پژوهنده (مجله پژوهشي دانشگاه علوم پزشكي شهيد بهشتي)
سال دوازدهم, شماره ۴, پي در پي ۵۸ ، صفحات ۲۵۹ تا ۲۷۲
مهر و آبان ۱۳۸۶

تاريخ دريافت مقاله ۸۵/۷/۱۷
تاريخ پذيرش مقاله ۸۶/۳/۱

# اثرات تجويز توأم مكمل ويتامين E و اسيد نيكوتينيك بر روي چربي ها و آپوپروتئين‌هاي خون بيماران همودياليزي هيپرتري گليسريدميك

دكتر هادي طبيبي [۱*]، دكتر فريدون سياسي [۲]، دكتر ميترا مهدوي مزده [۳]، دكتر محمود جلالي [۴]، دكتر محمدرضا اشراقيان [۵]

## چكيده

سابقه و هدف: *استرس اكسيداتيو و ناهنجاري هاي ليپيدي دو عامل اصلي بروز آترواسكلروز در بيماران همودياليزي هستند. داروهاي موجود جهت تصحيح ناهنجاري هاي ليپيدي، به صورت منفرد يا تجويز توأم قادر به تصحيح كليه ناهنجاري هاي ليپيدي موجود در بيماران همودياليزي نيستند. لذا مطالعه حاضر به منظور تعيين اثرات تجويز توأم ويتامين E با مقادير كم و قابل تحمل اسيد نيكوتينيك بر روي چربي ها و آپوپروتئين هاي سرم بيماران همودياليزي هيپرتري گليسريدميك صورت گرفت.*

مواد و روش ها: *دراين تحقيق كه به روش كارآزمايي باليني تصادفي دوسوكور انجام شد، ۳۹ بيمار همودياليزي كه غلظت تري گليسريد آن ها درحالت ناشتا بين ۲۳۰ تا ۵۰۰ ميلي گرم در دسي ليتر بود به طور تصادفي به يكي از سه گروه دريافت كننده توأم ويتامين E (۶۰۰mg/d) و اسيد نيكوتينيك ( ۵۰۰mg/d)، اسيد نيكوتينيك تنها ( ۵۰۰mg/d)، و دارونما اختصاص داده شدند.كليه بيماران مكمل هاي مربوطه را به مدت سيزده هفته دريافت كردند. در آغاز مطالعه و پايان هفته هاي ششم و سيزدهم بعد از ۱۲تا ۱۴ ساعت ناشتايي از بيماران خون گيري به عمل آمد. سپس غلظت چربي ها و آپوپروتئين هاي سرم بيماران تعيين و مورد قضاوت آماري قرار گرفتند.*

يافته ها: *در اين مطالعه، در گروه دريافت كننده توأم ويتامين E و اسيد نيكوتينيك، غلظت تري گليسريد سرم به ميزان معني داري در مقايسه با گروه دارونما كاهش يافت. در گروه هاي دريافت كننده اسيد نيكوتينيك تنها، و توأم ويتامينE و اسيد نيكوتينيك، غلظت HDL-C به طور معني داري در مقايسه با گروه دارونما افزايش و نسبت LDL-C به HDL-C كاهش يافت. ميزان تغييرات كلسترول تام، LDL-C ، apoAI ، apoB100 و Lp(a) سرم بين سه گروه مورد مطالعه تفاوت آماري معني داري را نشان ندادند.*

نتيجه گيري: *به نظر مي رسد تجويز توأم ويتامين E و اسيد نيكوتينيك مي تواند كليه ناهنجاري هاي ليپيدي به استثناي بالا بودن Lp(a) را در بيماران همودياليزي تصحيح نمايد.*

واژگان كليدي: *ويتامينE ، اسيدنيكوتينيك ، همودياليز ، چربي ها ، آپوپروتئين ها*

## مقدمه

نارسايي مزمن كليه بيماري غيرقابل برگشتي است كه درمان آن در مراحل انتهايي از طريق دياليز و يا پيوند كليه صورت مي گيرد. مهم ترين علت ميرايي بيماران مبتلا به نارسـايي مزمـن كليـه و از آن جمله بيماران همودياليزي،

۱ * . نويسنده مسؤول: استاديار، گروه تغذيه‌جامعه، دانشكده علوم تغذيه و صنايع غذايي، دانشگاه علوم پزشكي شهيد بهشتي. آدرس براي مكاتبه: شهرك قدس، خيـابان فرحـزادي، خيابان ارغـوان غربي، دانشكده علوم تغذيه وصنايع غـذايي، گروه تغذيه جامعه. تلفن: ۶-۲۳۵۷۴۸۴ داخلي ۲۲۹. دورنگار (بخش رياست دانشكده): ۲۳۶۰۶۶۰. پست الكترونيك: **hadtabibi@yahoo.com**

۲ . استاد، گروه تغذيه و بيوشيمي، دانشكده بهداشت، دانشگاه علوم پزشكي تهران

۳ . استاديار، دانشگاه علوم پزشكي تهران

٤ . دانشيار، گروه تغذيه و بيوشيمي، دانشكده بهداشت، دانشگاه علوم پزشكي تهران

۵ . دانشيار، گروه آمار و اپيدميولوژي، دانشكده بهداشت، دانشگاه علوم پزشكي تهران

بيماري هاي قلبي و عروقي مي باشد. به طوري كه حدود ۵۰ درصد ميرايي افراد هموديالیزي به دليل اين بيماري ها است و فراواني بيماري هاي قلبي و عروقي در اين بيماران ۳ تا ٤۵ برابر آن نسبت به كل جامعه مي باشد (۱و۲). استرس اكسيداتيو و ناهنجاري هاي ليپيدي شامل هيپرتري گليسريدمي، بالا بودن سطح IDL ، VLDL، small dense LDL ، ox-LDL وLp(a) و پايين بودن غلظت HDL-C و apoAI سرم، دو عامل اصلي ايجاد آترواسكلروز در اين بيماران مي باشند (٤-۲).

داروهاي موجود جهت تصحيح ناهنجاري هاي ليپيدي، به صورت منفرد يا تجويز توأم قادر به تصحيح كليه ناهنجاري هاي ليپيدي موجود در بيماران هموديالیزي نيستند. همچنين اين داروها داراي عوارض جانبي متعددي مي‌باشند كه با تجويز توأم آن ها اين عوارض جانبي مي‌توانند تشديد گردند. در ميان داروهاي موجود، اسيد نيكوتينيك در مقادير ۱۵۰۰ ميلي گرم در روز يا بيش تر، به تنهايي مي تواند تقريباً كليه ناهنجاري هاي ليپيدي مشاهده شده در اين بيماران را برطرف نمايد. اما اسيد نيكوتينيك با عوارض جانبي متعددي از قبيل گشاد شدن عروق پوستي، احساس گرگرفتگي و برافروختگي، بثورات پوستي، خارش، تهوع، استفراغ، اسهال، دردهاي شكمي، كاهش فشار خون، عدم تحمل نسبت به گلوكز، هيپراوريسمي و افزايش آنزيم هاي ترانس آميناز و آلكالين فسفاتاز خون و غيره همراه مي باشد (۵). همچنيـن با توجـه به اين كه در بيـماران هموديالیزي اختلالات گوارشي و خارش اورميك شايع مي باشد (۶و۷)، مصرف اسيدنيكوتينيك توسط بيماران هموديالیزي مي تواند باعث تشديد اين حالات گردد. لذا در اين بيماران آستانه‌ی تحمل اسيدنيكوتينيك پايين تر از افراد سالم مي باشد. همچنين مقدار مجاز مصرف اسيدنيكوتينيك در اين بيماران ۲۵ تا ۵۰ درصد افراد سالم مي باشد (۸). بنابراين داروي اسيد نيكوتينيك اگرچه در دوزهاي بالا بر روي كليه ناهنجاري هاي ليپيدي مي تواند اثرات مفيدي داشته باشد اما اين دارو چون در بيماران مبتلا به نارسايي مزمن كليه نمي تواند در دوزهاي بالا تجويز شود لذا اين دارو نيز همانند ساير داروهاي تنظيم كننده‌ی چربيهاي خون ، در بيماران مبتلا به نارسايي مزمن كليه كارآيي لازم را ندارد.

در طي ساليان گذشته، مطالعات متعددي براي يافتن داروهايي كه بتوانند ناهنجاري هاي ليپيدي مختلف را تنظيم نمايند و عوارض جانبي كمتري داشته باشند، صورت گرفته است. برخي از اين مطالعات نشان داده اند كه مكمل ويتامين E قادر به كاهش تري گليسريد، كلسترول‌تام، LDL-C ، نسبت LDL-C/HDL-C و افزايش HDL-C خون مي‌باشد(۱۴–۹). چون مكمل ويتامين E تا مقادير ۱۶۰۰ ميلي گرم در روز فاقد عوارض جانبي است (۱۵) و به عنوان يك آنتي اكسيدان مي تواند استرس اكسيداتيو موجود در بيماران هموديالیزي را خنثي نمايد، لذا در صورتي كه ثابت گردد تجويز توأم مكمل ويتامين E و مقادير كم و قابل تحمل اسيد نيكوتينيک مي تواند ناهنجاري هاي ليپيدي موجود در اين بيماران را اصلاح نمايد، اين امر نقش مهمي در پيشگيري از آترواسكلروز و ميرايي اين بيماران خواهد داشت. به همين دليل مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسي اثرات تجويز توأم مكمل ويتامين E بامقادير كم و قابل تحمل اسيدنيكوتينيك بر روي چربي ها و آپوپروتئين هاي خون بيماران هموديالیزي هيپرتري گليسريدميك مراجعه كننده به بيمارستان هاي لبافي‌نژاد، هفت تير، هاشمي‌نژاد، فياض بخش، سينا، مدائن، ۱۵خرداد، حضرت بقيه ا...(عج)، مهر، عيوض زاده و مركز ديالیز سوده در سال هاي ۱۳۸۱-۱۳۸۰ انجام گرفت.

## مواد و روش ها

اين مطالعه به روش كارآزمايي باليني تصادفي دوسوكور بر روي ۳۹ بيمار هموديالیزي (۱۸ زن و ۲۱ مرد) كه غلظت تري‌گليسريد سرم آن ها در حالت ناشتا بين ۲۳۰ تا ۵۰۰ ميلي گرم در دسي‌ليتـر بود، صورت گرفت. اين بيـماران سـابقـه ي

اختلالات غده تيروئيد، بيماري هاي كبدي، زخم معده شديد و ديابت نداشتند و در طي دو ماه پيش از آغاز مطالعه، داروهاي پايين آورنده ي چربي خون، گلوكوكورتيكوئيدها، استروژن، پروژسترون، مكمل ويتامينE و يا اسيد نيكوتينيك دريافت نكرده بودند. پيش از شروع مطالعه، از بيماران شركت كننده جهت انجام اين تحقيق رضايت نامه كتبي گرفته شد.

در اين مطالعه، بيماران برحسب غلظت تري‌گليسريد سرم و جنس طبقه بندي شدند وسپس به طور تصادفي بر مبناي طبقه بندي صورت گرفته به يكي از سه گروه مورد مطالعه زير اختصاص داده شدند:

الف- گروه توأم: دريافت كننده مكمل ويتامين E و اسيد نيكوتينيك

ب- گروه اسيد نيكوتينيك: دريافت كننده اسيد نيكوتينيك و دارونماي ويتامين E

ج- گروه دارونما: دريافت كننده دارونماهاي ويتامين E و اسيد نيكوتينيك

در اين پژوهش كه ۱۳ هفته به طول انجاميد افراد گروه توأم روزانه ۶۰۰ ميلي گرم مكمل ويتامين E (به صورت سه كپسول حاوي ۲۰۰ ميلي گرم α- توكوفرول استات) و ۵۰۰ ميلي گرم اسيد نيكوتينيك (به صورت دو كپسول حاوي ۲۵۰ ميلي‌گرم اسيد نيكوتينيك معمولي) دريافت كردند درحالي كه گروه اسيد نيكوتينيک تنها، روزانه۵۰۰ ميلي گرم اسيد نيكوتينيك (به صورت دو كپسول حاوي ۲۵۰ ميلي‌گرم اسيد نيكوتينيك معمولي) دريافت مي‌كردند .در اين مطالعه كپسول‌هاي ويتامين E و اسيد نيكوتينيك از نظر شكل ظاهري كاملاً مشابه با دارونماهاي خود بودند و از لاكتوز در كپسول هاي دارونماي ويتامين E و اسيد نيكوتينيك استفاده شد.

در آغاز مطالعه و پايان هفته ششم و سيزدهم، از هر بيمار ۵ ميلي‌ليتر خون بعد از ۱۲ تا ۱۴ ساعت ناشتايي گرفته شد. در هر مرحله، جداسازيHDL سرم با استفاده از كيت‌هاي شركت پارس آزمون و جداسازي LDL سرم با استفاده از كيت‌هاي Randox انجام گرفت. كلسترول موجود در HDL و LDL ، كلسترول تام و تري‌گليسريد سرم به روش آنزيماتيك و آلبومين سرم از طريق روش برم كرزول گرين (Bromcresol green) با استفاده از كيت‌هاي شركت پارس آزمون اندازه‌گيري گرديدند. اندازه‌گيري apoAI، apoB 100 وLp(a) سرم به روش ايميونوتوربيدومتري توسط اتوآنالايزر Cobas Mira صورت پذيرفت (۱۶). در اين مطالعه براي اندازه‌گيري غلظت آلفا-توكوفرول سرم، ۲۰۰ ميكروليتر سرم به مخلوط ۲۰۰ ميكروليتر متانول و ۲۰۰ ميكروليتر اتانول اضافه گرديد. سپس يك ميلي‌ليتر n- هگزان حاوي ۰/۱% BHT به اين مخلوط افزوده و سانتريفوژ انجام شد. سپس ۰/۵ ميلي‌ليتر از فاز رويي محلول با استفاده از گاز ازت تبخير و باقيمانده آن در ۰/۱ ميلي‌ليتر از فاز متحرك كه شامل n- هگزان و اتيل استات به نسبت ۸۵% و ۱۵% بود حل گرديد و ۲۰ ميكروليتر از اين محلول به دستگاه HPLC تزريق و با طول موج ۲۹۸ nm قرائت گرديد (۱۷و۱۸).

همچنين وزن هر بيمار، در آغاز و سپس در هفته های ششم و سيزدهم مطالعه بعد از انجام ديااليز اندازه‌گيري و پرسشنامه ياد آمد ۲۴ ساعته خوراك نيز تكميل گرديد. پي‌گيري بيماران در اين پژوهش، تقريباً هر دو هفته يك بار، از طريق ملاقات با بيماران به هنگام ديااليز صورت پذيرفت.

در پايان مطالعه نيز با شمارش كپسول‌هاي باقيمانده، ميزان رعايت بيماران از نظر مصرف كپسول‌ها مورد ارزشيابي قرار گرفت و بيماراني كه بيش از ۱۰ درصد از كپسول‌ها را مصرف نكرده بودند از مطالعه كنار گذاشته شدند. تجزيه و تحليل رژيم‌هاي غذايي بيماران از نظر كل انرژي، كربوهيدرات، پروتئين، فيبر، كل چربي، اسيدهاي چرب اشباع، اسيدهاي چرب حـاوي يك باند مضاعف يا Monounsaturated Fatty Acid (MUFA) و اسيـدهاي چـرب حاوي يك بانـد مضـاعف يا به عبارتي

Polyunsaturated Fatty Acid (PUFA)، كلسترول و ويتامين E دريافتي با استفاده از نرم افزار تغذيه‌اي Food Processor II انجام گرفت.

دراين مطالعه براي مقايسه فراسنج هاي تن سنجي و رژيم غذايي بين سه گروه مورد مطالعه از آزمون آناليز واريانس (ANOVA) وBonferroni استفاده گرديد. چون در اين مطالعه از نظر BMI و كل كالري دريافتي بين گروه‌هاي مورد بررسي تفاوت آماري معني‌دار وجود داشت و اين عوامل مي توانستند بر روي چربي ها و آپوپروتئين هاي سرم اثر مخدوش كننده داشته باشند، لذا براي از بين بردن اثر اين فاكتورهاي مخدوش كننده و مقايسه سه گروه از نظر ميزان تغييرات چربي ها و آپوپروتئين هاي سرم از آناليز كوواريانس (ANCOVA) و آزمون Adjusted Bonferroni استفاده شد (۱۹). براي مقايسه ی ميزان تغييرات ويتامين E وآلبومين سرم در بين سه گروه از آناليز واريانس استفاده گرديد (۱۹). در صورتي كه آزمون ANOVA معني‌دار بود و آزمون Levene كه تفاوت آماري بين واريانس گروه هاي مختلف را نشان مي دهد نيز معني‌دار بود، سپس براي مقايسه دو به دو گروه‌هاي مختلف با يكديگر از آزمون Tamhane استفاده به عمل آمد (۲۰). اما در صورتي كه آزمون Levene معني دار نبود، براي مقايسه ی دو به دو كليه گروه هاي مختلف با يكديگر از آزمون Bonferroni استفاده گرديد (۱۹). متغيرهايي كه توزيع آن ها غير نرمال بود براي مقايسه ميانگين آن ها بين گروه هاي مختلف از آزمون غيرپارامتريك كروسكال – واليس (Kruskal-Wallis) و براي مقايسه ميانگين آن ها در داخل هرگروه بين زمان هاي مختلف از آزمون غيرپارامتريك فريدمن ( Friedman ) استفاده گرديد (۲۱و۲۲).

## يافته ها

در اين پژوهش كه بر روي سه گروه سيزده نفره از بيماران هموديالیزي هيپرتري گليسريدميك صورت گرفت يک بيمار از گروه توأم، سه بيمار از گروه اسيد نيكوتينيك و يك بيمار از گروه دارونما به دليل عدم مصرف مرتب كپسول‌ها ، عدم تحمل كپسول ها و مصرف ديگر داروهاي پايين آورنده ي چربي‌هاي خون از مطالعه كنار گذاشته شدند.

از ۳۹ بيـمار مشاركت كننده در اين مطالعه، ۳۷ بيمار درهر هفته سه بار تحت عمل هموديالیز به مدت چهار ساعت قرار مي‌گرفتند و تنها دو بيمار در هر هفته دو بار ديالیز مي‌شدند.

ميانگين سني بيماران در گروه هاي توأم، اسيدنيكوتينيك و دارونما به ترتيب برابر با۱٤±۵۱ ، ۹± ٤۵ و ۱٦± ۵۳ بود و بين آن ها از اين نظـر تفـاوت آمـاري معـني‌داري وجـود نداشت. همچنين بين گروه هاي مورد مطالعه از نظر جنسيت و استعمال سيگار نيز تفاوت آماري معني‌داري مشاهده نگرديد.

ميانگين وزن و نيز ميانگين پروتئين، كربوهيدرات ، فيبر، كل چربي ، اسيدهاي چرب MUFA و PUFA ، كلسترول و ويتامين E دريافتي از طريق رژيم غذايي، در شروع مطالعه، هفته‌هاي ششم و سيزدهم بين سه گروه مورد مطالعه تفاوت آماري معني‌داري را نشان ندادند (جدول ۱). اما نمايه توده بدن يا Body Mass Index (BMI) در پايان هفته سيزدهم مطالعه در بيماران گروه توأم به طور معني‌داري كمتر از بيماران گروه دريافت كننده اسيد نيكوتينيک بود (P< ۰/۰۵) و همچنين ميانگين كل انرژي دريافتي در پايان هفته ششم مطالعه در بيماران گروه دارونما به طور معني‌داري كمتر از بيماران گروه دريافت كننده اسيدنيكوتينيک بود (P< ۰/۰۵ ) (جدول۱).

در اين مطالعه غلظت ويتامين E سرم در شش هفته اول و در كل دوره سيزده هفته اي مطالعه در گروه دريافت كننده توأم ويتامين E و اسيد نيكوتينيک به طور معني‌داري در مقايسه با گروه اسيدنيكوتينيك و گروه دارونما (P<۰/۰۱) افزايش يافت. درحالي كه، ميزان تغييرات ويتامين E در هفت هفـته دوم مطالعـه، تفاوت آمـاري معـني‌داري بين سه

گروه مورد بررسي نداشت (جدول ۲).

در شش هفته‌ي اول و هفت هفته‌ي دوم مطالعـه، میـزان تغییرات غلظت تري‌گلیسرید سرم تفاوت آماري معني‌داري بین سه گروه مورد بررسي نداشت. در کل دوره سیزده هفته‌اي مطالعه نیز غلظت تري‌گلیسرید سرم در گروه دریافت کننده اسید نیکوتینیک در مقایسه با گروه دارونما تفاوت آماري معني داري نداشت اما غلظت تري‌گلیسرید سرم در گروه دریافت کننده توأم ویتامین E و اسید نیکوتینیک در مقایسه با گروه دارونما در کل دوره سیزده هفته‌اي مطالعه به طور معني داري کاهش یافت (P<۰/۰۱) (جدول۲)، به طوري که در کل دوره مطالعه غلظت تري‌گلیسرید سرم در گروه توأم به طور متوسط ۷۲ میلي‌گرم در دسي‌لیتر (۲۲/۵%) کاهش یافت درحالي که، در گروه دارونما به طور متوسط ۸٤ میلي‌گرم در دسي‌لیتر (۳۱%) افزایش یافت (جدول۲).

بر اساس نتایج به دست آمده، میـزان تغییرات کلسـترول تام و LDL-C سـرم بیـن سه گروه مورد مطالعه ما در شش هفته اول، هفت هفته دوم و درکل دوره سیـزده هفـته‌اي مطالعـه تفاوت آمـاري معـني‌داري را نشـان نداد (جدول۲).

غلظت HDL-C سرم در گروه اسید نیکوتینیک و گروه دریافت کننده توأم ویتامین E و اسید نیکوتینیک در مقایسه با گروه دارونما در شش هفته اول و در کل دوره سیزده هفته‌اي مطالعه به میزان معني داري افزایش یافت (P<۰/۰۵) (جدول۲)، به نحوي که در کل دوره مطالعه غلظت HDL-C در گروه دریافت کننده اسیدنیکوتینیك به طور متوسط ٦ میلي‌گرم در دسي‌لیتر (۳۰%) و در گروه دریافت کننده توأم ویتامین E و اسید نیکوتینیک به طور متوسط ۷/۵میلي‌گرم در دسي‌لیتر (۳۸%) افزایش یافت. اما در گـروه دارونمـا در کل دوره مطالعـه غلظت HDL-C به طـور متوسـط فقط ۰/۳ میلي‌گرم در دسي‌لیتر افزایش پیدا کرد (جدول ۲).

جدول ۱- وزن ، BMI ، انرژي و ترکیبات رژیم غذایي بیماران همودیالیزي مورد مطالعه بر حسب زمانهاي پیگیري و به تفکیک گروه هاي درماني (گروه دارونما ۱۲ نفر ،گروه اسید نیکوتینیک ۱۰ نفر و گروه توأم ۱۲ نفر)

| شاخص ها | گروه ها | شروع مطالعه | هفته ششم | هفته دوازدهم |
|---|---|---|---|---|
| وزن (kg) | دارونما | ٦۷±۱۲ | ۶۶±۱۲ | ۶۶±۱۲ |
| | اسید نیکوتینیك | ۷۳±۱۶ | ۷۳±۱۷ | ۷۳±۱۷ |
| | توأم | ٦۲±۱۳ | ۶۲±۱۳ | ۶۱/۵±۱٤ |
| BMI ($kg/m^2$) | دارونما | ۲۵±۳ | ۲۵±۳ | ۲۵±۳ |
| | اسید نیکوتینیك | ۲۷±٤ | ۲۷±٤ | ۲۷±٤ |
| | توأم | ۲۴±۳ | ۲۴±۳ | ۲۳±۳ [a] |
| انرژي (kcal) | دارونما | ۱۱۰۳ ±۴۵۵ | ۹۸۰±٤۰۲ [a] | ۵۷۷±۱۱۷۱ |
| | اسید نیکوتینیك | ۱۵٤۰±۵۵۷ | ۱٤۹۳±۶۲۹ | ۱۳٤۵±۵۶۱ |
| | توأم | ۱۲۰۹±۳۰۱ | ۱۰۱۳±۳٦۳ | ۱۱۰۵±۳۸۵ |
| پروتئین (gr) | دارونما | ٤۰±۲۳ | ۳۸±۱۷ | ٤۰±۱۸ |
| | اسید نیکوتینیك | ۵۸±۲۵ | ۶۱±۳۷ | ۵۲±۲۷ |
| | توأم | ٤۲±۱۶ | ٤۱±۱۷ | ۳۶±۱٤ |
| کربوهیدرات (gr) | دارونما | ۱٦۸±٦۸ | ۱٦۱±۹۳ | ۱۹۱±۱۰۹ |
| | اسید نیکوتینیك | ۲٤۸±۱۱۷ | ۲۲۸±۹۰ | ۲۱۰±۱۰۶ |
| | توأم | ۱۹۳±٦۱ | ۱٦۱±٦۱ | ۱۷۲±۵۵ |
| فیبر (gr) | دارونما | ٦±۳ | ٦±۳ | ۱۱±۱۰ |
| | اسید نیکوتینیك | ۷±۵ | ۸±۵ | ۸±۵ |
| | توأم | ۷±٤ | ۸±۹ | ۶±۳ |
| کل چربي (gr) | دارونما | ۳۲±۱۹ | ۲۸±۱۰ | ۳۱±۱۲ |
| | اسید نیکوتینیك | ٤۰±۱۸ | ٤۱±۱۹ | ۳۹±۲۶ |
| | توأم | ۳۰±۹ | ۲۹±۱۳ | ۳٤±۱۹ |
| اسیدهاي چرب اشباع(gr) | دارونما | ۹±۷ | ۷±۳ | ۸±٤ |
| | اسید نیکوتینیك | ۹±۶ | ۱۱±۶ | ۱۰±۸ |
| | توأم | ۸±٤ | ۸±٦ | ۷±۵ |
| اسیدهاي چرب (gr)MUFA | دارونما | ۱۱±۷ | ۸±٤ | ۱۰±۳ |
| | اسید نیکوتینیك | ۱۱±۶ | ۱۲±۷ | ۱۰±۶ |
| | توأم | ۹±٤ | ۹±۵ | ۹±۵ |
| اسیدهاي چرب (gr)PUFA | دارونما | ٦±٤ | ۵±۲ | ۷±٦ |
| | اسید نیکوتینیك | ۷±۵ | ۸±۵ | ۷±۵ |
| | توأم | ۶±۵ | ۶±٤ | ۷±۵ |
| کلسترول (mg) | دارونما | ۱۸۲±۲۰۸ | ۱۵۲±۱٤۹ | ۱۸۸±۲۱۰ |
| | اسید نیکوتینیك | ۱۹۰±۲۳۷ | ۲۱۶±۲۱۳ | ۱۲۷±۱۳۸ |
| | توأم | ۱۳۳±۱٦۸ | ۱۲۳±۱۰۵ | ۱۱۳±۱۷۱ |
| ویتامین E (mg) | دارونما | ۳±٤ | ۳±۳ | ۵±۵ |
| | اسید نیکوتینیك | ۳±٤ | ٤±۳ | ٤±٤ |
| | توأم | ۴±۵ | ۴±۲ | ۴±۳ |

a - تفاوت آماري معني‌دار در مقایسه با گروه اسید نیکوتینیك: P<۰/۰۵

جدول۲- ميزان تغييرات ويتامينE و چربيهاي سرم در بيماران همودياليزي مورد مطالعه بر حسب زمانهاي پيگيري و به تفكيک گروه هاي درماني (گروه دارونما ۱۲ نفر ، گروه اسيد نيكوتينيک ۱۰ نفر و گروه توأم ۱۲ نفر)

| فراسنج ها | گروه | زمان مطالعه | | |
|---|---|---|---|---|
| | | شش هفته اول | هفت هفته دوم | كل دوره |
| ويتامينE (µg/ml) | دارونما | ۲ ±۰/٤ | ۵ ±۰/۰۸ | ٤ ±۰/۳ |
| | اسيد نيكوتينيك | ۶ ±۰/۳ | ٤ ±۰/۹ | ۵ ±۱/۳ |
| | توأم | ۱۰± ۹[a,b] | ۹ ± ۳ | ۷ ± ٦[a,b] |
| تري گليسريد (mg/dl) | دارونما | ۹۳±۲۸ | ۷٦±۵٦ | ۱۱۰± ۸٤ |
| | اسيد نيكوتينيك | ۸۳±۲۷ | ۱۰۷±۳۲ | ۱۲٤ ±۵ |
| | توأم | ۹۳±٤۳ | ۸۳±۲۹ | ۹۱ ±۷۲[b] |
| كلسترول تام(mg/dl) | دارونما | ۲۹ ±۹ | ۳٦ ±۵ | ۲۵ ±۱۵ |
| | اسيد نيكوتينيك | ۳۹ ±۵ | ۳۵ ±۰/۷ | ۳۹ ±٦ |
| | توأم | ۳۸ ±۱۲ | ۳٦ ±۸ | ۳۲ ±٤ |
| LDL-C (mg/dl) | دارونما | ۲۵ ±۱۷ | ۳۱±۳ | ۲۱±۲۰ |
| | اسيد نيكوتينيك | ۳۷±٦ | ۳۰ ±۵ | ۲۷ ±۱ |
| | توأم | ۳۵ ±۱۵ | ۳٦ ±۱ | ٤۰ ±۱٤ |
| HDL-C (mg/dl) | دارونما | ۳ ±۰/٦ | ٤±۰/۳ | ۳ ±۰/۳ |
| | اسيد نيكوتينيك | ۵ ±۴/۵[c] | ٦ ±۱ | ۷ ±٦[c] |
| | توأم | ۷ ±۵[c] | ۷ ±۰/٤ | ۷/۵ ±۶[c] |
| LDL-C /HDL-C | دارونما | ۱ ±۰/۵ | ۱/۵ ±۰/٤ | ۱/۳ ±۰/۹ |
| | اسيد نيكوتينيك | ۲ ±۱/۲ | ۰/۹ ±۰/۱ | ۱/٦±۱/٤[b] |
| | توأم | ۱/٤ ±۰/۸ | ۱ ±۰/۰٤ | ۱/۴±۰/۷[c] |

a - تفاوت آماري معني‌دار در مقايسه با گروه اسيد نيكوتينيك: P<۰/۰۱

b - تفاوت آماري معني‌دار در مقايسه با گروه دارونما : P<۰/۰۱

c - تفاوت آماري معني‌دار در مقايسه با گروه دارونما : P<۰/۰۵

نسبتLDL-C/HDL-C سرم در كل دوره سيزده هفته‌اي مطالعه در گروه دريافت كننده اسيدنيكوتينيك (P<۰/۰۱) و گروه دريافت كننده توأم ويتامين E و اسيد نيكوتينيک (P< ۰/۰۵) به طور معني‌داري در مقايسه با گروه دارونما كاهش يافت (جدول۲).

ميزان تغييرات apoAI ، apoB100 ، Lp(a) و آلبومين سرم بين سه گروه مورد مطالعه در شش هفته اول، هفت هفته دوم و در كل دوره سيزده هفته‌اي مطالعه تفاوت آماري معني‌داري را نشان نداد (جدول ۳).

جدول۳- ميزان تغييرات غلظت آپوپروتئين ها ، Lp(a) وآلبومين سرم در بيماران همودياليزي مورد مطالعه بر حسب زمانهاي پيگيري و به تفكيک گروه هاي درماني (گروه دارونما ۱۲ نفر ، گروه اسيد نيكوتينيک ۱۰ نفر و گروه توأم ۱۲ نفر)

| فراسنج | گروه | زمان مطالعه | | |
|---|---|---|---|---|
| | | شش هفته اول | هفت هفته دوم | كل دوره |
| apoAI (mg/dl) | دارونما | ۱۸±۰/۱۷ | ۲۱±۹ | ۲۹±۹ |
| | اسيد نيكوتينيك | ۳۹±۱۹ | ۲۲±۸ | ۳۳±۱۱ |
| | توأم | ٤۰±۲۷ | ۱۵±۳ | ٤۰±۲٤ |
| apoB100 (mg/dl) | دارونما | ۱٤±۲ | ۱۵±۱ | ۱۳±۳ |
| | اسيد نيكوتينيك | ۳۷±۱۰ | ۲۵±۲ | ۲٦±۸ |
| | توأم | ۲٤±۱۱ | ۲٤±۱۰ | ۱٦±۲ |
| Lp(a) (mg/dl) | دارونما | ۱۲±۷ | ۹ | ۱۲±۷ |
| | اسيد نيكوتينيك | ۱۸±۷ | ۲۹±۱۳ | ۱۹±٦ |
| | توأم | ۱۰±۲ | ۹±۳ | ۱۳±۱ |
| آلبومين (g/dl) | دارونما | ۰/۴±۰/۰۳ | ۰/۴±۰/۰۹ | ۰/۳±۰/۰۶ |
| | اسيد نيكوتينيك | ۰/۵±۰/۰۴ | ۰/۶±۰/۰۹ | ۰/۶±۰/۰۵ |
| | توأم | ۰/۵±۰/۱۷ | ۰/۴±۰/۱۲ | ۰/۵±۰/۰۵ |

## بحث

غلظت ويتامين E سرم در گروه دريافت كننده توأم ويتامين E و اسيد نيكوتينيک در طول مطالعه افزايش يافت و اين افزايش در شش هفته اول نسبت به گروه دريافت كننده اسيد نيكوتينيك و گروه دارونما معني دار بود. اما غلظت ويتامين E سرم از هفته ششم مطالعه به بعد، در گروه دريافت كننده توأم ويتامين E و اسيد نيكوتينيک تا حدودي كاهش يافت. اين كاهش غلظت ويتامين E سرم در گروه توأم مي‌تواند در نتيجه كاهش كل چربي هاي خون (تري‌گليسريد و كلسترول تام سرم) باشد، زيرا غلظت ويتامين E خون از يك سو وابسته به ميزان ويتامين E دريافتي و از سوي ديگر وابسته به ميزان كل چربي‌هاي موجود در خون مي‌باشد، چرا كه حمل ويتامين E در خون از طريق ليپوپروتئين ها صورت مي گيرد (۲۳). بالا رفتن غلظت ويتامين E سرم در بيماران گروه دريافت كننده توأم ويتامين E و اسيد نيكوتينيک (در شش هفته اول) مي‌تواند نقش مهمي را در خنثي‌كردن استرس اكسيداتيو در اين

بيماران و پيشگيري از بيماري هاي قلبي و عروقي در آن ها داشته باشد.

در بيماران مبتلا به نارسايي مزمن كليه، از جمله بيماران همودياليزي، بالا رفتن سطح تري‌گليسريد خون يكي از شايع‌ترين ناهنجاري هاى ليپيدي مي‌باشد كه مي‌تواند در ۲۰ تا ۷۰ درصد اين بيماران رخ دهد (۳و۷). بالا رفتن سطح تري‌گليسريد خون در بيماران همودياليزي به دليل افزايش سطح ليپوپروتئين‌هايVLDL وIDL مي‌باشد كه در اثر كاهش فعاليت آنزيم‌هاي ليپوپروتئين ليپاز و ليپازكبدي به وجود مي‌آيد (۳). بالا بودن سطح تري‌گليسريد خون يكي از عوامل خطر در مورد بيماري هاي قلبي و عروقي مي‌باشد زيرا با بالا رفتن سطح تري‌گليسريدخون نوع ليپوپروتئين‌هاي LDL وHDL موجود در خون نيز تغيير پيدا مي‌كند (۲۴). در اين‌حالت، از يك سو ليپوپروتئين‌هاي LDL موجود در خون بيش تر از نوع small , dense LDL مي‌شوند- كه افزايش اين نوع LDL در خون خطر آنفاركتوس ميوكارد را تا سه برابر افزايش مي‌دهد- و از سوي ديگر، HDL موجود در خون نيز بيش تر از نوع $HDL_3$ مي‌شود كه اين نوع HDL به سرعت كاتابوليزه مي‌گردد و در نتيجه همان طور كه سطح تري‌گليسريد خون بالا مي‌رود سطحHDL-C پائين مي‌آيد و از اين جهت نيز خطر بيماري هاي قلبي و عروقي را افزايش مي‌دهد (۲۴).

در مطالعه حاضر داروي اسيدنيكوتينيك، در مقادير ۵۰۰ ميلي گرم در روز، باعث كاهش معني دار غلظت تري‌گليسريد سرم نسبت به گروه دريافت كننده دارونما نگرديد. ولي از افزايش معني دار غلظت تري‌گليسريد سرم در طول دوره مطالعه جلوگيري به عمل آورد. در حالي كه غلظت تري‌گليسريد سرم در گروه دريافت كننده دارونما به طور معني داري افزايش يافت. مطالعات انجام شده در زمينه اثر اسيدنيكوتينيك بر روي تري‌گليسريد خون نشان داده‌اند كه اسيدنيكوتينيك در مقادير ۱۰۰۰ و به ويژه ۱۵۰۰ ميلي‌گرم در روز (يا بيش تر) از طريق كاهش دادن ليپوليز در بافت چربي و كاهش سنتز VLDL در كبد، باعث كاهش سطح تري‌گليسريد خون مي‌شود (۵و۴۵-۳۸). در حالي كه اسيدنيكوتينيك در مقادير كمتر داراي چنين اثري نمي‌باشد (۳۹و۴۳و۴۶). بنابراين، يافته‌هاي اين مطالعه درمورد اثرات اسيدنيكوتينيك در مقادير ۵۰۰ ميلي‌گرم در روز بر روي سطح تري‌گليسريد سرم مطابق با نتايج مطالعات گذشته مي‌باشد.

دريافت توأم ويتامين E و اسيد نيكوتينيک باعث كاهش قابل ملاحظه تري‌گليسريد سرم به طور متوسط به ميزان ۷۲ ميلي‌گرم در دسي ليتر (۲۲/۵درصد) در كل دوره مطالعه در بيماران همودياليزي هيپرتري گليسريدميك گرديد. با توجه به عدم تأثير اسيد نيكوتينيک تنها بر روي غلظت تري گليسريد خون، كاهش تري‌گليسريد سرم در بيماران دريافت كننده توأم ويتامين E و اسيد نيكوتينيک به دليل اثر ويتامين E بر روي تري‌گليسريد سرم مي باشد و اين اثر ويتامين E مي‌تواند احتمالاً به دليل خنثي شدن استرس اكسيداتيو موجود در اين بيماران توسط ويتامين E باشد چرا كه استرس اكسيداتيو از يك سو با تأثير بر روي آنزيم‌هاى ليپوپروتئين ليپاز و ليپاز كبدي باعث كاهش فعاليت اين آنزيم‌ها می گردد (۲۵) و از سوي ديگر، با تأثير بر روي ليپوپروتئين‌هاي VLDL و IDL و اكسيداسيون آن ها، باعث مي‌شود كه اين ليپوپروتئين‌ها سوبستراي مناسبي براي آنزيم‌هاي نامبرده نباشند (۳).

يافته‌هاي مطالعه حاضر در مورد نقش ويتامين E در كاهش تري‌گليسريد خون مشابه با نتايج برخي از مطالعات پيشين(۱۴-۱۱) و مغاير با بعضي از تحقيقات ديگر است كه نتوانسته‌اند اين اثر را نشان دهند (۱۰و۳۷-۲۶). به نظر مي‌رسد براي مشاهده واضح اثركاهش دهنده ويتامين E (به تنهايي يا همراه با اسيد نيكوتينيک) بر روي تري‌گليسريد خون، اولاً مطالعه بايد بر روي افراد هيپرتري گليسريدميك صورت گيرد و ثانياً ويتامين E تكميلي بايستي در مقادير مناسب و به مدت كافي (حداقل سه ماه) تجويز شود.

تحقيقاتي كه نتوانسته‌اند اثر كاهش دهنده ويتامين E را بر روي تري‌گليسريد خون نشان‌دهند غالباً يكي از دو نكته فوق را رعايت نكرده‌اند (۱۰ و۲۶ و۲۷ و۳۶ و۳۷). علاوه بر اين، بسياري از اين تحقيقات فاقد گروه دريافت كننده دارونما بوده‌اند (۳۳-۲۶و۳۵).

در اين مطالعه غلظت كلسترول تام و LDL-C سرم در گروه اسيد نيكوتينيک تنها و در گروه دريافت كننده توأم اسيد نيكوتينيک و ويتامين E به طور معني داري در مقايسه با گروه دارونما تغيير پيدا نكرد. اين مسأله به دليل آن است كه در بيماران همودياليزي غلظت كلسترول تام و LDL-C سرم عمدتاً در محدوده طبيعي قرار دارند (۳) و در اين مطالعه نيز ميانگين كلسترول تام و LDL-C سرم در كليه گروه‌ها در محدوده طبيعي قرار داشت و بنابراين نمي‌توان انتظار داشت اسيدنيكوتينيك به تنهايي يا به صورت توأم با ويتامين E بتواند كاهش قابل ملاحظه‌اي در كلسترول تام و LDL-C سرم بيماراني كه نرموكلسترولميك هستند به وجود آورد.

در بيماران همودياليزي اگرچه غلظت LDL-C سرم در محدوده طبيعي قرار دارد اما نوع ليپوپروتئين‌هايLDL موجود در خون آن ها بيش تر از نوع ox-LDL و small , dense LDL مي باشد. لذا تجويز مكمل ويتامين E همراه با اسيد نيكوتينيک همان طور كه قبلاً توضيح داده شد از طريق خنثي كردن استرس اكسيداتيو و كاهش دادن تري گليسريد خون مي‌توانند نقش مهمي در كاهش تشكيل Ox-LDL و small , dense LDL و در نتيجه آترواسكلروز داشته باشند.

در بيماران همودياليزي معمولاً غلظت HDL-C سرم پايين مي‌باشد (۳). در آغاز اين پژوهش نيز ميانگين غلظت HDL-C سرم بيماران در سه گروه مورد بررسي بين ۲۳-۲۰ ميلي‌گرم در دسي ليتر بود. پايين بودن غلظت HDL-C سرم در اين بيماران به دليل آن است كه ميزان تري‌گليسريد موجود در $HDL_2$ اين بيماران افزايش‌مي‌يابد. اين نوع $HDL_2$ سوبستراي بهتري براي آنزيم ليپاز كبدي بوده و به راحتي به $HDL_3$ تبديل مي‌شود كه سرعت كاتابوليسم آن نسبت به $HDL_2$ بيش تر مي‌باشد (۲۵و۴۸). كاهش فعاليت آنزيمLCAT نيز علت ديگر كاهش غلظت HDL-C سرم در اين بيماران مي‌باشد (۲۴و۴۹و۵۰).

در اين مطالعه، غلظت HDL-C سرم در بيماران دريافت كننده اسيدنيكوتينيك، در طول دوره سيزده هفته‌اي مطالعه به طور متوسط به ميزان ٦ ميلي‌گرم در دسي‌ليتر (۳۰درصد) افزايش يافت و اين افزايش كه نسبت به گروه دارونما معني‌دار بود به طور عمده در شش هفته اول مطالعه صورت گرفت (جدول۲). مطالعات انجام شده در زمينه اثرات اسيدنيكوتينيك بر روي HDL-C سرم نشان داده‌اند كه اسيدنيكوتينيك در مقادير۵۰۰ ميلي‌گرم در روز (يا بيش تر) باعث افزايش HDL-C سرم مي‌گردد و مؤثرترين دارو جهت بالا بردن HDL-C سرم مي‌باشد (۵و۳۹و۴۶-۴۲ و۵۱). بنابراين، يافته‌هاي مطالعه حاضر در مورد اثر اسيدنيكوتينيك بر روي HDL-C سرم مطابق با مطالعات پيشين مي‌باشد.

افزايش غلظت HDL-C سرم توسط اسيدنيكوتينيك به اين دليل است كه اسيدنيكوتينيك فعاليت گروهي از رسپتورهايHDL، كه اصطلاحاً رسپتورهاي كاتابوليسم HDL (HDLcatabolism receptors) ناميده مي‌شوند، را كاهش مي‌دهد. اين رسپتورها كه بر روي سلول هاي كبدي قرار دارند، ليپوپروتئين‌هاي HDL را به خود باند مي‌نمايند و آن ها را ازجريان خون وارد سلول هاي كبدي مي‌كنند تا در آنجا تجزيه شوند (۵۲). اسيدنيكوتينيك با كاهش دادن فعاليت اين رسپتورها ميزان كاتابوليسم HDL را كاهش مي‌دهد و باعث بالا رفتن سطح HDL-C در خون مي‌گردد (۵۲). اسيدنيكوتينيك بر روي فعاليت گروه ديگري از رسپتورهاي HDL كه scavenger receptors class B type I يا SR-BI ناميده مي‌شوند و بر روي سلول هاي كبدي و بافت هاي توليد كننده استروئيدها قرار دارند، هيچ تأثيري ندارد

(۵۱و۵۲) هنگامي كه ليپوپروتئين‌هاي HDL به رسپتورهاي SR-BI متصل مي‌شوند استرهاي كلسترول خود را از طريق اين رسپتورها به داخل سلول ها تخليه مي‌نمايند و سپس از اين رسپتورها جدا مي‌شوند و وارد جريان خون مي‌گردند تا مجدداً عمل انتقال معكوس كلسترول (reverse cholestrol transport) را انجـام دهنـد (۵۱و۵۲). بنابراين، اسيدنيكوتينيك از طريق كاهش كاتابوليسم ليپـوپروتئيـن‌هاي HDL باعث افزايش غلظت HDL-C سرم مي‌گردد، بدون اين كه اختلالي در عمل انتقال معكوس كلسترول توسط ليپوپروتئين‌هاي HDL ايجاد نمايد (۵۱و۵۲).

درگروه دريافت كننده توأم ويتامين E و اسيد نيكوتينيک نيز غلظت HDL-C سرم در طول دوره سيزده هفته‌اي مطالعه، به طور متوسط ۷/۵ ميلي‌گرم در دسي‌ليتر (۳۸ درصد) افزايش يافت و اين افزايش عمدتاً ناشي از اثر اسيد نيكوتينيک مي باشد كه البته تا حدودي توسط ويتامين E تشديد شده است.

در اين تحقيق دريافت توأم ويتامين E و اسيد نيكوتينيک و همچنين دريافت اسيدنيكوتينيك تنها، سبب كاهش معني دار نسبت LDL-C/HDL-C سرم در مقايسه با گروه دارونما گرديد. اين كاهش به طور عمده در شش هفته اول مطالعه صورت گرفت و ناشي از افزايش غلظت HDL-C سرم توسط اسيدنيكوتينيك مي‌باشد.

غلظت apo AI سرم در كل دوره مطالعه و به ويژه در شش هفته اول مطالعه هم زمان با بالارفتن غلظت HDL-C سرم در گروه دريافت كننده توأم ويتامين E و اسيد نيكوتينيک و همچنين در گروه دريافت كننده اسيدنيكوتينيك تنها به ترتيب به ميزان ۲۷ و ۱۹ ميلي گرم در دسي ليتر افزايش يافت اما اين افزايش ها در مقايسه با گروه دارونما معني دار نبودند. افزايش در غلظت apo AI سرم در گروه دريافت كننده توأم ويتامين E و اسيد نيكوتينيک و همچنين در گروه دريافت كننده اسيدنيكوتينيك تنها، اساساً به اين دليل است كه اسيدنيكوتينيك باعث كاهش فعاليت رسپتورهاي كاتابوليسم HDL مي شود. اين رسپتورها از طريق انتـقال ليپوپروتئين‌هاي HDL خون به داخل سلول هاي كبدي باعث كاتابوليسم اين ليپوپروتئين‌ها از جمله كاتابوليسم apoAI موجود در آن ها مي‌شـوند. بنابرايـن، مصرف اسيدنيكوتينيك از طريق كاهش كاتابوليسم apoAI باعث بالا رفتن غلظت آن در سرم مي‌گردد (۵۲).

در اين مطالعه ميانگين apoB100 سرم در كليه گروه‌ها در محدوده طبيعي يعني كمتر از ۱۵۵ ميلي‌گرم در دسي ليتر قرار داشت. بنابراين، نمي‌توان انتظار داشت دريافت اسيدنيكوتينيك تنها يا دريافت توأم ويتامين E و اسيد نيكوتينيک بتواند كاهش قابل ملاحظه‌اي در غلظت apoB100 سرم بيماراني كه سطح apoB100 سرم آن ها در محدوده طبيعي قراردارد به وجود آورد.

بالا بودن غلظت Lp(a) خون، به ويژه در سطوح بيش از ۳۰ ميلي‌گرم در دسي ليتر، يكي از عوامل خطر مهم براي بيماري عروق كرونر در نظر گرفته مي‌شود (۵۳و۵۴). در مطالعه حاضر نيز ميانگين غلظت Lp(a) سرم در بيماران همودياليزي گروه‌هاي مورد مطالعه در آغاز تحقيق بين ۴۸ تا ۵۵ ميلي‌گرم در دسي ليتر بود. افزايش‌غلظت Lp(a) سرم در بيماران همودياليزي از يك سو مي‌تواند به دليل افزايش سنتز كبدي Lp(a) -كه متعاقب از دست رفتن اسيدهاي آمينه در اثر عمل دياليز صورت مي‌گيرد- باشد كه در اين زمينه مطالعات مختلف نشان داده‌اند افزايش دفع پروتئين از بدن، به دلايل ناشناخته، باعث افزايش سنتز كبدي Lp(a) مي‌گردد و همچنين غلظت Lp(a) سرم در بيماران همودياليزي به طور معكوس با غلظت آلبومين سرم همبستگي نشان مي‌دهد (۳و۴۹و۵۵و۵۶). از سوي ديگر، افزايش سنتز كبدي Lp(a) ( به عنوان يك پروتئين فاز حاد) مي‌تواند در بيماران همودياليزي به دليل افزايش توليد سيتوكين‌ها از جمله اينترلوكين-۶ (IL-6) باشد

(۳و۴۹و۵۶). افـزايش توليـد سيتـوكين‌ها در بيماران همودياليزي به دليل وجود يك حالت التهابي مزمن مي‌باشد (۵۷) و اين التهاب مزمن در بيماران همودياليزي به دلايل گوناگون از جمله حالت اورميك، جنس صافي به كار رفته جهت عمل همودياليز و همچنين‌كيفيت محلول ديااليز از نظر آلودگي ميكروبي، به وجود مي‌آيد (۵۷).

غلظت Lp(a) سرم بيماران همودياليزي دريافت كننده اسيدنيكوتينيك تنها و بيماران همودياليزي دريافت كننده توأم ويتامين E و اسيد نيكوتينيک در طول دوره سيزده هفته اي مطالعه تغيير معني داري نسبت به گروه دارونما پيدا نكرد (جدول۳). مطالعات صورت گرفته در زمينه اثرات اسيدنيكوتينيك بر روي Lp(a) سرم نشان داده‌اند كه اسيدنيكوتينيك در مقادير روزانه ۱۰۰۰ (و به ويژه ۱۵۰۰ ميلي‌گرم به بالا)، قادر به كاهش(Lp(a سرم مي‌باشد (۳۹و٤٤-٤١). مطالعات صورت گرفته با اسيدنيكوتينيك در مقادير كم تر از ۱۰۰۰ ميلي‌گرم در روز نتايج متضادي را گزارش كرده‌اند. Shoji و همـكارانش با تجـويز اسيدنيكوتينيك به صورت آنالوگ نايسريترول (Niceritrol) مقادير ۷۵۰ ميلي‌گرم در روز و Lepre و همكارانش با تجويز اسيدنيكوتينيك به صورت نياسين آهسته رهش Tri-B3 در مقادير ۵۰۰ ميلي‌گرم در روز نشان دادند كه اسيدنيكوتينيك در مقادير كم تر از ۱۰۰۰ ميلي‌گرم در روز نيز قادر به كاهش Lp(a) سرم مي‌باشد (۴۳و٤٦)، اما اين دو مطالعه فاقد گروه دارونما بودند. ازسوي ديگرGoldberg و همكارانش با تجويز اسيدنيكوتينيك به صورت نياسين آهسته رهشي به نام نياسپان (Niaspan) در مقادير ۵۰۰ ميلي‌گرم در روز نشان دادند كه اسيدنيكوتينيك در مقايسه با گروه دارونما قادر به كاهش Lp(a) سرم نمي‌باشد (۳۹).

همان طور كه قبلاً توضيح داده شد در مطالعاتي كه بر روي Lp(a) سرم صـورت مي‌گيـرند، غلظـت ايـن ليپـوپروتئيـن مي‌تواند تحت تأثيـر تغييرات غلظت آلبومين سرم قرار گيرد. اما در مطالعه حاضر با توجه به اين كه ميانگين تغييرات غلظت آلبومين سرم در بيماران همودياليزي گروه‌هاي مختلف در طول مطالعه تفاوت معني‌داري نسبت به گروه دارونما نداشت (جدول۳)، بنـابـرايـن غلظت آلبـومين سـرم نمي‌تـوانـد اثر مخدوش كننده‌اي در ارتباط با اثرات مكمل‌هاي مختلف برروي غلظت Lp(a) سرم داشته باشد.

اين مطالعـه به طـور كلي نشـان داد كه تجـويز اسيدنيكوتينيك، در مقادير كم و قابل تحمل ۵۰۰ ميلي‌گرم در روز در بيماران همودياليزي هيپرتري گليسريدميك، تنها مي تواند غلظت HDL-C سرم را افزايش و نسبت LDL-C/HDL-C سرم را كاهش دهد. درحالي كه تجويز توأم ويتامين E و اسيدنيكوتينيك سبب افزايش غلظت HDL-C سرم و كاهش غلظت تري گليسريد و نسبت LDL-C/HDL-C سرم مي شود. علاوه بر اين، تجويز توأم ويتامين E و اسيدنيكوتينيك مي تواند از طريق خاصيت آنتي‌اكسيداني ويتامين E ، استرس اكسيداتيو موجود در اين بيماران را خنثي نمايد. بنابراين به نظر مي رسد تجويز توأم ويتامين E و اسيدنيكوتينيك بتواند استرس اكسيداتيو و كليه ناهنجاري هاي ليپيدي به استثناي بالا بودن Lp(a) را در بيماران همودياليزي تصحيح نمايد.

## تشكر و قدرداني

از پزشكان و پرستاران بخش همودياليـز بيمارستان هاي لبافي‌نژاد، هفت تير، فياض بخش، هاشمي‌نژاد، سينا، مدائن، عيوض زاده، ۱۵ خرداد، حضرت بقيه ا...(عج)، مهر و مركز دياليز سـوده، مسؤولين و كاركـنان آزمايشـگاه شـركت پارس آزمون و كارشناسـان آزمايشـگاه هاي گـروه تغـذيه و بيوشيـمي دانشـكده بهـداشت دانشگاه علوم پزشكي تهران كه ما را در انجام اين تحقيق صميمانه كمك نمودند، كمال تشكر را داريم.

## *REFERENCES*


1. Juners P, Khoa TN, Massy ZA, Zingraff J, Labrunie M, Descamps-Latscha B, et al. 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, editors. Massry & Glassock's Textbook of Nephrology. 4th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins. 2001; P: 1346-56.
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: 1229-32.
5. Katzung BG. Basic & Clinical Pharmacology. 8th ed. NewYork: McGraw-Hill. 2001; P: 588-90.
6. Skorecki K, Green J, Brenner BM. Chronic renal failure. In: Braunwald E, Fauci AS,Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. Harrison's Principle of Internal Medicine. 15th ed. New York: McGraw- Hill. 2001; P:1551-62.
7. Denker BM, Chertow GM, Owen WF. Hemodialysis. In: Brenner BM, editor. Brenner & Rector's the Kidney. 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders. 2000; P: 2373-419.
8. Olyaei AJ, Demattos AM, Bennett WM. Prescribing drugs in renal disease. In: Brenner BM, editor: Brenner & Rector's the Kidney. 6th ed. 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: 848-52.
10. Cloarec MJ, Perdriset GM, Lamberdiere FA, Colas-Belcour JF, Sauzieres JP, Neufeld HN, et al. α-Tocopherol: effect on plasma lipoproteins in hypercholesterolemic patients. Isr J Med Sci 1987; 23: 869-72.
11. Paolisso G, Gambardella A, Giugliano D, Galzerano D, Amato L, Volpe C, et al. 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: 848-52.
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: 458-61.
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: 872-9.
14. شاکرحسيني ر، طبيبي هـ ، ولايي ن. بررسي تأثير ويتامين E تکميلي بر روي چربي هاي خون خرگوش. پژوهنده. ۱۳۷۵ ؛ ۱: صفحات۳۱ تا ۳۷.
15. Bendich A, Machlin LJ. Safety of oral intake of vitamin E. Am J Clin Nutr 1988; 48: 612-9.

16. Rifai N, Bachorik PS, Albers JJ. Lipids, lipoproteins and apoproteins. In: Burtis CA, Ashwood ER, editors. Tietz Textbook of Clinical Chemistry. 3rd ed. Philadelphia:W.B. Saunders. 1999; P: 809- 61.

17. Vuilleumier JP, Keller HE, Fidanza F. Vitamin nutriture methodology: Vitamin E. In: Fidanza F, editors. Nutritional Status Assessment. 1st ed. London:Chapman & Hall. 1991; P:209-14.

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 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 ed. New York: McGraw-Hill. 1991; P:739-837.

20. Cook RJ, Dunnett CW. Multiple comparisons. In: Armitage P, Cotlon T, editors. Encyclopedia of Biostatistics. Chichester: John Wiley & Sons. 1998; P: 2740-2.

21. Munro BH. Selected nonparametric techniques. In: Munro BH, editors. Statistical Methods for Health Care Research. 4th ed. Philadelphia : Lippincott. 2001: P:112-5.

22. Siegel S, Castellan NJ. Nonparametric Statistics for the Behavioral Sciences. 2nd ed. New York:McGraw–Hill. 1988; P: 206-15.

23. Farrell PM, Roberts RJ. Vitamin E. In: Shils ME, Olson JA, Shike M, editors. Modern Nutrition in Health and Disease. 8th ed. Philadelphia: Lea & Febiger. 1994; P: 326-41.

24. Packard CJ, Shepherd J. Metabolic basis of the atherogenic lipoprotein phenotype. In : Gotto AM, Lenfant C, Catapano AL, Paoletti R, editors. Multiple Risk Factors in Cardiovascular Disease. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers. 1995; P: 289-94.

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: 278-81.

26. Galli F, Varga Z, Balla J, Ferraro B, Canestrari F, Floridi A, et al. Vitamin E, lipid profile, and peroxidation in hemodialysis patients. Kideny Int 2001;59[suppl.78]: S 148-54.

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: 217-24.

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: 100-5.

29. Schwartz PL, Rutherford IM. The effect of tocopherol on high density lipoprotein cholesterol. Am J Clin Pathol 1981; 77: 843- 4.

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: 122-3.

31. Kesaniemi YA, Grundy SM. Lack of effect of tocopherol on plasma lipids and lipoproteins in man. Am J Clin Nutr 1982; 36: 224-8.

32. Howard DR, Rundell CA, Batsakis JG. Vitamin E does not modify HDL-cholesterol. Am J Clin Pathol 1982; 77: 86-9.

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: 604-6.

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: 714-6.

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: 253-6.

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. سرافرازي ن، اتابك ش. بررسي اثرات مكمل ويتامين E ، اسيدهاي چرب امگا۳ و توأم اين دو بر چربي و فشار خون بيماران هموديالیزي. پايان نامه كارشناسي ارشد تغذيه. دانشكده علوم تغذيه و صنايع غذايي، دانشگاه علوم پزشكي و خدمات بهداشتي- درماني شهيد بهشتي، ۱۳۷۸.

38. Knopp RH. Clinical profiles of plain versus sustained-release niacin (niaspan) and the 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, et al. 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: 1097-104.

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, et al. 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: 112-3.

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: 167-71.

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: 1394-9.

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: 272-80.

54. Tzanatos H, Fourtounas C, Agrogannis B, Chondros K, Dalamangas A, Bossiolis B, et al. Alterations of plasma lipoprotein(a) concentration. Do they arise from the haemodialysis procedure? Nephrol Dial Transplant 1996; 11: 1491-2.

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: 1668-71.

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, et al. An overview of haemodialysis and oxidant stress. Blood Purif 1999; 17: 118-26.