

مجله دانشکده پزشکی

دانشگاه علوم پزشکی تهران

سال ۶۲، شماره ۱۲، صفحات ۹۹۴ تا ۱۰۰۷ (۱۳۸۳)

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

دکتر هادی طبیبی (استادیار)\*، دکتر فریدون سیاسی (دانشیار)\*\*، دکتر میترا مهدوی مزده (استادیار)\*\*\*، دکتر محمود جلالی (دانشیار)\*\*، دکتر محمدرضا اشراقیان (دانشیار)\*\*\*\*  
\* گروه تغذیه جامعه، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی  
\*\* گروه تغذیه و بیوشیمی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران  
\*\*\* گروه فوق تخصصی نفرولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران  
\*\*\*\* گروه آمار و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران

### چکیده

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

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

**یافته‌ها:** در این مطالعه، در گروه دریافت کننده ویتامین E غلظت تری گلیسرید سرم بطور معنی داری در مقایسه با گروه دارونما کاهش یافت ( $P < 0.05$ ). در گروه دریافت کننده اسید نیکوتینیک در مقایسه با گروه دارونما بطور معنی داری غلظت HDL-C افزایش ( $P < 0.05$ ) و نسبت LDL-C/HDL-C کاهش یافت ( $P < 0.01$ ). میزان تغییرات کلسترول تام، LDL-C، apoAI، apoB100 و Lp (a) سرم بین سه گروه مورد مطالعه تفاوت آماری معنی داری را نشان ندادند.

**نتیجه گیری و توصیه‌ها:** بطور کلی این مطالعه نشان داد که ویتامین E در کاهش دادن تری گلیسرید سرم در بیماران همودیالیزی هیپرتری گلیسریدمیک مؤثر است اما به نظر میرسد که تجویز توأم ویتامین E و اسید نیکوتینیک در تنظیم ناهنجاریهای لیپیدی در این بیماران مؤثرتر می باشد.

## مقدمه

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

بطوریکه حدود ۵۰ درصد میرایی افراد همودیالیزی بدلیل این بیماریها است و فراوانی بیماریهای قلبی و عروقی در این بیماران ۳ تا ۴۵ برابر آن نسبت به کل جامعه می‌باشد (۱،۲). استرس اکسیداتیو و ناهنجاریهای لیپیدی شامل هیپرتری گلیسریدی، بالا بودن سطح VLDL، IDL، small dense LDL، OX-LDL، LDL و Lp (a) و پایین بودن غلظت HDL-C و apoAI سرم، دو عامل اصلی ایجاد آترواسکلروز در این بیماران می‌باشند (۲،۳،۴).

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

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

اسید نیکوتینیک نیز، همانند سایر داروهای تنظیم کننده چربیهای خون، در این بیماران کارآیی لازم را ندارد.

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

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

## مواد و روش‌ها

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

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

متانول و ۲۰۰ میکرولیتر اتانول اضافه و مخلوط گردید. آنگاه یک میلی لیتر n- هگزان حاوی ۰/۱٪ BHT به این مخلوط افزوده و سانتیفریوژ انجام شد. سپس ۰/۵ میلی لیتر از فاز رویی محلول با استفاده از گاز ازت تبخیر شد و باقیمانده آن در ۰/۱ میلی لیتر از فاز متحرک که شامل n- هگزان و اتیل استات به نسبت ۸۵٪ و ۱۵٪ بود حل گردید و ۲۰ میکرولیتر از این محلول به دستگاه HPLC تزریق و با طول موج ۲۹۸nm قرائت گردید (۱۸،۱۷).

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

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

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

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

در این مطالعه، بیماران برحسب غلظت تری گلیسرید سرم و جنس بلوکه بندی شدند و سپس بطور تصادفی بر مبنای بلوکه بندی صورت گرفته به یکی از سه گروه مورد مطالعه زیر اختصاص داده شدند:

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

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

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

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

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

اندازه گیری apoA I، apoB 100 و Lp (a) سرم به روش ایمنونوتوریدیمتری توسط اتوآنالایزر Cobas Mira صورت پذیرفت (۱۶). در این مطالعه برای اندازه گیری غلظت آلفا-توکوفرول سرم، ۲۰۰ میکرولیتر سرم به مخلوط ۲۰۰ میکرولیتر

مشارکت کننده در این مطالعه ۳۷ بیمار در هر هفته سه بار تحت عمل همودیالیز به مدت چهار ساعت قرار می‌گرفتند و تنها دو بیمار در هر هفته دو بار دیالیز می‌شدند. میانگین سنی بیماران در گروه‌های دریافت کننده ویتامین E، اسیدنیکوتینیک و دارونما به ترتیب برابر با  $54/5 \pm 11$ ،  $54 \pm 9$  و  $53 \pm 16$  بود و بین آنها از این نظر تفاوت آماری معنی‌داری وجود نداشت. همچنین بین گروه‌های مورد مطالعه از نظر جنسیت و استعمال سیگار نیز تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده نگردید. میانگین وزن و نمایه توده‌آبدن (BMI) Body Mass Index (BMI) بیماران و نیز میانگین پروتئین، فیبر، اسیدهای چرب MUFA و PUFA، کلسترول و ویتامین E دریافتی از طریق رژیم غذایی، در شروع مطالعه، هفته‌های ششم و سیزدهم بین سه گروه مورد مطالعه تفاوت آماری معنی‌داری را نشان ندادند (جدول ۱) اما میانگین کل انرژی و کربوهیدرات دریافتی در شروع مطالعه در بیماران گروه دریافت کننده ویتامین E بطور معنی‌داری کمتر از بیماران دریافت کننده اسیدنیکوتینیک بود ( $P < 0/05$ ). همچنین در هفته ششم، میانگین انرژی، کل چربی و اسیدهای چرب اشباع دریافتی توسط بیماران گروه دریافت کننده ویتامین E بطور معنی‌داری کمتر از گروه دریافت کننده اسیدنیکوتینیک بود ( $P < 0/05$ ). از سوی دیگر، در هفته ششم کل انرژی دریافتی در گروه دریافت کننده دارونما بطور معنی‌داری کمتر از بیماران گروه دریافت کننده اسیدنیکوتینیک بود ( $P < 0/05$ ، جدول ۱).

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

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

## یافته‌ها

در این پژوهش که بر روی سه گروه سیزده نفره از بیماران همودیالیزی هیپرتری‌گلیسریدمیک صورت گرفت دو بیمار از گروه ویتامین E، سه بیمار از گروه اسیدنیکوتینیک و یک بیمار از گروه دارونما بدلیل عدم مصرف مرتب کپسول‌ها، عدم تحمل کپسول‌ها و مصرف دیگر داروهای پایین آورنده چربی‌های خون از مطالعه کنار گذاشته شدند. از ۳۹ بیمار

جدول ۱ - میانگین و انحراف معیار وزن BMI، انرژی و ترکیبات رژیم غذایی بیماران همودیالیزی مورد مطالعه.

شاخص‌ها	گروه	تعداد	شروع مطالعه	هفته ششم	هفته سیزدهم
وزن (kg)	ویتامین E	۱۱	۶۳±۱۱	۶۲±۱۲	۶۲±۱۲
	اسید نیکوتینیک	۱۰	۷۳±۱۶	۷۳±۱۷	۷۳±۱۷
	دارونما	۱۲	۶۷±۱۲	۶۶±۱۲	۶۶±۱۲
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	ویتامین E	۱۱	۲۵±۲	۲۵±۴	۲۵±۴
	اسید نیکوتینیک	۱۰	۲۷±۴	۲۷±۴	۲۷±۴
	دارونما	۱۲	۲۵±۳	۲۵±۳	۲۵±۳
انرژی (kcal)	ویتامین E	۱۱	۸۹۳ ± ۲۶۸ <sup>a</sup>	۹۰۸ ± ۲۹۰ <sup>a</sup>	۸۶۱ ± ۲۳۳
	اسید نیکوتینیک	۱۰	۱۵۴۰ ± ۵۵۷	۱۴۹۳ ± ۶۲۹	۱۳۴۵ ± ۵۶۱
	دارونما	۱۲	۱۱۰۳ ± ۴۵۵	۹۸۰ ± ۴۰۲ <sup>a</sup>	۱۱۷۱ ± ۵۷۷
پروتئین (gr)	ویتامین E	۱۱	۳۷ ± ۲۱	۳۶ ± ۱۳	۳۳ ± ۱۷
	اسید نیکوتینیک	۱۰	۵۸ ± ۲۵	۶۱ ± ۳۷	۵۲ ± ۲۷
	دارونما	۱۲	۴۰ ± ۲۳	۳۸ ± ۱۷	۴۰ ± ۱۸
کربوهیدرات (gr)	ویتامین E	۱۱	۱۳۸ ± ۴۰ <sup>a</sup>	۱۳۹ ± ۷۵	۱۱۹ ± ۴۶
	اسید نیکوتینیک	۱۰	۲۴۸ ± ۱۱۷	۲۲۸ ± ۹۰	۲۱۰ ± ۱۰۶
	دارونما	۱۲	۱۶۸ ± ۶۸	۱۶۱ ± ۹۳	۱۹۱ ± ۱۰۹
فیبر (gr)	ویتامین E	۱۱	۷ ± ۴	۵ ± ۲	۵ ± ۴
	اسید نیکوتینیک	۱۰	۷ ± ۵	۸ ± ۵	۸ ± ۵
	دارونما	۱۲	۶ ± ۳	۶ ± ۳	۱۱ ± ۱۰
کل چربی (gr)	ویتامین E	۱۱	۲۳ ± ۱۲	۲۵ ± ۹ <sup>a</sup>	۲۸ ± ۱۲
	اسید نیکوتینیک	۱۰	۴۰ ± ۱۸	۴۱ ± ۱۹	۳۹ ± ۲۶
	دارونما	۱۲	۳۲ ± ۱۹	۲۸ ± ۱۰	۳۱ ± ۱۲
اسیدهای چرب اشباع (gr)	ویتامین E	۱۱	۵ ± ۴	۶ ± ۳ <sup>a</sup>	۷ ± ۴
	اسید نیکوتینیک	۱۰	۹ ± ۶	۱۱ ± ۶	۱۰ ± ۸
	دارونما	۱۲	۹ ± ۷	۷ ± ۳	۸ ± ۴
اسیدهای چرب MUFA (gr)	ویتامین E	۱۱	۷ ± ۴	۸ ± ۴	۸ ± ۳
	اسید نیکوتینیک	۱۰	۱۱ ± ۶	۱۲ ± ۷	۱۰ ± ۶
	دارونما	۱۲	۱۱ ± ۷	۸ ± ۴	۱۰ ± ۳
اسیدهای چرب PUFA (gr)	ویتامین E	۱۱	۵ ± ۵	۵ ± ۴	۷ ± ۵
	اسید نیکوتینیک	۱۰	۷ ± ۵	۸ ± ۵	۷ ± ۵
	دارونما	۱۲	۶ ± ۴	۵ ± ۲	۷ ± ۶
کلسترول (mg)	ویتامین E	۱۱	۶۲ ± ۶۸	۸۵ ± ۵۵	۸۶ ± ۹۷
	اسید نیکوتینیک	۱۰	۱۹۰ ± ۲۳۷	۲۱۶ ± ۲۱۳	۱۳۷ ± ۱۳۸
	دارونما	۱۲	۱۸۲ ± ۲۰۸	۱۵۲ ± ۱۴۹	۱۸۸ ± ۲۱۰
ویتامین E (mg)	ویتامین E	۱۱	۲ ± ۲	۲ ± ۲	۳ ± ۲
	اسید نیکوتینیک	۱۰	۳ ± ۴	۴ ± ۳	۴ ± ۴
	دارونما	۱۲	۳ ± ۴	۳ ± ۳	۵ ± ۵

- تفاوت آماری معنی‌داری در مقایسه با گروه اسید نیکوتینیک (با استفاده از ANOVA و آزمون Bonferroni): (a) P &lt; ۰/۰۵

جدول ۲- میانگین و انحراف معیار میزان تغییرات ویتامین E، تری گلیسرید، کلسترول تام، HDL-C، LDL-C و نسبت HDL-C/HDL-C سرم در بیماران همدیالیزی مورد مطالعه

فراسنج ها	گروه	تعداد	زمان مطالعه		
			شش هفته اول	هفت هفته دوم	کل دوره
ویتامین E (µg/ml)	ویتامین E	۱۱	۷±۴ <sup>ab</sup>	۱۲±۳	۵±۷
	اسید نیکوتینیک	۱۰	۱۰/۳±۶	۱۰/۹±۴	۱۱/۳±۵
	دارونما	۱۲	۰/۴±۲	۱۰/۰۸±۵	۰/۳±۴
تری گلیسرید (mg/dl))	ویتامین E	۱۱	۱۲±۱۰۲	۱۶±۹۱ <sup>c</sup>	۱۶۲±۱۰۷ <sup>c</sup>
	اسید نیکوتینیک	۱۰	۱۲۷±۸۳	۳۲±۱۰۷	۵±۱۲۴
	دارونما	۱۲	۲۸±۹۳	۵۶±۷۶	۸۴±۱۱۰
کلسترول تام (mg/dl))	ویتامین E	۱۱	۱۸/۵±۲۵	۱۰/۷±۲۸	۱۹±۱۷
	اسید نیکوتینیک	۱۰	۵±۳۹	۰/۷±۴۵	۶±۳۹
	دارونما	۱۲	۹±۲۹	۵±۳۶	۱۵±۲۵
LDL-C (mg/dl)	ویتامین E	۱۱	۱۹±۳۴	۵±۲۰	۱۳±۳۴
	اسید نیکوتینیک	۱۰	۶±۳۷	۱۵±۳۰	۱±۲۷
	دارونما	۱۲	۱۷±۲۵	۳±۳۱	۲۰±۲۱
HDL-C (mg/dl))	ویتامین E	۱۱	۱±۵	۲±۶	۱±۵
	اسید نیکوتینیک	۱۰	۵±۴/۵ <sup>c,d</sup>	۱±۶	۶±۷ <sup>c,e</sup>
	دارونما	۱۲	۰/۶±۳	۱۰/۳±۴	۰/۳±۳
LDL-C/HDL-C	ویتامین E	۱۱	۱۰/۲±۲/۱	۱۰/۳±۱	۱۰/۶±۱/۹
	اسید نیکوتینیک	۱۰	۱۱/۲±۲	۱۰/۱±۰/۹	۱۱/۴±۱/۶ <sup>c</sup>
	دارونما	۱۲	۰/۵±۱	۰/۴±۱/۵	۰/۹±۱/۳

تفاوت آماری معنی داری در مقایسه با:

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

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

گروه دارونما (با استفاده از ANCOVA و آزمون Bonferroni Adjusted): (c)  $P < ۰/۰۰۵$

گروه ویتامین E (با استفاده از ANCOVA و آزمون Adjusted Bonferroni): (d)  $P < ۰/۰۰۵$  (e)  $P < ۰/۰۰۵$

گروه دریافت کننده ویتامین E در مقایسه با گروه دارونما بطور معنی داری از نظر آماری کاهش یافت ( $P < ۰/۰۰۵$ ) اما میزان تغییرات غلظت تری گلیسرید سرم در گروه اسید نیکوتینیک در مقایسه با گروه دارونما تفاوت آماری معنی داری نداشت (جدول ۲). در کل دوره سیزده هفته ای مطالعه نیز تنها غلظت تری گلیسرید سرم بطور معنی داری در گروه دریافت کننده ویتامین E نسبت به گروه دارونما کاهش یافت ( $P < ۰/۰۰۵$ ). بطوریکه، در کل دوره مطالعه غلظت تری گلیسرید سرم در گروه دریافت کننده ویتامین E بطور متوسط ۶۲ میلی گرم در

در این مطالعه غلظت ویتامین E سرم در شش هفته اول مطالعه در گروه دریافت کننده ویتامین E بطور معنی داری در مقایسه با گروه اسید نیکوتینیک ( $P < ۰/۰۰۵$ ) و گروه دارونما ( $P < ۰/۰۱$ ) افزایش یافت. در حالیکه، میزان تغییرات ویتامین E در هفت هفته دوم مطالعه، تفاوت آماری معنی داری بین سه گروه مورد بررسی نداشت (جدول ۲).

میزان تغییرات غلظت تری گلیسرید سرم، در شش هفته اول مطالعه، تفاوت آماری معنی داری بین سه گروه مورد بررسی نداشت. در هفت هفته دوم مطالعه غلظت تری گلیسرید سرم در

بطوریکه، در کل دوره مطالعه غلظت HDL-C در گروه دریافت کننده اسیدنیکوتینیک بطور متوسط ۶ میلی‌گرم در دسی‌لیتر (۳۰ درصد) افزایش یافت. در حالیکه، در گروه دارونما در کل دوره مطالعه غلظت HDL-C بطور متوسط فقط ۰/۳ میلی‌گرم در دسی‌لیتر افزایش پیدا کرد (جدول ۲). در گروه دریافت کننده ویتامین E، غلظت HDL-C در طول مطالعه تفاوت آماری معنی‌داری نسبت به گروه دارونما پیدا نکرد (جدول ۲).

میزان تغییرات نسبت LDL-C/HDL-C سرم در شش هفته اول و هفت هفته دوم مطالعه بین سه گروه مورد بررسی تفاوت آماری معنی‌داری نداشت. این نسبت در کل دوره سیزده هفته‌ای مطالعه در گروه دریافت کننده اسیدنیکوتینیک بطور معنی‌داری در مقایسه با گروه دارونما کاهش یافت ( $P < 0/01$ ). (جدول ۲) اما در گروه دریافت کننده ویتامین E در کل دوره مطالعه کاهش نسبت LDL-C/HDL-C در مقایسه با گروه دارونما تنها به مرز معنی‌دار شدن رسید ( $P = 0/07$ ).

دسی‌لیتر (۲۰ درصد) کاهش یافت. در حالیکه، در گروه دارونما بطور متوسط ۸۴ میلی‌گرم در دسی‌لیتر (۳۱ درصد) افزایش یافت (جدول ۲).

میزان تغییرات کلسترول تام و LDL-C سرم بین سه گروه مورد مطالعه در شش هفته اول، هفت هفته دوم و در کل دوره سیزده هفته‌ای مطالعه تفاوت آماری معنی‌داری را نشان نداد (جدول ۲).

در این مطالعه غلظت HDL-C در شش هفته اول مطالعه در گروه دریافت کننده اسیدنیکوتینیک بطور معنی‌داری نسبت به گروه دریافت کننده ویتامین E ( $P < 0/01$ ) و گروه دارونما ( $P < 0/05$ ) افزایش یافت. در هفت هفته دوم مطالعه، تفاوت معنی‌داری بین میزان تغییرات HDL-C چهار گروه مورد مطالعه مشاهده نگردید. غلظت HDL-C سرم در کل دوره سیزده هفته‌ای مطالعه در گروه دریافت کننده اسیدنیکوتینیک نسبت به گروه دریافت کننده ویتامین E و گروه دارونما بطور معنی‌داری از نظر آماری افزایش یافت ( $P < 0/05$ ، جدول ۲).

جدول ۳- میانگین و انحراف معیار میزان تغییرات غلظت apoAI، apoB100، Lp (a) و آلبومین سرم در بیماران همودیالیزی مورد مطالعه

فرستخ	گروه	تعداد	زمان مطالعه	
			شش هفته اول	هفت هفته دوم
apoAI (mg/dl)	ویتامین E	۱۱	۱۱۶±۲۸	۶±۲۴
	اسید نیکوتینیک	۱۰	۱۹±۳۹	۱۸±۲۲
	دارونما	۱۲	۰/۱۷±۱۸	۹±۲۱
apoB100 (mg/dl))	ویتامین E	۱۱	۱۴±۲۱	۱۸±۱۵
	اسید نیکوتینیک	۱۰	۱۰±۳۷	۱۲±۲۵
	دارونما	۱۲	۲±۱۴	۱±۱۵
Lp (a) (mg/dl))	ویتامین E	۱۱	۱۳±۱۶	۳±۱۷
	اسید نیکوتینیک	۱۰	۱۷±۱۸	۱۳±۲۹
	دارونما	۱۲	۱۷±۱۲	۰±۹
آلبومین (g/dl))	ویتامین E	۱۱	-۰/۲۳±۰/۵	۰/۱۴±۰/۳
	اسید نیکوتینیک	۱۰	۰/۰۴±۰/۵	-۰/۰۹±۰/۶
	دارونما	۱۲	-۰/۰۳±۰/۴	۰/۰۹±۰/۴

در کل دوره سیزده هفته‌ای مطالعه تفاوت آماری معنی‌داری را نشان نداد (جدول ۳).

میزان تغییرات apoAI، apoB100، Lp (a) و آلبومین سرم بین سه گروه مورد مطالعه در شش هفته اول، هفت هفته دوم و

## بحث

این جهت نیز خطر بیماریهای قلبی و عروقی را افزایش می‌دهد (۲۴).

در پژوهش حاضر، مکمل ویتامین E باعث کاهش قابل ملاحظه تری‌گلیسرید سرم بطور متوسط به میزان ۶۲ میلی‌گرم در دسی لیتر (۲۰ درصد) در کل دوره مطالعه در بیماران همودیالیزی هیپرتری‌گلیسریدمیک گردید (جدول ۲). این کاهش تری‌گلیسرید سرم می‌تواند احتمالاً بدلیل خنثی شدن استرس اکسیداتیو موجود در این بیماران توسط ویتامین E باشد چراکه استرس اکسیداتیو از یکسو با تأثیر بر روی آنزیم‌های لیپوپروتئین لیپاز و لیپاز کبدی می‌تواند باعث کاهش فعالیت این آنزیم‌ها گردد (۲۵) و از سوی دیگر، با تأثیر بر روی لیپوپروتئین‌های VLDL و IDL و اکسیداسیون آنها، باعث می‌شود که این لیپوپروتئین‌ها سوبسترای مناسبی برای آنزیم‌های نامبرده نباشند (۳).

یافته‌های مطالعه حاضر در مورد نقش ویتامین E در کاهش تری‌گلیسرید خون مشابه با نتایج برخی از مطالعات پیشین (۱۴-۱۱) و مغایر با بعضی از تحقیقات دیگر است که نتوانسته‌اند این اثر را نشان دهند (۱۰، ۲۷-۲۶). به نظر می‌رسد برای مشاهده واضح اثر کاهش دهنده ویتامین E بر روی تری‌گلیسرید خون، اولاً مطالعه باید بر روی افراد هیپرتری‌گلیسریدمیک صورت گیرد و ثانیاً ویتامین E تکمیلی بایستی در مقادیر مناسب و به مدت کافی (حداقل سه ماه) تجویز شود. تحقیقاتی که نتوانسته‌اند اثر کاهش دهنده ویتامین E را بر روی تری‌گلیسرید خون نشان دهند غالباً یکی از دو نکته فوق را رعایت نکرده‌اند (۱۰، ۲۶، ۲۷، ۳۶، ۳۷). علاوه بر این، بسیاری از این تحقیقات فاقد گروه دریافت کننده دارونما بوده‌اند (۳۳-۲۶ و ۳۵). در مطالعه حاضر داروی اسیدنیکوتینیک، در مقادیر ۵۰۰ میلی‌گرم در روز، باعث کاهش معنی‌دار غلظت تری‌گلیسرید سرم نسبت به گروه دریافت کننده دارونما دارونما نگردید. ولی، از افزایش معنی‌دار غلظت تری‌گلیسرید سرم در طول دوره مطالعه جلوگیری بعمل آورد. درحالی‌که، غلظت تری‌گلیسرید سرم در گروه دریافت کننده دارونما بطور قابل ملاحظه و به میزان ۸۴ میلی‌گرم در دسی لیتر در کل دوره مطالعه افزایش یافت (جدول ۲). مطالعات انجام شده در زمینه اثر اسیدنیکوتینیک بر روی تری‌گلیسرید خون نشان داده‌اند که

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

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



می‌باشد. لذا، تجویز مکمل ویتامین E همانطور که قبلاً توضیح داده شد از طریق خنثی کردن استرس اکسیداتیو و کاهش دادن تری گلیسرید خون می‌توانند نقش مهمی در کاهش تشکیل Ox-LDL و small, dense LDL و در نتیجه آترواسکلروز داشته باشند.

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

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

در این مطالعه، غلظت HDL-C سرم بیماران دریافت کننده اسیدنیکوتینیک، در طول دوره سیزده هفته‌ای مطالعه، بطور متوسط به میزان ۶ میلی‌گرم در دسی لیتر (۳۰ درصد) افزایش یافت و این افزایش که نسبت به گروه دارونما معنی‌دار بود بطور عمده در شش هفته اول مطالعه صورت گرفت (جدول ۲). مطالعات انجام شده در زمینه اثرات اسیدنیکوتینیک بر روی HDL-C سرم نشان داده‌اند که اسیدنیکوتینیک در مقادیر ۵۰۰ میلی‌گرم در روز یا بیشتر باعث افزایش HDL-C سرم می‌گردد و مؤثرترین دارو جهت بالا بردن HDL-C سرم می‌باشد

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

در این مطالعه، مکمل ویتامین E نتوانست غلظت کلسترول تام و LDL-C سرم را بطور معنی‌داری در مقایسه با گروه دارونما کاهش دهد (جدول ۲). بسیاری از مطالعات پیشین نیز عدم تأثیر مکمل ویتامین E در کاهش غلظت کلسترول تام (۱۰، ۳۲-۲۶ و ۳۷-۳۵) و LDL-C (۱۴، ۲۶، ۲۷، ۳۱، ۳۳ و ۳۷) را گزارش کرده‌اند. هرچند که برخی از تحقیقات دیگر توانسته‌اند اثرات مکمل ویتامین E را بر روی کاهش کلسترول تام (۱۱، ۱۴ و ۴۷) و LDL-C سرم (۱۱، ۳۴ و ۴۷) نشان دهند. در بیماران همودیالیزی غلظت کلسترول تام و LDL-C سرم عمدتاً در محدوده طبیعی قرار دارد (۳). در مطالعه حاضر نیز میانگین کلسترول تام و LDL-C سرم در کلیه گروه‌ها، از جمله گروه دریافت کننده مکمل ویتامین E، در محدوده طبیعی قرار داشت و بنابراین نمی‌توان انتظار داشت مکمل ویتامین E یا هر داروی دیگر پائین آورنده کلسترول خون، از جمله اسیدنیکوتینیک، بتواند کاهش قابل ملاحظه‌ای در کلسترول تام و LDL-C سرم بیمارانی که نرموکلسترولمیک هستند بوجود آورد

مطالعات انجام شده در زمینه اثر اسیدنیکوتینیک بر روی کلسترول تام و LDL-C خون نشان داده‌اند که اسیدنیکوتینیک در مقادیر کمتر از ۱۰۰۰ میلی‌گرم در روز قادر به کاهش کلسترول تام و LDL-C سرم نمی‌باشد (۳۹، ۴۳ و ۴۶). بنابراین، یافته‌های مطالعه حاضر در مورد اثرات اسیدنیکوتینیک در مقادیر ۵۰۰ میلی‌گرم در روز بر روی سطح کلسترول تام و LDL-C سرم مطابق با نتایج پژوهشهای گذشته می‌باشد. در بیماران همودیالیزی اگرچه غلظت LDL-C سرم در محدوده طبیعی قرار دارد اما نوع لیپوپروتئین‌های LDL موجود در خون آنها بیشتر از نوع Ox-LDL و small, dense LDL

همچنین، در این تحقیق مکمل اسیدنیکوئینیک توانست نسبت LDL-C/HDL-C سرم را در مقایسه با گروه دارونما بطور معنی‌داری کاهش دهند و این کاهش بطور عمده در شش هفته اول مطالعه صورت گرفت (جدول ۲). کاهش نسبت LDL-C/HDL-C توسط مکمل اسیدنیکوئینیک بدلیل افزایش غلظت HDL-C سرم توسط آن می‌باشد.

در این مطالعه، غلظت apo AI سرم بیماران دریافت کننده مکمل ویتامین E در شش هفته اول مطالعه کاهش یافت که این کاهش نسبت به گروه دارونما معنی‌دار نبود. از هفته هفتم مطالعه، همزمان با کاهش تری‌گلیسرید خون و افزایش غلظت HDL-C سرم در بیماران دریافت کننده مکمل ویتامین E، غلظت apo AI سرم نیز در این بیماران بطور متوسط به میزان ۶ میلی‌گرم در دسی‌لیتر افزایش یافت اما این افزایش نیز نسبت به گروه دارونما معنی‌دار نبود (جدول ۳). در مطالعه حاضر، در گروه اسیدنیکوئینیک همزمان با بالا رفتن غلظت HDL-C سرم، غلظت apo AI سرم در کل دوره مطالعه و بویژه در شش هفته اول مطالعه بطور قابل ملاحظه و به میزان ۱۹ میلی‌گرم در دسی‌لیتر افزایش یافت. اما، این افزایش در مقایسه با گروه دارونما معنی‌دار نبود (جدول ۳) و این افزایش اساساً به این دلیل است که اسیدنیکوئینیک باعث کاهش فعالیت رسپتورهای کاتابولیسم HDL می‌شود. این رسپتورها از طریق انتقال لیپوپروتئین‌های HDL خون به داخل سلولهای کبدی باعث کاتابولیسم این لیپوپروتئین‌ها از جمله apoAI موجود در آنها می‌شوند. بنابراین، مصرف اسیدنیکوئینیک از طریق کاهش کاتابولیسم apoAI باعث بالا رفتن غلظت آن در سرم می‌گردد (۵۲).

در این مطالعه میانگین apoB100 سرم در کلیه گروه‌ها در محدوده طبیعی یعنی کمتر از ۱۵۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر قرار داشت (جدول ۳). بنابراین، نمی‌توان انتظار داشت مکمل ویتامین E، یا هر داروی دیگری از جمله اسیدنیکوئینیک، بتواند کاهش قابل ملاحظه‌ای در غلظت apoB100 سرم بیمارانی که سطح apoB100 سرم آنها در محدوده طبیعی قرار دارد بوجود آورد.

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

(۲۲-۴۶، ۴۴، ۳۹ و ۵۱). بنابراین، یافته‌های مطالعه حاضر در مورد اثر اسیدنیکوئینیک بر روی HDL-C سرم مطابق با مطالعات پیشین می‌باشد.

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

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

دارونما بودند. از سوی دیگر Goldberg و همکارانش با تجویز اسیدنیکوتینیک، بصورت نیاسین آهسته رهشی به نام نیاسپان (Niaspan) در مقادیر ۵۰۰ میلی‌گرم در روز، نشان دادند که اسیدنیکوتینیک در مقایسه با گروه دارونما قادر به کاهش Lp (a) سرم نمی‌باشد (۳۹).

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

این مطالعه بطور کلی نشان داد که مکمل ویتامین E در مقادیر ۶۰۰ میلی‌گرم در روز می‌تواند غلظت تری‌گلیسرید سرم را بطور معنی‌دار و نسبت LDL-C/HDL-C را تا مرز معنی‌دار شدن در بیماران همودیالیزی هیپرتری‌گلیسریدمیک کاهش دهد. علاوه بر این، مکمل ویتامین E، از طریق خاصیت آنتی‌اکسیدانی خود، می‌تواند استرس اکسیداتیو موجود در این بیماران را خنثی نماید که این امر نقش مهمی در جلوگیری از اکسیداسیون LDL دارد. درحالی‌که اسیدنیکوتینیک، در مقادیر کم و قابل تحمل ۵۰۰ میلی‌گرم در روز، توانست غلظت HDL-C سرم را در بیماران همودیالیزی هیپرتری‌گلیسریدمیک افزایش و نسبت LDL-C/HDL-C سرم را کاهش می‌دهد. لذا به نظر میرسد تجویز توأم ویتامین E و اسید نیکوتینیک بتواند کلیه ناهنجاریهای لیپیدی به استثنای Lp (a) را در بیماران همودیالیزی تصحیح نماید.

### تشکر و قدردانی

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

حاضر نیز میانگین غلظت Lp (a) سرم در بیماران همودیالیزی گروه‌های مورد مطالعه در آغاز تحقیق بین ۴۸ تا ۵۵ میلی‌گرم در دسی لیتر بود. افزایش غلظت Lp (a) سرم در بیماران همودیالیزی از یک سو می‌تواند بدلیل افزایش سنتز کبدی Lp (a)، که متعاقب از دست‌رفتن اسیدهای آمینه در اثر عمل دیالیز صورت می‌گیرد، باشد که در این زمینه مطالعات مختلف نشان داده‌اند افزایش دفع پروتئین از بدن، به دلایل ناشناخته، باعث افزایش سنتز کبدی Lp (a) می‌گردد و همچنین غلظت Lp (a) سرم در بیماران همودیالیزی بطور معکوس با غلظت آلبومین سرم همبستگی نشان می‌دهد (۳، ۴۹، ۵۵ و ۵۶). از سوی دیگر، افزایش سنتز کبدی Lp (a)، که بعنوان یک پروتئین فاز حاد، در نظر گرفته می‌شود، می‌تواند در بیماران همودیالیزی بدلیل افزایش تولیدسیتوکین‌ها از جمله اینترلوکین-۶ (IL-6) باشد (۳، ۴۹، ۵۶). افزایش تولیدسیتوکین‌ها در بیماران همودیالیزی بدلیل وجود یک حالت التهابی مزمن می‌باشد (۵۷) و این التهاب مزمن در بیماران همودیالیزی به دلایل گوناگون از جمله حالت اورمیک، جنس صافی بکار رفته جهت عمل همودیالیز و همچنین کیفیت محلول دیالیز از نظر آلودگی میکروبی، بوجود می‌آید (۵۷).

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

## منابع

1. Juners P, Khoa TN, Massy ZA, Zingraff J, Labrunie M, Descamps-Latscha B, Man NK. Incidence of atherosclerotic arterial occlusive accidents in predialysis and dialysis patients: a multicentric study in the Ile 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, Druke TB. Lipid metabolism. In: Massry SG, Glassock RJ (eds). *Massry & Glassock's Textbook of Nephrology*. 4th edn. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2001; PP: 1346-1356.
4. Toborek M, Wasik T, Drozd M, Klin M, Magner-Wrobel K, Kopieczna-Grzebieniak E. Effect of hemodialysis on lipid peroxidation and antioxidant system in patients with chronic renal failure. *Metabolism*. 1992; 41: 1229-1232.
5. Katzung BG. *Basic & Clinical Pharmacology*. 8th edn. New York: McGraw-Hill, 2001; PP: 588-590.
6. Skorecki K, Green J, Brenner BM. Chronic renal failure. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (eds). *Harrison's Principle of Internal Medicine*. 15th edn. New York: McGraw-Hill, 2001; PP: 1551-1562.
7. Denker BM, Chertow GM, Owen WF. Hemodialysis. In: Brenner BM (ed). *Brenner & Rector's the Kidney*. 6th edn. Philadelphia: W.B. Saunders, 2000; PP: 2373-2419.
8. Olyaei AJ, Demattos AM, Bennett WM. Prescribing drugs in renal disease. In: Brenner BM (ed): *Brenner & Rector's the Kidney*. 6th edn. Philadelphia: W.B. Saunders, 2000; P: 2632.
9. Hermann WJ, Ward K, Faucett J. The effect of tocopherol on high density lipoprotein cholesterol. *Am J Clin Pathol*. 1979; 72: 848-852.
10. Cloarec MJ, Perdriset GM, Lamberdiere FA, Colas-Belcour JF, Sauzieres JP, Neufeld HN, Goldbourt U.  $\alpha$ -Tocopherol: effect on plasma lipoproteins in hypercholesterolemic patients. *Isr J Med Sci*. 1987; 23: 869-872.
11. Paolisso G, Gambardella A, Giugliano D, Galzerano D, Amato L, Volpe C, Balbi V, Varricchio M, D'Onofrio F. Chronic intake of pharmacological dose of vitamin E might be useful in the therapy of elderly patients with coronary heart disease. *Am J Clin Nutr*. 1995; 61: 848-852.
12. Jain SK, Mcvie R, Jaramillo JJ, Palmer M, Smith T. Effect of modest vitamin E supplementation on blood glycosylated hemoglobin and triglyceride levels and red cell indices in type 1 diabetic patients (Abstr.). *J Am Coll Nutr*. 1996; 15: 458-461.
13. Karasu D, Ozansoy G, Bozkurt O, Erdogan D, Omeroglu S. Antioxidant and triglyceride - lowering effects of vitamin E associated with the prevention of abnormalities in the reactivity and morphology of aorta from streptozotocin diabetic rats. *metabolism*. 1997; 46: 872-879.
۱۴. شاکر حسینی ر، طبیبی ه، ولایی ن. بررسی تأثیر ویتامین E تکمیلی بر روی چربیهای خون خرگوش. پژوهنده. ۱۳۷۵؛ ۱: ۳۷-۳۱.
15. Bendich A, Machlin LJ. Safety of oral intake of vitamin E. *Am J Clin Nutr*. 1988; 48: 612-619.
16. Rifai N, Bachorik PS, Albers JJ. Lipids, lipoproteins and apoproteins. In: Burtis CA, Ashwood ER (eds). *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders. 1999; 809-861.
17. Vuilleumier JP, Keller HE, Fidanza F. Vitamin nutrition methodology: Vitamin E. In: Fidanza F (ed). *Nutritional Status Assessment*. 1st ed. London: Chapman & Hall. 1991; 209-214.
18. Piironen V, Varo P, Syvaoja EL, Salminen K, Koivisto 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 edn. New York: McGraw-Hill, 1991; PP: 74-282, 739-837.
20. Cook RJ, Dunnett CW. Multiple comparisons. In: Armitage P, Colton T (eds). *Encyclopedia of Biostatistics.* Chichester: John Wiley & Sons, 1998; PP: 2740-2742.
21. Marcovina SM, Koschinsky ML. Lipoprotein (a) as a risk factor for coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1998; 82: 57U-66U.
22. Siegel S, Castellan NJ. *Nonparametric Statistics for the Behavioral Sciences.* 2nd edn. New York: McGraw-Hill, 1988; PP: 174-183, 206-215.
23. Farrell PM, Roberts RJ. Vitamin E. In: Shils ME, Olson JA, Shike M (eds). *Modern Nutrition in Health and Disease.* 8th edn. Philadelphia: Lea & Febiger, 1994; PP: 326-341.
24. Packard CJ, Shepherd J. Metabolic basis of the atherogenic lipoprotein phenotype. In: Gotto AM, Lenfant C, Catapano AL, Paoletti R (eds). *Multiple Risk Factors in Cardiovascular Disease.* Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1995; PP: 289-294.
25. Pritchard KA, Patel ST, Karpen CW, Newman HA, Panganamala RV. Triglyceride-lowering effect of dietary vitamin E in streptozotocin-induced diabetic rats (Abstr.). *Diabetes.* 1986; 35: 278-281.
26. Galli F, Varga Z, Balla J, Ferraro B, Canestrari F, Floridi A, Kakuk G, Buoncristiani U. Vitamin E, lipid profile, and peroxidation in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2001; 59[suppl. 78]: S148-S154.
27. Islam KN, O'Byrne D, Devaraj S, Palmer B, Grundy SM, Jialal I. Alpha-tocopherol supplementation decreases the oxidative susceptibility of LDL in renal failure patients on dialysis therapy. *Atherosclerosis.* 2000; 150: 217-224.
28. Leonhardt ETG. Effects of vitamin E on serum cholesterol and triglyceride in hyperlipidemic patients treated with diet and clofibrate. *Am J Clin Nutr.* 1978; 31: 100-105.
29. Schwartz PL, Rutherford IM. The effect of tocopherol on high density lipoprotein cholesterol. *Am J Clin Pathol.* 1981; 77: 843-844.
30. Hatam LJ, Kayden GJ. The failure of  $\alpha$ -tocopherol supplementation to alter the distribution of lipoprotein cholesterol in normal and hyperlipoproteinemic persons. *Am J Clin Pathol.* 1981; 76: 122-123.
31. Kesaniemi YA, Grundy SM. Lack of effect of tocopherol on plasma lipids and lipoproteins in man. *Am J Clin Nutr.* 1982; 36: 224-228.
32. Howard DR, Rundell CA, Batsakis JG. Vitamin E does not modify HDL-cholesterol. *Am J Clin Pathol.* 1982; 77: 86-89.
33. Serfontein WJ, Ubbink E, Devilliers LS. Further evidence on the effect of vitamin E on the cholesterol distribution in lipoproteins with special reference to HDL subfractions. *Am J Clin Pathol.* 1983; 79: 604-606.
34. Stampfer MJ, Willett W, Castell WP, Taylor JO, Fine J, Hennekens CH. Effect of vitamin E on lipids. *Am J Clin Pathol.* 1983; 79: 714-716.
35. Chapkin RS, Haberstroh B, Liu T, Holub BJ. Effect of vitamin E supplementation on serum and high density lipoprotein cholesterol in renal patients on maintenance hemodialysis. *Am J Clin Nutr.* 1983; 38: 253-256.
36. Kalbfleisch JH, Barboriak JJ, Else BA, Hughes CV, Tristani FE. Alpha-tocopherol supplements and high density lipoprotein cholesterol levels. *Br J Nutr.* 1986; 55: 71-77.
۳۷. سرافرازی ن، اتابک ش. بررسی اثرات مکمل ویتامین E، اسیدهای چرب امگا۳ و توأم این دو بر چربی و فشار خون بیماران همودیالیزی. پایان نامه کارشناسی ارشد تغذیه. دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی شهید بهشتی، ۱۳۷۸.
38. Knopp RH. Clinical profiles of plain versus sustained-release niacin (niaspan) and the

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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