

بررسی اثر آلپورینول در کاهش پروتئینوری در بیماران مبتلا به نروپاتی دیابتی

دکتر علی مومنی^۱، دکتر شهرزاد شهیدی^۲، دکتر شیوا صیرفیان^۳، دکتر شهرام طاهری^۴، دکتر سلیمان خیری^۳

خلاصه

مقدمه: نروپاتی دیابتی شایع‌ترین علت نارسایی انتهایی کلیه (ESRD) است. در ایجاد نروپاتی دیابتی علاوه بر عواملی چون آنژیوتانسین II، سیتوکین‌ها و فاکتورهای رشد عروقی (VEGF)، اسید اوریک نیز ممکن است نقش داشته باشد. بنابراین، عوامل کاهش دهنده اسید اوریک سرم ممکن است در درمان نروپاتی دیابتی مؤثر باشد.

روش‌ها: در یک مطالعه‌ی مورد-شاهد و دوسوکور، ۴۰ بیمار مبتلا به دیابت تیپ دو و نروپاتی به دو گروه ۲۰ تایی تقسیم شدند. به شرط آن که حداقل ۵۰۰ mg پروتئین در ادرار ۲۴ ساعته داشته باشند و کراتینین سرم آنان کمتر از ۳ mg/dl باشد. در بیماران گروه مورد، روزانه ۱۰۰ mg آلپورینول و گروه شاهد دارونما تجویز شد. در هر دو گروه، داروهای ضد فشار خون بالا و داروهای محافظت کننده‌ی کلیه (مهار کننده‌های آنزیم میدل آنژیوتانسین و مهار کننده‌های گیرنده‌ی آنژیوتانسین) با دوز قبل ادامه یافت و در طول مطالعه تغییر نکرد.

یافته‌ها: در هر گروه، ۹ مرد و ۱۱ زن وجود داشت. تفاوت قابل توجهی بین سن، شاخص توده‌ی بدنی (BMI)، مدت دیابت، فشارخون سیستولیک و دیاستولیک، K_{Cr}، BUN، FBS، سرم و حجم ادرار بیماران ۲ گروه وجود نداشت (P > ۰/۰۵). پروتئین ادرار ۲۴ ساعته در گروه مورد در ابتدای مطالعه ۱۰۴۷ ± ۱۷۵۶ و پس از چهار ماه ۷۶۷ ± ۱۰۱۱ بود و اسید اوریک سرم در ابتدای مطالعه ۱/۲۱ ± ۵/۹۱ و پس از ۴ ماه ۰/۷۹ ± ۵/۳ بود که به طور قابل ملاحظه‌ای نسبت به گروه شاهد کمتر بود (P < ۰/۰۵).

نتیجه‌گیری: آلپورینول با دوز پایین (۱۰۰ mg روزانه) باعث کاهش پروتئینوری بیماران پس از ۴ ماه مصرف شد که احتمال می‌رود با مکانیسم کاهش اسید اوریک سرم بوده است. بنابراین آلپورینول ممکن است به عنوان یک درمان کمکی، ارزان و کم عارضه در بیماران با نروپاتی دیابتی مفید باشد.

واژگان کلیدی: نروپاتی دیابتی، اسید اوریک، آلپورینول، پروتئینوری.

مقدمه

Profibrotic، التهاب و فاکتورهای رشد عروقی (VEGF) هم ممکن است در ایجاد و پیشرفت نروپاتی دیابتی مؤثر باشد (۴-۵). در ایجاد نروپاتی دیابتی حساسیت ژنتیکی، سن، پرفشاری خون، کنترل ناکافی قند خون، نژاد، چاقی، کشیدن سیگار نقش دارد (۶-۹). مراحل نروپاتی دیابتی به صورت هیپرفیلتراسیون گلومرولی، میکروآلبومینوری، آلبومینوری آشکار و سپس کاهش تدریجی فیلتراسیون

نروپاتی دیابتی در دیابت نوع I و II با شیوع یکسان رخ می‌دهد و حدود ۳۰-۲۰ درصد بیماران پس از ۱۵ سال از شروع دیابت میکروآلبومینوری پیدا می‌کنند (۱). با درمان‌های جدید، بروز نروپاتی در بیماران کاهش یافته است (۲). پرفشاری خون و هیپرفیلتراسیون گلومرولی در ایجاد نروپاتی دیابتی نقش دارد (۳). فعال شدن سیتوکین‌ها، فاکتورهای

^۱ استادیار، گروه نفرولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران.

^۲ دانشیار، گروه نفرولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۳ دانشیار، گروه آمار، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران.

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر علی مومنی، استادیار نفرولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران.

روش‌ها

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی دوسوکور (Double blind clinical trial) به مدت ۴ ماه بر روی ۴۰ بیمار مبتلا به دیابت تیپ ۲ مبتلا به نفروپاتی مراجعه کننده به کلینیک‌های نفرولوژی در اصفهان و شهرکرد انجام گرفت. هر بیمار به صورت تصادفی در یکی از دو گروه مورد (Case) و شاهد (Control) قرار گرفت. جهت بررسی رتینوپاتی دیابتی و اثبات نفروپاتی مشاوره‌ی چشم پزشکی در تمام بیماران انجام شد.

شاخص‌های ورود به مطالعه عبارت بود از:

۱- پروتئینوری بیش از ۵۰۰ mg در شبانه روز
۲- اندازه طبیعی کلیه‌ها (اندازه‌ی کلیه‌ها بین ۹ تا ۱۲ سانتی‌متر)

۳- وجود رتینوپاتی دیابتی و نداشتن علل دیگر نفروپاتی بر اساس شرح حال و معاینه

۴- وجود ته‌نشست ادراری غیر فعال

شاخص‌های خروج از مطالعه عبارت بود از:

۱. بیماران تحت درمان با آلوپورینول
۲. بیماران با نارسایی قابل توجه کلیه
(Cr > ۳ mg/dl یا GFR < ۲۵ cc/min بر اساس فرمول CG).

۳. بیمارانی که طی مطالعه عوارض قابل توجه دارویی (افزایش آنزیم‌های کبدی، سیتوپنی و درماتیت) پیدا کنند.

۴. عدم همکاری بیماران طی مطالعه

بیماران گروه مورد، تحت درمان با قرص آلوپورینول روزانه ۱۰۰ mg قرار گرفتند و در بیماران گروه شاهد، روزانه یک عدد قرص دارونما تجویز

گلومرولی (GFR) می‌باشد.

در مطالعه‌ای که در تایوان بر روی بیماران با دیابت تیپ ۲ انجام شد، سطح اسید اوریک سرم ارتباط مستقیم با میزان دفع آلبومین ادرار داشت و در بیماران، سطح اسید اوریک سرم نسبت به افراد سالم بالاتر بود (۱۰).

هیپراوریسمی ممکن است همراه با آسیب عروق پره‌گلومرولار و هیپرتنشن گلومرولی و کاهش پرفیوژن کلیه باشد و می‌تواند باعث فیروز ایتترستشیل شود (۱۱-۱۳). در بیماران دیابت تیپ ۲ هیپراوریسمی همراه با بیماری شریان‌های محیطی، پرفشاری خون، هیپرتری‌گلیسریدمی، HbA_{1c} بالاتر، آلبومینوری بیشتر، GFR پایین‌تر و شروع زودهنگام یا پیشرفت سریع‌تر نفروپاتی دیابتی بوده و شیوع هیپراوریسمی در خانم‌ها بیشتر بوده است (۱۴-۱۶).

در مطالعه‌ای بر روی موش‌های مبتلا به پرفشاری خون، آلوپورینول باعث کاهش آسیب کلیوی شد که احتمال می‌رود به دلیل مهار پراکسیداسیون لیپید باشد (۱۷). در موش‌های هیپراوریسمیک افزایش رنین کلیه و افزایش فعالیت سیکلواکسیژناز-۲ در اترئول‌های پره‌گلومرولار وجود داشته و آلوپورینول با کاهش سطح اسید اوریک سرم باعث کاهش تغییرات هیستولوژیک و بهبود عملکرد کلیه شده است (۱۸). با توجه به بالاتر بودن سطح اسید اوریک سرم در بیماران مبتلا به دیابت و نقش آن در ایجاد ضایعات عروقی و گلومرولی و کاهش GFR و نقش آلوپورینول در بهبود ضایعات کلیوی (در مطالعات تجربی) بر آن شدیم تا نقش آلوپورینول را در بیماران دیابت تیپ ۲ مبتلا به نفروپاتی بررسی نماییم.

با Dipstick، پروتئین و Cr و حجم ادرار ۲۴ ساعته، ابتدا آزمون نرمال بودن توزیع مشاهدات در دو گروه انجام گرفت. چنانچه متغیر مورد مطالعه دارای توزیع نرمال بود، آزمون آنالیز واریانس مشاهدات تکرار شده و در غیر این صورت، با توجه به کمبود حجم نمونه در گروه‌ها، آزمون‌های ناپارامتری شامل Friedman و Mann-whitney مورد استفاده قرار گرفت.

یافته‌ها

در این مطالعه در مجموع ۲۰ بیمار در گروه مورد (گروه دریافت کننده‌ی آلپورینول) و ۲۰ بیمار در گروه شاهد (دریافت کننده‌ی دارونما) به صورت تصادفی اختصاص یافتند که هر گروه شامل ۹ نفر مرد و ۱۱ نفر زن بود. سن بیماران دو گروه در دامنه‌ی ۳۰ تا ۷۷ سال با میانگین $57/7 \pm 10/5$ سال بود و از نظر سنی بر اساس آزمون t اختلافی در دو گروه وجود نداشت ($P > 0/05$). وزن بیماران گروه مورد در دامنه‌ی ۶۲ تا ۱۱۰ کیلوگرم با میانگین $79/7 \pm 12/7$ کیلوگرم و گروه شاهد در دامنه‌ی ۴۳ تا ۱۰۰ کیلوگرم با میانگین $71/1 \pm 13/6$ کیلوگرم بود. بر اساس آزمون t ، وزن بیماران گروه مورد بیشتر از وزن بیماران گروه شاهد بود ($P < 0/05$). شاخص توده‌ی بدنی (BMI) بیماران دو گروه در دامنه‌ی ۱۷/۲ تا ۴۲/۲ با میانگین $27/9 \pm 4/9$ بود و بر اساس آزمون t ، دو گروه از نظر شاخص توده‌ی بدنی یکسان بودند ($P > 0/05$). مدت دیابت بیماران در دامنه‌ی ۲ تا ۲۹ سال با میانگین $12/6 \pm 6/7$ سال بود و بر اساس آزمون t ، اختلافی از نظر مدت دیابت در دو گروه وجود نداشت ($P > 0/05$). میزان فشار خون سیستولیک، فشارخون دیاستولیک، Cr، BUN، FBS، K، سرم، حجم و گلوکز ادرار ۲۴ ساعته،

شد. دارو و دارونما ساخت شرکت داروسازی مهردارو بود. در بیماران هر دو گروه، داروهای ضد فشار خون و داروهای مهار کننده‌ی ACE و مهار کننده‌ی گیرنده‌ی انژیوتانسین (ARB) طبق روال قبل و با همان دوز ادامه یافت و در طول مطالعه تغییری نکرد؛ در صورت نیاز به تجویز داروی ضد فشار خون جدید از دارویی استفاده شد که بر روی پروتئینوری بیماران تأثیری نداشته باشد (مثل داروهای بتا بلوکر).

تمام بیماران دو گروه از داروهای محافظت کننده‌ی کلیه (Reno protective) همانند مهار کننده‌های ACE و ARB استفاده می‌کردند. درمان هیپرگلیسمی بیماران با داروهای پایین آورنده‌ی قند خون (OHA) یا انسولین بود که طی مطالعه با همان دوز ادامه یافت. در بیماران دو گروه، ابتدا آزمایشات CBC، BUN، کراتینین (Cr)، K، سرم، اسید اوریک سرم، ALT، AST، FBS، آنالیز ادراری (U/A) و حجم، پروتئین و Cr ادرار ۲۴ ساعته انجام و پس از ۲ و ۴ ماه تکرار شد. CBC به وسیله‌ی دستگاه H₁ یا SYSMEX انجام شد. ALT، FBS، Cr، BUN، AST و Uric Acid توسط دستگاه RA1000 و K سرم به وسیله‌ی Flame photometer و U/A به صورت دستی انجام شد. اندازه‌گیری پروتئین ادرار ۲۴ ساعته با روش تری کلرواستیک اسید و توسط دستگاه RA1000 انجام شد. بیماران در ابتدای مطالعه و پس از ۲ و ۴ ماه ویزیت شدند و علائم حیاتی و آزمایشات در پرسش‌نامه وارد شد؛ پس از اتمام مطالعه، اطلاعات به دست آمده به رایانه وارد شد و تجزیه و تحلیل لازم صورت گرفت.

برای تحلیل فاکتورهای اندازه‌گیری شده شامل فشار خون سیستولیک، فشار خون دیاستولیک، FBS، BUN، Cr، اسید اوریک سرم، پروتئین و گلوکز ادرار

در مراحل اول، دوم و سوم مطالعه، در دو گروه مورد و شاهد تفاوتی وجود نداشت ($P > 0/05$) (جدول ۱).

میزان پروتئین ادرار ۲۴ ساعته در مراحل اول و دوم مطالعه اختلاف معنی‌داری در دو گروه نداشت اما در مرحله سوم مطالعه، میزان پروتئین ادرار گروه مورد 1011 ± 767 و در گروه شاهد 1071 ± 1069 بود ($P = 0/049$) (نمودار ۲).

آزمون رگرسیون نشان داد که علت بیشتر بودن کراتینین ادرار گروه مورد نسبت به گروه شاهد در مرحله اول به خاطر بیشتر بودن وزن بیماران گروه مورد نسبت به وزن بیماران گروه کل، میانگین کراتینین ادرار در گروه مورد در هر سه مرحله بیشتر از مقدار آن برای گروه شاهد بود، گرچه این اختلاف تنها در مرحله اول مطالعه معنی‌دار شد.

کراتینین ادرار ۲۴ ساعته در مرحله اول مطالعه (زمان شروع مطالعه) در گروه مورد به طور معنی‌داری بیشتر از گروه شاهد بود ($P < 0/05$)، اما میزان آن در مراحل دوم (پس از ۲ ماه) و سوم (پس از ۴ ماه) در دو گروه تفاوتی نداشت ($P < 0/05$).

میزان پروتئین ادرار با Dipstick در مرحله اول و دوم مطالعه تفاوتی در دو گروه نداشت ($P < 0/05$)، اما میزان آن در مرحله سوم مطالعه به طور معنی‌داری در گروه مورد کمتر از گروه شاهد بود ($P < 0/05$).

میزان اسید اوریک سرم مراحل اول و دوم مطالعه اختلافی در دو گروه نداشت ($P > 0/05$)، اما میزان آن در مرحله سوم مطالعه (پس از ۴ ماه) در گروه مورد

جدول ۱. مقادیر میانگین بعلاوه و منهای انحراف معیار متغیرهای مورد مطالعه در دو گروه

| متغیر | مرحله | | مرحله اول | | مرحله دوم | | مرحله سوم | |
|------------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|--|
| | گروه | مورد | شاهد | مورد | شاهد | مورد | شاهد | |
| فشار خون سیستولیک (میلی‌متر جیوه) | $11/3 \pm 11/3$ | $145/8 \pm 16/7$ | $147/3 \pm 16/7$ | $143/8 \pm 14/3$ | $149/3 \pm 14/7$ | $138/3 \pm 9/5$ | $142 \pm 13/5$ | |
| فشار خون دیاستولیک (میلی‌متر جیوه) | $8/6 \pm 8/6$ | $86 \pm 8/4$ | $87/8 \pm 7/9$ | $85/5 \pm 7/9$ | $87/5 \pm 9/1$ | $85/5 \pm 7/9$ | $85/3 \pm 8/3$ | |
| FBS (mg/dl) | $178/4 \pm 79/9$ | $151/4 \pm 61/7$ | $172 \pm 68/9$ | $146/4 \pm 52/1$ | $158/3 \pm 50/7$ | $149/6 \pm 46/3$ | $149/6 \pm 46/3$ | |
| BUN (mg/dl) | $25/9 \pm 15/4$ | $30/4 \pm 16$ | $28 \pm 15/1$ | $32/5 \pm 17/3$ | $38/5 \pm 12/7$ | $35/3 \pm 24/6$ | $35/3 \pm 24/6$ | |
| Cr سرم | $1/3 \pm 0/45$ | $1/5 \pm 0/6$ | $1/3 \pm 0/5$ | $1/5 \pm 0/6$ | $1/5 \pm 0/6$ | $1/3 \pm 0/5$ | $1/6 \pm 0/6$ | |
| K سرم (meq/lit) | $4/85 \pm 0/41$ | $4/67 \pm 0/44$ | $4/79 \pm 0/50$ | $4/63 \pm 0/46$ | $4/67 \pm 0/35$ | $4/71 \pm 0/42$ | $4/71 \pm 0/42$ | |
| Uric Acid سرم (mg/dl) ** | $5/96 \pm 1/21$ | $6/50 \pm 2/20$ | $5/49 \pm 0/91$ | $6/37 \pm 1/85$ | $5/31 \pm 0/79$ | $6/44 \pm 1/97$ | $6/44 \pm 1/97$ | |
| پروتئین ادرار ۲۴ ساعته ** | 1756 ± 1047 | 1673 ± 997 | 1268 ± 870 | 1688 ± 1152 | 1011 ± 767 | 1609 ± 1071 | 1609 ± 1071 | |
| Cr ادرار ۲۴ ساعته * | 1203 ± 396 | 926 ± 322 | 1154 ± 498 | 922 ± 338 | 1091 ± 262 | 959 ± 355 | 959 ± 355 | |
| حجم ادرار ۲۴ ساعته | 2383 ± 539 | 2152 ± 690 | 2326 ± 528 | 2132 ± 592 | 2234 ± 446 | 2306 ± 625 | 2306 ± 625 | |

* تفاوت مورد و شاهد در مرحله اول مطالعه معنی‌دار است ($P < 0/05$)

** تفاوت مورد و شاهد در مرحله سوم مطالعه معنی‌دار است ($P < 0/05$)

بحث

در درمان نفروپاتی دیابتی درمان‌های مختلفی انجام شده است که می‌توان از درمان پرفشاری خون، درمان‌های Renoprotective با مهارکننده‌های ACE و مهارکننده‌های گیرنده‌ی آنژیوتانسین (ARB)، درمان هیپرلیپیدمی و محدودیت مصرف پروتئین نام برد. در بیشتر مطالعات انجام شده، اثر مفید داروهای مهارکننده‌ی ACE و ARB نشان داده شده است (۲۱-۱۹). تجویز این داروها در مرحله‌ی میکروآلبومینوری می‌تواند باعث از بین رفتن آلبومینوری شود ولی در موارد آلبومینوری آشکار این داروها فقط پیشرفت نفروپاتی دیابتی را کند کرده، شدت پروتئینوری را کاهش می‌دهند و ممکن است باعث رفع کامل پروتئینوری نشوند (۲۴-۲۲).

از طرفی به دلیل بعضی از عوارض دارویی مانند سرفه (در مورد مهارکننده‌های ACE) و هیپرکالمی (در مورد مهارکننده‌های ACE و ARB) نمی‌توان همیشه از این داروها و با دوز کافی استفاده نمود. با توجه به این که در بعضی مطالعات، سطح اسید اوریک سرم بیماران مبتلا به دیابت نسبت به جمعیت معمول بالاتر بوده (۱۴-۱۲) و در بعضی مطالعات، هیپراوریسمی در بیماران مبتلا به دیابت همراه با عوارض عروقی، آلبومینوری و کاهش GFR بوده است، ممکن است کاهش سطح اسید اوریک سرم در درمان نفروپاتی دیابتی مؤثر باشد. در بررسی‌های انجام شده تاکنون، مطالعه‌ای در مورد نقش آلپورینول در درمان نفروپاتی دیابتی انجام نشده است. بنابراین نمی‌توان نتایج مطالعات دیگر را با مطالعه‌ی حاضر مقایسه نمود. در مطالعه‌ی ما، متوسط اسید اوریک سرم در شروع مطالعه در مورد گروه مورد $1/2 \pm 5/9$ و در گروه شاهد

$2/2 \pm 6/5$ و در مطالعه‌ای که در تایوان در بیماران دیابت تیپ ۲ انجام شد (۱۴)، بیماران نرموآلبومینوری $1/6 \pm 5/2$ و در بیماران میکروآلبومینوری $1/9 \pm 5/6$ و در بیماران ماکروآلبومینوری $2/1 \pm 6/7$ بود.

با تجویز 100 mg آلپورینول به بیماران گروه مورد پس از ۴ ماه، سطح اسید اوریک سرم نسبت به ابتدای مطالعه به طور قابل ملاحظه‌ای کاهش یافت و به طور موازی، کاهش قابل ملاحظه‌ای در میزان پروتئینوری بیماران ایجاد شد ($P < 0/05$) که می‌توان نتیجه گرفت آلپورینول با کاهش سطح اسید اوریک سرم باعث مهار اثر اسید اوریک بر گلوومرول‌ها و عروق کلیه شده و پروتئینوری را کاهش داده است. طی ۲ ماه اول، تجویز آلپورینول سطح اسید اوریک و میزان پروتئینوری بیماران گروه مورد نسبت به گروه شاهد تفاوت قابل توجهی نداشت ($P > 0/05$)، بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که مقادیر کم آلپورینول (100 mg روزانه) در صورتی که بیش از ۲ ماه متوالی در بیماران دیابتی تجویز گردد، می‌تواند میزان پروتئینوری و شاید پیشرفت نفروپاتی را کاهش دهد. تجویز این مقدار از دارو در بیماران مورد مطالعه باعث ایجاد عارضه‌ای نشد و به نظر می‌رسد درمان طولانی مدت با دوز پایین آن، کم‌عارضه باشد.

با توجه به این که در تمام بیماران، داروهای مهارکننده‌ی ACE و ARB با دوز ثابت ادامه یافت می‌تواند نتیجه‌گیری کرد که احتمال دارد مکانیسم اثر محافظت‌کننده‌ی کلیوی (Renoprotective) و کاهش دهنده‌ی پروتئینوری آلپورینول متفاوت از داروهای فوق باشد و تجویز آلپورینول با داروهای فوق ممکن است باعث افزایش اثرات مفید این داروها در نفروپاتی دیابتی گردد؛ از طرفی در بیمارانی که به دلیلی ممنوعیت مصرف داروهای مهارکننده‌ی ACE و ARB دارند، با

دیابتی انجام شود.

تشکر و قدردانی

از شرکت مهر دارو به خاطر در اختیار گذاشتن دارونما
قدردانی می‌شود.

توجه به کم‌عارضه بودن آلپورینول ممکن است این
دارو به تنهایی بتواند در درمان نفروپاتی دیابتی به کار
رود. با توجه به حجم کم نمونه در این مطالعه، پیشنهاد
می‌شود مطالعات بزرگ‌تر همراه با دوزهای مختلف
آلپورینول و با زمان طولانی‌تر در بیماران با نفروپاتی

References

1. Orchard TJ, Dorman JS, Maser RE, Becker DJ, Drash AL, Ellis D, et al. Prevalence of complications in IDDM by sex and duration. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study I. *Diabetes* 1990; 39(9): 1116-24.
2. Pavkov ME, Knowler WC, Bennett PH, Looker HC, Krakoff J, Nelson RG. Increasing incidence of proteinuria and declining incidence of end-stage renal disease in diabetic Pima Indians. *Kidney Int* 2006; 70(10): 1840-6.
3. Hilgers KF, Veelken R. Type 2 diabetic nephropathy: never too early to treat? *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(3): 574-5.
4. Wolf G, Ziyadeh FN. Molecular mechanisms of diabetic renal hypertrophy. *Kidney Int* 1999; 56(2): 393-405.
5. Burns WC, Twigg SM, Forbes JM, Pete J, Tikellis C, Thallas-Bonke V, et al. Connective tissue growth factor plays an important role in advanced glycation end product-induced tubular epithelial-to-mesenchymal transition: implications for diabetic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(9): 2484-94.
6. Adler S. Diabetic nephropathy: Linking histology, cell biology, and genetics. *Kidney Int* 2004; 66(5): 2094-106.
7. Tapp RJ, Shaw JE, Zimmet PZ, Balkau B, Chadban SJ, Tonkin AM, et al. Albuminuria is evident in the early stages of diabetes onset: results from the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab). *Am J Kidney Dis* 2004; 44(5): 792-8.
8. Nelson RG, Knowler WC, Pettitt DJ, Saad MF, Bennett PH. Diabetic kidney disease in Pima Indians. *Diabetes care* 1993; 16(1): 335-41.
9. Gelber RP, Kurth T, Kausz AT, Manson JE, Buring JE, Levey AS, et al. Association between body mass index and CKD in apparently healthy men. *Am J Kidney Dis* 2005; 46(5): 871-80.
10. Tseng CH. Correlation of uric acid and urinary albumin excretion rate in patients with type 2 diabetes mellitus in Taiwan. *Kidney Int* 2005; 68(2): 796-801.
11. Sa'nchez-Lozada LG, Tapia E, Santamari'a J, Avila-Casado C, Soto V, Nepomuceno T, et al. Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats. *Kidney Int* 2005; 67(1): 237-47.
12. Nagahama K, Inoue T, Iseki K, Touma T, Kinjo K, Ohya Y, et al. Hyperuricemia as a predictor of hypertension in a screened cohort in Okinawa, Japan. *Hypertens Res* 2004; 27(11): 835-41.
13. Kang DH, Nakagawa T, Feng L, Watanabe S, Han L, Mazzali M, et al. A role for uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(12): 2888-97.
14. Tseng CH. Independent association of uric acid levels with peripheral arterial disease in Taiwanese patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2004; 21(7): 724-9.
15. Bo S, Cavallo-Perin P, Gentile L, Repetti E, Paganò G. Hypouricemia and hyperuricemia in type 2 diabetes: two different phenotypes. *Eur J Clin Invest* 2001; 31(4): 318-21.
16. Wun YT, Chan CS, Lui CS. Hyper uricemia in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Nutr metab* 1999; 12(4): 286-91.
17. Minami M, Ishiyama A, Takagi M, Omata M, Atarashi K. Effects of allopurinol, a xanthine oxidase inhibitor, on renal injury in hypercholesterolemia-induced hypertensive rats. *Blood Press* 2005; 14(2): 120-5.
18. Hostetter TH. Prevention of end-stage renal disease due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345(12): 910-2.
19. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345(12): 851-60.
20. Atkins RC, Briganti EM, Lewis JB, Hunsicker LG, Braden G, Champion de Crespigny PJ, et al. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2005; 45(2): 281-7.

21. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345(12): 861-9.
22. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J, et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004; 351(19): 1952-61.
23. Nielsen FS, Rossing P, Gall MA, Skott P, Smidt UM, Parving HH. Impact of lisinopril and atenolol on kidney function in hypertensive NIDDM subjects with diabetic nephropathy. *Diabetes* 1994; 43(9): 1108-13.

Allopurinol Effect on Reducing Proteinuria in Diabetic Retinopathy

Ali Momeni MD¹, Shahrzad Shahidi MD², Shiva Seirafian MD²,
Shahram Taheri MD², Soleiman Kheiri PhD³

Abstract

Background: Diabetic nephropathy is the most prevalent cause of end stage renal disease (ESRD). Besides, factors such as angiotensin-II, cytokines, and vascular endothelial growth factor (VEGF), uric acid may play a role as the underlying cause of diabetic nephropathy. Therefore, decreasing serum level of uric acid can be effective in treatment of diabetic nephropathy.

Methods: This was a double-blinded, randomized, clinical trial in which 40 patients with type 2 diabetes mellitus (DM) and diabetic nephropathy with proteinuria (at least 500 mg/24h) and serum creatinine (Cr) level < 3 mg/dl were divided into two groups of 20. Case group received allopurinol (100 mg/day) and control group received placebo for four months. Administration of antihypertensive and renoprotective drugs (angiotensin converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors) and angiotensin receptor blockers (ARBs)) continued for both groups, without changes in dosage.

Findings: Each group consisted of 9 men and 11 women. There were no difference between two groups, regarding age, body mass index (BMI), duration of diabetes, systolic and diastolic blood pressure, fasting blood sugar, serum blood urine nitrogen (BUN), serum creatinine (Cr), serum potassium, and urine volume ($P > 0.05$). Serum level of uric acid and 24 hour urine protein were significantly lower in control group, after four months of receiving allopurinol, compared with control group ($P < 0.05$).

Conclusion: Low dose allopurinol (100mg/day) reduces severity of proteinuria after four months of taking, which is probably due to decreasing the serum level of uric acid. So, allopurinol can be administered as an adjuvant, cheap, and low side-effect therapy for patients with diabetic nephropathy.

Keywords: Diabetic nephropathy, Uric acid, Allopurinol, Proteinuria.

¹ Assistant Professor, Department of Nephrology, School of Medicine, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran.

² Associate Professor, Department of Nephrology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

³ Assistant Professor, Department of Statistics, School of Medicine, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran.

Corresponding Author: Ali Momeni, Email: ali.momeny@yahoo.com