl, $P < 0.001$) and hemoglobin (0.7 ± 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 ± 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 ± 5772 mg, $P = 0.001$) and the placebo (-2000 ± 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.

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

² Resident, Department of Internal Medicine, School of Medicine And Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

³ Assistant Professor, Kidney Diseases Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

⁴ Research Assistant, Kidney Diseases Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

⁵ Resident, Department of Emergency Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

⁶ Research Assistant, Poursina Hakim Research Institute, Isfahan, Iran.

⁷ 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