

تأثیر ال-کارنیتین بر چربی‌های خون بیماران دیالیزی

دکتر همایون شیخ‌الاسلامی* دکتر سیدرضا مرتضوی* دکتر سید ابوالحسن مقدم* دکتر بیژن مولوی**

Effect of L-Carnitine on lipid levels of blood in dialyzed patients

H. Shykh-Al-Eslami R. Mortazavi A. Moghadam B. Molavi

Abstract

Background : *L-Carnitine is an essential vitamer for oxidation of fatty acids with long chain in dialyzed patients.*

Objective : *To determine the effect of L-Carnitine on the level of blood lipids of dialyzed patients.*

Methods : *In a controlled clinical two double blinds method , 25 volinteers in Avi Ali Sina Hospital were studied. 10mg/kg (0.5 kg/cc) of the solution was injected for three months and a similar quantity of the placebo was also prescribed in the controlled group. The lipid level of the blood was measured on the 0 , 45th and 90th days.*

Findings : *There was a significant decrease in Tri-glyceride levels , LDL Colestrol and the proportion of HDL to LDL in experimental group ($P < 0.05$).*

Conclusion : *Prescription of this drug can be beneficial for treatment of dialyzed patients.*

Keywords : *Lipidemia , Dialysis , L-Carnitine*

چکیده

زمینه : ال-کارنیتین شبه ویتامین ضروری برای اکسیداسیون اسیدهای چرب با زنجیره بلند است. کاهش آن در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه تحت درمان با دیالیز موجب افزایش لیپیدهای خون می‌گردد.

هدف : این تحقیق به منظور تعیین میزان اثر ال-کارنیتین بر سطح لیپیدهای خون بیماران دیالیزی انجام شد.

مواد و روش‌ها : این مطالعه به روش کارآزمایی بالینی کنترل شده دو سوکور بر روی ۲۵ داوطلب دیالیزی در بیمارستان بوعلی سینا قزوین انجام شد. در این مطالعه با تجویز ۱۰ میلی‌گرم ال-کارنیتین به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در طی سه ماه به گروه آزمون و تجویز مقدار مشابهی از دارونما به گروه کنترل، مقدار لیپیدهای خون در روزهای صفر، ۴۵ و ۹۰ اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها : سطح تری‌گلیسرید خون، LDL کلسترول و همچنین نسبت HDL به LDL کلسترول در گروه آزمون به طور معنی‌داری کاهش یافت ($P < 0/05$). اما افزایش HDL کلسترول از نظر آماری معنی‌دار نبود.

نتیجه‌گیری : تجویز این دارو در انتهای هر بار دیالیز می‌تواند در ارتقاء سطح سلامت بیماران دیالیزی مفید باشد.

کلید واژه‌ها : لیپیدها - دیالیز - ال-کارنیتین

□ مقدمه :

ال - کارنیتین یک ماده غذایی و یا به عبارتی یک شبه ویتامین ضروری برای انسان و جانوران است. این ماده از نظر شیمیایی به شدت قطبی و محلول در آب است. اهمیت بیولوژیکی این ماده در بتا اکسیداسیون اسیدهای چرب با زنجیره بلند مشخص شده است.^(۱) تمام حیوانات و همچنین انسان در بدن خود توانایی تولید ال - کارنیتین را دارند. با وجود این، برای رسیدن به تعادل روزانه این ماده، بدن احتیاج به ال - کارنیتین اگزوژن اضافی دارد. منابع غذایی تأمین این ماده گوشت قرمز و لبنیات است.^(۱)

در نارسایی مزمن کلیوی با کاهش فیلتراسیون گلومرولی، فیلتراسیون کارنیتین نیز کاهش می‌یابد که این خود باعث افزایش سطح پلاسمایی کارنیتین خواهد شد. با پیشرفت بیماری کلیوی، متابولیسم توبولار کارنیتین موجب افزایش واضح استرهای کارنیتین در خون خواهد شد. در بیمارانی که دیالیز نمی‌شوند کارنیتین آزاد و کل غلظت کارنیتین‌ها افزایش می‌یابد. در نتیجه نسبت کارنیتین آزاد شده به اسید کارنیتین در این افراد غیرطبیعی است. با توجه به این مطلب در افراد اورمیک کارنیتین به صورت غیرطبیعی مورد استفاده قرار می‌گیرد.^(۲)

در جریان همودیالیز پارامترهای متعددی بر سطح سرمی کارنیتین افراد همودیالیزی تأثیر می‌گذارد. گوشت قرمز و فرآورده‌های لبنی منابع غنی از کارنیتین و پیش ماده‌های آن هستند. بیمارانی که تحت همودیالیز هستند مقادیر محدودی از این نوع غذاها را دریافت می‌نمایند.^(۳)

مولکول کوچک کارنیتین به علت محلول در آب بودن، آزادانه از ممبران دیالیز عبور می‌کند و در نتیجه،

در هر جلسه همودیالیز سطح سرمی این ماده حدود ۷۵ درصد کاهش می‌یابد. از آنجایی که کلیه یکی از مهم‌ترین مکان‌های سنتز کارنیتین است، چنین تصور می‌شود که بعد از تخریب پارانشیم کلیه، تولید آندوژن کارنیتین به شدت کاهش می‌یابد.^(۲) در افراد دیالیزی همراه با افزایش تری گلیسرید پلاسما، کلسترول HDL کاهش می‌یابد. تجویز کارنیتین در افراد دیالیزی نتایج مثبتی داشته است. از ۳۰ گزارش که در رابطه با تجویز کارنیتین منتشر گردیده، در ۲۱ مورد بهبودی گزارش شده، در ۷ مورد نتیجه‌ای از تجویز دارو گرفته نشده و در ۲ مورد نتایج منفی در رابطه با سطح پلاسمایی تری گلیسرید به دست آمده است.^(۴) اخیراً به این نتیجه رسیده‌اند که پاسخ دوگانه این دارو می‌تواند به مقدار تجویزی آن مربوط باشد. در اکثر تحقیقات ال - کارنیتین با مقدار ۱ تا ۳ گرم به صورت داخل وریدی بعد از هر دوره دیالیز تجویز شده است.^(۵) وانر و همکاران ال - کارنیتین را در مقادیر ۱، ۵ و ۱۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن تجویز نمودند و نتیجه گرفتند که مقادیر کم تجویزی مؤثرتر بوده و اثرات ضد کتون‌سازی کارنیتین نیز در این مقادیر کاهش می‌یابد.^(۴)

سطح پلاسمایی کارنیتین آزاد در بیماران همودیالیزی پائین‌تر از حد نرمال است. تجویز کارنیتین باعث افزایش تمام انواع کارنیتین می‌شود اما نسبت غلظت کارنیتین آزاد به کل کارنیتین به همان حالت قبل باقی می‌ماند.^(۴) لذا این مطالعه به منظور تعیین میزان اثر ال - کارنیتین بر سطح لیپیدهای خون بیماران دیالیزی انجام شد.

⊗ مواد و روش‌ها :

مطالعه به صورت یک کارآزمایی بالینی دو سوکور طراحی گردید. جمعیت مورد مداخله بیماران دیالیزی مرکز آموزشی، درمانی بوعلی سینا قزوین در سال ۱۳۷۴ بودند. شرایط ورود به تحقیق عبارت بود از: داشتن سابقه حداقل ۲۵ هفته دیالیز و هر هفته حداقل ۲ نوبت دیالیز مرتب؛ عدم تغییر فاحش در سلامت کلی بیمار طی سه ماه گذشته؛ عدم استفاده از داروهای پائین آورنده چربی خون یک ماه قبل از شروع درمان؛ عدم ابتلا به دیابت، اختلال کارکرد کبد و هیپوتیروئید و داشتن تری گلیسرید سرم بیش از ۱۵۰ میلی‌گرم و کلسترول توتال بیش از ۲۰۰ میلی‌گرم. از میان ۶۳ بیمار بخش همودیالیز با در نظر گرفتن شرایط کلینیکی ورود به تحقیق و همچنین دو آزمایش غربالگری تری گلیسرید و کلسترول و *F.B.S*، ۲۵ نفر انتخاب شدند. ۱۳ نفر در گروه آزمون و ۱۲ نفر در گروه کنترل قرار گرفتند.

محلول تزریقی وریدی ال - کارنیتین به شکل ویال‌های اگرمی ساخت کارخانه *Sigma* ایتالیا بود و دارونما با پوکه، رنگ و حجم مشابه از نرمال سالین تهیه شد. هر دو گروه داروهای خود را از طریق ست همودیالیز در هر نوبت اتمام دیالیز در طی ۹۰ روز به میزان 10 mg/kg دریافت نمودند. لازم به ذکر است که هیچ یک از بیماران، پرستاران تجویزکننده و حتی آزمایشگاه از کد دارو و یا دارونما در بیماران اطلاعی نداشتند. آزمایش‌های کلسترول، *HDL*، *LDL* و تری‌گلیسرید سرم در روزهای صفر، ۴۵ و ۹۰ با شرایط ۱۴ ساعت ناشتا بودن فرد انجام گرفت. در طی مطالعه هیچ‌گونه عارضه‌ای در دو گروه مشاهده نگردید. ضمناً محلول دیالیز هر دو گروه از نوع استات بود.

تجزیه و تحلیل اطلاعات با استفاده از نرم افزار آماری SPSS و آزمون *t* در سطح اطمینان ۰/۰۵ انجام شد.

⊗ یافته‌ها :

۲۵ داوطلب در محدوده سنی ۱۷ تا ۶۲ سال مورد بررسی قرار گرفتند. داوطلبین مورد مطالعه ۱۳ زن و ۱۲ مرد بودند.

میانگین سطح سرمی تری گلیسرید در گروه آزمون در روز صفر 186 mg/dl (حداکثر 600 mg/dl و حداقل 100 mg/dl) با انحراف معیار $145/04$ بود و در روز ۹۰ به $143/3\text{ mg/dl}$ (حداکثر 185 mg/dl و حداقل 80 mg/dl) با انحراف معیار $52/16$ رسید. این میزان‌ها در گروه کنترل در روز صفر 207 mg/dl (حداکثر 431 mg/dl و حداقل 110 mg/dl) با انحراف معیار $148/74$ بود و در روز ۹۰ به 195 (حداکثر 330 mg/dl و حداقل 110 mg/dl) با انحراف معیار $97/98$ رسید. کاهش سطح سرمی تری گلیسرید در گروه آزمون در مقایسه با گروه کنترل از نظر آماری معنی‌دار بود ($P < 0/025$) (نمودار شماره ۱).

میانگین سطح سرمی کلسترول در گروه آزمون در روز صفر 219 mg/dl (حداکثر 305 mg/dl و حداقل 160 mg/dl) با انحراف معیار $42/47$ بود و در روز ۹۰ به 148 mg/dl (حداکثر 180 mg/dl و حداقل 125 mg/dl) با انحراف معیار $17/96$ رسید. این میزان‌ها در گروه کنترل در روز صفر 221 mg/dl (حداکثر 255 mg/dl و حداقل 150 mg/dl) با انحراف معیار $44/14$ بود و در روز ۹۰ به 198 mg/dl (حداکثر 248 mg/dl و حداقل 130 mg/dl) با انحراف معیار $35/35$ رسید. کاهش سطح سرمی کلسترول در گروه

در گروه کنترل در روز صفر 140 mg/dl (حداکثر 200 mg/dl و حداقل 90 mg/dl) با انحراف معیار $31/46$ بود و در روز ۹۰ به $122/1 \text{ mg/dl}$ (حداکثر 170 mg/dl و حداقل 85 mg/dl) با انحراف معیار $27/25$ رسید. کاهش سطح سرمی LDL کلسترول در گروه آزمون در مقایسه با گروه کنترل از نظر آماری معنی‌دار بود ($P < 0/005$) (نمودار شماره ۳).

نسبت متوسط سطح سرمی HDL کلسترول به LDL کلسترول در گروه آزمون در روز صفر $0/29$ (حداکثر $0/55$ و حداقل $0/09$) با انحراف معیار $0/14$ بود و در روز ۹۰ به $0/39$ (حداکثر $0/58$ و حداقل $0/20$) با انحراف معیار $0/10$ رسید. این میزان‌ها در گروه کنترل در روز صفر $0/38$ (حداکثر $0/68$ و حداقل $0/15$) با انحراف معیار $0/15$ بود و در روز ۹۰ به $0/29$ (حداکثر $0/51$ و حداقل $0/12$) با انحراف معیار $0/14$ رسید. کاهش نسبت سطح سرمی HDL کلسترول به LDL کلسترول در گروه آزمون در مقایسه با گروه کنترل معنی‌دار بود ($P < 0/05$).

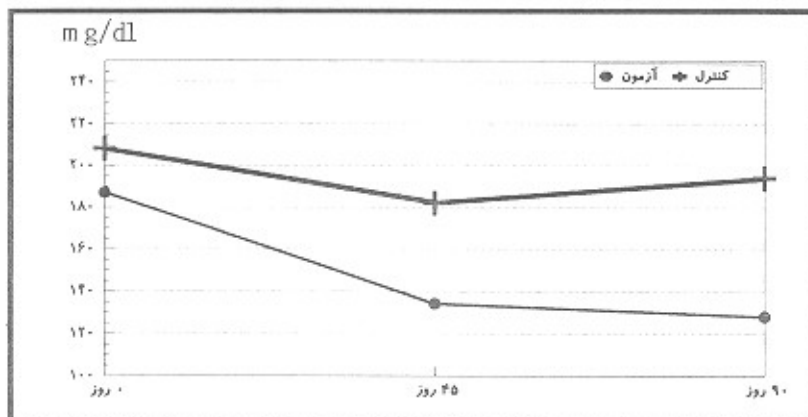
آزمون در مقایسه با گروه کنترل از نظر آماری معنی‌دار بود ($P < 0/05$).

میانگین سطح سرمی HDL کلسترول در گروه آزمون در روز صفر $40/18 \text{ mg/dl}$ (حداکثر 56 mg/dl و حداقل 14 mg/dl) با انحراف معیار $13/88$ بود و در روز ۹۰ به $37/37 \text{ mg/dl}$ (حداکثر 56 mg/dl و حداقل 18 mg/dl) با انحراف معیار $11/01$ رسید. این میزان‌ها در گروه کنترل در روز صفر $50/75 \text{ mg/dl}$ (حداکثر 78 mg/dl و حداقل 18 mg/dl) با انحراف معیار 16 بود و در روز ۹۰ به $34/1 \text{ mg/dl}$ (حداکثر 57 mg/dl و حداقل 20 mg/dl) با انحراف معیار $12/51$ رسید. افزایش HDL کلسترول در گروه آزمون از نظر آماری معنی‌دار نبود (نمودار شماره ۲).

میانگین سطح سرمی LDL کلسترول در گروه آزمون در روز صفر 143 mg/dl (حداکثر 180 mg/dl و حداقل 100 mg/dl) با انحراف معیار $30/12$ بود و در روز ۹۰ به $97/1 \text{ mg/dl}$ (حداکثر 117 mg/dl و حداقل 80 mg/dl) با انحراف معیار $9/47$ رسید. این میزان‌ها

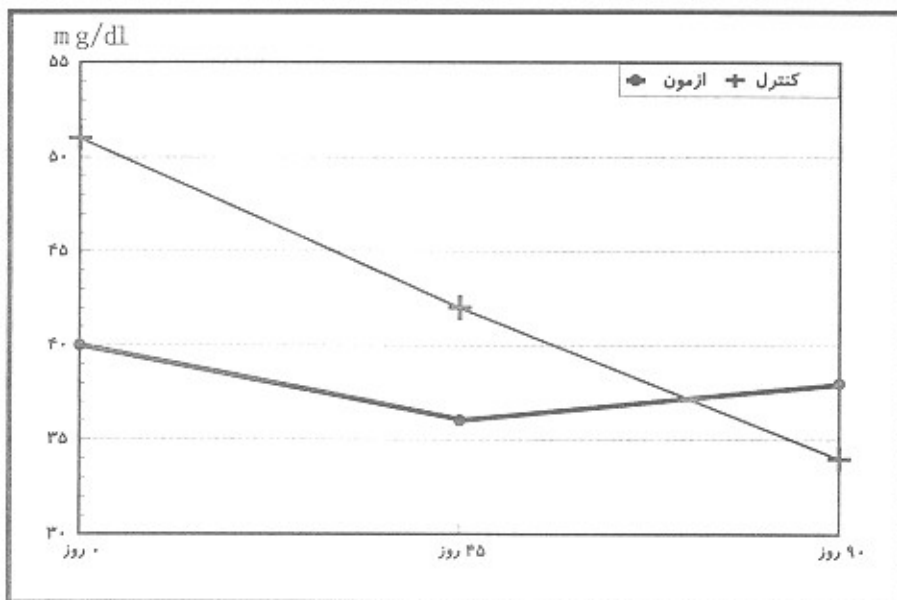
نمودار ۱:

مقایسه تغییرات تری‌گلیسرید سرمی در دو گروه آزمون و کنترل



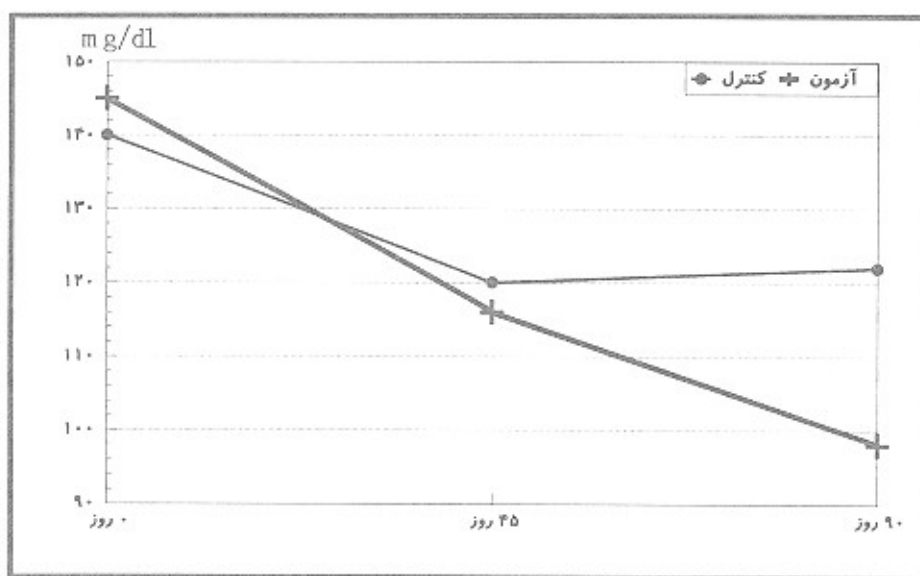
نمودار ۲:

مقایسه تغییرات HDL کلسترول در دو گروه آزمون و کنترل



نمودار ۳:

مقایسه تغییرات LDL کلسترول در دو گروه آزمون و کنترل



بحث و نتیجه گیری :

در این مطالعه تجویز ال-کارنیتین موجب کاهش کلسترول توتال ، LDL کلسترول و نسبت HDL کلسترول به LDL کلسترول گردید. در مطالعه موازی نیز چنین نتیجه‌ای گزارش شده است. (۶ و ۷ و ۸) افزایش HDL کلسترول در مقایسه با گروه کنترل در این مطالعه از نظر آماری معنی‌دار نبود. در حالی که در مطالعه احمد و همکاران که مدت درمان یک سال گزارش گردیده این افزایش معنی‌دار بوده است. (۱) البته در مطالعه مزبور مقدار تجویز ال-کارنیتین ۱ تا ۳ گرم بوده است. به نظر می‌رسد این اثربخشی ناشی از طول مدت درمان و مقادیر بالاتر دارو باشد. در مورد اثر کاهنده ال-کارنیتین بر تری‌گلیسرید سرم بیماران دیالیزی نیز نتایج به دست آمده نشان دهنده تفاوت معنی‌دار بین دو گروه آزمون و کنترل بوده است. این نتایج در کلیه مطالعات مشابه نیز مشاهده شده است. (۱ و ۵ و ۷)

در طی مدت مطالعه هیچ یک از بیماران از عوارض خاصی که بتوان به دارو نسبت داد شکایت نداشتند. لذا با توجه به این که هیپرلیپدمی یکی از دلایل عمده آترواسکلروز پیشرونده در بیماران دیالیزی است و بیماری‌های قلبی - عروقی در این افراد از علل مهم مرگ و میر محسوب می‌شود. (۳) و نظر به این که تجویز ال-کارنیتین می‌تواند بدون داشتن عوارض قابل ملاحظه تغییرات کاهنده‌ای در سطح لیپیدهای خون به خصوص کلسترول و LDL ایجاد نماید، تجویز تزریقی این دارو در پایان هر دیالیز می‌تواند به افزایش طول عمر این بیماران کمک کند.

سیاسگزاران :

بدین وسیله از همکاری آقایان دکتر ساروخانی ، دکتر کاظم فرخ ، دکتر نادر فرخ ، آقای محمود علی پور ، شرکت شهردارو و کلیه همکاران بخش دیالیز بیمارستان بوعلی سینا قزوین تشکر می‌نماید.

مراجع :

1. Ahmad S , Robertson HT , Golper TA et al. Multicenter trial of carnitine in maintenance hemodialysis patients. *Kidney int* 1990 ; 38 : 912-8
2. Ferreri R , Dimauro. L Carnitine , 1st ed , London , Academic press , 1992 , PP 381-400
3. Maedak , Shinzato et al. Potential role of carnitine in patients. *Nephron* 1989 ; (3) : 355-61
4. Rodriguez Segade. Carnitine concentrations in dialysed and undialysed patients with chronic renal insufficiency. *Ann Clin Biochem* 1989; 23: 671-5
5. Spagnoli LG , Palmieri G , Mauriello et al. Morphometric evidence of the trophic effect of L-Carnitine on human skeletal muscle. *Nephron* 1990 ; (1) : 16-3
6. Trouato GM , Ginard V , Dimarco et al. Effect of carnitine administration in patients with chronic renal failure under going dialysis.

Curr Ther Res 1982 ; 31 : 1042-9

7. Wanner C , Horl WH. Carnitine abnormalities in patients with renal insufficiency. *Nephron* 1988 ; (2) : 89-102

8. Wanner C , Wieland H , Wawckerle B et al. Ketogenic and antiketogenic effects of L-carnitine in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1989 ; 27 (supplement) : 264-8