مجله علوم تغذیه و صنایع غذایی ایران
سال چهارم، شماره۲، تابستان ۱۳۸۸ ، صفحات ۱۱-۱

Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir at 16:09 +0330 on Friday October 19th 2018

اثرات مکمل اسیدهای چرب امگا ۳ بر غلظت شاخص‌های التهاب عروقی و سیستمیک سرم در بیماران همودیالیزی

اکرم کشکی[۱]، فروغ اعظم طالبان[۲]، هادی طبیبی[۳]، مهدی هدایتی[۴]، مینا اسماعیلی[۵]

۱- دانشجوی دکترای علوم تغذیه، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۲- نویسنده مسئول: استاد گروه تغذیه انسانی، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، انستیتو تحقیقات تغذیه و صنایع غذایی کشور، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی پست الکترونیکی: talebanfa@yahoo.de

۳- استادیار گروه تغذیه انسانی، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۴-استادیار پژوهشکده غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۵- پژوهشیار گروه تحقیقات تغذیه، انستیتو تحقیقات تغذیه و صنایع غذایی کشور، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

تاریخ دریافت: ۸۸/۱/۳۱ تاریخ پذیرش: ۸۸/۳/۱۰

چکیده

سابقه و هدف: در بیماران همودیالیزی، بالا بودن غلظت سرمی شاخص‌های التهاب سیستمیک و التهاب عروقی، دو عامل خطر مهم برای ایجاد بیماری‌های قلبی عروقی هستند. مطالعه حاضر به منظور بررسی اثرات مکمل اسیدهای چرب ω_3 بر غلظت سرمی شاخص‌های التهاب سیستمیک و التهاب عروقی این بیماران انجام شد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه یک کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور بود که در آن ۴۰ بیمار همودیالیزی به طور تصادفی به دو گروه دریافت کننده مکمل اسیدهای چرب ω_3 و گروه دارونما تقسیم شدند. بیماران همودیالیزی در گروه مکملِ اسیدهای چرب ω_3 ، روزانه ۲۰۸۰mg مکمل اسیدهای چرب ω_3 به صورت ۴ کپسول (حاوی ۳۱۰mg اسید ایکوزاپنتا انوئیک و ۲۱۰ mg اسید دوکوزا هگزا انوئیک) به مدت ۱۰ هفته دریافت کردند، درحالی که بیماران گروه دارونما روزانه ۴ کپسول دارونما حاوی روغن MCT دریافت کردند. در شروع مطالعه و پایان هفته دهم از هر بیمار قبل از دیالیز ۷cc خون بعد از ۱۲ تا ۱۴ ساعت ناشتایی گرفته شد و سپس غلظت sICAM-1، sVCAM-1، sE-selectin، sP-selectin، CRP، IL-6، TNF-α، مالون دی آلدئید و ظرفیت تام آنتی اکسیدانی سرم اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: غلظت sICAM-1 سرم در گروه دریافت کننده مکمل اسیدهای چرب ω_3 در پایان هفته دهم مطالعه نسبت به زمان شروع مطالعه به طور معنی‌داری کاهش یافت ($P<۰/۰۵$) و این کاهش در مقایسه با گروه دارونما معنی‌دار بود ($P<۰/۰۵$). در این مطالعه، تفاوت آماری معنی‌داری بین دو گروه از نظر میزان تغییرات sVCAM-1، sE-selectin، sP-selectin، CRP، IL-6، TNF-α، مالون دی آلدئید و ظرفیت تام آنتی اکسیدانی سرم مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که مکمل اسیدهای چرب ω_3 سبب کاهش غلظتsICAM-1 سرم به عنوان یک عامل خطر بیماری‌های قلبی و عروقی می‌شود، اما تأثیری بر غلظت شاخص‌های التهاب سیستمیک سرم و استرس اکسیداتیو در بیماران همودیالیزی ندارد.

واژگان کلیدی: اسیدهای چرب ω_3، همودیالیز، التهاب عروقی، التهاب سیستمیک، استرس اکسیداتیو

• مقدمه

نارسایی مزمن کلیه، در اثر تخریب پیش‌رونده و برگشت‌ناپذیر نفرون‌ها به وجود می‌آید و درمان آن در مراحل انتهایی از طریق دیالیز یا پیوند کلیه صورت می‌گیرد (۲، ۱) . مهم‌ترین علت مرگ و میر بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه از جمله بیماران همودیالیزی، بیماری‌های قلبی عروقی است. به طوری که حدود ۵۰ درصد مرگ و میر بیماران همودیالیزی به دلیل این بیماری‌ها و فراوانی بیماری‌های قلبی عروقی در این بیماران ۳ تا ۴۵ برابر آن نسبت به کل جامعه است (۴، ۳) . عوامل خطر شناخته شده بیماری‌های قلبی عروقی از

Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir at 16:09 +0330 on Friday October 19th 2018

قبیل ناهنجاری‌های لیپیدی، فشار خون و دیابت اگرچه در بیماران همودیالیزی شایع هستند، اما نمی‌توانند فراوانی بالای بیماری‌های قلبی عروقی را در این بیماران توضیح دهند (۵). در بیماران همودیالیزی، بالا بودن غلظت شاخص‌های التهابی سرم، به ویژه شاخص‌های التهاب عروقی یکی از عوامل خطر مهم برای ایجاد بیماری‌های قلبی و عروقی است (۱۱-۵).

طی سالیان گذشته، مطالعات متعددی به منظور یافتن روش‌های درمانی مؤثر برای کاهش غلظت شاخص‌های التهابی سرم در بیماران همودیالیزی انجام شده است، ولی هیچ روش درمانی معتبری در این زمینه طراحی نشده است (۵). همچنین، تا کنون هیچ مطالعه‌ای در زمینه اثر اسید های چرب ω_3 بر شاخص‌های التهاب عروقی در بیماران همودیالیزی صورت نگرفته و فقط مطالعات محدودی در زمینه اثرات مکمل اسیدهای چرب ω_3 بر شاخص‌های التهابی سیستمیک شامل CRP، IL-6 و TNF-α در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه از جمله بیماران دیالیزی انجام شده است که برخی از آنها نشان داده‌اند اسیدهای چرب ω_3 می‌توانند سبب کاهش غلظت سرمی این شاخص‌های التهابی شوند (۱۳، ۱۲) در حالی که برخی دیگر نشان داده‌اند که اسیدهای چرب ω_3 تأثیری بر این شاخص‌ها ندارند (۱۵، ۱۴).

با توجه به نقش شاخص‌های التهابی به ویژه شاخص‌های التهاب عروقی در ایجاد بیماری‌های قلبی عروقی در بیماران همودیالیزی و تناقضات موجود در زمینه اثرات اسیدهای چرب ω_3 بر شاخص‌های التهاب سیستمیک و فقدان پژوهش در زمینه اثرات مکمل اسیدهای چرب ω_3 بر غلظت شاخص‌های التهاب عروقی مختلف از جمله مولکول چسبنده بین سلولی نوع ۱ محلول sICAM-1 (soluble Intercellular Adhesion Molecule Type 1) ، مولکول چسبنده سلول‌های عروقی نوع ۱ محلول sVCAM-1 (soluble Vascular Cell Adhesion Molecule Type 1) و sE-selectin در این بیماران، در این مطالعه که در قالب پایان‌نامه دکترای تغذیه مصوب دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی طراحی شد، اثر مکمل اسیدهای چرب ω_3 بر غلظت سرمی شاخص‌های التهاب سیستمیک و التهاب عروقی بیماران همودیالیزی بررسی گردید.

• مواد و روش‌ها

این مطالعه به روش کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور روی ۴۰ بیمار همودیالیزی مراجعه کننده به بخش دیالیز بیمارستان *واسعی* شهر سبزوار صورت گرفت. بیماران مورد مطالعه، به بیماری‌های عفونی مزمن به ویژه هپاتیت و بیماری‌های التهابی از جمله لوپوس و آرتریت روماتوئید مبتلا نبودند زیرا این بیماری‌ها می‌توانند روی شاخص‌های التهابی سرم تأثیر بگذارند همچنین از مکمل اسیدهای چرب ω_3، ویتامین‌های E و C، داروهای ضد التهابی استروئیدی و غیر استروئیدی استفاده نمی‌کردند. از ۴۰ بیمار مورد مطالعه، ۲ نفر در هر هفته، دو بار و ۳۸ نفر در هر هفته سه بار تحت عمل همودیالیز به مدت چهار ساعت قرار می‌گرفتند. صافی‌های مورد استفاده برای همودیالیز همه بیماران از جنس پلی‌سولفان (Polysolfun) بود و در طول مطالعه تغییری در نوع صافی همودیالیز بیماران ایجاد نشد. در این مطالعه از کلیه بیماران رضایت‌نامه کتبی گرفته شد.

بیماران شرکت کننده در این تحقیق به طور تصادفی به دو گروه دریافت کننده مکمل اسیدهای چرب ω_3 و گروه دارونما تقسیم شدند. بیماران در گروه دریافت کننده مکمل اسیدهای چرب ω_3 به مدت ۱۰ هفته، روزانه ۲۰۸۰ mg مکمل اسیدهای چرب ω_3 به صورت ۴ کپسول حاوی ۳۱۰mg اسید ایکوزاپنتا انوئیک Eicosapentaenoic Acid (EPA) و ۲۱۰mg اسید دوکوزا هگزا انوئیک Docosahexaenoic Acid (DHA) دریافت کردند. این کپسول‌ها با نام تجاری Maxepa Forte از شرکت Seven Seas انگلستان تهیه شدند. بیماران در گروه دارونما روزانه ۴ کپسول دارونما حاوی روغن MCT با ظاهری کاملاً مشابه کپسول‌های اسیدهای چرب ω_3 دریافت کردند که توسط *شرکت دارویی زهراوی* ساخته شده بودند. قبل از شروع مطالعه، همه قوطی‌های حاوی مکمل اسیدهای چرب ω_3 یا دارونما توسط فردی غیر از محققان به صورت A و B

Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir at 16:09 +0330 on Friday October 19th 2018

کدگذاری شد تا عدم اطلاع محققان و بیماران از نوع مکمل دریافتی توسط هر گروه مراعات شود و مطالعه به شکل دو سو کور انجام شود.

در ابتدای ورود بیماران داوطلب به این مطالعه، از هر بیمار بعد از ۱۲ تا ۱۴ ساعت ناشتایی ۷cc خون وریدی قبل از اتصال به دستگاه همودیالیز گرفته شد. پس از اتمام عمل همودیالیز، وزن هر بیمار با لباس سبک و با استفاده از ترازوی اهرمی با دقت ۱۰۰ گرم و قد بدون کفش هر بیمار توسط متر نصب شده روی دیوار با دقت ۰/۵cm اندازه‌گیری شد. مشخصات عمومی بیماران در برگه جمع آوری داده ها ثبت شد. سپس به بیماران گروه دریافت کننده مکمل اسیدهای چرب ω_3 یک قوطی کپسول اسیدهای چرب ω_3 و به بیماران گروه دارونما یک قوطی کپسول دارونمای اسیدهای چرب ω_3 داده شد که برای مصرف ۵ هفته آنها کافی بود. در پایان هفته پنجم، همه بیماران دوباره وزن شدند و به بیماران گروه دریافت کننده مکمل اسیدهای چرب ω_3 دوباره یک قوطی کپسول اسیدهای چرب ω_3 و به بیماران گروه دارونما نیز یک قوطی کپسول دارونمای اسیدهای چرب ω_3 داده شد. در پایان هفته دهم دوباره از همه بیماران بعد از ۱۲ تا ۱۴ ساعت ۷cc خون ناشتایی گرفته شد و بیماران وزن شدند.

در نمونه‌های خونی که از بیماران در آغاز مطالعه و پایان هفته دهم در حالت ناشتا گرفته شد، غلظت sICAM-1، sVCAM-1 ، sE-selectin، sP-selectin ، TNF-α و IL-6 سرم با روش ELISA با استفاده از کیت‌های شرکت Diaclone فرانسه، CRP سرم با روش ELISA با استفاده از کیت‌های شرکت Monobind آمریکا، غلظت مالون‌دی‌آلدئید (Malondealdehyde) MDAو ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی TAC (Total Antioxidant Capacity) سرم با روش رنگ‌سنجی و به ترتیب با استفاده از کیت‌های شرکت‌های Cayman آمریکا و JaICA ژاپن اندازه‌گیری شد. میزان ضریب تغییرات در مورد اندازه‌گیری sICAM-1، sVCAM-1، sP-selectin، sE-selectin ، TNF-α ، IL-6، CRP، MDA و TACسرم به ترتیب ۷/۲، ۶/۲، ۵/۱، ۱/۸، ۵/۶، ۵/۱، ۲/۹، ۶/۳ و ۴/۳ درصد بود.

به منظور بررسی رژیم غذایی بیماران از نظر عوامل رژیمی مؤثر بر وضعیت التهابی بیماران همودیالیزی، میزان کل انرژی، کربوهیدرات، پروتئین، کل چربی، اسیدهای چرب اشباع، MUFA، PUFA -ω_3 (شامل اسید α- لینولنیک، EPA و DHA)، PUFA -ω_6 ، کلسترول و ویتامین‌های E و C دریافتی در زمان شروع مطالعه و هفته‌های پنجم و دهم در پرسشنامه یاد آمد خوراک ثبت شد. این پرسشنامه در ۲ روز مختلف، یک روز که بیمار تحت همودیالیز قرار داشت و یک روز که بیمار تحت همودیالیز قرار نداشت، تکمیل شد. در این مطالعه تجزیه و تحلیل یاد آمدهای ۲۴ ساعته خوراک با استفاده از نرم‌افزار تغذیه‌ای Nutritionist IV صورت گرفت. در شروع مطالعه، از همه بیماران خواسته شد که در مدت زمان انجام مطالعه در الگوی غذایی و فعالیت بدنی خود هیچ تغییری به وجود نیاورند و هر گونه تغییری در داروهای مصرفی خود را به اطلاع محققان برسانند.

در این پژوهش، در زمان شروع مطالعه و هفته دهم، کفایت دیالیز در مورد هر بیمار بر مبنای شاخص Kt/V و با استفاده از غلظت ازت اوره خون BUN (Blood Urea Nitrogen) در شروع و پایان همودیالیز، وزن خشک بعد از همودیالیز، مدت زمان تحت همودیالیز و همچنین میزان اولترافیلتراسیون مایعات از بدن (که از اطلاعات موجود در پرونده بیمار به دست می‌آمد) با کمک نرم افزار محاسبه کننده شاخص Kt/V توسط کارکنان دفتر پرستاری بیمارستان تعیین شد. پیگیری بیماران به منظور کنترل آنها از نظر مصرف مکمل‌ها و جلوگیری از ریزش نمونه‌ها تقریبا هر ۱۵ روز یکبار از طریق ملاقات حضوری با بیماران انجام شد. در این مطالعه، ارزشیابی میزان رعایت بیماران از نظر مصرف مکمل‌ها بر مبنای تعیین تعداد مکمل‌های باقی‌مانده در پایان هفته دهم مطالعه صورت گرفت.

روش‌های آماری: تجزیه و تحلیل داده ها توسط نرم افزار $SPSS_{11.5}$ انجام شد. برای مقایسه متغیرهای کیفی (جنسیت و استعمال سیگار) بین دو گروه از آزمون

Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir at 16:09 +0330 on Friday October 19th 2018

Chi Square استفاده شد. چون همه متغیرهای کمّی بر مبنای آزمون کولموگراف- اسمیرنوف (Kolmogrov-Smirnov) توزیع نرمال داشتند، برای مقایسه میانگین متغیرهای کمّی در هر گروه از آزمون Paired t test و برای مقایسه بین دو گروه از آزمون t test استفاده شد. همچنین، برای مقایسه میانگین متغیرهای کمّی مخدوش کننده آنتروپومتریک و رژیمی که سه بار اندازه‌گیری شده بودند، از آزمون آنالیز واریانس برای داده‌های تکراری استفاده شد.

• یافته‌ها

از مجموع ۴۰ بیمار همودیالیزی شرکت کننده، سه بیمار از گروه دریافت کننده مکمل اسیدهای چرب ω_3 و سه بیمار از گروه دارونما به دلیل ابتلا به بیماری‌های مختلف یا عدم تمایل به همکاری از مطالعه کنار گذاشته شدند. دو گروه مورد مطالعه از نظر جنسیت، استعمال سیگار، وضعیت ابتلا به دیابت و نوع صافی دیالیز با یکدیگر تفاوت آماری معنی‌داری نداشتند (جدول ۱). میانگین سن بیماران و مدت زمان درمان با همودیالیز در گروه اسیدهای چرب ω_3 به ترتیب ۱۸±۵۰ سال و ۲۵±۲۳ ماه و در گروه دارونما به ترتیب ۱۷±۵۰ سال و ۱۸± ۲۸ ماه بود که تفاوت آماری معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت. در شروع مطالعه و هفته دهم، بین دو گروه مورد بررسی از نظر میانگین Kt/V به عنوان شاخص کفایت دیالیز، تفاوت آماری معنی‌داری وجود نداشت و در هر دو گروه نیز در طول مطالعه هیچ تغییر آماری معنی‌داری از نظر Kt/V مشاهده نشد (جدول ۲).

در شروع مطالعه، هفته پنجم و هفته دهم، بین دو گروه مورد بررسی از نظر میانگین وزن و BMI تفاوت آماری معنی‌داری وجود نداشت و در هر گروه نیز در طول مطالعه هیچ تغییر آماری معنی‌داری از نظر وزن و BMI مشاهده نشد (جدول ۲). از نظر میانگین کل انرژی، کربوهیدرات، پروتئین، کل چربی، اسیدهای چرب اشباع، MUFA، ω_3-PUFA، ω_6-PUFA، کلسترول و ویتامین‌های E و C دریافتی در شروع مطالعه و هفته‌های پنجم و دهم تفاوت آماری معنی‌داری بین دو گروه مورد مطالعه وجود نداشت. همچنین، در طول مطالعه در هر یک از گروه‌ها، تغییر معنی‌داری در انرژی دریافتی و اجزای رژیمی مشاهده نشد (جدول ۲).

در شروع مطالعه، دو گروه مورد بررسی از نظر میانگین غلظت sICAM-1 سرم تفاوت آماری معنی‌داری با یکدیگر نداشتند. غلظت sICAM-1 سرم در گروه دریافت کننده مکمل اسیدهای چرب ω_3 در پایان هفته دهم مطالعه نسبت به زمان شروع مطالعه به طور معنی‌داری کاهش یافت ($P<۰/۰۵$) درحالی که در گروه دارونما در کل دوره مطالعه تفاوت آماری معنی‌داری در غلظت sICAM-1 سرم مشاهده نشد. همچنین، میزان کاهش غلظت sICAM-1 سرم در گروه دریافت کننده مکمل اسیدهای چرب ω_3 در مقایسه با گروه دارونما از نظر آماری معنی‌دار بود ($P<۰/۰۵$ ، جدول ۳).

دو گروه مورد بررسی از نظر میانگین غلظت sVCAM-1 سرم نیز در شروع مطالعه تفاوت آماری معنی‌داری با یکدیگر نداشتند. در پایان هفته دهم در گروه دارونما غلظت sVCAM-1 سرم نسبت به زمان شروع مطالعه به طور معنی‌داری افزایش یافت ($P<۰/۰۵$ ، جدول ۳) درحالی که غلظت sVCAM-1 سرم در گروه دریافت کننده اسیدهای چرب ω_3 در پایان هفته دهم مطالعه نسبت به زمان شروع مطالعه به طور قابل ملاحظه‌ای کاهش یافت؛ امّا این کاهش به حد معنی‌دار نرسید (جدول ۳).

در شروع مطالعه، دو گروه مورد بررسی از نظر میانگین غلظت sE-selectin، sP-selectin، CRP، IL-6 و TNF- α سرم تفاوت آماری معنی‌داری با یکدیگر نداشتند. در کل دوره مطالعه نیز تغییر آماری معنی‌داری در غلظت sE-selectin، sP-selectin، CRP ، IL-6 و TNF- α سرم در گروه‌ها مشاهده نشد (جدول ۳).

همچنین، دو گروه مورد بررسی در شروع مطالعه از نظر میانگین غلظت MDA و TAC سرم که دو شاخص بیوشیمیایی نشان دهنده وضعیت استرس اکسیداتیو هستند، تفاوت آماری معنی‌داری با یکدیگر نداشتند. در کل دوره مطالعه نیز تغییر آماری معنی‌داری در غلظت MDA و TAC سرم در گروه‌ها مشاهده نشد (جدول ۳).

Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir at 16:09 +0330 on Friday October 19th 2018

جدول ۱- توزیع فراوانی مطلق و نسبی بیماران همودیالیزی مورد مطالعه بر حسب ویژگی‌های عمومی آنها

ویژگی‌های عمومی بیماران		گروه اسیدهای چرب ω_3	گروه دارونما
		فراوانی مطلق (نسبی)	فراوانی مطلق (نسبی)
جنس	مرد	۱۰ (٪۵۹)	۱۱ (٪۶۵)
	زن	۷ (٪۴۱)	۶ (٪۳۵)
	جمع	۱۷ (٪۱۰۰)	۱۷ (٪۱۰۰)
استعمال سیگار	غیر سیگاری	۱۷ (٪۱۰۰)	۱۷ (٪۱۰۰)
	سیگاری	۰ (٪۰)	۰ (٪۰)
	جمع	۱۷ (٪۱۰۰)	۱۷ (٪۱۰۰)
وضعیت ابتلا به دیابت	دیابتی	۲ (٪۱۲)	۶ (٪۳۵)
	غیر دیابتی	۱۵ (٪۸۸)	۱۱ (٪۶۵)
	جمع	۱۷ (٪۱۰۰)	۱۷ (٪۱۰۰)
نوع صافی دیالیز	پلی سولفان	۱۷ (٪۱۰۰)	۱۷ (٪۱۰۰)
	غیره	۰ (٪۰)	۰ (٪۰)
	جمع	۱۷ (٪۱۰۰)	۱۷ (٪۱۰۰)

جدول ۲- میانگین و انحراف معیار انرژی و مواد مغذی رژیم غذایی بیماران همودیالیزی مورد مطالعه

انرژی و ترکیبات رژیم غذایی	گروه	تعداد	زمان مطالعه		
			شروع مطالعه	هفته پنجم	هفته دهم
انرژی	اسیدهای چرب ω_3	۱۷	۱۷۱۷±۴۲۱	۱۸۵۶±۶۱۴	۱۶۵۱±۳۰۲
(kcal/d)	دارونما	۱۷	۱۸۴۹±۳۵۹	۱۹۵۶±۴۷۹	۱۷۱۲±۳۱۳
کلّ پروتئین	اسیدهای چرب ω_3	۱۷	۶۱±۱۶	۶۰±۲۴	۵۸±۱۴
(g/d)	دارونما	۱۷	۷۰±۱۴	۶۵±۲۶	۵۹±۱۰
کربوهیدرات	اسیدهای چرب ω_3	۱۷	۲۹۶±۹۱	۳۳۵±۱۱۳	۲۷۵±۶۱
(g/d)	دارونما	۱۷	۳۰۸±۷۳	۳۵۲±۸۵	۲۹۶±۸۲
کلّ چربی	اسیدهای چرب ω_3	۱۷	۳۲±۱۵/۵	۳۰±۱۸	۳۵±۱۵
(g/d)	دارونما	۱۷	۳۷±۱۵	۳۲±۱۸	۳۲±۱۷
اسیدهای چرب اشباع	اسیدهای چرب ω_3	۱۷	۸±۴	۹±۷	۸±۴
(g/d)	دارونما	۱۷	۹±۳/۵	۸/۵±۶	۸±۵/۵
اسیدهای چرب MUFA	اسیدهای چرب ω_3	۱۷	۱۲±۷	۹±۷	۱۳±۶/۵
(g/d)	دارونما	۱۷	۱۲±۶/۵	۱۱±۷	۱۱±۶/۵
اسیدهای چرب ω_6-PUFA	اسیدهای چرب ω_3	۱۷	۷±۵	۷±۶	۱۰±۵
(g/d)	دارونما	۱۷	۱۰±۸	۷±۵	۹±۵
اسیدهای چرب ω_3-PUFA	اسیدهای چرب ω_3	۱۷	۰/۰۸±۰/۰۶	۰/۰۵±۰/۰۴	۰/۰۷±۰/۰۷
(g/d)	دارونما	۱۷	۰/۰۷±۰/۰۶	۰/۰۶±۰/۰۸	۰/۰۷±۰/۰۶
کلسترول	اسیدهای چرب ω_3	۱۷	۱۰۰±۳۴	۱۱۵±۶۱	۱۱۵±۶۰
(mg/d)	دارونما	۱۷	۱۲۰±۴۴	۱۰۸±۹۴	۱۰۵±۴۷
ویتامین E	اسیدهای چرب ω_3	۱۷	۰/۹±۰/۴	۰/۷±۰/۵	۱±۰/۵
(mg/d)	دارونما	۱۷	۱/۱±۰/۵	۱±۰/۸	۱±۰/۵
ویتامین C	اسیدهای چرب ω_3	۱۷	۶۳±۵۰	۵۷±۵۳	۵۱±۳۳
(mg/d)	دارونما	۱۷	۴۷±۳۸	۴۰±۳۳	۳۸±۳۶

Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir at 16:09 +0330 on Friday October 19th 2018

جدول۳- میانگین و انحراف معیار غلظت شاخص‌های التهاب عروقی، CRP، IL-6، TNF-α، MDA و TAC سرم و میزان تغییرات آنها در بیماران همودیالیزی مورد مطالعه

شاخص‌ها	گروه‌ها	تعداد	زمان مطالعه		میزان تغییرات
			شروع مطالعه	پایان مطالعه	
sICAM-1 (ng/ml)	اسیدهای چرب ω_3	۱۷	۷۷۸ ± ۳۳۲	۷۲۸± ۳۳۰ [a]	-۵۰ ± ۷۵ [b]
	دارونما	۱۷	۷۳۵ ± ۳۱۷	۷۴۵ ± ۲۹۹/۵	۱۰ ± ۹۶
sVCAM-1 (ng/ml)	اسیدهای چرب ω_3	۱۷	۱۱۵۱ ± ۴۴۸	۱۱۰۲ ± ۴۲۲	-۴۹ ± ۲۹۶/۵
	دارونما	۱۷	۱۰۷۶ ± ۵۰۵	۱۱۶۳ ± ۵۲۶ [a]	۸۶/۵ ± ۱۶۶
sE-selectin (ng/ml)	اسیدهای چرب ω_3	۱۷	۱۲۹ ± ۶۶	۱۳۷ ± ۷۴	۷/۵ ± ۳۱
	دارونما	۱۷	۱۱۹ ± ۶۱/۵	۱۲۲ ±۶۰	۳ ± ۲۱/۵
sP-selectin (ng/ml)	اسیدهای چرب ω_3	۱۷	۱۶۰ ± ۲۶	۱۵۲ ± ۲۴	-۸ ± ۱۹
	دارونما	۱۷	۱۶۷ ± ۷۲	۱۵۸ ± ۴۸	-۹ ± ۴۷
CRP (mg/l)	اسیدهای چرب ω_3	۱۷	۳ ± ۳/۸	۴ ± ۴	۱ ± ۳
	دارونما	۱۷	۳ ± ۵	۴/۳ ± ۵	۱/۲ ± ۲/۴
IL-6 (ng/l)	اسیدهای چرب ω_3	۱۷	۱۰ ± ۸	۱۲/۵ ± ۲۱	۳ ± ۲۳
	دارونما	۱۷	۸ ± ۹/۵	۵ ± ۳	-۳/۵ ± ۸/۵
TNF-α (ng/l)	اسیدهای چرب ω_3	۱۷	۲۵ ± ۳۶/۵	۱۵ ± ۱۹	-۱۰ ± ۳۹
	دارونما	۱۷	۲۰/۵ ± ۲۴	۱۸ ± ۱۹	-۳ ± ۲۷
MDA (µmol/l)	اسیدهای چرب ω_3	۱۷	۲/۷ ± ۱	۲/۵ ± ۰/۵	-۰/۲ ± ۱
	دارونما	۱۷	۲/۶ ± ۰/۵	۲/۶ ± ۰/۵	۰ ± ۰/۴
TAC (U/ml)	اسیدهای چرب ω_3	۱۷	۱۰ ± ۱	۱۰ ± ۱	۰ ± ۱
	دارونما	۱۷	۱۱ ± ۳	۱۰ ± ۲ [a]	-۱ ± ۲

تفاوت آماری معنی‌دار در مقایسه با :

- زمان شروع مطالعه : a) $P < ۰/۰۵$

- گروه دارونما : b) $P < ۰/۰۵$

• بحث

در بیماران همودیالیزی غلظت شاخص‌های التهاب عروقی از جمله sICAM-1، sVCAM-1 ، sE-selectin و sP-selectin در سرم بالا می‌رود (۱۱، ۱۰، ۸، ۷). افزایش غلظت شاخص‌های التهاب عروقی در سرم که می‌تواند نشانگر افزایش تعداد این شاخص‌ها روی سلول‌های اندوتلیال عروق باشد، یکی از عوامل خطر بیماری‌های قلبی عروقی است. مطالعات مختلف نشان داده‌اند که بالا رفتن غظت این شاخص‌ها در خون سبب افزایش مرگ و میر ناشی از بیماری‌های قلبی عروقی می‌شود (۱۷، ۱۶).

در این مطالعه، غلظت sICAM-1 در گروه دریافت کننده مکمل اسیدهای چرب ω_3 در طول ده هفته ۵۰ نانوگرم در میلی‌لیتر کاهش یافت، در حالی که در گروه دریافت‌کننده دارونما غلظت sICAM-1 در طول مطالعه، تغییر معنی‌داری پیدا نکرد. در این تحقیق، غلظت sVCAM-1 در گروه دارونما به طور معنی‌دار و به میزان ۸۶/۵ نانوگرم در میلی‌لیتر افزایش یافت، در صورتی که در گروه دریافت‌کننده مکمل اسیدهای چرب ω_3 در طول ۱۰ هفته نه تنها غلظت sVCAM-1 هیچ افزایشی پیدا نکرد، بلکه به میزان ۴۹ نانوگرم در میلی‌لیتر نیز کاهش یافت؛ البته این کاهش از نظر آماری معنی‌دار نبود. در این مطالعه، دریافت مکمل اسیدهای چرب ω_3 هیچ تأثیری بر روی غلظت sE-selectin و sP-selectin بیماران همودیالیزی نداشت.

تاکنون، هیچ مطالعه‌ای در زمینه اثرات مکمل اسیدهای چرب ω_3 بر غلظت sICAM-1،sVCAM-1، sE-selectin و sP-selectin سرم در بیماران همودیالیزی صورت نگرفته است تا بتوانیم یافته‌های مطالعه حاضر را با آنها مقایسه کنیم. در این زمینه فقط تعداد محدودی مطالعه مداخله‌ای روی بیماران غیر کلیوی صورت گرفته

Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir at 16:09 +0330 on Friday October 19th 2018

است. Hjerkinn و همکاران در سال ۲۰۰۵ با مطالعه روی افراد هیپرلیپیدمیک نشان دادند که دریافت روزانه ۲/۴ گرم اسیدهای چرب EPA و DHA به مدت سه سال سبب کاهش معنی‌دار غلظت sICAM-1 سرم در مقایسه با گروه شاهد شد، درحالی که تغییر معنی‌داری در غلظت شاخص‌های التهابی sVCAM-1 و sE-selectin سرم در مقایسه با گروه شاهد مشاهده نشد (۱۸). مطالعه Hjerkinn اگرچه روی بیماران همودیالیزی انجام نشده، اما نتایج آن با مطالعه حاضر مطابقت دارد.

Abe و همکاران نیز در سال ۱۹۹۸ با مطالعه روی بیماران هیپرتری گلیسریدمیک نشان دادند که مصرف روزانه ۴ گرم اسیدهای چرب ω_3 به مدت ۶ هفته اثری بر غلظت sICAM-1 ، sVCAM-1 و sE-selectin سرم ندارد، اما در مدت ۷ ماه مصرف اسیدهای چرب ω_3 به میزان ۴ گرم در روز توانست سبب کاهش معنی‌دار غلظت sICAM-1 و sE-selectin سرم شود (۱۹). یافته‌های مطالعه Abe و همکاران از نظر تأثیر اسیدهای چرب ω_3 در کاهش غلظت sICAM-1 سرم مشابه با یافته‌های مطالعه حاضر است. در مطالعه Abe و همکارانش مصرف اسیدهای چرب ω_3 در مدت ۷ ماه سبب کاهش معنی‌دار sE-selectin سرم شد، امّا در مطالعه حاضر، کاهش معنی‌داری در غلظت sE-selectin سرم در مدت ۱۰ هفته دیده نشد. به نظر می‌رسد که این مغایرت به دلیل کوتاه بودن مدت مطالعه ما و همچنین تجویز کمتر اسیدهای چرب ω_3 در مطالعه حاضر باشد.

Woodman و همکاران در سال ۲۰۰۳ در یک مطالعه کارآزمایی بالینی دو سو کور روی بیماران دیابتیِ دارای فشار خون بالا نشان دادند که مصرف روزانه ۴ گرم مکمل EPA یا DHA هیچ تأثیری بر غلظت P-selectin پلاسما در مقایسه با گروه دارونما ندارد (۲۰). همچنین Lee و همکاران در سال ۲۰۰۶ نشان دادند که مصرف روزانه ۱ گرم اسیدهای چرب ω_3 به مدت ۳ ماه تأثیری بر غلظت P-selectin پلاسما در مقایسه با گروه شاهد ندارد (۲۱). نتایج این دو تحقیق در مطابقت با یافته‌های مطالعه حاضر است.

Sampson و همکاران در سال ۲۰۰۱ با مطالعه روی افراد دیابتی نشان دادند که مصرف ۲ گرم اسیدهای چرب ω_3 (۱/۲ گرم EPA و ۰/۸ گرم DHA) به مدت ۳ هفته سبب هیچ تغییری در غلظت sICAM-1، sVCAM-1 و sE-selectin سرم نمی شود (۲۲). نتایج مطالعه Sampson و همکاران از نظر عدم تأثیر اسیدهای چرب ω_3 بر غلظت sVCAM-1 و sE-selectin سرم، مشابه با یافته‌های مطالعه حاضر است؛ در حالی که از نظر عدم تأثیر اسیدهای چرب ω_3 بر غلظت sICAM-1 سرم با یافته‌های مطالعه ما مغایرت دارد. به نظر می‌رسد که این مغایرت به دلیل کوتاه بودن مدت مطالعه Sampson و همکاران در مقایسه با مطالعه حاضر (۱۰ هفته) باشد.

همچنین Lopez-Garcia و همکاران در سال ۲۰۰۴ در یک مطالعه مقطعی نشان دادند که میزان مصرف اسیدهای چرب EPA و DHA در رژیم غذایی رابطه معکوس و معنی‌داری با غلظت sICAM-1 و sVCAM-1 سرم دارد (۲۳). نتایج مطالعه Lopez-Garcia و همکاران در زمینه رابطه معکوس بین مصرف اسیدهای چرب ω_3 و غلظت sICAM-1 سرم نیز تأیید دیگری بر یافته‌های مطالعه حاضر در زمینه sICAM-1 سرم است.

مکانیسم اثر اسیدهای چرب ω_3 در کاهش غلظت sICAM-1 سرم به این ترتیب است که سیتوکین‌های التهابی به ویژه TNF-α هنگامی که به گیرنده‌های خود روی غشای سلول‌های اندوتلیال عروق متصل می‌شوند، سبب فسفریله شدن مهار کننده فاکتور هسته‌ای کاپا بی Inhibitor of Nuclear Factor κB (I- κB) می‌شوند و این موضوع سبب جدا شدن I- κB از یک فاکتور مؤثر در رونویسی ژن‌های مختلف به نام فاکتور هسته‌ای کاپا بی Nuclear Factor κB (NF- κB) در سیتوپلاسم می‌شود. سپس فاکتور NF- κB از سیتوپلاسم به هسته می‌رود و از طریق اتصال به ژن‌های مختلف از جمله ژن‌های ICAM-1 و VCAM-1 سبب بیان این ژن‌ها و درنتیجه، افزایش سنتز ICAM-1 و VCAM-1 می‌شوند. اسیدهای چرب ω_3 با جلوگیری از فسفریلاسیون I- κB مانع جدا شدن آن از NF- κB می‌شود و به این ترتیب، بیان ژن‌های ICAM-1 و VCAM-1 در سلول‌های اندوتلیال

Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir at 16:09 +0330 on Friday October 19th 2018

کاهش می‌یابد (۲۴) این موضوع سبب کاهش تعداد آنها بر روی غشای سلول‌های اندوتلیال و درنتیجه، کاهش غلظت آنها در خون می‌شود. مکانیسم ذکر شده با یافته‌های این مطالعه مطابقت دارد. زیرا در این مطالعه، غلظت سرمی ICAM-1 و VCAM-1 در اثر اسیدهای چرب ω_3 کاهش یافت، فقط تنها میزان کاهش غلظت سرمی ICAM-1 از نظر آماری معنی‌دار بود.

در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه، از جمله بیماران همودیالیزی، التهاب سیستمیک یک عارضه شایع است و مطالعات مختلف نشان داده‌اند که در ۳۰ تا ۵۰ درصد این بیماران حالت التهاب وجود دارد (۶، ۵). به همین دلیل، غلظت شاخص‌های التهابی سرم از جمله IL-1β، IL-6، TNF-α و CRP در بیماران همودیالیزی بالاتر از افراد سالم است (۲۶، ۲۵، ۶). دلایل التهاب در بیماران همودیالیزی عبارتند از: کاهش دفع سیتوکین‌ها، سایر ترکیبات التهابی، محصولات نهایی گلیکوزیلاسیون پیشرفته AGEs(Advanced Glycation End-Products) و محصولات اکسیداسیون پیشرفته پروتئین‌ها AOPPs (Advanced Oxidation Protein Products) از طریق ادرار، تماس گلبول‌های سفید به ویژه مونوسیت‌ها با غشای صافی‌های دیالیز به ویژه غشاهای دارای ناسازگاری زیستی (bioincompatible membranes)، آلودگی محلول‌های همودیالیز و عفونت محل‌های دسترسی به عروق خونی بیماران همودیالیزی (۲۷، ۶، ۵). وجود التهاب در بیماران همودیالیزی در ایجاد بیماری‌های قلبی عروقی، سوء تغذیه، مقاومت نسبت به اریتروپوئیتین، کم‌خونی، بیماری‌های استخوانی، آسیب‌پذیر شدن نسبت به ابتلا به عفونت‌ها، سرطان‌ها و همچنین کاهش باقی‌مانده عملکرد کلیه‌ها نقش دارد (۲۵، ۶، ۵). بنابراین، کاهش التهاب در بیماران همودیالیزی می‌تواند نقش مهمی در پیشگیری از عوارض فوق داشته باشد.

در مطالعه حاضر غلظت CRP سرم به عنوان یک نشانگر التهاب سیستمیک و همچنین غلظت سیتوکین‌های التهابی IL-6 و TNF-α سرم در اثر مصرف اسیدهای چرب ω_3 تغییر معنی‌داری در بیماران همودیالیزی پیدا نکرد. تحقیقات صورت گرفته در بیماران همودیالیزی و بیماران غیرکلیوی در زمینه اثرات مکمل اسیدهای چرب ω_3 بر غلظت CRP و IL-6 سرم نتایج متضادی را نشان داده‌اند. یافته‌های برخی از این تحقیقات موافق با نتایج به دست آمده در مطالعه حاضر است. Madsen و همکاران در سال ۲۰۰۷ نشان دادند که در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه، مصرف روزانه ۲/۴ گرم مکمل اسیدهای چرب ω_3 به مدت ۸ هفته سبب هیچ تغییر معنی‌داری در غلظت CRP سرم در مقایسه با گروه دارونما نمی شود (۱۴). در مطالعه Fiedler و همکارانش نیز مشخص شد که مصرف روزانه ۱/۲ گرم مکمل اسیدهای چرب ω_3 به مدت ۱۲ هفته تأثیری بر غلظت CRP سرم بیماران همودیالیزی ندارد (۱۵). Mori و همکاران با تجویز ۴ گرم اسیدهای چرب DHA یا EPA به مدت ۶ هفته به بیماران دیابتی نوع II هیچ تغییر معنی‌داری را در غلظت فاکتورهای التهابی IL-6، TNF-α و CRP مشاهده نکردند (۲۸). در مطالعه Vega-Lopez و همکاران هم تجویز ۰/۹ گرم DHA همراه با ۰/۶ گرم EPA در روز به افراد سالم طی ۱۲ هفته نتوانست سبب تغییر معنی‌داری در غلظت CRP سرم و میزان ترشح IL-1β، IL-6 و TNF-α توسط مونوسیت‌های تحریک شده با MCP-1 شود (۲۹).

امّا یافته‌های برخی از تحقیقات در تضاد با نتایج مطالعه ما قرار دارد. Saifullah و همکاران در سال ۲۰۰۷ نشان دادند که تجویز روزانه ۱/۳ گرم اسیدهای چرب EPA و DHA به بیماران همودیالیزی طی ۱۲ هفته سبب کاهش معنی‌دار غلظت CRP سرم می‌شود (۱۲). در مطالعه Rasic-Milutinovic و همکاران در سال ۲۰۰۷ مشخص شد که تجویز روزانه ۲/۴ گرم اسیدهای چرب EPA و DHA به بیماران همودیالیزی در مدت ۸ هفته سبب کاهش معنی‌دار فاکتورهای التهابی IL-6، TNF-α و CRP می‌شود (۱۳). همچنین Kelley و همکاران در سال ۲۰۰۹ نشان دادند که مصرف روزانه ۳ گرم اسید چرب DHA در مدت ۹۱ روز سبب کاهش معنی‌دار غلظت IL-6 و CRP سرم در مردان هیپرتری‌گلیسریدمیک می‌شود؛ در حالی که در مدت ۴۵ روز تأثیری بر غلظت شاخص‌های التهابی نداشت (۳۰).

Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir at 16:09 +0330 on Friday October 19th 2018

اگر چه میزان تجویز مکمل اسیدهای چرب ω_3 و مدت زمان تجویز آن می‌تواند در به دست آوردن یافته‌های متناقص در زمینه اثرات اسیدهای چرب ω_3 بر غلظت CRP و سیتوکین‌های التهابی سرم نقش داشته باشد، اما به نظر می‌رسد که دلیل اصلی برای این نتایج متناقص، غلظت اولیه فاکتورهای التهابی فوق باشد. اگر غلظت CRP و سیتوکین‌های التهابی سرم در شروع مطالعه به میزان کافی بالا باشد، احتمال کاهش آنها در اثر مصرف اسیدهای چرب ω_3 بیشتر است و این موضوع توسط Moreira و همکاران در بیماران همودیالیزی نشان داده شده است (۳۱). به همین دلیل، در مطالعه حاضر که غلظت CRP سرم در شروع مطالعه در گروه دریافت‌کننده اسیدهای چرب ω_3 ۳/۸ ± ۳ میلی‌گرم در لیتر بود، مکمل اسیدهای چرب ω_3 نتوانست سبب کاهش غلظت CRP سرم شود؛ در حالی که در مطالعه Saifullah و همکاران که غلظت CRP سرم در شروع مطالعه در گروه دریافت‌کننده مکمل اسیدهای چرب ω_3 ۱۳/۸ ± ۱۳/۸ میلی‌گرم در لیتر بود، مکمل اسیدهای چرب ω_3 باعث کاهش معنی‌دار غلظت CRP سرم شد (۱۲).

در بیماران همودیالیزی، استرس اکسیداتیو به دلیل تماس گلبول‌های سفید به ویژه مونوسیت‌ها با غشای صافی‌های دیالیز، آلودگی میکروبی محلول دیالیز، تجمع مواد زائد دارای نقش پرواکسیدان در بدن، از دست رفتن آنتی اکسیدان‌های محلول در آب به ویژه ویتامین C طی عمل همودیالیز و داروهای تجویز شده برای بیماران همودیالیزی از جمله تجویز آهن تزریقی و اریتروپویئتین به وجود می آید (۳۴-۳۲). به همین دلیل تجویز اسیدهای چرب ω_3 از جمله EPA و DHA که دارای چندین پیوند دوگانه هستند، همواره با نگرانی‌هایی در مورد افزایش استرس اکسیداتیو در بیماران همودیالیزی همراه است.

در این مطالعه، غلظت MDA سرم به عنوان یک نشانگر استرس اکسیداتیو و همچنین ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی سرم در گروه دریافت‌کننده مکمل اسیدهای چرب ω_3 تغییر معنی‌داری در طول ۱۰ هفته پیدا نکرد. به بیان دیگر، مصرف اسیدهای چرب ω_3 سبب افزایش استرس اکسیداتیو در بیماران همودیالیزی نمی‌شود. بر خلاف مطالعه حاضر Tsai و Lu در یک مطالعه نیمه تجربی فاقد گروه شاهد نشان دادند که مصرف اسیدهای چرب ω_3 در افراد سالم سبب افزایش حساسیت LDL به اکسیداسیون می‌شود (۳۵). نتایج بسیاری از مطالعات در این زمینه با مطالعه ما همخوانی دارد. Bonanome و همکاران نشان دادند که مصرف اسیدهای چرب EPA و DHA در بیماران همودیالیزی به میزان ۲/۵ گرم در مدت ۲ ماه سبب افزایش حساسیت LDL به اکسیداسیون نمی‌شود (۳۶). در مطالعه Taccone-Gallucci و همکاران مشخص شد که مصرف روزانه سه کپسول ۸۸۵-۸۵۰ میلی‌گرمی اسیدهای چرب EPA و DHA در بیماران همودیالیزی به مدت ۳ ماه سبب حتی کاهش پراکسیداسیون لیپیدهای غشاءهای سلولی نیز می‌شود (۳۷). Ando و همکاران با مطالعه روی بیماران دیالیزی نشان دادند که مصرف روزانه ۱۸۰۰ میلی‌گرم اسید ایکوزاپنتاانوئیک به مدت ۳ ماه سبب کاهش غلظت ox-LDL پلاسما به عنوان یک نشانگر استرس اکسیداتیو می‌شود (۳۸). همچنین Mori و همکاران با مطالعه روی بیماران دیابتی نشان دادند که مصرف ۴ گرم اسیدهای چرب DHA یا EPA به مدت ۶ هفته سبب کاهش معنی‌دار غلظت ادراری F2-ایزوپروستان به عنوان یک نشانگر استرس اکسیداتیو می‌شود (۲۸). یافته‌های مطالعات فوق تأیید کننده نتایج مطالعه حاضر است و نشان می‌دهد که مصرف اسیدهای چرب ω_3 سبب افزایش استرس اکسیداتیو در بیماران همودیالیزی نمی‌شود.

یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که مکمل اسیدهای چرب ω_3 سبب کاهش غلظت sICAM-1 سرم به عنوان یک عامل خطر بیماری‌های قلبی و عروقی می‌شود، اما تأثیری بر غلظت فاکتورهای التهاب سیستمیک سرم و استرس اکسیداتیو در بیماران همودیالیزی ندارد.

Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir at 16:09 +0330 on Friday October 19th 2018

سپاسگزاری

از ریاست، معاونت پژوهشی و مدیر محترم دفتر پژوهشی انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور، به دلیل حمایت‌های مالی از این تحقیق، کارشناسان حوزه معاونت پژوهشی، ریاست محترم بیمارستان *واسعی* سبزوار، پزشکان، پرستاران و سایر کارکنان مرکز دیالیز این بیمارستان، مسئولان و کارشناسان آزمایشگاه تحقیقات پژوهشکده غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی که ما را در انجام این تحقیق یاری نمودند، کمال تشکر را داریم.

• References

1. Shorecki K, Green J, Brenner BM. Chronic renal failure. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors.Harrison's principles of internal medicine. 16th ed. New York: McGraw-Hill; 2005: 1653-1663.
2. Ziyadeh FN. Approach to the patient with chronic renal failure. In: Humes HD, editors. Kelley's textbook of internal medicine. Philadelphia: Williams & Wilkins; 2000: 1133-1134.
3. Singh AK, Brenner BM. Dialysis in the treatment of renal failure. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. Harrison's principles of internal medicine. 16th ed. New York: McGraw-Hill; 2005: 1663-1667.
4. Jungers P, Khoa TN, Massy ZA, Zingraff J, Labrunie M, Descamps-Latscha B, et al. Incidence of atherosclerotic arterial occlusive accidents in predialysis and dialysis patient: a multicentric study in the IIe de france district. Nephrol Dial Transplant 1999; 14: 898-902.
5. Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal failure: could it be treated? Nephrol Dial Transplant 2002; 17(Suppl 8): 33-38.
6. Stenvinkel P, Yeun JY. Role of inflammation in malnutrition and atherosclerosis in chronic renal failure. In: Kopple JD, Massry SG editors. Kopple & Massry's nutritional management of renal disease. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004: 199-212.
7. Rabb H, Calderon E, Bittle PA, Ramirez G. Alterations in soluble intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 1996; 27: 239-43.
8. Musial K, Zwolinska D, Polak-Jonkisz D, Berny U, Szprynger K, Szczepanska M. Soluble adhesion molecules in children and young adults on chronic hemodialysis. Pediatr Nephrol 2004; 19: 332-6.
9. Musial K, Zwolinska D, Berny U, Polak-Jonkisz D, Szprynger K, Szczepanska M. Soluble adhesion molecules in children and young adults with chronic renal failure treated conservatively. Rocz Akad Med Bialymst 2004; 49: 209-12.
10. Musial K, Zwolinska D, Polak-Jonkisz D, Berny U, Szprynger K, Szczepanska M. Serum VCAM-1, ICAM-1 and L-selectin levels in children and young adults with chronic renal failure. Pediatr Nephrol 2005; 20: 52-55
11. Bolton CH, Downs LG, Victory JGG, Dwight JF, Tomson CRV, Mackness MI, et al. Endothelial dysfunction in chronic renal failure: roles of lipoprotein oxidation and pro-inflammatory cytokines. Nephrol Dial Transplant 2001; 16: 1189-1197.
12. Saifullah A, Watkins BA, Saha C, Li Y, Moe SM, Friedman AN. Oral fish oil supplementation raises blood omega-3 levels and lowers C-reactive protein in haemodialysis patients: a pilot study. Nephrol Dial Transplant 2007; 22: 3561-3567.
13. Rasic-Milutinovic Z, Perunicic G, Pljesa S, Gluvic Z, Sobajic S, Djuric I, et al. Effects of N-3 PUFAs supplementation on insulin resistance and inflammatory biomarkers in hemodialysis patients. Ren Fail 2007; 29: 321-329.
14. Madsen T, Schmidt EB, Christensen JH. The effect of n-3 fatty acids on C-reactive protein levels in patients with chronic renal failure. J Ren Nutr 2007; 17: 258-263.
15. Fiedler R, Mall M, Wand C, Osten B. Short-term administration of omega-3 fatty acids in hemodialysis patients with balanced lipid metabolism. J Ren Nutr 2005; 15 :253-256.
16. Blankenberg S, Rupprecht HJ, Bickel C, Peetz D, Hafner G, Tiret L, et al. Circulating cell adheshion molecules and death in patients with coronary artery disease. Circulation 2001; 104: 1336-1342.
17. Tedgui A. The role of inflammation in atherothrombosis: implications for clinical practice. Vascular Medicine 2005; 10: 45-53.
18. Hjerkinn EM, Seljeflot I, Ellingsen I, Berstad P, Hjermann I, Sandvik L, et al. Influence of long term intervention with dietary counseling, long-chian n-3 fatty acid supplements or both on circulating markers of endothelial activation in men with long-standing hyperlipidemia. Am J Clin Nutr 2005; 81: 583-589.
19. Abe Y, El-Masri B, Kimball KT, Pownall H, Reilly CF, Osmundsen K, et al. Soluble cell adhesion molecules in hypertriglyceridemia and potential significance on monocyte adhesion. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1998; 18: 723-731.

Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir at 16:09 +0330 on Friday October 19th 2018

20. Woodman RJ, Mori TA, Burke V, Puddey IB, Barden A, Watts GF, et al. Effects of purified eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on platelet, fibrinolytic and vascular function in hypertensive type 2 diabetic patients. Atherosclerosis 2003; 166: 85-93.

21. Lee KW, Blann AD, Lip GY. Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids on plasma indices of thrombogenesis and inflammation in patients post-myocardial infarction. Thromb Res 2006; 118: 305-312.

22. Sampson MJ, Davies IR, Brown JC , Morgan V, Richardson T, James AJ , et al. n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation, monocyte adhesion molecule expression and pro-inflammatory mediators in type 2 diabetes mellitus. Diabet Med 2001; 18: 51-58.

23. Lopez-Garcia E, Schulze MB, Manson JE, Meigs JB, Albert CM, Rifai N, et al. Consumption of (n-3) fatty acids is related to plasma biomarkers of inflammation and endothelial activation in women. J Nutr 2004; 134: 1806-1811.

24. Chen W, Esselman WJ, Jump DB, Busik JV. Anti-inflammatory effect of docosahexaenoic acid on cytokine-induced adhesion molecule expression in human retinal vascular endothelial cells. Invest Ophthalmol Vis Sci 2005; 46: 4342-4347.

25. Wanner C, Zimmermann J, Quaschning T, Galle J. Inflammation, dyslipidemia and vascular risk factors in hemodialysis patients. Kidney Int 1997; 52(suppl.62): 53-55.

26. Rysz J, Banach M, Cialkowska-Rysz A, Stolarek R, Barylski M, Drozdz J, Okonski P. Blood serum levels of IL-2, IL-6, IL-8, TNF-α and IL-1β in patients on maintenance hemodialysis. Cell Mol Immunol 2006; 3: 151-154.

27. Loughrey CM, Young IS, McEneny J, McDowell IFW, McMaster C, McNamee PT, et al. Oxidation of low-density lipoproteins in patients on regular haemodialysis. Atherosclerosis 1994; 110: 185-193.

28. Mori TA, Woodman RJ, Burke V, Puddey IB, Croft KD, Beilin LJ. Effect of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on oxidative stress and inflammatory markers in treated-hypertensive type 2 diabetic subjects. Free Radic Biol Med 2003; 35: 772-781.

29. Vega-López S, Kaul N, Devaraj S, Cai RY, German B, Jialal I. Supplementation with omega3 polyunsaturated fatty acids and all-rac alpha-tocopherol alone and in combination failed to exert an anti-inflammatory effect in human volunteers. Metabolism 2004; 53: 236-240.

30. Kelley DS, Siegel D, Fedor DM, Adkins Y, Mackey BE. DHA supplementation decreases serum C-reactive protein and other markers of inflammation in hypertriglyceridemic men. J Nutr 2009; 139: 495-501.

31. Moreira AC, Gaspar A, Serra MA, Simões J, Lopes da Cruz J, et al. Effect of a sardine supplement on C-reactive protein in patients receiving hemodialysis. J Ren Nutr 2007; 17: 205-213.

32. 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- 126.

33. Canaud B, Cristol JP, Morena M, Leray- Moragues H, Bosc JY, et al. Imbalance of oxidants and antioxidants in haemodialysis patients. Blood Purif 1999; 17: 99-106.

34.Galli F, Ronco C. Oxidant stress in hemodialysis. Nephron 2000; 84: 1-5.

35. Tsai PJ, Lu SC. Fish oil lowers plasma lipid concentrations and increases the susceptibility of low density lipoprotein to oxidative modification in healthy men. J Formos Med Assoc 1997; 96: 718-726.

36. Bonanome A, Biasia F, De Luca M, Munaretto G, Biffanti S, Pradella M, et al. N-3 Fatty acids do not enhance LDL susceptibility to oxidation in hypertriacylglycerolemic hemodialyzed subjects. Am J Clin Nutr 1996; 63: 261-266.

37. Taccone - Gallucci M, Manca-di-Villahermosa S, Battistini L, Stuffler RG, Tedesco M, Maccarrone M. N-3 PUFAs reduce oxidative stress in ESRD patients on maintenance HD by inhibiting 5- lipoxygenase activity. Kidney Int 2006; 69: 1450-1454.

38. Ando M, Sanaka T, Nihei H. Eicosapentanoic acid reduces plasma levels of remnant lipoproteins and prevents in vivo peroxidation of LDL in dialysis patients. J Am Soc Nephrol 1999; 10: 2177-2184.

Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir at 16:09 +0330 on Friday October 19th 2018