

مقاله اصلی

بررسی تاثیر coenzyme Q 10 بر روی سطح سرمی CRP و Homocysteine در بیماران نارسایی مزمن کلیه تحت همودیالیز مراجعه کننده به بخش دیالیز بیمارستان های لقمان حکیم و اشرفی اصفهانی

تاریخ دریافت: ۹۴/۱/۲۲ - تاریخ پذیرش: ۹۴/۳/۱۰

خلاصه

مقدمه

مرگ و میر بیماران ESRD عمدتاً ناشی از بیماری‌های قلبی و عروقی است. مارکرهای التهابی با حوادث کرونری مرتبط هستند. Q10 نقش محافظتی در مقابل آسیبهای اکسیداتیو رادیکالهای آزاد دارد. همچنین هیپرموسیتینمی یک فاکتور مستقل CAD می‌باشد. با توجه به افزایش آسیب اکسیداتیو در بیماران دیالیزی و تاثیر کوآنزیم Q10 در کاهش استرس اکسیداتیو در این مطالعه به بررسی تاثیر CO-Q10 روی سطح پلاسمایی مارکرهای التهابی CRP و هموسیتین در بیماران همودیالیزی پرداخته شد.

روش کار

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی از سال ۱۳۹۲-۱۳۹۳ در بیمارستان های لقمان حکیم و اشرفی اصفهانی انجام شده است که با کنترل دارونما و به طریقه متقاطع طراحی شده است. بیماران به دو گروه تقسیم شدند. به مدت سه ماه به گروه اول، دارو و به گروه دوم دارونما داده شد و پس از زمان تعیین شده برای پاکسازی دارو جای گروهها تعویض و مطالعه برای سه ماه دیگر هم ادامه داده شد. ابتدای مطالعه و انتهای سه ماهه اول دوم، سطح سرمی CRP و هموسیتین اندازه گیری شد. برای بررسی و تجزیه و تحلیل اطلاعات از نرم افزار SPSS و آزمون های اسمیرنوف، تی، فیشر، کای اسکور و من ویتنی استفاده شد.

نتایج

۳۴ بیمار وارد مطالعه شدند در نهایت ۲۶ نفر مطالعه را کامل کردند. آنالیز داده‌ها در زمان سه ماه برای CRP نشان‌دهنده تأثیر معنی دار آماری درمان بود. ($95\%CI = -20/1 \text{ to } 10/5$) ($p \leq 0/001$). همچنین آنالیز آماری داده‌ها مربوط به آلبومین نیز معنادار آماری ($95\%CI = 0/0 - 0/6$) ($p = 0/044$) می باشد، ولی اثر درمان برای هموسیتین معنادار یافت نشد ($p = 0/63$).

نتیجه گیری

Q10 باعث کاهش معنی داری در سطح CRP شده است که به عنوان یک فاکتور التهابی شناخته شده است و در پیش بینی حوادث قلبی - عروقی نقش دارد.

کلمات کلیدی: هموسیتین، نارسایی مزمن کلیه، CRP، CO-Q10

پی نوشت: این مقاله فاقد تضاد منافع می باشد.

^۱ نرگس السادات زاهد
^۲ مریم قسامی*
^۳ مرجان شریفی
^۴ مهدی یاسری

۱-دانشیار گروه نفرولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران، تهران، ایران
۲-رزیدنت بیماری های داخلی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران، تهران، ایران
۳-رزیدنت بیماری های داخلی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران، تهران، ایران
۴-دانشیار گروه آمار، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

*تهران- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
تهران، تهران، ایران
تلفن: ۹۸-۹۱۳۳۶۸۱۵۳۲+

email:
maryam.ghassami@gmail.com

مقدمه

علامت حالات انتهایی ناشی از کاهش عملکرد کلیه به صورت افزایش واکنش دهنده‌های فاز حاد موجود در گردش خون است. مرگ میر بیماران ESRD¹ عمدتاً ناشی از بیماری‌های قلبی و عروقی و عفونت‌ها است (تقریباً به ترتیب ۵۰٪ و ۱۵٪). مارکرهای انتهایی با حوادث کرونری مرتبط هستند. به عنوان مثال سطح CRP به شکل hs-CRP (با حساسیت بالا) می‌تواند خطر MI² را پیش‌بینی کند (۱).

CO-Q10 یک بنزوکینون محلول در چربی است که دارای ۱۵ واحد ایزوپرنیل در زنجیره جانبی است. و جزء کلیدی در چرخه تنفسی میتوکندری است که در سنتز آدنوزین تری فسفات (ATP) به کار می‌رود (۲). در ضمن یک اتی اکسیدان داخلی سلولی است که از فسفولیپیدهای غشای و پروتئین‌های غشاء میتوکندری و LDL³ در مقابل آسیب اکسیداتیو رادیکال‌های آزاد محافظت می‌کند (۳، ۴).

Q10 می‌تواند در بافت‌ها از فرنزیل دی فسفات و تیروزین ساخته شود و یا از مواد غذایی مثل گوشت قرمز و مرغ و ماهی و سبزیجات و میوه‌ها جذب شود ولی در کل جذب کلی Q10 از مواد غذایی مصرفی زیر ۱۰٪ است (۵، ۶). بافت‌هایی که به انرژی بیشتری نیاز دارند، مثل قلب، کلیه، کبد و سلول‌های عضله اسکلتی نیاز به مقادیر بیشتری از کوآنزیم Q10 برای سنتز ATP دارند (۷).

اینترلوکین-۶ (IL6) یک فاکتور ساتیوکاینی پیش‌تهایی است که از ماکروفاژها و عضلات صاف در ضایعات آترواسکروتیکی ترشح می‌شود. این نکته قابل ذکر است که hs-CRP توسط کبد ساخته می‌شود و تولید آن به وسیله‌ی تحریک کبد توسط IL6 تنظیم می‌شود. بنابراین IL6 با حساسیت بیشتری وضعیت انتهایی را نسبت به hc-CRP نشان خواهد داد (۰۷۹).

هیپرهومیستیثیمی یک فاکتور مستقل CAD⁴ می‌باشد (۷). همچنین در بسیاری از مقالات ارتباط بین هیپرهومیستیثیمی و

حوادث کرونری مطرح شده است ولی در مطالعات مداخله‌ای، این‌که بتوان با کاهش سطح هموسیستین باعث کاهش حوادث کرونری شد هنوز تأیید نشده است. **Error! Bookmark not defined.** کاهش غلظت پلاسمایی هموسیستین ممکن است با وضعیت ویتامین B (به خصوص B6) مرتبط باشد. ویتامین B6 برای ساخت کوآنزیم Q10 ضروری است. مصرف مکمل کوآنزیم Q10 و ویتامین B6 نه تنها به ساخت بهتر کوآنزیم Q10 در بدن کمک می‌کند بلکه باعث کاهش سطح پلاسمایی هموسیستین هم می‌شود (۷).

با توجه به افزایش آسیب اکسیداتیو در بیماران دیالیزی و تاثیر کوآنزیم Q10 در کاهش استرس اکسیداتیو و این‌که مطالعات قبلی بیشتر در گروه هدف بیماران کرونری انجام شده است، در این مطالعه به بررسی تاثیر CO-Q10 بر سطح پلاسمایی مارکرهای انتهایی CRP و هموسیستین در بیماران همودیالیزی پرداخته شد.

روش کار

این مطالعه از نوع کار آزمایشی بالینی یک سوکور که از سال ۱۳۹۲-۱۳۹۳ در بیمارستان‌های لقمان حکیم و اشرفی اصفهانی انجام شده به طریقه متقاطع طراحی شده است. جامعه مورد مطالعه بیماران همودیالیزی مراجعه کننده به بیمارستان‌های اشرفی اصفهانی و لقمان حکیم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران می‌باشند.

معیارهای ورود به مطالعه شامل: بیماران ESRD به هر علت که حداقل به مدت ۸ هفته روی دیالیز نگهدارنده قرار داشته باشند، در ابتدای مطالعه $BP \geq \frac{180}{100}$ باشد، در مدت انجام مطالعه سیگار نکشد، بیماری حاد و یا مزمن فعال نداشته باشد، تحت درمان با ترکیبات فولیک اسید بوده باشند.

معیارهای خروج از مطالعه شامل: نارسایی کبدی¹، ARF¹، اوروپاتی انسدادی، سرطان، خانم یائسه که از HRT² استفاده کند، در صورتی که بیمار بدحال باشد و یا دچار اسیدوزیس، عفونت حاد و یا شوک شود.

¹ - End Stage Renal Disease

² Myocardial Infarction

³ Low Density Lipoprotein

⁴ Coronary heart Disease

¹ Acute Renal Failure

² Hormonal Replacement Therapy

وجود اثر کری اوور انجام شد و سپس اثر زمان و نوع درمان نیز با این روش مورد ارزیابی قرار گرفت. در نهایت برای حذف اثر مخدوشگرهای احتمالی در برآورد همزمان اثر کری اوور ، اثر دوره و اثر درمان از لینتار میکس مدل استفاده شد.

تعاریف: وجود *period effect* در مدت مطالعه نشان دهنده تغییر وضعیت بیماران نسبت به ابتدای مطالعه می باشد که ارتباطی به درمان بکار گرفته شده ندارد و احتمالاً مربوط به سیر خود بیماری و یا سایر درمان هایی است که برای بیمار استفاده شده است. وجود اثر درمان به معنای تاثیر درمان بکار گرفته شده است.

ملاحظات اخلاقی

داروی مورد استفاده در این مطالعه *supplement* میباشد و دارای حداقل عوارض جانبی بود.

بیماران از این که ممکن است دارو یا دارونما بگیرند مطلع بودند و در صورت تمایل وارد مطالعه شده و

در صورت عدم تمایل، هر زمان که اراده میکرد میتوانند از مطالعه خارج شوند.

زمان خونگیری برای آزمایشات مورد نیاز طرح تحقیقاتی با خونگیری های ماهیانه بیماران دیالیزی همزمان بود که خونگیری به حداقل ممکن برسد.

نتایج مطالعه در نهایت در اختیار بیماران گذاشته خواهد شد.

در ضمن پروپوزال این طرح پژوهشی در جلسه کمیته اخلاق دانشکده پزشکی مورخ ۹۲/۸/۱۲ مورد بررسی و تایید قرار گرفته است.

نتایج

این مطالعه با هدف بررسی تأثیر کوآنزیم Q10 بر سطح سرمی CRP و هموسیستین در بیماران نارسایی مزمن کلیه تحت همودیالیز مراجعه کننده به بخش های همودیالیز بیمارستان های لقمان حکیم و اشرفی اصفهانی در سال ۱۳۹۲ و ۹۳ صورت گرفته است. در این مطالعه از بین ۳۷۳ بیمار مراجعه کننده به این مراکز که معیارهای ورود به مطالعه را داشتند و سطح CRP آن ها بالای ۱۰ mg/Lit بود و سطح هموسیستین اندازه گیره شده ی آن ها بر

با توجه به کمی بودن متغیرهای وابسته و امکانات تیم تحقیق و نیز نوع طراحی مطالعه که متقاطع می باشد، دو گروه ۱۷ نفری وارد مطالعه شدند و در نهایت یافته ها برای ۶۸ مورد اعلام شد. قبل از شروع مطالعه فشارخون و سن بیماران و KT/V چک شد. در ابتدا سطح سرمی CRP تمامی بیماران دیالیزی مراجعه کننده به بیمارستان لقمان حکیم و اشرفی اصفهانی که شرایط ورود به مطالعه را داشتند اندازه گیری شد و از میان آنان حداقل ۳۴ نفر از کسانی که CRP بالای ۱۰ و هموسیستین بالا بر اساس رنج آزمایشگاه را داشتند انتخاب شدند و به دو گروه A و B بر اساس جدول اعداد تصادفی تقسیم شدند. جهت حذف عوامل مخدوشگر و افزایش توان، مطالعه را بصورت متقاطع انجام دادیم. به گروه A، کپسول خوراکی مکمل Q10 از شرکت داروسازی Health Burs، ۱۰۰ mg، روزانه یک عدد و به گروه

B، دارونما خوراکی مشابه دارو، ساخت دانشکده داروسازی دانشگاه آزاد تهران، به مدت ۳ ماه داده شد و پس از دو هفته زمان تعیین شده برای پاکسازی دارو جای گروهها تعویض شد. (مدت زمان تعیین شده برای پاکسازی دارو به اندازه ۵ برابر نیمه عمر دارو، که از مطالعات استخراج شده، به دست آمده است) و مطالعه برای سه ماه بعد هم ادامه داده شد (۸). ابتدای مطالعه و انتهای سه ماهه اول و سه ماهه دوم آزمایش CRP به روش کمی و سطح سرمی هموسیستین به روش کروماتوگرافی با عملکرد بالا، اندازه گیری شد. بیماران در طول مدت مطالعه در انتهای هر ماه توسط متخصص داخلی ویزیت شدند و در صورتی که شامل کرایتریای خروج از مطالعه می شدند از مطالعه خارج شدند. اطلاعات بیماران در هر بار ویزیت در فرم جمع آوری اطلاعات ثبت شد. مطالعه یک سو کور بود و بیماران از گروه A و B بودن خود اطلاعی نداشتند.

جهت تجزیه و تحلیل داده های از نرم افزار آماری SPSS استفاده شد. برای بررسی توزیع نرمال در داده ها از آزمون کلموگروف اسمیرنوف و نمودار Q-Q استفاده شده است. برای توصیف داده ها از میانگین، انحراف معیار، میانه، دامنه، فراوانی و درصد استفاده شد. برای مقایسه نتایج میان دو گروه در حالت پایه از آزمونهای آماری تی، دقیق فیشر و کای اسکوتر، من ویتنی استفاده شد و با استفاده از روش پوکوک در ابتدا آزمون برای

اساس رنج آزمایشگاه با توجه به سن بیماران بالا گزارش شده بود، تعداد ۳۴ نفر وارد مطالعه شدند و بر اساس جدول اعداد تصادفی به دو گروه A و B تقسیم شدند. گروه A تحت درمان با کپسول مکمل CO-Q10 از شرکت Health Burst، ۱۰۰ mg یک عدد و به گروه B، دارونما مشابه داروی گروه A به مدت سه ماه داده شد و پس از دو هفته زمان تعیین شده برای پاکسازی دارو جای گروه‌های A، B، تعویض شد یعنی به گروه A، دارونما و به گروه B داروی مکمل CO-Q10 داده شد.

هشت نفر از ۳۴ بیماری که وارد مطالعه شده بودند تا انتها در مطالعه حضور نداشتند. ۲ نفر از آن‌ها مربوط به گروه A بودند که یک نفر در ماه دوم مطالعه به دلیل عفونت رگ مصنوعی و یک نفر در ماه اول مطالعه به دلیل حوادث قلبی و عروقی فوت کردند. ۶ نفر از آن‌ها مربوط به گروه B بودند که سه نفر از آن‌ها در بیمارستان بستری شدند و به همین دلیل از مطالعه خارج شدند و ۲ نفر در همان ماه اول مطالعه و ۱ نفر در ماه دوم مطالعه فوت نمودند. در مجموع ۲۱ نفر (۶۱/۸٪) مرد و ۱۳ نفر (۳۸/۲٪) زن بودند، در گروه A (Q10-Placebo) ۱۱ نفر مرد (۶۴/۷٪) و ۶ نفر زن (۳۵/۳٪) و در گروه B (placebo-Q10) ۱۰ نفر مرد (۵۸/۸٪) و ۷ نفر زن (۴۱/۲٪) بودند. بین دو گروه از لحاظ جنسیت اختلاف معنی‌دار آماری دیده نشد (p=۰/۷۲۴) (جدول ۱). در مجموع میانگین سنی در افراد ۳/۱۱±۳/۳۶ سال (mean±SD) بود (در محدوده سنی ۴۳-۹۰ سال) که این میانگین در گروه A ۵/۱۱±۳/۴۶ و در گروه B ۴/۱۱±۳/۶۶ سال بود. بین دو گروه از لحاظ سنی اختلاف معنی‌دار آماری دیده نشد (p=۰/۹۶) (جدول ۱).

از نظر میانگین مدت دیالیز در مجموع (mean±SD) ۴۷/۲±۴۰/۲ هفته بوده که در محدوده سنی ۸ هفته تا ۱۸ هفته قرار داشتند که این میانگین در گروه A (۴۳/۶±۳۷/۹) و در گروه B (۵۲/۷±۴۲/۲) هفته بوده است. بین این دو گروه از نظر مدت دیالیز اختلاف معنی‌دار آماری دیده نشد (p=۰/۶۱۱) (جدول ۱). شایع‌ترین علل نارسایی کلیه منجر به دیالیز در این مطالعه به ترتیب دیابت ۱۴ مورد (۲/۴۱٪) و بعد از آن فشار خون بالا ۹ مورد (۵/۲۶٪) و پس از آن ایدئوپاتییک ۱۰ مورد (۴/۲۹٪) و پس از آن یک مورد به دلیل گلوومرولونفریت (۹/۲٪) بوده است. علل منجر به نارسایی مزمن کلیه به تفکیک ۲ گروه آنالیز و بررسی شد که از این نظر اختلاف معنی‌دار آماری بین دو گروه وجود نداشت. (جدول ۲)، (p=۰/۰۶۵). از نظر میانگین کفایت دیالیز (KT/V) در کل (mean±SD) ۱/۲±۰/۴ با محدوده ۰/۵۶-۲/۳۶ بوده است که در گروه A (mean±SD) ۱/۲۲±۰/۴۸ و در گروه B (mean±SD) ۱/۱۹±۰/۲۵ بود. در بین دو گروه از نظر کفایت دیالیز اختلاف معنی‌دار آماری به دست نیامد (p=۰/۸۵) (جدول ۱) از بین ۳۴ بیمار وارد مطالعه شده ۱۰ نفر (۲۹/۴٪) از داروی آتورواستاتین استفاده می‌کردند و ۲۴ نفر (۷۰/۶٪) از این دارو استفاده نمی‌کردند. به تفکیک گروه‌ها در گروه A سه نفر (۱۷/۶٪) و در گروه B ۷ نفر (۴۱/۲٪) از استاتین استفاده می‌کردند. ۱۴ نفر (۸۲/۴٪) از گروه A و ۱۰ نفر (۵۸/۸٪) از گروه B از این دارو استفاده نمی‌کردند. از لحاظ آماری تفاوت معنی‌داری بین مصرف استاتین در دو گروه وجود نداشت (p=۰/۱۳۲) (جدول ۱).

جدول ۱- مشخصات پایه بیماران در ابتدای مطالعه

کل	گروه A	گروه B	P Value
سن (سال)	۶۶/۳±۱۱/۳	۶۶/۴±۱۱/۵	۰/۹۶۴
	(۹۰-۴۳)	(۹۰-۴۳)	(۸۹-۴۶)
جنس	مرد	مرد	۰/۷۲۴
	۲۱ (۶۱/۸٪)	۱۱ (۶۴/۷٪)	۱۰ (۵۸/۸٪)
	۱۳ (۳۸/۲٪)	۶ (۳۵/۳٪)	۷ (۴۱/۲٪)
مدت دیالیز (هفته)	(range) mean±SD	(range) mean±SD	۰/۶۱۱
	(۱۸۰-۸)	(۱۸۰-۱۴)	(۱۵۶-۸)
KT/V	(range) mean±SD	(range) mean±SD	۰/۸۵
	(۰/۵۴-۲/۳۶)	(۰/۵۴-۲/۳۶)	(۰/۸۳-۱/۷)
مصرف استاتین	بله	بله	۰/۱۳۲
	۱۰ (۲۹/۴٪)	۳ (۱۷/۶٪)	۷ (۴۱/۲٪)
	۲۴ (۷۰/۶٪)	۱۴ (۸۲/۴٪)	۱۰ (۵۸/۸٪)
	خیر	خیر	

جدول ۲- فراوانی و درصد علل نارسایی مزمن کلیه منجر به

دیالیز

P value	گروه B (%) (placebo-Q10)	گروه A (%) (Q10- placebo)	علل نارسایی کلیه
	(/۲۹/۴)۵	(/۵۲/۹)۹	دیابت
۰/۰۶۵	(/۱۷/۶)۳	(/۳۵/۳)۶	فشارخون
	(/۴۷/۱)۸	(/۱۱/۸)۲	ایدنوپاتیک
	(/۵/۹)۱	(/۰)۰	گلو مرونفریت

جدول ۳ - میانگین داده های متغیرهای تحت مطالعه به تفکیک

گروه ها قبل و بعد از دریافت دارو و دارونما

سه ماهه اول	سه ماهه دوم	هفته صفر		
۱۲۵±۲۳	۱۲۷±۲۲	۱۲۹±۲۳	A	فشار خون
۱۳۲±۱۶	۱۳۲±۱۴	۱۳۳±۱۳	B	سیستولیک
۱۱/۱۱±۲/۱۱	۱۰/۴۹±۱/۷۶	۱۰/۷۶±۱/۶	A	هموگلوبین
۱۰/۳±۱/۲۶	۱۰/۳±۰/۸۷	۱۰/۳۱±۱/۱۱	B	
۱۶/۹±۱۵	۸/۳±۷/۲	۲۴/۶±۱۱/۷	A	CRP
۲۸/۱±۲۱/۱	۲۳/۶±۳/۲	۳۴±۱۵/۶	B	
۱۵/۷±۵/۲	۳۲±۱۱/۸	۲۵±۱۵/۴	A	Homocysteine
21/2±5/8	33/6±37/8	۲۵/۴±۱۲/۲	B	
۱۲۶±۳۸	۱۰۲±۲۷	۱۲۶±۲۱	A	Urea
۱۰۹±۲۳	۱۱۶±۲۷	۱۱۶±۲۳	B	
۸/۳۹±۲/۲۷	۷/۲۳±۱/۹۳	۷/۸±۲/۱۱	A	Cr
۷/۴±۱/۴۸	۷/۱۵±۱/۳۳	۷/۳۱±۱/۲	B	
۱۸±۶	۲۰±۷	۱۵±۷	A	AST
۲۸±۹	۲۴±۷	۲۲±۶	B	
۱۶±۶	۱۸±۸	۱۹±۱۰	A	SLT
۲۰±۱۳	۱۸±۶	۱۹±۷	B	
۳/۷۷±۰/۳۴	۳/۹۳±۰/۵۴	۳/۸۷±۰/۵۸	A	آلبومین
۳/۵۹±۰/۳۸	۳/۵۶±۴۰/۳۷	۳/۴۱±۰/۲۷	B	

جدول ۴ - نتایج آنالیز آماری Carry-over و اثر دوره و اثر

درمان برای متغیرهای تحت مطالعه ($P_{value} > 0.05$ و معنادار

آماري می باشد)

Treatment-effect	Period-effect	Carry-over-effect	
۰/۷۴	۰/۷۳۶	۰/۲۸۶	SBP
۰/۴۶	۰/۴۵۳	۰/۷۹۳	هموگلوبین
<۰/۰۰۱	۰/۰۶۳	۰/۰۱۳	CRP
۰/۶۳۰	۰/۰۰۱	۰/۶۵۹	هموسیتین
۰/۰۰۹	۰/۰۹۹	۰/۴	اوره
۰/۱۵۸	۰/۰۲۶	۰/۴۴۵	کراتینین
۰/۰۶۴	۰/۲۴۵	۰/۸۸۲	AST
۰/۱۵۷	۰/۸۶	۰/۲۱۵	ALT
۰/۰۴	۰/۱۸۴	۰/۳۷۸	آلبومین

($p \leq 0.001$) ($95\%CI = -20/1$ to $10/5$). نتایج آزمون مربوط به carry-over برای هموسیتین نشان دهنده وجود این اثر در دو دوره مورد بررسی میان گروهها نبود ($p=0.422$) ولی اثر دوره زلحاظ آماری معنی دار یافت شد ($p=0.009$). با استفاده از این آزمون اثر درمان (اثر درمان) معنی دار یافت نشد ($p=0.715$). این روند در آنالیز (LMM)^۱ و با حذف اثر وضعیت پایه و اثر استاتین نیز تکرار شد بنحوی که اثر دوره (اثر دوره) معنادار آماری بود ($p=0.001$) اما اثر درمان معنادار یافت نشد ($p=0.630$). نتایج آزمون مربوط به اثر کری اوور نشان دهنده وجود این اثر در دوره مورد بررسی در میان گروهها نبود ($p=0.04$). هم چنین اثر دوره مورد بررسی از لحاظ آماری معنی دار یافت نشد ($p=0.99$). اما اثر درمان با لحاظ کردن اثر دوره معنی دار آماری بود ($p=0.009$). این روند در آنالیز لیتار میکس مدل با حذف وضعیت پایه و اثر استاتین و برآورد همزمان سایر اثرات نیز تکرار شد بنحوی که اثر درمان معنادار آماری بود ($p=0.011$) اما اثر دوره و carry-over معنادار یافت نشد (به ترتیب $p=0.114$ و $p=0.807$). نتایج آنالیز مربوط به carry-over نشان دهنده وجود این اثر برای Cr در دو دوره مورد بررسی میان گروهها نبود ($p=0.445$) اما priod-effect از لحاظ آماری معنادار بود ($p=0.026$). با استفاده از این آزمون اثر درمان معنادار یافت نشد ($p=0.158$). این روند در آنالیز liner-mixed-model و با حذف اثر وضعیت پایه و اثر استاتین نیز تکرار شد بنحوی که اثر دوره معنادار آماری بود ($p=0.024$) ولی

نتایج آنالیزها برای systolic-BP و هموگلوبین در طول مدت مطالعه در جداول ۴ و ۳ ارائه شده است که در هیچ کدام از زمانها معنادار آماری نبوده است و p به ترتیب ۰/۷۴ و ۰/۴۶ می باشد. نتایج آنالیز دادهها برای CRP پس از تعدیل کردن اثر دارویی استاتین و اثر تطبیق یافته اثر کری اوور معنادار آماری بود. ($p=0.013$). آنالیز دادههای آن در زمان سه ماه برای مصرف استاتین و مقادیر پایه CRP به وسیله آزمون آنالیز کوواریانس تطبیق یافت که نشان دهنده تأثیر معنی دار نوع درمان بود.

است (۱۰). ولی در مطالعه تورک^۳ در سال ۲۰۱۳، Q₁₀ اثری بر عملکرد دیاستولیک قلب در بیماران همودیالیز نداشته است. نتایج این مطالعه به دلیل طراحی متقاطع و توان بالای آن ارزش زیادی دارد (۱۱).

در مطالعه حاضر نتایج آنالیز داده ها برای CRP پس از تعدیل کردن اثر استاتین معنادار آماری شده است ($P < 0.001$). در مطالعه لی^۴ به این نکته اشاره شده است که دوز روزانه ۱۵۰ mg (و نه ۶۰ mg) Co - Q₁₀ در گروه هدف بیماران CAD باعث کاهش سریع تر و پایدارتر آسیب اکسیداتیو می شود (۱۲). که البته دوز توصیه شده ی این مطالعه با مطالعه ی حاضر متفاوت است که چون در گروه هدف بیماران CAD بوده است قابل مقایسه با بیماران همودیالیزی نمی باشد. در مطالعه مهماتوگلو^۵ به این نکته اشاره شده است که سطح مارکرهای اکسیداتیو در بیماران HD^۶ و PD^۷ بیش از افراد سالم است (۱۳). مطالعه ی دیگری از لی در همان سال منتشر شده است که با استفاده از Co Q₁₀ - باعث کاهش سطح سایتوکاین IL-6 شده است ولی تأثیری بر سطح پلاسمایی hs-CRP و هموسیستین نداشته است (۷). که این مطالعه نیز در گروه هدف بیماران CAD انجام شده بود. در مطالعه حاضر نیز استفاده از Q₁₀ تأثیری بر سطح پلاسمایی هموسیستین نداشته است ($p = 0.63$). این در صورتی است که اثر دوره در طول مدت مطالعه معنادار آماری بوده است ولی اثر درمان معنادار نشده است. در مطالعه شارگوردسکی هم استفاده از Co - Q₁₀ تأثیری بر hs-CRP و هموسیستین نداشته است (۱۰). در مطالعه گوکبل^۸ Co - Q₁₀ با دوز ۱۰۰ mg روزانه در افراد سالم تأثیری در کاهش فاکتورهای التهابی نداشته است (۱۴). که البته به دلیل این که در افراد سالم سطح فاکتورهای التهابی بالا نیست احتمالاً دوز ۱۰۰ mg در کاهش بیشتر فاکتورهای التهابی کافی نخواهد بود. در مطالعه تورک هم استفاده از Co - Q₁₀ روی سطح فاکتورهای التهابی شامل hs-CRP و IL6 و هموسیستین موثر نبوده است (۱۱). در مطالعه

treatment-effect-, carry-over-effect آماری نبودند که به ترتیب ($p = 0.901$) و ($p = 0.183$) داشتند. نتایج آزمون مربوط به Carry-over-effect و Period effect و treatment-effect برای AST^۲ و ALT^۳ انجام شد که هیچ کدام معنادار آماری نبودند. آنالیز آماری داده ها مربوط به آلبومین برای اثر درمان معنادار آماری، می باشد ($p = 0.044$) ($95\%CI = 0.0 - 0.6$) ولی نتایج carry-over-effect و اثر دوره معنادار آماری نیست.

بحث

در مطالعه ی حاضر به بررسی تأثیر کوآنزیم Q₁₀ بر سطح پلاسمایی CRP و هموسیستین پرداخته شد. همانطور که در آنالیز داده ها نشان داده شد، از نظر خصوصیات دموگرافیک در ابتدای مطالعه در دو گروه تفاوت معنادار آماری وجود نداشته است. این موارد شامل سن و جنس و مدت دیالیز و کفایت دیالیز و مصرف داروی آتورواستاتین می باشد. درصد علل منجر به نارسایی کلیه در مطالعه بررسی شدند که تقریباً مشابه درصد آن در مطالعات قبلی است. بیشترین علت مربوط به دیابت (۴۱/۲٪) و بعد از آن هیپرتنشن (۲۹/۴٪) می باشد.

آنالیز داده ها برای فشارخون سیستولیک در طول مدت مطالعه معنادار آماری نبوده است ($p = 0.74$). این یافته ها با نتایج مطالعه موری^۱ منطبق می باشد که استفاده از Co - Q₁₀ اثری بر فشار خون بیماران نداشته است ولی باعث افزایش HR - (heart - rate) این بیماران شده است (۹). در این مطالعه استفاده از omega - 3FA باعث کاهش فشارخون و در نتیجه کاهش ریسک حوادث قلبی - عروقی در بیماران غیردیابتی دارای نارسایی مزمن کلیه شده است. این در حالی است که در مطالعه شارگوردسکی^۲ استفاده از Q₁₀ باعث کاهش فشارخون و افزایش الاستیسیته در عروق کوچک و بزرگ در بیماران بدون CKD ولی با ریسک فاکتورهای متعدد قلبی - عروقی شده

³ Turk

⁴ Lee

⁵ Mehmatoglu

⁶ Hemodialysis

⁷ Peritoneal Dialysis

⁸ Gokbel

²-Aspartate Aminotransferase

³- Alanine Transaminase

¹ Mori

² Shargorodsky

کاهش نیاز به دیالیز در بیماران ESRD شده است. در این مطالعه از دوز ۶۰ mg سه بار در روز CO-Q10 به مدت ۴ هفته استفاده شده بود (۱۵).

نتیجه گیری

همانطور که در آنالیز داده ها نشان داده شد، Q10 باعث کاهش معنی داری در سطح CRP شده است که به عنوان یک فاکتور التهابی شناخته شده است و همانطور که در بررسی متون گفته شد در پیش بینی حوادث قلبی - عروقی نقش دارد. علاوه بر آن باعث افزایش سطح پلاسمايي آلبومين شده است که مقدار این افزایش از لحاظ آماری معنادار است و همانطور که می دانیم آلبومین یک پروتئین منفی فاز حاد می باشد. با توجه به کاهش CRP و افزایش آلبومین به عنوان پروتئین های فاز حاد و اینکه Co - Q10 بر هموسیستئین اثر درمانی نداشته است، احتمالاً Co - Q10 از مسیری غیر از کاهش هموسیستئین باعث کاهش ریسک فاکتورهای قلبی - عروقی در بیماران همودیالیزی می شود.

ای که بیماری سرطان برست را مورد بررسی قرار داده بود با دادن 100mg کوآنزیم Q10 و ویتامین های B (شامل 10mg ریبوفلاوین و 50mg نیاسین) به طور معنی داری سطح فاکتورهای التهابی شامل $IL-1\beta$, IL-6, IL-8, TNF- α کاهش یافته بود (۷). از آن جایی که فولیک اسید برای درمان هیپرهموسیستئینی به کار می رود و تمامی بیماران مطالعه ی حاضر از اسید فولیک به عنوان مکمل استفاده می کردند، ممکن است علت وجود اثر دوره در آنالیز هموسیستئین و نبود اثر درمان را بتوان به مصرف فولیک اسید نسبت داد.

نتایج آنالیز داده ها در مطالعه حاضر برای اوره معنادار آماری بود ($p=0/009$). یعنی استفاده از CO-Q10 باعث کاهش سطح پلاسمايي اوره بیماران قبل از شروع دیالیز شده بود. این آنالیز برای Cr نیز انجام شد که معنادار آماری نبود ($p=0/183$). نتایج مشابهی در مطالعه سینگ⁹ به دست آمده است که استفاده از CO-Q10 باعث بهبود عملکرد کلیوی در بیماران CKD و

⁹ Singh

References:

- 1- Libby P. The Pathogenesis, Prevention, and Treatment of Atherosclerosis. In: Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th ed. New York: McGraw Hill; 2012. P. 1983-1992.
- 2- Ernster L, Dallner G. Biochemical, physiological and medical aspects of ubiquinone function. *Biochim Biophys Acta* 1995;127(1):195-204.
- 3- Singh U, Devaraj S, Jialal I. Coenzyme Q10 supplementation and heart failure. *Nutr Rev* 2007;65(6 Pt 1):286-293.
- 4- Alleva R, Tomasetti M, Battino M, Curatola G, Littarru GP, Folkers K. The roles of coenzyme Q10 and vitamin E on the peroxidation of human low density lipoprotein subfractions. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995 Sep 26;92(20):9388-9391.
- 5- Ernster L, Forsmark-Andree P. Ubiquinol: an endogenous antioxidant in aerobic organisms. *Clin Invest Med* 1993;71(8 suppl):60-65.
- 6- Kontush A, Reich A, Baum K, Spranger T, Finckh B, Kohlschütter A, et al. Plasma ubiquinol-10 is decreased in patients with hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 1997;129(1):119-126.
- 7- Lee BJ, Huang Y Ch, Chen Sh J, Lin P T. Effects of coenzyme Q10 supplementation on inflammatory markers (high-sensitivity C-reactive protein, interleukin-6, and homocysteine) in patients with coronary artery disease. *Nutrition* 2012;28(7-8):767-772.
- 8- Bhagavan HN, Chopra RK. Coenzyme Q10: absorption, tissue uptake, metabolism and pharmacokinetics. *Free Radic Res* 2006 May;40(5):445-453.
- 9- Mori TA, Burke V, Puddey I, Irish A, Cowpland CA, Beilin L, et al. The effects of [omega]3 fatty acids and coenzyme Q10 on blood pressure and heart rate in chronic kidney disease: a randomized controlled trial. *J Hypertens* 2009 Sep;27(9):1863-1872.
- 10- Shargorodsky M, Debby O, Matas Z, Zimlichman R. Effect of long term treatment with antioxidants (vitamin C, vitamin E, coenzyme Q10 and selenium) on arterial compliance, humoral factor and inflammatory markers in patients with multiple cardiovascular risk factors. *Nutr methab (Lond)* 2010 Jul 6;7:55.
- 11- Turk S, Baki A, Solak Y, Kayrak M, Atalay H, Gaipov A, et al. Coenzyme Q10 supplementation and diastolic heart functions in hemodialysis patients: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Hemodial Int* 2013;17(3):374-381.
- 12- Lee BJ, Huang YC, Chen SJ, Lin PT. Coenzyme Q10 supplementation reduces oxidative stress and increases antioxidant enzyme activity in patients with coronary artery disease. *Nutrition* 2012;28(3):250-255.
- 13- Mehmetoglu I, Yerlikaya FH, Kurban S, Erdem SS, Tonbul Z. Oxidative stress markers in hemodialysis and peritoneal dialysis patients, including coenzyme Q10 and ischemia-modified albumin. *Int J Artif Organs* 2012 Mar;35(3):226-232.
- 14- Gökbel H, Gergerlioğlu HS, Okudan N, Gül I, Büyükbas S, Belviranlı M. Effects of coenzyme Q10 supplementation on plasma adiponectin, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha levels in men. *J Med Food* 2010;13(1):216-218.
- 15- Singh RB, Khanna HK, Niaz MA. Randomized, Double-blind Placebo-controlled Trial of Coenzyme Q10 in Chronic Renal Failure: Discovery of a New Role. *J Nutr Environment Med* 2000;10:281-288.