

تأثیر درمان با مهار کننده‌های گیرنده‌های آنژیوتانسین بر شاخص‌های اختلال عملکرد اندوتلیوم در بیماران دچار نفروپاتی دیابتی

دکتر آلاله قیصری^۱، دکتر شقایق حق جوی جوانمرد^۲، دکتر روح‌اله شیرزادی^۳، دکتر مسعود امینی^۴

خلاصه

مقدمه: کودکان و نوجوانان مبتلا به دیابت نوع I (Insulin dependent diabetes mellitus یا IDDM) به شدت در معرض ابتلا به نفروپاتی دیابتی در سنین نوجوانی و بزرگسالی هستند. درمان اختلال عملکرد اندوتلیوم در این بیماران می‌تواند باعث طول عمر آن‌ها گردد. هدف از انجام این مطالعه، بررسی اصلاح عملکرد اندوتلیوم در بیماران دچار نفروپاتی دیابتی پس از مصرف مهار کننده‌های گیرنده‌های آنژیوتانسین بود.

روش‌ها: این مطالعه یک کارآزمایی بالینی آینده‌نگر بود که در سال‌های ۱۳۸۹ و ۱۳۹۰ در شهر اصفهان انجام گرفت. در این مطالعه ۳۲ بیمار مبتلا به IDDM که بیماری آن‌ها در سن کمتر از ۱۵ سالگی آغاز شده بود و در دو نمونه‌ی ادرار، آلبومینوری اثبات شده داشتند، مورد بررسی قرار گرفتند. سطح شاخص‌های عملکرد اندوتلیوم شامل نیتریک اکسید (Nitric oxide یا NO)، VCAM (Vascular cell adhesion molecule) و Fetuin-A قبل و بعد از مصرف ۱ ماهه‌ی والزارتان (مهار کننده‌ی گیرنده‌ی آنژیوتانسین) اندازه‌گیری شد. داده‌ها جمع‌آوری گردید و مورد آنالیز آماری قرار گرفت.

یافته‌ها: در این مطالعه ۳۲ بیمار دیابتی نوع I مبتلا به نفروپاتی دیابتی با میانگین سنی $2/16 \pm 24/66$ سال بررسی شدند. ۳۴/۴ درصد افراد مورد مطالعه مرد بودند. میانگین Fetuin-A قبل از درمان $0/03 \pm 0/36$ و بعد از درمان به $0/02 \pm 0/25$ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود. میانگین NO قبل و بعد از درمان به ترتیب $0/02 \pm 0/23$ و $0/01 \pm 0/29$ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود. میانگین VCAM قبل از درمان $18/5 \pm 251/1$ نانوگرم در میلی‌لیتر و بعد از درمان $11/2 \pm 211/5$ نانوگرم در میلی‌لیتر بود.

نتیجه‌گیری: طبق نتایج این مطالعه درمان دارویی با والزارتان و یا دیگر مهار کننده‌های گیرنده‌ی آنژیوتانسین می‌تواند در بهبود عملکرد اندوتلیوم مؤثر باشد. بنابراین توصیه می‌شود برای بهبود عملکرد اندوتلیوم از داروهای ضد گیرنده‌ی آنژیوتانسین استفاده شود.

واژگان کلیدی: والزارتان، اختلال عملکرد اندوتلیوم، مهار کننده‌های گیرنده‌ی آنژیوتانسین.

مقدمه

یکی از اولین علایم بیماری کلیه تلقی می‌شود و می‌تواند نشانه‌ی آسیب کلیه باشد که در صورت عدم درمان به سمت نارسایی کلیه پیش می‌رود. در بیماران مبتلا به دیابت، تشخیص زودرس میکروآلبومینوری و درمان با مهار کننده‌های تبدیل کننده‌ی آنژیوتانسین یا Angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEs) و یا داروهای مهار کننده‌ی گیرنده‌ی

کودکان و نوجوانان مبتلا به دیابت نوع I (IDDM) یا Insulin dependent diabetes mellitus) به شدت در معرض ابتلا به نفروپاتی دیابتی در سنین نوجوانی و بزرگسالی هستند. در صورت پی بردن به نفروپاتی در مراحل اولیه و درمان آن می‌توان از بروز مراحل انتهایی نارسایی کلیه پیش‌گیری کرد. میکروآلبومینوری به عنوان

* این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دستیاری در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است.

^۱ دانشیار، گروه اطفال، مرکز تحقیقات نفروژنی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۲ دانشیار، گروه فیزیولوژی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۳ دستیار، گروه اطفال، مرکز تحقیقات ارتقای سلامت کودکان، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۴ استاد، گروه غدد بزرگسالان، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

Email: gheisari@med.mui.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر آلاله قیصری

داروهای ARBs در بیماران مبتلا به نفروپاتی نوع یک بررسی کنیم.

روش‌ها

این مطالعه یک کارآزمایی بالینی بود که بر روی ۳۲ بیمار مبتلا به IDDM مراجعه کننده به مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم شهر اصفهان در سال ۱۳۸۹ و ۱۳۹۰ انجام شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل شروع IDDM در سن کمتر از ۱۵ سال، تأیید میکروآلبومینوری در حداقل ۲ نمونه‌ی ادراری به فاصله‌ی ۱ تا ۲ ماه (به شرطی که زمان انجام میکروآلبومینوری، قند ادرار ۱ مثبت یا کمتر باشد)، عدم ابتلا به عفونت فعال ادراری، عدم ابتلا به نارسایی قلبی، فیلتراسیون گلوبروولی طبیعی، فشار خون طبیعی، عدم درمان توسط ACEs و یا ARBs به دلیل فشار خون بالا یا میکروآلبومینوری بودند. در صورت عدم تمایل به ادامه‌ی شرکت در مطالعه و یا بروز عوارض ناشی از دارو، بیمار از مطالعه خارج می‌شد. بیماران پس از اخذ رضایت‌نامه که از والدین یا قیم قانونی گرفته شد، وارد مطالعه شدند.

در صورتی که بیماران داروهای ACEs و یا ARBs دریافت می‌کردند، به مدت ۷۲ ساعت دارو قطع شد (۷۲ ساعت پس از قطع این داروها سیستم رنین-آنژیوتانسین-آلدوسترون به وضعیت قبل از درمان باز می‌گردد). از کراتینین جهت محاسبه‌ی میزان فیلتراسیون گلوبروولی (Glomerular filtration rate یا GFR) استفاده شد.

کلیه‌ی بیماران تحت درمان ۱ ماهه با قرص والزارتان از دسته‌ی داروهای ARBs که از شرکت Novartis با نام تجاری Diovan تهیه شد، قرار گرفتند.

آنژیوتانسین (Angiotensin receptor blockers یا ARBs) و کنترل هیپرگلیسمی می‌تواند از پیشرفت بیماری پیش‌گیری کند (۱).

اندوتلیوم یک سد عملی بین دیواره‌ی عروق و جریان خون است که کنترل روند انعقاد خون، فیبرینولیز، کنترل تونیسیتی‌ی عروق، پاسخ‌های سیستم ایمنی و رشد از عملکردهای آن می‌باشد (۳-۱). اختلال عملکرد اندوتلیوم در بسیاری از بیماری‌ها مانند هیپرتانسیون اساسی، دیس‌لیپیدمی، مصرف سیگار، فشارهای روحی، سندرم متابولیک، دیابت و نارسایی کلیه همراه با افزایش احتمال خطر عوارض قلبی-عروقی است (۶-۴). عوامل متعددی در ایجاد اختلال کارکرد اندوتلیوم دخیل هستند. از این بین می‌توان به سایتوکاین‌های پیش‌التهابی مثل TNF α ، اندوتلین (ET-1)، CRP و Fetuin-A اشاره کرد (۷). Fetuin-A گلیکوپروتئینی است که توسط کبد، زبان و جفت ساخته می‌شود و به مقدار زیاد در کبد وجود دارد (۸-۷). تغییرات Fetuin-A همراه با میکروآلبومینوری می‌تواند از نشانه‌های اختلال عملکرد اندوتلیوم در بیماران باشد. نیتریک اکسید (NO یا Nitric oxide) و Vascular cell adhesion molecule یا VCAM نیز به عنوان سایر نشانه‌های اختلال عملکرد اندوتلیوم در این بیماران تغییر می‌کند. در صورتی که بهبود میکروآلبومینوری با درمان توسط داروهای ACEs یا ARBs نشانه‌ای از بهبود اختلال عملکرد اندوتلیوم باشد، شاید بتوان تغییراتی در سطح Fetuin-A، VCAM و NO نیز در جریان بهبود میکروآلبومینوری مشاهده کرد. با توجه به اهمیت موضوع، در این مطالعه بر آن شدیم که تغییرات سطوح Fetuin-A، VCAM و NO را پس از تجویز

بحث

هدف از انجام این مطالعه تعیین اختلال عملکرد اندوتلیوم با استفاده از سطح VCAM، NO، و Fetuin-A در بیماران دچار نفروپاتی دیابتی پس از مصرف مهار کننده‌های گیرنده‌ی آنژیوتانسین بود. کودکان و نوجوانان مبتلا به IDDM مستعد بروز نفروپاتی دیابتی هستند که به طور عمده به کنترل نامناسب قند خون و عوارض دراز مدت ناشی از هیپرگلیسمی باز می‌گردد. وجود پروتئینوری از اولین نشانه‌های بروز نفروپاتی دیابتی و مراحل اولیه‌ی نارسایی مزمن کلیه (Chronic kidney disease یا CKD) در این بیماران است. میکروآلبومینوری از نشانه‌های اختلال عملکرد اندوتلیوم نیز در این گروه بیماران است. بنابراین درمان میکروآلبومینوری ممکن است به بهبود شاخص‌های اختلال عملکرد اندوتلیوم منجر شود.

در مطالعه‌ی ما پس از یک ماه درمان با ARBs تفاوت معنی‌داری در سطح Fetuin-A ایجاد شد. تغییرات در سطح Fetuin-A همراه با میکروآلبومینوری می‌تواند از نشانه‌های دیگر اختلال عملکرد اندوتلیوم در این بیماران باشد. به نظر می‌رسد مهار کننده‌های گیرنده‌ی آنژیوتانسین می‌تواند با کاهش Fetuin-A در بهبود عملکرد اندوتلیوم عروق کلیوی مؤثر باشد.

در مطالعه‌ی Caglar و همکاران نقش Fetuin-A در کاهش آسیب اکسیداتیو در سلول‌های کلیوی مشخص شد. نتایج مطالعه‌ی آن‌ها نشان داد که درمان کوتاه مدت با مهار کننده‌های گیرنده‌ی آنژیوتانسین توانست میزان Fetuin-A را کاهش و در بهبود عملکرد اندوتلیال عروق کلیوی در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیوی مؤثر باشد (۹).

بیماران روزانه ۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و حداکثر ۸۰ میلی‌گرم وازارتان دریافت کردند. سطح NO، VCAM و Fetuin-A قبل و بعد از مصرف ۱ ماهه‌ی وازارتان اندازه‌گیری شد. در طول مطالعه هیچ درمان دیگری به جز وازارتان جهت کنترل میکروآلبومینوری تجویز نشد. آنالیز آماری با کمک آزمون Paired-t انجام گردید.

یافته‌ها

در این مطالعه ۳۲ بیمار IDDM مبتلا به نفروپاتی دیابتی قبل و پس از مصرف مهار کننده‌های گیرنده‌ی آنژیوتانسین از نظر شاخص‌های عملکرد اندوتلیوم ارزیابی شدند. میانگین سنی بیماران مورد مطالعه $2/16 \pm 24/66$ سال بود. $34/4$ درصد از افراد مورد مطالعه مرد و $65/6$ درصد زن بودند.

مقایسه‌ی میانگین Fetuin-A، NO و VCAM در بیماران مورد مطالعه قبل و پس از مصرف یک ماهه‌ی دارو نشان داد که میانگین Fetuin-A قبل از درمان $0/03 \pm 0/36$ و بعد از درمان $0/02 \pm 0/25$ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود ($P = 0/0001$). میانگین NO نیز قبل از درمان $0/02 \pm 0/23$ و بعد از آن $0/01 \pm 0/29$ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود ($P = 0/0001$). همچنین میانگین VCAM قبل از درمان $18/5 \pm 251/1$ و بعد از آن $11/2 \pm 211/5$ نانوگرم در میلی‌لیتر به دست آمد ($P = 0/0001$).

آزمون Paired t-test نشان داد این تفاوت معنی‌دار است. به عبارت دیگر، داروی مهار کننده‌ی آنژیوتانسین توانسته بود میانگین Fetuin-A و VCAM را در طول یک ماه درمان کاهش و میانگین NO را در طول یک ماه درمان افزایش دهد.

FGF2 افزایش می یابد (۱۱). نتایج مشابهی در مطالعه‌ی Zdionchenko و همکاران به دست آمد (۱۲). بنابراین طبق شواهد به دست آمده از مطالعه‌ی ما و دیگر مطالعات صورت گرفته در این زمینه ممکن است درمان دارویی با والزارتان و یا دیگر مهار کننده‌های گیرنده‌ی آنژیوتانسین بتواند در بهبود عملکرد اندوتلیوم مؤثر باشد. به نظر می‌رسد با توجه به یافته‌های این طرح می‌توان با استفاده از داروهای ACEs و یا ARBS و بهبود عملکرد اندوتلیوم می‌توان نارسایی کلیه و در نهایت عوارض آن را در بیماران دیابتی کاهش داد.

در مطالعه‌ی Matsumoto و همکاران نیز مشخص شد کاهش میزان Fetuin-A می‌تواند در بهبود عملکرد اندوتلیال عروق مؤثر باشد (۱۰). بنابراین از این جهت مطالعه‌ی ما با مطالعات سایرین مشابهت داشت. همچنین در مطالعه‌ی ما مشخص شد پس از درمان دارویی با والزارتان، میزان NO افزایش و میزان VCAM کاهش داشته است. نتایج مطالعه‌ی Donnini و همکاران نشان داد که ACEIها می‌توانند در بهبود عملکرد اندوتلیوم مؤثر باشند. نتایج این مطالعه نشان داد که با بهبود عملکرد اندوتلیوم در عروق، میزان نیتریک اکسید و

References

1. Breyer JA. Diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *Am J Kidney Dis* 1992; 20(6): 533-47.
2. Hostetter TH. Diabetic nephropathy. In: Brenner BM, Rector FC, editors. *Brenner & Rector's the kidney*. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. p. 1377-402.
3. Milovanceva-Popovska M, Dzikova S. Progression of diabetic nephropathy: value of intrarenal resistive index (RI). *Prilozi* 2007; 28(1): 69-79.
4. Schweiger MJ, Cannon CP, Murphy SA, Gibson CM, Cook JR, Giugliano RP, et al. Early coronary intervention following pharmacologic therapy for acute myocardial infarction (the combined TIMI 10B-TIMI 14 experience). *Am J Cardiol* 2001; 88(8): 831-6.
5. Hume DZ, Drobatz KJ, Hess RS. Outcome of dogs with diabetic ketoacidosis: 127 dogs (1993-2003). *J Vet Intern Med* 2006; 20(3): 547-55.
6. Otieno CF, Kayima JK, Omonge EO, Oyoo GO. Diabetic ketoacidosis: risk factors, mechanisms and management strategies in sub-Saharan Africa: a review. *East Afr Med J* 2005; 82(12 Suppl): S197-S203.
7. Chen HY, Chiu YL, Hsu SP, Pai MF, Lai CF, Peng YS, et al. Association of serum fetuin A with truncal obesity and dyslipidemia in non-diabetic hemodialysis patients. *Eur J Endocrinol* 2009; 160(5): 777-83.
8. Porazko T, Kuzniar J, Kuzstal M, Kuzniar TJ, Weyde W, Kuriata-Kordek M, et al. IL-18 is involved in vascular injury in end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(2): 589-96.
9. Caglar K, Yilmaz MI, Saglam M, Cakir E, Kilic S, Sonmez A, et al. Serum fetuin-a concentration and endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 2008; 108(3): c233-40.
10. Matsumoto Y, Adams V, Jacob S, Mangner N, Schuler G, Linke A. Regular exercise training prevents aortic valve disease in low-density lipoprotein-receptor-deficient mice. *Circulation* 2010; 121(6): 759-67.
11. Donnini S, Terzuoli E, Ziche M, Morbidelli L. Sulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibitor promotes endothelial cell survival through nitric-oxide synthase, fibroblast growth factor-2, and telomerase cross-talk. *J Pharmacol Exp Ther* 2010; 332(3): 776-84.
12. Zdionchenko VS, Leksina KS, Timofeeva NI, Shekhan GG, Bagatyrova KM, Mironova MA. [Effect of angiotensin converting enzyme inhibitors on oxidative stress, endothelial function in patients with myocardial infarction]. *Kardiologiya* 2009; 49(7-8): 32-7.

Effect of Angiotensin Receptor Inhibitors on Endothelial Dysfunction Indices in Patients with Diabetic Nephropathy

Alaleh Gheisari MD¹, Shaghayegh Haghjooy Javanmard PhD², Rouhollah Shirzadi MD³, Masoud Amini MD⁴

Abstract

Background: Children and teenager with diabetes type I (IDDM or Insulin dependent diabetes mellitus) are strongly at risk for diabetic nephropathy in adolescents and adulthood. Treatment of endothelial dysfunction can increase the longevity of these patients. The aim of this study was to evaluate the effect of angiotensin receptor blockers (ARBs or Angiotensin receptor blockers) in endothelial dysfunction indices in patients with diabetic nephropathy.

Methods: This prospective clinical trial study was conducted between 2010 and 2011 in Isfahan, Iran. 32 patients with diabetic nephropathy that their microalbuminuria has been proved in two urine samples were enrolled in the study. All of the studied patients were treated with valsartan (an ARBs medication) for one month. The level of nitric oxide (NO), vascular cell adhesion molecule (VCAM) and Fetuin-A was measured before and after the treatment period.

Findings: The mean age of patients was 24.66 ± 2.16 years. 34.4% of patients were men. Before the intervention, the level of Fetuin-A was 0.36 ± 0.03 mg/dl and after intervention it declined to 0.25 ± 0.02 mg/dl. The mean level of NO before and after the intervention was respectively 0.23 ± 0.01 and 0.29 ± 0.01 mg/dl. The level of VCAM was 0.251 ± 18.5 ng/ml before the intervention and 211.5 ± 11.2 ng/ml after it.

Conclusion: The evidence of this showed that the Valsartan medication or other angiotensin receptor inhibitors can be effective can improve endothelial function. Therefore, it is recommended to improve endothelial function of drugs used angiotensin.

Keywords: Valsartan, Endothelial dysfunction, Angiotensin receptor blockers.

* This paper derived from a specialty thesis in Isfahan University of Medical Sciences.

¹ Associate Professor, Department of Pediatrics, Nephrology Research Center, School of Medicine, Isfahan University of Medical sciences, Isfahan, Iran.

² Associate Professor, Department of Physiology, Physiology Research Center, School of Medicine, Isfahan University of Medical sciences, Isfahan, Iran.

³ Resident, Department of Pediatrics, Child Health Promotion Research Center, School of Medicine, Isfahan University of Medical sciences, Isfahan, Iran.

⁴ Professor, Department of Endocrinology, Endocrine and Metabolism Research Center, School of Medicine, Isfahan University of Medical sciences, Isfahan, Iran.

Corresponding Author: Alaleh Gheisari MD, Email: gheisari@med.mui.ac.ir