

## بررسی تأثیر ترکیب مهار کننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین و بلوک کننده‌های گیرنده‌ی آنژیوتانسین بر پیشرفت بیماری کلیوی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ در مقایسه با تجویز هر یک از این دو دارو به تنهایی

هوشنگ سندگل<sup>۱</sup>، محمدرضا تمدن<sup>۲</sup>، علیرضا داشی‌پور<sup>۳</sup>، حسین غضنفری<sup>۴</sup>، خدادادی سمانه<sup>۵</sup>، حمید نصری<sup>۶</sup>

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**مقدمه:** مهار سیستم رنین- آنژیوتانسین در بیماران مبتلا به نفروپاتی دیابتی منجر به کاهش پروتئینوری و نیز کاهش سرعت پیشرفت نارسایی کلیه می‌گردد. هدف از انجام این مطالعه، بررسی تأثیر توأم مهار کننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACEIs یا Angiotensin converting enzyme inhibitors) و بلوک کننده‌های گیرنده‌ی آنژیوتانسین (ARBs یا Angiotensin receptor blockers) بر پیشرفت بیماری کلیوی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ در مقایسه با تجویز هر یک از این دو دارو به تنهایی بود.

**روش‌ها:** ۹۰ بیمار مبتلا به نفروپاتی دیابتی نوع ۲ به صورت تصادفی در سه گروه دریافت کننده‌ی کاپتوپریل، لوزارتان و کاپتوپریل به همراه لوزاتان قرار گرفتند. پروتئینوری در فواصل زمانی قبل از شروع درمان، ۲، ۶ و ۱۲ ماه و کلیانس کراتینین در قبل و بعد از درمان در بیماران اندازه‌گیری شد. تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS با استفاده از آزمون‌های آماری Repeated measures ANOVA، Fisher's least significant difference (Fisher's LSD) و Independent t انجام شد.

**یافته‌ها:** پروتئینوری بیماران در تمامی گروه‌ها با مصرف دارو بهبود یافت و از شدت آن کاسته شد ( $P < 0/001$ ). این کاهش، در گروه درمان ترکیبی بیشتر از سایر گروه‌ها بود ( $P = 0/026$ ). کلیانس کراتینین در هیچ یک از گروه‌ها، تفاوت معنی‌داری نداشت.

**نتیجه‌گیری:** استفاده از دسته‌های دارویی ACEIS و ARBs در کاهش پروتئینوری در نفروپاتی دیابتی نوع ۲ مؤثر بود، اما درمان ترکیبی از این دو دسته‌ی دارویی به صورت معنی‌داری نتایج بهتری در کاهش پروتئینوری داشت. با این حال، استفاده از این داروها در بهبود کلیانس کراتینین اثر قابل ملاحظه‌ای نداشت.

**واژگان کلیدی:** دیابت نوع ۲، Angiotensin converting enzyme inhibitors، Angiotensin receptor blockers، پروتئینوری

**ارجاع:** سندگل هوشنگ، تمدن محمدرضا، داشی‌پور علیرضا، غضنفری حسین، خدادادی سمانه، نصری حمید. بررسی تأثیر ترکیب مهار کننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین و بلوک کننده‌های گیرنده‌ی آنژیوتانسین بر پیشرفت بیماری کلیوی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ در مقایسه با تجویز هر یک از این دو دارو به تنهایی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۵؛ ۳۴ (۳۶۹): ۱-۱۰

امروزه، دیابت یکی از مهم‌ترین مشکلات بهداشتی- درمانی و اجتماعی- اقتصادی جهان محسوب می‌شود. بر اساس پیش‌بینی سازمان بهداشت جهانی، انتظار می‌رود جمعیت بیماران مبتلا به دیابت از ۱۷۱ میلیون نفر در سال ۲۰۰۰ به ۳۶۶ میلیون نفر در سال ۲۰۳۰ افزایش یابد (۸-۱۲). همچنین، بررسی‌ها حاکی از آن است که در

### مقدمه

دیابت، شایع‌ترین بیماری اندوکراین است که باعث ایجاد اختلالات متابولیک و درگیری عروقی و عصبی می‌شود که این اختلالات، باعث ایجاد عوارض نامطلوب در اغلب اندام‌های بدن نظیر رتینوپاتی، نفروپاتی و ... می‌گردد (۱-۷).

- ۱- استاد، گروه نفرولوژی، دانشکده‌ی پزشکی و مرکز تحقیقات نفرولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
- ۲- دانشیار، گروه نفرولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران
- ۳- مربی، گروه تغذیه، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران
- ۴- دستیار، گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران
- ۵- گروه زیست‌شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد فلاورجان، فلاورجان، ایران
- ۶- استاد، گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: hamidnasri@med.mui.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤؤل: حمید نصری

البته با توجه به شیوع بیشتر دیابت نوع ۲ نسبت به نوع ۱، تعداد کل موارد مبتلا در نوع ۲ بیشتر است (۳۹-۳۶). شواهد اولیه‌ی نفروپاتی، وجود مقادیر بسیار پایین آلبومین در ادرار  $20 \mu\text{g}/\text{min}$  یا  $30 \text{ mg}/\text{day}$  است که به نام میکروآلبومینوری خوانده شده و بیمار مبتلا به میکروآلبومینوری به عنوان نفروپاتی اولیه در نظر گرفته می‌شود (۴۰). خطر نسبی بروز میکروآلبومینوری در دیابت نوع ۱ برابر ۳ و در دیابت نوع ۲ برابر  $2/78$  گزارش شده است (۴۱).

افزایش فعالیت سیستم رنین-آنژیوتانسین-آلدوسترون (RAAS) یا Renin-angiotensin-aldosterone system یک عامل پاتولوژیک مهم در پیشرفت نفروپاتی دیابتی است. عوامل آسیب رسان این سیستم، محصول انتهایی آن یعنی آنژیوتانسین II است و اثرات آسیب رسان آن شامل انقباض عروقی، افزایش ترشح آلدوسترون، فیروز، ترومبوز، التهاب و اکسیداسیون می‌باشد. به طور تئوری، مهار RAAS اثرات مثبتی در جلوگیری از نفروپاتی دیابتی دارد. هدف اصلی در درمان نفروپاتی دیابتی، کنترل وضعیت گلیسمیک و درمان فشار خون با مهار کننده‌های سیستم RAAS می‌باشد (۴۲-۴۳).

به تازگی، مشخص شده است که بلوک کننده‌های گیرنده‌ی آنژیوتانسین (ARBs یا Angiotensin receptor blockers) نیز علاوه بر مهار کننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACEIs یا Angiotensin converting enzyme inhibitors) باعث کند شدن روند پیشرفت نفروپاتی دیابتی می‌گردند و پروتئینوری را در دیابت نوع ۲ کاهش می‌دهند. این اثرات، اغلب وابسته به اثر داروها در کاهش فشار خون نمی‌باشد؛ از لحاظ تئوری، ترکیب ACEIs و ARBs باعث مهار مؤثرتر RAAS می‌شود (۴۴). مطالعات اخیر بر روی انسان و حیوان، نشان می‌دهد که در نفروپاتی دیابتی، افزایش فعالیت RAAS و تولید بیش از حد آنژیوتانسین II وجود دارد. آنژیوتانسین II اثرات شناخته شده‌ی مخربی بر روی سیستم قلبی-عروقی و کلیوی دارد. از این رو، مهار اثرات گیرنده‌ی آنژیوتانسین (AT1 یا Angiotensin II receptor type 1)، اثرات مثبتی در کاهش سرعت نفروپاتی دیابتی دارد (۴۵).

اثر بخشی ACEIs تنها مربوط به تأثیر آن‌ها بر روی فشار داخل گلومرولی کلیه نیست؛ بلکه تأثیر عمده‌ی آن‌ها، به دلیل کاهش تولید (TGF- $\beta$  یا Transforming growth factor beta) و مهار RAAS می‌باشد (۴۶، ۴۱). هر داروی دیگری هم که بتواند RAAS را مهار کند، می‌تواند لافل به طور تئوری روی پروتئینوری و بهبود عملکرد کلیه یا حفظ عملکرد کلیه مؤثر واقع شود. بر این اساس، استفاده از ARBs مثل لوزارتان نیز اثرات کمک کننده دارد (۴۷). مطالعات قبلی نشان داده است که ترکیب ACEIs و ARBs، یکی از روش‌های درمانی رایج است و تأثیر آن از اثر هر کدام از داروها به

سال ۲۰۲۵ میلادی، بیش از ۷۵ درصد کل جمعیت مبتلایان به دیابت در کشورهای در حال توسعه خواهند بود (۱۷-۱۳). در کشور ما، حدود ۴ میلیون نفر مبتلا به دیابت هستند و سالانه به طور متوسط ۵۰۰ هزار نفر به این تعداد اضافه می‌شود. بر اساس پیش‌بینی کارشناسان سازمان بهداشت جهانی، میزان شیوع دیابت نوع ۲ در ایران در سال‌های ۲۰۰۰ و ۲۰۲۵ به ترتیب  $7/5$  و  $8/6$  درصد و بر مبنای آن جمعیت مبتلایان به دیابت در کشور، در این سال‌ها به ترتیب ۱۹۷۷۰۰۰ و ۵۱۲۵۰۰۰ برآورد شده است (۲۳-۱۸). بررسی‌ها نشان می‌دهد که عوارض غیر قابل برگشت دیابت ناشی از محصولات نهایی گلیکوزاسیون است که با ایجاد تغییر در ترکیب کلسترول، آلبومین، کلاژن و هموگلوبین، زمینه‌ی بروز عوارض مختلف را در مبتلایان به دیابت فراهم می‌سازد (۲۵-۲۴).

شیوع دیابت در ایران در حدود ۱۵ درصد می‌باشد. از این میزان، ۲۰-۱۵ درصد افراد مبتلا به دیابت نوع ۱ و بقیه مبتلا به دیابت نوع ۲ هستند (۲۶).

نفروپاتی دیابتی، یک علت مهم بیماری و مرگ در بیماران مبتلا به دیابت است. در واقع، مرگ و میر بالای بیماران مبتلا به دیابت، اغلب در بیماران با پروتئینوری دیده می‌شود که نه فقط به دلیل بیماری مرحله‌ی انتهایی کلیه (End-stage renal disease یا ESRD) بلکه به دلیل عوارض قلبی-عروقی به خصوص در دیابت نوع ۲ می‌باشد (۳۰-۲۷).

نفروپاتی دیابتی، شایع‌ترین علت نارسایی مزمن کلیه در اروپا، آمریکا و ژاپن می‌باشد و علت ۴۵-۲۵ درصد بیماران که تحت درمان جایگزینی کلیه قرار می‌گیرند، دیابت است (۳۲-۳۱).

نفروپاتی ایجاد شده در دیابت نوع ۲ متفاوت از دیابت نوع ۱ است. میکروآلبومینوری یا نفروپاتی شدید، ممکن است حین تشخیص دیابت نوع ۲ وجود داشته باشد. پرفشاری خون به صورت شایع‌تری با میکروآلبومینوری یا نفروپاتی شدید همراه است و میکروآلبومینوری در دیابت نوع ۲ کمتر پیش‌بینی کننده‌ی نفروپاتی دیابتی و پیشرفت به نفروپاتی شدید می‌باشد. باید در نظر داشت که آلبومینوری در دیابت نوع ۲ ممکن است ثانویه به عوامل غیر مربوط به دیابت نظیر پرفشاری خون، نارسایی احتقانی قلب و بیماری‌ها یا عفونت‌های پروستات باشد. کنترل مناسب قند خون، سرعت پیشرفت میکروآلبومینوری در دیابت نوع ۱ و ۲ را کاهش می‌دهد (۳۳، ۱۴).

نارسایی مزمن کلیه در اثر دیابت، مهم‌ترین علت ESRD در سراسر جهان و مهم‌ترین علت مرگ زودرس بیماران مبتلا به دیابت می‌باشد (۳۵-۳۴). علت حدود ۴۰ درصد موارد ESRD، دیابت است. همچنین، حدود ۳۰ درصد مبتلایان به دیابت نوع ۱ و درصد کمتری از مبتلایان به دیابت نوع ۲ در نهایت دچار ESRD می‌گردند.

کاپتوپریل و یا لوزارتان می‌گردد. از طرف دیگر، بعضی مؤلفین اثر ضد پروتئینوری بیشتری را با دزهای بالاتر نشان داده‌اند (۵۵).

به دلیل نقش مهم میزان پروتئینوری بر روی پیشرفت بیماری‌های کلیوی، توصیه کرده‌اند که دز داروها در موارد پروتئینوری شدید تا حد تحمل افزایش یابد (۵۵).

با توجه به درصد بالای نفروپاتی دیابتی و مرگ و میر بالای بیماران مبتلا، اثرات مفید زودرس و دیررس ACEIs و ARBs و نیز کمبود اطلاعات در مورد اثرات این داروها بر بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲، این مطالعه با هدف بررسی تأثیر ترکیب ACEIs و ARBs بر پیشرفت بیماری کلیوی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ در مقایسه با تجویز هر یک از این دو دارو به تنهایی، طرح ریزی و انجام شد.

### روش‌ها

در یک مطالعه مقطعی، بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ که به درمانگاه دیابت و نفروژنی بیمارستان علی اصغر (ع) و کلینیک خصوصی مراجعه نمودند، مورد بررسی قرار گرفتند. بیمارانی که در ادرار ۲۴ ساعته، پروتئینوری بیش از ۳۰۰ mg و در معاینه چشم پزشکی رتینوپاتی داشتند و در سونوگرافی آن‌ها شواهدی دال بر دیگر بیماری‌های کلیه و مجاری ادرار وجود نداشت، با تشخیص نفروپاتی دیابتی وارد مطالعه شدند. پروتئینوری حداقل باید در ۲ نوبت به فاصله ۱ ماه بالای ۳۰۰ mg می‌بود و در زمان جمع‌آوری ادرار ۲۴ ساعته‌ی بیماران، نباید ورزش سنگین، کم‌آبی شدید، تب و عفونت ادراری می‌داشتند. بیمارانی که کلیترانس کراتینین کمتر از ۳۰ ml/min داشتند، بیماران با هیپرکالمی (پتاسیم سرم بیش از ۵ meq/l) و اسیدوز متابولیک متوسط یا شدید (بی‌کربنات سدیم کمتر از ۱۵ meq/l) از مطالعه حذف شدند. همچنین، افراد مبتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی، ریوی و کبدی شدید و بیماران با بدخیمی شناخته شده و نیز بیمارانی که تحت درمان با داروهای تضعیف کننده‌ی سیستم ایمنی و سیتوتوکسیک بودند، از مطالعه حذف شدند. اختصاص بیماران به گروه‌های مورد مطالعه، از روش فاکتوریل تعداد احتمالات قرار گرفتن بیماران در هر یک از بلوک‌ها مشخص شد.

نمونه‌ی مورد مطالعه، شامل ۹۰ بیمار مبتلا به نفروپاتی دیابتی نوع ۲ بود. در این مطالعه، ۳ گروه ۳۰ نفره (شامل درمان با لوزارتان، درمان با کاپتوپریل و درمان با ترکیب کاپتوپریل و لوزارتان) مورد بررسی قرار گرفتند.

در هر مراجعه، فشار خون سیستمول و دیاستول تمامی بیماران اندازه‌گیری و ثبت شد. تمامی بیماران از لحاظ وضعیت عملکرد کلیه و پروتئینوری مورد بررسی قرار گرفتند. شرح حال تمام بیماران گرفته و معاینه‌ی فیزیکی انجام شد. در صورتی که فشار خون بیماران با یک دارو

تنهایی به مراتب بیشتر می‌باشد (۴۸).

مهم‌ترین مداخلات درمانی شامل کنترل قند خون، درمان پرفشاری خون و کاهش فشار داخل مویرگی، پایین آوردن سطح چربی خون و محدودیت پروتئین مصرفی می‌باشد. در مطالعات متعدد، نقش درمان پرفشاری خون با داروهای معمولی و ACEIs II مورد بررسی قرار گرفته و مشخص شده است که کاهش اولیه‌ی آلبومینوری در این بیماران، اثرات درمانی مفید و دیرپایی بر روی کاهش نرخ فیلتراسیون گلوبومرولی (GFR) یا Glomerular filtration rate دارد (۴۸-۴۴).

اثرات ضد پروتئینوری ACEIs در بیماران مبتلا به نفروپاتی دیابتی متغیر است. ACEIs در نفروپاتی دیابتی، اثرات محافظتی بر کلیه دارند که میزان این تأثیر، بیشتر از میزان قابل انتظار به دنبال کاهش فشار خون به تنهایی است (۴۹).

سیستم رنین-آنژیوتانسین، سرعت پیشرفت بیماری کلیوی را در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ کاهش داده است، اما شواهد کمتری برای مبتلایان به دیابت نوع ۲ وجود دارد. همچنین، مطالعاتی بر روی اثر ARBs انجام شده است (۵۰). این داروها، اثرات مهم کلیوی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ دارند و این محافظت، غیر وابسته به کاهش فشار خون می‌باشد (۵۱).

ACEIs سرعت نارسایی کلیه را در دیابت کاهش می‌دهند. در یک مطالعه‌ی بزرگ فقط ۷ درصد بیمارانی که میکروآلبومینوری داشتند و ACEIs دریافت کرده بودند، دچار نفروپاتی با پروتئینوری شدید شدند که در گروهی که دارونما دریافت کرده بودند، این مقدار ۲۱ درصد بود. این اثر ACEIs حتی توانست GFR را بهبود بخشد (۴۳، ۴۸).

در مطالعه‌ی، مصرف هم‌زمان ARBها با ACEIs نسبت به ACEIs به تنهایی، اثرات بهتری داشته و بیشتر و بهتر فونکسیون کلیه‌ها را حفظ کرده است (۵۲).

مطالعه‌ی شهبازی و همکاران بر روی ترکیب ACEIs و ARBs که بر روی ۱۴۴ بیمار مبتلا به دیابت انجام گرفت، نشان داد که درمان دوگانه با ترکیب پیش‌گفته، بیش از درمان تک جانبه با هر یک از دو گروه دارویی یاد شده در کاهش پروتئینوری بیماران مبتلا به دیابت مؤثر است. این مطالعه، ثابت کرد که اثرات ضد پروتئینوری، حداقل در کوتاه مدت پیشرفت نارسایی کلیه را به تأخیر می‌اندازد (۵۳).

Luno و همکاران با بررسی ۴۵ بیمار مبتلا به نفروپاتی پروتئینوری اولیه، نشان دادند که ترکیب ACEIs و مسدود کننده‌های گیرنده‌ی آنژیوتانسین با دز کمتر نیز می‌تواند نقش مشابهی ایجاد کند (۵۴). همچنین، مطالعات حیوانی نشان می‌دهد که دز پایین مهار دوگانه، باعث کاهش بیشتر فعالیت آنژیوتانسین II در مقایسه با دزهای بالای

متغیر کمی بین گروه‌ها در مقاطع زمانی خاص، از آزمون One-way ANOVA استفاده شد. برای مقایسه‌ی حالات ترکیبی، از Repeated measures ANOVA استفاده شد و در صورت معنی‌دار بودن تفاوت‌ها، از آزمون‌های Fisher's least significant difference (Fisher's LSD) و Independent t استفاده شد. همچنین، جهت مقایسه‌ی متغیرهای کیفی بین گروه‌ها از آزمون  $\chi^2$  کمک گرفته شد. کدهای ۱-۲، ۹-۷، ۱۳-۱۱، ۱۵ و ۱۷-۱۸ مصوب کمیته‌ی کشوری اخلاق در پژوهش‌های علوم پزشکی رعایت گردید.

### یافته‌ها

در این مطالعه، در مجموع ۹۰ بیمار مبتلا به نروپاتی دیابتی مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین سنی بیماران برابر با  $25/47 \pm 2/80$  سال و توزیع جنسی به صورت ۴۹ نفر (۵۴/۴ درصد) مرد و ۴۱ نفر (۴۵/۶ درصد) زن بود.

بین دو جنس از نظر سنی با استفاده از آزمون آماری Independent t تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده نشد ( $P = 0/200$ ).

در این مطالعه، میانگین مدت ابتلای بیماران به بیماری دیابت برابر با  $14/30 \pm 6/66$  سال بود. بین گروه‌های مورد مطالعه و نیز دو جنس از نظر مدت ابتلای به دیابت تفاوت آماری معنی‌داری (به ترتیب  $P = 0/200$  و  $P = 0/600$ ) مشاهده نشد.

در بین بیماران، تعداد ۵۱ نفر (۷۵/۶ درصد) فشار خون کنترل شده و ۳۹ نفر (۳۴/۳ درصد) فشار خون کنترل نشده داشتند. همچنین، تعداد ۴۹ نفر (۴۵/۴ درصد) قند خون تحت کنترل و ۴۱ نفر (۶۴/۵ درصد) قند خون کنترل نشده داشتند.

از نظر مشخصات دموگرافیک و نیز تحت کنترل بودن فشار خون و قند خون، بین گروه‌های مورد مطالعه تفاوت آماری معنی‌داری وجود نداشت ( $P > 0/050$ ) (جدول ۱).

کنترل نمی‌شد، یا پروتئینوری یا ادم شدید داشتند، از مطالعه خارج می‌شدند و درمان چند دارویی برای آن‌ها لحاظ می‌شد که از نظر اخلاقی و آماری، لطمه‌ای به مطالعه وارد نگردد. برای تمام بیماران، آزمایش‌های اولیه به خصوص تعیین سطح پلاسماپی پتاسیم، بی‌کربنات، اوره، کراتینین، گلوکز و هموگلوبین A1c (Hemoglobin A1c) انجام شد. میزان پروتئینوری ۲۴ ساعته با جمع‌آوری ۲۴ ساعته‌ی ادرار و سنجش میزان پروتئین موجود در آن، تعیین گردید. کلیترانس کراتینین بیماران از طریق تقسیم حاصل‌ضرب کراتینین ادرار در حجم ادرار به حاصل‌ضرب کراتینین پلاسما در ۱۴۴۰ محاسبه شد. میزان GFR نیز برای هر یک از بیماران در ابتدا و در هر مراجعه محاسبه شد. تمامی اطلاعات ذکر شده و همچنین، طول مدت ابتلا به بیماری، از زمان تشخیص در فرم اطلاعاتی آماده شده ثبت گردید.

سپس، بیماران به صورت تصادفی به ۳ گروه تقسیم شدند: گروه اول تحت درمان با ۵۰ mg کاپتوپریل روزانه در دو دز، گروه دوم تحت درمان با ۱۰۰ mg لوزارتان روزانه در دو دز و گروه سوم تحت درمان با ترکیب این دو گروه دارویی با دز پیش‌گفته قرار گرفتند. دو هفته پس از شروع درمان، تمام بیماران از لحاظ بروز عوارض احتمالی شامل وضعیت پتاسیم سرم، اسیدوز متابولیک و عملکرد کلیه بررسی شدند و سپس بیماران در ماه‌های ۲، ۶ و ۱۲ پس از درمان معاینه شدند و بار دیگر ارزیابی‌های پیش‌گفته تکرار شد. همچنین، در ابتدای مطالعه و سپس در ماه‌های ۶ و ۱۲، هموگلوبین A1c و فشار خون از تمامی بیماران چک شد تا وضعیت کنترل قند خون و فشار خون آن‌ها بررسی شود. لازم به ذکر است که تمام داروها از یک شرکت انتخاب شدند. در ابتدای ورود به مطالعه، سطح لیپید بیماران نیز اندازه‌گیری و بررسی شد.

پس از جمع‌آوری داده‌ها و تشکیل بانک اطلاعاتی با استفاده از برنامه‌ی نرم‌افزار آماری SPSS نسخه‌ی ۱۸ (version 18, SPSS Inc., Chicago, IL) تحلیل داده‌ها در سطح معنی‌داری  $P < 0/050$  انجام شد. جهت مقایسه‌ی شاخص‌های دارای

جدول ۱. مشخصات دموگرافیک بیماران بر حسب گروه‌های مورد مطالعه

مقدار P*	ACEIs	ARBs	ACEIs + ARBs	گروه مورد مطالعه
۰/۸۶۰*	۴۶/۸۳ ± ۸/۱۲	۴۷/۹۰ ± ۸/۷۳	۴۷/۰۳ ± ۷/۹۷	سن میانگین ± انحراف معیار
۰/۸۳۰**	۱۷ (۵۶/۷)	۱۵ (۵۰/۰)	۱۷ (۵۶/۷)	جنس مرد [تعداد (درصد)]
	۱۳ (۴۳/۳)	۱۵ (۵۰/۰)	۱۳ (۴۳/۳)	زن [تعداد (درصد)]
۰/۶۶۰**	۱۸ (۶۰/۰)	۱۶ (۵۳/۳)	۲۱ (۷۰/۰)	قند خون کنترل شده [تعداد (درصد)]
	۱۲ (۴۰/۰)	۱۴ (۴۶/۷)	۹ (۳۰/۰)	کنترل نشده [تعداد (درصد)]
۰/۸۷۰**	۱۸ (۶۰/۰)	۱۶ (۵۳/۳)	۱۷ (۵۶/۷)	فشار خون کنترل شده [تعداد (درصد)]
	۱۲ (۴۰/۰)	۱۴ (۴۶/۷)	۱۳ (۴۳/۳)	کنترل نشده [تعداد (درصد)]

ACEIs: Angiotensin converting enzyme inhibitors; ARBs: Angiotensin receptor blockers

\* آزمون Independent t \*\* آزمون  $\chi^2$

جدول ۲. اطلاعات پایه‌ی بیماران مبتلا به نفروپاتی دیابتی مورد مطالعه

پارامتر آزمایشگاهی	گروه	ACEIs	ARBs	ACEIs + ARBs	مقدار *P
نیترژن اورهی خون (mg/dl)		۲۱/۵۶ ± ۹/۱۱	۲۵/۳۰ ± ۹/۷۷	۲۰/۹۰ ± ۹/۲۶	۰/۱۵۰
کراتینین سرم (mg/dl)		۱/۵۰ ± ۰/۳۳	۱/۵۴ ± ۰/۳۴	۱/۵۵ ± ۰/۴۱	۰/۸۸۰
کلیرانس کراتینین (ml/min)		۶۴/۳۶ ± ۲۳/۱۱	۶۵/۵۱ ± ۱۹/۱۷	۶۳/۵۴ ± ۲۳/۳۵	۰/۹۴۰
پروتئین ادرار ۲۴ ساعته (g/day)		۲/۷۰ ± ۰/۳۶	۲/۶۴ ± ۰/۳۵	۲/۵۱ ± ۰/۸۸	۰/۴۴۰

ACEIs: Angiotensin converting enzyme inhibitors; ARBs: Angiotensin receptor blockers

\*آزمون One-way ANOVA

### بحث

نفروپاتی دیابتی، یک علت مهم آسیب و مرگ در بیماران مبتلا به دیابت است. در واقع، مرگ و میر بالای این بیماران، اغلب در بیماران با پروتئینوری دیده می‌شود که نه فقط به دلیل ESRD بلکه به دلیل عوارض قلبی-عروقی به خصوص در دیابت نوع ۲ می‌باشد (۵۶، ۷-۶). افزایش فعالیت RAAS، یک عامل پاتولوژیک مهم در پیشرفت نفروپاتی دیابتی است. عوامل آسیب رسان این سیستم، محصول انتهایی آن یعنی آنژیوتانسین II می‌باشد و اثرات آسیب رسان آن شامل انقباض عروقی، افزایش ترشح آلدوسترون، فیروز، ترموبوز، التهاب و اکسیداسیو می‌باشد؛ به طور تئوری، مهار RAAS اثرات مثبتی در جلوگیری از نفروپاتی دیابتی دارد. مهم‌ترین مداخلات درمانی شامل کنترل قند خون در محدوده‌ی طبیعی، درمان فشار خون بالا با مهار کننده‌های RAAS و کاهش فشار داخل مویرگی، پایین آوردن سطح چربی خون و محدودیت پروتئین مصرفی می‌باشد (۵۷، ۱۴-۱۳).

در مطالعات متعددی نقش درمان فشار خون بالا با داروهای معمولی و ACEIs مورد بررسی قرار گرفته و مشخص شده است که کاهش اولیه‌ی آلبومینوری در این بیماران، اثرات درمانی مفید و دیرپایی روی کاهش GFR دارد (۵۹-۵۸، ۱۶).

همان‌گونه که در جدول ۲ مشاهده می‌شود، پروتئینوری بیماران در تمامی گروه‌ها با مصرف دارو بهبود یافته از شدت آن کاسته شد؛ به طوری که در هر سه گروه مورد مطالعه، از ماه دوم درمان این کاهش از نظر آماری معنی‌دار بود. با استفاده از آزمون Repeated measures ANOVA در مقایسه‌ی درون گروهی،  $P < ۰/۰۰۱$  به دست آمد، اما این کاهش در هر سه گروه یکسان نبود و در مقایسه‌ی بین گروهی با استفاده از این آزمون آماری،  $P = ۰/۰۲۶$  محاسبه شد.

با انجام آزمون Fisher's LSD جهت یافتن محل اختلاف بین گروه‌ها، مشخص شد که تغییرات پروتئینوری در گروه دریافت کننده‌ی ACEIs و ARBs به صورت معنی‌داری با دیگر گروه‌ها تفاوت داشت، اما بین تغییرات پروتئینوری در گروه دریافت کننده‌ی ACEIs و گروه دریافت کننده‌ی ARBs تفاوت آماری معنی‌داری وجود نداشت (جدول ۳).

کلیرانس کراتینین قبل و بعد از درمان برای گروه‌های مورد مطالعه محاسبه شد. تغییرات کلیرانس کراتینین در هیچ یک از گروه‌های مطالعه از نظر آماری معنی‌دار نبود. همچنین، تغییرات بین گروه‌ها نیز تفاوت آماری معنی‌داری با یکدیگر نداشت ( $P = ۰/۸۸۰$ ) (جدول ۴).

جدول ۳. پروتئینوری بیماران در زمان‌های مختلف درمان بر حسب گروه‌های مورد مطالعه

مقدار *P (بین گروهی)	پروتئین ۲۴ ساعته (g/day) (میانگین ± انحراف معیار)				گروه
	ماه دوازدهم درمان	ماه ششم درمان	ماه دوم درمان	قبل از درمان	
۰/۲۶۰	۲/۴۱ ± ۰/۳۴	۲/۴۳ ± ۰/۳۴	۲/۴۶ ± ۰/۳۴	۲/۵۰ ± ۰/۳۴	ACEIs
	۲/۳۶ ± ۰/۳۱	۲/۳۹ ± ۰/۳۱	۲/۴۰ ± ۰/۲۹	۲/۴۴ ± ۰/۲۸	ARBs
	۲/۱۰ ± ۰/۳۲	۲/۱۷ ± ۰/۳۴	۲/۲۲ ± ۰/۳۵	۲/۴۴ ± ۰/۳۱	ACEIs + ARBs
	۰/۰۰۱ >				مقدار *P (درون گروهی)

ACEIs: Angiotensin converting enzyme inhibitors; ARBs: Angiotensin receptor blockers

\*آزمون Repeated measures ANOVA

جدول ۴. کلیرانس کراتینین قبل و بعد از درمان بر حسب گروه مورد مطالعه

مقدار *P (درون گروهی)	کلیرانس کراتینین (ml/min)		گروه
	انتهای درمان	قبل از درمان	
۰/۶۹۰	۶۴/۶۱ ± ۲۲/۸۱	۶۴/۳۶ ± ۲۳/۱۱	ACEIs
۰/۲۰۰	۶۵/۷۹ ± ۱۹/۱۸	۶۵/۵۱ ± ۱۹/۱۷	ARBs
۰/۳۷۰	۷۲/۶۳ ± ۶۵/۸۳	۶۳/۵۴ ± ۲۳/۳۵	ACEIs + ARBs
	۰/۸۸۰		مقدار *P (بین گروهی)

ACEIs: Angiotensin converting enzyme inhibitors; ARBs: Angiotensin receptor blockers

Paired t آزمون \*

بعد از درمان تفاوت معنی داری از خود نشان نداد که این یافته نیز هماهنگ با مطالعات ذکر شده بود.

در مطالعه دیگری، Molitch و همکاران نشان دادند که درمان ضد فشار خون سرعت اختلال عملکرد کلیه و پروتئینوری را در افراد مبتلا به دیابت نوع ۱ کاهش می‌دهد (۶۴). این مسأله بیشتر زمانی رخ می‌دهد که هم‌زمان فشار داخل گلوامرولی نیز کاهش یابد (۶۵). در کل، درمان‌های ضد فشار خون بدون توجه به داروی مورد استفاده، گلوامرولوپاتی دیابتی را به تعویق می‌اندازد، اما برخی از داروها نسبت به بقیه تأثیر بیشتری دارند. کنترل دقیق فشار خون برای به تعویق انداختن نفروپاتی دیابتی بسیار ضروری است (۶۶-۷۰).

در یک مطالعه، هر ۱۰ mmHg کاهش در فشار خون سیستمول با کاهش ۱۲ درصدی در خطر نفروپاتی دیابتی همراه بوده است. در این میان، سهم عمده مربوط به درمان با ACEIs بوده، در حالی که درمان‌های ترکیبی با داروهایی مثل زرزپین، هیدرالازین، هیدروکلروتیازید نتایج کم‌رنگ‌تری به دنبال داشته است (۷۱).

این اثر ACEIs حتی توانسته است GFR را بهبود بخشد، هر چند که در مطالعه‌ی حاضر بهبود معنی داری در کلیرانس کراتینین مشاهده نشد (۷۲). به هر حال، مصرف هم‌زمان ACEIs و ARBs اثرات بهتری داشته است و نسبت به ACEIs در مواقعی که به تنهایی مصرف شده است، بیشتر و بهتر عملکرد کلیه‌ها را حفظ کرده است (۷۳)؛ در این مورد نیز مطالعه‌ی حاضر نکته‌ی مثبتی گزارش نکرد.

Schleich و همکاران در مطالعه‌ی خود، بلوک RAAS را در درمان آلبومینوری همراه با نفروپاتی دیابتی یا غیر دیابتی نه تنها مفید، بلکه ضروری دانسته‌اند. در این بررسی، استفاده از بلوک سه‌گانه با کمک ACEIs، ARBs و مهارکننده‌ی مستقیم رنین مانند Aliskiren مؤثر بوده است (۷۴). همچنین، در مطالعه‌ی Arici و Erdem، مهار دوگانه‌ی RAAS توسط ترکیب ACEIs و ARBs توصیه گردید. این ترکیب، در این مطالعه توانست باعث کاهش مؤثر پروتئینوری نسبت به درمان تک دارویی هر یک از این دسته داروها شود (۷۵).

اثرات ضد پروتئینوری ACEIs در بیماران مبتلا به نفروپاتی دیابتی، متغیر است. ACEIs در نفروپاتی دیابتی اثرات محافظتی بر کلیه دارند که میزان این تأثیر، بیشتر از میزان قابل انتظار به دنبال کاهش فشار خون به تنهایی است (۲۱، ۱۵). به تازگی، مشخص شده است که ARBs نیز علاوه بر ACEIs، باعث کند شدن روند پیشرفت نفروپاتی دیابتی می‌شود و پروتئینوری را در دیابت نوع ۲ کمتر می‌کند. این اثرات، اغلب وابسته به اثر داروها در کاهش فشار خون نمی‌باشد. به طور تئوری، ترکیب ACEIs و ARB باعث مهار مؤثرتر RAAS می‌شود (۶۰، ۱۵).

در این مطالعه، در ۹۰ بیمار مبتلا به نفروپاتی دیابتی، در تمامی گروه‌ها با مصرف دارو از شدت پروتئینوری کاسته شد و از ماه دوم درمان این کاهش از نظر آماری معنی دار بود؛ اما در هر سه گروه یکسان نبود. تغییرات پروتئینوری در گروه دریافت‌کننده‌ی ACEIs و ARBs به صورت معنی داری با دیگر گروه‌ها تفاوت داشت، اما بین تغییرات پروتئینوری در گروه دریافت‌کننده‌ی ACEIs و گروه دریافت‌کننده‌ی ARBs تفاوت آماری معنی داری وجود نداشت.

تغییرات کلیرانس کراتینین در هیچ یک از گروه‌های مطالعه از نظر آماری معنی دار نبود و بین گروه‌ها نیز تفاوت آماری معنی داری با یکدیگر نداشت.

یافته‌های مطالعه‌ی شهبازیان و همکاران با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر همخوانی داشت. در مطالعه‌ی پیش‌گفته به جای کاپتوپریل، از نالاپریل استفاده شده بود که برخی از تفاوت‌های مشاهده شده بین این دو مطالعه را می‌تواند توجیه کند (۶۱). Tan و همکاران نیز در مطالعه‌ی خود نشان دادند که درمان دو دارویی ACEIs و ARBs در کاهش پروتئینوری مؤثر بوده است که با مطالعه‌ی حاضر همخوانی دارد (۶۲). بر خلاف دو مطالعه‌ی پیش‌گفته، یافته‌های مطالعه‌ی Titan و همکاران تأثیر مثبتی برای درمان ترکیبی بلوک RAAS در کاهش پروتئینوری و بهبود عملکرد کلیه نشان نداد (۶۳)؛ البته در مطالعه‌ی حاضر نیز کلیرانس کراتینین به عنوان شاخصی از عملکرد کلیه قبل و



معنی‌داری نتایج بهتری در کاهش پروتئینوری دارد. هر چند، استفاده از این داروها در بهبود کلیترانس کراتینین اثر قابل ملاحظه‌ای از خود نشان نداد. پیشنهاد می‌شود پژوهش‌های آتی، به مطالعه‌ی اثرات سایر داروهای دو گروه دارویی ACEIs و ARBs بپردازند.

### تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه‌ی دستیاری داخلی به شماره ۷۰۷/ت مسوب ۶ اردیبهشت ۱۳۹۴ حسین غضنفری در دانشگاه علوم پزشکی زاهدان می‌باشد. بدین وسیله از این دانشگاه جهت تأمین هزینه‌ی این مطالعه سپاسگزاری می‌گردد.

چنانچه گفته شد، یافته‌های مطالعه‌ی حاضر و سایر مطالعات، از مؤثرتر بودن ترکیب دوگانه‌ی ACEIs و ARBs حکایت دارد. همچنین، لازم به ذکر است که دیابت بیماری چند عاملی است (۷۶-۷۷) و شرایط هر بیمار نسبت به سایرین و حتی پاسخ به داروها در بین بیماران متفاوت است. این نکته در کنار تفاوت‌های روش کار در مطالعات مختلف را می‌توان از جمله علل تفاوت‌های مشاهده شده در مطالعات مختلف ذکر کرد.

نتیجه‌گیری نهایی این که استفاده از دسته‌های دارویی ACEIs و ARBs در کاهش پروتئینوری در نفروپاتی دیابتی در بیماران دیابت نوع ۲ مؤثر است، اما درمان ترکیبی از این دو دسته دارویی به صورت

### References

- Roshan B, Stanton RC. A story of microalbuminuria and diabetic nephropathy. *J Nephropathol* 2013; 2(4): 234-40.
- Lala MA, Nazar CMJ, Lala HA, Singh JK. Interrelation between blood pressure and diabetes. *J Renal Endocrinol* 2015; 1(1): e05.
- Ghaderian SB, Hayati F, Shayanpour S, Beladi Mousavi SS. Diabetes and end-stage renal disease; a review article on new concepts. *J Renal Inj Prev* 2015; 4(2): 28-33.
- Rafieian-Kopaei M, Baradaran A. On the occasion of world diabetes day 2105; act today to change tomorrow. *J Renal Endocrinol* 2015; 1(1): e02.
- Nasri H, Behradmanesh S, Ahmadi A, Rafieian-Kopaei M. Impact of oral vitamin D (cholecalciferol) replacement therapy on blood pressure in type 2 diabetes patients; a randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial. *J Nephropathol* 2014; 3(1): 29-33.
- Saki K, Eftekhari Z, Naghdi N, Bahmani M. Berberis vulgaris as an antihypertensive drug; berberine and oxycontin antihypertensive active ingredients. *J Prev Epidemiol* 2016; 1(1): e08.
- Motamedi P, Dehghani N, Kiani F, Torkamaneh S, Nasri H. New concepts in diabetic kidney disease. *J Nephropharmacol* 2015; 4(2): 47-8.
- Nasri H. Antioxidant therapy for hemodialysis patients. *Ann Res Antioxid* 2016; 1(1): e01.
- Khodadadi S. Role of herbal medicine in boosting immune system. *Immunopathol Persa* 2015; 1(1): e01.
- Moradi M, Rahimi Z, Amiri S, Rahimi Z, Vessal M, Nasri H. AT1R A1166C variants in patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic nephropathy. *J Nephropathol* 2015; 4(3): 69-76.
- Nasri H, Rafieian-Kopaei M. Diabetes mellitus and renal failure: Prevention and management. *J Res Med Sci* 2015; 20(11): 1112-20.
- Hajian S. Positive effect of antioxidants on immune system. *Immunopathol Persa* 2015; 1(1): e02.
- Nazar CMJ. Significance of diet in chronic kidney disease. *J Nephropharmacol* 2013; 2(2): 37-43.
- Beladi-Mousavi SS, Hajibabaei K, Tamadon MR, Rafieian-Kopaei M. Relationship between free radicals and risk of kidney diseases; the role of antioxidants and their reaction mechanisms. *Ann Res Antioxid* 2016; 1(1): e02.
- Nazar CMJ. Mechanism of hypertension in diabetic nephropathy. *J Nephropharmacol* 2014; 3(2): 49-55.
- Amiri M, Hosseini SM. Diabetes mellitus type 1; is it a global challenge? *Acta Epidemiocriinol* 2016; 1(1): e02.
- Nasri H, Shirzad H, Baradaran A, Rafieian-Kopaei M. Antioxidant plants and diabetes mellitus. *J Res Med Sci* 2015; 20(5): 491-502.
- Mirhoseini M, Baradaran A, Rafieian-Kopaei M. Medicinal plants, diabetes mellitus and urgent needs. *J HerbMed Pharmacol* 2013; 2(2): 53-4.
- Nasri H, Abedi-Gheshlaghi Z, Rafieian-Kopaei M. Curcumin and kidney protection; current findings and new concepts. *Acta Persica Pathophysiol* 2016; 1(1): e01.
- Hajivandi A, Amiri M. World kidney day 2014: kidney disease and elderly. *J Parathyr Dis* 2014; 2(1): 3-4.
- Nasri H, Ardalan MR, Rafieian-Kopaei M. On the occasion of world hypertension day 2014. *J Parathyr Dis* 2014; 2(1): 5-6.
- Wiernsperger N. Metformin as a cellular protector; a synoptic view of modern evidences. *J Nephropharmacol* 2015; 4(1): 31-6.
- Momeni A. Cardiovascular complications of renal failure in hemodialysis patients. *Ann Res Dial* 2016; 1(1): e05.
- Nasri H, Ardalan MR, Rafieian-Kopaei M. Mechanistic impacts of medicinal plants in diabetic kidney disease. *Iran J Public Health* 2014; 43(9): 1311-3.
- Dehghan Shahreza F. Mechanistic impact of renal tubular cell protection by antioxidants. *Ann Res Antioxid* 2016; 1(1): e06.
- Tamadon MR, Ardalan MR, Nasri H. World kidney day 2013; acute renal injury; a global health warning. *J Parathyr Dis* 2013; 1(2): 27-8.
- Rasregari F. The healthy diet for cardiovascular disease. *Acta Persica Pathophysiol* 2016; 1(1): e02.
- Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: Estimates for the year 2000

- and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27(5): 1047-53.
29. Baradaran A. Lipoprotein(a), type 2 diabetes and nephropathy; the mystery continues. *J Nephrothol* 2012; 1(3): 126-9.
  30. Fallahzadeh MH, Fallahzadeh MA. On the occasion of World Kidney Day 2016; renal disease in children. *Acta Persica Pathophysiol* 2016; 1(1): e04.
  31. Momeni A, Nasri H. Concurrent diabetic nephropathy and C1q nephropathy in a young male patient: The first report in literature. *J Nephrothol* 2013; 2(3): 201-3.
  32. Rossing K, Jacobsen P, Pietraszek L, Parving H. Renoprotective effects of adding angiotensin II receptor blocker to maximal recommended doses of ACE inhibitor in diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2003; 26(8): 2268-74.
  33. Tamadon MR, Baradaran A, Rafieian-Kopaei M. Antioxidant and kidney protection; differential impacts of single and whole natural antioxidants. *J Renal Inj Prev* 2013; 3(2): 41-2.
  34. Junaid Nazar C, Kindratt TB, Ahtizaz Ahmad S, Ahmed M, Anderson J. Barriers to the successful practice of chronic kidney diseases at the primary health care level; a systematic review. *J Renal Inj Prev* 2014; 3(3): 61-7.
  35. Nasri H, Rafieian-Kopaei M. Kidney tubular cell protection; recent findings. *Iran J Pediatr* 2014; 24(6): 781-3.
  36. Komine N, Khang S, Wead LM, Blantz RC, Gabbai FB. Effect of combining an ACE inhibitor and an angiotensin II receptor blocker on plasma and kidney tissue angiotensin II levels. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(1): 159-64.
  37. Roozbeh J, Sagheb MM, Vafaie E. The association between blood pressure level and serum uric acid concentration in hemodialysis patients. *J Nephrothol* 2015; 4(3): 85-90.
  38. Nasri H, Baradaran A. Correlation of serum magnesium with dyslipidemia in maintenance hemodialysis patients. *Acta Medica (Hradec Kralove)* 2004; 47(4): 263-5.
  39. Kadkhodae M, Sedaghat Z. Novel renoprotection methods by local and remote conditioning. *J Renal Inj Prev* 2014; 3(2): 37-8.
  40. Rouhi H, Ganji F. Effects of N-acetyl cysteine on serum lipoprotein (a) and proteinuria in type 2 diabetic patients. *J Nephrothol* 2013; 2(1): 61-6.
  41. Beladi-Mousavi S, Bashardoust B, Nasri H, Ahmadi A, Tolou-Ghamari Z, Hajian S, et al. The theme of the world diabetes day 2014; healthy living and diabetes; a nephrology viewpoint. *J Nephrothol* 2014; 3(2): 43-5.
  42. Rafieian-Kopaei M, Behradmanesh S, Kheiri S, Nasri H. Association of serum uric acid with level of blood pressure in type 2 diabetic patients. *Iran J Kidney Dis* 2014; 8(2): 152-4.
  43. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Grunfeld JP, Keane WF, Kurokawa K, et al. The losartan renal protection study--rationale, study design and baseline characteristics of RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan). *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2000; 1(4): 328-35.
  44. Azizi M, Chatellier G, Guyene TT, Murieta-Geoffroy D, Ménard J. Additive effects of combined angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II antagonism on blood pressure and renin release in sodium-depleted normotensives. *Circulation* 1995; 92: 825-34.
  45. Tavafi M. Diabetic nephropathy and antioxidants. *J Nephrothol* 2013; 2(1): 20-7.
  46. Hajivandi A, Amiri M. World Diabetes Day 2013: diabetes mellitus and nephrology. *J Nephrothol* 2013; 2(2): 31-2.
  47. Nasri H, Mubarak M. Extracapillary proliferation in IgA nephropathy; recent findings and new ideas. *J Nephrothol* 2015; 4(1): 1-5.
  48. Spasovski D. Renal markers for assessment of renal tubular and glomerular dysfunction. *J Nephrothol* 2013; 2(2): 23-5.
  49. Laight DW. Therapeutic inhibition of the renin angiotensin aldosterone system. *Expert Opin Ther Pat* 2009; 19(6): 753-9.
  50. The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group. *Kidney Int* 1995; 47(6): 1703-20.
  51. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345(12): 870-8.
  52. Bjorck S, Mulec H, Johnsen SA, Norden G, Aurell M. Renal protective effect of enalapril in diabetic nephropathy. *BMJ* 1992; 304(6823): 339-43.
  53. Shahbazian HA, Shahbazian HB, Feghhi M, Ehsanpour A. A study on the effect of dual blockade of rennin and angiotensin systems in control of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetic patients. *Jundishapur Sci Med J* 2008; 7(1): 85-91. [In Persian].
  54. Luno J, Barrio V, Goicoechea MA, Gonzalez C, de Vinuesa SG, Gomez F, et al. Effects of dual blockade of the renin-angiotensin system in primary proteinuric nephropathies. *Kidney Int Suppl* 2002; (82): S47-52.
  55. Keane WF, Brenner BM, de Zeeuw D, Grunfeld JP, McGill J, Mitch WE, et al. The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: The RENAAL Study. *Kidney International* 2003; 63(4): 1499-507.
  56. Dehghan Shahreza F. From oxidative stress to endothelial cell dysfunction. *J Prev Epidemiol* 2016; 1(1): e04.
  57. Winkelmayer WC, Fischer MA, Schneeweiss S, Wang PS, Levin R, Avorn J. Underuse of ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers in elderly patients with diabetes. *Am J Kidney Dis* 2005; 46(6): 1080-7.
  58. Weinberg MS, Weinberg AJ, Cord R, Zappe DH. The effect of high-dose angiotensin II receptor blockade beyond maximal recommended doses in reducing urinary protein excretion. *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System* 2001; 2(1 Suppl):



- S196-S198.
59. Baradaran A, Madihi Y, Merrikhi, AR, Rafeian-Kopaei M, Nasri H. Serum lipoprotein (a) in diabetic patients with various renal function not yet on dialysis. *Pak J Med Sci* 2013; 29(1): 354-7.
  60. 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.
  61. 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.
  62. Tan F, Mukherjee JJ, Lee KO, Lim P, Liew CF. Dual blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system is safe and effective in reducing albuminuria in Asian type 2 diabetic patients with nephropathy. *Singapore Med J* 2010; 51(2): 151-6.
  63. Titan SM, Vieira M, Dominguez WV, Barros RT, Zatz R. ACEI and ARB combination therapy in patients with macroalbuminuric diabetic nephropathy and low socioeconomic level: a double-blind randomized clinical trial. *Clin Nephrol* 2011; 76(4): 273-83.
  64. Molitch ME, de Fronzo RA, Franz MJ, Keane WF, Mogensen CE, Parving HH, et al. Nephropathy in diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(Suppl 1): S79-S83.
  65. Alebrahim-Dehkordy E, Khodadadi S, Mousavipanah Z, Nasri H. Herbal antioxidant and kidney. *Ann Res Antioxid* 2016; 1(1): e10.
  66. Nasri H, Tavakoli M, Ahmadi A, Baradaran A, Nematbakhsh M, Rafeian-Kopaei M. Ameliorative effect of melatonin against contrast media induced renal tubular cell injury. *Pak J Med Sci* 2014; 30(2): 261-5.
  67. Nasri H. Herbal drugs and new concepts on its use. *J Prev Epidemiol* 2016; 1(1): e01.
  68. Nasri H, Baradaran A. B-mode ultrasonography of carotid and femoral arteries for calcified plaques in chronic renal failure, hemodialysis and kidney transplant patients. *Hong Kong Journal of Nephrology* 2004; 6(2): 109-11.
  69. Madihi Y, Merrikhi AR, Baradaran A, Rafeian-Kopaei M, Shahinfard N, Ansari R, et al. Impact of Sumac on postprandial high-fat oxidative stress. *Pak J Med Sci* 2013; 29(1 Suppl): 340-5.
  70. Nasri H, Sajjadih S, Mardani S, Momeni A, Merrikhi A, Madihi Y, et al. Correlation of immunostaining findings with demographic data and variables of Oxford classification in IgA nephropathy. *J Nephrothol* 2013; 2(3): 190-5.
  71. Baradaran A, Madihi Y, Merrikhi A, Rafeian-Kopaei M, Nematbakhsh M, Asgari A, et al. Nephrotoxicity of hydroalcoholic extract of *Teucrium polium* in Wistar rats. *Pak J Med Sci* 2013; 29(1 Suppl): 329-33.
  72. Rafeian-Kopaei M, Nasri H, Nematbakhsh M, Baradaran A, Gheissari A, Rouhi H, et al. Erythropoietin ameliorates gentamicin-induced renal toxicity: A biochemical and histopathological study. *J Nephrothol* 2012; 1(2): 109-16.
  73. Behradmanesh S, Horestani MK, Baradaran A, Nasri H. Association of serum uric acid with proteinuria in type 2 diabetic patients. *J Res Med Sci* 2013; 18(1): 44-6.
  74. Schleich F, Krzesinski JM, Pierard L, Scheen AJ. How I treat... by optimizing the blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system. *Rev Med Liege* 2008; 63(4): 174-81.
  75. Arici M, Erdem Y. Dual blockade of the renin-angiotensin system for cardiorenal protection: an update. *American Journal of Kidney Diseases* 2009; 53(2): 332-45.
  76. Cordell H, Todd JA. Multifactorial inheritance in type 1 diabetes. *Trends in Genetics* 1995; 11(12): 499-504.
  77. Rafeian-Kopaei M, Baradaran A, Rafeian M. Plants antioxidants: From laboratory to clinic. *J Nephrothol* 2013; 2(2): 152-3.

## The Combined Effect of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers on the Progressing of Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes Compared to Single Administration of Each of These Two Drugs

Houshang Sanadgol<sup>1</sup>, Mohammad Reza Tamadon<sup>2</sup>, Alireza Dashipour<sup>3</sup>, Hussein Ghazanfari<sup>4</sup>, Samaneh Khodadadi<sup>5</sup>, Hamid Nasri<sup>6</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Inhibition of the renin-angiotensin system in patients with diabetic nephropathy can reduce proteinuria and slow down renal impairment. In this study, we aimed to evaluate the preventive effects of prescribing both angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) and angiotensin receptor blockers (ARBs) for renal disease progression compared with administrating each of these two medications alone in patients with type 2 diabetes.

**Methods:** 90 patients with diabetic nephropathy were randomized into three groups: receiving captopril, losartan, and losartan in combination with captopril. Proteinuria was measured before, 2, 6 and 12 months after intervention, and creatinine clearance was measured before and after intervention. Repeated measures ANOVA, Fisher's least significant difference (Fisher's LSD), and t-test were used for data analysis by SPSS software.

**Findings:** Proteinuria was improved in all groups who received medication ( $P < 0.001$ ). This reduction in the group who received losartan in combined to captopril was more than other groups ( $P = 0.026$ ). Creatinine clearance was not significantly different between all groups.

**Conclusion:** Administration of ACEI or ARBs reduced proteinuria in patients suffering from diabetic nephropathy (due to type 2 diabetes) but prescribing both drugs had a significantly better outcome. However, creatinine clearance was not significantly improved in any of the groups.

**Keywords:** Diabetes mellitus, Angiotensin-converting enzyme inhibitors, Angiotensin receptor antagonists, Proteinuria

**Citation:** Sanadgol H, Tamadon MR, Dashipour A, Ghazanfari H, Khodadadi S, Nasri H. **The Combined Effect of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers on the Progressing of Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes Compared to Single Administration of Each of These Two Drugs.** J Isfahan Med Sch 2016; 34(369): 1-10

1- Professor, Department of Nephrology, School of Medicine AND Nephrology Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Associate Professor, Department of Nephrology, School of Medicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

3- Instructor, Department of Nutrition, School of Medicine, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran

4- Resident, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran

5- Department of Biology, Falavarjan Branch, Islamic Azad University, Falavarjan, Iran

6- Professor, Department of Internal Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Hamid Nasri, Email: hamidnasri@med.mui.ac.ir