

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

دکتر مژگان مرتضوی¹، دکتر ساحل عسگری²، دکتر مریم قسامی³، دکتر شیوا صیرفیان¹،
دکتر شهرام طاهری¹، دکتر افسون امامی نائینی¹، دکتر افروز اسحاقیان³،
دکتر علی غلامرضایی³، دکتر لیلا فیاض²، شیرین کریمی⁴

خلاصه

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

روش‌ها: تاین کار آزمایی بالینی تصادفی کنترل شده با پلاسبو و دو سو کور بر روی 48 بیمار تحت دیالیز صفاقی در مرکز دیالیز صفاقی شهر اصفهان طی سال‌های 1387 تا 1388 انجام شد. بیماران به صورت تصادفی به دو گروه کارنیتین و دارونما تقسیم شدند و به مدت 9 ماه کارنیتین خوراکی (قرص 250 میلی‌گرم، 3 عدد روزانه) یا دارونما دریافت کردند. سطح آلومین سرم هر سه ماه و CRP و هموسیستئین در شروع و انتهای مطالعه اندازه‌گیری و بین دو گروه مقایسه شد.

یافته‌ها: سطح آلومین در گروه کارنیتین از $3/30 \pm 0/53$ به $3/7 \pm 0/53$ میلی‌گرم در دسی‌لیتر افزایش داشت که نسبت به گروه دارونما به طور معنی‌داری متفاوت بود ($P = 0/044$). CRP در گروه کارنیتین از $2/35 \pm 2/49$ به $3/37 \pm 4/80$ میلی‌گرم در لیتر افزایش داشت که معنی‌دار نبود ($P = 0/304$). در حالی که در گروه دارونما CRP از $1/37 \pm 1/28$ به $2/44 \pm 2/68$ میلی‌گرم در لیتر افزایش داشت ($P = 0/039$). در مقابل، هموسیستئین در گروه کارنیتین از $21/40 \pm 8/08$ به $25/70 \pm 6/85$ میکروگرم در لیتر به طور معنی‌داری افزایش داشت ($P = 0/019$)، در حالی که افزایش هموسیستئین در گروه دارونما از نظر آماری معنی‌دار نبود ($P = 0/159$). در گروه کارنیتین یک بیمار با سابقه‌ی هایپرتانسیون دچار تشدید فشار خون شد که با افزایش دوز داروهای ضد هایپرتانسیون بهبود یافت.

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

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

مقدمه

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

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

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

¹ استادیار، گروه بیماری‌های داخلی، مرکز تحقیقات بیماری‌های کلیوی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

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

³ پزشک عمومی، پژوهشگر، کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

⁴ پرستار، مرکز دیالیز صفاقی، مرکز تحقیقات بیماری‌های کلیوی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

Email: m_ghassami@yahoo.com

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر مریم قسامی

و در نهایت افزایش مرگ و میر همراه است. در نتیجه پیش‌گیری و درمان سوء‌تغذیه و همچنین پیش‌گیری از پیشرفت فرایندهای التهابی سیستمیک در بیماران تحت دیالیز مداوم می‌تواند تأثیر قابل توجهی بر مرگ و میر و ناخوشی بیماران داشته باشد (6-7، 10).

کارنیتین یا تری‌متیل‌آمینو‌بوتیریک اسید (3-methylamino-butyric acid)، ماده‌ای طبیعی و یا به عبارتی یک شبه‌ویتامین ضروری برای انسان است. کارنیتین در فرایندهای متابولیکی بسیاری دخیل است که از مهم‌ترین آن‌ها تنظیم کتوزنز، تطابق و کنترل انرژی میتوکندریایی و انتقال اسیدهای چرب آزاد با زنجیره‌ی بلند از سیتوپلاسم به داخل میتوکندری‌ها جهت بتا‌اکسیداسیون آن‌ها می‌باشد. بنابراین وجود مقادیر کافی کارنیتین در داخل سلول‌ها برای متابولیسم طبیعی اسیدهای چرب در بدن انسان ضروری است (11). کمبود کارنیتین در بیماران ESRD که به مدت طولانی دیالیز می‌شوند به‌طور بسیار شایعی اتفاق می‌افتد، به طوری که حدود نیمی از زنان و یک سوم مردان تحت دیالیز مداوم دچار کمبود کارنیتین (کارنیتین آزاد کمتر از 40 میکرومول در لیتر) می‌شوند. با افزایش سن سطح آن کاهش بیشتری پیدا می‌کند (12). برخی مطالعات اخیر نشان داده‌اند که تجویز ال-کارنیتین در بیماران ESRD تحت همودیالیز مداوم یا دیالیز صفاقی باعث افزایش سطح آلبومین و پروتئین تام‌سرم می‌شود. همچنین، کاهش سطح CRP و هموسیستئین، افزایش هماتوکریت و اصلاح بهتر آنمی، و اثرات مثبت بر پروفایل لیپید و عملکرد عضلانی به ویژه عملکرد قلب از سایر اثرات مثبت تجویز کارنیتین مکمل در بیماران تحت دیالیز مداوم بوده است. به‌طور کلی، مکمل کارنیتین باعث بهتر

قلبی-عروقی و فشارخون) و البته افزایش آگاهی و تشخیص به موقع این بیماری در جامعه باشد (1). گرچه دیالیز به‌طور قابل توجهی بقای بیماران مرحله‌ی انتهایی بیماری کلیوی (End stage renal disease یا ESRD) را افزایش داده است؛ همچنان بسیاری از بیماران ESRD در نتیجه‌ی عوارض متعدد همراه بیماری دچار ناتوانی می‌شوند (1).

سوء‌تغذیه عارضه‌ای شایع در بیماران دیالیزی است. حدود 40 درصد این بیماران از محدودیت دریافت پروتئین و کالری و 15 درصد آن‌ها از سوء‌تغذیه‌ی شدید رنج می‌برند (2). از طرفی، ارتباطی قوی بین فاکتورهای تغذیه‌ای و فاکتورهای التهابی سیستمیک و عوارض دیالیز وجود دارد (3-5). طی مطالعات انجام شده، کاهش آلبومین سرم با افزایش مرگ و میر همراه بوده است؛ به طوری که کاهش 1 میلی‌گرم در دسی‌لیتر آلبومین سرم با افزایش مرگ و میر در 47 درصد بیماران همودیالیزی و 38 درصد بیماران دیالیز صفاقی همراه بوده است (5). واکنش‌های التهابی در بیماران دیالیزی با آزاد شدن مدیاتورهای التهابی مانند اینترلوکین 1 (Interlukin-1 یا IL-1)، اینترلوکین b (Interlukin B یا IL-B) و عامل نکروزی تومور آلفا (Tumor necrosis factor-alpha یا TNF- α) باعث سنتز و آزاد شدن پروتئین واکنشی C (C-reactive protein یا CRP) و کاهش سطح آلبومین و پره‌آلبومین و افزایش هموسیستئین و اندوتلین نوع یک می‌شوند که همه‌ی این تغییرات از عوامل مهم پیشرفت آترواسکلروز در بیماران ESRD هستند (5-9). همچنین، مطالعات نشان داده‌اند که التهاب در بیماران دیالیزی با سوء‌تغذیه، سطح پایین آلبومین، آنمی، آترواسکلروز، بیماری‌های قلبی-عروقی

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

بیماران توسط جدول اعداد تصادفی ساخته شده توسط رایانه به دو گروه کارنیتین و دارونما تقسیم شدند. قرص‌های کارنیتین و دارونما توسط همکار طرح به صورت کدبندی شده و در بسته‌های مشابه به مجریان طرح تحویل داده شد و پزشک و بیمار از مصرف دارو یا دارونما بی‌اطلاع بودند. 3 عدد قرص ال-کارنیتین 250 میلی‌گرمی (ساخت شرکت پارس مینو، تهران) به صورت خوراکی در دوزهای منقسم به مدت 9 ماه تجویز شد. دارونمای ال-کارنیتین (ساخت همان شرکت) که از لحاظ شکل، رنگ، و اندازه به طور کامل مشابه دارو بود نیز به صورت 3 عدد قرص خوراکی در دوزهای منقسم و مشابه دارو تجویز شد.

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

برای مقایسه‌ی خصوصیات پایه و مشخصات دموگرافیک بین دو گروه از آزمون‌های آماری χ^2 و Student-t استفاده شد. جهت بررسی تغییرات آلبومین در هر گروه از آزمون Repeated measures و جهت

شدن سلامت عمومی و کیفیت زندگی در بیماران تحت دیالیز مداوم می‌شود و می‌تواند با اثر بر عوامل خطر بیماری‌های قلبی-عروقی باعث افزایش طول عمر مفید این بیماران و کاهش عوارض دیالیز مداوم شود (6-10، 13-16).

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

روش‌ها

مطالعه‌ی حاضر که یک کارآزمایی بالینی، تصادفی شده، کنترل شده با پلاسبو و دو سوکور بود از شهریور 1387 تا اردیبهشت 1388 به مدت 9 ماه در مرکز دیالیز صفاقی شهر اصفهان در بیمارستان الزهرا (س) انجام شد. تمامی بیماران دیالیز صفاقی بالای 21 سال که حداقل به مدت 1 ماه تحت دیالیز صفاقی بودند، KT/V بالای 0/9 داشتند، و در طی 8 ماه گذشته کارنیتین مصرف نکرده بودند وارد مطالعه شدند. در صورتی که بیمار طی 1 ماه اخیر به دلیل ابتلا به بیماری عفونی مصرف آنتی‌بیوتیک داشت وارد مطالعه نمی‌شد. نمونه‌گیری به روش غیرتصادفی بود و با در نظر گرفتن $\alpha = 0/05$ ، قدرت مطالعه‌ی 80 درصد، و حداقل مقدار افزایش آلبومین 0/3، حجم نمونه در هر گروه 20 نفر محاسبه شد. با توجه به احتمال ریزش، برای هر گروه 24 نفر در نظر گرفته شد. مطالعه مورد تأیید کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان قرار گرفت و پس

نفر در هر گروه مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. مشخصات دموگرافیک و خصوصیات بیماری در جدول 1 نشان داده شده است.

همان طور که مشاهده می شود بیماران دو گروه از نظر سن، توزیع جنسی و مدت زمان دیالیز مشابه بودند اما در خصوص بیماری زمینه ای، در گروه کارنیتین 12 مورد (50 درصد) و در گروه دارونما 20 مورد (83/3 درصد) مبتلا به فشار خون بودند که از نظر آماری متفاوت بود ($P = 0/015$).

تغییرات سطح آلبومین، هموسیستئین، و CRP در دو گروه در آغاز و پایان مطالعه در جدول 2 نشان داده شده است.

بررسی روند تغییرات هموسیستئین و CRP در هر گروه از آزمون Paired-t استفاده شد. آنالیز داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ی 16 (version 16, SPSS Inc., Chicago, IL) انجام شد و سطح آماری کمتر از 0/05 معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

در زمان انجام مطالعه، 28 نفر در گروه کارنیتین و 27 نفر در گروه دارونما وارد مطالعه شدند که از این تعداد 3 نفر در گروه کارنیتین تحت پیوند کلیه قرار گرفتند و متأسفانه یک بیمار نیز فوت شد. در گروه دارونما 2 بیمار تحت پیوند کلیه قرار گرفتند و یک بیمار نیز کاندید همودیالیز شد. در نهایت اطلاعات مربوط به 24

جدول 1. توزیع فراوانی متغیرهای سن، مدت دیالیز، بیماری های زمینه ای در دو گروه دارو و دارونما

متغیر	گروه دارو	گروه دارونما	مقدار P
سن (سال)	50/66 ± 17	57/91 ± 13	0/55
مدت دیالیز (سال)	23 ± 13	28 ± 18	0/128
دیابت (بلی)	9	9	1
فشارخون (بلی)	12	20	0/01
انفارکتوس میوکارد (بلی)	6	7	0/745
بیماری کبدی (بلی)	0	0	-
بدخیمی (بلی)	0	0	-

جدول 2. تغییرات شاخص های مورد بررسی در دو گروه دارو و دارونما در ماه های اول و نهم

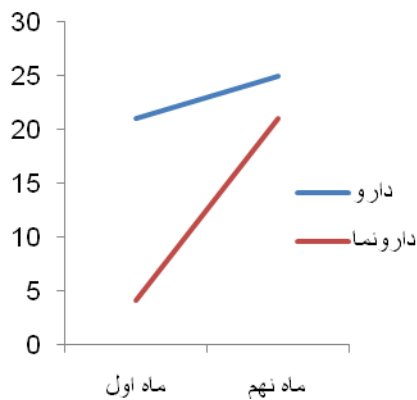
متغیر	گروه دارونما		گروه دارو		مقدار	
	ماه 1	ماه 9	ماه 1	ماه 9		
CRP (میلی گرم در هموسیستئین)	1/37 ± 1/3	2/65 ± 2/6	0/018	2/38 ± 2/4	3/30 ± 4/8	0/304
کلسترول (میلی گرم تری گلیسرید)	193 ± 46	180 ± 37	0/183	176 ± 41	168 ± 37	0/222
HDL-C* (میلی گرم)	37 ± 12	39 ± 8	0/09	34 ± 6	39 ± 7	0/04
LDL-C** (میلی گرم)	116 ± 34	101 ± 26	0/041	115 ± 32	100 ± 31	0/043
هموگلوبین (میلی گرم)	11/7 ± 2	11/4 ± 2	0/41	11/02 ± 2	11/08 ± 2	0/35

* High density lipoprotein cholesterol

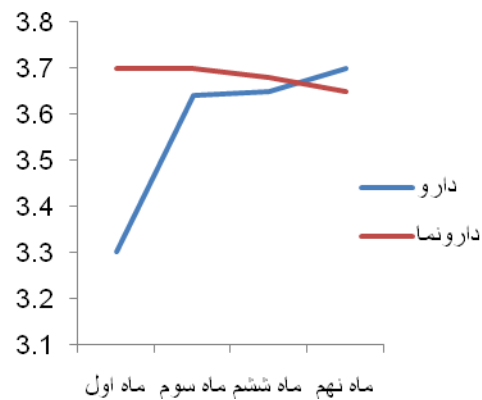
** Low density lipoprotein cholesterol

روند تغییرات آلبومین طی مدت مطالعه در نمودار 1 نشان داده شده است. همان طور که مشاهده می شود، سطح آلبومین در گروه کارنیتین از $3/30 \pm 0/51$ میلی گرم در دسی لیتر به $3/70 \pm 0/53$ میلی گرم در دسی لیتر و به طور متوسط $0/33 \pm 0/43$ میلی گرم در دسی لیتر افزایش داشت که نسبت به گروه دارونما ($0/07 \pm 0/37$ میلی گرم در دسی لیتر) به طور معنی داری بیشتر بود ($P = 0/044$). نمودار 2 تغییرات CRP را در دو گروه مورد مطالعه طی مدت 9 ماه نشان داده است. CRP در گروه کارنیتین از $2/35 \pm 2/49$ به

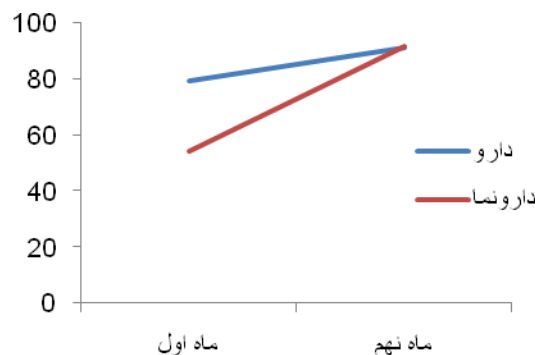
نشان داده شده است. همان طور که مشاهده می شود، سطح آلبومین در گروه کارنیتین از $3/30 \pm 0/51$ میلی گرم در دسی لیتر به $3/70 \pm 0/53$ میلی گرم در دسی لیتر و به طور متوسط $0/33 \pm 0/43$ میلی گرم در دسی لیتر افزایش داشت که نسبت به گروه دارونما ($0/07 \pm 0/37$ میلی گرم در دسی لیتر) به طور معنی داری بیشتر بود ($P = 0/044$). نمودار 2 تغییرات CRP را در دو گروه مورد مطالعه طی مدت 9 ماه نشان داده است. CRP در گروه کارنیتین از $2/35 \pm 2/49$ به



نمودار 2. فراوانی مثبت شدن CRP در دو گروه دارو و دارونما در ماه اول و نهم



نمودار 1. میانگین آلبومین در دو گروه دارو و دارونما در ماه های مختلف



نمودار 3. فراوانی مثبت شدن هموسیستئین در دو گروه دارو و دارونما در ماه اول و نهم

افزایش CRP و هموسیستئین را دارند (15، 12، 7). از طرفی سوء تغذیه هم عارضه‌ی شایعی در بین بیماران دیالیزی است که با فاکتورهای التهابی مرتبط است (7-8، 4-5). در مطالعات مختلف سطح آلبومین سرمی پایین و افزایش پروتئین‌های فاز حاد، عامل خطر بیماری‌های قلبی-عروقی و عامل افزایش مرگ و میر بوده است (15، 10، 6). طبق برخی گزارشات، کارنیتین ممکن است با افزایش سطح آلبومین، کاهش هموسیستئین و CRP و اصلاح لیپیدها باعث کاهش خطر بیماری‌های قلبی-عروقی شود (15، 10، 8، 6). در عین حال، مسأله‌ی تجویز کارنیتین برای تمام بیماران دیالیزی (همودیالیز و دیالیز صفاقی) هنوز مورد بحث است (16). همچنین، بیشتر مطالعات با فرم وریدی کارنیتین انجام شده است و اطلاعات در مورد اثربخشی فرم خوراکی آن در این خصوص کافی نبوده است. هدف از مطالعه‌ی حاضر بررسی اثربخشی فرم خوراکی ال-کارنیتین بر سطح آلبومین و فاکتورهای التهابی (هموسیستئین و CRP) در بیماران دیالیز صفاقی بود. طبق نتایج به دست آمده، کارنیتین به طور معنی‌داری در مقایسه‌ی با دارونما باعث افزایش آلبومین شد و این افزایش به طور عمده طی سه ماه اول اتفاق افتاد. نتایج مطالعه‌ی Vesela و همکاران که بر روی 12 بیمار ESRD تحت درمان با ال-کارنیتین وریدی (هفته‌ای سه بار با دوز 18 میلی‌گرم برای هر کیلوگرم، به مدت 6 ماه) انجام شد، نشان داد که سطح آلبومین به طور مشخص پس از تجویز ال-کارنیتین افزایش پیدا کرد و بعد از 9 ماه قطع دارو سطح آن دوباره به میزان اولیه برگشت (17). در مطالعه‌ی دیگر توسط Duranay و همکاران، 21 بیمار همودیالیزی به مدت 6 ماه و سه بار در هفته بعد از هر نوبت دیالیز انفوزیون کارنیتین با دوز

در گروه دارونما CRP مثبت در ابتدای مطالعه در یک نفر وجود داشت که در انتهای مطالعه منفی شد اما در 5 مورد جدید CRP مثبت شد ($P = 0/219$). تغییرات هموسیستئین در طول مطالعه در نمودار 3 نشان داده شده است.

هموسیستئین در گروه کارنیتین از $21/40 \pm 8/08$ میکروگرم در لیتر در ابتدای مطالعه به $25/70 \pm 6/85$ میکروگرم در لیتر در پایان مطالعه افزایش داشت ($P = 0/019$) در حالی که افزایش هموسیستئین در گروه دارونما از نظر آماری معنی‌دار نبود ($P = 0/159$). با این وجود، مقدار تغییر هموسیستئین بین دو گروه متفاوت نبود ($P = 0/967$). موارد مثبت هموسیستئین (بیش از 15 میکروگرم در لیتر طبق کیت اندازه‌گیری)، در گروه کارنیتین در ابتدای مطالعه 19 مورد بود که در انتهای مطالعه در یک نفر منفی و در 4 مورد جدید مثبت شد ($P = 0/375$) در حالی که در گروه دارونما موارد مثبت هموسیستئین در ابتدای مطالعه 13 نفر بود که در انتهای مطالعه در 3 نفر منفی و در 11 مورد جدید مثبت شد ($P = 0/057$).

در خصوص عوارض جانبی، در گروه کارنیتین یک بیمار با سابقه‌ی هایپرتانسیون و تحت درمان با داروهای آنتی‌هایپرتنسیو دچار افزایش فشار خون شد که با افزایش دوز داروهای ضد‌هایپرتانسیون بهبود یافت. هیچ یک از بیماران گروه کارنیتین سایر عوارض جانبی دارو را طی 9 ماه ذکر نکردند. در گروه دارونما یک بیمار از ماه چهارم به بعد تهوع را پس از مصرف دارونما عنوان می‌کرد که باعث قطع دارو نشد.

بحث

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

هفته و به مدت 12 ماه، باعث کاهش مشخص در سطح اندوتلین و هموسیستین در انتهای مطالعه شد (9). در مطالعه ی ما سطح هموسیستین در هر دو گروه کارنیتین و دارونما افزایش پیدا کرد که در گروه کارنیتین معنی دار بود اما موارد مثبت جدید در گروه کارنیتین 4 مورد و در گروه دارونما 11 مورد بود که با سطح معنی داری 0/057 به نظر می رسد مصرف ال-کارنیتین خوراکی مانع از افزایش موارد مثبت هموسیستین (افزایش قابل ارزش از نظر بالینی) شده است. با این وجود نمی توان در این خصوص نتیجه گیری قطعی داشت.

در نهایت، نتایج مطالعه ی ما مشابه سایر مطالعات نشان داد که مصرف ال-کارنیتین خوراکی با دوز روزانه ی 75 میلی گرم بدون ایجاد عوارض دارویی جدی می تواند باعث افزایش سطح آلبومین و پیش گیری در افزایش عوامل التهابی در بیماران دیالیز صفاقی شود. در عین حال، انجام مطالعات وسیع تر به خصوص در مورد بیماران دیالیز صفاقی با استفاده ی از دوزهای مختلف ال-کارنیتین خوراکی و پی گیری های طولانی تر به منظور بررسی اثر کارنیتین مکمل بر مرگ و میر و ناخوشی همچنان مورد نیاز است.

تشکر و قدردانی

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

20 میلی گرم برای هر کیلوگرم دریافت کردند و بعد از 6 ماه افزایش آلبومین و پروتئین تام به طور مشخص در این بیماران در مقایسه ی با گروه دارونما رخ داد. نتایج مطالعه ی ما نیز افزایش آلبومین را نشان داد. این افزایش در سه ماه اول تجویز ال-کارنیتین بارزتر بود (18).

CRP از جمله عوامل فاز حاد التهاب است که در بیماران دیالیزی مزمن افزایش پیدا می کند و در مطالعات مختلف افزایش آن با کاهش آلبومین سرم و خطر بیماری های قلبی-عروقی همراه بوده است (19). Duranay و همکاران پس از 6 ماه تجویز ال-کارنیتین علاوه بر افزایش سطح آلبومین CRP نیز به طور معنی داری کاهش داشت (18). طبق نتایج مطالعه ی حاضر، با توجه به افزایش معنی دار CRP در گروه دارونما و عدم تغییر معنی دار آن در گروه کارنیتین می توان این گونه نتیجه گرفت که کارنیتین اثر پیش گیری کننده در این خصوص دارد. در مورد هموسیستین، گرچه سطح هموسیستین پس از دریافت کارنیتین افزایش معنی دار داشت، تعداد موارد مثبت هموسیستین در گروه کارنیتین نسبت به گروه دارونما کمتر بود (4 در مقابل 11) و تفاوتی بین دو گروه در مقدار تغییر هموسیستین مشاهده نشد. طبق مطالعات سطح هموسیستین در بیماران دیالیزی به خصوص با گذشت زمان افزایش پیدا می کند و از طرفی افزایش هموسیستین هم از عوامل خطر مهم بیماری های قلبی-عروقی است (9، 13، 15). در مطالعه ی Signorelli و همکاران بر روی 64 بیمار همودیالیزی تجویز ال-کارنیتین وریدی به میزان 600 میلی گرم سه بار در

References

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

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

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

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

Mojgan Mortazavi MD¹, Sahel Asgari MD², Maryam Ghassami MD³, Shiva Seirafian MD¹, Shahram Taheri MD¹, Afsoon Emami Naini MD¹, Afrooz Eshaghian MD³, Ali Gholamrezai MD³, Leila Fayaz MD², Shirin Karimi⁴

Abstract

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

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

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

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

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

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

¹ Assistant Professor, Department of Nephrology, Isfahan Kidney Disease Center, 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 General Practitioner, Researcher, Student Research Committee, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

⁴ Nurse, Peritoneal Dialysis Center, Isfahan Kidney Disease Center, Isfahan University of Medical Science, Isfahan, Iran.

Corresponding Author: Maryam Ghassami MD, Email: m_ghassami@yahoo.com