

بررسی اثر مهار دوگانه سیستم رنین آنژیوتانسین در کنترل پیشرفت نفروپاتی دیابتی در بیماران مبتلا به دیابت تیپ دو

حشمت‌اله شهبازیان*، حاجیه بی بی شهبازیان**، مصطفی فقهی***، علی احسان‌پور****

چکیده

هدف: پروتئینوری و فشار خون بالا از عوامل مؤثر بر پیش‌آگهی کلیوی و قلبی عروقی در بیماران دیابتی می‌باشد. نفروپاتی دیابتی یک علت مهم آسیب و مرگ در بیماران دیابتی است. مهار سیستم رنین آنژیوتانسین در بیماران مبتلا به نفروپاتی دیابتی منجر به کاهش پروتئینوری و نیز کاهش سرعت پیشرفت نارسائی کلیه می‌گردد. درمان با مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین و مسدود کننده‌های گیرنده‌های آنژیوتانسین در نفروپاتی دیابتی در مبتلایان به دیابت نوع یک، مستقل از اثرات کاهنده فشار خون، اثرات محافظتی بر کلیه دارد. هدف از مطالعه حاضر بررسی توانائی مهار دوگانه سیستم رنین آنژیوتانسین بر کاهش پروتئینوری و نیز جلوگیری از کاهش عملکرد کلیه بطور زودرس در بیماران دیابت نوع دو می‌باشد.

روش بررسی: با هدف بررسی و مقایسه اثرات و ایمنی مصرف لوسارتان (۱۰۰ میلی گرم روزانه)، انالاپریل (۴۰ میلی گرم روزانه) و ترکیب این دو دارو (۱۰۰ میلی گرم روزانه لوسارتان و ۴۰ میلی گرم روزانه انالاپریل)، در یک مطالعه آینده‌نگر، باز و کنترل شده، ۱۴۴ بیمار دیابتی نوع دو مبتلا به نفروپاتی دیابتی با پروتئینوری ۲۴ ساعته بیش از ۳۰۰ میلی گرم و اختلال متوسط در عملکرد کلیه (متوسط کلیرانس کراتینین برابر با 42 ± 76 میلی گرم/دسی لیتر) در یک دوره درمانی ۱۲ ماهه مورد مطالعه قرار گرفتند. بیماران در ماههای دو، شش و دوازده مورد معاینه و بررسی آزمایشگاهی شامل اندازه‌گیری سطح سرمی پتاسیم پلاسما و تعیین کلیرانس کراتینین و میزان پروتئینوری ۲۴ ساعته قرار گرفتند.

یافته‌ها: مجموعاً ۱۴۴ بیمار (۸۸ مرد و ۶۶ زن؛ میانگین سنی $53 \pm 16/32$ سال) در مطالعه شرکت داشتند. عملکرد کلیه در انتهای مطالعه در سه گروه درمانی تفاوت قابل ملاحظه‌ای نداشت. میزان پروتئینوری در هر سه گروه درمانی در انتهای مطالعه (همچنین طی ماههای دوم و ششم) نسبت به زمان شروع مطالعه تفاوت قابل ملاحظه‌ای نشان داد ($P < 0/001$). با این وجود میزان کاهش پروتئینوری طی ماههای دوم و دوازدهم در گروه تحت درمان دوگانه بمیزان قابل ملاحظه‌ای با دو گروه تک دارویی تفاوت داشت ($P = 0/021$ در مقایسه با گروه لوسارتان و $P = 0/018$ در مقایسه با گروه انالاپریل). بروز هیپرکالمی در گروه انالاپریل و ترکیبی به میزان قابل ملاحظه‌ای بیشتر از گروه لوسارتان بود ($P < 0/002$). هر سه گروه در پایان هفته هشتم به فشار خون هدف رسیدند ($>125/75$) که این فشار از میزان اولیه قبل از درمان تفاوت قابل ملاحظه‌ای داشت ($P < 0/005$).

نتیجه‌گیری: بر اساس مطالعه حاضر درمان دوگانه با مهارکننده ACE و ARB اثر سودمند ضد پروتئینوری بیشتری نسبت به درمان تک دارویی با هر کدام از آنها در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو دارد. این اثر ضد پروتئینوریک بیشتر، مستقل از اثرات کاهنده فشار خون و نیز تغییر در عملکرد کلیه می‌باشد. این اثرات ضد پروتئینوریک حداقل در کوتاه مدت پیشرفت نارسائی کلیه را به تأخیر می‌اندازد. درمان دوگانه با این داروها بمدت یکسال با خطرات بیشتری در بیماران همراه نیست. لذا درمان دوگانه با داروهای مهار کننده سیستم رنین-آنژیوتانسین در بیماران دیابتی تیپ دو با نفروپاتی دیابتی مؤثر و ایمن است.

کلید واژگان: نفروپاتی دیابتی، لوسارتان، انالاپریل م ع پ ۱۳۸۷؛ ۷ (۱): ۹۱-۸۵

*دانشیار نفرولوژی، مرکز تحقیقات دیابت، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

**دانشیار غدد و متابولیسم، مرکز تحقیقات دیابت، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

***استادیار چشم پزشکی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

****دستیار بیماریهای داخلی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور، اهواز

۱- نویسنده مسؤل : Email: hjb- Shahbazian@ yahoo. com

دریافت مقاله: ۱۳۸۶/۳/۵ دریافت مقاله اصلاح شده: ۱۳۸۶/۱۰/۲۲ اعلام قبولی: ۱۳۸۶/۱۱/۲

مقدمه

نفرروپاتی دیابتی یک علت مهم آسیب و مرگ در بیماران دیابتی است. در واقع مرگ و میر بالای بیماران دیابتی عمدتاً در بیماران با پروتئینوری دیده می‌شود که نه فقط بدلیل بیماری مرحله انتهائی کلیه (ESRD)^۱ بلکه بدلیل عوارض قلبی عروقی بخصوص در دیابت نوع دو می‌باشد (۲۰). نفرروپاتی دیابتی شایعترین علت نارسایی مزمن کلیه در اروپا، آمریکا و ژاپن می‌باشد و علت ۲۵ تا ۴۵ درصد بیمارانی که تحت درمان جایگزینی کلیه قرار می‌گیرند، دیابت است (۳). مهمترین مداخلات درمانی شامل کنترل قند خون حول و حوش طبیعی، درمان پر فشاری خون و کاهش فشار داخل مویرگی، پائین آوردن سطح چربی خون و محدودیت پروتئین مصرفی می‌باشد. در مطالعات متعدد نقش درمان فشارخون بالا با داروهای معمولی و مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE)^۲ مورد بررسی قرار گرفته است و مشخص شده که کاهش اولیه آلبومینوری در این بیماران اثرات درمانی مفید و دیرپائی روی کاهش GFR دارد (۹-۷). اثرات ضد پروتئینوری مهارکننده‌های ACE در بیماران مبتلا به نفرروپاتی دیابتی متغیر است. مهارکننده‌های ACE در نفرروپاتی دیابتی اثرات محافظتی بر کلیه دارند که بیشتر از میزان قابل انتظار بدنبال کاهش فشارخون به تنهایی می‌باشد (۱۰). مهار سیستم رنین- آنژیوتانسین سرعت پیشرفت بیماری کلیوی را در بیماران دیابت نوع یک کم کرده است ولی شواهد کمتری برای بیماران نوع دو وجود دارد. همچنین مطالعاتی روی اثر مهارکننده‌های گیرنده آنژیوتانسین انجام شده است (۱۱). این داروها اثرات مهم کلیوی در بیماران دیابتی نوع دو داشته و این محافظت غیر وابسته به کاهش فشارخون می‌باشد. بنابراین با توجه به شیوع بالای بیماری دیابت که در مطالعه انجام شده در تهران ۷/۳ درصد می‌باشد (۱۲)، شیوع بالای نفرروپاتی دیابتی و مرگ و میر بالای بیماران مبتلا، اثرات مفید

زودرس و دیررس داروهای مهارکننده ACE و مهارکننده گیرنده آنژیوتانسین و اطلاعات کمتر در مورد اثرات این داروها بر بیماران دیابتی نوع دو، مطالعه آینده‌نگری برای بررسی اثر و ایمنی درمان دوگانه سیستم رنین- آنژیوتانسین بر میزان کاهش پروتئینوری و جلوگیری از کاهش عملکرد کلیه بطور زودرس در بیماران دیابتی نوع انجام گردید.

روش بررسی

جمعیت مورد مطالعه از بیماران مبتلا به دیابت نوع دو که به درمانگاه دیابت و نفرولوژی بیمارستان گلستان اهواز مراجعه کرده بودند، انتخاب شد. کلیه بیماران از لحاظ وضعیت عملکرد کلیه و پروتئینوری مورد بررسی قرار گرفتند. بیمارانی که در ادرار ۲۴ ساعته پروتئینوری بیش از ۳۰۰ میلی‌گرم و در معاینه چشم پزشکی رتینوپاتی داشتند، و در سونوگرافی آنها شواهدی دال بر دیگر بیماریهای کلیه و مجاری ادرار وجود نداشت، با تشخیص نفرروپاتی دیابتی وارد مطالعه شدند (پروتئینوری حداقل می‌بایست در ۲ نوبت به فاصله ۱ ماه بالای ۳۰۰ میلی‌گرم باشد و در زمان جمع‌آوری ادرار ۲۴ ساعته بیماران نبایستی ورزش سنگین، کم‌آبی شدید، بیماری تبادار و عفونت ادراری داشته باشند). بیمارانی که کلیترانس کراتینین کمتر از ۳۰ میلی‌لیتر در دقیقه داشتند، بیماران با هیپرکالمی (پتاسیم سرم بیش از ۵/۵ میلی‌اکی‌والان در لیتر) و اسیدوز متابولیک متوسط یا شدید (بیکربنات سدیم کمتر از ۱۵ میلی‌اکی‌والان در لیتر) از مطالعه حذف شدند. همچنین بیماران با بیماریهای قلبی عروقی، ریوی و کبدی شدید و بیماران با بدخیمی شناخته شده و نیز بیمارانی که تحت درمان با داروهای تضعیف کننده سیستم ایمنی و سیتوتوکسیک بودند، از مطالعه حذف شدند. مطالعه بصورت آینده‌نگر، باز، تصادفی و کنترل شده پس

1-End Stage Renal Disease
2-Angiotensin Converting Enzyme

آن تست T زوجی و کای دو استفاده شد. تمام آنالیزهای آماری با نرم افزار آماری SPSS 9.0 انجام گردید.

یافته ها

جمعاً ۱۷۶ بیمار مبتلا به نفروپاتی دیابتی نوع ۲ وارد مطالعه شدند که ۵۹ بیمار در گروه انالاپریل، ۶۱ بیمار در گروه لوسارتان و ۵۶ بیمار در گروه ترکیبی قرار گرفتند. در گروه انالاپریل، لوسارتان و ترکیبی ۵، ۱۰ و ۴ بیمار به ترتیب بدلیل عدم همکاری مناسب و ۲، ۲ و ۳ بیمار به ترتیب در گروههای ذکر شده بدلیل هیپرکالمی علامت دار و ۳ و ۱ و ۳ بیمار نیز به ترتیب بدلیل سرفه شدید از مطالعه حذف شدند. مجموعاً ۱۴۴ بیمار (۴۹ بیمار در گروه انالاپریل، ۴۹ بیمار در گروه لوسارتان و ۴۶ بیمار در گروه ترکیبی) در تمام طول مطالعه شرکت داشتند. ۷۸ بیمار مرد و ۶۶ بیمار زن و میانگین سنی آنها $۱۶/۳۲ \pm ۵۳$ سال بود. میانگین فشارخون سیستولیک $۲۵/۰۳ \pm ۱۶۲$ میلی متر جیوه، فشارخون دیاستولیک $۸/۴۶ \pm ۸۸$ ، کلیترانس کراتی نین ۴۲ ± ۷۶ میلی لیتر در دقیقه و پروتئین ادرار ۲۴ ساعته $۲/۴۴ \pm ۲/۶$ گرم در روز بود. تفاوت آماری مهمی در داده های پایه بیماران در ۳ گروه وجود نداشت ($P > ۰/۰۵$) (جدول ۱).

عملکرد کلیه در طی مطالعه که با کلیترانس کراتینین ارزیابی شد، تغییر آماری ارزشمندی نداشت. میزان دفع پروتئین در ادرار ۲۴ ساعته در هر ۳ گروه کاهش یافت. در گروه انالاپریل از $۲/۲۲ \pm ۲/۷$ در شروع درمان به $۱/۹۸ \pm ۱/۸۸$ پس از ۲ ماه، $۱/۶۸ \pm ۱/۶۲$ پس از ۶ ماه و $۱/۶۶ \pm ۱/۶$ در ماه ۱۲ (به ترتیب $P > ۰/۰۰۶$ ، $P = ۰/۰۱۹$ ، $P = ۰/۰۱۱$)، در گروه لوسارتان از $۲/۱ \pm ۲/۴$ در شروع درمان به $۱/۴۲ \pm ۱/۹$ در دو ماه، $۱/۳۸ \pm ۱/۴$ در شش ماه و $۱/۴۴ \pm ۱/۲۸$ در ۱۲ ماه (به ترتیب $P = ۰/۰۱۶$ ، $P = ۰/۰۲۲$)، و در گروه ترکیبی از $۲/۲۸ \pm ۲/۸$ در شروع درمان به $۱/۶۲ \pm ۱/۶$ در ۲ ماه، $۱/۴۹ \pm ۱/۴$ در ۶ ماه و $۱/۰۸ \pm ۱/۱$ در ماه ۱۲ (به ترتیب $P = ۰/۰۰۳$ ،

از تایید شورای پژوهشی دانشگاه و کمیته اخلاق انجام گردید.

از تمام بیماران شرح حال گرفته شده و معاینه فیزیکی انجام شد. برای تمام بیماران آزمایشهای اولیه خصوصاً تعیین سطح پلاسمائی پتاسیم، بیکربنات، اوره، کراتینین، گلوکز و هموگلوبین A1C انجام شد. میزان پروتئینوری ۲۴ ساعته با جمع آوری ۲۴ ساعته ادرار و تعیین میزان پروتئین موجود در آن تعیین شد. کلیترانس کراتینین بیماران از طریق تقسیم حاصل ضرب کراتینین ادرار در حجم ادرار به حاصل ضرب کراتینین پلازما در ۱۴۴۰ محاسبه شد. سپس بیماران بصورت تصادفی به ۳ گروه زیر تقسیم شدند: گروه اول تحت درمان با انالاپریل ۴۰ میلی گرم روزانه (در دو دوز منقسم)، گروه دوم تحت درمان با لوسارتان ۱۰۰ میلی گرم روزانه (در دو دوز منقسم) و گروه سوم تحت درمان ترکیب این دو دارو با دوز ذکر شده قرار گرفتند. دو هفته پس از شروع درمان کلیه بیماران از لحاظ بروز عوارض احتمالی شامل وضعیت پتاسیم سرم، اسیدوز متابولیک و عملکرد کلیه بررسی شدند و سپس بیماران در ماههای دو، شش و دوازده پس از درمان معاینه شده و مجدداً ارزیابی های مذکور تکرار شد.

هدف اولیه مطالعه، بررسی تغییرات پروتئینوری و کلیترانس کراتینین و اهداف ثانویه شامل بررسی اثر این داروها در کاهش فشارخون و ایجاد عوارض مهم شامل هیپرکالمی و اسیدوز متابولیک در گروههای دیابتی تحت درمان بود. بروز هیپرکالمی شدید (بیش از $۶/۵$ میلی اکی والان در لیتر)، اسیدوز متابولیک متوسط یا شدید (بیکربنات کمتر از ۱۵ میلی اکی والان در لیتر) یا کاهش بیش از ۳۰ درصد در عملکرد کلیه معیارهای قطع درمان و ختم مطالعه بود.

روشهای آماری تجزیه و تحلیل نتایج

برای مقایسه داده های سه گروه از آنالیز واریانس (ANOVA)، تست LSD، اندازه های تکراری و بدنبال

همکاران

و این تفاوت از نظر آماری ارزش داشت (به ترتیب $P < 0/001$ و $P < 0/002$) ولی این میزان کاهش در بین دو گروه انالاپریل و لوسارتان تفاوت معنی داری نداشت ($P < 0/005$). همچنین کاهش بیکرنات، بیشتر در بیمارانی دیده شد که عملکرد کلیه کمتری داشتند ($P < 0/001$) فشارخون سیستولیک و دیاستولیک در شروع مطالعه بین گروهها تفاوت نداشت (جدول ۱). در هر سه گروه هم فشارخون سیستولیک و هم فشارخون دیاستولیک نسبت به شروع درمان کاهش ارزشمندی داشت ($P < 0/005$). اگرچه میزان کاهش فشارخون سیستولیک و دیاستولیک در گروه ترکیبی از گروه دریافت کننده انالاپریل و لوسارتان به تنهایی بیشتر بود ولی این تفاوت ارزش آماری نداشت. عمده کاهش فشارخون سیستولیک و دیاستولیک در هر سه گروه در ۲ ماه اول اتفاق افتاد در حالیکه پس از گذشت ۶ ماه و ۱ سال، میزان تغییر فشارخون ارزش آماری نداشت.

کاهش یافت. درمان با ترکیب انالاپریل و لوسارتان در کاهش پروتئینوری مؤثرتر از تجویز منفرد انالاپریل و لوسارتان بود. درمان ترکیبی در ماه دوم و دوازدهم نسبت به درمان منفرد با انالاپریل ($P = 0/003$ ، $P = 0/018$) و لوسارتان ($P = 0/002$) ($P = 0/21$) از نظر آماری مؤثرتر بود. پتاسیم سرم در ۹ بیمار از گروه انالاپریل، ۱۲ بیمار در گروه ترکیبی و ۳ بیمار در گروه لوسارتان بیش از $5/5 \text{ meq/l}$ افزایش یافت. شیوع هیپرکالمی بالاتر از $5/5 \text{ meq/l}$ در بیماران تحت درمان با انالاپریل و گروه ترکیبی بیش از گروه لوسارتان بود ($P < 0/002$) متوسط پتاسیم سرم در طی ۲ ماه و ۶ ماه اول مطالعه در گروه انالاپریل و گروه ترکیبی بطور معنی داری بالاتر از گروه لوسارتان بود ($P < 0/001$) و هیپرکالمی بیشتر در بیمارانی دیده شد که عملکرد کلیه کمتری داشتند ($P < 0/031$) متوسط میزان کاهش بیکرنات در گروه ترکیبی در طی مطالعه نسبت به گروه انالاپریل و لوسارتان بیشتر بود

جدول ۱: داده های پایه بیماران با نفروپاتی دیابتی

انالاپریل (N=۴۹)	لوسارتان (N=۴۹)	لوسارتان + انالاپریل (N=۴۶)	زن / مرد (تعداد)
۲۶/۲۳	۲۷/۲۲	۲۵/۲۱	
۵۲ ± ۱۵/۸۴	۵۰ ± ۱۴/۴۶	۵۳ ± ۱۶/۴۲	سن (سال)
			فشار خون (میلی متر جیوه)
۱۶۸ ± ۲۴/۴۶	۱۵۹ ± ۲۲/۱۲	۱۵۰ ± ۲۶/۰۲	سیستولیک
۹۰ ± ۸/۴۹	۸۶ ± ۷/۸۸	۸۸ ± ۷/۸۸	دیاستولیک
۲۳ ± ۱۱/۶۲	۲۴ ± ۹/۵۲	۲۲ ± ۱۲/۱۲	نیترژن اوره خون (میلی گرم در دسی لیتر)
۱/۳۶ ± ۰/۵۹	۱/۳۹ ± ۰/۴۴	۱/۵۹ ± ۰/۵۷	کراتی نین سرم (میلی گرم در دسی لیتر)
۷۲ ± ۳۴	۶۹ ± ۳۹	۶۵ ± ۴۱	کلیرانس کراتی نین (میلی لیتر در دقیقه)
۲/۷ ± ۲/۲۲	۲/۴ ± ۲/۱	۲/۸ ± ۲/۲۸	پروتئین ادرار ۲۴ ساعته (گرم در روز)
۱۸ ± ۴	۱۷ ± ۵	۱۹ ± ۶	بیکرنات سرم (میلی اکی والان در لیتر)
۴/۴ ± ۱/۱	۴/۸ ± ۰/۹	۴/۶ ± ۱/۲	پتاسیم سرم (میلی اکی والان در لیتر)

بحث

شیوع کلی میکروآلبومینوری و ماکروآلبومینوری در هر دو نوع دیابت بین ۳۰ تا ۳۵ درصد می‌باشد. (۴). در مطالعه انجام شده در اهواز شیوع میکروآلبومینوری در بیماران دیابت نوع دو ۳۶ درصد بوده است (۵).

نفروپاتی دیابتی بندرت قبل از ۱۰ سال از شروع دیابت نوع یک ایجاد می‌گردد، در حالیکه ۳ درصد بیماران دیابتی نوع دو تازه تشخیص داده شده در گزارشهای خارجی دچار نفروپاتی دیابتی هستند (۶). در مطالعه انجام شده در اهواز در بیمارانی که به تازگی تشخیص دیابت نوع دو برای آنها داده شده بود در ۱۶ درصد موارد دچار میکروآلبومینوری و در ۴ درصد موارد دچار نفروپاتی دیابتی بودند (۵). نتایج این مطالعه بالینی نشان می‌دهد که ترکیب انالاپریل و لوسارتان اثر بیشتری در کاهش پروتئینوری نسبت به تجویز منفرد آنها در بیماران دیابتی نوع ۲ دارد. این اثر بخصوص در ماه دوم و دوازدهم اهمیت و ارزش بیشتری دارد. اگرچه در هر سه گروه درمانی هم فشارخون سیستمولیک و هم دیاستولیک کاهش یافت ولی اولاً این کاهش در سه گروه تفاوت معنی‌داری نداشت، ثانیاً این کاهش در محدوده کنترل جدی فشارخون^۱ در بیماران دیابتی (فشارخون کمتر از ۱۲۵/۷۵ میلی‌متر جیوه) نبود (۱۳). لذا بنظر می‌رسد اثرات ضد پروتئینوری این داروها جدای از اثرات آنها در کاهش فشارخون (با توجه به نقش فشارخون بالا در تشدید پروتئینوری) باشد. با توجه به حفظ عملکرد کلیه در طی مطالعه و با توجه به عدم تفاوت معنی‌دار در میزان کاهش فشارخون و عدم کنترل شدید فشارخون در سه گروه درمانی بنظر می‌رسد این داروها جدای از اثر کاهنده فشارخون با مکانیسم‌های دیگری روی جلوگیری از کاهش عملکرد کلیه مؤثر باشند.

اگرچه میزان کاهش پروتئینوری در مطالعه ما در گروه ترکیبی نسبت به گروه انالاپریل و لوسارتان به طور معنی‌داری بیشتر بود ولی این امر می‌تواند قسمتی به دلیل

دو برابر بودن دوز دارو در گروه ترکیبی (۴۰ میلی‌گرم انالاپریل و ۱۰۰ میلی‌گرم لوسارتان در گروه‌های منفرد و ترکیب این دوز در گروه ترکیبی) باشد. اگرچه میزان عوارض مهم از جمله احتمال کاهش در عملکرد کلیه، هیپرکالمی و اسیدوز متابولیک در سه گروه مورد مطالعه حاضر تفاوتی نداشت ولی برخی مطالعات نشان داده‌اند که می‌توان با ترکیب این داروها با دوز کمتر به اثرات مشابه دست یافت. Luno و همکاران با بررسی ۴۵ بیمار مبتلا به نفروپاتی پروتئینوریک اولیه نشان دادند که ترکیب ACEI و مسدودکننده‌های گیرنده آنژیوتانسین II (ARBs)^۲ با دوز کمتر هم می‌تواند نقش مشابهی ایجاد کند (۱۴). همچنین مطالعات حیوانی نشان می‌دهد که دوز پائین مهار دوگانه باعث کاهش بیشتر فعالیت آنژیوتانسین II در مقایسه با دوزهای بالای کاپتوپریل و یا لوسارتان می‌گردد (۱۵). از طرف دیگر بعضی مؤلفین اثر ضد پروتئینوری بیشتری را با دوزهای بالاتر نشان داده‌اند (۱۶) و بدلیل نقش مهم میزان پروتئینوری روی پیشرفت بیماریهای کلیوی توصیه کرده‌اند که دوز داروها در موارد پروتئینوری شدید تا حد تحمل افزایش یابد (۱۷).

دلیل اثرات بیشتر ترکیب این داروها به مکانیسم‌های مختلف این داروها در مهار سیستم رنین آنژیوتانسین را مهار II برمی‌گردد. هر دو این داروها اثر آنژیوتانسین اثر مستقیم روی تون عروقی و II می‌کنند. آنژیوتانسین افزایش فشارخون داشته که می‌تواند نقش مهمی در تداوم پیشرفت بیماری کلیوی داشته باشد (۱۸). همچنین آنژیوتانسین اثر مهمی روی همودینامیک داخل کلیوی داشته، و باعث افزایش دفع پروتئین از طریق شبکه مویرگی شده و رشد سلولی را تحریک می‌کند (۱۹). مهار نمی‌تواند بطور کامل تولید آنژیوتانسین را مهار ACE بطور کامل اثر آنژیوتانسین را روی ARBs کند. ولی

^۳ مهار می‌کند. این موضوع باعث (AT1) گیرنده اش

1- Tight control

2- Angiotensin Receptor Blockers

3- Angiotensin receptor I

همکاران

متابولیک با لوسارتان کمتر از انالاپریل است و این عوارض عمدتاً در بیمارانی که اختلال بیشتری در عملکرد کلیه دارند، دیده می‌شود (۲۳).

نتیجه گیری

بر اساس نتایج مطالعه حاضر، درمان دوگانه با مهارکننده‌های ACE و ARBs دارای اثر سودمند ضد پروتئینوری بیشتری نسبت به درمان تک دارویی با هر کدام از آنها در مبتلایان به دیابت نوع دو می‌باشد. این اثر ضد پروتئینوریک بیشتر، مستقل از اثرات کاهنده فشار خون و نیز تغییر در عملکرد کلیه است. این اثرات ضد پروتئینوریک حداقل در کوتاه مدت پیشرفت نارسائی کلیه را به تأخیر می‌اندازد. درمان دوگانه با این داروها با خطرات بیشتری در بیماران دیابت تیپ دو همراه نیست لذا درمان دوگانه با داروهای مهار کننده سیستم رنین-آنژیوتانسین در بیماران دیابتی تیپ دو با نغروپاتی دیابتی مؤثر و بی خطر است.

قدردانی

مطالعه فعلی تحت حمایت مالی و معنوی مرکز تحقیقات دیابت و معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز قرار داشت.

تجمع آنژیوتانسین II شده که از طریق گیرنده AT2 باعث اتساع رگ و کاهش تکثیر سلولی می‌گردد (۲۰). از طرف دیگر مهارکننده‌های ACE و نه ARBs باعث کاهش تجزیه برادی کینین که یک گشادکننده قوی رگ است می‌گردند.

در سایر مطالعات این اثرات ضد پروتئینوری اضافی در بیماران دیابتی و غیردیابتی نشان داده شده ولی در بعضی از آن مطالعات این اثرات عمدتاً بدنال کاهش فشارخون بوده است (۲۱). مطالعه حاضر نشان داد که کاهش بیشتر پروتئینوری در گروه ترکیبی، مستقل از تغییرات فشارخون است. همچنین عدم تغییر در عملکرد کلیه در ۳ گروه درمانی (به‌خصوص در گروه ترکیبی) نشان می‌دهد که این اثرات ضد پروتئینوری مرتبط با تغییر عملکرد کلیه‌ها نمی‌باشد.

اگرچه تعداد کمی بیمار در هر گروه بدلیل هیپرکالمی علامت‌دار یا سرفه شدید از مطالعه حذف شدند ولی اکثر بیماران در هر سه گروه داروها را بخوبی تحمل کردند. هرچند در بعضی مطالعات میزان افزایش پتاسیم سرم بدنال مصرف این داروها به تنهایی یا در ترکیب با هم تفاوت مهمی نداشته (۲۱ و ۲۲) ولی در مطالعه فعلی و مطالعه Luno، بیماران دریافت کننده انالاپریل و یا درمان ترکیبی نسبت به گروه لوسارتان بیشتر دچار هیپرکالمی شده بودند (۱۴). نتایج ما مشابه با سایر مطالعات قبلی است که نشان داده بودند که میزان هیپرکالمی و اسیدوز

منابع

- 1-Gall MA, Borch K, Hougaard P. Albuminuria and poor glycemic control predicts mortality in NIDDM. *Diabetes* 1995; 44: 1303-9.
- 2-Rossing P, Hougaard P, Borch K, Parving H. Predictors of mortality in insulin dependent diabetes. *BMJ* 1996, 313: 779-84.
- 3-Parving H, Mauer M, Ritz E. Diabetic nephropathy. In: Brenner BM (ed). *The Kidney*. Philadelphia: Saunders 2004: 1777-1805.
- 4-Pugh JA. The epidemiology of diabetic nephropathy. *Diabetes Metab Rev* 1989, 5: 531-49.
- ۵-شهبازیان ح ب. شهبازیان ح. بررسی شیوع و فاکتورهای خطر میکروآلبومینوری در بیماران دیابت نوع دو مراجعه کننده به درمانگاه دیابت بیمارستان رازی اهواز. کتابچه کنگره بین المللی غدد درون ریز- پانیز ۸۳

- 6-Rossing P, Rossing K, Jacobsen P, Parving H. Unchanged incidence of diabetic nephropathy in IDDM patients. *Diabetes* 1995, 44: 739-43.
- 7-Parving H, Lehnert H. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2001, 345: 870-78.
- 8-American Diabetes Association. Diabetic nephropathy. *Diabetes care*. 2002, 25: 585-89.
- 9-Mogensen CE, Keane WF, Bennett PH. Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. *Lancet* 1995, 346: 1080-4.
- 10-Bjorck S, Mulec H, Johnsen SA. Renal protective effect of enalapril in diabetic nephropathy. *BMJ* 1997, 307: 339-43.
- 11-Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR. Renoprotective effects of the ARA irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001; 345: 851-60.
- 12-Assignment Report; Diabetes Mellitus in Iran, DRF. Azizi. Tehran/ Dec 1996.
- 13-The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention: Detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med*. 1997; 157: 2413-46.
- 14-Luno J, Barrio V, Goicoechea MA, et al. Effects of dual blockade of the rennin angiotensin system in primary proteinuric nephropathy. *Kidney Int* 2002, 62: 547-52.
- 15-Komine N, Khong S. Effects of combining ACE inhibitor and an ARB on plasma and kidney tissue angiotensin F levels. *Am J Kidney Dis*. 2002; 39: 159-64.
- 16-Maillard MP, Wurzner G, Nossberger J, et al. Comparative angiotensin II receptor blockade in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 2002, 71: 68-79.
- 17-Weinberg MS, Weinberg AJ, Cord R, Zappe DH. The effect of high dose angiotensin II receptor blockade beyond maximal recommended dose in reducing protein excretion. *JRAAS* 2001, 2: 196-98.
- 18-Mogensen CE. The reno-protective role of AT1-receptor blockers. *J Hum Hypertension* 2002, 16: 52-8.
- 19-Mezzano SA, Ruiz-Ortega M, Egido J. Angiotensin II and renal fibrosis. *Hypertension* 2001, 38: 635-8.
- 20-Siragy HM. The role of the AT2 receptor in hypertension. *Am J Hypertens* 2000, 3: 62-7.
- 21-Jacobsen P, Andersen S, Rossing K, Naldom S. Dual blockade, the RAS in type 1 patients with diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2002, 17: 1019-24.
- 21-Ferrari F, Marti HP, Pfister M, et al. Additive antiproteinuric effect of combined therapy. *J Hypertens* 2002, 20: 125-30.
- 22-Bakris GL, Siomos M, Richardsen D, et al. ACE inhibition or angiotensin receptor blockade. *Kidney Int* 2000; 58: 2084-91.