

بررسی اثر داروی پیوگلیتازون بر پروتئینوری در بیماران کلیوی غیر دیابتی: یک کار آزمایی درمانی خود شاهد

دکتر شهرزاد شهیدی^۱، دکتر بهرام پاکزاد^۲، دکتر مژگان مرتضوی^۳، دکتر شیوا صیرفیان^۱، مجتبی اکبری^۴، دکتر عبدالامیر عطاپور^۳، دکتر علیرضا شایگان نژاد^۲

خلاصه

مقدمه: پروتئینوری نقش اساسی در تشدید روند بیماری مزمن کلیه دارد. هدف این مطالعه بررسی تأثیر داروی پیوگلیتازون از خانواده تiazolidinedione ها بر کاهش پروتئینوری در بیماران کلیوی غیر دیابتی بود.

روش‌ها: این کار آزمایی بالینی خود شاهد در کلینیک ویژه بیمارستان الزهراء (س) شهر اصفهان و چند کلینیک خصوصی نفرولوژی این شهر انجام گردید. ۳۵ بیمار ۱۸ سال به بالا با بیماری کلیوی غیر دیابتی و پروتئینوری بیش از ۰/۵ گرم در ۲۴ ساعت و همچنین شاخص توده‌ی بدنی (BMI) کمتر از ۳۰ به این مطالعه وارد شدند. بیماران ۱۵ میلی گرم پیوگلیتازون را به مدت چهار ماه دریافت کردند. پروتئین موجود در ادرار ۲۴ ساعته، متغیر اصلی مورد سنجش بود که قبل از شروع درمان، پایان ماه دوم و ماه چهارم درمان و دو ماه پس از قطع دارو اندازه گیری شد؛ سایر متغیرهای ارزیابی شده شامل فشار خون، کراتینین، آنزیم‌های کبدی (ALT و AST)، BUN، FBS و GFR بود که در همان زمان‌ها اندازه گیری گردید.

یافته‌ها: پس از افزودن ۱۵ میلی گرم پیوگلیتازون به مدت چهار ماه به رژیم درمانی در بیماران، کاهش پروتئین ادرار ۲۴ ساعته از $1088/6 \pm 775/6$ در ابتدای مطالعه در مقایسه با $433/9 \pm 406/2$ در پایان ماه چهارم درمان ($P < 0/0001$; CI_{95%}: $0/49-0/82$) مشاهده گردید. در بررسی میانگین تغییرات سطح فشار خون، کراتینین، آنزیم‌های کبدی (ALT و AST)، BUN، FBS و GFR در طول مطالعه تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ($P > 0/01$).

نتیجه‌گیری: با توجه به عوارض ناشی از دفع پروتئین از طریق کلیه‌ها و افت تدریجی عملکرد کلیه‌ها متعاقب آن، بر اساس یافته‌های حاصل از مطالعه‌ی حاضر، پیوگلیتازون می‌تواند به طور مؤثری منجر به کاهش پروتئینوری در بیماران کلیوی غیر دیابتی گردد.

واژگان کلیدی: پروتئینوری، پیوگلیتازون، بیماری کلیوی غیر دیابتی، داروهای پایین آورنده‌ی قند خون.

مقدمه

طریق ادرار دفع می‌کنند که به دو صورت گذرا و دائم خودنمایی می‌کند (۱).

پروتئینوری دائم به صورت همیشگی بوده، می‌تواند تظاهراتی از بیماری‌های کلیوی یا یک بیماری سیستمیک باشد؛ همچنین بسیاری از بیماری‌های دیگر نیز می‌تواند باعث گلو مرونفریت شده، در نهایت به پروتئینوری

پروتئینوری یکی از بیماری‌های شایع و خطرناک برای کلیه است که درصد بالایی از نارسایی‌های کلیه را به خود اختصاص داده است. پروتئینوری نشان‌دهنده‌ی آسیب به کلیه‌ها می‌باشد. افراد طبیعی کمتر از ۱۵۰ میلی گرم پروتئین و ۳۰ میلی گرم آلبومین در روز از

^۱ دانشیار، مرکز تحقیقات بیماری‌های کلیه‌ی اصفهان، گروه نفرولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۲ دستیار، گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۳ استادیار، مرکز تحقیقات بیماری‌های کلیه‌ی اصفهان، گروه نفرولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۴ اپیدمیولوژیست، معاونت پژوهشی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر مژگان مرتضوی، استادیار، مرکز تحقیقات بیماری‌های کلیه‌ی اصفهان، گروه نفرولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

Email: m_mortazavi@med.mui.ac.ir

اساسی در درمان بیماری‌های کلیوی و اثر شدید در کاهش روند بیماری مزمن کلیه داشته باشد (۱۳-۱۲)؛ نبود مطالعات کافی در بررسی اثر این داروها و همچنین هزینه‌های فراوان درمان جایگزین کلیوی و عدم دسترسی در بیشتر نقاط جهان به این درمان‌ها، با ارزش بودن هر درمان جدیدی در این زمینه را نشان می‌دهد. با توجه به ساخت داروی پیوگلیتازون در ایران، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی اثر پیوگلیتازون بر کاهش پروتئینوری در بیماران کلیوی غیر دیابتی طراحی و انجام گردید.

روش‌ها

مطالعه‌ی حاضر به صورت یک کارآزمایی بالینی خود شاهد (Self-controlled clinical trial)، در سال ۱۳۸۸ انجام گردید. جمعیت مورد مطالعه از بین بیماران کلیوی غیر دیابتی مراجعه کننده به کلینیک ویژه بیمارستان الزهرا (س) و چند کلینیک خصوصی نفرولوژی شهر اصفهان انتخاب شدند. از این میان، افراد با سن بالاتر از ۱۸ سال مبتلا به پروتئینوری که برای بیش از ۶ ماه حداقل 500 mg/day پروتئین از طریق ادرار دفع کرده بودند، افراد دارای فشار خون کنترل شده ($130/85 \leq \text{BP}$) حداقل به مدت ۶ ماه قبل از شروع مداخله (در صورت ابتلا به پرفشاری خون)، افراد با نمایه‌ی توده‌ی بدنی (BMI) کمتر از ۳۰ و افراد با کراتینین کمتر از 4 mg/dl وارد مطالعه شدند. از سایر معیارهای ورود می‌توان به عدم ابتلا به دیابت، عدم دریافت داروهای مهار کننده‌ی ایمنی (مانند سیکلوسپورین، میکوفنولات موفتیل، پردنیزولون، سیکلوفسفامید، آزاتیوپرین و متوترکسات) حداقل ۳ ماه قبل از شروع مداخله، عدم ابتلا به نارسایی قلب پیشرفته (کلاس ۳ و ۴ NYHA) و عدم ابتلا به بیماری کبدی (سطح ALT بیش از ۲/۵ برابر

تبدیل گردد که از آن جمله می‌توان به دیابت، پرفشاری خون و فرم‌های دیگر بیماری کلیه اشاره کرد (۲).

تیازولیدین دیون‌ها داروهایی هستند که با اتصال و فعال کردن گیرنده‌های PPAR یا Peroxisome Proliferator Activated Receptors عمل می‌کنند و باعث افزایش حساسیت به انسولین، محافظت از سلول‌های بتا و کاهش پرفشاری خون می‌شوند؛ همچنین PPAR گاما را فعال می‌کند (۳-۵).

پیوگلیتازون و رزیگلیتازون دو نوع تیازولیدین دیون موجود می‌باشند که در درمان دیابت نوع دوم استفاده می‌شوند و مطالعات متعددی اثر این داروها را در کاهش پروتئینوری در نفروپاتی‌های دیابتی، هم در حیوانات آزمایشگاهی و هم بیماران مبتلا به دیابت نشان داده است (۹-۵)؛ همچنین شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد تیازولیدین دیون‌ها اثر مستقیمی روی کلیه‌ها دارند (۱۰).

اطلاعات کمی از اثر تیازولیدین دیون‌ها در کاهش پروتئینوری در بیماران کلیوی غیر دیابتی وجود دارد. تنها مطالعه‌ای که به طور مستقیم اثر تیازولیدین دیون‌ها (رزیگلیتازون) را در کاهش پروتئینوری بررسی کرده، یک مطالعه‌ی متقاطع تصادفی شده است که توسط Kincaid-Smith و همکاران در کشور استرالیا بر روی ۴۰ بیمار کلیوی مزمن غیر دیابتی انجام شده، نشان می‌دهد که کاهش پروتئینوری در بیماران گیرنده‌ی رزیگلیتازون نسبت به درمان دیگر به طور معنی‌داری بیشتر می‌باشد (۱). از طرفی افزایش خطرات قلبی-عروقی، پوکی استخوان، تشدید بیماری‌های کبدی و قیمت بالا مواردی هستند که مصرف این دسته از داروها را محدود می‌نماید (۴-۵).

به نظر می‌رسد، کاهش پروتئینوری یک نقش

بالاترین حد طبیعی) اشاره نمود.

در صورت تغییر مقدار سایر داروهای مؤثر بر دفع پروتئین مانند ACEI، ARB، دیلتیازم، واریپامیل و استاتین‌ها و همچنین در صورت بروز عوارض ناشی از مصرف پیوگلیتازون - مانند افزایش سطح ALT به بیش از سه برابر بالاترین حد طبیعی و پیشرفت نارسایی قلب (کلاس ۳ و ۴ NYHA) - بیماران از مطالعه خارج می‌شدند.

در نهایت، ۴۴ بیمار حائز شرایط ورود به مطالعه شناخته شدند که پس از توجیه طرح و اخذ رضایت‌نامه‌ی آگاهانه از بیماران، مطالعه آغاز گردید. طول مدت مطالعه ۶ ماه بود که در این مدت بیماران ۱۵ میلی‌گرم پیوگلیتازون را به صورت روزانه به مدت چهار ماه دریافت کردند و تا دو ماه پس از قطع دارو مورد پی‌گیری قرار گرفتند. پیوگلیتازون استفاده شده در مطالعه، ساخت یکی از شرکت‌های داروسازی داخلی (شرکت داروسازی اسوه، تهران، ایران) با نام تجاری گلو تازون بود. پروتئین موجود در ادرار ۲۴ ساعته به عنوان متغیر اصلی مورد سنجش قبل از شروع درمان، پایان ماه دوم و پایان ماه چهارم درمان و همچنین دو ماه پس از قطع دارو اندازه‌گیری گردید. همچنین سایر متغیرهای ارزیابی شده شامل فشار خون، کراتینین، آنزیم‌های کبدی (ALT و AST)، FBS، BUN و GFR (بر اساس فرمول Cockcroft-Gault) بود که همانند متغیر اصلی در ابتدای ورود به مطالعه، پایان ماه دوم و ماه چهارم درمان و دو ماه پس از قطع دارو اندازه‌گیری شد.

در مورد ملاحظات اخلاقی، از آن جا که تاکنون عارضه‌ی جانبی جدی متعاقب مصرف پیوگلیتازون گزارش نشده است و با توجه به نتایج چندین مطالعه، که به بررسی اثرات این دارو بر روی عملکرد کلیوی

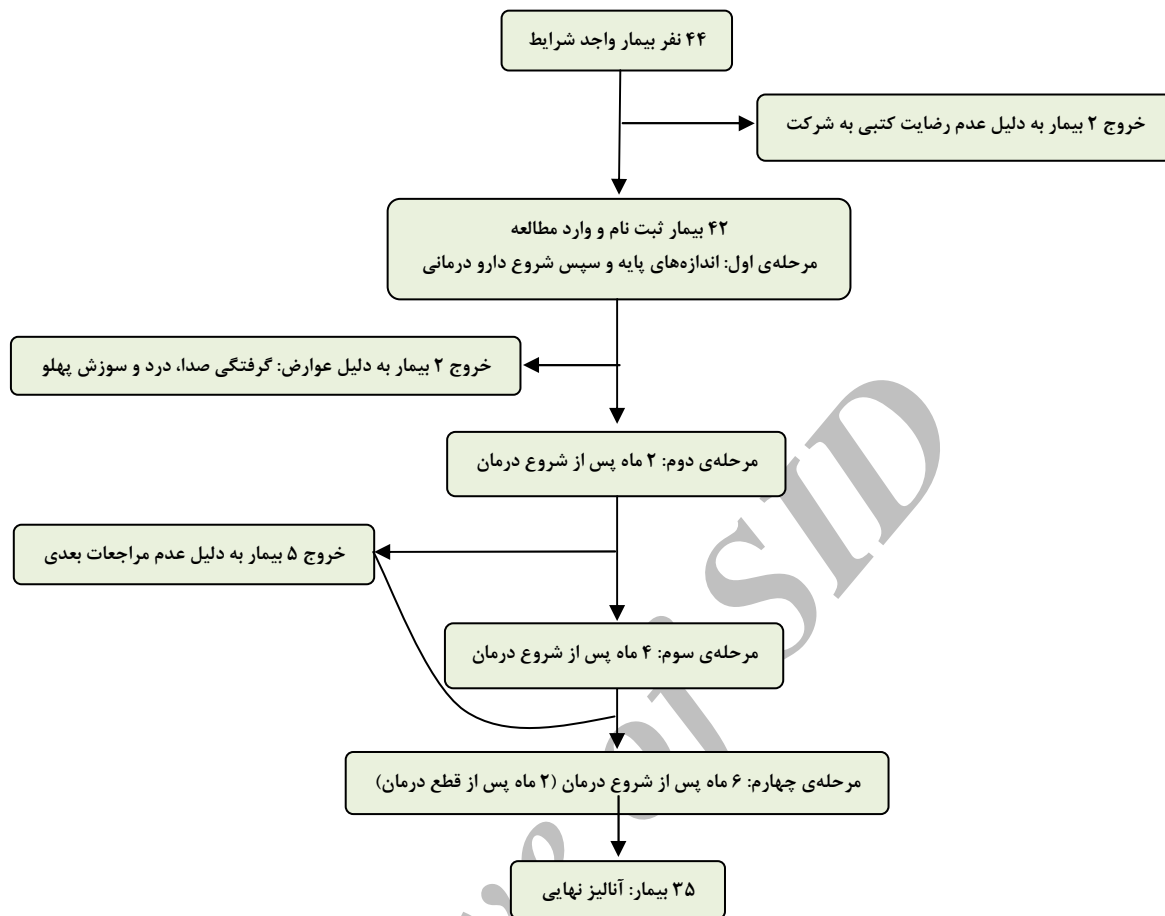
افراد دیابتی پرداخته است، استفاده از این دارو با هدف کاهش پروتئینوری در بیماران کلیوی غیر دیابتی ممنوعیتی نداشت.

از ۴۴ بیماری که در ابتدا وارد مطالعه شدند، ۲ نفر (یک زن و یک مرد) به دلیل عدم تکمیل فرم رضایت‌نامه‌ی آگاهانه، ۲ نفر زن به دلیل عوارض (یکی به دلیل گرفتگی صدا و دیگری به دلیل سوزش و درد پهلو) و ۵ نفر (شامل ۴ مرد و ۱ زن) به دلیل عدم مراجعه‌ی مجدد از مطالعه خارج شدند. البته نتایج به دست آمده از تحلیل متغیرهای دموگرافیک تفاوت معنی‌داری را بین بیماران خارج شده از مطالعه با سایر بیماران نشان نداد. در نهایت، اطلاعات مربوط به ۳۵ بیمار گردآوری شد و توسط نرم‌افزار SPSS^{۱۶} (version 16, SPSS Inc., Chicago, IL) در سطح معنی‌داری $\alpha < 0/01$ مورد آنالیز نهایی قرار گرفت. جهت بررسی تغییرات در مقادیر متغیرها، در طول مطالعه از آزمون آنالیز واریانس در تکرار مشاهدات و همچنین در مقایسه‌ی بین میانگین‌ها در ابتدای مطالعه و پایان درمان (پایان ماه چهارم)، از آزمون t زوجی استفاده گردید. مراحل مختلف مطالعه در نمودار ۱ ترسیم گردیده است.

یافته‌ها

از میان ۳۵ بیماری که مطالعه را به پایان رساندند، تعداد ۱۶ نفر (۴۵/۷ درصد) مرد و ۱۹ نفر (۵۴/۳ درصد) زن بودند. میانگین سنی این بیماران $10/4 \pm 35/6$ سال بود. جوان‌ترین بیمار، ۱۹ و مسن‌ترین بیمار ۵۶ سال سن داشتند. میانگین نمایه‌ی توده‌ی بدنی افراد قبل از شروع مطالعه $25/2 \pm 3/3$ (کیلوگرم بر متر مربع) بود، که در محدوده‌ی ۲۹/۷-۱۸/۴ قرار داشت.

نمودار ۱. مراحل انجام مطالعه‌ی حاضر



پس از پایان ماه چهارم درمان این میانگین با کاهش قابل ملاحظه‌ای به $406/2 \text{ mg}/24 \text{ h} \pm 433/9$ رسید. میانگین سطح پروتئین ادرار ۲۴ ساعته در پایان ماه ششم (دو ماه پس از قطع دارو) $324/7 \text{ mg}/24 \text{ h} \pm 416/1$ بود که ادامه‌ی روند کاهشی را نشان می‌داد. به طور کلی، نتایج حاصل از آزمون آنالیز واریانس در تکرار مشاهدات، روند کاهش پروتئین ادرار را از نظر آماری معنی‌دار نشان داد ($P = 0/0001$) (نمودار ۲). همچنین جدول شماره ۱ مقادیر مربوط به میانگین و انحراف معیار سطح پروتئین ادرار ۲۴ ساعته بیماران در زمان‌های مورد بررسی را به تفکیک جنسیت نشان می‌دهد.

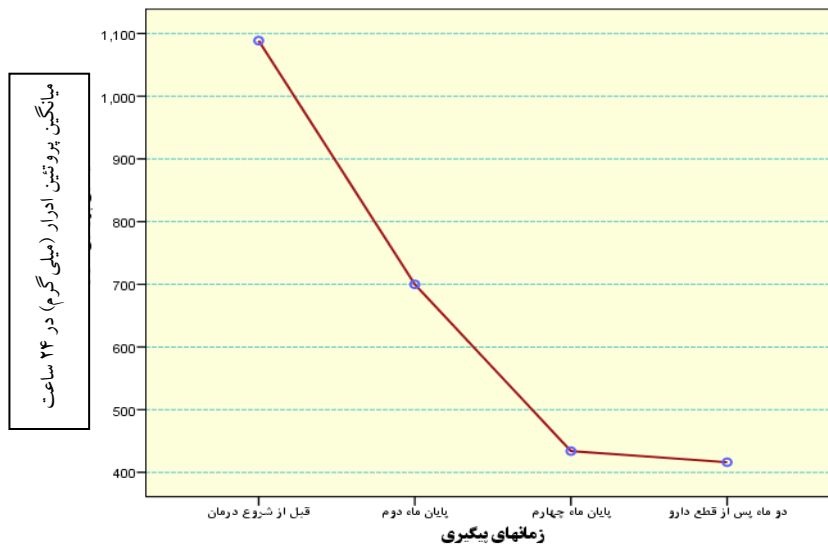
علت پروتئینوری در ۶۵ درصد موارد به خاطر عدم انجام بیوپسی کلیه‌ی نامشخص بود و در ۳۵ درصد باقی‌مانده، علل پروتئینوری شامل نفروپاتی IgA (۸ درصد)، گلوبرولواسکلروز کانونی-قطعه‌ای (۱۴ درصد)، نفریت ممبرانو (۴ درصد)، بیماری با تغییرات جزئی (۴ درصد) و گلوبرولونفریت ممبرانو پرولیفراتیو (۵ درصد) بود.

میانگین سطح پروتئین ادرار ۲۴ ساعته‌ی بیماران در ابتدای مطالعه و قبل از شروع مداخله $775/6 \text{ mg}/24 \text{ h}$ بود که پس از انجام مداخله و پایان ماه دوم درمان به $704/2 \text{ mg}/24 \text{ h} \pm 699/9$ کاهش یافته بود؛

جدول ۱. میانگین سطح پروتئین ادرار ۲۴ ساعته در ۳۵ بیمار کلیوی غیر دیابتی به تفکیک جنسیت

P value	پایان ماه ششم (دو ماه پس از قطع دارو) (mg/24 h)	پایان ماه چهارم (mg/24 h)	پایان ماه دوم (mg/24 h)	قبل از درمان (mg/24 h)	پروتئین ادرار جنسیت
۰/۰۰۱	۴۰۰/۱ ± ۲۸۳/۷	۵۱۳/۱ ± ۵۲۲/۵	۷۰۶/۲ ± ۶۹۰/۶	۱۰۶۰/۵ ± ۸۸۶	مرد
< ۰/۰۰۱	۴۲۹/۶ ± ۳۶۲/۹	۳۶۷/۳ ± ۲۷۱/۸	۶۹۴/۵ ± ۷۳۴/۳	۱۱۱۲/۴ ± ۷/۴	زن
۰/۰۰۰۱	۴۱۶ ± ۳۲۴/۷	۴۳۳/۹ ± ۴۰۶/۲	۶۹۹/۹ ± ۷۰۴/۲	۱۰۸۸/۷ ± ۷۷۵/۶	جمع

داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار با استفاده از آزمون GLM Repeated Measures of ANOVA نمایش داده شده است.



نمودار ۲. روند کاهش پروتئین ادرار ۲۴ ساعته در طول مطالعه در ۳۵ بیمار کلیوی غیر دیابتی تحت درمان با پیوگلیتازون مقادیر مربوط به میانگین و انحراف معیار سایر متغیرهای مورد بررسی در بیماران در جدول شماره ۲ آورده شده است. نتایج نشان داد که تغییرات مقادیر میانگین فشار خون، کراتینین، آنزیم‌های کبدی (ALT و AST)، FBS، BUN و GFR در چهار نوبت اندازه‌گیری شده از نظر آماری معنی‌دار نبوده است ($P > ۰/۰۱$).

جدول ۲. میانگین و انحراف معیار متغیرهای مورد بررسی در بیماران کلیوی غیر دیابتی

مشخصه	قبل از درمان	پایان ماه دوم	پایان ماه چهارم	پایان ماه ششم (دو ماه پس از قطع دارو)
فشار خون سیستولی (mmHg)	۱۱۴/۱ ± ۸/۹	۱۱۵/۷ ± ۹/۱	۱۱۲/۹ ± ۱۰/۲	۱۱۵/۱ ± ۷/۹
قند خون ناشتا (mg/dl)	۸۷/۶ ± ۶/۴	۸۷/۳ ± ۶/۱	۸۶/۹ ± ۶/۱	۸۷/۹ ± ۶/۱
کراتینین (mg/dl)	۱ ± ۰/۳۶	۱/۱ ± ۰/۴۶	۱/۱ ± ۰/۴۵	۱/۱ ± ۰/۴۹
BUN (mg/dl)	۲۲/۱ ± ۱۱/۸	۲۶/۴ ± ۱۲/۶	۲۷/۸ ± ۱۱/۹	۲۵/۵ ± ۱۳/۲
AST (IU/l)	۲۱/۳ ± ۷/۲	۱۹/۱ ± ۷/۱	۱۸/۵ ± ۵/۹	۱۹/۱ ± ۶/۲
ALT (IU/l)	۲۰/۵ ± ۷/۴	۲۰/۲ ± ۷/۹	۲۰/۳ ± ۸/۲	۲۰/۲ ± ۶/۸
GFR (ml/min)	۹۸/۱ ± ۳۱/۸	۹۴ ± ۲۹/۳	۹۴/۱ ± ۳۴/۱	۹۵/۱ ± ۳۱/۲

با استفاده از آزمون GLM Repeated Measures of ANOVA مقادیر P در مورد هیچیک از داده‌های جدول معنی‌دار نبود.

بحث

همان طور که پیشتر اشاره شد، شواهدی وجود دارد که تیاژولیدین دیون‌ها از طریق فعال کردن رسپتورهای PPAR، که در کلیه‌ها شناسایی شده‌اند، اثر مستقیم روی کلیه‌ها دارند. هدف از مطالعه‌ی حاضر، بررسی اثر پیوگلیتازون در کاهش پروتئینوری در بیماران کلیوی غیر دیابتی بود. نتایج مطالعه نیز بیانگر تأثیر قابل ملاحظه‌ی این دارو بر کاهش سطح پروتئینوری در این بیماران می‌باشد. در مطالعات حیوانی که توسط Ma و همکاران (۱۴) و Haraguchi و همکاران (۱۵) انجام شده نیز به این تأثیر اشاره شده است.

در تنها مطالعه‌ی مشابه که توسط Kincaid-Smith و همکاران بر روی ۴۰ بیمار کلیوی مزمن غیر دیابتی در دو گروه ۲۰ نفره انجام شد، کاهش پروتئینوری در بیماران گیرنده‌ی رزیگلیتازون نسبت به درمان استاندارد به طور معنی‌داری بیشتر بود. در این مطالعه، در گروه گیرنده‌ی درمان استاندارد، سطح پروتئین ادرار نسبت به قبل از شروع کارآزمایی 0.12 g/24 h افزایش و در گروه گیرنده‌ی رزیگلیتازون، 0.24 g/24 h کاهش نشان داد؛ به طوری که بین سطوح پروتئین ادرار در دو گروه 0.36 g/24 h اختلاف وجود داشت ($CI_{95\%}: 0.15-0.58$; $P = 0.002$).

همچنین در مطالعه‌ی حاضر نیز اختلاف سطح پروتئین ادرار در پایان دوره‌ی درمان (پایان ماه چهارم) نسبت به زمان پایه (قبل از شروع درمان با پیوگلیتازون) برابر با 0.65 g/24 h بود ($CI_{95\%}: 0.49-0.82$ ؛ $P < 0.001$ Paired-Samples t-test)؛ که به نظر می‌رسد نتایج مشابه و همسو در این دو کارآزمایی دلالت بر تأثیر شگرف داروهای دسته‌ی تیاژولیدین دیون در کاهش پروتئینوری در این بیماران داشته باشد. همان گونه که

پیشتر اشاره گردید، تأثیر پیوگلیتازون در روند کاهش سطح پروتئین ادرار در هر دو جنس نیز مورد بررسی قرار گرفت که به نظر می‌رسد این مطالعه اولین مورد در نوع خود باشد. مقدار P کمتر از 0.001 در هر دو گروه زنان و مردان مورد مطالعه، نشان دهنده‌ی تأثیر مثبت دارو در کاهش روند کنترل پروتئین ادرار و (شاید) کاهش روند بیماری مزمن کلیه در دو جنس باشد. با توجه به جوان بودن این گونه پژوهش‌ها در زمینه‌ی تأثیر داروهای خانواده‌ی تیاژولیدین دیون در کاهش پروتئینوری در بیماران کلیوی غیر دیابتیک، در نظر گرفتن مشکلات و محدودیت‌های این نوع مطالعات ممکن است نقش مهمی در ادامه‌ی راه توسط سایر پژوهشگران ایفا نماید که در زیر به چند مورد اشاره خواهد شد. نادر بودن مطالعات کارآزمایی در این زمینه سبب عدم مقایسه‌ی نتایج مطالعه‌ی حاضر با سایر مطالعات و جستجوی علل تشابهات و تفاوت‌ها می‌گردد که البته در ابتدای هر سری از تحقیقات به طور کامل مشهود بوده، به مرور با انجام مطالعات بیشتر این مشکل مرتفع و کلیه جنبه‌های مربوط به موضوع شفاف‌سازی خواهد شد.

به نظر می‌رسد انجام کارآزمایی‌های موازی (Parallel Group) با حجم نمونه‌ی مناسب، در جمعیت‌های خاص بیماران کلیوی غیر دیابتی (مانند افراد چاق، افراد دارای فشار خون بالا و بیماران عروق کرونری) و با در نظر گرفتن تأثیر سایر متغیرهای زمینه‌ای مانند سن و جنس، راهبرد مناسبی جهت پژوهش‌های آتی باشد. علاوه بر آن، انجام مطالعات با تکیه بر بررسی تأثیر مقدارهای متفاوت تیاژولیدین دیون‌ها در کاهش پروتئینوری و پی‌گیری طولانی‌تر بیماران، حتی پس از قطع مصرف دارو، مفید به نظر می‌رسد.

با وجود عدم بروز عوارض خاص در این مطالعه، به

و در هر دو جنس مؤثر می‌باشد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان بر خود لازم می‌دانند از جناب آقای جلال کریمی به سبب انجام آنالیز آماری یافته‌ها تشکر و قدردانی نمایند. انجام این پژوهش بدون حمایت‌های معنوی و مادی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان میسر نبوده است (طرح تحقیقاتی شماره‌ی ۳۸۷۲۳۹).

جز دو مورد (۴/۷ درصد) که به دلیل گرفتگی صدا و سوزش و درد پهلو از مطالعه خارج شدند، از آن جا که احتمال بروز عوارض قلبی و یا کبدی با مصرف این دارو به تنهایی و همراه با سایر داروهای معمول هنوز مورد بررسی قرار نگرفته است، انجام مطالعاتی جهت بررسی عوارض محتمل در این بیماران ضرورت دارد.

بر اساس نتایج حاصل از این مطالعه، پیوگلیتازون در کاهش سطح پروتئین ادرار در بیماران کلیوی غیر دیابتی

References

1. Kincaid-Smith P, Fairley KF, Farish S, Best JD, Proietto J. Reduction of proteinuria by rosiglitazone in non-diabetic renal disease. *Nephrology (Carlton)* 2008; 13(1): 58-62.
2. Szeto CC, Li PK. Antiproteinuric and anti-inflammatory effects of thiazolidinedione. *Nephrology (Carlton)* 2008; 13(1): 53-7.
3. Snyder RW, Berns JS. Use of insulin and oral hypoglycemic medications in patients with diabetes mellitus and advanced kidney disease. *Semin Dial* 2004; 17(5): 365-70.
4. Yosefy C, Magen E, Kiselevich A, Priluk R, London D, Volchek L, et al. Rosiglitazone improves, while Glibenclamide worsens blood pressure control in treated hypertensive diabetic and dyslipidemic subjects via modulation of insulin resistance and sympathetic activity. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004; 44(2): 215-22.
5. Sarafidis PA, Lasaridis AN, Nilsson PM, Hitoglou-Makedou AD, Pagkalos EM, Yovos JG, et al. The effect of rosiglitazone on urine albumin excretion in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. *Am J Hypertens* 2005; 18(2 Pt 1): 227-34.
6. Yamashita H, Nagai Y, Takamura T, Nohara E, Kobayashi K. Thiazolidinedione derivatives ameliorate albuminuria in streptozotocin-induced diabetic spontaneous hypertensive rat. *Metabolism* 2002; 51(4): 403-8.
7. Tanimoto M, Fan Q, Gohda T, Shike T, Makita Y, Tomino Y. Effect of pioglitazone on the early stage of type 2 diabetic nephropathy in KK/Ta mice. *Metabolism* 2004; 53(11): 1473-9.
8. Nakamura T, Ushiyama C, Suzuki S, Shimada N, Sekizuka K, Ebihara L, et al. Effect of troglitazone on urinary albumin excretion and serum type IV collagen concentrations in Type 2 diabetic patients with microalbuminuria or macroalbuminuria. *Diabet Med* 2001; 18(4): 308-13.
9. Bakris G, Viberti G, Weston WM, Heise M, Porter LE, Freed MI. Rosiglitazone reduces urinary albumin excretion in type II diabetes. *J Hum Hypertens* 2003; 17(1): 7-12.
10. Yang T, Michele DE, Park J, Smart AM, Lin Z, Brosius FC, et al. Expression of peroxisomal proliferator-activated receptors and retinoid X receptors in the kidney. *Am J Physiol* 1999; 277(6 Pt 2): F966-F973.
11. Miyazaki Y, He H, Mandarino LJ, DeFronzo RA. Rosiglitazone improves downstream insulin receptor signaling in type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2003; 52(8): 1943-50.
12. Ruggenti P, Perna A, Mosconi L, Pisoni R, Remuzzi G. Urinary excretion rate is the best individual predictor to ESRF in non-diabetic chronic nephropathies. *Kidney Int* 1998; 53(5): 1209-16.
13. Ruggenti P, Schiepati A, Remuzzi G. Progression, remission, regression of chronic renal diseases. *Lancet* 2001; 357(9268): 1601-8.
14. Ma LJ, Marcantoni C, Linton MF, Fazio S, Fogo AB. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist troglitazone protects against nondiabetic glomerulosclerosis in rats. *Kidney Int* 2001; 59(5): 1899-910.
15. Haraguchi K, Shimura H, Onaya T. Suppression of experimental crescentic glomerulonephritis by peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma activators. *Clin Exp Nephrol* 2003; 7(1): 27-32.

Effect of Pioglitazone on Proteinuria in Non-Diabetic Renal Patients: A Self-Control Clinical Trial

Shahrzad Shahidi MD¹, Bahram Pakzad MD², Mojgan Mortazavi MD³, Shiva Seirafian MD¹,
Mojtaba Akbari⁴, Abdolamir Atarpour MD³, Alireza Shaygan Nezhad MD²

Abstract

Background: Proteinuria has independent deleterious effects on the progression of chronic renal disease. The aim of this study was to determine effect of pioglitazone on proteinuria in patients with non-diabetic renal disease.

Methods: This was a self-controlled clinical trial study conducted in Al-Zahara Hospital and few private clinics of nephrology in Isfahan. Forty four non-diabetic patients aged 18 and over, who had renal disease and stable proteinuria over 0.5 g in 24 h and body mass index (BMI) lower than 30 kg/m², were enrolled in the study. Patients were treated by 15 mg of pioglitazone for 4 months. The primary end point was urine protein excretion, measured prior to the study, at the end of 2 and 4 months during treatment as well as 2 months after cessation of pioglitazone. Secondary end points included systolic blood pressure, creatinine, ALT, AST, FBS, BUN and GFR levels.

Findings: Mean urine protein excretion was 1088.6 ± 775.6 mg/24 h before treatment; therefore mean urine protein excretion at the end of 4th month was 433.9 ± 406.2 mg/24 h (P<0.001, CI_{95%}: 0.49-0.82). There was no significant trend for systolic blood pressure, creatinine, ALT, AST, FBS, BUN and GFR levels to increase or decrease during the follow-up period (P> 0.01).

Conclusion: Considering complications of proteinuria followed by gradual kidney malfunction based on findings of present study, pioglitazone could significantly decrease proteinuria in patients with non-diabetic kidney diseases.

Key words: Proteinuria, Pioglitazone, Non-diabetic renal disease, Hypoglycemic agent.

¹ Associate Professor, Isfahan Kidney Diseases Research Center, Department of Nephrology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

² Resident, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

³ Assistant Professor, Isfahan Kidney Diseases Research Center, Department of Nephrology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

⁴ Epidemiologist, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

Corresponding Author: Mojgan Mortazavi MD, Email: m_mortazavi@med.mui.ac.ir