بسم الله الرحمن الرحیم

انجمن نفرولوژی ایران

IRANIAN SOCIETY OF NEPHROLOGY

دیابت و نفروپاتی دیابتی

گروه نویسندگان هیات علمی دانشگاه‌های علوم پزشکی کشور

نام کتاب: دیابت و نفروپاتی دیابتی
تألیف: گروه نویسندگان هیات علمی دانشگاه‌های علوم پزشکی کشور
ویراستار علمی: دکتر شهرزاد عصاره
ویراستار فنی: دکتر بهرنگ علیپور عابدی
ناشر: ناشر مؤلف
طرح جلد و صفحه آرایی: کمیل ابراهیمی
ویرایش: اول
تاریخ نشر: مهر۱۳۹۷
شمارگان: ۱۰۰۰ جلد
شماره شابک:

"گروه نویسندگان به ترتیب حروف الفبا"

۱- دکتر شهناز اتابك	فوق تخصص کلیه، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۲- دکتر فرخ لقا احمدی	فوق تخصص کلیه، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران
۳- دکتر حسن ارگانی	فوق تخصص کلیه، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۴- دکتر وحید اسلامی	متخصص قلب و عروق، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۵- دکتر علیرضا استقامتی	فوق تخصص غدد درون ریز و متابولیسم، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران
٦- دکتر رقیه اکبری	فوق تخصص کلیه، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران
۷- دکتر پگاه آقاجان زاده	فوق تخصص کلیه، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی گیلان
۸- دکتر عاطفه آموزگار	فوق تخصص کلیه، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی ایران
۹- دکتر ناهید بلادی مقدم	متخصص مغز و اعصاب، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۱۰- دکتر بهاره حاج سلیمی	فوق تخصص کلیه، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی زنجان
۱۱- دکتر منیرالسادات حاکمی	فوق تخصص کلیه، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران
۱۲- دکتر ایرج حیدری	فوق تخصص غدد درون ریز و متابولیسم، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی ایران
۱۳- دکتر مریم خمسه	فوق تخصص غدد داخلی و متابولیسم، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی ایران
۱۴- دکتر مرتضی خوانین زاده	متخصص جراح عمومی، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی ایران
۱۵- دکتر فرهاد خوشجو	فوق تخصص کلیه
١٦- دکتر شکوفه ساوج	فوق تخصص کلیه، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی ایران
۱۷- دکتر حمیدرضا سامی مقام	فوق تخصص کلیه، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان
۱۸- دکتر فرزانه سروقدی	فوق تخصص غدد داخلی و متابولیسم، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۱۹- دکتر رضا سعیدی	متخصص جراح عمومی، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران
۲۰- دکتر شیوا سموات	فوق تخصص کلیه، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۲۱- دکتر آزاده صابر	فوق تخصص کلیه، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی کرمان
۲۲- دکتر سعید صفری	متخصص جراح عمومی، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی ایران
۲۳- دکتر هادی طبیبی	دکترای تغذیه، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۲۴- دکتر سیما عابدی آذر	فوق تخصص کلیه، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی تبریز
۲۵- دکتر شهرزاد عصاره	فوق تخصص کلیه، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی ایران
٢٦- دکتر علیپور پارسا	متخصص قلب و عروق، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۲۷- دکتر خدیجه مخدومی	فوق تخصص کلیه، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه
۲۸- دکتر سیامك مرادیان	متخصص چشم-فوق شبکیه، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۲۹- دکتر مژگان مرتضوی	فوق تخصص کلیه، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
۳۰- دکتر طاهره ملکوتیان	فوق تخصص کلیه، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی ایران
۳۱- دکتر میترا مهراد	فوق تخصص کلیه، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی مازندران
۳۲- دکتر مریم میری	فوق تخصص کلیه، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی مشهد
۳۳- دکتر فرزانه نجفی	فوق تخصص کلیه، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی یزد
۳۴- دکتر سید وفا علی هانری افقهی	مشاور ارشد در نفرولوژی، دانشگاه گوتنبرگ، سوئد

فهرست مطالب

به نام خالق هستی بخش

کتـــاب حاضر با تـــلاش انجمن نفرولوژی ایران و همـــکاری اعضای هیئت علمی دانشگاه‌های سراسر کشور به نگارش درآمده است.

با توجه به شیوع بالای دیابت در دنیا و عوارض نامطلوب آن بر کلیه و اهمیت آن بعنوان یکی از عوامل مهم بیماری و مرگ و میر این بیماران، توجه به جنبه‌های مختلف دیابت و نفروپاتی دیابتی ضروری بنظر می‌رسد.

در این کتاب سعی شده است تا به اهداف مذکور چه از لحاظ ایده‌های جدید در زمینه پاتوژنز، راه کارهای تشخیصی و درمانهای جدید دست پیدا کنیم.

هـر عمـل دارد به علمـی احتیـاج
کوشش از دانش همی‌گیرد رواج

اپیدمیولوژی دیابت در ایران و جهان

دکتر علیرضا استقامتی، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران

دیابت یک مشکل جهانی است که منجر به ناتوانی و مرگ افراد می‌شود. مشکل عمده این است که صدمات ناشی از این بیماری در سنین مولد زندگی به فرد و خانواده وارد می‌شود و طول عمر افراد را کم می‌کند. این بیماری محدود به مرز و نژاد خاصی نیست و اپیدمی آن همچنان ادامه دارد. بار بیماری دیابت بودجه سلامت کشورها را می بلعد و تولید و رشد اقتصادی را کم می‌کند. دیابت یکی از بزرگترین اورژانس‌های سلامت قر ن ۲۱ است و جزء ۱۰ علت اصلی مرگ و میر در دنیاست و همراه بیماری قلبی عروقی، کانسر و بیماری ریوی عامل ۸۰٪ مرگ و میر در جهان است.[۱]

درسال ۲۰۱۵ از ٥٦,٥ میلیون مرگ در دنیا ۳۹,۵ میلیون نفر به دلیل بیماری‌های غیر واگیر فوت شده اند. یک چالش مهم این است ۸۰تا ۳۰ درصد بیماران دیابتی تشخیص داده نمی‌شود. در سال ۲۰۱۷ در دنیا تعداد ۴۲۵ میلیون نفر که معادل ۸,۸ ٪ بالغین بین سنین ۷۹-۲۰ هستند، مبتلا به دیابت می‌باشند و در کشورهای با درآمد بالا نزدیک به ۹۰ درصد بیماران دیابت نوع ۲ دارند. ۷۹ درصد کل دیابتی‌ها در کشورهای با درآمد کم یا متوسط زندگی می کنند. اگر روند کنونی ادامه یابد تا سال ۲۰۴۵ میلادی ٦۲۹ میلیون نفر دیابت خواهند داشت و بیشتر این افزایش از کشورهای با درآمد کم به کشورهای با درآمد متوسط منتقل خواهد شد.

هزینه دیابت در دنیا معادل ۷۲۷ میلیارد دلار آمریکاست که معادل ۱ دلار از هر ۸ دلاری است که برای سلامتی هزینه می‌شود.[۱] از جمعیت ۴۲۵ میلیون نفری ۲۷۹ میلیون نفر در مناطق شهر ۱۴٦ میلیون نفر در مناطق روستایی زندگی می‌کنند (۱۰,۲٪ در مقابل ٦,۹٪).

در ایران بر مبنای مطالعات کشوری انجام شده تحت عنوان بررسی عوامل خطر بیماری‌های غیر واگیر از سال ۲۰۰۵ میلادی شیوع دیابت مورد بررسی قرار گرفت.

در اولین مطالعه در سال ۲۰۰۵ که در ۷۰۹۸۱ نفر انجام شد، ۷٫۷٪ افراد ۲۵-۶۴ سال معادل ۲ میلیون نفر دیابت داشتند.[2] در بررسی مجدد در سال ۲۰۰۷ که در یک جمعیت ۵۲۸۷ نفری بین سنین ۱۵-۶۴ سال انجام شد، شروع دیابت در ایران ۸٫۷٪ بود.[3] بالاخره در مطالعه سال ۲۰۱۱ که تعداد مبتلایان به دیابت و روند شیوع دیابت مورد ارزیابی قرار گرفت، مشخص شد که ۱۱٫۳۷٪ افراد ۲۵-۷۰ ساله دیابتی و ۱۴٫۶٪ پیش دیابتی بودند. در این بررسی دیابت در ساکنین شهری و در افراد مسن تر و در خانم‌ها شایع تر بود.[4] در مطالعه فوق مشخص شد که میزان آگاهی از بیماری دیابت در بازه زمانی فوق بهبود یافت و موارد تشخیص داده نشده از ۴۵٪ به ۲۵ ٪ کاهش یافت.

بر مبنای آنالیز روند بیماری از سال ۲۰۰۵ تا ۲۰۱۱ مشخص شد که در طی این دوره جمعیت مبتلایان به دیابت در ایران ۳۵ درصد افزایش یافت و در حال حاضر برآورد می‌شود که بیش از ۴٫۵ میلیون نفر از جمعیت بالای ۲۰ سال کشور مبتلا به دیابت نوع دوم باشند.[4]

References:

1. International Diabetes federation Atlas. 2017; 1.
2. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in the adult population of Iran: National Survey of Risk Factors for Non-Communicable Diseases of Iran. Diabetes Care. 2008; 31(1):96-8.
3. Third national Surveillance of Risk Factors of Non-Communicable Diseases (SuRFNCD-2007) in Iran: methods and results on prevalence of diabetes, hypertension, obesity, central obesity, and dyslipidemia. BMC Public Health. 2009; 29; 9:16.
4. Trends in the prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in association with obesity in Iran: 2005-2011. Diabetes Res Clin Pract. 2014; 103(2):319-27.

پاتوفیزیولوژی نفروپاتی دیابتی

نقش بیومارکرها در تشخیص و تعیین پیشرفت نارسایی کلیه

دکتر شکوفه ساوج: عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی ایران

مقدمه

نفروپاتی دیابتی شایعترین علت نارسایی کلیه در دنیاست و با توجه به افزایش چاقی و بروز دیابت نوع ۲ شیوع آن روبه افزایش است. نفروپاتی دیابتی که یک بیماری پیشرونده کلیوی است، با تغییرات در گلومرول و توبول‌های کلیه مشخص می‌شود. در حال حاضر میکروآلبومینوری (دفع پروتئین بیش از ۳۰ میلیگرم) و ماکروآلبومینوری (دفع پروتئین بیش از ۳۰۰ میلی گرم) در ۲۴ ساعت به عنوان نشانگر برای شدت عارضه کلیوی محسوب می‌شوند. این مارکر در تمامی بیماران نفروپاتی دیابتی افزایش نمی‌یابد و از طرفی یک یافته اختصاصی تنها در دیابت نیست. درحال حاضر مطالعات متعددی برای یافتن یک بیومارکر مناسب که بتواند در ریسک بروز این عارضه را در مرحله اولیه تشخیص دهد و از طرفی میزان پیشرفت را تخمین بزند، وجود ندارد.

نقاط ضعف بیومارکرهای فعلی

بیومارکرهایی که در حال حاضر برای ارزیابی درگیری کلیه در بیشتر مراکز انجام می‌شود شامل اندازه‌گیری BUN, Creatinine, Cystatin C, GFR و نسبت البومین به کراتینین ادرار هستند.

- **Cystatin C:** اندازه گیری Cystatin C در همه آزمایشگاه‌ها میسر نیست و نیاز به کالیبراسیون مکرر دارد و با مصرف گلوکوکورتیکوئید و اختلال عملکرد تیروئید سطح آن تغییر می کند.
- **نسبت آلبومین به کراتینین در ادرار:** همان گونه که در بالا اشاره شد در بعضی از بیماران علیرغم افت GFR آلبومین ادرار افزایش نشان نمی‌دهد و از طرفی افزایش

آلبومین در ادرار نشانگر یک صدمه قابل برگشت می‌باشد و در بعضی از بیماران به ماکروآلبومینوری تبدیل نمی‌شود. لذا مارکر دقیقی برای بروز عارضه و یا پیشرفت بیماری نیست.[1]

ارزیابی GFR بر پایه کراتینین تحت تاثیر عوامل مداخله گر (سن، جنس، نژاد، میزان عضله بدن، داروها و حاملگی) در اندازه گیری کراتینین سرم قرار می گیرد و بر پایه فرمول‌های موجود از دقت کافی برخوردار نیست و لذا تشخیص مراحل اولیه افت عملکرد کلیه به دقت امکان پذیر نیست.

بیومارکرها

بیومارکرها از نظر ساختمانی بسیار گسترده هستند. نشانگر ممکن است از ویژگی ژنتیک فرد (ژنوم)، پروتئین‌ها (پروتئوم)، پپتیدها (پپتیدوم) ومتابولیت‌ها (متابولوم) باشند و یا بر اساس پاتوژنز بیماری تغییر میزان بیومارکر ناشی از صدمه گلومرولی، صدمه توبولی، مارکرهای التهابی و فیبروز باشد و بر اساس آناتومی نفرون از قسمت‌های مختلف نفرون منشا گرفته باشد. متابولیت‌های ادراری بر خلاف پروتئین‌ها کمتر مورد توجه قرار گرفته است. با روش‌های ultrahigh performance liquid chromatography و mass spectroscopy در این زمینه می‌توان کمک گرفت. در یک مطالعه[2] در ۲۵۶ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲، ۵ متابولیت‌های سرمی و ادرار مورد ارزیابی قرار گرفت. از میان این پنج متابولیت کاهش مجموعه C-glycosyltryptophan و pseudouridine،N-Acetylthreonine درسرم با پیشرفت نارسایی کلیه رابطه معنا داری نشان داد. پروتئوم‌ها از دسته مارکرهایی هستند که در دهه اخیر مطالعات متعددی بر روی آنها انجام شده است. در زیر به مطالعات و مقالات مروری جدید در این زمینه اشاره می‌شود.

در یک مطالعه مروری در کانادا Van [3] و همکاران با مرور ۳۱ مطالعه که بر روی بیومارکرهای ادراری انجام شده بود، بر اساس برنامه‌های آماری یک شبکه ارتباطی بین این مارکرها را در مراحل مختلف نارسایی کلیه بدست آوردند. بر اساس این شبکه توانستند مارکرهایی را مطرح کنند که بتواند در مراحل دیابت بدون عارضه، شروع نفروپاتی دیابتی و بروز کامل درگیری دیابت قدرت افتراق داشته باشند.

دیابت بدون عارضه

در مراحل ابتدایی بروز دیابت هیپرفیلتراسیون و هیپرتروفی گلومرول ایجاد می‌شود که به گسترش فضای مزانژیوم و ضخامت غشای پایه منتهی می‌شود. هنوز مارکر حساس و مطمئنی در این مرحله یافت نشده است ولی در این بیماران میزان Collagen و Uromodulin کاهش نشان می‌دهد. در بیماران دیابتی با قند خون بالا فاکتورهای انعقادی شامل پروترومبین و قطعات زنجیره آلفا fibrinogen می‌توانند از فاکتورهای اولیه ادراری در مراحل اولیه باشند. علیرغم درگیری گلومرول در دیابت، توبول و فضای بینابینی نیز در مراحل اولیه صدمه می‌بینند که منجر به پیشرفت عارضه کلیوی می‌شود. از این میان افزایش KIM1 و NGAL ادراری شواهدی به نفع پیشرفت عارضه کلیوی را مطرح می‌کند.

شروع عارضه نفروپاتی دیابتی

۳۰٪-۲۰٪ بیماران دیابتی به این مرحله وارد می‌شوند، که با دفع آلبومین به صورت پایدار در ادرار تشخیص داده می‌شود. این عارضه معمولا ۱۵- ۱۰ سال بعد از بروز دیابت نوع یک و گاهی همزمان با تشخیص دیابت نوع دو ظاهر می‌شود. در این دسته از بیماران تغییرات در میزان ادراری پروتئین‌های زیر دیده می‌شود که شامل α1 antitrypsin، ترانسفرین، سرولوپلاسمین، هاپتوگلوبین، آلبومین، Vitamin D binding protein, α1-acid glycoprotein 1, prostate stem cell antigen, mannan–binding lecithin serine protease2, megalin و tubulin است. در این مرحله حدود ۴۷ پروتئین شرح داده شده است که ۳۶٪ این پروتئین‌ها در دیابت بدون عارضه نیز دیده می‌شود.

بروز کامل نفروپاتی دیابتی

دفع آلبومین بیش از ۳۰۰ میلی گرم در ۲۴ ساعت و کاهش GFR شاخص مرحله پیشرفته نفروپاتی دیابتی می‌باشد. اختلال عملکرد غشای پایه و بازجذب با افزایش قابل توجه پروتئین‌های حامل مانند transthyretin، Hemopexin، α2 –HS- glycoprotein مشخص می‌شود. از پروتئین‌های دیگر در این مرحله کاهش سطح ubiquitin -60S ribosomal protein L40، و افزایش بتا دو میگروگلوبین ادرار است.

در این مقاله مروری از میان ۷۵ پروتئین مختلف ادراری تعداد کمی می‌توانند برای ارزیابی نفروپاتی دیابتی مورد استفاده قرار گیرند.

در یک کارآزمایی بالینی[4] که در زیر مجموعه مطالعه ACCORD و VA NEPHRON-D صورت گرفت از جمعیت ۱۹۰ بیمار دیابتی در مقایسه با همین تعداد گروه کنترل، بیماران دیابتی سطح بالاتری از TNFR-2، TNF receptor -1 و KIM-1 را در پلاسما نشان می‌دادند بطوریکه دو برابر شدن سطح مارکرهای ذکر شده با افزایش ریسک بروز نارسایی کلیه ارتباط معنی داری نشان می‌داد.

در مطالعه مشابهی در جمعیت ACCORD [5] از میان مارکرهای مختلف Interleukin 18, YKL-40،Monocyte chemotactic protein -1 و KIM-1 ادراری، نسبت Monocyte chemotactic protein -1/ creatinine با بروز نارسایی کلیه در ۵ سال (بیش از ۴۰٪ کاهش فیلتراسیون گلومرولی) ارتباط معنی داری نشان می‌داد.

Nowak [6] و همکاران برای ارزیابی مارکرهای تعیین کننده پیشرفت سریع نارسایی کلیه مطالعه‌ای را در جمعیت ۱۰۳۲ بیمار دیابتی در مدت ۱۲-۵ سال انجام دادند. مارکرهای ادراری شامل KIM-1، NGAL، البومین، ((MCP) Monocyte attractant protein -1 (EFG و Epidermal growth factor و مارکرهای KIM-1، Tumor Necrosis Factor Receptor 1(TNFR-1) و FGF23 در سرم به اضافه ویژگی‌های بالینی بیمار مورد ارزیابی قرار گرفت. در این مطالعه همه فاکتور در بررسی آماری یک متغیره معنی دار بود ولی در بررسی آماری چند متغیره نسبت Albumin/Creatinine، EGF/MCP-1 در ادرار به همراه TNFR-1 و KIM-1 سرم و فشار خون سیستولی فاکتورهای تعیین کننده در پیشرفت نارسایی کلیه مطرح شدند.

در هیچ یک از مطالعات موجود یک بیومارکر به تنهایی قادر به تشخیص بیماران در ریسک نفروپاتی دیابتی و یا پیشرفت بیماری نیست و به نظر می‌رسد مجموعه‌ای از چند مارکر می‌تواند نقش پیش گویی کننده مناسبی داشته باشد. برهمین اساس پروتئین‌های ادرار در سال ۲۰۰۳ در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه با اندازه گیری ۲۷۳ پروتئوم در ادرار مطرح شد.[7] دراین مطالعه که با روش high resolution proteome analyzer در ادرار انجام شد مشخص شد که پروتئین‌های ادرار در تعیین عامل زمینه‌ای و نوع درگیری

و سرعت پیشرفت عارضه بسیار کمک کننده هستند. این مطالعه با مطالعات دیگری در بیماران دیابتی تکرار شد که نقش CKD 273 را در تشخیص اولیه نفروپاتی دیابتی تایید کرد. در یک مطالعه [8] CKD 273 به عنوان یک فاکتور مستقل می‌تواند بروز آلبومین در ادرار را پیشگویی کند.[9] Siwy و همکاران در مطالعه PRIORITY نقش CKD 273 در تشخیص اولیه نفروپاتی در ۹ مرکز در ۱۹۲ بیمار تایید کردند. این تست در می‌تواند با AUC بین ۰٫۹-۱ بیمار مبتلا به نفروپاتی دیابتی را از غیر دیابتی تفکیک کند. از میان ۲۷۳ پروتئین دفع شده در ادرار ثابت ترین پروتئین‌ها آلبومین و Transthyretin با منشا خون و قطعات مختلف کلاژن با منشا کلیه هستند. دیگر پروتئین‌های مهم Uromodulin, alpha-2-HS-glycoprotein, sodium/potassium–transporting ATPase gamma و Polymeric–immunoglobin receptor بودند.

mRNA و نفروپاتی دیابتی

mRNA، که قسمتی از RNA می‌باشند که کد نمی‌شود. قابلیت در تنظیم عمل ژن‌ها را به عهده دارند. این ترکیبات در مایعات بدن به صورت پایدار داخل میکرووزیکول‌ها به نام اگزوم حفظ می‌شوند. در جریان دیابت و افزایش قند خون بعضی از mRNAها که از سلول مزانژیال منشا می‌گیرند، افزایش می‌یابند. miR-145 در دیابت تیپ ۱ می‌تواند به عنوان یک مارکر در بروز نفروپاتی دیابتی، miR-192 توسط TGFβ کاهش می‌یابد و زمینه فیبروز و پیشرفت نارسایی کلیه فراهم می‌شود. افزایش miR-29 باعث بهبود عملکرد کلیه می‌شود. خانواده miR-200 نیز ممکن است نقش جلوگیری از بروز فیبروز داشته باشد. mRNA نه در تشخیص بلکه در درمان نفروپاتی دیابتی ممکن است موثر باشند. برای استفاده از mRNA در تشخیص نفروپاتی دیابتی مطالعات بیشتری لازم است.[10]

ژنوم و نفروپاتی دیابتی

بررسی‌های متعددی در زمینه نقش ژن و بروز نفروپاتی دیابتی انجام شده است که بیشتر آنها از قدرت کافی برای تعیین ژنتیک خاص در جمعیت بیماران دیابتی برخوردار نبوده است.

نقش اپی ژنتیک در بیماران دیابتی بسیار حائز اهمیت است. از میان ژن‌های مختلفی که مورد ارزیابی قرار گرفته، احتمال وجود واریاسیون در ژن COL4A3 که در عملکرد غشای پایه نقش دارد که در پاتوژنز بیماری آلپورت و FSGS نیز نقش دارد، مطرح شده است.[11]

Podocyturia

سلول‌های پودوسیت ازدسته سلول‌های اپی تلیال وظیفه اصلی در سلامت عملکرد غشای پایه دارند. در جریان آزار گلومرول سلول‌های پودوسیت و مارکرهای وابسته به آن در ادرار افزایش پیدا می‌کنند. در بیماری دیابت با توجه به صدمه گلومرولی، دفع پودوسیت در ادرار و مارکرهای ناشی از آن می‌توانند نشان دهنده شدت درگیری کلیه در دیابت باشند. در یک مطالعه در ۸٦ بیمارمبتلا به دیابت، وجود پودوسیت در ادرار به همراه پروتئین‌های مشتق از آن شامل vascular endothelial growth factor ، alpha-1 microglobin، Advanced glycosylation end product و نفرین به طور مستقل با وجود میکروآلبومینوری ارتباط داشتند. به نظر می‌رسد که ارزیابی پودوسیت در ادرار و پروتئین‌های وابسته به آن با شدت درگیری نفروپاتی دیابتی در ارتباط باشند.[12]

References:

1. Campion G, Sanchez-Ferraz O, Batchu SN. Potential role of serum and urinary biomarkers in diagnosis and prognosis of diabetic nephropathy. Canadian Journal of Health and kidney disease. 2017; 4:1-18.
2. Solini A, Manca ML, Penno G, et al. Prediction of declining renal function and albuminuria in patients with type 2 diabetes by metabolomics. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 14:1-10.
3. Van J., Scholey JW., Konvalinka Ana. Insights into diabetic kidney disease using proteomics and bioinformatics. Clin J Am Soc Neph. 2017; 28:1050-1061.
4. Coca SG, Nadkarni GN, Huang Y, et al. Plasma biomarkers and kidney function decline in early and establishd diabetic kidney disease. Clin J Am Soc Neph. 2017; 28:2793-2793.

5. Nadkarni GN, Rao V, Ismail Beigi F. Association of urinary biomarkers of inflammation injury, and fibrosis with renal function decline: The ACCORD trial. Clin J Am Soc Neph. 2012; 6(11):1343- 1352.

6. Nowak N, Skupien J, Smiles AM, et al. Markers of early progressive renal decline in type 2 diabetes suggest different implications for etiological studies and prognostic tests development. Kidney international. 2017:1-9.

7. Argiles A, Siwy J, Duranton F, et al. CKD273, a new proteomics classifier assessing CKD and it prognosis. PloS ONE. 2013; 8:e62837.

8. Lindhart M, Persson F, Zurbig P. Urinary proteomics predict onset of microalbuminuria in normoalbuminuric type 2 diabetic patients , a sub-study of DIRECT- Protect 2 study. Nephrol Dial Transplant. 2016; 1:1-8.

9. Siwy J., Schanstra JP, Jankowski J, et al. Multicentre prospective validation of a urinary peptidome- based classifier for the diagnosis of type 2 diabetic nephropathy. Neprol Dial Transplant. 2014; 29:1563-1570.

10. Simpson K, Wonnacott A, Fraser DJ, et al. MicroRNAs in Diabetic Nephropathy: From Biomarkers to Therapy. Curr Diab Rep. 2016; 16: 35.

11. Wang y, Zhang Y, Zhao Y, et al. COL4A3 gene variants and diabetic kidney disease in MODY. Clin J Am Soc Nephrol. 2018; 13:1162-1171.

12. Petrica L, Vlad M, Vlad A, et al. Podocyturia parallels proximal tubule dysfunction in type 2 diabetes mellitus patients independently of albuminuria and renal function decline: A cross-sectional study. Journal of Diabetes and Its Complications. 2017; Article in press.

نقش اختلالات ژنتیکی در نفروپاتی دیابتی

دکتر طاهره ملکوتیان: عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی ایران

بر طبق آمار گزارش شده از فدراسیون جهانی دیابت در سال ۲۰۱۳، قریب به ۳۸۲ میلیون فرد دیابتی در جهان وجود دارد که پیش بینی می‌شود این رقم تا سال ۲۰۳۵، به ۵۹۲ میلیون نفر افزایش یابد. [۱]

نفروپاتی دیابتی یکی از عوارض عمده دیابت نوع ۱ و ۲ می‌باشد که بخش قابل توجهی از جمعیت بیماران نارسایی پیشرفته کلیه (ESRD) را نیزتشکیل می‌دهد. [۲]

اگرچه یکی از شایع ترین علل نارسایی مزمن کلیه‌ها، دیابت می‌باشد؛ اما فقط حدود ۲۰ الی ۴۰ در صد بیماران دیابتی به نفروپاتی دیابتی مبتلا می‌شوند. نکته مهم تر اینکه از میان بیماران مبتلا به نفرو پاتی دیابتی با شرایط بالینی مشابه، شدت و درجه نفروپاتی متغیر است. تعدادی از بیماران، شتابان به سمت نارسایی مزمن کلیوی (CRF) پیشرفته میل می کنند و عده‌ای سال‌ها در مرحله خفیف بیماری CRF با یا بدون آلبومین اوری باقی خواهد ماند.[۳]

نفروپاتی دیابتی در واقع تغییرات ساختاری دیده شده در بیوپسی کلیه بیمار دیابتیک تیپ ۱ یا ۲ است که به علت دیابت ایجاد شده و به همراه تغییرات فانکشنال است. علائم بالینی آن به صورت پرفشاری خون، دفع پروتئین و کاهش پیشرونده عملکرد کلیوی می‌باشد.

پیش گویی ابتلا به دیابتیک نفرو پاتی آسان نیست. اگرچه طول مدت ابتلا به دیابت، درجه کنترل قند خون و کنترل فشار خون می‌تواند در این پیش گویی نقش داشته باشد، اما به نظر می آید که عوامل دیگری نیز تعیین کننده می‌باشند. اینکه بیمارانی را مشاهده می کنیم که علی رغم قند خون کنترل نشده و فشار خون بالا هیچگاه به دیابتیک نفرو پاتی مبتلا نشدند، خود گواه این ادعاست.[۴]

Familial Aggregation در دیابت تیپ ۱ و ۲ ثابت شده است. بروز نفروپاتی دیابتی بین اقوام و نژادهای مختلف متغیر است به طوری که امریکاییهای بومی خیلی بیشتر از انهایی که ریشه اروپایی دارند، مبتلا به این نفروپاتی می‌شوند. لذا به نظر می آید که عامل ژنتیک یکی از عوامل بروز دیابتیک نفرو پاتی باشد.

مطالعات فامیلی، بروز بیشتر نفروپاتی دیابتی در خویشاوند دیابتی که نزدیکان درجه اولش دیابت یک یا دو و نفروپاتی دیابتی دارند، را تایید کرده است.[۷،۶،۵]

در واقع ریسک ابتلا به دیابت تیپ دو در فرزند یک والد دیابتی، ۳۰-۴۰ در صد و در فرزند والدین دیابتی، تا ۷۰ درصد افزایش می‌یابد.

شواهد زیادی وجود دارد که نقش ژنتیک را در پیشرفت نفروپاتی دیابتی مستقل از عوامل خطر درجه قند خون، فشار خون، نشان می‌دهد. با توجه به ارتباط و دخالت ژن‌های متعدد در بروز نفروپاتی دیابتی، بیماری پلی ژنیک است.

قریب به ۳۰ ٪ آلبومین اوری در بیماران دیابتی، اساس فامیلی دارد. مطالعات متعددی برای یافتن جایگاههای ژنی دخیل درایجاد نفروپاتی دیابتی صورت گرفته که در قالب مطالعات Linkage Analysis Genetic و Genetic Association Analysis بودند.

در genetic linkage analysis جایگاه ژنتیکی در مقیاس گسترده بر روی فامیل و خویشاوندان شخص بیمار و برادران و خواهران وی صورت می‌گیرد و محل کروموزومی ژن‌های مرتبط با بیماری مشخص می‌شود. Linkage قوی بین نفروپاتی دیابتی و کروموزوم‌های ۳، ۷ و ۹ و ۱۸ و ۲۰ شناخته شده است. مارکر مناسب برای این نوع مطالعات، مارکرهای microsattelite می‌باشد زیرا این مارکرها به میزان زیاد به نواحی highly polymorphic باند می‌شوند.

در genetic association analysis، واریانت‌های ژنتیکی مستعد کننده به نفروپاتی دیابتی از طریق نقشه ژنتیکی در بیمار تعیین می‌شود. این نوع مطالعات در مقایسه با genetic linkage analysis، شفافیت بیشتری دارد و حساس تر است و ممکن است ژن‌های مینور را که حتی در استعداد به بیماری نقش کمتر از ۵ ٪ دارند را هم تعیین کند. در این نوع مطالعات، فرکانس الل‌های مطالعه شده در بیماران غیر خویشاوند با گروه کنترل مقایسه می‌شود و چناچه فرکانسی الل‌هایی به صورت معنی دار بیشتر از گروه کنترل گزارش شود؛

آن الل‌ها می‌توانند مرتبط با بیماری تلقی شوند. پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی (single nucleotide polymorphism (SNP، مهم ترین مارکر برای این نوع مطالعه است زیرا SNPها با دانسیته بالایی کل ژنوم انسانی را در بر می‌گیرند.[۸]

توضیح اینکه هر واریاسیونی در زنجیره DNA، موتاسیون تلقی می‌گردد. اگر این موتاسیون غیر طبیعی بوده و با جمعیت نرمال مطابقت نداشته باشد، بیماری زا است و معمولا موتاسیون‌های بیماری زا، نادر هستند. اما وقتی ترم SNP را بکار می بریم، منظور تغییر(واریاسیون) دریک سکانس از DNA است که در جمعیت نرمال شایع بوده و لزوما بیماری زا نیست. مرز بین موتاسیون مولد بیماری و پلی مورفیسم شایع با واریاسیون نرمال ۱٪ است. به طوری که به واریاسیون‌های با شیوع بالای ۱٪ در جمعیت، پلی مورفیسم و به واریاسیون‌های کمتر از ۱٪ در جمعیت، موتاسیون اطلاق می‌گردد.

با توجه به پیشرفت‌های حاصل شده در علم ژنتیک، در حال حاضر نقشه ژنوم انسانی در دنیا انتشار یافته است. لذا قادر هستیم که ارتباط بین ژن‌های مرتبط با بیماری را از طریق پیشرفته تری نسبت به روش‌های مذکور، جستجو کنیم که در زیر به آن می پردازیم.

Genome-wide Association Studies (GWAS)

از اولین مطالعه genome-wide association study (GWAS) بر روی بیماران دیابت نوع ۲ در سال ۲۰۰۷، تا کنون ۷۵ جایگاه ژنی مستقل مرتبط با دیابت نوع دو مشخص شده است. این امار به همت انجام ۱۰۰۰ پروژه ژنومی و به صورت همکاری و collaboration محققین در مراکز مختلف صورت گرفت.

در اولین مطالعه که در اوایل سال ۲۰۰۷ در بیماران اروپایی منتشر گردید دو جایگاه ژنتیکی مرتبط با دیابت نوع دو به نام‌های HHEX/IDE and SLC30A8 یافت شد ند. بعدها جایگاه‌های ژنی TCF7L2, PPARG, KCNJ11 and FTO و CDKN2A/2B و CDKAL1 نیز اضافه شدند. این مطالعات نشان داد که اکثر این واریانت‌های ژنتیکی شایع، به صورت تک تک اندازه اثر متوسطی دارند (odds ratio between 1-10 and 1-4) و به نظر می آید واریانت‌های مختلف با اندازه اثر متوسط همه دست به دست هم در بروز و ظهور دیابت نوع دو نقش ایفا می‌کنند.

اولین مطالعه از نوع GWAS در قاره آسیا، در سال ۲۰۰۸ گزارش شد. آنها یک واریانت KCNQ1 را در دیابتی‌های ژاپنی، کره‌ای و چینی گزارش کردند.

نکته مهم و اصلی در این پروژه‌ها این است که واریانت‌های شایع با اندازه تاثیر نسبتا کم (odds ratio between 1-10 and 1-40)، فقط ۱۰-۱۵ درصد، توارث پذیری را در این نوع دیابت بیان می‌کنند. به علاوه اکثر واریانت‌ها در نواحی اینتژنیک یا اینترونیک واقع شده اند که توضیح دادن توالی عملکردی شان (functional consequences) در این نواحی کار بسیار مشکلی است (توضیح اینکه، اینترون بخشی از ژن است که در کد کردن پروتئین‌ها نقش ندارد. بخشی از ژن که دربیان پروتئین‌ها نقش دارد، اکسون نامیده می‌شود).

در واقع مطالعات فوق نشان داده است که اگرچه چندین ژن در پیدایش نفروپاتی دیابتی دخیل هستند، اما یک مسیر قطعی معینی وجود ندارد و چون الگوی توارثی مندلی برای این بیماری تعریف شده نیست، به نظر می آید که تعامل بین چندین ژن احتمالا در بروز آن نقش داشته باشد.

از میان ژن‌های بررسی شده، به نظر می آید که نقش پلی مورفیسم ژن‌های (ACE (Angiotensin Converting Enzyme)) و (β Transforming Growth Factor (TGFB1 در بروزنفروپاتی دیابتی شناخته شده تر باشد. بدین جهت در زیر به بررسی نقش این دو ژن در نفروپاتی دیابتی می پردازیم.

Transforming Growth Factor β (TGFB1)

این فاکتور، یک سیتوکاین چند کاره است که پروسه‌های بیولوژیک مختلفی را در زمینه تقسیم سلولی و کانسرها، آپوپتوزیس، بهبود زخم، ایمنی و... کنترل می‌کند. این مدیاتور ایمنی ضد التهابی، توانایی مهار فعالیت ماکروفاژها را نیز دارد و سطح آن در دیابت تیپ ۲ افزایش می‌یابد. ژن پیش ساز TGFB1 شامل ۷ اکسون و ٦ اینترون خیلی بزرگ می‌باشد که در ناحیه 19q13. 1-q13. ۳ قرار دارد. تا کنون بیش از ۱۰ پلی مورفیسم برای این ژن شناخته شده است.

ارتباط بین بروز نفروپاتی دیابتی و پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی (Single Nucleotide Polymorphism (SNP در T29C این سیتو کاین بررسی شده و در بین ژنوتیپ‌های TT, TC,CC، بیماران با ژنوتیپ TT، سرعت پیشرفت نفروپاتی دیابتی بالاتری داشتند.

هم چنین، پلی مورفیسم T869C نیز ارتباط قوی با بروز و پیشرفت نفروپاتی دیابتی دارد. البته اندازه کوچک نمونه‌ها در مطالعات فوق، یک عامل منفی و محدود کننده محسوب می‌گردد. از طرفی اگرچه ارتباط بین پلی مورفیسم‌های فوق و نفروپاتی دیابتی تعیین شده است، اما تاثیرات فنوتیپی این پلی مورفیسم‌ها در سطح یا عملکرد TGFB1 هنوز نامشخص است.[۹]

اخیرا مشاهده شده که بیان کلیوی پروتئین TGFB1 و mRNA این فاکتور در بیماران دیابتی زیاد شده است. پلی مورفیسم T869C در ژن TGFB1 انسان، باعث بروز واریانت L10P در پروتئین کد کننده شده که با افزایش ریسک ابتلا به نفروپاتی دیابتی ارتباط دارد. اینکه چگونه تغییرات فانکشنال در پروتئین TGFB1، بروز نفروپاتی دیابتی را زیاد می‌کند، مشخص نیست.

در محیط گلیسمیک، روند استرس اکسیداتیو تشدید می‌شود که باعث بیان بیشتر ژن کد کننده فاکتور TGFB1 می‌گردد. TGFB1 باعث افزایش ماتریکس مزانشیوم و هیپرتروفی سلول‌های آن می‌شود. این وضعیت منجر به کاهش سطح موثر گلومرولی و کاهش GFR در دراز مدت می‌گردد. ضمنا TGFB1 با افزایش نفوذ پذیری گلومرول‌ها به آلبومین و کاهش باز جذب توبولار آلبومین، پروتئینوری را شدت می بخشد. این اعمال با کاهش میزان اکسپرشن mRNA نفرین و مگالین که به ترتیب در کنترل دفع پروتئین از گلومرول و توبول نقش دارند، تحقق می‌یابد. به علاوه TGFB1، باز جذب آب و سدیم را از توبول‌ها کم می‌کند. TGFB1 روند /EndMT (Endothelial-Mesenchymal Transition (Transdifferentiation را شدت می بخشد و سلول‌های اندوتلیال به میوفیبروبلاست تبدیل شده و روند فیبروزیس تسریع می‌شود.[۱۰،۱۱]

پلی مورفیسم ژن‌های مختلف RAAS

نقش پلی مورفیسم ژن‌های مختلف RAAS به ویژه ACE (Angiotensin Converting Enzyme) و AGT (Angiotensinogen) در ایجاد و پیشرفت نفروپاتی دیابتی مشخص شده است. ژن ACE بر روی کروموزوم ۱۷ قرار دارد و تاکنون ۱۶۰ پلی مورفیسم از این ژن شناخته شده است که بیشتر از همه بر روی پلی مورفیسم Insertion/Delesion (I/D) مطالعه شده است. این پلی مورفیسم با سطح خونی و فعالیت آنزیم ACE ارتباط دارد. ژنوتیپ DD با فعالیت بالای ACE و ژنوتیپ II با فعالیت پایین آن ارتباط دارند.[۱۲-۱۴]

ژن AGT بر روی کروموزوم ۱ قرار داشته و بیشتر از ۲۳ واریانت دارد. شایع ترین پلی مورفیسم آن M235T می‌باشد که الل T آن با سطح بالای AGT در پلاسما ارتباط دارد.[۱۵]

قابل به ذکر است که تعدادی از ژن‌ها در گلومرول بیماران دیابتی مبتلا به نفروپاتی دیابتی Down-regulated می‌شوند مانند: morphogenetic protein 2, fibroblast growth factor 1, vascular endothelial growth factor, nephrin and insulin-like growth factor binding protein 2 و چون این عوامل سبب ترمیم بافت آسیب دیده می‌شوند، مطالعاتی در حال انجام است تا ارتباط بین ژن‌های کد کننده این عوامل و بروز نفروپاتی دیابتی را بررسی کند و اینکه شاید کاهش در توانایی ترمیم بافت به علت Down رگولاسیون این ژن‌ها موجب پیشرفت نفروپاتی دیابتی شود.[۱۶]

پیوند میان ژنتیک و پاتوفیزیولوژی نفروپاتی دیابتی ناقص است و نیاز به عامل سوم اپی ژنتیک دارد.

همان گونه که می دانیم، تولید advanced glycation end products تغییرات هومورال و همودینامیک و فعالیت فاکتورهای رشد منجر به آزادی مدیاتورهای التهابی و گونه‌های آزاد اکسیژن می‌شود. مجموع تغییرات فوق سبب هیپرفیلتراسیون گلومرولی می گردند که به تدریج با هیپرتروفی کلیه باعث تغیراتی در ترکیب بافت گلومرول می‌شود و در نهایت علایم بالینی دفع آلبومین و پرفشاری خون ظهور می کند.

تغییرات پاتولوژیک شامل رسوب در ماتریکس خارج سلولی و افزایش ضخامت غشای پایه گلومرولار، تکثیر سلولی و تشکیل ندول و در نهایت آتروفی توبولار و فیبروز بافت بینابینی

می‌باشد که برای اولین بار در سال ۱۹۳۶ توسط Kimmelstiel and Wilson توصیف شد.

سیرطبیعی در نفروپاتی دیابتی تیپ دو دیابت مانند تیپ یک است با این تفاوت که زمان تشخیص دیابت در دیابت نوع دو می‌تواند متغیر باشد. بنابراین می‌توان دفع پروتئین و نفرو پاتی دیابتی بر اساس بیوپسی کلیه را در بیمار مشاهده کرد. در حالیکه دیابت نوع دو تازه کشف شده باشد. سیر کلاسیک نفروپاتی دیابتی از میکروآلبومینوری شروع شده و به ماکروآلبومینوری، پروتئینوری شدید، کاهش GFR، نارسایی مزمن کلیه و در نهایت ESRD منجر می‌گردد. مطالعات اخیر حاکی از آن است که ۲۵٪ بیماران مبتلا به دیابت تیپ ۲ و کاهش عملکرد کلیه، اگرچه در بیوپسی شان نفروپاتی دیابتی دارند اما در آزمایشات پروتئینوری شان یا خفیف بوده و یا نداشتند و در واقع از این سیر کلاسیک تبعیت نمی‌کنند.[۱۷]

دیابت تیپ دو، یک اختلال متابولیک کمپلکس است که استعداد ژنتیکی بالا و قوی برای ابتلا به آن پیش بینی شده است. به طوری که در دهه گذشته بالغ بر ۷۵ جایگاه ژنتیکی برای ابتلا به آن کشف شده است که به درک بهتر درساختار ژنتیکی این وضعیت کمک می‌کند. اما اینکه این ژن‌ها رابطه علت معلولی دقیق در رابطه با بروز این نوع دیابت دارند، هنوز مشخص نیست. هم چنین اینکه چگونه این ژن‌ها در پاتوژنز دیابت نقش ایفا می‌کنند و مکانیسم جزء به جزء شان نیز نامشخص است. به تدریج نقش فاکتورهای محیطی در ایجاد تغییرات ژنتیکی در دیابت مشخص شد و تا حدی توانست این خلا ژنتیکی را پر کند که به صورت مفصل در زیر بحث خواهد شد. در واقع، فاکتورهای محیطی از طریق مکانیسم‌های اپی ژنتیکی می‌توانند در بروز دیابت نوع ۲ نقش داشته باشند و از راه‌های زیر شامل: Regulation، histone modification، DNA methylation و microRNA می‌توانند بر روی بیان ژن‌های مرتبط با دیابت نوع ۲ تاثیر بگذارند.

تحقیقات اپی ژنتیکی در دیابت

ترم اپی ژنتیک به تغییراتی در روند رشد و تکامل اطلاق می‌شود که نتوان با علم متداول و مرسوم ژنتیک آنها را توضیح داد.

مطالعات اپی ژنتیکی به مطالعه بر روی تغییرات عملکرد ژن‌ها به گونه‌ای که ارتباط به

زنجیره و توالی DNA نداشته باشند، اطلاق می‌گردد. این تغییرات می‌توانند در مرحله میوز و یا میتوز صورت بگیرند و به ارث نیز می رسند.

این تغییرات از فاکتورهای محیطی تاثیر می پذیرند و توان این را دارند که بیان ژن را دست کاری کنند به نحوی که به توالی DNA کاری نداشته باشند. مهم ترین عوامل محیطی شامل جنس، سن، چاقی، رژیم غذایی، سیگار، عوامل داخل رحم مادر در زمان رشد جنینی، می‌باشند که جملگی در بروز دیابت نیز نقش دارند.

ویژگی شاخص فرایندهای اپی ژنتیک؛ قابلیت برگشت پذیری و تغییر پذیری آن است که آن را به عنوان یک تارگت درمانی در آینده می‌توان تلقی نمود. تنظیم اپی ژنتیکی توسط سه فرایند کنترل می‌شود :

الف- DNA methylation

ب- histone modification

ج- microRNA

مطالعات بالینی و آزمایشگاهی متعددی نشان می‌دهد که ریسک و شدت نفرو پاتی دیابتی حتی با گذشت زمان طولانی از کنترل دقیق و شدید قند خون، هنوز هم وجود دارد. به این مسئله حافظه قندی یا glycemic memory می گویند که بیانگر یک حافظه بلند مدت قندی است که مربوط به قند خون بالا در گذشته می‌شود حتی اگرچه هم اکنون قند خون کاملا کنترل است.[۱۸،۱۹]

متاسفانه دانش کنونی ما شامل مکانیسم‌های بیوشیمیایی، ژنتیک، و تحقیقات پروتئومیک نمی‌تواند فیزیوپاتولوژی نفروپاتی دیابتی را کاملا توضیح دهد. به این دلیل بررسی مکانیسم‌های اپی ژنتیکی شروع شد. این مکانیسم‌ها در کروماتین سلول عمل کرده و می‌توانند بیان ژن، ماهیت سلول، واریاسیون‌های فنوتیپیک، و حالت‌های بیماری را تنظیم و کنترل کنند، بدون اینکه به زنجیره DNA کاری داشته باشند. سیگنال‌های اپی ژنتیکی باعث remodeling کروماتین شده، ساختار آن و نحوه دسترسی به فاکتورهای ترنسکریپشن (TF) را تنظیم می کنند. رژیم‌های غذایی نا مناسب و قرارگرفتن در معرض آلاینده‌ها می‌تواند مکانیسم‌های اپی ژنتیکی را تنظیم کند که سبب ظهور فنوتیپ‌های

متابولیک غیر طبیعی گردد (توضیح اینکه TF، یک پروتئین است و سرعت ترنسکریپشن اطلاعات ژنتیکی از DNA به messenger RNA را کنترل می کند. بدین ترتیب باعث می‌شود که ژن در سلول درست و با اندازه درست و در زمان درست اکسپرس شود. این عامل به یک سکانس اختصاصی خودش در DNA باند شده و فعالیت خود را انجام می‌دهد).

تغییرات اپی ژنتیک در کروماتین هسته رخ می‌دهد. کروماتین از DNA کروموزومال که سفت ومحکم در قالب واحدهای تکرارشونده به نام نوکلئوزوم، به هم چسبیده اند؛ تشکیل شده است. هر نوکلئوزوم از ۱۴۶ جفت باز DNA (DNA 146bp) که در یک کمپلکس پروتئینی اکتامر محصور شده اند، تشکیل شده است. این اکتامر حاصل پروتئین‌های هیستونی H2A, H2B, H, H4 به همراه H1 می‌باشد. تنظیم اپی ژنتیکی توسط سه فرایند کنترل می‌شود:

الف) **DNA Methylation**

شایع ترین دست کاری اپی ژنتیکی می‌باشد که تاکنون مطالعه شده است و معمولا بر روی سیتوزین دی نوکلئوتید صورت می گیرد که به کمک آنزیم متیل ترانسفراز، گروه متیل را به سیتوزین انتقال می‌دهد. CPG

این واکنش برگشت پذیر است.

ب) **(Post Translational Modification-PTM) Histone Modification**

دست کاری بعد از ترجمه است که بر روی هیستون‌های نوکلئوزوم صورت می گیرد و شامل استیلاسیون لیزین، متیلاسیون لیزین، فسفریلاسیون سرین/ترئونین و... می‌باشد.

ج) **microRNA**

تا مدت‌ها تصور بر این بود که RNA صرفا یک مولکول واسطه برای سنتز پروتئین است و نقش یک الگو را دارد اما با پیشرفت علم ژنتیک مشخص شد که این مولکول‌ها نقش‌های مهمی دارند. حقیقت این است که حدود ۲٪ ژنوم انسانی به ترانسکریپت‌های RNA تبدیل می‌شوند که پروتئین‌ها را کد می کند و ما بقی کد کننده نیستند که (non coding RNA ncRNA) نا می‌ده می‌شوند. به عبارتی اکثر RNAها noncoding می‌باشند.

microRNA یا miRNAsها، ncRNAهای کوچک هستند که تارگت‌های mRNA را خاموش می‌کنند. معمولا حاوی ۲۰ تا ۲۵ نوکلئوتید بوده و به تارگت mRNA باند شده و translational repression و یا degradation mRNA را سبب می‌شوند. تا کنون بیش از 2500 miRNAs در انسان یافت شده که درحداقل ۶۰٪ ژن‌های کد کننده پروتئین تنظیم می‌شوند. miRNA های متعددی دربافت کلیه انسان وجو دارند که می‌توانند در پاتوژنز نفروپاتی دیابتی نقش داشته باشند (miR192, miR-200b/c, miR21, and miR-1207-5p).

در محیط دیابتیک که فاکتورهای هیپرگلیسمی، AGEs (advanced glycation end products)، لیپیدهای اکسیده شده و فاکتورهای رشد وجود دارند، سبب القاء سیگنال‌هایی می گردند که موجب دست کاری‌های اپی ژنتیکی شامل متیلاسیون DNA و دست کاری بعد از ترجمه هیستون می‌شود که باعث ریمدلینگ کروماتین شده و بیان ژن‌های پاتولوژیک را بیشتر می‌کند. این ژن‌های پاتولوژیک شامل ژن‌های التهابی و فیبروتیک می‌باشد. به علاوه، فاکتورهای ترانسکریپشن کلیدی (Key transcription factors) در مونوسیت‌ها، ماکروفاژها، و سلول‌های عروقی و کلیوی در دسترس قرار می گیرند.

ماندگاری این تغییرات اپی ژنتیک حتی پس از طبیعی شدن قند خون، می تونـد نقش مهمی در حافظه متابولیک و بیان ژن‌های دخیل در عوارض دیابت از جمله نفروپاتی دیابتی داشته باشد.

پیشرفت‌های اخیر در تکنولوژی به ویژه ابزارهای بیوانفورماتیک و next-generation sequencing به تحقیقات اپی ژنتیک شتاب بخشیده است و قطعا به درک بهتری از مکانیسم‌های اپی ژنتیکی و نقش آنها در نفروپاتی دیابتی خواهد انجامید. در آینده نزدیک همان طوری که پایه‌های درمان از طریق تغییر در اپی ژنتیک در علم سرطان شناسی پی ریزی شده است، به نظر می آید که از این دانش برای کند یا متوقف کردن روند نفروپاتی دیابتی بهره گیری خواهد شد.[۲، ۲۰-۲۲]

اگرچه اپی ژنتیک، درک پاتوژنز دیابت تیپ ۲ را پیچیده تر می کند، اما نشان می‌دهد که چگونه عوامل محیطی در سطح ژنومیک روی دیابت تیپ ۲ تاثیر می گذارند. به علاوه شاید بتواند قسمت دیگر قضیه که چرا افراد از نظر ابتلا به دیابت تیپ ۲، متفاوت هستند را نیز توضیح بدهد تحقیقات در زمینه ژنتیک نسبتا جدید است و محدودیت‌ها جدی برای انجام آن شامل نیاز به جمع آوری تعداد زیاد بافت هدف هوموژن و مشکلات تکنیکی در

آنالیز داده‌ها در مقیاس genome-wide می‌باشد. در واقع نفروپاتی دیابتی، یک مثال کلاسیک از یک بیماری کمپلکس انسانی است که در آن هر سه عامل ژنتیک، محیط، و تعامل بین آنها نقش ایفاء می کنند.

References:

1. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. Diabetes Res Clin Pract. 2014; 103:137–149.
2. Reddy MA, JungTakPark JT, Natarajan.R. Epigenetic modifications and diabetic nephropathy. Kidney Res Clin Prac. 2012; 31:139–150.
3. Zi-Hui T, Fengfang Z, and Xiu-Zhen Z. Human genetics of diabetic nephropathy. Ren Fail. 2015; 37(3):363–371.
4. Samuel T. Keating & Janna A. van Diepen & Niels P. Riksen & Assam El-Osta. Epigenetics in diabetic nephropathy, immunity and metabolism. Diabetologia. 2018: 61:6–20.
5. YONGMEI LIU and BARRY I. FREEDMAN. Genetics of progressive renal failure in diabetic kidney disease. Kidney International. 2005; 68(Supplement99):S94–S97.
6. HSIEN-HSIEN LEI, THOMAS V. PERNEGER, MICHAEL J. KLAG, PAUL K. Familial Aggregation of Renal Disease in a Population-Based Case-Control Study. J Am Soc Nephrol. 1998; 9:1270-1276.
7. Stephen Fava and Andrew T. Hattersley. The role of genetic susceptibility in diabetic nephropathy: evidenc from family studies. Nephrol Dial Transplant. 2002; 17:1543–1546.
8. Barry I. Freedman, Meredith Bostrom, Pirouz Daeihagh, and Donald W. Bowden. Genetic Factors in Diabetic Nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol. 2007; 2:1306–1316.
9. Karina Braga Gomes,1,2,3 Kathryna Fontana Rodrigues,1,2 and Ana Paula Fernandes1,2. The Role of Transforming Growth Factor-Beta in Diabetic Nephropathy. Hindawi Publishing CorporationInternational Journal of Medical Genetics. 2014; Article ID 180270, 6 pages.
10. Albert S. Chang, Catherine K. Hathaway, Oliver Smithies, and Masao Kakoki. Transforming growth factor-1 and diabetic nephropathy. Am J Physiol Renal Physiol. 2016; 310:F689–F696.

11. Kausik Umanath and Julia B. Lewis. Update on Diabetic Nephropathy: Core Curriculum. Am J Kidney Dis. 2018; 71(6):884-895.

12. Neerja Aggarwal, Pawan Kumar Kare, Parul Varshney, et al. Role of angiotensin converting enzyme and angiotensinogen gene polymorphisms in angiotensin converting enzyme inhibitor-mediated antiproteinuric action in type 2 diabetic nephropathy patients. World J Diabetes. 2017; 8(3):112-119.

13. Hadjadj S, Tarnow L, Forsblom C, et al . Association between angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms and diabetic nephropathy: case-control, haplotype, and family-based study in three European populations. J Am Soc Nephrol. 2007; 18:1284-1291.

14. Rahimi Z. ACE insertion/deletion (I/D) polymorphism and diabetic nephropathy. J Nephropathol. 2012; 1:143-151.

15. Gaillard I, Clauser E, Corvol P. Structure of human angiotensinogen gene. DNA. 1989; 8:87-99.

16. Zhikui Wang, Zhaoxia Wang, Zhongqi Zhou and Yueqin Ren. Crucial genes associated with diabetic nephropathy explored by microarray analysis. BMC Nephrology. 2016; 17:128-132.

17. Eoin Brennan, Caitríona McEvoy, Denise Sadlier, Catherine Godson and Finian MartinThe. Genetics of Diabetic Nephropathy. Genes. 2013; 4:596-619.

18. Villeneuve LM, Natarajan R. The role of epigenetics in the pathology ofdiabetic complications. Am J Physiol Renal Physiol. 2010; 299:F14–F25.

19. Pirola L, Balcerczyk A, Okabe J, El-Osta A. Epigenetic phenomena linked to diabetic complications. Nat RevEndocrinol. 2010; 6:665–675.

20. Marpadga A. Reddy, Jung Tak Park ,Rama Natarajan. Epigenetic modification s and diabetic nephropathy. Kidney Res ClinPract. 2012; 31:139–150.

21. Samuel T. Keating & Janna A. van Diepen & Niels P. Riksen & Assam El-Osta. Epigenetics in diabetic nephropathy, immunity and metabolism. Diabetologia. 2018; 61:6–20.

22. Zeyuan Lu,1 Na Liu,2 and Feng Wang. Epigenetic Regulations in Diabetic Nephropathy. Journal of Diabetes Research. 2017; Article ID 7805058, 6 pages.

نقش گلومرول در نفروپاتی دیابتی

دکتر فرخ لقا احمدی: عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران

نفروپاتی دیابت علت عمده ESRD (End Stage Renal Disease) در دنیا است که به دنبال دیابت ایجاد می‌شود. شیوع نفروپاتی دیابت نیز سریعاً در حال افزایش است.[1] نفروپاتی دیابتی یک تشخیص اختصاصی تغییرات پاتولوژی ساختمانی و فونکسیون در کلیه بیماران دیابتی هم تیپ ۱ و هم تیپ ۲ است. ریسک نفروپاتی دیابت زمینه ژنتیکی دارد که بصورت پلی ژنیک است. شیوع نفروپاتی دیابت در بین نژادهای مختلف متفاوت است. برای مثال در نژاد آفریقایی آمریکایی با واریانت ژن ApoL1 شیوع بیشتری نسبت به اروپایی‌ها دارد. از طرفی زمینه فامیلیال نیز مهم است.

بیماران با نفروپاتی دیابت در وابستگان درجه یک شانس بیشتری برای نفروپاتی دیابت دارند. نفروپاتی دیابت یک عارضه میکروواسکولار است که ۳۰-۴۷٪ علل ESRD را شامل می‌شود. فاکتورهای متعددی در ESRD نقش دارند که شامل تغییرات همودینامیک، التهاب و هیپرگلسیمی است.[2]

مراحل اولیه نفروپاتی دیابت با مقدار کم پروتئینوری یا میکروآلبومینوری (دفع آلبومین 30-299 mg/24h) مشخص می‌شود.

مکانیسم‌های درگیر در پیشرفت نفروپاتی دیابت هنوز مشخص نیست. بهرحال بیشتر مطالعات ارتباط بین هیپرگلیسمی و پیشرفت نفروپاتی دیابت را نشان داده است.

بنابراین کنترل بهتر قند می‌تواند با کاهش پیشرفت نفروپاتی دیابت و سایر عوارض عروقی همراه باشد.[3] هیپرگلیسمی طولانی منجر به تغییرات متابولیک مزمن و همودینامیک از طریق مسیرهای سیگنال داخل سلولی فاکتورهای نسخه برداری، سیتوکین‌ها، کموکاین‌ها و فاکتورهای رشد می‌گردد. این تغییرات منجر به ضخامت ممبران بازال گلومرول، آسیب

پودوسیت و گسترش ماتریکس مزانژیال می‌گردد که همراه با کاهش فیلتراسیون گلومرلی منجر به اسکلروز گلومرول و فیبروز توبولوانترسیسیس می‌گردد.[۴]

مراحل نفروپاتی دیابتی

نفروپاتی دیابتی یک عارضه جدی میکروواسکولر دیابت است که با آلبومینوری مداوم و پیشرفت کاهش فیلتراسیون گلومرولی (GFR) مشخص می‌شود. دیابت منجر به تخریب میکروواسکولر کلیه با آسیب پیشرونده در سطح کاپیلرهای گلومرولی و انترسیس توبول می‌گردد.[۴] به طور سنتی نفروپاتی دیابت بر اساس GFR، دفع آلبومین به ۵ مرحله تقسیم می‌شود: مرحله ۱) هیپرفیلتراسیون گلومرولی است که با هیپر فونکسیون و هیپر تروفی زودرس همراه است. مرحله ۲) Silent که با ضایعه گلومرولی بدون تظاهر کلینیکی است. مرحله ۳) میکروآلبومینوری با دفع آلبومین mg/day ۳۰۰-۳۰ است. مرحله۴) نفروپاتی بارز که با دفع آلبومین mg/day ۳۰۰< همراه است و نهایتاً مرحله ۵ که ESRD و با از دست دادن فونکسیون کلیه و نیاز به دیالیز می‌باشد.[۵]

اپیدمیولوژی نفروپاتی دیابتی

شیوع نفروپاتی دیابت طی سال‌های اخیر افزایش یافته است. پیشرفت نفروپاتی دیابت با یک پیک شیوع بعد زمان ۲۰-۱۰ سال از دیابت و در ۴۵٪ دیابتی‌ها دیده می‌شود. ریسک ESRD در طی ۵ سال از پروتئینوری در هر دو تیپ یک و دو دیابت ۶۰٪ است.[۶] شیوع نفروپاتی بارز در تیپ یک به طور معمول بین ۱۵-۱۰ سال بعد شروع بیماری است. در پروتئینوری جدید بعد از ۲۰ سال تیپ یک دیابت باید علل آلترناتیو دیگر بیماری کلیوی در نظر گرفته شود.

در نژاد سفید شیوع بیماری پیشرفته کلیوی در تیپ دو دیابت کمتر از تیپ ۱ است.[۷]

اطلاعات حدس می زند که ریسک درگیری کلیوی در دو تیپ دیابت یکسان است و مطالعات مشاهده‌ای نشان می‌دهد که زمان پروتئینوری از شروع دیابت تا ESRD نیز در دو تیپ یک و دو مشابه است.[۸]

تقسیم بندی نفروپاتی دیابتی

جهت ارزیابی بافت کلیه استاندارد از نظر پاتولوژی بیوپسی کلیه مورد نیاز است. بیوپسی باید حداقل شامل ۱۰ گلومرول باشد. ایمونوفلورسانس برای بررسی آنتی بادی علیه IgA، IgG، IgM، C3، C4 و زنجیره‌های کاپا و لامبدا مورد نیاز است. الکترومیکروسکوپی نیز باید انجام شود. بر اساس پاتولوژی چهار کلاس شرح داده شده است. کلاس ۱) ضخامت ممبران بازال گلومرولی. کلاس ۲) گسترش مزانژیال که می‌تواند خفیف یا شدید باشد. کلاس ۳) ندولراسکلروزیس یا ضایعه Kimmelstiel-Wilson . کلاس ۴) گلومرولواسکلروز پیشرونده دیابتی.

کلاس ۱: ضخامت ممبران بازال گلومرولی، در بیوپسی تغییرات خفیف و غیر اختصاصی در میکروسکوپ نوری و وجود ضخامت GBM است که کرایتاریا تغییرات مراحل ۲ و ۳ و ۴ را ندارد. ضخامت GBM در خانم‌ها بیش از nm۳۱۵ و در آقایان بیش از nm۴۳۰ می‌باشد.

تغییرات در GBM و افاسمان زواید پایی اپی تلیال توسط الکترومیکروسکوپ (EM) تحت تأثیر تقسیم بندی نیست. کلاس یک توسط Fioretto و همکارانش تحت عنوان نرمال یا نزدیک به نرمال از نظر نفروپاتی دیابت شناخته شده است. اما در سیستم ما، درجاتی از تغییرات واکنشی و مزمن مثل ارترواسکلروزیس نفرواسکلروزیس، ایسکمی و فیبروز انترسیسیس دیده می‌شود. وجود هیالن ارتریول نیز می‌تواند دیده شود.

ضخامت GBM از تغییرات اولیه در تیپ یک و دو نفروپاتی دیابت است و با زمان بیماری افزایش می‌یابد. ضخامت GBM نتیجه تجمع اکستراسلولارماتریکس با افزایش رسوب مزانژیال ماتریکس اکستراسلولر نظیر کلاژن تیپ ۴، ۵، لامینین و فیبرونکتین است. این تجمع‌ها ناشی از افزایش تولید پروتئین‌ها، کاهش دگر دیش و یا ترکیبی از هر دو است.

ضخامت GBM در تیپ یک نفروپاتی دیابت با نرموآلبومینوری همراه است.

در واقع ضخامت GBM یک ضایعه پره دیابت است. کنترل طولانی مدت قند خون و دفع البومین ادرار با ضخامت GBM ارتباط دارد.[۹]

کلاس ۲، گسترش مزانژیال خفیف یا شدید:

در این مرحله گسترش خفیف یا شدید مزانژیال که شامل کلاس ۳، ۴ نمی‌شود و تحت عنوان گلومرواسکلروز منتشر دیابتی است. گسترش مزانژیال تعریف می‌شود تحت عنوان افزایش اکستراسلولر ماتریکس در مزانژیوم که فضایی بین سلول مزانژیال در دو لوبول گلومرولی است. افتراق بین خفیف و شدید گسترش مزانژیال بر اساس سطح مزانژیال کوچکتر یا بزرگتر از متوسط سطح لومن کاپیلری است. اگر گسترش مزانژیال در بیش از ۲۵٪ توتال مزانژیوم دیده شود جزء 2b است و اگر کمتر از ۲۵٪ کل مزانژیوم باشد جزء 2a است. گسترش ترکیبات سلولار و ماتریکس در مزانژیوم از مشخصات نفروپاتی دیابت تیپ یک و دو است.

Mauer و همکارانش گسترش مزانژیال را بوسیله کسر حجمی مزانژیال یا دانسیته حجمی (Vv) تعریف می‌کنند که شامل کلافه گلومرولی ساخته شده توسط مزانژیال می‌باشد {Vv(mes/glom)}. استفاده از این فرمول نشان دهنده ارتباط بین گسترش مزانژیال، پارامترهای کلینیکی در نفروپاتی دیابت است.[۱۰]

کلاس ۳، ندولاراسکلروزیس Kimmelstiel- Wilson:

این ضایعه در بیش از ۵۰٪ بیوپسی‌ها دیده نمی‌شود. این ضایعه در تیپ یک و دو دیابت بصورت فوکال، لوبرلر، ضایعات مزانژیال گرد یا بیضی با یک آسلولار هیالن ماتریکس و کرسنت هسته مزانژیال است.[۱۱]

ضایعات ندولراسکلروزیس ممکن است در غیاب نفروپاتی دیابت دیده شود که مربوط به هیپرتانسیون، سیگار هیپرکلسترولمی و بیماری عروقی اکسترارنال است.[۱۲]

تغییرات شامل تغییرات لیتیک در مزانژیال تحت عنوان مزانژیولیزیس و جدا شدن سلول اندوتلیال از GBM است. جدا شدن سلول اندوتلیال منجر به جدایی ناحیه مزانژیال و GBM می‌گردد. این ضایعه شامل تجمع مزانژیال ماتریکس یا فیبریل‌های کلاژن و ذرات کوچک لیپید و دبری‌های سلولی است. وجود حداقل یک ضایعه Kimelistiel-Wilson با مدت طولانی تر دیابت و پارامترهای کمتر خوب کلینیکی همراه است. این ضایعه اغلب در ترکیب با گسترش مزانژیال دیده می‌شود.[۱۳]

کلاس۴، مرحله پیشرفته گلومرولواسکلروزدیابتی:

گلومرولواسکلروزیس در دیابت مرحله انتهایی مکانیسم‌های متعددی است که منجر به افزایش تجمع ماتریکس اکستراسلولر، پروتئین‌هایی نظیر کلاژن تیپ ۱، ۳ و ۴، فیبرونکتین در فضای مزانژیال و گسترش مزانژیال و پیشرفت ضایعه Kinmelstile-Wilson می‌گردد. وجود هیالینوز قطب عروق گلومرولی یا Capsular Drop ممکن است حوادثی از نفروپاتی دیابت باشد. یا اگر نفروپاتی دیابتی با حضور رتینوپاتی باشد وجود گاومرولو اسکلروزیس وسیع می‌تواند مربوط به کلاس ۴ باشد.

سایر ضایعات گلومرولی

در سال ۱۹۹۴ آقای stout و همکارانش ضایعات Insudative که شامل تجمع اینترامورال پروتئین‌ها و لیپیدهای پلاسما در شریان کلیوی، کاپیلرهای گلومرولی ، کپسول بومن یا توبول پروگزیمال است را تعریف کردند.

این ضایعات Insudative در کپسول بومن تحت عنوان Capsular Drop و در شریان آوران و وابران هیالینزاسیون نامی‌ده می‌شود و در کاپیلرهای گلومرولی تحت عنوان Fibrin Cap است.

Capsular Drop عمدتاً بین اپی تلیال پاریتال و کپسول بومن گلومرولی قرار دارد.

Capsular Drop در ضایعات پیشرفته نفروپاتی دیابت شایع و همراه با بیماری پیشرونده است.

عقیده شایع که توسط آقای Alsaad و همکارانش بررسی شد که Capsular Drop اختصاصی است ولی پاتوگنومونیک برای نفروپاتی دیابت نیست.

آقای Staut و همکارانش گزارش کردند که شیوع Capsular Drop ۳-۵٪ بیوپسی‌ها بدون دیابت است. به هر حال وجود Capsular Drop می‌تواند نفروپاتی دیابت را از سایر گلومرو لواسکلروزها افتراق دهد.

اختلالات در اتصال گلومرول توبول با اتصال فوکال تحت Tip Lesion و آتروفی توبول تحت عنوان Atubular Glomeruli نامی‌ده می‌شود که در مراحل پیشرفته نفروپاتی همراه با پروتئینوری مشخص می‌شود.

پاتوژنز نفروپاتی دیابتی

پاتوژنز نفروپاتی دیابت پیچیده و ناشی از فاکتورهای متابولیک و همودینامیک است.

- **هیپرفیلتراسیون گلومرولی:** افزایش فشارخون داخل گلومرولی و هیپرفیلتراسیون از تغییرات زودرس در نفروپاتی دیابت است که توسط Stadler و Schmidt در سال ۱۹۵۹ شرح داده شد.[۱۴] در سال ۱۹۷۰ Mogensen تأئید کرد که ۴۰٪ بیماران با نفروپاتی دیابت افزایش فیلتراسیون گلومرولی دارند.

گرچه مکانیسم هیپرفیلتراسیون کاملاً فهمیده نشده است ولی فاکتورهای متعدد در پیشرفت آن نقش دارند.

- **هورمون‌ها:** نقش هورمون‌ها توسط Serri و همکارانش نشان داده شد که تجویز آنالوگ‌های سوماتواستاتین (اکترتاید) منجر به کاهش هیپرفیلتراسیون و سایز کلیه شده است. در این مطالعه، تنظیم قند، گلوکاگون پلاسما، و هورمون‌های رشد غیر قابل تغییر ماندند ولی غلظت Insulin-Like Growth Factor-1 (IGF-1) کاهش یافت.

IGF-1 منجربه دیلاسیون شریان آوران و افزایش GFR-e می‌گردد که در مراحل اولیه نفروپاتی دیابت دیده می‌شود.

- **هیپرگلیسمی و AGES** (Advanced Glycation End Products)

هیپرگلسیمی به طور مستقیم منجربه افزایش گسترش مزانژیال و آسیب با افزایش تولید AGE می‌گردد. هیپرگلیسمی منجر به تحریک تولید سلول مزانژیال ماتریکس و آپوپتوزیس سلول مزانژیال می‌گردد.[۱۵]

AGES یک گروه از پروتئین‌های هتروژن لیپیدها و اسیدهای نوکلئیک است که منجر به فعال شدن سیگنال‌های سلولی، افزایش استرس‌های اکسیداتیو ، التهاب و تولید سیتوکین‌ها می‌گردد.16 هیپرگلیسمی منجربه ایجاد AGES می‌گردد.

تولید AGE از سه مسیر Polyols ،Glycation و Glycoxydation است. ابتدا glycation که وابسته به غلظت گلوکز، زمان و درجه حرارت است. مکانیسم دوم مسیر Polyol آنزیماتیک است که گلوکز توسط الدوز ردوکتاز یا دهیدروژناز سوربیتول به AGE تبدیل می‌شود و

Glycoxydation یک مسیر وابسته به استرس اکسیداتیو است. اکسیداسیون گلوکز منجربه تولید گلیکوزال، متیل گلیکوزال می‌شود که منجر به تولید AGE می‌گردد.

AGE از طریق رسپتور RAGE که یک رسپتور ترانس ممبران است و در عروق (سلول اندوتلیال) عضلات صاف عروق، لکوسیت منونوکلئر و ماکروفاژ، سیستم عصبی ، ریه‌ها، عضلات و پریتونئوم است. در کلیه‌ها RAGE در سطح سلول‌های اندوتلیال، پودوسیت ، توبول و مزانژیال دیده می‌شود. فعالیت RAGE پودوسیت در پیشرفت نفروپاتی دیابت نقش مهمی دارد.[۱۶]

- **مسیر پروتئین کیناز C:** هیپرگلیسمی با فعالیت این مسیر نیز منجربه نفروپاتی دیابت می‌گردد. پروتئین کیناز یک آنزیم سرین یا پروتئین کیناز و شامل ۱۲ ایزوفرم است. هیپرگلیسمی منجربه افزایش پروتئین کیناز C از طریق AGES ، ROS آنژیوتانسین ۲ و Diacylglycerol (DAG) می‌گردد. افزایش پروتئین کیناز منجربه اکسپرشن پروتئین‌های داخل سلولی نظیر eNOS، اندوتلیال ۱، VEGF و TGF-β1 می‌گردد.[۱۷] اثر این تغییرات شامل ضخامت GBM با تغییرات در پرمابلیتی عروقی به ژن‌های پروانفلاماتور است.
- **سیتوکین‌ها:** فعالیت سیتوکین‌ها، عوامل پروفیبروتیک، التهاب و فاکتورهای رشد عروقی (VEGF) ممکن است در تجمع ماتریکس نفروپاتی دیابت نقش داشته باشد.

هیپرگلیسمی منجربه تحریک اکسپرشن VEGF می‌گردد.[۱۸]

هیپرگلیسمی منجر به افزایش TGF-β در گلومرول و پروتئین‌های ماتریکس می‌گردد. از طرفی دیابت با کاهش Bone Morphognic Protein-7 BMP-7 همراه است که با اثرات پروفیبروتیک TGF-β مقابله می‌کند.[۱۹]

TGF-β منجر به هیپرتروفی سلولی و افزایش سنتز کلاژن در نفروپاتی دیابت می‌گردد. در واقع TGF-β یک سیتوکین هیپرتروفیک و پره اسکلروتیک است که توسط هیپرگلیسمی، آنژیوتانسین ۲، VEGF-A ،AGES و ROS القاء می‌شود.

- **رادیکال‌های آزاد اکسیژن (ROS):** نقش مهمی در پاتوژنز نفروپاتی دیابت دارد. گرچه توسط مکانیسم‌های متعدد تولید می‌شود. ولی مهمترین نقش در تولید توسط

سوپراکسیداز در فسفوریلاسیون گلیکولیز و اکسیداتیو میتوکندری است. فعالیت ROS منجربه افزایش تولید AGE، افزایش ورود گلوکز به مسیر Polyol و فعالیت پروتئین کیناز PKC می‌گردد. علاوه بر آن ROS مستقیماً منجربه آسیب گلیکوکالیس اندوتلیال می‌شود و منجر به آلبومینوری بدون آسیب به GBM می‌گردد.[۲۰]

- **پرورنین:** افزایش پرورنین در پیشرفت نفروپاتی دیابت نقش دارد. پرورنین به رسپتورهای اختصاصی بافت اتصال می‌یابد و منجر به فعال شدن سیگنال Mitogen-Activating Protein Kinase (MAPK) می‌شود که در پیشرفت آسیب کلیه نقش دارد.[۲۱]

- **اکسپرشن نفرین:** در بیماران با نفروپاتی دیابت، اکسپرشن کلیوی نفرین مختل می‌شود که یک ترانس ممبران پروتئینی است که توسط پودوسیت اکسپرس می شد. بیماران با نفروپاتی دیابتی اکسپرشن کمتر نفرین رنال و Slit Diaphragm (SD) را دارند.[۲۲] اختلال در پروتئین‌های SD نظیر نفرین در نفروپاتی دیابت و آلبومینوری نقش بازی می‌کند.

نفرین نه تنها یک پروتئین اساسی در SD است بلکه در سروایوال پودوسیت هم نقش دارد.[۲۳]

درنفروپاتی دیابت، mRNA نفرین و اکسپرشن پروتئین‌ها کاهش می‌یابد. از طرفی نفرین در تنظیم حساسیت انسولین پودوسیت مهم است. نفرین سیتوپلاسمیک قادربه Docking رسپتورهای انسولین Glut1، Glut4 با پروتئین‌های ممبران است که در شناسایی و سیگنال داخل سلولی انسولین نقش دارد.[۲۴]

آنژیوتانسین ۲ و VEGF منجربه کاهش نفرین می‌شوند. نفرین از نظر عملکردی برای سیتو اسکلتال پودوسیت، سیگنال انسولین و بطور کلی در سلامت پودوسیت مهم است. آسیب پودوسیت یک فاکتور اساسی در پیشرفت نفروپاتی دیابت است.

مطالعات کوهورت حدس می زند که دانسیته پودوسیت گلومرول یک تعیین کلیدی برای پیشرفت آلبومینوری در بیماران نفروپاتی دیابت است.

- نقش التهاب در نفروپاتی دیابت: پیشرفت نفروپاتی دیابت با افزایش CRP سیتوکین‌های پروانفلاماتور مثل IL-6، IL-1، VCAM-1 و IL-18 و TNF-α همراه

است. در بیماران با نفروپاتی دیابت ICAM-1، VCAM-1 توسط سلول‌های اندوتلیال گلومرول، مزانژیال و اپی تلیال توبول افزایش می‌یابد. از طریق Transcription فاکتورها نظیر NF-K-B نیز با هیپرگلیسمی افزایش می‌یابد که با تحریک رادیکال‌های اکسیژن منجر به نفروپاتی دیابت می‌گردد.[۲۵]

- **نقش سیکلواکسیژناز (COX) و مهار کننده گزانتین اکسیداز در نفروپاتی دیابت:** تولید پروستاگلاندین توسط آنزیم Cox منجر به پیشرفت نفروپاتی دیابت با القا یا التهاب، فیبروز و تغییرات فاکتورهای همودینامیک می‌گردد. از طرفی آنزیم‌های مهار کننده گزانتین اکسیداز نیز در کاهش اکسترس اکسیداتیو و التهاب در نفروپاتی دیابت مفید است.[۲۶]
- **Monocyte-Chemoatractant Inhibitor MCP-1 در نفـــروپاتی دیابت:** MCP-1 منجر به فعال شدن منوسیت و ماکروفاژ و انفیلتراسیون در گلومرولی و افزایش Adhesion مولکول و سایر سیتوکین‌های التهابی و آسیب گلومرول می‌گردد. MCP-1 توسط سایر سلول‌های کلیه نظیر پودوسیت‌ها، سلول مزانژیال توبول و منوسیت–ماکروفاژ تولید می‌گردد.[۲۷]

- **TNF-α:** یک سیتوکین التهابی است که توسط منوسیت، ماکروفاژ سلول T سنتر می‌شود. سلول داخل کلیه نظیر اپی تلیال توبول، مزانژیال، گلومرول، اندوتلیال هم قادر به تولید آن هستند. TNF-α نقش کلیدی در پاتوژنز و پیشرفت آسیب کلیه در نفروپاتی دیابت دارد.[۲۸]

- TNF-α منجر به سیگنال‌هایی نظیر ترانس کریپشن فاکتورها، Adhesion مولکول‌ها، پروتئین‌های فاز حاد، MHC، سیتوکین‌ها، رسپتور فاکتور رشد و مدیاتورهای التهابی می‌گردد.

- NF-KB در نفروپاتی دیابت، که بدنبال هیپرگلیسمی، چاقی، فاکتور رشد افزایش اسید چرب، لیگاندهای سلولی، هیپرتانسیون، سیتوکین‌ها و باکتری‌ها تولید می‌شود. افزایش اکسپرشن NF-KB در توبول پروگزیمال، اندوتلیال گلومرول و پودوسیت مشاهده می‌شود. فعالیت MCP-1 و NF-KB، IL-6 منجر به تولید ژن‌های

پروانفلاماتور و سیتوکین‌ها می‌شود که منجر به آپوپتوزیس کلیه می‌گردد.[۲۹] از طرفی NF-KB منجر به فیبروز سلول‌های مزانژیال با فعالیت ICAM و VCAM می‌گردد.

- **نقش رسپتورهای اندوتلین:** اندوتلین در تنظیم فونکسیون آسیب کلیه خیلی مهم است. کلیه ۱۰ برابر سایر ارگانها نسبت به اندوتلین حساس تر است. همچنین اندوتلین ۱ در میکروواسکولر کلیوی، در سلول گلومرول و توبول انتشار می‌یابد.[۳۰] بطور اختصاصی اندوتلین ۱ با چندین مکانیسم منجربه فیبروز کلیه، پروتئینوری و التهاب در بیماری مزمن کلیوی می‌گردد.

هیپرگلیسمی، آسیب هیپرتانسیو گلومرول و انسولین مسئول سنتز اندوتلین ۱ می‌باشند. عوارض دیابت شناخته شده با اختلال در سیستم اندوتلین که منجربه آسیب میکرووازکولر پودوسیت و سلول مزانژیال می‌شود، همراه است.

سیگنال WnT و نفروپاتی دیابتی

سیگنال wnt در چندین پروسه فیزیولوژیک و پاتولوژیک نظیر آنژیوژنزیس، التهاب و فیبروز نفروپاتی دیابت نقش دارد. هم رسپتور و هم لیگاند wnt در دیابت افزایش می‌یابد و نقش عمده در اختلال فونکسیون پودوسیت و فیبروز کلیوی در نفروپاتی دیابت دارد.[۳۱] نتیجه این مطالعات نشان می‌دهد که فعالیت مسیر wnt منجر به تشدید آلبومینوری و کاهش اکسپرشن نفرین می‌گردد. بنابراین بلوک این مسیر منجر به بهبود ضایعات پودوسیت و برگشت نفروپاتی می‌گردد.

مولکول‌های جدید در نفروپاتی دیابت

مطالعات اخیر نشان دهنده نقش Micro RNA و اپی ژنتیک در پاتوژنز نفروپاتی دیابت است.

- **Micro RNA و نفروپاتی دیابت**

نقش mi-RNA در پیشرفت نفروپاتی دیابت در مطالعات حیوانی با کاهش اختصاصی پودوسیت مشخص شده است. در این مطالعه اختلال عمده کلیوی شامل پروتئینوری، از

دست دادن زوائد پایی، اختلال ممبران بازال گلومرول و آپوپتوزیس پودوسیت است.

mi-RNA منجر به ۱) هیپرتروفی و افزایش تجمع اکستراسلولر ماتریکس در مزانژیال ۲) آپوپتوزیس و افاسمان در پودوسیت ۳) فیبروز توبول انترسیس در توبول پروگزیمال می‌گردد.

هیپرگلیسمی منجربه افزایش mi-RNA همانند تمایز در سلول مزانژیال می‌گردد که نتیجه آن افزایش دو عامل عمده در اکستر اسلولر ماتریکس، فیبرونکتین کلاژن، PAI-1 و TGF-β1 است.[۳۲]

- **اپی ژنتیک در نفروپاتی دیابت**

اپی ژنتیک تغییرات و تنظیم اکسپرشن ژنی است که به تغییرات سکانس DNA ارتباط ندارد. عمدتاً شامل متیلشن DNA و چندین تیپ از تغییرات هیستون نظیر استیلشن، متیلشن و فسفوریلیشن است.

هیپرگلیسمی منجربه DNA متیلیشن می‌شود که منجر به فعال شدن ژن‌های التهابی و پروفیبروتیک و کاهش در اکسپرشن پودوسین و نفرین در بافت کلیه می‌گردد.[۳۳]

نتیجه گیری

دیابت منجر به تغییرات فوق ساختاری در نفرون‌های کلیه در سطح گلومرول می‌گردد. سد فیلترای گلومرول که شامل سلول اپی تلیال تحت عنوان پودوسیت، سلول‌های منافذی اندوتلیال و ممبران بازال گلومرول است. در افراد سالم این ساختمان نقش عمده‌ای در تثبیت فونکسیون انتخابی گلومرولی دارد. آلبومینوری نتیجه مستقیم نقص در سد فیلترای گلومرولی است و یک تظاهر زودرس نفروپاتی دیابت است. درجه آلبومینوری می‌تواند با پیشرفت به طرف ESRD ارتباط داشته باشد. مشخصه پاتولوژیک در نفروپاتی دیابت در گلومرول شامل گسترش منتشر مزانژیال و اسکلروزیس، تغییر در گیلکوکالیکس اندوتلیال، ضخامت GBM، افاسمان زواید پایی، جدا شدن و کاهش در تعداد پودوسیت هاست.

Flow Chart و فرم Scoring برای ۴ کلاس نفروپاتی دیابت کمک کننده است. اگر در

بیوپسی گلومرولواسکروزیس گلوبال در بیش از ۵۰٪ گلومرول‌ها با ضایعات از کلاس ۱ یا ۳ وجود داشته باشد مرحله پیشرفته نفروپاتی دیابت یا مرحله ۴ است.

اگر نباشد آیا اسکلروز ندولر در گلومرول است که تشخیص ندولراسکلروزیس و مرحله ۳ است. اگر نبود، وجود گسترش مزانژیال بیش از ۲۵٪ همراه با افزایش کاپیلری مزانژیوم بیش از لومن مرحله شدید گسترش مزانژیال 2B و اگر نه که گسترش مزانژیال خفیف یا مرحله 2A است و اگر گسترش مزانژیال وجود نداشت، به ضخامت GBM توجه شود. اگر در خانم بیش از nm۳۹۵ و در آقایان بیش از nm۴۳۰ بود ضخامت GBM یا مرحله ۱ در نظر گرفته می‌شود.

References:

1. The World Health Report 2006: Working Together with Health. Geneva, Switzerland, World Health Organization. 2006.
2. Guariguata L, Whiting D, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw J. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. Diabetes Res Clin Pract. 2014; 103:137–49.
3. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. Diabetes Res Clin Pract. 2010; 87:4–14.
4. Kaveeshwar SA, Cornwall J. The current state of diabetes mellitus in India. Australas Med J. 2014; 7:4.
5. Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy, Diabetes. 32 (Suppl 2). 1983; 64–78.
6. Hasslacher C, Ritz E, Wahl P, Michael C. Similar risks of nephropathy in patients with type I or type II diabetes mellitus. Nephrol Dial Transplant: Off. Publ. Eur. Dial. Transplant. Assoc. Eur. Ren. Assoc. 1989; 4:859–863.
7. Cowie CC, Port FK, Wolf RA, et al. Disparities in incidence of diabetic end-stage renal disease according to race and type of diabetes. N Engl j med. 1989; 321:1074.
8. Ritz E, Stefanski A. Diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. Am kidney Dis. 1996; 27:167.
9. Mauer SM, Steffes MW, Ellis EN, Sutherland DE, Brown DM, Goetz FC. Structural-functional relationships in diabetic nephropathy. J Clin Invest. 1984; 74:1143–1155.

10. Caramori ML, Kim Y, Huang C, et al. Cellular basis of diabetic nephropathy: 1. Study design and renal structural-functional relationships in patients with long-standing type 1 diabetes. Diabetes. 2002; 51:506–513.
11. Stout LC, Kumar S, Whorton EB. Focal mesangiolysis and the pathogenesis of the Kimmelstiel–Wilson nodule. Hum Pathol. 1993; 24:77– 89.
12. Markowitz GS, Lin J, Valeri AM, Avila C, Nasr SH, D'Agati VD. Idiopathic nodular glomerulosclerosis is a distinct clinicopathologic entity linked to hypertension and smoking. Hum Pathol. 2002; 33:826–835.
13. Hong D, Zheng T, Jia-qing S, Jian W, Zhihong L, Lei-shi L. Nodular glomerular lesion: A later stage of diabetic nephropathy? Diabetes Res Clin Pract. 2007; 78:189–195.
14. Stadler G, Schmidt R. Severe funcional disorders of glomerular capillaries and renal hemodynamics in treated diabetes mellitus during childhood. Ann. pediatr. 1959; 193:129-138.
15. Harris RD, Steffes MV , Bilous RW, et al. Global glomerular sclerosis and glomerular arterial hyalinosis in insulin dependent diabetes. Kidney Int. 1991; 40:107.
16. Daroux M, Prevost G., et al. Advanced glycation end-products: Implication for diabetic and non-diabetic nephropathies. Diabetes and Metabolism. 2010; 36:1-10.
17. Geraldes P, King GL. Activation of protein kinase C isoforms and its impact on diabetic complications. Circ. Res. 2010; 106:1319–1331.
18. Hohenstein B, Hausknecht B, Boehmer K, et al. Local VEGF activity but not VEGF expression in tightly regulated during diabetic nephropathy in man. Kidney Int. 2006; 69:1654.
19. Wang S, de Caestecker M, Kopp j, et al. Renal bone morphogenetic protein -7 protect s against diabetic nephropathy . J Am Soc Nephrol. 2006; 17:2504.
20. Dronavalli S, Duka I, Bakris GL. The pathogenesis of diabetic nephropathy. Nat. clin. pract. endocrinol. metab. 2008; 4:444-4452.
21. Nguyen G. Renin/prorenin receptors. Kidney int. 2006; 69:1503-1506.
22. Beniggni A, Gagliardini E, Tomasoni A, et al. Selective impairment of gene expression and assembly of nephrin in human diabetic nephropathy. Kidney Int. 2004; 65:2193.
23. Wada T, Pippin JW, Terada Y, Shankland SJ. The cyclin-dependent kinase inhibitor p21 is required for TGF-b1-induced podocyte apoptosis. Kidney Int. 2005; 68:1618–1629.

24. Shih NY, Li J, Cotran R, et al. CD2AP localizes to the slit diaphragm and binds to nephrin via a novel C-terminal domain. Am J Pathol. 2001; 159:2303–2308.

25. Sanchez AP, Zhao J, You Y, Decle`ves A-E, Diamond-Stanic M, Sharma K. Role of the USF1 transcription factor in diabetic kidney disease. Am J Physiol – Renal Physiol. 2011; 301:F271–9.

26. Li S S, Sun Z, Zhang Y, et al. COX-2/mPGES-1/PGE 2 cascade activation mediates uric acid-induced mesangial cell proliferation. Oncotarget. 2016; 5.

27. Gnudi L. A new chance to beat diabetic kidney disease: innate immunity and MCP-1: a matter of good and bad macrophages? Nephrol Dial Transplant. 2015; 30:525–7.

28. Ji M, Lu Y, Zhao C, et al. C5a induces the synthesis of IL-6 and TNF-a in rat glomerular mesangial cells through MAPK signaling pathways. PLoS ONE. 2016; 11:e0161867.

29. Szeto HH, Liu S, Soong Y, Alam N, Prusky GT, Seshan SV. Protection of mitochondria prevents high-fat diet–induced glomerulopathy and proximal tubular injury. Kidney Int. 2016; 90:997–1011.

30. Speed JS, Pollock DM. Endothelin, kidney disease, and hypertension. Hypertension. 2013; 61:1142–5.

31. Lin C-L, Wang J-Y, Huang Y-T, Kuo Y-H, Surendran K, Wang F-S. Wnt/b-catenin signaling modulates survival of high glucose-stressed mesangial cells. J Am Soc Nephrol. 2006; 17:2812–20.

32. Lucrecia alvare M, Johanna K. The role of non-coding RNAs in diabetic nephropathy : potential application as biomarkers for disease development and progrsseion. Diabetes Research and clinical practice. 2013; 99:1-11.

33. Liu R, Lee K, He J. Genetics and epigenetics of diabetic nephropathy. Kidney Dis. 2015; 1:42–51.

نقش سیستم ایمنی در پاتوژنز نفروپاتی دیابتی

دکتر شیوا سموات: عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

مقدمه

نفروپاتی دیابتی شایعترین علت نارسایی کلیه در بالغین می‌باشد که می‌تواند منجر به بیماری کلیه مرحله نهایی (End stage renal disease) شود. درحال حاضر مکانیسم آسیب در نفروپاتی دیابتی را به طور غالب مرتبط با اختلالات متابولیک و همودینامیک ناشی از افزایش غلظت قند خون می دانند. اما مطالعات اخیر آن را به عنوان یک بیماری مرتبط با سیستم ایمنی (Immune mediated disease) معرفی کرده اند که اجزای مختلف سیستم ایمنی در ایجاد و پیشرفت آن نقش دارند. اطلاعات بدست آمده نشان دهنده نقش التهاب سیستمیک و موضعی در ایجاد آسیب کلیوی ناشی از دیابت باشند.[۱]

افزایش غلظت پلاسمایی سیتوکینهای التهابی و مولکولهای چسبندگی یا غلظت آنها در سلول‌های خون محیطی، نظیر IL-6, TNFα, MCP-1, ICAM-1, VCAM در ابتدای درگیری کلیوی در بیماران دیابتی و سیر افزایش یابنده آنها با پیشرفت بیماری مؤید نقش سیستم ایمنی در ایجاد نفروپاتی دیابتی می‌باشد.[۲]

در این مبحث در مورد نقش آسیب رسان سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی در نفروپاتی دیابتی بحث خواهد شد. سلولهای ایمنی دخیل در پاتوژنز از جمله ماکروفاژها و سلول‌های B و T مورد بررسی قرار خواهند گرفت.

شناسایی نقش سیستم ایمنی در پاتوژنز نفروپاتی دیابتی راه را برای تشخیص زود هنگام آسیب با واسطه بیومارکرهای تشخیصی و درمان هدفمند مستقیم (Targeted treatment) باز می کند تا بتوان از آسیب‌های غیرقابل برگشت ناشی از دیابت بر کلیه جلوگیری به عمل آورد.

نقش سیستم ایمنی ذاتی در نفروپاتی دیابتی

سیستم ایمنی ذاتی در اولین ساعات برخورد با پاتوژن‌های جدید پاسخ می‌دهد. این پاسخ اختصاصی پاتوژن نیست و توسط سلولها، گیرنده‌ها و پروتئین‌های این سیستم در پاسخ به الگوی ساختاری پاتوژن Pathogen associated molecular patterns (PAMPs) or Damage associated molecular pattern (DAMPs) ایجاد می‌شود. PAMPS و DAMPs، توسط ماکروفاژها و نوتروفیلها فاگوسیتوز می‌شوند. به علاوه، PAMPs توسط مولکول‌هایی در سطح یا داخل سلول به نام Pattern recognition receptors (PRR) شناسایی می‌شوند و باعث ایجاد پاسخ التهابی می‌شوند. از جمله PRRs می‌توان از Toll like receptors (TLRs), Complement system, NOD like receptors (NLRs), inflammasome نام برد.[۳]

نقش ماکروفاژها در نفروپاتی دیابتی

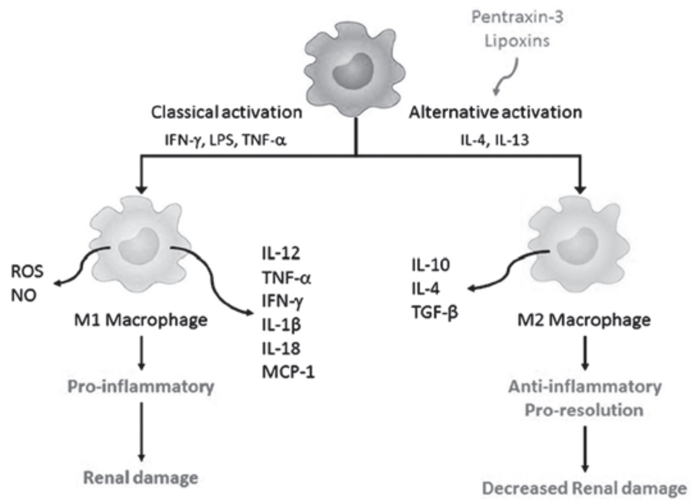
ماکروفاژها به تعداد زیاد در بیوپسی کلیه بیماران مبتلا به نفروپاتی دیابتی دیده می‌شوند. در بررسی مدل‌های نفروپاتی دیابتی، سلولهای +CD68 (ماکروفاژها) نزدیک به ۹۰٪ سلول‌های ارتشاح یافته در بافت کلیه را تشکیل می‌دهند و تجمع آنها پیشگویی کننده کاهش عملکرد کلیه می‌باشد. تعداد افزایش یافته ماکروفاژها در بافت کلیه با شدت گلومرولواسکلروز، مقدار پروتئینوری، میزان افزایش کراتینین سرم و وجود فیبروز بینابینی مرتبط می‌باشد.

سلولهای توبولی و مزانژیال در پاسخ به قند بالا و محصولات انتهایی گلیکاسیون (Advanced glycation end products; AGE) مقادیر افزایش یافته‌ایی از ICAM-1 , MCP-1 بروز می‌دهند که منجر به فراخوانی ماکروفاژها به کلیه می‌شوند.[۵،۴] به علاوه این فاکتورها سمیت مستقیم برای سلولهای کلیه دارند و باعث افزایش نفوذپذیری اندوتلیوم عروق و پرولیفراسیون سلول‌های مزانژیال و افزایش سنتز ماتریکس می‌شوند.[۶]

ماکروفاژها پس از نفوذ به بافت تحت تاثیر غلظت موضعی گلوکز، AGE و LDL اکسیده، سیتوکینهای التهابی مانند TNF-α, IL-6, IL-18, IL-1, TGF-α, IFN-α و کموکین‌هایی نظیر CCL2, CCL5, CXCL10 ترشح می‌کنند که خود باعث فراخوانی مونوسیت‌های التهابی

دیگر به کلیه می‌شوند. به علاوه TNF-α و MCP-1 باعث افزایش تظاهر iNOS در ماکروفاژها و ایجاد استرس اکسیداتیو می‌شوند.[۶] تحریک تولید گونه‌های فعال اکسیژن و پروتئازها باعث آسیب بافتی و نهایتا فیبروز کلیه می‌شود. ماکروفاژها برای رشد و بقا نیاز به (Colony stimulating factor-1 (CSF-1 دارند که توسط سلولهای توبول پروگزیمال تولید می‌شود.[۸،۷]

ماکروفاژها براساس فنوتیپ التهابی به دو دسته تقسیم می‌شوند: M1 با ویژگی‌های التهابی (pro-inflammatory) و M2 با ویژگیهای ضدالتهابی (anti-inflammatory or pro-resolution). (شکل ۱)



شکل-۱. ماکروفاژهای M1 , M2 و فاکتورهای تحریک کننده القاء، سیتوکین‌های مترشحه و نقشهای آنها

حضور غالب ماکروفاژهای M1 در بافت کلیه دچار آسیب ناشی از دیابت نشان داده شده است.[۹] بالعکس، القاء ماکروفاژهای M2 در بافت کلیه موشهای دیابتی باعث کاهش آتروفی توبولی و هیپرتروفی گلومرولی شده است.[۱۰]

افزایش در نسبت M1:M2 در خون محیطی بیماران دیابتی دیده شده است.[۱۱] ماکروفاژها هم توسط PAMPs و هم توسط DAMPs تحریک می‌شوند که می‌توانند باعث ایجاد التهاب مزمن شود.

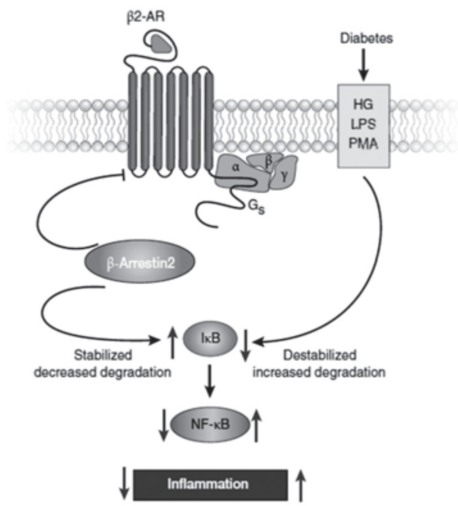
شناخته شده ترین محصول فعالیت ماکروفاژهای M1، TNF-α می‌باشد که طریق تولید NFκB باعث التهاب می‌شود. این سلولها همچنین IL-6 تولید می کنند که اهمیت آن با توجه به اینکه سایر سلولها نیز آنرا در التهاب تولید می کنند، نامعلوم است.[۱۲]

از دیگر عواملی که باعث فعال شدن ماکروفاژها می‌شوند، رسپتورهای ATP activated P2XR هستند.

نقش P2X7R در التهاب مزمن نشان داده شده است. فعال شدن این رسپتور باعث تشکیل inflammasome و آزادسازی سیتوکین‌های التهابی می‌شود. به علاوه باعث فراخوانی ماکروفاژها به گلومرولها در مدلهای دیابتی می‌شود. نکته جالب توجه، تمایل P2X7R به فعالسازی ماکروفاژهای التهابی M1 است و در مطالعات متعدد نقش آنها در آسیب ایمنی در دیابت نشان داده شده است.[۱۳]

محیط با غلظت بالای گلوکز باعث افزایش تظاهر مسیر TAK-1* می‌شود که یک مسیر التهابی می‌باشد. فعال شدن این مسیر در دیابت منجر به فعال شدن مسیر NFκ-B در ماکروفاژ می‌شود و آسیب کلیه را در دیابت تسهیل می کند.[۶]

همچنین، TNF-α تولید شده توسط ماکروفاژها از طریق مسیر JAK/STAT باعث القاء تولید NFκB و التهاب می‌شوند. NFκB به عنوان یک فاکتور کلیدی در ارتباط بین التهاب و عوارض عروقی دیابت شناخته شده است. مطالعات از نقش β-arrestin2 در مهار سیستم NFκB حمایت می کنند. در حضور قند خون بالا، تظاهر پروتئین β-arrestin2 که تنظیم کننده مهاری NFκB است کاهش می‌یابد و در نتیجه با افزایش فعالیت NFκB، پاسخ‌های التهابی و فیبروز در کلیه رخ می‌دهد. (شکل -۲)[۱۱]



شکل-۲. نقش β-arrestin2 و NFκ-B در التهاب و دیابت و اثر مقابله کننده β2-AR

نقش نوتروفیل‌ها در نفروپاتی دیابتی

نوتروفیل‌ها به عنوان بخشی از سیستم ایمنی ذاتی، سلولهایی فاگوسیتیک با نیمه عمر کوتاه هستند که در محل عفونت یا آسیب تجمع پیدا می کنند. در دیابت تیپ ۲ دیده شده است که نسبت نوتروفیل به لنفوسیت (NLR) در خون بیماران افزایش یافته است و با سطح CRP، میکروآلبومینوری و افت GFR ارتباط دارد، که احتمالا به علت التهاب سیستمیک غیراختصاصی باشد. بیشتر مطالعات از NLR به عنوان یک بیومارکر برای پیش بینی وقوع نفروپاتی دیابتی نام برده اند و آنرا مستقل از وجود رتینوپاتی نشان داده اند.[۱۴،۱۵]

در یک مطالعه اخیر، میزان NLR>۱٫۷۵۸ با حساسیت ۷۵٫۴٪ و اختصاصیت ۹۲٫۵٪ توانایی پیش بینی ریسک نفروپاتی دیابتی را داشته است.[۱۶]

با وجود این ارتباطات، اهمیت کلی نوتروفیلها در ایجاد نفروپاتی دیابتی نامعلوم است. در مدلهای موشی نشان داده شده است که وجود نوتروفیلها برای ایجاد آسیب ایمنی در نفروپاتی ضروری نیست و حذف یا مهار عملکرد آنها اثری در نفروپاتی دیابتی ندارد.[۱۷]

نقش Mast Cells در نفروپاتی دیابتی

Mast cells از دیگر سلولهای سیستم ایمنی ذاتی هستند که در پیشرفت نفروپاتی دیابتی دارند. افزایش این رده سلولی در کلیه بیماران دیابتی دیده شده است. حضور این سلولها در بافت اطراف گلومرولها و بافت بینابینی با آسیب توبولواینترستیشیال و پیشرفت بیماری مرتبط است ولی نه با میزان پروتئینوری.[۱۷،۸]

این سلولها توسط محرکهایی نظیر DAMPs، PAMPs ، IgE و کمپلمان‌ها فعال می‌شوند. پس از فعال شدن این سلولها گرانولهای حاوی سیتوکینهای التهابی، اندوتلین، فاکتورهای رشد و آنزیم‌های پروتئولیتیک را رها می‌کنند. از جمله این آنزیم‌ها Chymase است که باعث تولید آنژیوتانسین II مستقل از آنزیم ACE می‌شود. این آنزیم همچنین باعث فعال شدن TGF-β می‌شود که منجر به فیبروز کلیه می‌شود.[۱۷]

در مدل‌های حیوانی مهار آنزیم Chymase باعث کاهش آنژیوتانسین II در بافت کلیه و آلبومینوری به طور موثرتری نسبت به مهارکننده‌های ACE می‌شود. استفاده از پایدارکننده‌های Mast cell مثل Tranilast باعث کند شدن شیب کاهش GFR شده است.[۸]

نقش Pattern recognition Receptors (PRR) در نفروپاتی دیابتی

بدنبال استرس و آسیب بافتی، مولکولهای آزاد شده از سلولهای آسیب دیده به عنوان DAMPs به PRR در سطح یا داخل سلول متصل می‌شوند و منجر به فعال شدن مسیرهای پایین دست و آزاد شدن فاکتورهای التهابی می‌شود.

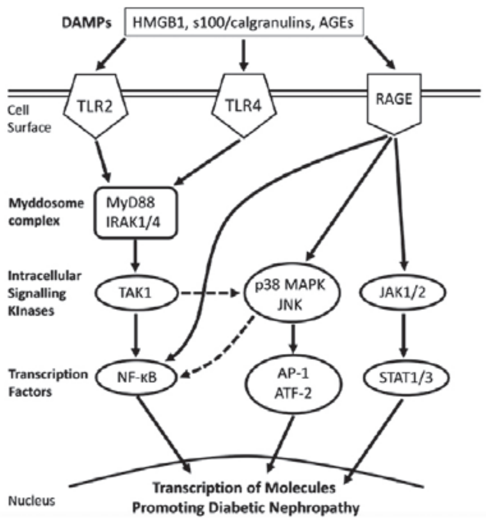
از جمله این گیرنده‌ها می‌توان از TLRs ، NLRs و inflammasome نام برد.

- **نقش TLRs در نفروپاتی دیابتی**

از این دسته از گیرنده‌ها که در نفروپاتی دیابتی نقش دارند، TLR2,4 بیشتر مورد مطالعه قرار گرفته اند. TLR2,4 بر روی ماکروفاژها و سلولهای اپی تلیال توبول‌ها، اندوتلیال گلومرول‌ها و پودوسیتها وجود دارند. غلظت بالای گلوکز و نوسان در قند خون باعث القای این گیرنده‌ها می‌شوند.[۱۹،۱۸]

بررسی بافت کلیه نشان داده است که DAMPs موثر در نفروپاتی دیابتی شامل HMGB1، HSP70، AGEs و S-100 می‌باشند. به علاوه تظاهر TLR2، TLR-4 و RAGE در کلیه مبتلا به نفروپاتی دیابتی افزایش می‌یابد و با فعال شدن مسیرهای MyD88 یا NFκ-B و تولید سیتوکین‌های التهابی همراهی دارد.[۱۷] (شکل-۳)

در مدل‌های حیوانی مهار مسیرهای TLR-2,4 باعث کاهش هیپرگلیسمی، آلبومینوری و گلومرولواسکلروز شده است. در مطالعات موشی، مهار TLR-2 باعث تخفیف هیپرتروفی کلیه و از دست رفتن پودوسیتها شده است.[۸] با اینحال، مهار کامل TLRs باعث ایجاد التهاب ناشی از microbiota می‌شود. همچنین این سیستم برای جلوگیری از ایجاد سرطان مورد نیاز است و مهار آن می‌تواند به tumourigenesis منجر شود.[۱۹]

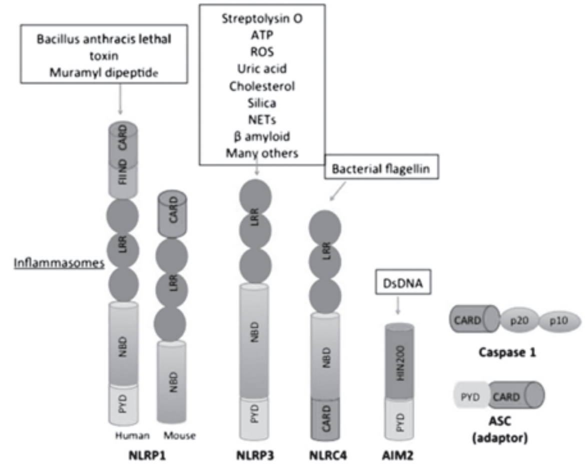


شکل-۳. نمودار تحریک مسیرهای داخل سلولی توسط DAMPs از طریق گیرنده‌های خارج سلولی در نفروپاتی دیابتی

- **نقش Inflammasome در نفروپاتی دیابتی**

Inflammasomes اجزایی از سیستم ایمنـی ذاتـی هسـتند که به اسـترس سـلولی بـا تولید سـیتوکین‌های پیـش التهابـی IL-1β و IL-18 پاسخ می‌دهنـد و نیـز واسـطه نوعـی از مـرگ سـلولی التهابـی بـه اسـم pyroptosis می‌باشـند.

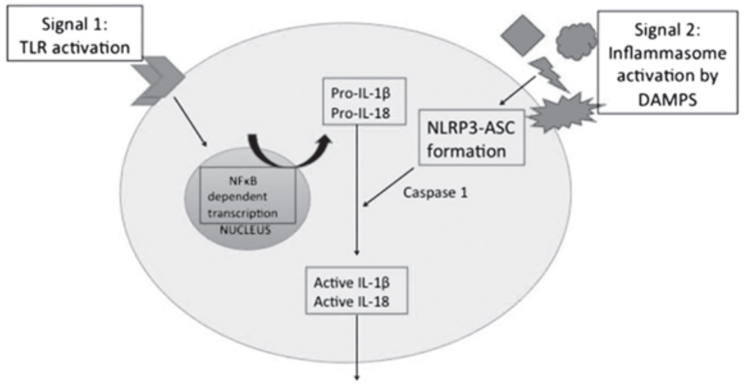
از اجـزای سیسـتم inflammasome کـه نقـش آنها در نفروپاتی دیابتی بیشـتر بررسـی شـده اسـت، می‌تـوان از NLRP-3 و NLRC-4 نـام برد. (شـکل-۴)



شکل-۴. ساختار Inflammasomeها و فعال کننده‌های آنها

فعـال شـدن سیسـتم NLRP-3 در ۲ مرحلـه اتفـاق می افتـد. در مرحله اول، معمـولا بدنبال فعـال شـدن TLR، تحریـک نسـخه بـرداری ژنـی pro-IL-1β و pro-IL-18 وابسـته بـه NFκB صـورت می‌گیـرد. سـپس رهاسـازی pro-IL-1β و pro-IL-18 بـه سـیتوپلاسـم رخ می‌دهـد کـه بایـد توسـط caspase فعـال شـوند و بعـد ترشـح شـوند. در مرحلـه دوم تحریـک NLRP3-inflammasome رخ می‌دهـد. بـا اتصـال NLRP-3 بـه ASC ، فعـال شـدن caspase1 رخ می‌دهـد. نتیجـه ایـن دو مرحلـه افزایش ترشـح IL-1β و IL-18 اسـت که باعث التهـاب و آپوپتوز سـلول‌های بتـای پانکـراس می‌شـود و همچنیـن منجـر بـه کاهـش تحمـل بـه گلوکـز و کاهـش حساسـیت بـه انسـولین می‌شـوند. (شـکل-۵)

در فعال شدن ROS ، K efflux ، inflammasome و گیرنده‌های P2X7 نیز نقش دارند.[۱۹،۲۰]



شکل-۵. مکانیسم فعال شدن inflammasome از دو طریق سیگنال ۱ (NFκB) و سیگنال ۲ اولیگومریزه شدن NLRP3

- **نقش NLRP3-Inflammasome**

نقـش NLRP3-Inflammasome در بیماریهـای متابولیـک نظیر دیابـت، چاقی و بیماریهای قلبی-عروقی بررسـی شـده اسـت. محصـولات متابولیک متعـددی می‌توانند به عنـوان DAMPs باعـث تشـکیل و فعـال شـدن inflammasome بشـوند، از آن جملـه اسـیدهای چـرب اشـباع، ROS، کریسـتالهای اسـید اوریـک و کلسـترول و احتمـالا خـود هیپرگلیسـمی.[۲۰]

تظاهـر NLRP3-Inflammasome در سـلول‌های پودوسـیت، مزانژیـال و intercalated در کلیـه انسـان نشـان داده شـده اسـت.[۲۱]

بـه عـلاوه، سـیتوکینهای ترشـح شـده (IL-1β, IL-18) سیسـتم ایمنـی اکتسـابی را نیـز از طریـق اثـر بـر T cells و هدایـت آنهـا بـه سـمت Th17 و Th1 تحـت تاثیـر قـرار می‌دهنـد.[۲۱]

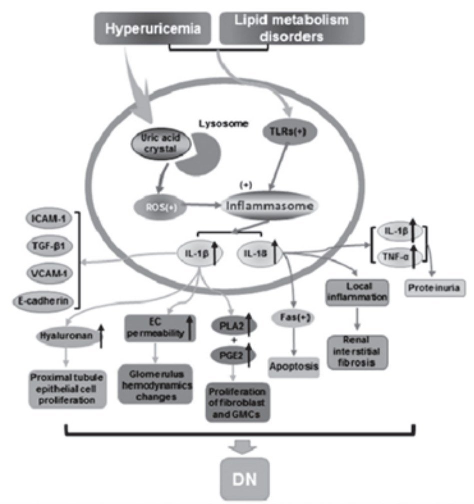
سیسـتم NLRP3-Inflammasome عـلاوه بـر افزایـش IL-18 ,IL-1β می‌توانـد از طریق تاثیر بر مسـیر p38MAPK باعث فسـفریله شـدن آن و افزایش تولید محصولات پایین دسـتی نظیر TGF-β1 ، Fibronectin و TNF-α شـود. نتیجـه ایـن تغییـرات هیپرتروفـی سـلولی، افزایـش ماتریکـس خارج سـلولی، پرولیفراسـیون سـلولهای مزانژیال، فعال شـدن RAAS و پاسـخ‌های التهابی است.[۲۱]

مسـیر دیگـری که تحت تاثیـر inflammasome در دیابت فعال می‌شـود و در ایجاد نفروپاتی نقـش دارد، مسـیر ERK signalling pathway اسـت. فعـال شـدن inflammasome توسـط غلظـت بـالای قنـد خون، اسـترس اکسـیداتیو و فاکتورهای رشـد باعث فسـفریله شـدن RAF-1 و متعاقـب آن MEK1/2 و ERK1/2 می‌شـود. فسـفریله شـدن ERK1/2 باعـث افزایـش تظاهـر ژنـی TGF-β1 و VEGF می‌شـود. همچنیـن فعـال شـدن RAAS و PLA2 را ایجـاد می‌کنـد کـه بـه ترتیـب باعـث افزایـش AngII و فعال شـدن فیبروبلاسـت‌های کلیـه و افزایش تولید مشـتقات آراشـیدونیک اسـید و تغییـر در همودینامیـک کلیه می‌شـود.

تحریـک تولیـد IL-1β توسـط Inflammasome باعـث فعـال شـدن و انتقال به داخل هسـته NFκB می‌شـود و افزایـش نسـخه بـرداری ژن TGFβ-1 و ICAM-1 و در نتیجـه افزایش التهاب، پرولیفراسـیون مزانژیال و گلومرولواسـکلروز می‌شـود.[۲۱]

مقادیـر افزایـش یافتـه IL1-β و IL-18 در بیمـاران دارای آلبومینـوری دیـده شـده اسـت و میـزان آن بـا شـدت آلبومینـوری مرتبـط اسـت.[۲۰]

تاثیـرات NLRP3-Inflammasome system در نفروپاتـی دیابتـی بـه طـور خلاصـه در شـکل ۶ نشـان داده شـده اسـت.



شکل-٦. التهاب به واسطه NLRP3 Inflammasome در نفروپاتی دیابتی

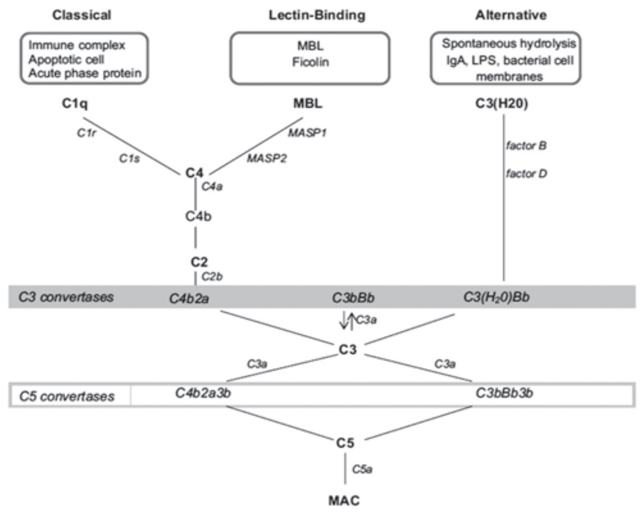
سیسـتم NLRC4- inflammasome کـه در سـال ۲۰۰۱ کشـف شـده اسـت، بیشـتر در اثـر محصـولات پروتئینـی باکتری‌هـا بویـژه تـاژک آنها فعال می‌شـود و باعـث فعال شـدن ماکروفاژها و تولیـد سـیتوکینها می‌شـود. در مـورد نقـش آن در نفروپاتـی دیابتـی مطالعـات کمـی صـورت گرفتـه اسـت.[۲۲]

اخیـرا، ایـن سیسـتم بـه عنـوان علـت پیشـرفت نفروپاتی دیابتـی مـورد توجـه قـرار گرفتـه اسـت. بـه نظـر می‌رسـد ایـن سیسـتم بـا تولیـد IL-1β ، یـک positive feedback loop بیـن ماکروفاژهـا و inflammasome system ایجـاد می‌کنـد. در مدلهـای موشـی نقـش مـوازی NLRC4 در کنـار NLRP3 در تولیـد IL-1β و ایجاد نفروپاتی دیابتی نشـان داده شـده اسـت. تظاهـر NLRC4 در کلیـه مبتـلا بـه نفروپاتـی دیابتی افزایـش می‌یابد و کمبـود NLRC4 باعث کاهـش پیشـرفت نفروپاتـی، کاهـش گلوکـز خـون و کاهـش دفـع ادراری آلبومیـن می‌شـود. اینکـه فاکتـور تحریـک کننـده فعالیـت NLRC4 کـدام اسـت فعـلا نامعلـوم اسـت. شـاید عفونت‌هـای باکتریـال بالینـی یـا تحت بالینـی مکرر در بیمـاران دیابتـی علت فعـال شـدن ایـن سیسـتم باشـد. بررسـیهای بیشـتری بـرای تعییـن نقش ایـن سیسـتم در نفروپاتـی دیابتی مـورد نیاز اسـت.[۲۳]

نقش سیستم کمپلمان در نفروپاتی دیابتی

سیسـتم کمپلمـان نقـش کلیـدی در دفـاع ایمنـی ذاتـی دارد، نـه تنهـا بـا تعامـل بـا سـایر PRRs بلکـه بـه عنـوان شـروع کننـده التهـاب نقـش دارد. شـواهد فزاینـده ایـی در مـورد نقـش سیسـتم کمپلمـان در پاتوژنز نفروپاتی دیابتی وجود دارد، که آن را به وسـیله‌ای برای شناسـایی بیمـاران در معـرض خطـر و همچنیـن هـدف درمانـی تبدیـل می‌کنـد.

سـه مسـیر بیشـتر شـناخته شـده کمپلمـان عبارتنـد از: مسـیر کلاسـیک، مسـیر آلترناتیـو و مسـیر Lectin. (شـکل ۷)



شکل-۷. سه مسیر اصلی فعال شدن سیستم کمپلمان

بیشـترین شـواهد از فعالیـت سیسـتم Lectin کمپلمـان در نفروپاتـی دیابتی وجـود دارد. در مـورد دخالت سیسـتم کلاسـیک شـواهد محـدودی وجود دارد، به عنـوان مثال تولیـد آنتی بادی علیـه oxLDL بـا تشـکیل کمپلکـس ایمنـی می‌تواند این مسیر را فعال کند. در هـر حال حاضر شـواهدی از دخالت مسـتقیم مسـیر آلترناتیـو در پاتوژنز بیماری وجـود ندارد.[۱۷]

دو مکانیسـم اصلـی توضیـح دهنـده دخالـت سیسـتم کمپلمـان در نفروپاتی دیابتی شـامل فعـال شـدن مسـیر Lectin بـه وسـیله پروتئین‌هـای گلیکیلـه (Glycated proteins) و تغییـر در سـاختار پروتئینهـای تنظیـم کننده مسیرهای کمپلمانی مانند CD59 و اختـلال در عملکرد آنها در اثـر گلیکیله شـدن می‌باشـد.[۲۵]

مسـیر Lectin دارای چهـار pattern recognition molecules اسـت: MBL, H-Ficolin, M-Ficolin, L-Ficolin کـه از ایـن میـان نقـش MBL بیشـتر از سـایرین بررسـی شـده اسـت.

MBL بـه لیگاندهـای حـاوی قنـد متصـل می‌شـود و پـس از اتصـال بـه لیگانـد باعـث فعـال شـدن آنزیم‌هـای ایـن مسـیر MASP-1,2 می‌شـود که C4 را می شـکنند و آبشـار کمپلمـان را راه انـدازی می کننـد. (شـکل-۷)

شواهد دخالت مسیر Lectin در نفروپاتی به این شرحند: [۱۸،۱۷]

- افزایش غلظت سرمی MBL در بیماران دیابتی دیده شده است که با آلبومینوری مرتبط است.
- سطوح بالای پلاسمایی C3 در بیماران تیپ ۲ دیابت همراه با ماکروآلبومینوری
- وجـود محصـولات فعالیـت کمپلمـان در ادرار بیمـاران مبتـلا بـه نفروپاتـی دیابتـی نظیـر: iC3b, Bb, C9
- رسوب C3 در گلومرول‌ها
- ارتباط رسوب گلومرولی با شدت گلومرولواسکلروز
- تجمع MBL در بافت کلیه (۱۷)
- وجود MAC (membrane attack complex) در غشا پایه گلومرولها، توبولها و کپسول بومن

از جملـه تغییراتـی کـه در مسـیر Lectin رخ می‌دهـد، افزایـش تولیـد MBL و کاهـش Turnover آن اسـت. در بررسـی‌ها میـزان قنـد خـون و HbA1c بـا سـطوح سـرمی MBL و نـه میـزان کراتینیـن و eGFR ارتبـاط دارنـد.

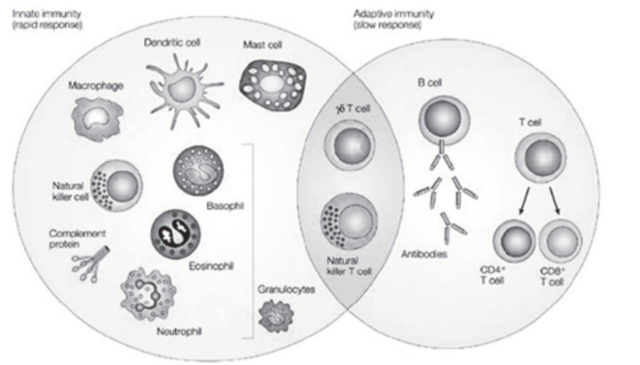
در مـورد سـایر PRR راه Lectin، در یـک مطالعـه آینـده نگـر مشـاهده ایـی، سـطوح افزایـش یافتـه H-ficolin بـا خطـر پیشـرفت به سـمت میکرو یـا ماکروآلبومینوری همراهی داشـته اسـت. در مـورد سـایر Ficolinهـا داده‌ای وجـود ندارد.

در بیمـاران تیـپ ۱ دیابـت افزایـش آنزیم‌هـای MASP1,2 گـزارش شـده اسـت کـه مرتبط با میـزان HbA1c بـوده اسـت و بـا بهبـود کنتـرل قنـد خـون کاهـش یافتـه اسـت. مطالعـه ایـی در بیمـاران تیـپ ۲ انجام نشـده اسـت.[۲۵]

بطـور کلـی، شـواهد فـوق همگـی بـه نقـش سیسـتم کمپلمـان در پاتوژنـز نفروپاتـی دیابتی اشـاره دارنـدو می‌تـوان از H-ficolin و MBL بـه عنـوان بیومارکـر ایجـاد و پیشـرفت نفروپاتـی دیابتـی اسـتفاده کـرد.

نقش سیستم ایمنی اکتسابی در نفروپاتی دیابتی

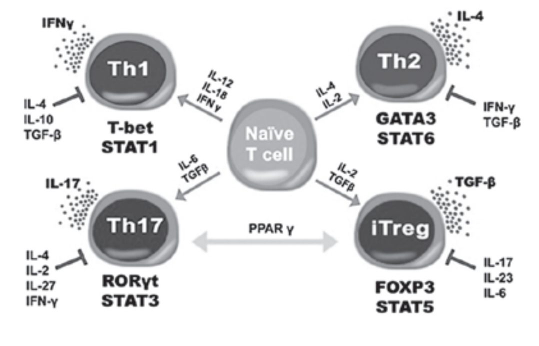
سلول‌های سیستم ایمنی اکتسابی شامل $CD4^+$ T cell ، $CD8^+$ T cell و B cell هستند. T cells هماهنگ کننده پاسخ ایمنی اکتسابی است. این سلول‌ها توسط سلول‌های antigen presenting (APC) مثل ماکروفاژها، B cells و Dendritic cells تحریک می‌شوند. (شکل-۸)



شکل-۸. سلولهای دخیل در سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی

نقش T cells در نفروپاتی دیابتی

T cells بر اساس سیتوکینها و محیطی که در آن قرار دارند به یکی از فنوتیپ‌های شناخته شده تمایز می‌یابند. (شکل -۹)



شکل-۹. فنوتیپهای CD4+T cells ، سیتوکینهای موثر بر تمایز آنها و سیتوکینهای مترشحه

سلولهای T در بافت کلیه مبتلا به دیابت به میزان کمتری از ماکروفاژها ارتشاح می‌یابند. در مراحل اولیه، فنوتیپ غالب سلولهای Helper ($CD4^+$) T هستند و به دنبال آنها موجی از سلولهای ماکروفاژ و Cytotoxic ($CD8^+$) T وارد بافت می‌شوند.[۸]

در بررسی مدلهای حیوانی مبتلا به نفروپاتی دیابتی تا دو برابر افزایش در تعداد سلولهای T در بافت بینابینی اتفاق می افتد که جمعیت غالب $CD8^+$ و $CD4^+$ همراه با تعداد کمی Treg هستند.[۱۷]

سلولهای T در محل juxtaglomerular apparatus تجمع می‌کنند. میزان ارتشاح $CD4^+$ T cells با میزان پروتئینوری در بیماران دیابتی متناسب است.[۸]

براساس پروفایل سیتوکینی سلولهای $CD4^+$ به زیرگروه‌های Th1, Th2, Th17 و Treg دسته بندی می‌شوند. (شکل-۹)

در بیماران مبتلا به نفروپاتی دیابتی شواهد نشان دهنده افزایش فعالیت Th1 به صورت افزایش IFN-g, IL-2 و IL-12 و کاهش فعالیت Th2 به صورت کاهش IL-13 و IL-33 می‌باشد. مقادیر کاهش یافته IL-33 با افزایش آلبومینوری و مقاومت به انسولین مرتبط است و نشان دهنده نقش محافظتی این سیتوکین در برابر نفروپاتی دیابتی می‌باشد. با اینحال در مطالعات انسانی بعدی افزایش IL-33 در بیماران دیابتی با یا بدون نفروپاتی دیده شد که مانع از استفاده از این سیتوکین به عنوان مارکر آسیب کلیه می‌شود.[۲۷]

ماکروفاژها و منوسیتهای فعال شده در دیابت با ترشح IL-1β, IL-6 و TGF-β1 باعث القای Th17 از سلول‌های naïve T می‌شوند.[۲۸]

خانواده سلولهای Th17 شش ایزوفرم از IL-17 را ترشح می‌کنند: -IL-17A,IL-17B, IL .17C, IL-17D, IL-17E, IL-17E

از این میان نقش IL-17A در دیابت بیشتر بررسی شده است.هر چند که در مطالعات مختلف برای IL-17A نقشهای متضادی دیده شده است. از طرفی، سطوح بالای IL-17A در بیماران نفروپاتی دیابتی با میزان پروتئینوری ارتباط مستقیم دارد و در بیماران دیابتی سطوح ادراری IL-17A در حضور میکروآلبومینوری افزایش می‌یابد ولی با ماکروآلبومینوری کاهش می‌یابد.

از طرف دیگر در برخی از مطالعات تجویز دوز پایین IL-17A باعث جلوگیری از وقوع نفروپاتی و بهبود بیماری استقرار یافته می‌شود.[۲۹]

تجویز IL-17A در موش دیابتی با کاهش ارتشاح ماکروفاژی و کاهش سیتوکینهای التهابی مثل IL-6 ، MCP-1 وTNF-α و افزایش IL-10 و AMWAP** همراهی دارد. به نظر می‌رسد اینکه IL-17A اثر التهابی داشته باشد یا تعدیل کننده سیستم ایمنی (immunomodulator)، بستگی به میزان و مدت تحریک سیتوکینی دارد.

سیتوکین عمده ایی که توسط Th1 تولید می‌شود IFN-γ است که با میزان پروتئینوری ارتباط دارد. IFN-γ در کنار IL-17 تولید شده توسط سلولهای Th17 باعث التهاب مزمن در دیابت می‌شود.[۲۷]

در مطالعه‌ای درمان با mycophenolate mofetil در مدلهای موشی دیابت باعث سرکوب سلولهای Th17 در فازهای اولیه نفروپاتی دیابتی می‌شود و فیبروز بافت بینابینی و آلبومینوری را مستقل از کنترل قند خون بهبود می بخشد.[۲۸]

با اینحال بیشتر مطالعات از نقش محافظتی IL-17A در نفروپاتی دیابتی از طریق کاهش یا تعدیل پاسخ التهابی حمایت می‌کنند.[۱۷]

دسته دیگری از سلولهای T که نقش مهمی در تحمل ایمنی (immune tolerance) و حفظ هموستاز ایمنی دارند، Treg هستند که سیتوکینهای ضد التهابی نظیر IL-10 و TGF-β تولید می‌کنند. انتقال Treg ($CD4^{+}FOXP3^{+}$) به مدلهای موشی باعث کاهش قطر گلومرولها و آلبومینوری می‌شود. سلولهای Treg می‌توانند باعث القای ماکروفاژها به فنوتیپ ضد التهابی (M2) شوند. همچنین دارای نقش مستقیم در ترمیم بافت و سرکوب پاسخ ایمنی و التهاب هستند. در مدلهایی که فاقد Treg هستند تشدید آسیب ناشی از دیابت و افزایش فشار گلومرولی و آلبومینوری گزارش شده است. این تغییرات همراه با افزایش تعداد T cells $CD8^{+}$ و $CD4^{+}$ و افزایش mRNA سیتوکینهایی نظیر TNF-α, IFN-γ و IL-10 بوده است.[۸] برخی مطالعات ارتباط معکوس بین تعداد Treg و میزان دفع ادراری آلبومین را نشان داده اند.[۱]

یک سیتوکین ضد التهابی دیگر که توسط Treg تولید می‌شود، IL-35 است که کاهش آن مرتبط با ایجاد تیپ یک دیابت است.[۲۷]

نه تنها عدم تعادل بین Th1/Th2 بلکه عدم تعادل بین Th17/Treg در پاتوژنز دیابت نقش دارد و تغییر در این نسبتها با HbA1c ارتباطی ندارد، بر این اساس مطالعه‌ای برای بررسی نقش Th1/Th2/Th17/Treg paradigm ایجاد نفروپاتی در بیماران دیابتی تیپ دو انجام شده است.

در این بررسی، تعداد Treg در خون محیطی بیماران مبتلا به نفروپاتی دیابتی تیپ دو کاهش یافته بود ولی تعداد Th2 کاهش نداشت و همچنین تعداد سلولهای Th1 و Th17 افزایش یافته بودند. پروتئینوری ارتباط مثبتی با تعداد Th1 و Th17 و همینطور نسبت Th17/Treg داشت و نسبت عکس با تعداد Tregها داشته است. ارتباط پروتئینوری با نسبت Th17/Treg قویتر از ارتباطش با تعداد هر یک از سلولها به تنهایی بود.

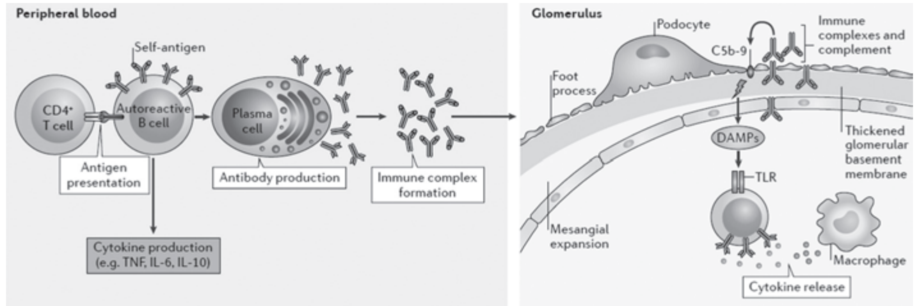
مدت دیابت با تعداد Th17 ارتباط مستقیم و با تعداد Treg ارتباط معکوس دارد.[۳۰]

برخی مطالعات از نقش costimulatory signals در ایجاد نفروپاتی دیابتی حمایت کرده اند، بویژه B7-1 و نشان داده اند که مهار آن توسط abatacept می‌توانند باعث کاهش آلبومینوری شود ولی اثری بر روی تجمع ماکروفاژها، سیتوکینهای التهابی و فیبروز ندارد که به نظر می‌رسد T cells در ایجاد التهاب در کلیه نیروی محرکه نمی‌باشد.[۱۷،۱]

نقش B Cells در نفروپاتی دیابتی

سلولهای B از طریق نقش خود به عنوان antigen presenting، تولید آنتی بادی، ایجاد کمپلکس ایمنی و تولید سیتوکینها در پاتوژنز نفروپاتی دیابتی می‌توانند دخالت کنند. محتملترین مکانیسم از طریق تولید آنتی بادی است که منجر به تشکیل کمپلکس ایمنی می‌شود که در کلیه رسوب می‌کند و با فعال کردن کمپلمان باعث التهاب و گلومرولونفریت می‌شود.

در بیماران دیابتی تیپ یک ارتباط میکروآلبومینوری با وجود آنتی بادی در خون محیطی علیه پروتئینهای تغییر یافته به واسطه اکسیداسیون ناشی از قند نشان داده شده است. کمپلکس‌های ایمنی حاوی oxLDL با تحریک تولید کلاژن تیپ ۴ باعث mesangial expansion می‌شوند. (شکل-۱۰)



شکل-۱۰. نقش Autoreactive B cells در نفروپاتی دیابتی

حضور کمپلکسهای ایمنی در گلومرولها باعث القای ماکروفاژها و آزادسازی سیتوکینها و فعال شدن کمپلمان می‌شود.

التهاب مزمن منجر به آسیب ماتریکس خارج سلولی و تولید DAMPs می‌شود. DAMPs با اتصال به TLRs روی سلولهای B را فعال می‌کنند و تولید TNF-α و IL-6 می‌کنند. IL-6 تولید شده با آلبومینوری و افزایش ضخامت غشاء پایه می‌شود. وجود TNF-a با آلبومینوری، کاهش GFR و افزایش نفوذپذیری سلولی و سیتوتوکسیسته مرتبط است.

سلولهای Breg توانایی تولید IL-10 را دارند که به نظر می‌رسد نقشی در پاتوژنز نفروپاتی دیابتی داشته باشد. هر چند که نتایج متناقضی از اثر آن در مطالعات گزارش شده است که ممکن است مرتبط با پلی مورفیسم ژنی آن باشد.[۳۱]

تعداد سلولهای $CD20^+$ در بافت بینابینی بیمارن مبتلا به نفروپاتی دیابتی تیپ ۲ با پروتئینوری مرتبط است.[۸]

درمانهای هدفمند (Targeted Therapies) بر اساس راههای ایمنی دخیل در پاتوژنز نفروپاتی دیابتی

با توجه به نقش ثابت شده سیستم ایمنی در پاتوژنز بیماری کلیوی ناشی از دیابت، درمان هدفمند بر پایه شواهد ایمنولوژیک علاوه بر درمانهای کلاسیک قبلی نظیر کنترل

قند و فشار خون و درمانهای مهارکننده سیستم رنین- آنژیوتانسین می‌تواند به بهبود عملکرد کلیه و جلوگیری از پیشرفت به سمت نارسایی مزمن کلیه کمک کند. (جدول-۱)

Treatment Target	Agent	Study Type (Name)	Results
JAK-1, -2	Baricitinib	Phase 2 study	Unpublished to date
CCL2	Spiegelmer NOX-36	Phase 1 and 2 studies	Unpublished to date
CCL2	Bindarit	Phase 2 study	Unpublished to date
CCR2 (CCL2 receptor)	CCX140-B	Randomized, placebo controlled study	Reduction in albuminuria
PKC	Ruboxistaurin	Randomized, placebo controlled, double blind study	Reduction in albuminuria and preservation of GFR
PKC	Antisense oligonucleotides	N/A	N/A
Nrf2	Resveratrol	Phase 2 study	Recruiting patients
AGEs	GLY-230	Phase 2 study	Reduction in albuminuria
AGEs	anti-AGEs DNA aptamer	N/A	N/A
AGEs	Pyridoxamine	Phase 2 study	Unpublished to date
RAGE	Blocking antibodies	N/A	N/A
TNF and other inflammatory mediators	Pentoxifylline	Randomized, placebo controlled, double blind study	Reduction in albuminuria
Serum amyloid A	Antisense oligonucleotides	N/A	N/A
Uric acid	Allopurinol	Randomized, placebo controlled, double blind study	Reduction in albuminuria and preservation of GFR

جدول-۱. هدف‌های درمانی بالقوه در نفروپاتی دیابتی

درمان‌های موثر بر ماکروفاژها

براساس نقش ماکروفاژهای M1 در ایجاد و نقش ماکروفاژهای M2 در کاهش آسیب کلیوی بدنبال دیابت، مهار ارتشاح یا مهار عملکرد ماکروفاژها یا تغییر فنوتیپ آنها به سمت M2 به عنوان هدفهای درمانی مورد بررسی قرار گرفته است.

مطالعاتی بر روی اثر محافظت از کلیه (Renoprotective) داروهای مهارکننده CCR2 ماکروفاژی در ۳۳۲ بیمار انجام شده است. در این مطالعه اضافه شدن داروی CCX140-B به درمانهای مهارکننده سیستم رنین- آنژیوتانسین باعث کاهش واضحی در میزان دفع پروتئین ادرار شده است.[۳۲]

از سایر داروهای مهارکننده کموکین‌ها که در دست مطالعه برای بررسی اثرات renoprotective می‌باشند می‌توان از BMS-813160 و PF-04634817 نام برد که اثر مهارکننده دوگانه علیه CCR2/CCR5 دارند (Dual CCR2/CCR5 chemokine antagonist).

داروی Bindarit نیز که یک مولکول کوچک مهارکننده آزادسازی CCL2 هست، با دوز 600mg/day در فاز ۲ کارآزمایی بالینی برای بررسی اثر بر آلبومینوری در حال بررسی است.[۳۳]

داروی Emapticap (Spiegelmer) با اتصال به MCP-1 باعث مهار اثرات التهابی این سیتوکین می‌شود. در یک کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور در بیماران مبتلا به دیابت تیپ ۲ دارای آلبومینوری، داروی Emapticap در مقایسه با پلاسبو به صورت تزریق زیر جلدی دو بار در هفته مورد مطالعه قرار گرفت. مصرف این دارو برای مدت ۳ ماه، بی خطر بوده و به خوبی تحمل شده است و باعث کاهش نسبت آلبومین به کراتینین و HbA1c در گروه مورد مطالعه شد که این تاثیر تا دو ماه بعد از قطع دارو هم باقی ماند. به نظر می‌رسد مهار MCP-1 و کاهش ارتشاح مونوسیت/ماکروفاژ می‌تواند هدف درمانی امیدبخشی برای درمان نفروپاتی دیابتی باشد.[۳۴]

علاوه بر این، درمانهایی که باعث القاء ماکروفاژهای M2 می‌شوند، نظیر القای Pentraxin-3 یا COX-2 می‌توانند باعث کاهش آسیب کلیه بشود.[۳۵،۳۶]

فعالیت COX-2 و EP4 receptor ماکروفاژی باعث مهار آزادسازی TFN-α , IL-2 و مهار NLRP3 inflammasome در ماکروفاژها می‌شود. در موش‌های دیابتی تجویز Hemin (a heme oxygenase inducer) باعث کاهش ماکروفاژهای M1 و افزایش M2 می‌شود.[۳۶]

برای اجتناب از عوارض تغییرات سلولی ضد التهابی مزمن، تغییر در الگوی سیتوکینی و استفاده از پتانسیل‌های درمانی لیپیدها مورد توجه قرار گرفته است. در مطالعات اثر Lipoxin A4 و آنالوگ سنتتیک آن روی برطرف کردن التهاب مورد بررسی قرار گرفته است. در مدلهای موشی، تجویز داخل پریتوئنی Lipoxin A4 منجر به کاهش نسخه برداری ژنی و تظاهر پروتئینی TNF-a , IL-1B, PDGF, NFkB, TGF-b شده است و منجر به بهبود و برگشت آسیب ناشی از دیابت می‌شود.[۳۷]

با توجه به نقش شناخته شده TNF-α در پاتوژنز نفروپاتی دیابتی، مهار آن می‌تواند با بلوک سایر واسطه‌های التهابی اثرات مفیدی بر سیر بیماری داشته باشد. پنتوکسی فیلین یک مهارکننده ضعیف تولید TNF-α است و مطالعات اثر خفیف آن را بر کاهش پروتئینوری و پایدار کردن GFR نشان داده اند. به نظر می‌رسد مهارکننده‌های قویتر TNF-α بتوانند اثر بیشتری نسبت به پنتوکسی فیلین بر جلوگیری از ایجاد یا تاخیر در پیشرفت نفروپاتی داشته باشند که این موضوع نیازمند انجام کارآزمایی‌های بالینی می‌باشد.[۳۸]

مسیر JAK/STAT در نفروپاتی دیابتی به واسطه TGF-β ، TNF-α و هیپرگلیسمی فعال می‌شود. نتیجه این فعالیت التهاب و ارتشاح ماکروفاژها می‌شود. داروی Nifuroxazide که یک آنتی بیوتیک مشابه نیتروفورانتوئین است اثر مهاری بر مسیر JAK/STAT3 دارد. در مطالعات موشی اثرات renoprotective آن همراه با کاهش ارتشاح ماکروفاژها نشان داده شده است. از آنجاییکه این دارو یک آنتی بیوتیک است که برای مصرف در انسان تاییدیه دارد می‌توان آن را در کارآزمایی‌های بالینی انسانی هم بررسی کرد.[۳۹]

داروی Baricitinib یک مولکول کوچک مهارکننده انتخابی JAK1/2 است که در مطالعه راندومیزه دوسوکور چند مرکزی در مقایسه با پلاسبو در بیماران مبتلا به دیابت تیپ ۲ دارای پروتئینوری علی رغم درمان با مهارکننده‌های سیستم آنژیوتانسین ارزیابی شده است. در این مطالعه دارو به صورت وابسته به دوز باعث کاهش واضح پروتئینوری شده است و اثر آن تا ۴ هفته پس از قطع دارو باقی مانده است. همچنین بیومارکرهای التهابی در سرم مثل TNFR1,2 و VCAM-1 و ICAM-1 و در ادرار شامل MCP-1 کاهش یافتند.[۸]

مطالعات در مدلهای موشی دیابت نشان داد که با استفاده از داروهای آگونیست رسپتور آدرنرژیک بتا (β2RA agonists) می‌توان با افزایش میزان β-arrestin2 و در نتیجه سرکوب NFκB (Downregulation NFκB) ، فعالیت مونوسیت‌ها و پاسخ‌های التهابی و فیبروتیک را در کلیه کاهش داد.[۱۱] (شکل-۲)

از جمله داروهایrenoprotective در دست تحقیق Bone morphogenetic protein 7 (BMP7) است که با کاهش تولید ICAM-1, MCP-1, IL-18 و IL-1 در مدل‌های موشی دیابت باعث کاهش پاسخ‌های التهابی در توبول‌های کلیه دچار دیابت شده و استرس اکسیداتیو را در بافت کاهش می‌دهد.[۴۰]

با توجه به نقش P2X7R در ایجاد التهاب در نفروپاتی دیابتی، استفاده از مهارکننده‌های این گیرنده در مدل‌های موشی مورد بررسی قرار گرفته است. استفاده پروفیلاکتیک از این مهارکننده‌ها دارای اثرات renoprotective می‌باشد ولی اثر آنها بر برگشت پذیری فیبروز استقرار یافته نامعلوم است.[۱۳]

درمانهای موثر بر Inflammasome

با توجه به نقش شناخته شده این سیستم بر پاتوژنز ایجاد و پیشرفت نفروپاتی دیابتی، مهار آن به عنوان یک گزینه درمانی در مطالعات مختلف مورد بررسی قرار گرفته است. از آن جمله درمان با داروهای آنتی اکسیدان نظیر superoxide dismutase mimetic (MitoTempo) در مدلهای حیوانی یا پایین آوردن اسیداوریک با تجویز آلوپورینول که می‌توانند با کاهش فعالیت NLRP3-Inflammasome باعث کاهش آسیبی کلیوی شوند.[۱۷] در یک مطالعه راندومیزه در بیماران دیابتی دارای هیپریوریسمی بدون علامت، تجویز آلوپورینول باعث کاهش آلبومینوری و حفظ GFR شده است.[۸]

همینطور استفاده از آنتاگونیست‌های NLRP-3 شامل arglabin یا β-hydroxybutyrate در مدلهای حیوانی بررسی شده اند.[۱۷]

استفاده از آنتی بادی علیه IL-1β به نام Canakinumab و Anakinra بیخطر بوده ولی خیلی موثر نبوده است.[۱۹]

درمان با losartan می‌تواند باعث بلوک و سرکوب NLRP3-IL-1 amplification loop بشود.[۴۱]

درمانهای موثر بر سیستم کمپلمان

برخورد درمانی با نفروپاتی دیابتی براساس نقش سیستم کمپلمان شامل ۵ گروه از درمانها است:

۱. مهار تشکیل کمپلکس اولیه: استفاده از آنتی بادی‌های خنثی کننده علیه MBL, C1q, MASP

۲. مهار آنزیم‌های فعال کننده مسیر آلترناتیو: lampalizumab

۳. مهار فعالیت C3 یا مهار C3 convertase:C1INH

۴. مهار فعالیت C5 یا مهار C5 convertase: Eculizumab

۵. مهار عملکرد MAC: Soluble recombinant CD59

در مدلهای موشی تجویز LMWH مانند enoxaparin باعث کاهش آلبومینوری و آسیب پودوسیتی می‌شود.

بلوک کردن گیرنده‌های C3a و C5a باعث کاهش تبدیل اندوتلیوم به میوفیبروبلاست‌ها می‌شود.

با این حال بهترین روش برای هدف قرار دادن سیستم کمپلمان برای جلوگیری از ایجاد نفروپاتی مشخص نمی‌باشد، چرا که هدف قرار دادن این سیستم می‌تواند منجر به افزایش خطر عفونت‌های مکرر و بیماری‌های خود ایمنی شود.[۲۵]

درمانهای موثر بر T Cells

در مطالعه‌ای در مدلهای موشی سرکوب T cells با استفاده از MMF باعث بهبود پروتئینوری و فیبروز بافت بینابینی شده است.[۲۸]

نتیجه گیری

با توجه به پاندمی دیابت و افزایش شیوع نفروپاتی ناشی از آن شناسایی عوامل موثر در ایجاد آن و درمانهای موثر ضروری می‌باشد. در حال حاضر درمانهای اختصاصی نفروپاتی دیابتی همچنان در مراحل اول است و بیشتر درمان‌ها بر روی ریسک فاکتورها تمرکز دارند.

هر چند که درمان ریسک فاکتورها در حال حاضر پایه اصلی درمان نفروپاتی است، مطالعات اثر کمی از درمان فشارخون و کنترل قند بر جلوگیری از پیشرفت بیماری را نشان داده اند.

داده‌های اخیر در مورد نقش سیستم ایمنی در پاتوژنز بیماری می‌توانند اهداف جدید درمانی را مشخص کند.

علاوه بر استفاده از مارکرهای ایمنولوژیک در تشخیص بیماری و درگیری کلیه می‌توان از این مارکرها برای تعیین پروگنوز و پاسخ به درمان و همچنین اختصاصی کردن درمان استفاده کرد، البته مسیر رسیدن به این دورنما طولانی به نظر می‌رسد.

Abbreviations:

* TAK-1:TGF-b-activated kinase 1 signaling pathway

* * AMWAP: activated microglia/macrophage whey acidic protein

References:

1. Hickey F B, Martin F. Role of the Immune System in Diabetic Kidney Disease. Current Diabetes Reports. 2018; 18:20.
2. Perlman, A.S., Chevalier, J.M., Wilkinson, P., et al. Serum inflammatory and immune mediators are elevated in early stage diabetic nephropathy. Ann Clin Lab Sci. 2015; 45: 256–263.
3. Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al. Innate Immunity. In: Molecular Biology of the Cell.4th ed. New York: Garland Science; 2002.
4. Chow FY, Nikolic-Paterson DJ, Ozols E, Atkins RC, Tesch GH. Intercellular adhesion molecule-1 deficiency is protective against nephropathy in type 2 diabetic db/db mice. J Am Soc Nephrol. 2005; 16(6):1711–22.
5. Chow FY, Nikolic-Paterson DJ, Ma FY, Ozols E, Rollins BJ, Tesch GH. Monocyte chemoattractant protein-1-induced tissue inflammation is critical for the development of renal injury but not type 2 diabetes in obese db/db mice. Diabetologia. 2007; 50(2):471–80.
6. Xu X, Qi X, Shao Y, et al. High glucose induced macrophage activation through TGF-B-activated kinase 1 signaling pathway. Inflamm.Res. 2016; 65(8):655-64.
7. Tesch GH. Role of macrophages in complications of type 2 diabetes. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2007; 34(10):1016–9.
8. Pichler R, Afkarian M, Dieter BP, Tuttle KR. Immunity and inflammation in diabetic kidney disease: translating mechanisms to biomarkers and treatment targets. Am J Physiol Renal Physiol. 2017; 312: F716–F731.
9. You H, Gao T, Cooper TK, Brian Reeves W, Awad AS. Macrophages directly mediate diabetic renal injury. Am J Physiol Renal Physiol. 2013; 305(12):F1719–27.
10. Zheng D, Wang Y, Cao Q, Lee VW, Zheng G, Sun Y, et al. Transfused macrophages ameliorate pancreatic and renal injury in murine diabetes mellitus. Nephron Exp Nephrol. 2011; 118(4): e87–99.

11. Noh H, Yu MR, Kim HJ, et al. Beta 2-adrenergic receptor agonists are novel regulators of macrophage activation in diabetic renal and cardiovascular complications. Kidney International. 2017; 92: 101–113.
12. Zheng Z, Zheng F. Immune Cells and Inflammation in Diabetic Nephropathy. Journal of Diabetes Research. 2016.
13. Menzies RI, Booth JWR, Mullins JJ, et al. Hyperglycemia-induced Renal P2X7 Receptor Activation Enhances Diabetes-related Injury. EBioMedicine. 2017;19: 73–83.
14. Ciray H, Aksoy AH, Ulu N, Cizmecioglu A, Gaipov A, Solak Y. Nephropathy, but not Angiographically Proven Retinopathy, is Associated with Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Patients with Type 2 Diabetes. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2015; 123(05):267-271.
15. Huang W, Huang J, Liu Q, Lin F, He Z, Zeng Z , He L. Neutrophil–lymphocyte ratio is a reliable predictive marker for early-stage diabetic nephropathy. Clinical Endocrinology. 2015; 82: 229–233.
16. Huang L, Xie Y, Dai S, Zheng H. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in diabetic microangiopathy. Int J Clin Exp Pathol 2017;10(2):1223-1232.
17. Tesch GH. Diabetic nephropathy – is this an immune disorder? Clinical Science. 2017; 131: 2183–2199.
18. Tang SC, Leung JC, Lai KN. Diabetic tubulopathy: an emerging entity. Contrib Nephrol. 2011; 170:124–134.
19. Wada J, Makino H. Innate immunity in diabetes and diabetic nephropathy. Nat. Rev. Nephrol. 2015; 12:13-26.
20. Hutton HL, Ooi JD, Holdsworth SR, Kitching AR. The NLRP3 inflammasome in kidney disease and autoimmunity. Nephrology.2016; 21:736–744.
21. Qiu YY, Tang LQ. Roles of the NLRP3 inflammasome in the pathogenesis of diabetic nephropathy. Pharmacological Research. 2016; 114:251–264.
22. Hafner-Bratkovič I . The NLRC4 inflammasome: The pieces of the puzzle are falling into place. Inflammasome 2017; 3:10–23.
23. Yuan F, Kolb R, Pandey G, Li W, Sun L, Liu F, et al. Involvement of the NLRC4-Inflammasome in Diabetic Nephropathy. PLoS ONE..2016;11(10):e0164135.
24. Velez MG, Bhalla V. The Role of the Immune System in the Pathogenesis of Diabetic Nephropathy. J Nephrol Therapeutic. 2013; S2.

25. Flyvbjerg A. The role of the complement system in diabetic nephropathy. Nat Rev Nephrol. 2017; 13(5):311-318.

26. Axelgaard E, Østergaard JA, Thiel S, Hansen TK. Diabetes Is Associated with Increased Autoreactivity of Mannan-Binding Lectin. Journal of Diabetes Research. 2017.

27. Araujo, L.S., da Silva, M.V., da Silva, et al. Cytokines and T Helper Cells in Diabetic Nephropathy Pathogenesis. Journal of Diabetes Mellitus. 2016; 6:230-246.

28. Kim S-M, Lee S-H, Lee A, et al. Targeting Th17 by mycophenolate mofetil attenuates diabetic nephropathy progression. Translational Research. 2015; 166(4):375-83.

29. Mohamed R, Jayakumar C, Chen F, et al. Low-Dose IL-17 Therapy Prevents and Reverses Diabetic Nephropathy, Metabolic Syndrome, and Associated Organ Fibrosis. J Am Soc Nephrol. 2016; 27:745–765.

30. Zhang C, Xiao C, Wang P, Xu W, Zhang A, Li Q, Xu x. The alteration of Th1/Th2/Th17/Treg paradigm in patients with type 2 diabetes mellitus: Relationship with diabetic nephropathy. Human Immunology. 2014; 75:289–296.

31. Smith MJ, Simmons KM, Cambier JC. B cells in type 1 diabetes mellitus and diabetic kidney disease. Nat Rev Nephrol. 2017; 13:712-720.

32. de Zeeuw D, Bekker P, Henkel E, Hasslacher C, Gouni-Berthold I, Mehling H, et al. The effect of CCR2 inhibitor CCX140-B on residual albuminuria in patients with type 2 diabetes and nephropathy: a randomised trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015; 3(9):687–96.

33. Lacava V, Pellicanò V, Ferrajolo C, et al. Novel avenues for treating diabetic nephropathy: new investigational drugs. Expert Opinion on Investigational Drugs. 2017.

34. Menne J, Eulberg D, Beyer D, et al. C-C motif-ligand 2 inhibition with emapticap pegol (NOX-E36) in type 2 diabetic patients with albuminuria. Nephrol Dial Transplant. 2017; 32:307–315.

35. Sun H, Tian J, Xian W, Xie T, Yang X. Pentraxin-3 attenuates renal damage in diabetic nephropathy by promoting M2 macrophage differentiation. Inflammation. 2015; 38(5):1739–47.

36. Wang, X., Yao, B., Wang, Y., F. et al. Macrophage cyclooxygenase-2 protects against development of diabetic nephropathy. Diabetes. 2017; 66:494–504.

37. Brennan EP, Mohan M, McClelland A, et al. Lipoxins Regulate the Early Growth Response–1 Network and Reverse Diabetic Kidney Disease. J Am Soc Nephrol. 2018; 29.

38. Awad AS, You H, Gao T, et al. Macrophage-derived Tumor Necrosis Factor-α _mediates diabetic renal injury. Kidney Int. 2015; 88(4):722-733.

39. Said E, Zaitone SA, Eldosoky M, Elsherbiny NM. Nifuroxazide, a STAT3 inhibitor, mitigates inflammatory burden and protects against diabetes-induced nephropathy in rats. Chemico-Biological Interactions. 2018.

40. Li LX, Wa Yiu WH, Wu HJ, et al. BMP7 reduces inflammation and oxidative stress in diabetic tubulopathy. Clinical Science. 2015; 128:269–280.

41. Wang F, Huang L, Peng Z, et al. Losartan inhibits LPS +ATP-induced IL-1beta secretion from mouse primary macrophages by suppressing NALP3 inflammasome. Pharmazie. 2014; 69:680–684.

نقش اختلالات میتوکندری در پاتوژنز نفروپاتی دیابتی

دکتر فرهاد خوشجو

میتوکندری‌ها اندامک‌های دو غشایی در بیشتر سلولهای هسته دار می‌باشند و عمده انرژی سلول‌ها در آنها تولید می‌شود. بعلاوه در وظایف دیگری مانند تمایز، رشد و مرگ سلولی نقش دارند.

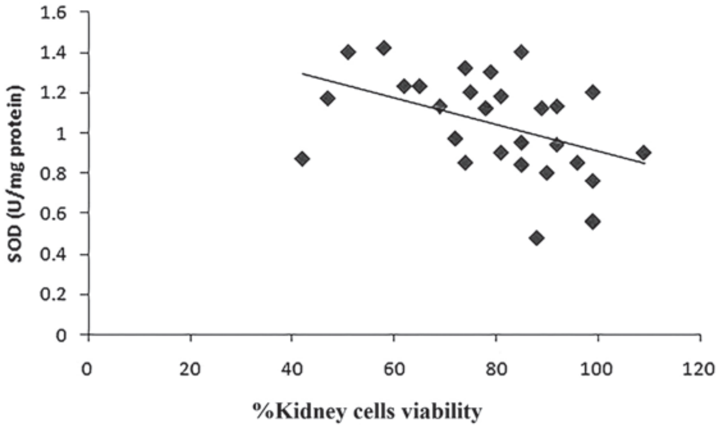
تعداد میتوکندری‌ها در سلول‌ها بسیار متفاوت است درحالیکه گلبول‌های سرخ فاقد آن می‌باشند در سلول‌های کبد بیش از ۲۰۰۰ میتوکندری موجود است. میتوکندری‌ها از قسمت‌های مختلف شامل غشاهای داخلی و خارجی فضای بین غشایی، کریستا و ماتریکس ساخته شده اند.

میتوکندری‌ها ژنوم مخصوص خود را دارند که شباهت اساسی به ژنوم باکتری‌ها دارد.

نقش اکسیداتیو استرس در پاتوژنزعوارض دیابت بخوبی شناخته شده است. از طرف دیگر میتوکندری‌ها در تولید گونه‌های واکنشی اکسیژن نقش اساسی دارند و همچنین از این طریق پروتیین‌ها، لیپیدهای غشایی و "دی ان اِ" آنها آسیب می بینند. تعدادی آنزیم شامل سوپراکسید دسموتاز، کاتالاز، گلوتاتیون پراکسیداز و... در سم زدایی ناشی از اکسیداتیو استرس نقش دارند.

اختلال عملکرد میتوکندری‌ها در نفروپاتی دیابتی شامل سه بخش می‌شود

الف: فعالیت آنزیم‌های میتوکندری بجز گلوتاتیون پراکسیداز با تعداد سلول‌های زنده کلیه نسبت متوسط معنی دار و البته معکوس دارند. به این ترتیب فعالیت این آنزیم‌ها بجز گلوتاتیون پراکسیداز در شرایط اکسیداتیو استرس در جهت جبران کاهش تعداد سلول‌های زنده افزایش می‌یابند (شکل ۱).

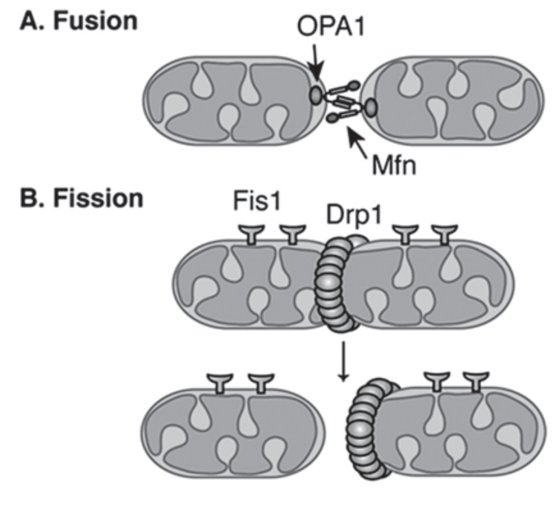


شکل ۱ – رابطه میزان سوپراکسید دسموتاز با تعداد سلول‌های زنده کلیه

میتوکندری‌ها در شرایط مختلف به هم متصل شده (فیوژن) یا تجزیه می‌شوند (فیسیون) آنزیم‌های گوناگون نظیر میتوفیوزن ۱ و ۲ در این پدیده دخالت دارند.

ب: در محیط کشت سلولی غلظت بالای گلوکز سبب خرد شدن میتوکندری به قسمت‌های کوچکتر و تولید گونه‌های واکنشی اکسیژن می‌شود. از طرف دیگر انسولین با افزایش میزان میتوفیوزن ۲ مانع بروز این پدیده می‌شود. افزایش بیان میتوفیوژن ۲ می‌تواند ازبروز یافته‌های آسیب شناسی در نفروپاتی دیابتی نظیر افزایش اندازه گلومرول، تجمع ماتریکس خارج سلولی و افزایش ضخامت غشا پایه جلوگیری کرده، همچنین پروتئین اوری و نسبت وزن کلیه به وزن بدن را نیز کاهش دهد.

در مطالعات انسانی نیز کاهش بروز میتوفیوژن ۲ به دنبال بروز دیابت و چاقی از یک طرف و افزایش بروز آن به دنبال کاهش وزن و ورزش مشاهده شده است (شکل ۲).

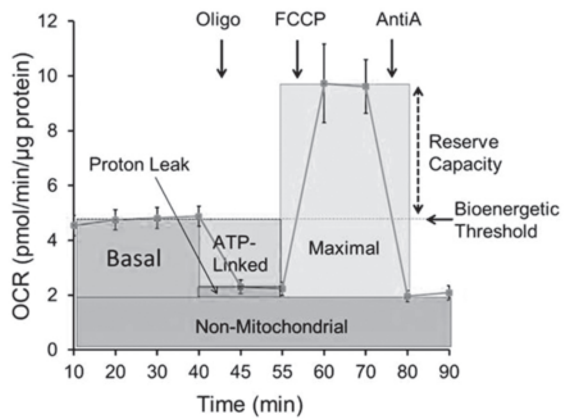


شکل ۲ – آنزیم‌های دخیل در فوزیون و فیسیون میتوکندری

ج: پدیـده انـرژی زیسـتی بـه کانـون درک مکانیسـم‌های پاتولوژیـک، راهبردهـای درمانـی و بیومارکر پیشـرفت بیماری‌های دژنراتیو عصبی، دیابت، سـرطان و قلبی عروقی تبدیل شـده اسـت.

میتوکنـدری اولیـن اندامـک سـلولی هشـدار دهنده بحران انرژی زیسـتی در بیماران اسـت. ارزیابی‌هـای بالینـی جدیـد که تغییـرات انرژی زیسـتی را در بیماران نمایـش می‌دهند از مزیت امـکان آشـکار سـازی زودرس و حسـاس شـدت و میـزان پیشـرفت بیماریهـای پیچیـده و چنـد فاکتـوری برخوردارند.

ایـن ارزیابی‌هـا از طریـق جـدا کـردن تعـداد انـدکـی سـلول خونـی انسـان و انـدازه گیـری عملکـرد انـرژی سـلولی آنها امکان پذیر اسـت. بـا افزودن متوالی مهارکننده‌های شـناخته شـده فسـفریلاسـیون اکسـیداتیو می‌تـوان نمـودار انـرژی سـلول‌های طبیعـی یـا بیمـار را رسـم کـرد. بدیـن ترتیـب نـرخ مصرف اکسـیژن در میتوکنـدری به حالت‌هایی مانند نرخ پایه ، بیشـینه و.... تقسـیم می‌شـود (شـکل ۳).



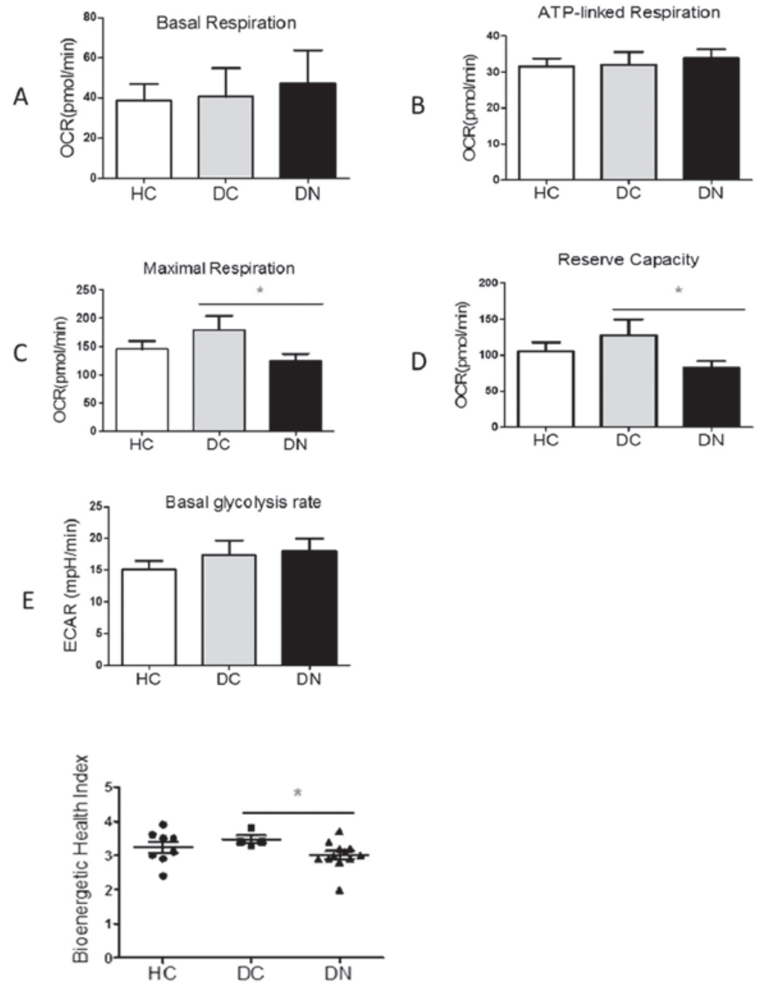
شکل ۳ – نرخ مصرف اکسیژن در میتوکندری به انواع نرخ پایه، وابسته به " آ ت پ"، نشت پروتون، بیشینه، ظرفیت ذخیره و غیر میتوکندریالی تقسیم می‌شود.

ایـن مقادیـر را می‌تـوان بـا یـک عـدد یا " نمایه سـلامت انـرژی زیسـتی" نشـان داد. این نمایه را می‌تـوان در لکوسـیت‌ها یـا پلاکت‌هـا انـدازه گرفـت. این نمایه تـوان آن را دارد که بـه عنوان یک بیومارکـر جدیـد در تشـخیص و تعییـن پیش آگهی بیماران بکار گرفته شـود (شـکل ۴).

$$\mathrm{BHI} = \log \frac{(\text{reserve capacity})^a \times (\text{ATP-linked})^b}{(\text{non-mitochondrial})^c \times (\text{proton leak})^d}$$

شکل ۴- فرمول محاسبه "نمایه سلامت انرژی زیستی"

در افـراد مبتـلا بـه نفروپاتـی دیابتـی نـرخ بیشـینه، ظرفیـت ذخیـره و نمایـه سـلامت انـرژی زیسـتی در مقایسـه بـا افـراد دیابتـی کـه مبتلا بـه نفروپاتی نیسـتند به مقـدار معنـی دار کاهش می‌یابـد ولـی نـرخ پایـه و وابسـته بـه " آ ت پ" تغییـر چندانی ندارنـد. همچنین نرخ اسـید خارج سـلولی پایـه نیزتفـاوت معنـی دار ندارد (شـکل ۵).



شکل ۵- مقایسه نرخ مصرف اکسیژن در افراد سالم، دیابتی و افراد مبتلا به نفروپاتی دیابتی

References:

1. Ranjbar A, Kheiripour N, Ghasemi H, Seif Rabiei MA, Dadras F, Khoshjou F. Antioxidative Effects of Tempol on Mitochondrial Dysfunction in Diabetic Nephropathy. Iran J Kidney Dis. 2018; 12(2):84-90.
2. Khoshjou F, Dadras F. Mitochondrion and its role in diabetic nephropathy.Iran J Kidney Dis. 2014; 8(5):355-8.
3. The Bioenergetic Health Index: a new concept in mitochondrial translational research. Chacko BK, Kramer PA, Ravi Set, et al. Clin Sci (Lond). 2014; 127(6):367-73.
4. Czajka A, Ajaz S, Gnudi L, et al. Altered Mitochondrial Function, Mitochondrial DNA and Reduced Metabolic Flexibility in Patients With Diabetic Nephropathy. EBioMedicine. 2015; 2(6):499-512.

جنبه‌های اپیدمیولوژیک نقص عملکرد کلیه در دیابت تیپ۲

Epidemiological Aspects of Renal Impairment with Type 2 Diabetes

دکتر سید وفا علی هانری افقهی: مشاور ارشد در نفرولوژی- دانشگاه گوتنبرگ، سوئد

چکیده

دیابت علت اصلی نارسایی مزمن کلیوی (Chronic Kidney Disease: CKD) و اندیکاسیون مهم درمان جایگزینی کلیوی در بسیاری از بخشهای جهان است. آلبومینوری و CKD دو شکل اصلی بیماری کلیوی دیابتی هستند.

تعداد بیماران جدید مبتلا به دیابت تیپ ۲ و نیاز آنها به دیالیز یا پیوند کلیه در طی پانزده سال اخیر دو برابر شده است. ریسک فاکتورهای شناخته شده اصلی برای بیماری کلیوی دیابتی عبارتند از: قند خون بالا، فشار خون بالا و استعمال سیگار. درمان این ریسک فاکتورها شامل درمان فشار خون، پروتئینوری/آلبومینوری، قند خون بالا، افزایش لیپیدهای خون و قطع مصرف سیگار از جمله عوامل کلیدی برای پیشگیری از نارسایی پیشرفته کلیوی(End Stage Kidney Disease; ESKD) به علت دیابت به شمار می‌روند. نارسایی کلیوی ریسک بیماری‌های قلبی- عروقی و مرگ را در بیماران مبتلا به دیابت به میزان قابل ملاحظه‌ای افزایش می‌دهد.

مقدمه

دیابت با هیپرگلیسمی مزمن مشخص می‌شود که به دلیل نقص در ترشح یا عملکرد انسولین رخ می‌دهد.۱ اشکال مختلف دیابت بر اساس اتیولوژی خود دسته‌بندی می‌شوند. دیابت تیپ۱ (Type1 diabetes) و دیابت تیپ۲ (Type2 diabetes) از شایع‌ترین انواع دیابت هستند. دیابت تیپ ۱ عمدتاً در کودکان و نوجوانان بروز می‌کند، در حالی که دیابت تیپ ۲ در بزرگسالان شایع‌تر است، اما افراد در هیچ سنی از این دو نوع دیابت در امان نیست.[۲] دیابت تیپ ۲ حدود ۹۰ تا ۹۵ درصد از موارد را به خود اختصاص می‌دهد.[۳] برای تشخیص دیابت تیپ ۲ در حال حاضر آزمایش منحصر به فردی وجود ندارد، اما چاقی، سایر علائم مقاومت به انسولین، سندرم متابولیک یا سابقه خانوادگی و پیش‌زمینه قومی با ریسک بالا می‌توانند شک به وجود این بیماری را مطرح کنند.[۴]

هیپرگلیسمی مزمن با آسیب به اعضای بدن، به‌خصوص چشم‌ها، کلیه‌ها، سیستم عصبی (عوارض میکروواسکولر) و شریان‌ها (عوارض ماکرووسکولار) همراه است.

اختلال عملکرد کلیوی (آلبومینوری و آسیب کلیوی) می‌تواند تا ESKD و نیاز به دیالیز یا پیوند کلیه پیش برود.[۵-۸] اختلال عملکرد کلیوی و ESKD همراه با دیابت، تاثیر منفی چشمگیری بر امید به زندگی و کیفیت زندگی دارند.[۹،۱۰]

بروز و شیوع بیماری کلیوی در بیماران مبتلا به دیابت تیپ۲

دیابت ریسک پیشرفت به ESKD را ۱۰ الی ۱۲ بار افزایش می‌دهد.[۶،۹] در حال حاضر، دیابت تیپ ۲ علت اصلی درمان جایگزینی کلیوی (دیالیز یا پیوند کلیه) در بسیاری از کشورهای جهان است.۱۰، ۱۱ همچنین دیابت تیپ ۲ علت زمینه‌ای ۴۰ درصد یا بیشتر از تمامی موارد ESKD در ایالات متحده را تشکیل می‌دهد.[۹]

پاتولوژی کلیه در بیماران مبتلا به دیابت نوع۲

آسیب‌های پاتولوژیک دیابت تیپ ۲ و نوع بیماری کلیه مشابه با دیابت تیپ ۱ هستند. این آسیب‌ها عبارتند از افزایش منتشر سلول‌های مزانژیال، افزایش منتشر ضخامت غشای پایه گلومرولی(Glomerular basement membrane: GBM) و هیالینوز شریانچه‌های آوران و وابران.[۱۲،۱۳] اسکلروز منتشر یا ندولار مزانژیوم (ضایعات Kimmelstiel-Wilson) امروزه شایع نیستند.[۱۴] براساس میکروسکوپ الکترونی، از دست دادن پودوسیت و هیپرتروفی از نشانه‌های اولیه قلمداد می‌شوند.[۱۵،۱۶] پاتولوژی کلیه بیماری کلیوی دیابتی در سیستم طبقه‌بندی جدید به شرح زیر است: کلاس ۱) تنها ضخیم‌شدگی GBM؛ کلاس ۲) افزایش خفیف تا شدید مزانژیال؛ کلاس ۳) اسکلروز ندولار؛ کلاس ۴) تمامی تغییرات بالا و اسکلروز گلوبال در ۵۰٪ گلومرول‌ها.[۱۷] علاوه بر ضایعات گلومرولی یاد شده، ضخیم‌شدگی غشای توبولی و فیبروز بینابینی از معیارهای پیش‌بینی‌کننده قوی برای سرعت کاهش عملکرد کلیوی در دیابت هستند.[۱۳،۱۸] بیماران مبتلا به دیابت تیپ ۲ معمولاً مسن‌تر هستند و اغلب دچار فشار خون، دیس لیپیدمی یا سایر بیماری‌های همراه هستند. این واقعیت که در دیابت تیپ ۲ تاخیر از شروع دیابت تا تشخیص آن اغلب طولانی‌تر از بیماران مبتلا به دیابت تیپ ۱ است، ممکن است بر پاتولوژی کلیه موثر باشد.[۱۹] آسیب‌های کلیوی مشاهده شده در بیماران مبتلا به در دیابت تیپ ۲ اغلب ترکیبی از ضایعات دیابتی، آترواسکلروز در شریان‌های کلیوی و نفرواسکلروز هستند. نفرواسکلروز که در عروق خونی کوچک داخل کلیه رخ می‌دهد، به افزایش سن و فشار خون ارتباط دارد.[۲۰،۲۱] پاتولوژی کلیه بیماران نورموآلبومینوریک با دیابت تیپ ۲ گوناگونی بیشتری دارد، اما اطلاعات کمی بر روی بیوپسی کلیه این بیماران وجود دارد.[۲۲،۲۳] مطالعات نشان داده‌اند که الگوی تیپیک ضایعات گلومرولی در بیماران مبتلا به دیابت و نارسایی کلیوی نورموآلبومینوریک نسبت به بیماران آلبومینوریک کمتر شایع است.[۲۴] این نتایج به نفع مولتی‌فاکتوریال بودن پاتوژنز آسیب کلیوی در بیماران مبتلا به دیابت تیپ ۲ و نارسایی کلیوی نورموآلبومینوریک است.

بروز بیماری کلیوی در بیماران مبتلا به دیابت تیپ۲

مطالعات قدیمی‌تر به این نتیجه رسیده بودند که سرعت کاهش و اختلال در عملکرد کلیه در بیماران مبتلا به دیابت تیپ ۲ در حدود ٦ میلی لیتر در دقیقه در سال بود. با این وجود، با کنترل جدی‌تر قند و فشارخون، کاهش تنها ۴-۱ میلی لیتر بر دقیقه در سال است که تقریباً مشابه با جمعیت کلی است.[۲۵،۲۶] پیشرفت بیماری کلیوی در دیابت تیپ ۲ معمولاً سه مرحله دارد: میکروآلبومینوری، پروتئینوری (ماکروآلبومینوری) همراه با کاهش GFR و ESRD.[۲۷،۲۸] بسیاری از بیماران در زمان تشخیص دیابت تیپ ۲ آسیب کلیوی را نشان می‌دهند و نارسایی کلیوی در آنها شایع است.[۲] این نوع آسیب کلیوی یک بیماری کاملاً مرتبط با دیابت تلقی نمی‌شود، بلکه نشانه‌ای از نفرواسکلروز است. نارسایی کلیوی نورموآلبومینوریک در مقایسه با نارسایی کلیوی آلبومینوریک، با پیشرفت کندتر آسیب کلیوی و همچنین ریسک کمتر بروز ESRD و حوادث قلبی- عروقی همراه است.[۳۰]

نارسایی کلیوی آلبومینوریک در بیماران مبتلا به دیابت تیپ ۲

آلبومینوری یک نشانگر بالینی حساس و یک عامل پیش‌بینی‌کننده برای شناسایی ریسک نارسایی کلیوی دیابتی و غیردیابتی، ESKD، حوادث قلبی- عروقی و مرگ به هر علت (all-cause mortality) است.[۳۱،۳۲] اما در بیماران مبتلا به دیابت تیپ ۲ آلبومینوری همیشه بر بروز نارسایی کلیوی مقدم نیست.[۲۸] حتی با آلبومینوری کم و GFR طبیعی نیز ریسک حوادث قلبی- عروقی و مرگ به هر علت به طرز چشمگیری افزایش می‌یابد.[۳۳] اگرچه اتیولوژی ارتباط قوی بین عوارض ماکرووااسکولار و آلبومینوری به طور کامل مشخص نشده است، یک مکانیسم بالقوه اما کاملاً تئوریک، کاهش میزان آدیپونکتین در گردش خون است.[۳۴،۳۵] از آنجائیکه مشخص شده است که آدیپونکتین در تنظیم عملکرد پودوسیت دخیل است، کاهش آدیپونکتینی که در بیماران دیابتی دیده می‌شود می‌تواند با بروز آلبومینوری ارتباط داشته باشد.[۳۶]

نارسایی کلیوی نورموآلبومینوریک در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲

در مجموع، ۱۰ تا ۲۰ درصد از بیماران مبتلا به دیابت تیپ ۲ نارسایی کلیوی نورموآلبومینوریک دارند.[۲۹،۳۷،۳۸] همانگونه که در جدول ۱ نشان داده شده است، اکثر بیماران مبتلا به دیابت تیپ ۲ و نارسایی کلیوی، نورموآلبومینوریک هستند.[۳۹-۴۴] اتیولوژی نارسایی کلیوی نورموآلبومینوریک در دیابت تیپ ۲ مولتی فاکتوریال است و فشار خون بالا، پیری، چاقی، هایپر لیپیدمی. اسکلروز گلومرول و نفرواسکلروز نیز ممکن است به ایجاد آن کمک کنند.[۲۹،۴۵،۴۶] در بیماران مبتلا به دیابت تیپ ۲ و نارسایی کلیوی نورموآلبومینوریک، مجموعه ریسک فاکتورهای قلبی- عروقی متفاوتی نیز دیده شده است که حاکی از پروفایل مطلوب‌تری از این ریسک فاکتورها است.[۴۴،۴۷] مطالعات آینده‌نگر نیز از این فرضیه حمایت قرار می‌کنند و نشان می‌دهند که بیماران مبتلا به به دیابت تیپ ۲ و نارسایی کلیوی نورموآلبومینوریک با ریسک پایین‌تری از حوادث قلبی- عروقی و مرگ به هر علت مواجه هستند.[۳۰،۴۱] درمان مداوم با مهار سیستم رنین- آنژیوتانسین- آلدوسترون (بلوک RAAS) نیز به عنوان علت دیگری برای وجود نارسایی کلیوی نورموآلبومینوریک در بیماران دیابت تیپ ۲ پیشنهاد شده است، اما به نظر نمی‌رسد که تنها توجیه آن باشد.[۲۹،۳۸،۴۸]

نویسنده اول/سال	تعداد بیماران	نوع جمعیت مورد پژوهش	نسبت آسیب کلیوی نورموآلبومینوریک به آلبومینوریک (٪)	درصد زنان مبتلا به آسیب کلیوی نورموآلبومینوریک (٪)
MacIsaac 2004 [38]	۳۰۱	دیابت تیپ ۲ با نارسایی کلیوی	۳۹ (۶۱)	۵۶
Rigalleau 2007 [37]	۸۹	دیابت تیپ ۲ با نارسایی کلیوی	۱۷ (۸۳)	۶۶
Ykoyama 2009 [135]	۳۲۹۷	دیابت تیپ ۲	۵۲ (۴۸)	۴۷
Thomas 2009 [39]	۳۸۹۳	دیابت تیپ ۲	۵۵ (۴۵)	۶۴
Ito 2010 [42]	۱۱۹۷	دیابت نوع ۲	۵۰ (۵۰)	۶۰
Penno 2011 [43]	۱۵۷۷۳	دیابت تیپ ۲	۵۷ (۴۳)	۶۶
Mottl 2013 [40]	۲۷۹۸	دیابت تیپ ۲	۵۲ (۴۲)	۵۸
Boronat 2014 [44]	۷۸	دیابت تیپ ۲ با نارسایی کلیوی	۲۲ (۷۸)	۷۷

ریسک فاکتورهای پیشرفت نارسایی کلیوی و آلبومینوری در بیماران مبتلا به دیابت تیپ ۲

هیپرگلیسمی مهمترین ریسک فاکتور ایجاد آلبومینوری است و مشخص شده است که کنترل شدید قند خون (intensive blood sugar control) این ریسک را کاهش می‌دهد. مطالعهٔ Action in Diabetes and Vascular Disease (ADVANCE) نشان داد که کنترل شدید گلوکز (HbA1C: 6.5%) در مقایسه با کنترل استاندارد (HbA1C 7.3%)، ریسک نفروپاتی را در بیماران مبتلا به دیابت تیپ ۲ تا ۲۱ درصد کاهش داده است.[۴۹] رابطهٔ بین هیپرگلیسمی با نارسایی کلیوی همانند آلبومینوری قوی نیست.[۴۱،۴۴] اهمیت فشار خون بالا به خوبی نشان داده شده است.[۵۰،۵۱] کنترل فشار خون و درمان فشار خون بالا، بروز آلبومینوری[۵۲،۵۳] و ESKD[۵۴،۵۵] را کاهش داده است. جنس مرد یک ریسک فاکتور برای بروز آلبومینوری است.[۵۶-۵۸] با این وجود مطالعات cross- sectional نتیجه گرفته‌اند که نارسایی کلیوی در زنان شایع‌تر است، گرچه این نتیجه گیری احتمالاً به دلیل تخمین اشتباه میزان عملکرد کلیوی با استفاده از معادلات مبتنی بر کراتینین رخ داده است.[۳۸،۴۲،۵۹] استعمال سیگار نیز مستقل از آلبومینوری، با کاهش GFR در بیماران دیابت تیپ ۲، که عملکرد کلیوی طبیعی یا نزدیک به طبیعی دارند، ارتباط دارد.[۶۰،۶۱] دیس لیپیدمی به طور مستقل با ریسک بالاتر بروز نارسایی کلیوی و آلبومینوری در بیماران مبتلا به دیابت همراه است.[۶۲،۶۳] ناهنجاری‌های ApoE و واریانت‌های ژن آپولیپوپروتئین L1 (APOL1) با افزایش ریسک بروز CKD مرتبط بوده‌اند.[۶۴-۶۷] ریسک پیشرفت آلبومینوری ونارسایی کلیوی همبستگی مثبتی با چاقی دارد.[۶۸،۶۹]

نارسایی کلیوی دیابت نوع ۲ و ریسک بیماری قلبی عروقی

دیابت ریسک ایجاد حوادث قلبی- عروقی را ۴ تا ۵ برابر می‌کند.[۷۰-۷۲] مرگ قلبی- عروقی در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه ۱۰ تا ۲۰ برابر نسبت به افراد سن مشابه در جمعیت کلی بالاتر است.[۷۳] هم دیابت تیپ ۲ و هم نارسایی کلیه ریسک مرگ هر علت و بیماری قلبی- عروقی را افزایش می‌دهند.[۷۴،۷۵] ریسک زیاد مرگ به هر علت و یا به

علت بیماری قلبی- عروقی در بیماران مبتلا به دیابت تیپ ۲ همبستگی مثبتی با شدت نارسایی کلیه دارد.[۷۶،۷۷] کاهش عملکرد کلیوی (eGFR) و آلبومینوری، عوامل پیش‌بینی کننده حوادث قلبی- عروقی در بیماران مبتلا به دیابت تیپ ۲ هستند. همچنین در این بیماران میزان بالاتر آلبومینوری با ریسک بالاتر حوادث قلبی- عروقی، و مرگ قلبی- عروقی یا مرگ هر علت ارتباط دارند.[۷۸-۸۰] یک مکانیسم محتمل برای توجیه رابطهٔ بین آلبومینوری، نارسایی کلیه، حوادث قلبی- عروقی و مرگ به هر علت، افزایش شتاب ایجاد آترواسکلروز در این بیماران است.[۸۱]

ریسک فاکتورهای پیشرفت بیماری قلبی- عروقی

بسته به وضعیت کلیوی، ریسک فاکتورهای مختلف ممکن است اثرات متفاوتی بر روی عواقب (outcomes) قلبی- عروقی داشته باشند هیپرلیپیدمی، استعمال دخانیات و کنترل قند خون تاثیر معنی‌داری بر ریسک حوادث قلبی- عروقی در بیماران مبتلا به آلبومینوری با عملکرد کلیه طبیعی دارند. شواهد قویاً نشان می‌دهند که فشار خون بالا، هم سیستولیک و هم دیاستولیک، با افزایش ریسک حوادث قلبی- عروقی در بیماران دیابتی، با یا بدون نارسایی کلیه، ارتباط داشته است. مطالعهٔ UK Prospective Diabetes Study (UKPDS)، به ازای هر ۱۰ میلی متر جیوه کاهش فشار خون، ۱۳ درصد کاهش در عوارض میکرووسکولار را نشان داد.[۸۲] همچنین درمان جدی فشار خون ریسک عوارض ماکرو- و میکرووسکولار در بیماران مبتلا به دیابت تیپ ۲ را کاهش داده است.[۸۳،۸۴] به نظر می‌رسد بیماران پر ریسک، از درمان شدیدتر ضد فشار خون بهره بیشتری ببرند.[۸۵،۸۶]

با این وجود، هم فشار خون بالا و هم فشار خون پایین با افزایش ریسک حوادث قلبی- عروقی و مرگ به علت ارتباط داشته‌اند.[۸۷-۸۹] مطالعهٔ The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) به این نتیجه رسید که در بیماران مبتلا به دیابت تیپ ۲، هدف‌گذاری فشار خون سیستولی به میزان۱۲۰ میلیمتر جیوه در مقایسه با ۱۴۰ میلیمتر جیوه، میزان حوادث قلبی- عروقی (به استثنای سکته مغزی) را کاهش نمی‌دهد.[۹۰] مطالعهٔ Ongoing Telmisartan به تنهایی و در ترکیب با Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET) که شامل

بیماران مبتلا و غیر مبتلا به دیابت بود، در کاهش فشار خون سیستولی به زیر ۱۳۰ میلیمتر جیوه هیچ مزیتی را برای کاهش حوادث قلبی- عروقی مهلک یا غیرمهلک (به استثنای سکته مغزی) نیافت.[۹۱] مطالعهٔ(Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) در کهنه‌سربازان مبتلا به دیابت تیپ ۲، کاهش فشار خون دیاستولی به زیر ۷۰ میلیمتر جیوه را با افزایش ریسک بیماری قلبی- عروقی مرتبط یافت.۹۲ در آنالیز post-hoc مطالعهٔ Irbesartan in Diabetic Nephropathy Trial (IDNT) در بیماران دیابت تیپ ۲ با نارسایی کلیه، با کاهش فشار خون سیستولی به زیر ۱۲۰ میلیمتر جیوه، افزایش مرگ به هر علت، حوادث قلبی- عروقی و نارسایی قلبی نشان داده شد.[۹۳] براساس این داده‌ها، محققان رابطه‌ی J شکل یا U شکل بین فشار خون و ریسک حوادث قلبی- عروقی و مرگ به هر علت را بیان کردند.[۹۴،۹۵] بیماری‌های همراه، به‌خصوص نارسایی قلبی، یک توجیه احتمالی برای افزایش ریسک حوادث قلبی- عروقی یا مرگ به هر علت در فشار خون پایین در مطالعات مشاهده‌ای است. لذا، این احتمال وجود دارد که این یافته، نتیجهٔ درمان فشار خون بالا را منعکس نکند.[۹۶،۹۷] از آنجا که رابطه بین فشار خون پایین و افزایش مرگ به هر علت در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه متوسط تا شدید، از تداخل بین عملکرد کلیه و آترواسکلروز نیز سرچشمه می‌گیرد، فشار خون پائین ممکن است نشانه‌ای از بیماری‌های همراه باشد و نقش علی نداشته باشد.[۹۸] همچنین کنترل شدید فشار خون با ریسک افزایش کراتینین سرم در بیمارانی که عملکرد کلیهٔ طبیعی دارند یا در مراحل اولیهٔ بیماری کلیوی دیابتی هستند همراه بوده است.[۹۹] در نتیجه، فشار خون هدف در بیماران مبتلا به دیابت تیپ ۲ و نارسایی کلیه کماکان تحت بررسی است.

نوع دیس‌لیپیدمی بیماران مبتلا به دیابت تیپ۲ و نارسایی کلیه، به صورت هیپرتری‌گلسیریدمی، کلسترول LDL بالا یا نرمال، و کلسترول HDL پایین است.۱۰۰، ۱۰۱ در مطالعهٔ Study of Heart and Renal Protection (SHARP) در گروهی از بیماران نارسایی مزمن کلیه، که ۲۳٪ آنها دیابتی بودند، روزانه ۲۰ میلی گرم سیمواستاتین و ازتیمایب به تجویز شد و ۲۱ درصد کاهش در کلسترول LDL و ۱۷ درصد کاهش در حوادث آترواسکروتیک رخ داد.۱۰۲ در مطالعه Treating to New Targets (TNT) که شامل بیمارانی

بـا سـابقۀ بیماری شـریان کورونری بود، مصـرف روزانه ۸۰ میلی گرم آتورواسـتاتین در بیمارانی که CKD نیـز داشـتند، حـوادث قلبـی- عروقی را ۳۲ درصد کاهـش داد.[۱۰۳] با وجود ایـن در مطالعات Deutsche Diabetes Dialyse Studie (4D) و Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Hemodialysis (AURORA) در بیمـاران همودیالیـزی، اسـتاتینها کاهـش قابـل ملاحظـه‌ای در حـوادث قلبـی- عروقی ندادند.[۱۰۴،۱۰۵] مطالعـۀ Assessment of Lescol in Renal Transplant (ALERT) بـا مصرف فلوواسـتاتین کاهـش حـوادث قلبی را در بیمـاران پیوند کلیه نشـان داد.[۱۰۶] گایدلاین‌هـای KDIGO توصیـه می‌کننـد کـه در بیمـاران CKD غیـر دیالیـزی و پیونـدی بـا ریسـک بیمـاری قلبـی- عروقـی، یـک اسـتاتین کاهنـده لیپید بـه کار برده شـود ولی ایـن روش را در بیمـاران همودیالیـزی توصیـه نمی‌کنـد.[۱۰۷]

هیپرگلیسـمی یـک ریسـک فاکتـور کلیـدی قلبـی- عروقـی بـرای بیمـاران دیابتـی، بـدون در نظـر گرفتـن ابتـلا بـه نارسـایی کلیـه اسـت.[۱۰۸-۱۱۰] مطالعـۀ UKPDS نتیجـه گرفـت کـه کنتـرل شـدید قنـد بـا متفورمیـن بـه مـدت ۱۰/۷ سـال بـه طـور ملایمی ریسـک بیمـاری قلبـی- عروقی را کاهـش داده اسـت.[۱۱۱] بـا وجـود ایـن، مطالعـۀ ADVANCE نشـان داد کـه کنتـرل شـدید قند خـون (HbA1C ۶/۵ درصـد در مقایسـه بـا ۷/۳ درصد) تاثیـر قابل ملاحظه‌ای بـر حوادث قلبـی- عروقـی اصلـی یـا مـرگ قلبـی- عروقـی نـدارد.[۴۹] مطالعـۀ Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) نشـان داد کـه کنتـرل شـدید قنـد خـون (HbA1C کمتـر از ۶ درصـد) در مقایسـه بـا روش‌هـای سـنتی (HbA1C بیـن ۷-۷/۹ درصـد)، حـوادث قلبـی- عروقـی اصلـی را بـه میـزان قابـل ملاحظه‌ای کاهـش نمی‌دهد اما ریسـک مـرگ را افزایـش می‌دهد.[۱۱۲] مطالعـه VADT بـر روی کهنه‌سـربازان آمریکایـی مبتـلا بـه دیابـت تیـپ ۲، نشـان داد کـه کنتـرل شـدید قنـد خـون اثـر قابـل ملاحظه‌ای بـر بروز حـوادث قلبـی- عروقـی اصلی نـدارد.[۱۱۳] تاثیـر کنتـرل شـدید قنـد خـون بـر بیمـاران مبتـلا بـه نارسـایی کلیه شـدید یـا بیمـاران دیالیزی و همچنیـن ریسـک پیشـرفت بیمـاری قلبـی- عروقـی بـه طـور گسـترده بحـث شـده اسـت. در مطالعـات مشـاهده‌ای، ایـن یافتـه کـه بیمـاران مبتلا به نارسـایی کلیه شـدید با ریسـک بالاتری از بیمـاری قلبـی- عروقـی و مـرگ در زمـان پاییـن بـودن HbA1C مواجـه هسـتند، ممکـن اسـت توسـط سـایر عوامـل ماننـد کـم خونـی و سـوء تغذیه مخـدوش گـردد.[۱۱۴]

رهنمودها و توصیه‌های درمانی برای فشار خون بالا با دیابت و آسیب کلیوی

گایدلایـن‌هـای متعـددی بـرای توصیه‌هـای درمانـی بـه بیمـاران مبتـلا بـه دیابـت و نارسـایی کلیـه منتشـر شـده اسـت. گایدلایـن‌هـای (Improving Global Outcomes work group KDIGO) در صـورت فقـدان آلبومینـوری فشـار خـون کمتـر از ۱۴۰/۹۰ میلیمتـر جیـوه و در صـورت وجـود آلبومینـوری فشـار خـون کمتـر ۱۳۰/۸۰ میلیمتـر جیـوه را بـرای کاهـش ریسـک بیمـاری قلبـی- عروقـی توصیـه می‌کنـد. امـا ایـن گایدلاینها ذکـر می‌کننـد که سـن، بیماریهای همـراه قلبـی- عروقـی و سـایر عوامـل نیـز بایـد در نظر گرفتـه شـوند.[۱۱۵] گایدلایـن‌هـای ADA/EASD بـرای بیمـاران مبتـلا بـه دیابت، فشـار خون هـدف ۱۴۰/۹۰ میلیمتر جیوه یـا در صورت وجـود علائـم آلبومینـوری، رتینوپاتـی یـا آسـیب بـه سـایر ارگانها، فشـار خـون کمتـر از ۱۳۰/۸۰ میلیمتـر جیـوه را توصیـه می‌کننـد.[۱۱۶] کمیتـه ملـی مشـترک ([Joint National Committee JNC]) فشـار خـون هـدف کمتـر از ۱۴۰/۹۰ میلیمتـر جیـوه را توصیـه کـرد، امـا ایـن مطالعـه بیمـاران ۷۰ سـاله یـا بیشـتر را لحـاظ نکـرده بـود.[۱۱۷]

مهـار RAAS بـه عنـوان اولیـن درمـان اسـتاندارد فشـار خـون بـالا در بیمـاران مبتـلا بـه دیابـت و نارسـایی کلیـه پیشـنهاد شـده اسـت.[۱۱۸] مطالعـۀ Effects of Losartan on Renal and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Nephropathy (RENAAL) نشـان داد کـه لوزارتـان فوایـد کلیوی قابـل ملاحظه‌ای برای بیمـاران مبتلا دیابت تیـپ ۲ و نفروپاتـی دارد، امـا ریسـک مـرگ و میـر ناشـی از حـوادث قلبـی- عروقـی مشـابه بـا گـروه کنتـرل بـود.[۱۱۹] مطالعـۀ ONTARGET بـه ایـن نتیجـه رسـید کـه ترکیبـی از تلمیسـتاران (Angiotensin receptor blocker-ARB) و رامیپریـل (مهارکننـدۀ ACE) بـرای بیمـاران دیابـت تیـپ ۲ بـا ریسـک بـالا، پروتئینـوری را کاهـش می‌دهـد، امـا بـا افزایـش عواقـب اصلـی کلیـوی یعنـی دیالیـز مزمـن یـا دو برابـر شـدن کراتینین همراه اسـت.[۱۱۸] مطالعۀ NEPHRON نتوانسـت نشـان دهد کـه درمـان ترکیبی (مهارکنندۀ ACE به‌علاوه ARB) دارای تاثیر مفیدی بر حوادث قلبی- عروقیسـت، و ایـن درمـان بـا افزایـش ریسـک هایپرکالمـی و نارسـایی حـاد کلیـه در بیمـاران مبتـلا بـه نفروپاتـی دیابتـی نیـز همـراه بـود.[۱۲۰] در مطالعـه (Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints (ALTITUDE، درمـان نارسـایی کلیـه با آلیسـکیرن (Alisikiren) (مهارکنندۀ مسـتقیم رنین) با افزایـش میزان افت فشـار خـون، هایپرکالمی، نارسـایی کلیوی و سـکته مغزی غیر مهلک در بیمـاران دیابت تیپ ۲ همراه

بود و در نتیجه خیلی زود خاتمه داده شد.[۱۲۱] گروه European Renal Best Practice (ERBP) اخیراً گایدلاین‌های بالینی برای درمان بیماران مبتلا به دیابت و CKD منتشر کرده است. این گایدلاینها درمان با یک مهارکنندهٔ ACE با حداکثر دوز را در بیمارانی که GFR کمتر از ۴۵ میلی لیتر در دقیقه (CKD مرحله 3b-5) و یک اندیکاسیون قلبی- عروقی (مانند نارسایی قلبی یا بیماری ایسکمیک قلبی) دارند توصیه می‌کنند. اما ترکیب انواع مختلف مهارکنندهٔ RAAS یا مهارکننده‌های مستقیم رنین را توصیه نمی‌کنند.[۱۲۲]

نارسایی پیشرفته کلیوی، هموستاز گلوکز و تاثیر هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1C) در بیماران دیالیزی پیشرفت CKD هموستاز گلوکز را تغییر می‌دهد.[۱۲۳] هموستاز غیرعادی گلوکز در اورمی چند عاملی است.[۱۲۴،۱۲۵] کلیرانس کلیوی و حتی کبدی انسولین در CKD پیشرفته کاهش می‌یابد.[۱۲۳] بر عکس پیشرفت CKD با کاهش تولید انسولین و افزایش مقاومت به انسولین همراه بوده است.[۱۲۶] هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1C) عمدتاً برای کنترل بلند مدت قند خون در دیابت به کار برده می‌شود.[۸۴،۱۲۷] ارتباط بین HbA1C و گلوکز خون در بیماران ESKD و دیالیزی مزمن مورد بحث است،[۱۲۸] لیکن اکثر مطالعات نشان داده‌اند که در بیماران دیابتی دیالیزی نیز HbA1C یک نشانگر قوی برای کنترل بلند مدت قند خون است.[۱۲۹]

کارآزمایی‌های بالینی نشان داده‌اند که در افراد دیابتی بدون نارسایی کلیوی، کنترل شدید قند خون و سطوح بسیار پایین HbA1C با افزایش ریسک مرگ و میر همراه بوده‌اند.[۴۹،۱۱۲] تعداد زیادی از مطالعات مشاهده‌ای در بیماران دیابتی دیالیزی، افزایش ریسک مرگ را با سطوح HbA1C کمتر از ۶/۵ درصد و بیشتر از ۸ درصد نشان داده‌اند.[۱۳۰،۱۳۱] در نتیجه وجود یک ارتباط U شکل بین HbA1C و مرگ در بیماران مبتلا به دیابت در درمان دیالیز پیشنهاد شده است.[۱۳۲،۱۳۳]

در بیماران دیابتی با عملکرد کلیوی طبیعی، نوسانات قند خون به عنوان ریسک فاکتور عواقب بالینی و مرگ شناخته شده است، اما این امر در بیماران مبتلا به CKD پیشرفته یا تحت دیالیز به خوبی بررسی نشده است.[۱۳۴]

References:

1. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. Diabet Med. 1998; 15(7):539-53.
2. Atkinson MA, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. Lancet. 2001; 358(9277):221-9.
3. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. Lancet. 2005; 365(9467):1333-46.
4. Deckers JG, Schellevis FG, Fleming DM. WHO diagnostic criteria as a validation tool for the diagnosis of diabetes mellitus: a study in five European countries. Eur J Gen Pract. 2006; 12(3):108-13.
5. Mogensen CE, Christensen CK. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. N Engl J Med. 1984; 311(2):89-93.
6. Brancati FL, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Stamler J, Klag MJ. Risk of end-stage renal disease in diabetes mellitus: a prospective cohort study of men screened for MRFIT. Multiple Risk Factor Intervention Trial. JAMA. 1997; 278(23):2069-74.
7. Remuzzi G, Schieppati A, Ruggenenti P. Clinical practice. Nephropathy in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2002; 346(15):1145-51.
8. Parving HH, Chaturvedi N, Viberti G, Mogensen CE. Does microalbuminuria predict diabetic nephropathy? Diabetes Care. 2002; 25(2):406-7.
9. Collins AJ, Foley RN, Herzog C, Chavers B, Gilbertson D, Ishani A, et al. US Renal Data System 2010 Annual Data Report. Am J Kidney Dis. 2011; 57(1 Suppl 1):A8, e1-526.
10. Ritz E, Rychlik I, Locatelli F, Halimi S. End-stage renal failure in type 2 diabetes: A medical catastrophe of worldwide dimensions. Am J Kidney Dis. 1999; 34(5):795-808.
11. Rossing K, Christensen PK, Hovind P, Tarnow L, Rossing P, Parving HH. Progression of nephropathy in type 2 diabetic patients. Kidney Int. 2004; 66(4):1596-605.
12. Najafian B, Mauer M. Progression of diabetic nephropathy in type 1 diabetic patients. Diabetes Res Clin Pract. 2009; 83(1):1-8.
13. Najafian B, Alpers CE, Fogo AB. Pathology of human diabetic nephropathy. Contrib Nephrol. 2011; 170:36-47.

14. Dalla Vestra M, Saller A, Mauer M, Fioretto P. Role of mesangial expansion in the pathogenesis of diabetic nephropathy. J Nephrol. 2001; 14 Suppl 4:S51-7.

15. Toyoda M, Najafian B, Kim Y, Caramori ML, Mauer M. Podocyte detachment and reduced glomerular capillary endothelial fenestration in human type 1 diabetic nephropathy. Diabetes. 2007; 56(8):2155-60.

16. Steffes MW, Schmidt D, McCrery R, Basgen JM, International Diabetic Nephropathy Study G. Glomerular cell number in normal subjects and in type 1 diabetic patients. Kidney Int. 2001; 59(6):2104-13.

17. Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K, et al. Pathologic classification of diabetic nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2010; 21(4):556-63.

18. Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE, Mauer M. Sequential renal biopsies in insulin-dependent diabetic patients: structural factors associated with clinical progression. Kidney Int. 1995; 48(6):1929-35.

19. Fioretto P, Caramori ML, Mauer M. The kidney in diabetes: dynamic pathways of injury and repair. The Camillo Golgi Lecture 2007. Diabetologia. 2008; 51(8):1347-55.

20. Mazzucco G, Bertani T, Fortunato M, et al. Different patterns of renal damage in type 2 diabetes mellitus: a multicentric study on 393 biopsies. Am J Kidney Dis. 2002; 39(4):713-20.

21. Tone A, Shikata K, Matsuda M, et al. Clinical features of non-diabetic renal diseases in patients with type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2005; 69(3):237-42.

22. Gambara V, Mecca G, Remuzzi G, Bertani T. Heterogeneous nature of renal lesions in type II diabetes. J Am Soc Nephrol. 1993; 3(8):1458-66.

23. Zhuo L, Zou G, Li W, Lu J, Ren W. Prevalence of diabetic nephropathy complicating non-diabetic renal disease among Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. Eur J Med Res. 2013; 18:4.

24. Shimizu M, Furuichi K, Yokoyama H, et al. Kidney lesions in diabetic patients with normoalbuminuric renal insufficiency. Clin Exp Nephrol. 2014; 18(2):305-12.

25. Biesenbach G, Janko O, Zazgornik J. Similar rate of progression in the predialysis phase in type I and type II diabetes mellitus. Nephrol Dial Transplant. 1994; 9(8):1097-102.

26. Gall MA, Nielsen FS, Smidt UM, Parving HH. The course of kidney function in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients with diabetic nephropathy. Diabetologia. 1993;36(10):1071-8.

27. Mogensen CE, Schmitz O. The diabetic kidney: from hyperfiltration and microalbuminuria to end-stage renal failure. Med Clin North Am. 1988;72(6):1465-92.

28. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR, et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). Kidney Int. 2003;63(1):225-32.

29. Kramer HJ, Nguyen QD, Curhan G, Hsu CY. Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus. JAMA. 2003;289(24):3273-7.

30. An JH, Cho YM, Yu HG, Jang HC, Park KS, Kim SY, et al. The clinical characteristics of normoalbuminuric renal insufficiency in Korean type 2 diabetic patients: a possible early stage renal complication. J Korean Med Sci. 2009;24 Suppl:S75-81.

31. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. JAMA. 2001;286(4):421-6.

32. Wada T, Shimizu M, Toyama T, Hara A, Kaneko S, Furuichi K. Clinical impact of albuminuria in diabetic nephropathy. Clin Exp Nephrol. 2012;16(1):96-101.

33. Arnlov J, Evans JC, Meigs JB, Wang TJ, Fox CS, Levy D, et al. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study. Circulation. 2005;112(7):969-75.

34. Barlovic DP, Zaletel J, Prezelj J. Association between adiponectin and low-grade albuminuria is BMI-dependent in type 2 diabetes. Kidney Blood Press Res. 2010;33(5):405-10.

35. Yano Y, Hoshide S, Ishikawa J, et al. Differential impacts of adiponectin on low-grade albuminuria between obese and nonobese persons without diabetes. J Clin Hypertens (Greenwich). 2007; 9(10):775-82.

36. Tsioufis C, Dimitriadis K, Chatzis D, et al. Relation of microalbuminuria to adiponectin and augmented C-reactive protein levels in men with essential hypertension. Am J Cardiol. 2005; 96(7):946-51.

37. Rigalleau V, Lasseur C, Raffaitin C, et al. Normoalbuminuric renal-insufficient diabetic patients: a lower-risk group. Diabetes Care. 2007; 30(8):2034-9.

38. MacIsaac RJ, Tsalamandris C, Panagiotopoulos S, Smith TJ, McNeil KJ, Jerums G. Nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes. Diabetes Care. 2004; 27(1):195-200.

39. Thomas MC, Macisaac RJ, Jerums G, et al. Nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetic patients and in the general population (national evaluation of the frequency of renal impairment cO-existing with NIDDM [NEFRON] 11). Diabetes Care. 2009; 32(8):1497-502.

40. Mottl AK, Kwon KS, Mauer M, Mayer-Davis EJ, Hogan SL, Kshirsagar AV. Normoalbuminuric diabetic kidney disease in the U.S. population. J Diabetes Complications. 2013;27(2):123-7.

41. Yokoyama H, Sone H, Oishi M, Kawai K, Fukumoto Y, Kobayashi M, et al. Prevalence of albuminuria and renal insufficiency and associated clinical factors in type 2 diabetes: the Japan Diabetes Clinical Data Management study (JDDM15). Nephrol Dial Transplant. 2009;24(4):1212-9.

42. Ito H, Takeuchi Y, Ishida H, Antoku S, Abe M, Mifune M, et al. High frequencies of diabetic micro- and macroangiopathies in patients with type 2 diabetes mellitus with decreased estimated glomerular filtration rate and normoalbuminuria. Nephrol Dial Transplant. 2010;25(4):1161-7.

43. Penno G, Solini A, Bonora E, Fondelli C, Orsi E, Zerbini G, et al. Clinical significance of nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetes. J Hypertens. 2011;29(9):1802-9.

44. Boronat M, Garcia-Canton C, Quevedo V, Lorenzo DL, Lopez-Rios L, Batista F, et al. Non-albuminuric renal disease among subjects with advanced stages of chronic kidney failure related to type 2 diabetes mellitus. Ren Fail. 2014;36(2):166-70.

45. Taniwaki H, Nishizawa Y, Kawagishi T, Ishimura E, Emoto M, Okamura T, et al. Decrease in glomerular filtration rate in Japanese patients with type 2 diabetes is linked to atherosclerosis. Diabetes Care. 1998;21(11):1848-55.

46. MacIsaac RJ, Panagiotopoulos S, McNeil KJ, Smith TJ, Tsalamandris C, Hao H, et al. Is nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes related to an increase in intrarenal vascular disease? Diabetes Care. 2006;29(7):1560-6.

47. Knobler H, Zornitzki T, Vered S, Oettinger M, Levy R, Caspi A, et al. Reduced glomerular filtration rate in asymptomatic diabetic patients: predictor of increased risk for cardiac events independent of albuminuria. J Am Coll Cardiol. 2004;44(11):2142-8.

48. Macisaac RJ, Jerums G. Diabetic kidney disease with and without albuminuria. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2011;20(3):246-57.

49. Group AC, Patel A, MacMahon S, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008; 358(24):2560-72.

50. Hypertension in Diabetes Study (HDS): I. Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. J Hypertens. 1993; 11(3):309-17.

51. Pechere-Bertschi A, Greminger P, Hess L, Philippe J, Ferrari P. Swiss Hypertension and Risk Factor Program (SHARP): cardiovascular risk factors management in patients with type 2 diabetes in Switzerland. Blood Press. 2005; 14(6):337-44.

52. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. Ann Intern Med. 1995; 123(10):754-62.

53. Pohl MA, Blumenthal S, Cordonnier DJ, et al. Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on renal outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial: clinical implications and limitations. J Am Soc Nephrol. 2005; 16(10):3027-37.

54. de Galan BE, Perkovic V, Ninomiya T, et al. Lowering blood pressure reduces renal events in type 2 diabetes. J Am Soc Nephrol. 2009; 20(4):883-92.

55. Marks JB, Raskin P. Nephropathy and hypertension in diabetes. Med Clin North Am. 1998; 82(4):877-907.

56. Ueda H, Ishimura E, Shoji T, et al. Factors affecting progression of renal failure in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2003; 26(5):1530-4.

57. Forsblom CM, Groop PH, Ekstrand A, et al. Predictors of progression from normoalbuminuria to microalbuminuria in NIDDM. Diabetes Care. 1998; 21(11):1932-8.

58. Cederholm J, Eliasson B, Nilsson PM, Weiss L, Gudbjornsdottir S. Steering Committee of the Swedish National Diabetes R. Microalbuminuria and risk factors in type 1 and type 2 diabetic patients. Diabetes Res Clin Pract. 2005; 67(3):258-66.

59. Ekinci EI, Jerums G, Skene A, et al. Renal structure in normoalbuminuric and albuminuric patients with type 2 diabetes and impaired renal function. Diabetes Care. 2013; 36(11):3620-6.

60. Chase HP, Garg SK, Marshall G, Berg CL, Harris S, Jackson WE, et al. Cigarette smoking increases the risk of albuminuria among subjects with type I diabetes. JAMA. 1991;265(5):614-7.

61. Scott LJ, Warram JH, Hanna LS, Laffel LM, Ryan L, Krolewski AS. A nonlinear effect of hyperglycemia and current cigarette smoking are major determinants of the onset of microalbuminuria in type 1 diabetes. Diabetes. 2001;50(12):2842-9.

62. Agrawal RP, Sharma P, Pal M, Kochar A, Kochar DK. Magnitude of dyslipedemia and its association with micro and macro vascular complications in type 2 diabetes: a hospital based study from Bikaner (Northwest India). Diabetes Res Clin Pract. 2006;73(2):211-4.

63. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Effects of atorvastatin on kidney outcomes and cardiovascular disease in patients with diabetes: an analysis from the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). Am J Kidney Dis. 2009; 54(5):810-9.

64. Friedman DJ, Pollak MR. Genetics of kidney failure and the evolving story of APOL1. J Clin Invest. 2011; 121(9):3367-74.

65. Friedman DJ, Kozlitina J, Genovese G, Jog P, Pollak MR. Population-based risk assessment of APOL1 on renal disease. J Am Soc Nephrol. 2011; 22(11):2098-105.

66. Liberopoulos E, Siamopoulos K, Elisaf M. Apolipoprotein E and renal disease. Am J Kidney Dis. 2004; 43(2):223-33.

67. Choi SW, Kweon SS, Choi JS, et al. Association between Apolipoprotein E Polymorphism and Chronic Kidney Disease in the Korean General Population: Dong-gu Study. Korean J Fam Med. 2014; 35(6):276-82.

68. Ejerblad E, Fored CM, Lindblad P, Fryzek J, McLaughlin JK, Nyren O. Obesity and risk for chronic renal failure. J Am Soc Nephrol. 2006; 17(6):1695-702.

69. Bentata Y, Latrech H, Abouqal R. Does body mass index influence the decline of glomerular filtration rate in diabetic type 2 patients with diabetic nephropathy in a developing country? Ren Fail. 2014; 36(6):838-46.

70. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Diabetes Care. 1993; 16(2):434-44.

71. Lee WL, Cheung AM, Cape D, Zinman B. Impact of diabetes on coronary artery disease in women and men: a meta-analysis of prospective studies. Diabetes Care. 2000; 23(7):962-8.

72. Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. Lancet. 2006;368(9529):29-36.

73. Choi JS, Kim MJ, Kang YU, Kim CS, Bae EH, Ma SK, et al. Association of age and CKD with prognosis of myocardial infarction. Clin J Am Soc Nephrol. 2013;8(6):939-44.

74. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, Bilo HJ, Chalmers J, Heerspink HJ, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. Lancet. 2012;380(9854):1662-73.

75. Svensson MK, Cederholm J, Eliasson B, Zethelius B, Gudbjornsdottir S, Swedish National Diabetes R. Albuminuria and renal function as predictors of cardiovascular events and mortality in a general population of patients with type 2 diabetes: a nationwide observational study from the Swedish National Diabetes Register. Diab Vasc Dis Res. 2013;10(6):520-9.

76. Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, Hirsch IB, Tuttle KR, Himmelfarb J, et al. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. J Am Soc Nephrol. 2013;24(2):302-8.

77. Charytan DM, Lewis EF, Desai AS, et al. Cause of Death in Patients With Diabetic CKD Enrolled in the Trial to Reduce Cardiovascular Events With Aranesp Therapy (TREAT). Am J Kidney Dis. 2015.

78. Tanaka F, Komi R, Makita S, et al. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease and all-cause mortality in nondiabetic and normotensive individuals. J Hypertens. 2016; 34(3):506-12.

79. Raffield LM, Hsu FC, Cox AJ, Carr JJ, Freedman BI, Bowden DW. Predictors of all-cause and cardiovascular disease mortality in type 2 diabetes: Diabetes Heart Study. Diabetol Metab Syndr. 2015; 7:58.

80. Cox AJ, Hsu FC, Carr JJ, Freedman BI, Bowden DW. Glomerular filtration rate and albuminuria predict mortality independently from coronary artery calcified plaque in the Diabetes Heart Study. Cardiovasc Diabetol. 2013; 12:68.

81. Agarwal S, Cox AJ, Herrington DM, et al. Coronary calcium score predicts cardiovascular mortality in diabetes: diabetes heart study. Diabetes Care. 2013; 36(4):972-7.

82. Bretzel RG, Voigt K, Schatz H. The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) implications for the pharmacotherapy of type 2 diabetes mellitus. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 1998; 106(5):369-72.

83. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. UK Prospective Diabetes Study Group. BMJ. 1998; 317(7160):713-20.

84. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2003; 348(5):383-93.

85. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med. 1998; 339(4):229-34.

86. Woodward M, Zhang X, Barzi F, et al. The effects of diabetes on the risks of major cardiovascular diseases and death in the Asia-Pacific region. Diabetes Care. 2003; 26(2):360-6.

87. Cederholm J, Gudbjornsdottir S, Eliasson B, Zethelius B, Eeg-Olofsson K, Nilsson PM, et al. Blood pressure and risk of cardiovascular diseases in type 2 diabetes: further findings from the Swedish National Diabetes Register (NDR-BP II). J Hypertens. 2012;30(10):2020-30.

88. McBrien K, Rabi DM, Campbell N, Barnieh L, Clement F, Hemmelgarn BR, et al. Intensive and Standard Blood Pressure Targets in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Systematic Review and Meta-analysis. Arch Intern Med. 2012;172(17):1296-303.

89. Kovesdy CP, Lu JL, Molnar MZ, Ma JZ, Canada RB, Streja E, et al. Observational modeling of strict vs conventional blood pressure control in patients with chronic kidney disease. JAMA Intern Med. 2014;174(9):1442-9.

90. Mancia G. Effects of intensive blood pressure control in the management of patients with type 2 diabetes mellitus in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. Circulation. 2010;122(8):847-9.

91. Mancia G, Schumacher H, Redon J, et al. Blood pressure targets recommended by guidelines and incidence of cardiovascular and renal events in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET). Circulation. 2011; 124(16):1727-36.

92. Anderson RJ, Bahn GD, Moritz TE, et al. Blood pressure and cardiovascular disease risk in the Veterans Affairs Diabetes Trial. Diabetes Care. 2011; 34(1):34-8.

93. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, et al. Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. J Am Soc Nephrol. 2005; 16(7):2170-9.

94. Bangalore S, Messerli FH, Wun CC, et al. J-curve revisited: An analysis of blood pressure and cardiovascular events in the Treating to New Targets (TNT) Trial. Eur Heart J. 2010; 31(23):2897-908.

95. Zanchetti A. Blood pressure targets of antihypertensive treatment: up and down the J-shaped curve. Eur Heart J. 2010; 31(23):2837-40.

96. Messerli FH, Mancia G, Conti CR, et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? Ann Intern Med. 2006; 144(12):884-93.

97. Pastor-Barriuso R, Banegas JR, Damian J, Appel LJ, Guallar E. Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse pressure: an evaluation of their joint effect on mortality. Ann Intern Med. 2003; 139(9):731-9.

98. Kovesdy CP, Trivedi BK, Kalantar-Zadeh K, Anderson JE. Association of low blood pressure with increased mortality in patients with moderate to severe chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant. 2006; 21(5):1257-62.

99. Weber MA, Bakris GL, Hester A, et al. Systolic blood pressure and cardiovascular outcomes during treatment of hypertension. Am J Med. 2013; 126(6):501-8.

100. Kwan BC, Kronenberg F, Beddhu S, Cheung AK. Lipoprotein metabolism and lipid management in chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol. 2007; 18(4):1246-61.

101. Vaziri ND. Dyslipidemia of chronic renal failure: the nature, mechanisms, and potential consequences. Am J Physiol Renal Physiol. 2006; 290(2):F262-72.

102. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2011; 377(9784):2181-92.

103. Shepherd J, Kastelein JJ, Bittner V, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary heart disease and chronic kidney disease: the TNT (Treating to New Targets) study. J Am Coll Cardiol. 2008; 51(15):1448-54.

104. Wanner C, Krane V, Marz W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. N Engl J Med. 2005; 353(3):238-48.

105. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. N Engl J Med. 2009; 360(14):1395-407.

106. Holdaas H, Fellstrom B, Jardine AG, et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2003; 361(9374):2024-31.

107. Wanner C, Tonelli M. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group M. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. Kidney Int. 2014; 85(6):1303-9.

108. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. Ann Intern Med. 2004; 141(6):421-31.

109. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ. 2000;321(7258):405-12.

110. Soubassi LP, Chiras TC, Papadakis ED, Poulos GD, Chaniotis DI, Tsapakidis IP, et al. Incidence and risk factors of coronary heart disease in elderly patients on chronic hemodialysis. Int Urol Nephrol. 2006;38(3-4):795-800.

111. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet. 1998;352(9131):854-65.

112. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study G, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr., Bigger JT, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;358(24):2545-59.

113. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2009;360(2):129-39.

114. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Regidor DL, Jing J, Shinaberger CS, Aronovitz J, et al. A1C and survival in maintenance hemodialysis patients. Diabetes Care. 2007;30(5):1049-55.

115. Taler SJ, Agarwal R, Bakris GL, Flynn JT, Nilsson PM, Rahman M, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for management of blood pressure in CKD. Am J Kidney Dis. 2013;62(2):201-13.

116. Hayes W. 2013 American Diabetes Association update: treatment of hypertension in patients with diabetes. S D Med. 2013;66(6):236-7.

117. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA. 2014;311(5):507-20.

118. Tobe SW, Clase CM, Gao P, McQueen M, Grosshennig A, Wang X, et al. Cardiovascular and renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both in people at high renal risk: results from the ONTARGET and TRANSCEND studies. Circulation. 2011;123(10):1098-107.

119. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, 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.

120. Fried LF, Duckworth W, Zhang JH, et al. Design of combination angiotensin receptor blocker and angiotensin-converting enzyme inhibitor for treatment of diabetic nephropathy (VA NEPHRON-D). Clin J Am Soc Nephrol. 2009; 4(2):361-8.

121. Woo KT, Choong HL, Wong KS, et al. A retrospective Aliskiren and Losartan study in non-diabetic chronic kidney disease. World J Nephrol. 2013; 2(4):129-35.

122. Ad-hoc working group of E, Fliser D, Laville M, Covic A, et al. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guidelines on acute kidney injury: part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy. Nephrol Dial Transplant. 2012; 27(12):4263-72.

123. Mak RH. Impact of end-stage renal disease and dialysis on glycemic control. Semin Dial. 2000;13(1):4-8.

124. Kovesdy CP, Sharma K, Kalantar-Zadeh K. Glycemic control in diabetic CKD patients: where do we stand? Am J Kidney Dis. 2008;52(4):766-77.

125. Guthoff M, Wagner R, Vosseler D, Peter A, Nadalin S, Haring HU, et al. Impact of end-stage renal disease on glucose metabolism-a matched cohort analysis. Nephrol Dial Transplant. 2017;32(4):670-6.

126. DeFronzo RA, Tobin JD, Rowe JW, Andres R. Glucose intolerance in uremia. Quantification of pancreatic beta cell sensitivity to glucose and tissue sensitivity to insulin. J Clin Invest. 1978;62(2):425-35.

127. Chiasson JL, Aris-Jilwan N, Belanger R, Bertrand S, Beauregard H, Ekoe JM, et al. Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. CMAJ. 2003;168(7):859-66.

128. Mehrotra R, Kalantar-Zadeh K, Adler S. Assessment of glycemic control in dialysis patients with diabetes: glycosylated hemoglobin or glycated albumin? Clin J Am Soc Nephrol. 2011;6(7):1520-2.

129. Ramirez SP, McCullough KP, Thumma JR, Nelson RG, Morgenstern H, Gillespie BW, et al. Hemoglobin A(1c) levels and mortality in the diabetic hemodialysis population: findings from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Diabetes Care. 2012;35(12):2527-32.

130. Shurraw S, Hemmelgarn B, Lin M, Majumdar SR, Klarenbach S, Manns B, et al. Association between glycemic control and adverse outcomes in people with diabetes mellitus and chronic kidney disease: a population-based cohort study. Arch Intern Med. 2011;171(21):1920-7.

131. Hoshino J, Larkina M, Karaboyas A, Bieber BA, Ubara Y, Takaichi K, et al. Unique hemoglobin A1c level distribution and its relationship with mortality in diabetic hemodialysis patients. Kidney Int. 2017;92(2):497-503.

132. Hill CJ, Maxwell AP, Cardwell CR, et al. Glycated hemoglobin and risk of death in diabetic patients treated with hemodialysis: a meta-analysis. Am J Kidney Dis. 2014; 63(1):84-94.

133. Liao LN, Li CI, Liu CS, et al. Extreme Levels of HbA1C Increase Incident ESRD Risk in Chinese Patients with Type 2 Diabetes: Competing Risk Analysis in National Cohort of Taiwan Diabetes Study. PLoS One. 2015; 10(6):e0130828.

134. Forbes A, Murrells T, Mulnier H, Sinclair AJ. Mean HbA1C, HbA1C variability, and mortality in people with diabetes aged 70 years and older: a retrospective cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018; 6(6):476-86.

135. Yokoyama H, Sone H, Oishi M, Kawai K, Fukumoto Y, Kobayashi M. Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group. Prevalence of albuminuria and renal insufficiency and associated clinical factors in type 2 diabetes: the Japan Diabetes Clinical Data Management study (JDDM15). Nephrol Dial Transplant. 2009; 24(4):1212-9.

اختلال اسید و باز و الکترولیت در نفروپاتی دیابتی

اختلالات اسید و باز در دیابت

دکتر فرزانه نجفی: عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی یزد

اختلالات اسیدوباز در دیابت شامل:

- کتواسیدوز دیابتی DKA
- اسیدوز متابولیک هیپرکلرمیک
- آلکالوز هیپوکلرمیک بدلیل اسیدوز در DKA
- سندرم زجر تنفسی بالغین (ARDS)

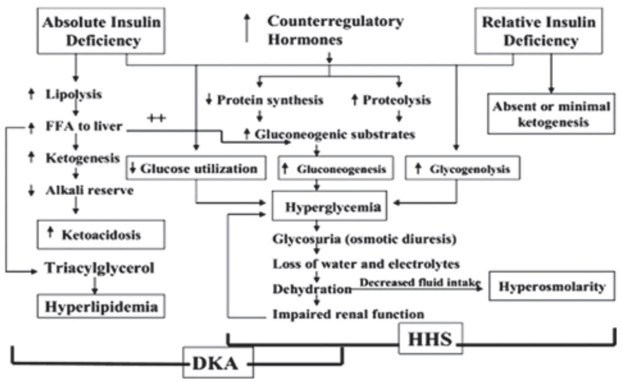
کتواسیدوز دیابتی DKA

انسیدانس DKA در بیـن بیمـاران دیابتـی حـدود ۸-۴/۶ بـه ازای هـزار نفـر در سـال اسـت و میزان مورتالیتی DKA حدود ۱۰-۴٪ اسـت. اختلالات متابولیکی در DKA بدلیل کمبود نسـبی یـا مطلـق انسـولین و افزایـش میـزان هورمونهای تنظیم متقابل اسـت. مورتالیتی در DKA بیشـتر بـه دلیـل عامـل زمینه‌ای اسـت و کمتـر مربوط به عـوارض متابولیکی یا کتواسـیدوز می‌باشـد.

هنگامیکـه انسـولین کـم اسـت؛ سـطح گلوکاگـون، کاتکـول آمینهـا و کورتیـزول بـالا میرود و باعـث می‌شـود کـه تولید گلوکـز کبدی از راه افزایـش گلیکوژنولیز و تشـدید گلوکونئوژنز تحریک شـود. افزایـش کورتیـزول باعث پروتئولیز شـده و بنابراین آمینو اسـید را برای پدیـده گلوکونئوژنز فراهـم می‌کنـد. انسـولین پاییـن و کاتکـول آمیـن بـالا باعـث کاهـش برداشـت گلوکـز بوسیله بافتهـای محیطـی می‌شـود. ترکیـب تولیـد گلوکز کبـدی و کاهش مصـرف محیطی قند مسـئول هیپـر گلیسـمی در DKA اسـت. هیپرگلیسـمی باعـث گلوکـزوری، دیوزراسـموتیک و نهایتـا دهیدراتاسـیون پدیـد مـی آیـد. بدنبـال کمبـود حجـم، پرفیـوژن کلیـه کـم شـده کـه منجـر بـه کاهـش کلیرنـس گلوکـز توسـط کلیـه می‌شـود و بنابراین تشـدید هیپرگلیسـمی بوجـود می آید.

در DKA سـطح پاییـن انسـولین همـراه با افزایش کاتکـول آمینها، کورتیزول و هورمون رشـد منجـر بـه فعـال شـدن لیپاز حسـاس به هورمون شـده که باعث شکسـته شـدن تری گلسـیریدها و رهـا سـازی اسـیدهای چـرب آزاد می‌گـردد. اسـیدهای چـرب آزاد توسـط کبد برداشـته شـده و تبدیـل به کتـون بادی می‌شـوند.

Pathogenesis of DKA and HHS: stress, infection, or insufficient insulin. FFA, free fatty acid. Adapted from Kitabchi et al.



روند تولید کتون توسط هورمون گلوکاکون تشدید می‌شود.

وقتـی کـه اسـیدهای چـرب آزاد وارد سـلول کبـد می‌شـوند تحـت آنزیـم Fattyacyl-CoA synthase (FACS) یـک گـروه CoA بـه آنهـا مـی چسـبند و تشـکیل Long-chain Acyl-CoA را می‌دهنـد. سـپس آنزیـم Carnitinpalmitoyl transfer aseI باعـث استریفیکاسـیون و تبدیـل Long-chain Acyl –CoA به Long-chainAcylcarnitine شـده که به راحتی از طریق کارنیتین ترانسـفراز (CAT) وارد میتوکنـدری می‌شـود در واقـع گلوکاگـون باعـث تحریـک و فعـال شـدن آنزیـم Carnitin Palmitoyl Transferase I می‌شود. وقتـی چربیهـای آزاد اسـتریفیه با کارنیتین وارد میتوکنـدری شـدند، استریفیکاسـیون توسـط آنزیـم Carnitin Palmitoyl Transferase II بـر عکـس می‌شـود و اسـیدهای چـرب بـه فـرم Fatty acylcoenzyne A تبدیـل می‌شـوند و وارد چرخـه β اکسـیداسـیون شـده و تولیـد Acetyl coenzyme A می‌شـود.

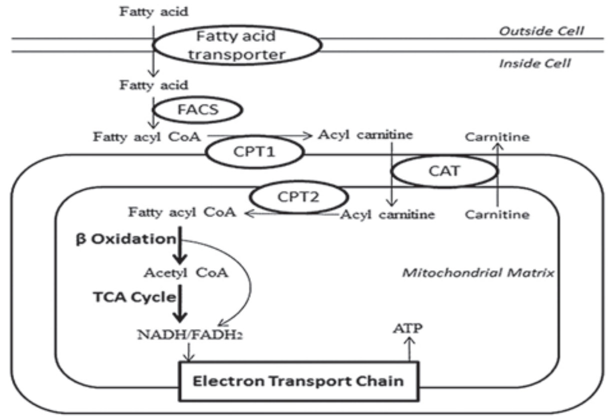


Figure 1. Fatty Acid Oxidation Overview

Fatty acid β-oxidation is the process by which fatty acids are broken down to produce energy. Fatty acids primarily enter a cell via fatty acid protein transporters on the cell surface. Once inside, FACS adds a CoA group to the fatty acid. CPT1 then converts the long-chain acyl-CoA to long-chain acylcarnitine. The fatty acid moiety is transported by CAT across the inner mitochondrial membrane. CPT2 then converts the long-chain acylcarnitine back to long-chain acyl-CoA. The long-chain acyl-CoA can then enter the fatty acid β-oxidation pathway, resulting in the production of one acetyl-CoA from each cycle of β-oxidation. This acetyl-CoA then enters the TCA cycle. The NADH and FADH2 produced by both β-oxidation and the TCA cycle are used by the electron transport chain to produce ATP.

بیشـتر acetyl coenzyme A تولید شـده به β – هیدروکسـی بوتیریک اسـید و استواسـیتک اسـید تبدیل می‌شـود که تقریباً دو اسـید قوی ایجاد اسـیدوزیس در DKA هستند. استواستات از راه غیر آنزیمی و بخودی خود دکربوکسـیله شـده و تبدیل به اسـتون می‌شـود. بتا هیدروکس بوتیریـک اسـید، استواسـتیک اسـید و اسـتون براحتـی از کلیه‌هـا فیلتـره شـده و در ادرار دفـع می‌شـوند بنابرایـن بـا کم شـدن حجـم و کاهـش فیلتراسـیون گلومرولـی، احتباس بیشـتر کتون اتفـاق می‌افتد.

علـت عـدم کتوزیـس در مواقـع کمبـود انسـولین در سـندرم هیپرگلسـمیک هیپـر اسـمولار مشـخص نیسـت ولـی تئوریهـای اخیـر ایـن اسـت که شـاید سـطح پایین تر اسـیدهای چـرب آزاد و یـا بالاتـر بـودن سـطح انسـولین در وریـد پـورت و یـا هـردو اثری داشـته باشـد.

عوامل مستعد کننده DKA

عفونـت عامـل اصلـی ایجـاد DKA اسـت و در ۲۵-۲۰٪ مـوارد عفونـت اسـت کـه دیابـت ملیتـوس تشـخیص نـداده قبلـی را بـروز می‌دهـد. حـذف یـا مقـدار کـم مصـرف انسـولین عوامـل بعـدی بـروز DKA بکـرات هسـتند. دیگـر عوامـل (بخصـوص در سـندرم هیپـر گلسـمیک هیپـر اسـمولاریتی) عبارتنـد از انفارکتـوس قلبـی پنهانـی، حـوادث مغـزی و عروقـی، ایسـکمی مزانتـر، پانکراتیـت حـاد و یـا مصـرف داروهایـی مثـل اسـتروئیدها، دیورتیکهای بتازیـدی، بلوک کننده‌هـای کانـال کلسـیمی، پروپرانـول و فنی توئیـن. در ۲۰-۱۰٪ موارد فاکتـور مسـتعد کننده مشـخص یافـت نمی‌شـود.

بیکربنات پلاسما و آنیون گپ پلاسما در کتواسیدوز دیابتی

- تجمـع کتواسـیدوز در مایـع خـارج سـلولی منجـر بـه از دسـت رفتـن آنیـون بـی کربنـات و تجمـع آنیونهـای کتواسـیدی می‌شـود.
- از طـرف دیگـر بدلیـل دیـوز اسـموتیک و دفـع ادراری سـدیم در بیمـاران دیابتـی، عمومـا کتواسـیدوز دیابتـی بـا کاهـش حجم قابـل توجهی از مایعات خارج سـلولی همراه اسـت و ایـن فاکتـور ارزیابـی حالت اسـید و بـاز را تحت تاثیر قـرار می‌دهد و حتـی روی درمان هم تاثیراتـی دارد. عمومـاً تعییـن شـدت اسـیدوز متابولیـک بـر اسـاس میـزان کاهـش غلظت بـی کربنـات پلاسـما اسـت. همانطـور کـه در معادلـه آمـده اسـت، غلظـت بـی کربنـات پلاسـما ممکـن اسـت بدلیـل کاهـش حجـم مایـع خـارج سـلولی بطـور متوسـط در بعضی مـوارد کاهـش داشـته باشـد.

Extra cellular fluid bicarbonate concentration [HCO3-] = Extracellular Fluid HCO3- content ÷ extracellular fluid volume

- در بیماران دیابتی بدلیل کاهش حجم پلاسما غلظت آلبومین افزایش می‌یابد.
- هـم کاهـش و هـم افزایـش آلبومیـن بـر آنیـون گـپ پلاسـما اثـر دارد بـه ایـن ترتیـب که به ازای هـر 1gr کاهـش در آلبومیـن پلاسـما حـدود 2.5 mmol/l به آنیون گپ پلاسـما اضافه

می‌شـود و بـر عکـس در مواقـع افزایـش آلبومیـن بـه ازای هـر 1gr/dl افزایـش پلاسـمایی آلبومیـن حـدود 2.5mmol/l از آنیـون کـپ کـم می‌شـود. حتـی بـا وجـود این تنظیـم بنظر می‌رسـد کـه ظرفیـت منفـی روی آلبومیـن بدنبـال کاهـش قابـل توجـه حجـم موثـر خـون شـریانی افزایـش می‌یابـد کـه باعـث افزایـش در آنیـون گـپ پلاسـما می‌شـود.

- نسـبت $\frac{\Delta AG}{\Delta HCO3}$ می‌توانـد شـدت اسـیدوز و هـم جنبـه همراهـی اختـلالات اسـیدو بـاز را نشـان دهـد. تعـدادی مطالعـات بیـان گـر این اسـت کـه ایـن نسـبت در DKA معادل ۱ اسـت.

ولـی بایـد در نظـر داشـت کـه در این نسـبت غلطت مطرح اسـت نـه محتویات و در بسـیاری از مـوارد در DKA میـزان کاهـش بـی کربنـات خیلـی بیشـتر از افزایـش در کتواسـیدها اسـت و در واقـع یـک فرمـی از کاهـش غیـر مسـتقیم سـدیم بـی کربنـات وجـود دارد و باعـث افزایـش در آنیـون گـپ پلاسـما نمی‌شـود. هنگامیکـه حجـم پلاسـما توسـط سـالین جایگزیـن می‌شـود، آن زمـان کمبـود یون‌هـای بـی کربنات مشـخص می‌شـود (از آنجائیکه کاهش در آنیون گـپ پلاسـما بـا افزایـش در غلظـت بـی کربنـات یکسـان نیسـت). ایـن کاهـش غیـر مسـتقیم بی کربنـات در بعضـی بیمـاران دیابتـی مبتـلا بـه کتواسـیدوزیس ترکیـب اصلی اسـیدوز متابولیک اسـت.

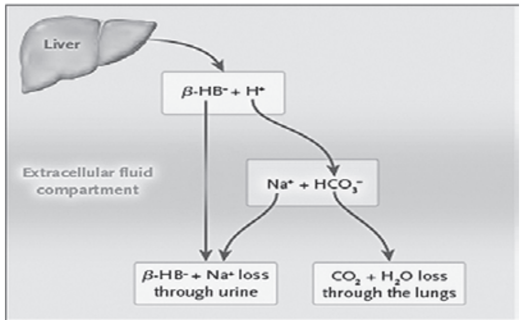
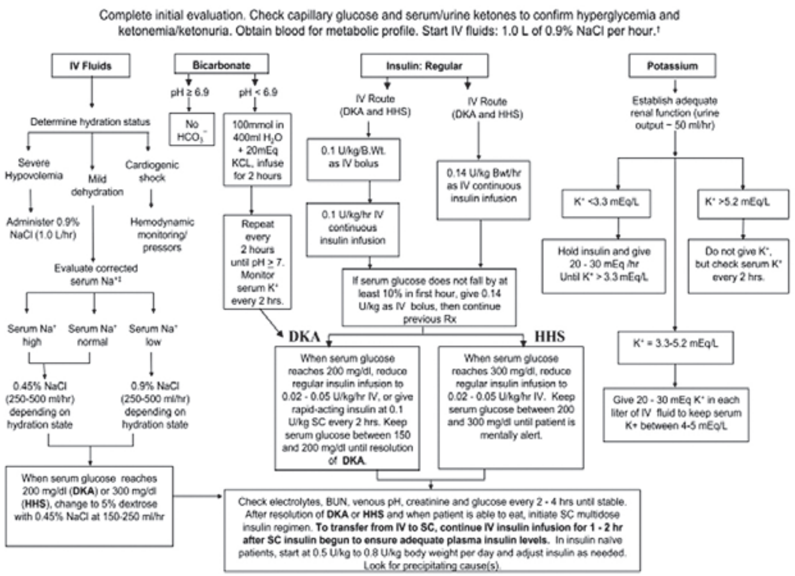


Figure 1. Indirect Loss of Sodium Bicarbonate Early in the Course of Diabetic Ketoacidosis.
β-hydroxybutyric acid is produced in the liver. It dissociates in the extracellular fluid into the β-hydroxybutyrate anion (β-HB⁻) and hydrogen ion (H⁺). The loss of bicarbonate (HCO_3^-) and sodium ions (Na^+) occurs indirectly through two different routes. The loss of bicarbonate occurs after it reacts with H^+ producing carbon dioxide (CO_2) and water (H_2O); the CO_2 is lost through the lungs. The loss of sodium occurs during its excretion in the urine with β-hydroxybutyrate.

درمان با بیکربنات در DKA

اسـتفاده از سـدیم بـی کربنات بـرای درمان اسـیدوز متابولیکی که در نتیجه تولید اسـیدهای ارگانیـک اسـت، مورد بحث می‌باشـد. اسـیدوز شـدید باعـث کاهش قدرت انقباضـی قلب، کاهش پاسـخ بـه کاتکـول آمین‌هـای انـدوژن و تجویـز شـده و تسـهیل بـه سـمت آریتمی قلبی می‌شـود و همـه ایـن مـوارد می‌توانـد منجـر بـه عـدم ثبـات همودینامیکی شـود. عـلاوه بر آن اسـیدوز شـدید می‌توانـد بـا بانـد انسـولین بـه رسـپتورها مداخلـه کـرده و ظرفیـت انسـولین بـرای کاهـش میـزان کتواسـید را مختـل کنـد. اکثـر بیمـاران مبتلا بـه کتواسـیدوز دیابتی نیـازی به تجویز بـی کربنات سـدیم نـدارد زیـرا انفوزیـون انسـولین باعث کاهش میـزان تولید کتواسـید می‌شـود و ضمناً وقتی آنیونهـای کتواسـید اکسـیده شـوند، یـون بـی کربنـات تولیـد می‌شـود. هرچنـد ممکـن اسـت بعد از تجویـز انسـولین، تولیـد کتواسـید بـرای چندسـاعت کاهـش نیابـد. درمـان بـا بیکربنـات همراه بـا عوارضـی اسـت از جملـه تشـدید هیپوکالمـی، ایجاداسـیدوز پارادوکس مغزی، تشدیداسـیدوز داخـل سـلولی بدلیـل افزایـش تولیـد CO2 و بلاخـره طولانـی شـدن متابولیسـم کتوآنیونهـا. مـرور مطالعـات قبلـی اختلافـی را از جنبـه شـدت اسـیدوز، اصـلاح هیپرگلیسـمی و بهبـودی وضعیـت مغـزی در مـوارد اسـتفاده یـا عـدم اسـتفاده از بیکربنـات نشـان نمی‌دهند.



برای اینکه بفهمیم کدام بیمار با کتواسیدوز دیابتی اسیدمی شدیدتری را دارد می بایستی فاکتورهای موثر میزان تولید و برداشت کتواسیدها را بدانیم. اکسیداسیون اسیدهای چرب با زنجیره ی بلند (اسیدپالمیتیک) در میتوکندریهای کبد باعث تولید استیل کوآنزیم A می‌شود که این کوآنزیم باعث تبدیل نیکوتین آدنین دی نوکلئوتید (+NAD) به فرم NADH و هم چنین تبدیل فلاوین آدنین دی نوکلئوتید (FAD) به فرم هیدروکینون FADH2 می‌شود. از آنجائیکه این کوفاکتورهای حیاتی بمقدار کمی در میتوکندری هستند، در صورتیکه تولید کتواسید ادامه یابد می بایستی NADH به فرم +NAD و FADH2 به فرم FAD تبدیل شود که این تبدیلات با تولید ATP از ADP (فسفوریلاسیون جفت شده با اکسیژن) همراه است. بنابراین میزان در دسترس بودن ADP یک محدودیت برروی میزان فسفوریلاسیون اکسیژنه است.

در بیماران با کتواسیدوز دیابتی که میزان آمینواسید کمی دریافت می‌کنند بنابراین سنتز پروتئین کبدی کافی نیست وکبد نمی‌تواند به حدکافی ADP داشته باشد و بنابراین کفایت تبدیل NADH به +NAD و FADH2 به FAD کم شده و یک محدودیت در میزان تولید کتواسید ایجاد می‌شود. میزان تولید کتواسید در گرسنگی‌های طولانی حدود /1500mmol day است که می رساند راه‌های دیگری هست که در آن کبد محدودیت تولید کتواسید را از ناحیه کمبود ADP دور می زند. یک احتمال این است که فسفوریلاسیون جفت نشده با اکسیژن وجود دارد که در آن یونهای هیدروژن توسط کانالهای هیدروژنی که لینک تبدیل ADP به ATP را ندارد، دوباره وارد میتوکندری می‌شوند.

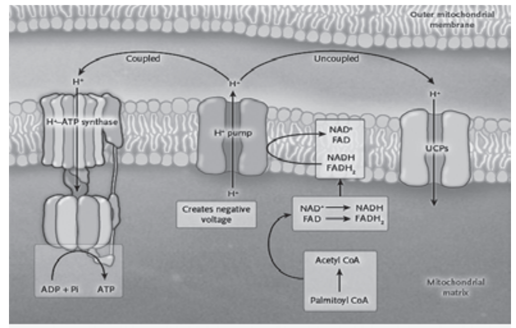


Figure 2. Coupled and Uncoupled Oxidation of Fatty Acids in Mitochondria.
The inner mitochondrial membrane with its outer layer and inner layer is shown. Oxidation of palmitoyl coenzyme A (CoA) in hepatic mitochondria produces acetyl CoA and converts mitochondrial nicotinamide adenine dinucleotide (NAD^+) to its reduced form, NADH, and flavin adenine dinucleotide (FAD) to its hydroquinone form, $FADH_2$. Oxidation of NADH and $FADH_2$ produces electrons. Flow of these electrons through the electron transport chain releases energy that is used to pump hydrogen ions (H^+) from the mitochondrial matrix through the inner mitochondrial membrane. This creates a huge electrochemical driving force for the reentry of H^+. The energy is recaptured as H^+ ions flow through the H^+ channel portion of the H^+–ATP synthase in the inner mitochondrial membrane, which is coupled to the conversion of adenosine diphosphate (ADP) plus inorganic phosphate (Pi) to adenosine triphosphate (ATP). In uncoupled oxidative phosphorylation, H^+ ions reenter mitochondria through uncoupling protein channels (UCPs); these H^+ channels are not linked to the regeneration of ATP,[25] which permits a higher rate of conversion of NADH to NAD^+ and $FADH_2$ to FAD when little ADP is present.

میزان تولید کتواسید در کتواسیدوز دیابتی خیلی بیشتر از کتوزیس در گرسنگی طولانی نیست و بنابراین بنظر می‌رسد که اسیدمی شدید در کتواسیدوز دیابتی مربوط به کاهش برداشت متابولیکی کتواسیدها است.

کتواسیدها بطور اساسی در مغز و کلیه‌ها اکسیده می‌شوند. همان قوانین تنظیم متابولیکی برای برداشت هم کاربرد دارد. یعنی میزان مصرف ATP یک سطح آستانه بر روی میزان اکسیداسیون سوختی تنظیم می کند.

بیماران با کتواسیدوز ناشی از گرسنگی درجه خفیف تری از اسیدمی را دارند زیرا میزان برداشت کتواسید توسط مغز و کلیه با میزان تولید کبدی آن جور می‌باشد. در کتواسیدوز گرسنگی روزانه حدود ۸۰۰ میلی مول کتواسید از طریق مغز برداشت می‌شود. اگر کلیه‌ها خوب باشند (بازجذب سدیم از کلیه به میزان معمول باشد) کلیه‌ها روزانه ۲۵۰ میلی مول کتواسید را اکسیده می‌کند و ۱۵۰ میلی مول آنرا نیز دفع می‌کند که اساساً همراه با آمونیوم است. در این موارد اسیدو باز حفظ می‌شود زیرا متابولیسم آنیونهای کتواسیدی و یا دفع آن در ادرار با آمونیوم مساوی است و با دفع آمونیوم یک آنیون بی کربنات جدید تولید می‌شود.

در بیمارانی که میزان فیلتراسیون گلومرولی بدلیل کمبود حجم خون موثر شریانی کم شده است، برداشت کتواسیدها توسط کلیه‌ها کم می‌شود زیرا میزان اکسیداسیون بتاهیدروکسی بوتیرات و دفع آمونیوم کاهش یافته است. میزان استفاده ATP توسط مغز در حالت کما و مصرف داروهای سداتیو و یا الکل کم می‌شود. در این شرایط متابولیسم مغزی کم شده و در نتیجه متابولیسم مغزی کتواسیدها کاهش می‌یابد

بعلاوه در صورتیکه مغز و کلیه‌ها میزان کمتری کتواسیدها را اکسیده کنند، تولید یونهای بی کربنات کاهش می‌یابد.

نظرات ابتدایی این است که در بیماران با کتواسیدوز دیابتی زمانیکه PH به کمتر از ٦٫٩٠ رسید تجویز بی کربنات شروع شود. البته به نظر، بهتر است بسته به فرد نه عدد PH باشد. در بیماران با اسیدمی ناشی از هیپرکلرمی درمان با بی کربنات لازم است زیرا این افراد آنیونی که متابولیزه شده و تبدیل به بی کربنات شود ندارند و اسیدمی به سرعت با

انفوزیون سدیم سالین بدتر می‌شود. ضمناً در بیماران که میزان برداشت کتواسید در آنها کم است مثل بیماران با اختلال هوشیاری و یا بیماران با نارسایی کلیه، GFR کمتر از ۳۰ برای خودداری از کاهش شدید در PH پلاسما و احتمالا اختلال همودینامیکی، دادن بی کربنات لازم است. در این بیماران میزان انفوزیون بی کربنات می بایستی با میزان تولید کتواسید که حدود ٦٠ میلی مول در ساعت است برابری کند (براساس مطالعات در بیماران با کتواسیدوز گرسنگی).

در یک مطالعه مولتی سنتر در بچه‌ها مشخص شد که در بیمارانی که میزان PCO2 کمتری دارند، BUN اولیه بالاتری دارند و یا بی کربنات سدیم می‌گیرند شانس ادم مغز بیشتر است. البته این نه رابطه دقیق را نشان می‌دهد و نه فاکتورهای دیگری که آنالیز نشده را ثابت می‌کند. علاوه بر آن ریسک ادم مغز با تجویز بی کربنات سدیم در صورتیکه بیمار انسولین بولوس بگیرد بیشتر است. بنابراین بدلیل این ضررها توصیه می‌شود که در بچه‌ها زمانی بی کربنات سدیم تجویز شود که اسیدمی در حد PH کمتر از ٦,٩٠ باشد و یا بی کربنات پلاسما کمتر از 5mmol/l باشد و یا آنهایی که پاسخ به مانورهای استاندارد اصلاح همودینامیک ندهند.

ادم مغز در طول درمان

ادم مغز در بچه‌ها بیشتر است. بنظر می‌رسد هیپوپرفیوژن مغز که قبل از درمان DKA وجود دارد، باعث ادم مغز در زمان پرفیوژن می‌شود. در یک مطالعه موردی شاهدی مشخص شد که اسیدمی شدید، تجویز انسولین در ساعت اول شروع درمان و تجویز دوز بالای مایع در ۴ ساعت اول همراه با افزایش ریسک ادم مغز است. ادم مغز بدلیل تورم سلولهای مغزی، افزایش در حجم مایع خارج سلولی و یا هر دو اتفاق می‌افتد. با ورود بتا هیدروکسی بوتیریک اسید از طریق کوترانسپورتر منوکربوکسیلیک اسید، بداخل سلولهای مغز میزان یون هیدروژن داخل سلولی افزایش می‌یابد. بدنبال افزایش غلظت یون هیدروژن داخل سلولی، مکانیسم اتصال با میزان سلولی یون سدیم از طریق Sodium-Hydrogen Exchanger1 (Na+ -H+ E1) فعال می‌شود و در نتیجه غلظت داخل سلولی سدیم بالا می رود که منجر به افزایش تعداد اسمول داخل سلول‌های مغزی می‌شود. افزیش میزان غلظت انسولین در مایع بینابینی نیز می‌تواند

باعث فعال شدن Na+ -H+ E1 گردد. بنابراین در بیماران DKA با اسیدوز شدید که انسولین وریدی بولوس دریافت کنند، باعث می‌شود که Na+ -H+ E1 در مامبران سلولی مغزیشان فعال شود. این باعث می‌شود که تعداد اسمولهای موثر داخل سلولی افزایش یابد در حالیکه هیدروژن خارج می‌شود هیدروژن از نظر اسموتیک غیرفعال است زیرا به پروتئینهای داخل سلول می چسبد. همچنین تعویض کاتیونی با این رسپتور زمانیکه PH در مایع خارج سلولی کم است افزایش می‌یابد و این توضیح می‌دهد که با تجویز بی کربنات سدیم در DKA در بچه‌ها ریسک ادم مغز بالا می رود.

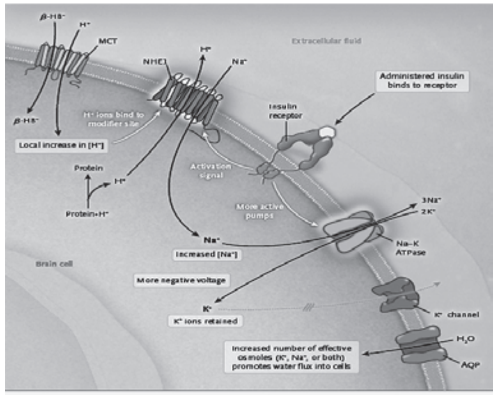


Figure 3. **Increased Flux through the Sodium–Hydrogen Exchanger 1 Leading to an Increase in the Number of Effective Osmoles in Brain Cells.**
Entry of β-hydroxybutyric acid into cells through the monocarboxylic acid cotransporter (MCT), and its subsequent dissociation into β-HB⁻ anions and + H⁺ ions may lead to a large increase in the concentration of H⁺ ions in the local submembrane area where the sodium–hydrogen exchanger 1 (NHE-1) is located. NHE-1 is activated by a high concentration of H⁺ ions in the cell interior as H⁺ ions bind to a modifier site of NHE-1. NHE-1 is also activated by a high insulin concentration in interstitial fluid. Flux through NHE-1 will lead to a gain of effective osmoles because sodium ions (Na⁺) enter, whereas the bulk of H⁺ ions exported from these cells are not effective osmoles; most of these H⁺ ions are bound to intracellular proteins (shown as protein-H⁺). If a bolus of insulin was administered during therapy, Na⁺ that entered these cells through NHE-1 may be exported by the electrogenic Na-K-ATPase, which is activated by insulin. The increased intracellular negative voltage can cause retention of potassium ions (K⁺) in these cells, which promotes water flux through aquaporin water channels (AQP) in these cells. Whether this process leads to a gain of K⁺, Na⁺, or both, the net effect is an increase in the number of effective osmoles in brain cells.

کاهش در اسمولالیتی موثر پلاسما بدنبال کاهش سدیم در غلظت گلوکز پلاسما و یا دریافت آب بدون الکترولیت یا هر دو صورت می گیرد. کاهش سدیم در غلظت گلوکز پلاسما بدلیل متابولیزه شدن مقدار زیاد گلوکز، دفع گلوکز در ادرار بدلیل بهبودی GFR بعد از اصلاح کمبود حجم موثر داخل شریانی، و یا هر دو است. دریافت آب بدون الکترولیت چند منبع دارد از جمله تجویز سالین هیپوتون و یا دکستروز ۵٪ بدلیل جلوگیری از نوروگلیکوپنی، زمانیکه غلظت گلوکز کم می‌شود.

بیمـاران دیابتـی مقـدار زیـادی آب بـدون الکترولیت بدلیـل تشـنگی مـی نوشـند. در زمـان هیپرگلیسـمی تخلیـه معـده مختـل می‌شـود و بعـد از اصـلاح هیپرگلیسـمی ایـن آب از معـده باز جـذب می‌شـود و منجـر بـه بدسـت آوردن حجـم زیـادی از آب بـدون الکترولیـت می‌شـود.

در بیمـاران مبتـلا بـه DKA بطـور معمـول مقـدار زیـادی سـالین تجویـز می‌شـود. ضمنـاً در ایـن بیمـاران هورمـون وازوپرسـین بدلایل غیراسـموتیکی ترشـح می‌شـود کـه با بازجـذب زیادی آب از نفـرون دیسـتال همـراه اسـت و بـه مـرور بـا کاهـش غلظـت گلوکـز در ادرار غلظـت سـدیم افزایـش می‌یابـد و میـزان زیـادی از سـالین تجویز شـده از راه ادرار دفع می‌شـود (بصورت ادرار هیپرتونیـک نسـبت بـه بیمـار). در واقـع تجویـز حجـم بـالای سـالین در ایـن بیمـاران از طریـق desalination تبدیـل بـه آب زیـاد بـدون الکترولیـت می‌شـود.

حجـم مایـع خـارج سـلولی بافـت بینابینـی مغـز در صـورت افزایـش فشـار هیدروسـتاتیک مویـرگ، کاهـش فشـار اسـموتیک کلوئیـد رگ، یـک افزایـش درپرمابلیتـی مویرگـی و یـا هر سـه ایـن فاکتورهـا، گسـترده می‌شـود.

تجویـز سـالین در بیمـاران DKA بطـور اولیـه در پلاسـما توزیـع می‌شـود و قبـل از تعـادل با کل حجـم مایعـات خـارج سـلولی بدن، به سـد خونی مغزی می‌رسـد و منجر به افزایش در فشـار هیدروسـتاتیک عـروق مویرگـی مغـز می‌شـود. حتمـاً ایـن حجـم سـالین باعـث کاهـش غلظـت پلاسـمایی آلبومیـن و در نتیجـه کاهـش فشـار کلوئیـد اسـموتیکی مویرگی می‌شـود.

عـلاوه بـر آن شـواهدی اسـت کـه سـد مغـزی خونـی در بیمـاران مبتلا بـه DKA که بسـتری بیمارسـتان می‌شـوند دچـار افزایـش تراوایی اسـت.

نکاتـی کـه مـی بایسـتی در درمـان بیماران DKA جهت پیشـگیری از ادم مغـز در نظر گرفته شـود عبارتند از :

۱. می بایستی اجازه داده نشود که اسمولالیتی پلاسما در ۱۵ ساعت اول درمان کاهش یابد.

۲. بدلیـل اینکـه کاهـش در سـدیم پلاسـما در طـول درمـان منجـر بـه ادم مغـز می‌شـودT در صورتیکـه نیـاز به پتاسـیم اسـت حـدود۴۰-۳۰ میلی مول در لیتر پتاسـیم به سـالین ۰/۹ ٪ اضافـه شـود. ایـن محلـول اسـمولالیتی موثـر دارد زیـرا نزدیک بـه ادرار در ایـن بیماران اسـت. بچه‌هـا بـا DKA عمومـاً غلظـت سـدیم نرمـال دارنـد و بـا ایـن محلول ممکن اسـت

در جاتـی از هیپرناترمـی پیـدا کننـد ولـی ایـن هیپرناترمـی در واقـع جبـران کاهـش در اسـمولالیتی پلاسـما را می‌کنـد.

۳. در صـورت نیـاز بـه گلوکـز جهـت جلوگیـری از نوروگلیکوپنـی حتمـاً دقت شـود کـه بصورت محلولـی تجویـز شـود که حداقـل حجم آب بـدون الکترولیـت را دارد.

۴. پزشـک مـی بایسـتی یـک تاریخچـه مصـرف مایعـات را بگیـرد و علایـم تخلیـه اخیـر معـده را نظـاره کنـد و توجـه داشـته باشـد کـه ریسـک جـذب روده‌ای آب بـدون الکترولیت وجود دارد. علایـم جـذب روده‌ای عبارتنـد از عـدم کاهـش مناسـب در غلظـت پلاسـمایی گلوکز بـا وجـود دفـع بالای قنـد در ادرار در مواقع مصرف مـواد قندی زیاد و کاهـش ناگهانی در اسـمولالیتی موثـر پلاسـما در صورتیکـه آب بدون شـکر خورده شـده باشـد.

توجـه داشـته باشـیم کـه مصـرف حجـم بـالای آب می‌توانـد باعث کاهـش اسـمولالیتی موثر در خـون شـریانی شـود و بـا انـدازه گیـری در خون وریدی مشـخص نشـود

تله‌هـای تسـت‌های آزمایشـگاهی و توجهـات تشـخیصی در تفسـیر حـالات اسـید و بـاز در DKA

مقادیر مثبت کاذب در تسـت لیپاز ممکن اسـت دیده شـود که بدلیل سـطح بالای گلیسـرول بدلیـل در هـم شکسـتن سـریع تـری گلسـیریدهای بافـت چربـی اسـت. بنابرایـن سـطح بـالای آنزیم‌هـای پانکـراس ممکن است برای تشـخیص پانکراتیت در موارد DKA قابل اعتماد نباشـند.

افزایـش تصنعـی در کراتینیـن سـرم بدلیل مداخلـه کتون بادیهـا زمانیکـه روش کالر متریک اسـتفاده می‌شوند.

در بیشـتر آزمایشـگاهها بـرای انـدازه گیـری کتـون بادیهـا از روش نیتروپروسـاید اسـتفاده می‌شـود کـه اسـتواسـتات را شناسـایی می‌کنـد نـه β هیدروکسـی بوتیـرات و بـا توجـه بـه اینکـه در DKA نسـبت بالایـی از β هیدروکسـی بوتیریـک اسـید داریـم، ممکـن اسـت تخمیـن دقیـق کتونمـی دچـار اشـکال شـود. عـلاوه بـر آن بدلیـل اینکـه β هیذروکسـی بوتیریـک اسـید در طی درمان به اسـتواسـتیک اسـید تبدیل می‌شـود، در صورتیکه از روش نیتروپروسـاید اسـتفاده شـود

تست کتون سرم تا مدتها بالا می ماند. گلوکومترهای جدید با اندازه گیری β هیدروکسی بوتیریک اسید این مشکل را حل کرده اند.

داروهایی که گروه سولفهیدریل دارند به دلیل تداخل با راژنت تست نیتروپروساید باعث نتیجه مثبت کاذب می‌شوند از جمله این داروها کاپتوپریل است که بکرات در بیماران دیابتی استفاده می‌شود و تفسیر در این موارد نیاز به دقت دارد.

پرزانتاسیون کلاسیک اختلالات اسید - باز در DKA عبارتست از اسیدوز متابولیک با آنیون گپ بالا با نسبت تغییر آنیون گپ پلاسما و تغییر بی کربنات (Δ-Δ، $\frac{\Delta AG}{\Delta HCO3}$) برابر ۱ که بدلیل کاهش موازی در بی کربنات پلاسما با اضافه شدن کتواسیدها به فضای مایع خارج از سلولی می‌باشد.

با از دست رفتن بیشتر بی کربنات در ادرار بصورت آنیونهای کتونی در طول DKA و شروع احیا حجم عروقی با محلول‌های حاوی کلر، بی کربنات پلاسما بیشتر کم می‌شود و اسیدوز متابولیک نان آنیون گپ خودش را نشان می‌دهد. در این موارد Δ-Δ کمتر از ۱ است که بدلیل تغییرات بیشتر در بی کربنات است که نسبت به تغییرات AG صورت گرفته است.

اسیدوز متابولیک از طریق تحریک کمورسپتورهای محیطی و تحریک مرکز تنفس در ساقه مغز باعث کاهش PCO2 می‌گردد. بنابراین سطح نامتناسب پایین یا بالای PCO2 می‌تواند نشانه‌ای از اختلالات ترکیبی اسید و باز باشد. بعنوان مثال در بیماران DKA با تب و سپسیس که آلکالوز تنفسی دارند، PCO2 مورد انتظار پایین تر است و بر عکس در صورتیکه PCO2 محاسبه شده بالاتر از حد انتظار باشد، می‌تواند نشانه‌ای از بیماری مزمن ریوی باشد.

استفراغ در DKA شایع است و منجر به از دست رفت یون هیدروژن از معده شده و باعث آلکالوز متابولیک می‌گردد. بیماران با DKA و استفراغ سطح بی کربنات پلاسمایی تقریبا نرمال دارند و همچنین PH نیز نزدیک به نرمال است. در این موارد AG بالا است و یک نشانه مهم برای DKA است. علاوه بر آن میزان Δ-Δ بیش از ۲ است که نشان می‌دهد که کاهش در بی کربنات کمتر از حد انتظار در مقایسه با میزان افزایش در ΔAG است و وجود یک اختلال ترکیبی اسید و باز را تایید می‌کند.

اسیدوز متابولیک هیپرکلرمیک

این پدیده در طول درمان DKA ناشایع نیست و علت اصلی آن از دست رفتن کتو آنیونها از طریق ادرار است. این کتوآنیونها جهت تولید مجدد بی کربنات لازم هستند. مکانیسم‌های دیگر عبارتند از تجویز وریدی مایعات حاوی غلظت بالای کلر، اتساع حجم با مایعات بدون بی کر بنات و شیفت داخل سلولی بی کربنات سدیم در طول اصلاح DKA است. گستردگی حجم خون موثر شریانی که بدنبال تجویز سالین صورت می‌گیرد منجر به کاهش بی کربنات پلاسما می‌شود که دو علت دارد: اول رقیق شدن بی کربنات و دوم اینکه بی کربنات توسط یونهای هیدروژن باند شده به پروتئینهای داخل سلولی برداشت می‌شود. وقتی جریان خون در عضلات افزایش می‌یابد، میزان سطح PCO2 در مویرگهای عضله کم می‌شود و بدنبال آن یونهای هیدروژن آزاد می‌شوند که در این شرایط بی کربنات بعنوان بافر عمل کرده و بطور موثر یونهای هیدروژن را بر می دارد.

عموما این نوع اسیدوز عوارض بدی ندارد و بخودی خود در عرض ۴۸-۲۴ساعت بدلیل تشدید دفع اسید از راه کلیه، اصلاح می‌شود.

آلکالوز هیپوکلرمیک بدلیل اسیدوز در DKA

هر چند DKA یکی از شایع ترین اختلالات اسید و باز است که اسیدوز با آنیون گپ بالا می‌دهد ولی اختلالات ترکیبی اسید و باز در ۳۰٪ موارد DKA دیده می‌شود که شایع ترین فرم آن ترکیب اسیدوز متابولیک با آلکالوز متابولیک ناشی از استفراغ است. استفراغ خود یکی از علل شایع آلکالوز متابولیک هیپوکلرمیک است. البته آلکالوز متابولیک هیپوکلرمیک در DKA می‌تواند بدون استفراغ نیز اتفاق بیفتد. استفاده از آنیون گپ و base excess به فرم سنتی نمی‌تواند پاتوژنز آلکالوز متابولیک در DKA را توضیح دهد.

دریک مطالعه با استفاده از BEcl در متد تعدیل شده BE مشخص شد که مقادیر BEcl بیشتر از 2mq/l در ۷۹/۴٪ بیماران با DKA دیده می‌شود که نشانه آلکالوز متابولیک هیپوکلرمیک است و با مقادیر کم نسبت Cl/Na و Clcorr ارتباط دارد. علاوه برآن BEcl ارتباط قوی با میزان کتونمی دارد. ارتباط بر عکس کلر و کتوآنیونها در بسیاری از مطالعات

بیـان می‌کنـد کـه کتواسـیدوز بیشـتر باعـث کلر کمتر اسـت. احتمالا فعـال شـدن کانالهای کلر بدلیـل PH خـارج سـلولی اسـیدی و شـیفت بـه داخـل سـلولی کلـر و تشـدید دفـع کلیـوی کلر، مکانیسـم هیپوکلرمـی ناشـی از اسیدوزاسـت.

سندرم زجر تنفسی بالغین (ARDS)

سـندرم زجـر تنفسـی و یـا ادم غیـر قلبـی یکـی از عـوارض کشـنده DKA اسـت کـه بنـدرت اتفـاق مـی افتد. فشـار نسـبی اکسـیژن کـه در ابتدای بسـتری بیمار نرمال اسـت بمـرور در طی درمـان کـم می‌شـود و بـه سـطح پایین غیـر قابل انتظار می‌رسـد. عقیده بر این اسـت کـه بدلیل افزایـش آب در ریه‌هـا و کاهـش ظرفیـت ریـه ایـن رویـداد رخ می‌دهـد و مشـابه آن اسـت کـه در سـلولهای مغـزی اتفـاق مـی افتـد و ادم مغز را منجر می‌شـود، درواقع این یک پدیـده بیولوژیکی شـایع در بافت‌ها اسـت.

References:

1. Chiasson JL, Aris-Jilwan N, Bélanger R, et al. Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. CMAJ. 2003; 7:859-66.
2. Kitabchi AE, Wall BM. Diabetic ketoacidosis. Med Clin North Am. 1995; 79:9-37.
3. Foster DW, McGarry JD. The metabolic derangements and treatment of diabetic ketoacidosis. N Engl J Med. 1983; 3:159-69.
4. Halperin ML, Marsden PA, Singer GG, West ML. Can marked hyperglycemia occur without ketosis? Clin Invest Med.1985; 8:253-6.
5. Stephens JM, Sulway MJ, Watkins PJ. Relationship of blood acetoacetate and 3-hydroxybutyrate in diabetes. Diabetes. 1971; 20:485-89.
6. Fulop M, Murthy V, Michilli A, Nalamati J, Qian Q, Saitowitz A. Serum beta-hydroxybutyrate measurement in patients with uncontrolled diabetes mellitus. Arch Intern Med. 1999; 159:381-84.

7. Porter WH, Yao HH, Karounos DG. Laboratory and clinical evaluation of assays for beta-hydroxybutyrate. Am J Clin Pathol. 1997; 107:353-58.
8. Csako G, Elin RJ. Unrecognized false-positive ketones from drugs containing free-sulfhydryl group(s). JAMA. 1993; 269:1634.
9. Kitabchi AE, Nyenwe EA. Hyperglycemic crises in diabetes mellitus: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. Endocrinol Metab Clin North Am. 2006; 35:725-51.
10. Sheikh-Ali M, Karon BS, Basu A, et al. Can serum beta-hydroxybutyrate be used to diagnose diabetic ketoacidosis? Diabetes care. 2008; 31:643-47.
11. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic Crises in Adult Patients With Diabetes. Diabetes Care. 2009; 3271335–1343.
12. Kamel KS, Cheema-Dhadli S, Halperin FA, Vasudevan S, Halperin ML. Anion gap: may the anions restricted to the intravascular space undergo modification in their valence? Nephron. 1996; 73:382-9.
13. Oh MS, Carroll HJ, Uribarri J. Mechanism of normochloremic and hyperchloremic acidosis in diabetic ketoacidosis. Nephron. 1990; 54:1-6.
14. Gamblin GT, Ashburn RW, Kemp DG, Beuttel SC. Diabetic ketoacidosis presenting with a normal anion gap. Am J Med. 1986; 80:758-60.
15. Mitchell JH, Wildenthal K, Johnson RL Jr. The effects of acid-base disturbances on cardiovascular and pulmonary function. Kidney Int. 1972; 1:375-89.
16. Wildenthal K, Mierzwiak DS, Myers RW, Mitchell JH. Effects of acute lactic acidosis on left ventricular performance. Am J Physiol. 1968; 214:1352-9.
17. Davies AO. Rapid desensitization and uncoupling of human beta-adrenergic receptors in an in vitro model of lactic acidosis. J Clin Endocrinol Metab. 1984; 59:398-405.
18. Huang YG, Wong KC, Yip WH, McJames SW, Pace NL. Cardiovascular responses to graded doses of three catecholamines during lactic and hydrochloric acidosis in dogs. Br J Anaesth. 1995; 74:583-90.
19. Sonne O, Gliemann J, Linde S. Effect of pH on binding kinetics and biological effect of insulin in rat adipocytes. J Biol Chem. 1981; 256:6250-4.
20. Gamba G, Oseguera J, Castrejón M, Gómez-Pérez FJ. Bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis: a double blind, randomized, placebo controlled trial. Rev Invest

Clin. 1991; 43:234-8.

21. Lipid metabolism: ketone bodies. In: Voet D, Voet JG. Biochemistry. 4th ed. New York: John Wiley. 2011; 959-61.

22. Flatt JP. On the maximal possible rate of ketogenesis. Diabetes. 1972; 21:50-3.

23. Kamel SK, Lin SH, Cheema-Dhadli S, Marliss EB, Halperin ML. Prolonged total fasting: a feast for the integrative physiologist. Kidney Int. 1998; 53:531-9.

24. Owen OE, Felig P, Morgan AP, Wahren J, Cahill GF Jr. Liver and kidney metabolism during prolonged starvation. J Clin Invest. 1969; 48:574-83.

25. Rolfe DF, Brand MD. The physiological significance of mitochondrial proton leak in animal cells and tissues. Biosci Rep. 1997; 17:9-16.

26. Quant PA, Robin D, Robin P, Girard J, Brand MD. A top-down control analysis in isolated rat liver mitochondria: can the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA pathway be rate-controlling for ketogenesis? Bio-chim Biophys Acta. 1993; 1156:135-43.

27. Owen OE, Morgan AP, Kemp HG, Sullivan JM, Herrera MG, Cahill GF Jr. Brain metabolism during fasting. J Clin Invest. 1967; 46:1589-95.

28. Brosnan JT, Lowry M, Vinay P, Gougoux A, Halperin ML. Renal ammonium production — une vue canadienne. Can J Physiol Pharmacol. 1987; 65:489-98.

29. Kety SS, Polis BD, Nadler CS, Schmidt CF. The blood flow and oxygen consumption of the human brain in diabetic acidosis and coma. J Clin Invest. 1948; 27:500-10.

30. Balaban RS, Mandel LJ. Coupling of aerobic metabolism to active ion transport in the kidney. J Physiol. 1980; 304:331-48.

31. Gowrishankar M, Kamel KS, Halperin ML. A brain protein centered view of H+ buffering. J Am Soc Nephrol. 2007; 18:2278-80.

32. Savage MW, Dhatariya KK, Kilvert A, et al. Joint British Diabetes Societies guideline for the management of diabetic ketoacidosis. Diabet Med. 2011; 28:508-15.

33. Glaser N, Barnett P, McCaslin I, et al. Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. N Engl J Med. 2001; 344:264-9.

34. Wolfsdorf J, Craig ME, Daneman D, et al. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents with diabetes. Pediatr Diabetes. 2009; 10:Suppl 12: 118-33.

35. Edge JA, Jakes RW, Roy Y, et al. The UK case-control study of cerebral oedema complicating diabetic ketoacidosis in children. Diabetologia. 2006; 49:2002-9.

36. Hoorn EJ, Carlotti AP, Costa LA, et al. Preventing a drop in effective plasma osmolality to minimize the likelihood of cerebral edema during treatment of children with diabetic ketoacidosis. J Pediatr. 2007; 150:467-73.

37. MacGregor IL, Gueller R, Watts HD, Meyer JH. The effect of acute hyperglycemia on gastric emptying in man. Gastroenterology. 1976; 70:190-6.

38. Carlotti AP, St George-Hyslop C, Guerguerian AM, Bohn D, Kamel KS, Halperin Ml. Occult risk factor for the development of cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis: possible role for stomach emptying. Pediatr Diabetes. 2009; 10:522-33.

39. OhMS, CarrollHJ, UribarriJ. Mechanismofnormochloremicandhyperchloremicacidosis in diabetic ketoacidosis. Nephron. 1990; 54:1-6.

40. Elisaf MS, Tsatsoulis AA, Katopodis KP, Siamopoulos KC. Acidbase and electrolyte disturbances in patients with diabetic ketoacidosis Diabetes Res Clin Pract. 1996; 34:23–27.

41. Yasuda K, Tanahashi H, Hayashi M, Yamakita N. Hyperglycemic crisis in adult patients with diabetes. Diabetes Care. 2009; 32:e157.

42. Sanders G, Boyle G, Hunter S, Poffenbarger PL. Mixed acid-base abnormalities in diabetes. Diabetes Care. 1978; 1:362–64.

43. Palmer BF, Clegg DJ. Electrolyte and acid-base disturbances in patients with diabetes mellitus. N Engl J Med. 2015; 373:548–59.

44. Wyckoff J, Abrahamson MJ. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state. In: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ, eds. Joslin's Diabetes Mellitus. 14th ed.Philadelphia: Lippinkott Williams & Wilkins. 2005; 887–924.

45. Figge J, Jabor A, Kazda A, Fencl V. Anion gap and hypoalbuminemia. Crit Care Med. 1998; 26:1807–10.

46. Berend K, de Vries AP,GansRO.Physiological approach to assessment of acid-base disturbance. N Engl J Med. 2014; 371:1434–45.

47. Yasuda K1, Hayashi M1, Murayama M1, Yamakita N1 Acidosis-Induced Hypochloremic Alkalosis inDiabetic Ketoacidosis Confirmed byThe ModifiedBase Excess Method .J Clin Endocrinol Metab. 2016; 101(6):2390–95.

48. Fencl V, Jabor A, Kazda A, Figge J. Diagnosis ofmetabolic acid-base disturbances in critically ill patients.Am J Respir Crit Care Med.2000; 162:2246–51.

49. Durward A, Skellett S, Mayer A, Taylor D, Tibby SM,Murdoch IA .The value of chloride: sodium ratio indifferentiating the aetiology of metabolic acidosis. Intensive Care Med.2001; 27:828–35.

50. Jentsch TJ, Friedrich T, Schriever A, Yamada H. The CLC chloride channel family. 2001; 437:783–95.

51. Shafiee MA, Charest AF, Cheema-Dhadli S, et al. Defining conditions that lead to the retention of water: the importance of the arterial sodium concentration. Kidney Int. 2005; 67:613-21.

52. Napolova O, Urbach S, Davids MR, Halperin ML. Assessing the degree of extracellular fluid volume contraction in a patient with a severe degree of hyperglycaemia. Nephrol Dial Transplant. 2003; 18:2674-7.

53. Gosmanov AR,Gosmanova EO,Kitabchi AE Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis (DKA), And Hyperglycemic Hyperosmolar State (HHS). Endotext .online. Last Update: May 17, 2018.

هایپرکالمی در بیماران دیابتی

دکتر عاطفه آموزگار: عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی ایران

پتاسیم فراوان ترین یون داخل سلولی، با غلظت 100-150 mmol/l است و وجود آن برای عملکرد بسیاری از سلولهای بدن حیاتی می‌باشد. جذب پتاسیم از دستگاه گوارش سریع و کامل است. غذاهای حاوی پتاسیم شامل میوه‌ها، سیب زمینی، حبوبات و غلات هستند در حالیکه غذاهای چرب حاوی پتاسیم بسیار کمی هستند.[۱]

Renal mechanisms of potassium handling

پتاسیم فیلتر شده از گلومرول تقریبا به طور کامل در توبولهای پروگزیمال و لوپ هنله بازجذب می‌شود. دفع پتاسیم از طریق cortical collecting duct صورت می پذیرد.

تقریبا ۷۵-۶۰ درصد پتاسیم فیلتر شده از توبول‌های پروگزیمال به روش diffusion and solvent drag و همراه با سدیم بازجذب می‌گردد. حدود ۲۰-۱۵ درصد پتاسیم فیلتر شده نیز از قسمت ضخیم لوپ هنله (TAL) توسط Na-K-Cl co-transporter به گردش خون بر می‌گردد. مقداری از پتاسیم به وسیله کانالهای پتاسیمی ROMK (Renal Outer Medullary K+ Channel) به فضای داخل توبولهای کلیوی باز می‌گردد.[۲]

توبول‌های دیستال (DCT) که در قسمت آپیکال دارای کانال NCCT (Na Chloride Co-transporter) هستند نه تنها دفع پتاسیم را تنظیم می‌کند بلکه دفع کلسیم و فسفر را نیز کنترل می نماید.[۳،۴]

حداقل دو فاکتور در دفع پتاسیم از cortical collecting ducts که محل اصلی دفع پتاسیم است نقش دارند: ۱) آلدوسترون و ۲) یک فاکتور دیگر که باعث افزایش کانالهای هدایت کننده پتاسیم شده ولی هنوز نقش آن کاملا شناخته نشده است.[۵] آلدوسترون به

عنوان یک تنظیم کننده کلیدی در هوموستاز پتاسیم، به گیرنده‌های مینرالوکورتیکوئید (Mineralocorticoid Receptor) در توبولهای دیستال و cortical collecting ducts باند شده و موجب افزایش بازجذب آب و سدیم و دفع پتاسیم می‌شود. آلدوسترون همچنین کانالهای حساس به آمیلوراید ENac (Amiloride sensitive channels or Epithelial Na channels) را up regulate کرده و نیز موجب دفع H+ و تنظیم اسید و باز از طریق سلول‌های intercalated می‌گردد.[۶]

Extra-renal regulatory mechanism of potassium metabolism

۱) بالانس اسید و باز با مکانیسم شیفت پتاسیم از غشای سلول

۲) انسولین

۳) Catecholamine (Adrenaline, Noradrenaline, Dopamine).[۷]

هایپرکالمی

هایپر کالمی به صورت پتاسیم سرم بالاتر از 5.5 mEq/L تعریف می‌شودکه اغلب به علت افزایش در پتاسیم کل بدن به دنبال عدم تعادل بین دریافت و دفع آن یا توزیع نامناسب بین دو سمت غشای سلول اتفاق می افتد.[۷]

علل ایجاد هایپر کالمی

- **افزایش دریافت (Excessive intake):** در بیمارانی که اختلال عملکرد کلیه ندارند، مصرف مقادیر بسیار زیاد پتاسیم برای ایجاد هایپرکالمی لازم است.[۸] در حالیکه در بیمارانی که اختلال عملکرد کلیه دارند، بخصوص در افرادی که GFR<15 ml/min دارند حتی افزایش مختصری در پتاسیم دریافتی باعث ایجاد هایپرکالمی می‌شود.[۷]
- **اختلال در دفع پتاسیم(Impaired elimination of potassium):**

عواملی که باعث اختلال در دفع پتاسیم از بدن می‌شوند شامل موارد زیر است:

۱) کاهش GFR بخصوص GFR<15 ml/min در نارسایی حاد یا مزمن کلیوی همراه با کاهش urine flow موجب کاهش دفع پتاسیم می گردد.[۷]

۲) بعضی داروها نیز با دفع پتاسیم مداخله می‌کنند. از جمله مهمترین این داروها می‌توان به موارد زیر اشاره کرد: potassium-sparing diuretics (amiloride or spironolactone) , cyclosporine, trimethoprim.[۹]

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs; ibuprofen, naproxen)

ACEI (angiotensin converting enzyme inhibitors), angiotensin receptor inhibitors

با کاهش آلدوسترون و GFR باعث ایجاد هایپرکالمی‌شوند.[۱۰] استفاده همزمان از ACEI و spironolactone بخصوص در بیماران با کاهش عملکرد کلیوی یا نارسایی قلبی باید با احتیاط صورت گیرد.[۷]

۳) هایپوآلدوسترونیسم (Hypoaldosteronism) اولیه یا ثانویه[۱۱،۱۲]

۴) Pseudohyperaldosteronism

۵) Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH)

۶) Congestive Heart Failure

۷) Constipation

- **شیفت پتاسیم به خارج سلول**

۱) اسیدوز

۲) دیابت ملیتوس

۳) افزایش اسمولالیته به علت هایپرگلیسمی

۴) Acute cell-tissue breakdown مثل رابدومیولیز، همولیز، لیز تومور (Tumor Lysis Syndrome) و بعد از massive transfusion.[۷]

۵) Hyperkalemic Periodic Paralysis

هایپرکالمی در بیماران مبتلا به دیابت ملیتوس

هایپرکالمـی در بیمـاران مبتـلا به دیابت شـیوع بالاتـری دارد.[۱۴،۱۳] Redistribution پتاسـیم از داخل سـلول به فضای خارج سـلولی (shift hyperkalemia) می‌تواند بدون تغییر در پتاسـیم کل بـدن باعـث ایجـاد هایپرکالمی‌شـود. اسـیدوز متابولیک، کمبود انسـولین، هایپرتونیسـیتی، لیز سـلولی (رابدومیولیز) و داروها مثالهای shift hyperkalemia هسـتند.

کاهـش فیلتراسـیون پتاسـیم بـه علت نارسـایی حاد یـا مزمن کلیـوی و بسـیاری از داروها کـه با دفع پتاسیم مداخله می‌کنند مانند ACEI ,ARB , Beta Blockers renin inhibitors, K+ sparing diuretics, نیـز از علـل هایپر کالمـی در بیمـاران دیابتـی هسـتند.[۱۴،۱۳]

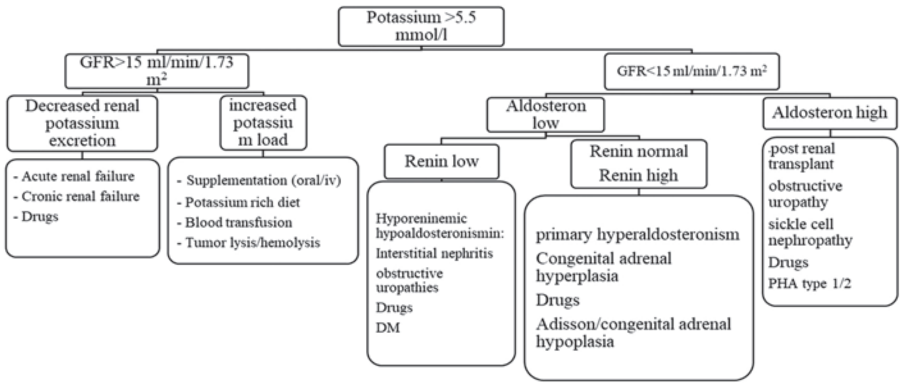
بـا ایـن وجود شـایع ترین عامـل هایپرکالمی مزمـن در بیماران دیابتی کاهش ترشـح توبولی پتاسـیم به علت سندرم

Hyporeninemic Hypoaldosteronism می‌باشـد. ایـن سـندرم اغلـب در افـراد مسـن بـا نارسـایی کلیـوی دیـده می‌شـود و نفروپاتـی دیابتـی ۶۳-۴۳ درصد موارد این سـندرم را تشـکیل می‌دهـد.[۱۵] Hyporeninemic Hypoaldosteronism بـا نارسـایی خفیـف تـا متوسـط کلیـوی مشـخص می‌شـود و بیمـاران اغلب بـا هایپرکالمـی بدون علامـت مراجعه می‌کننـد. هایپرکالمی علامـت دار معمـولا در بیمارانـی دیـده می‌شـود کـه همزمـان فاکتورهـای خطـر دیگـری که دفع پتاسـیم را تحت تاثیـر قـرار می‌دهـد مانند نارسـایی شـدید کلیوی، کاهـش حجم یا اسـتفاده از داروهایـی کـه بـا دفـع پتاسـیم مداخلـه می‌کنند، داشـته باشـند.[۱۶]

از طـرف دیگربایـد توجـه داشـت کـه dapagliflozin کـه یـک SGL2 inhibitor اسـت ممکن اسـت بـا مکانیسـم دیـورز اسـموتیک، مانـع ایجـاد هایپرکالمـی در بیمـاران دیابتـی با نارسـایی کلیـوی متوسـط شـود.[۱۷] به هـر حال اسـتفاده از SGL2 inhibitor در بیمارانـی که کاهش حجم دارنـد، موجـب افزایـش کراتینیـن و کاهـش GFR می‌گـردد. در حقیقـت بدتـر شـدن عملکـرد کلیـوی و هایپرکالمـی در بیمارانـی کـه canagliflozin مصـرف می‌کننـد، بخصوص اگـر به علت داشـتن درجاتـی از نارسـایی کلیـوی مسـتعد هایپرکالمی‌باشـند، می‌توانـد اتفـاق افتـد.[۱۸]

تشخیص هایپرکالمی

هایپرکالمـی بـر اسـاس غلظـت پتاسـیم سـرم بـه خفیـف (5.5-6.6 mmol/l)، متوسـط (6.5-7.5 mmol/l) و شـدید (>7.5 mmol/l) تقسـیم می‌شـود. هایپرکالمـی اغلـب بدون علامت اسـت و گاهـی بیمـاران از طپـش قلـب، تهـوع، درد عضلانـی یـا پارسـتزی شـکایت دارنـد. ولـی انـواع متوسـط و شـدید باعـث ایجـاد آریتمـی قلبـی کـه اغلـب کشـنده اسـت می‌شـود. مانیتـور کـردن قلبـی در پتاسـیم بالاتـر از 6.5 mmol/l ضـروری اسـت. تغییـرات نوار قلب بـه صورت موج T بلنـد و پهـن شـدن QRS و پاییـن آمـدن قطعـه ST دیده می‌شـود.[۱۶] معاینه باید سیسـتمیک و شـامل بررسـی عملـرد قلبـی، کلیـوی، وضعیـت هیدراتاسـیون و نورولوژیک باشـد.[۱۶]



درمان‌هایپرکالمی

- درمان‌های حاد

کلسـیم وریـدی :اسـتفاده از گلوکونـات کلسـیم درپتاسـم بالاتـر از mEq/L 6.5 بـدون توجـه بـه تغییـرات نـوار قلـب اندیکاسـیون دارد. از آنجائیکـه تغییـرات ECG حساسـیت و اختصاصیت ضعیفـی دارنـد، نبایـد به عنـوان کرایتریـای تشـخیصی در درمان هیپرکالمی اسـتفاده شـوند.[۱۹]

کلسـیم membrane potential را تثبیـت می‌کنـد. کلسـیم وریـدی بـه صـورت گلوکونـات کلسـیم ۱۰ سـی سـی ۱۰٪ در مـدت ۳-۲ دقیقـه داده می‌شـود. همچنیـن می‌تـوان از کلرایـد

کلسیم استفاده نمود که ۳ برابر کلسیم بیشتری در ۱۰ سی سی نسبت به گلوکونات کلسیم دارد ولی برای وریدها تحریک کننده است و باید از طریق ورید مرکزی داده شود.

کلیم وریدی باعث شیفت پتاسیم به داخل سلول یا دفع آن از بدن نمی‌شود.[۲۰]

انسولین: انسولین ورود پتاسیم به داخل سلولهای عضلانی را از طریق اتصال به رسپتورهای سطح سلول تسریع می‌کند. انسولین اغلب از نوع کوتاه اثر و به صورت بولوس داده می‌شود. در صورتیکه قند خون کمتر از 250 mg/dl باشد، باید همزمان از ۲۵ گرم گلوکز (یک ویال گلوکز ۵۰٪) جهت جلوگیری از هیپوگلیسمی استفاده نمود.[۲۱-۲۳]

بی کربنات سدیم: بی کربنات سدیم موجب شیفت پتاسیم به داخل سلول می‌شود ولی به عنوان خط اول درمان استفاده نمی‌شود. دوز آن به صورت تزریق بولوس 1 mg/kg بیکربنات سدیم ۸٫۴٪ توصیه شده است.[۲۳] بی کربنات سدیم اثر زیادی در کاهش قابل توجه سطح پتاسیم خون ندارد و شروع اثر آن چند ساعت به طول می انجامد.[۲۴-۲۵] استفاده از آن در بیمارانی که هیپرکالمی و اسیدوز متابولیک دارند هنوز مورد بحث است. Volume overload، هیپرناترمی و آلکالوز متابولیک از عوارض عمده آن می‌باشد و در افراد مبتلا به نارسایی احتقانی قلب (CHF) و نارسایی مزمن کلیوی (CKD) باید با احتیاط تجویز شود.[۲۴]

Beta 2 Agonists: آلبوترول موجب تحریک پمپ Na+/K+ ATPase شده که شیفت پتاسیم به داخل سلول را تسهیل می‌کند. استفاده از آن موجب کاهش پتاسیم درحدود 0.3-0.6 mEq/l در عرض مدت ۳۰ دقیقه می‌گردد و این کاهش تا ۲ ساعت پایدار باقی می‌ماند.[۲۵،۲۶] به علت اینکه دوزهای بالاتری از آنچه که برای درمان برونکواسپاسم استفاده می‌شود در درمان هیپرکالمی مورد نیاز است، اغلب بیماران تاکی کاردی را تجربه می‌کنند. به علت مصرف همزمان بتا بلاکرها non selective توسط بعضی بیماران، همه بیماران به این درمان پاسخ نمی‌دهند. همچنین بعضی بیماران با مکانیسمی ناشناخته به این درمان مقاوم هستند بنابراین نباید به عنوان مونو تراپی از آن استفاده کرد.[۲۵،۲۷]

دیورتیک: بعد از استفاده از مکانیسم شیفت باید به فکر دفع پتاسیم از بدن بود. در بیمارانی که عملکرد کلیه طبیعی است، استفاده از دیورتیکهای موثر روی لوپ هنله (فورزماید، بومتاناید) همراه با یک تیازید می‌تواند به دفع پتاسیم از راه ادرار کمک کند

شروع اثر از ۶۰-۱۵ دقیقه بوده و بیمارانی که volume expanded هستند بیشتر از این درمان سود می برند چرا که کاهش حجم خون به دنبال مصرف دیورتیک‌ها باعث کاهش فلوی دیستال نفرون و دفع پتاسیم می‌شود.[۲۵]

دیالیز: همودیالیز درمان انتخابی در مواردی است که درمانهای فارماکولوژیک قادر به کاهش پتاسیم در مدت یک ساعت نبوده یا بیمار عملکرد کلیه مناسب نداشته باشد. با دیالیز می‌توان در مدت ۳ ساعت 2 mEq/L پاسیم را پایین آورد.[۲۵]

- درمان‌های مزمن

اغلب درمان‌های ذکر شده فوق، برای درمان طولانی مدت هیپرکالمی کافی نمی‌باشند. استفاده از دیورتیک‌ها ممکن است به کنترل هیپرکالمی کمک کند ولی مصرف آنها در مواردی که هیپوولمی یا هیپوتانسیون وجود دارد محدودیت دارد.

- Sodium Polystyrene Sulfonate

Sodium Polystyrene Sulfonate (SPS) یک رزین cation-exchange است که در کولون سدیم را با پتاسیم تعویض می‌کند. تا همین چند سال اخیر این دارو تنها درمان تایید شده بود که هم اکنون هم به وفور از آن استفاده می‌شود.[۲۸،۲۹] SPS به صورت پره میکس با سوربیتول جهت جلوگیری از ایجاد یبوست و تسریع رسیدن دارو به کولون استفاده می‌شد، اگر چه مطالعه در این مورد کافی نیست. دوز معمول ۳۰-۱۵ گرم همراه با یک cathartics (اغلب سوربیتول) از راه دهان یا ۵۰-۳۰ گرم از طریق انما است که نوع رکتال اثر بخشی کمتری دارد. شروع اثر معمولا بیشتر از ۲ ساعت است.[۳۰] از آنجائیکه چند مورد نکروز روده (بخصوص بعد از جراحی) در بیمارانی که SPS با سوربیتول استفاده میکردند، گزارش شد؛ در سال ۲۰۰۹، FDA یک black box warning برای دارو در نظر گرفت [۳۱] بنابراین دارو نباید در بیمارانی که مشکلات روده‌ای دارند و همچنین بعد از عمل جراحی نباید استفاده شود. در صورت بروز یبوست دارو باید قطع شود.[۳۲]

NOVEL TREATMENT OF HYPERKALEMIA -

Patiromer (Veltassa) --

Patiromer یک پلیمر غیر قابل جذب خوراکی است که ماده فعال آن sorbitex calcium می‌باشد و به صورت Beadهای 100 µm ساخته می‌شود. این دارو در اکتبر ۲۰۱۵ مجوز FDA را دریافت نمود. Patiromer با پتاسیم، سدیم، کلسیم و منیزیم در دستگاه گوارش باند می‌شود ولی طوری طراحی شده که اغلب در محلی از کولون که غلظت پتاسیم بالاتر است، آن را با کلسیم تعویض می‌کند. به علت تاخیر در شروع اثر دارو، Patiromer را نباید برای هایپرکالمی‌های شدید و تهدید کننده حیات استفاده نمود. این دارو یک گزینه انتخابی برای درمان $K^+ > 5$ mEq/L در بیماران دیابتی و CKD است که تحت درمان با ACEI, ARBs aldosterone inhibitors بوده و از این درمانها سود می برند. Patiromer با دوز 8.4 g یک بار در روز شروع می‌شود. این دوز را با توجه سطح پتاسیم سرم می‌توان تا حداکثر 25.2 g در روز با فواصل هفتگی افزایش داد. هردوز باید بلافاصله قبل از تهیه آماده شود و بلافاصله همه ان استفاده شود.در حال حاضر دارو به صورت بسته‌های ۸٫۴، ۱۶٫۸ و ۲۵٫۵ گرمی موجود است و دارو باید در درجه حرارت 2-8º C و در یخچال نگهداری شود. در صورتیکه در دمای اتاق نگهداری شود باید تا سه ماه بعد از اینکه از یخچال خارج شد مصرف گردد. باید توجه داشت که به فاصله ٦ ساعت بعد از تجویز Patiromer نباید هیچ داروی دیگری را استفاده نمود چون می‌توانند با داروهای دیگر باند شده و جذب آنها را تحت تاثیر قرار دهد. همچنین در افرادی که یبوست یا انسداد روده دارند نباید تجویز شود. از آنجائیکه Patiromer با منیزیم هم باند می‌شود، هیپومنیزیمی در ۵٫۳ درصد بیماران تحت درمان گزارش شده است. از شایعترین عوارض جانبی که در حدود ۲ درصد بیماران اتفاق می افتد، می‌توان به یبوست (که در طی دوره درمانی بهبود می‌یابد)، هیپومنیزیمی، هایپوکالمی، اسهال، تهوع، دردشکم و نفخ اشاره نمود. واکنش‌های افزایش حساسیت به صورت تورم لب در حدود ۰٫۳ درصد بیماران تحت درمان گزارش شده است.[۳۳،۳۴]

Sodium Zirconium Cyclosilicate (ZS-9) --

ZS-9 یک ترکیب insoluble و nonabsorbed برای به دام انداختن پتاسیم است که به صورت پودر مخلوط با آب بوده و از راه خوراکی استفاده می‌شود. این ماده برای باند شدن به پتاسیم اختصاصی است و بلافاصله بعد از مصرف فعال شده و در طی حرکت در مسیر دستگاه گوارش یه فعالیت خود ادامه می‌دهد. مطالعات آزمون بالینی بعد از دریافت پاسخ کامل از طرف FDA در May 2016 در حال تکمیل شدن است. ولی دارو هنوز در بازار داروی آمریکا موجود نمی‌باشد.[۳۳]

References:

1. Klevay LM, Bogden JD, Aladjem M, et al. Renal and gastrointestinal potassium excretion in humans: new insight based on new data and review and analysis of published studies. J Am Coll Nutr. 2007; 26:103–110.
2. Kemper MJ. Potassium and magnesium physiology. In: Ronco C, Bellomo R, Kellum JA (eds) Critical Care Nephrology. 2009; 478–482.
3. Smith SM. Thiazide diuretics. N Engl J Med. 2010; 362:659–660, author reply 660.
4. Liu Z, Wang HR, Huang CL. Regulation of ROMK channel and K+ homeostasis by kidney-specific WNK1 kinase. J Biol Chem. 2009; 284:12198–12206.
5. Biner HL, Arpin-Bott MP, Loffing J, et al. Human cortical distal nephron: distribution of electrolyte and water transport pathways. J Am Soc Nephrol. 2002; 13:836–847.
6. Palmer LG, Frindt G. Aldosterone and potassium secretion by the cortical collecting duct. Kidney Int. 2000; 57:1324–1328.
7. Anja Lehnhardt & Markus J. Kemper.Pathogenesis, diagnosis and management of hyperkalemia. Pediatr Nephrol. 2011; 26:377–384.
8. Su M, Stork C, Ravuri S, et al. Sustained-release potassium chloride overdose. J Toxicol Clin Toxicol. 2001; 39:641–648.
9. Margassery S, Bastani B. Life-threatening hyperkalemia and acidosis secondary to trimethoprim-sulfamethoxazole treatment. J Nephrol. 2001; 14:410–414.
10. Weir MR, Rolfe M. Potassium homeostasis and Renin-Angiotensin-aldosterone system inhibitors. Clin J Am Soc Nephrol. 2010; 5:531–548.

11. Sica DA, Gehr TW, Yancy C. Hyperkalemia, congestive heart failure, and aldosterone receptor antagonism. Congest Heart Fail. 2003; 9:224–229.

12. Schambelan M, Sebastian A, Biglieri EG. Prevalence, pathogenesis, and functional significance of aldosterone deficiency in hyperkalemic patients with chronic renal insufficiency. Kidney Int.1980; 17:89–101.

13. Palmer BF. Managing hyperkalemia caused by inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system. N Engl J Med. 2004; 351: 585-592.

14. Uribarri J, Oh MS, Carroll HJ. Hyperkalemia in diabetes mellitus. J Diabet Complications. 1990; 4:3-7.

15. DeFronzo RA. Hyperkalemia and hyporeninemic hypoaldosteronism. Kidney Int 1980; 17:118-134.

16. Liamis G, Liberopoulos E, Barkas F, Elisaf M. Diabetes mellitus and electrolyte disorders. World J Clin Cases. 2014; 2(10):488-496.

17. Kohan DE, Fioretto P, Tang W, List JF. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. Kidney Int.2014; 85:962-971.

18. Cada DJ, Ingram KT, Levien TL, Baker DE. Canagliflozin. Hosp Pharm. 2013; 48:855-867.

19. Montague BT, Ouellette JR, Buller GK. Retrospective review of the frequency of ECG changes in hyperkalemia. Clin J Am Soc Nephrol. 2008; 3(2):324-330.

20. Parham WA, Mehdirad AA, Biermann KM, Fredman CS. Hyperkalemia revisited. Tex Heart Inst J. 2006; 33:40-47.

21. Elliott MJ, Ronksley PE, Clase CM. Management of patients with acute hyperkalemia. CMAJ. 2010; 182:1631-1635.

22. Soar J, Perkins GD, Abbas G. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 8. Cardiac arrest in special circumstances: electrolyte abnormalities, poisoning, drowning, accidental hypothermia, hyperthermia, asthma, anaphylaxis, cardiac surgery, trauma, pregnancy, electrocution. Resuscitation. 2010; 81(10):1400-1433.

23. Vanden Hoek TL, Morrison LJ, Shuster M. Part 12: cardiac arrest in special situations: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation. 2010; 122 (suppl 3):S829-S861.

24. Rossignol P, Legrand M, Kosiborod M. Emergency management of severe hyperkalemia guidelines for best practice and opportunities for the future. Pharmacol Res. 2016; 113(pt A):585-591.

25. Weisberg LS. Management of severe hyperkalemia. Crit Care Med. 2008; 36(12):3246-3251.

26. Wong SL, Maltz HC. Albuterol for the treatment of hyperkalemia. Ann Pharmacother. 1999; 33(1):103-106.

27. Sterns RH, Grieff M, Bernstein PL. Treatment of hyperkalemia: something old, something new. Kidney Int. 2016; 89(3):546-554.

28. Elliott MJ, Ronksley PE, Clase CM, et al. Management of patients with acute hyperkalemia. CMAJ. 2010; 182:1631–1635.

29. Iqbal Z, Friedman EA. Preferred therapy of hyperkalemia in renal insufficiency: Survey of nephrology training-program directors. N Engl J Med. 1989; 320:60–61.

30. Mistry M, Shea A, Giguère P, Nguyen ML. Evaluation of sodium polystyrene sulfonate dosing strategies in the inpatient management of hyperkalemia. Ann Pharmacother. 2016; 50(6):455-462.

31. Administration UFaD. Kayexalate (sodium polystyrene sulfonate) powder. 2011; Available from: http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ ucm186845.htm. [Accessed 16 May 2016]

32. Kayexalate (sodium polystyrene sulfonate) powder. Safety labeling changes approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). January 2011. www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm186845.htm. Accessed January 20, 2017.

33. Kimberly EN, Chung SL. Updated Treatment Options in the Management of Hyperkalemia. US Pharm. 2017; 42(2):15-18.

34. Lepagea L, Desforgesa K, Lafrance JF. New drugs to prevent and treat hyperkalemia. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2016; 25:524–528.

هیپومنیزیمی در بیماران دیابتی

دکتر پگاه آقاجان زاده: عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی گیلان

دیابت ملیتوس نوع۲ (T2 DM)، ۹۵-۹۰ درصد از انواع دیابت را شامل می‌شود که بدلیل عوارض ناشی از آن از جمله بیماریهای قلبی عروقی، پلی نوروپاتی، نروپاتی و رتینوپاتی؛ ششمین علت مرگ و میر در سال ۲۰۰۰ شناخته شده است. در این میان هیپومنیزیمی طبق گزارشات شیوع رو به افزایشی در بیماران مبتلا به T2 DM دارد که بیشتر توجه و کمتر درمان شده است.[1]

مطالعات در جوامع آسیایی مانند هند نیز نشاندهنده ارتباط معنی داری بین سطوح منیزیوم با مقاومت به انسولین است.[2,3] در مرور مقالاتی که از چین و بنگلادش منتشر شده است، سطوح پایین تری از منیزیوخون و ارتباط مستقیم بین هیپومنیزیمی و مقاومت به انسولین دیده می‌شود.[4]

منیزیوم و فیزیولوژی داخل سلولی

منیزیوم چهارمین کاتیون شایع در انسان و دومین کاتیون عمده در داخل سلول است. هم به صورت متصل به پروتئین‌ها، هم کمپلکس و هم یون آزاد یافت می‌شود. در عملکرد آنزیم‌های نیازمند ATP، کوفاکتور بوده و فعال کننده ضروری برای آنزیم‌هایی هست که وابسته به کیناز هستند. منیزیوم فعال کننده ضروری برای تحریک عصبی عضلانی و نفوذپذیری سلولی و رگولاتور کانال‌های آهن و عملکرد میتوکندریال، عنصری حیاتی در تکثیر و آپیتوز سلولی و در نهایت فاکتوری مهم در هر دو نوع ایمنی سلولی و هومورال می‌باشد.[5,11]

تشخیص هیپومنیزیمی

به طور سنتی به غلظت کم منیزیوم سرم گفته می‌شود. چراکه فقط اندازگیری همین فاکتور تا مدتها در دسترس بود. به طور بالینی، هیپومنیزیمی را می‌توان با غلظت منیزیوم سرم کمتر از 1. 6 mg/dl و یا کمتر از 2 SD از میزان رایج در جمعیت عمومی تعریف کرد. با این وجود از آنجایی که منیزیوم به طور عمده کاتیون داخل سلولی است، این سوال وجود دارد که آیا می‌توان اندازگیری منیزیوم سرم را به عنوان تاثیر آن روی انواع شرایط فیزیولوژیک دانست. در بالین پیشنهاد شده است که در بیماری که انتظار هیپومنیزیمی داریم غلظت کم منیزیوم سرم برای تشخیص کفایت می‌کند ولی اگر در همان بیمار غلظت منیزیوم سرم نرمال بود، میبایست تستهای تشخیصی حساس تری را انجام داد. گرچه نظرات متفاوتی در این زمینه هست ولی درک ما از تاثیر بالینی منیزیوم بر انسان عمدتا تحت تاثیر مطالعاتی ست که به طور غالب منیزیوم سرم را اندازگیری کرده اند.[6,7]

بروز هیپومنیزیمی در T2 DM

هیپومنیزیمی با تعریف میزان منیزیوم کم سرم در ۴۷. ۷-۱۳. ۵ ٪ از بیماران T2 DM سرپایی دیده می‌شودکه قابل مقایسه با شیوع آن به میزان ۱۵-۲. ۵ ٪ در افراد غیر دیابتیک است. در مقایسه جنسیتی، میزان شیوع هیپومنیزیمی در مطالعات مستقل ۲ برابر در مردان دیابتیک بیشتر از زنان دیابتیک بوده است.[11]

هیپومنیزیمی و دیابت، علت و اثرات

مطالعات متعدد نشان می‌دهند که نه تنها هیپومنیزیمی با T2 DM همراه هست، بلکه بین کنترل قند خون و سطح منیزیوم سرم ارتباط وجود دارد. برخی از نویسندگان پیشنهاد می‌کنند که هیپومنیزیمی خودش عامل القای T2 DM است، سایر گزارشات نشان داده است که مصرف منیزیوم می‌تواند باعث کاهش خطر T2 DM شود. جالب است که کاهش

منیزیـوم باعـث کاهـش حساسـیت بـه انسـولین در افـرادی کـه T2 DM ندارنـد، می‌شـود در حالیکـه مکملهـای منیزیـوم در یـک دوره درمـان ۴ هفتـه‌ای باعـث بهبـود کنتـرل قنـد خـون در افـراد مسـن کـه دچـار T2 DM نیسـتند، نیـز می‌شـود. در افـراد مبتـلا بـه T2 DM مصـرف ١٦ هفتـه‌ای مکمل‌هـای منیزیـوم باعـث بهبـود حساسـیت بـه انسـولین و کنتـرل متابولیت‌هـای آن شـده اسـت.[۸]

مکانیسـمی کـه بـا آن هیپومنیزیمـی باعـث بدتـر شـدن T2 DM و یـا القای T2 DM می‌شـود هنـوز بـه درسـتی مشـخص نیسـت. بـا ایـن حـال عواملـی چـون تاثیـر آن بـر ترانسـپورت گلوکز در سـلول، سـیگنال‌های post transport انسـولین و یا تاثیر آن بر تداخلات بین رسـپتورهای انسولین – انسـولین را بـر میشـمارند. البتـه تمـام مطالعات ارتباط بین کنترل گلوکز و سـطح منیزیوم سـرم و یـا بهبودکنتـرل قنـد خـون را بـا دریافـت مکمل‌هـای منیزیـوم تایید نمی‌کننـد. با این حـال نوع مطالعـه و جمعیـت مـورد مطالعـه می‌توانـد توجیه کننـده نتایج متفاوت باشـند.[۹،۱۱]

هیپومنیزیمی و عوارض بالینی آن در T2 DM

۱. **سـطوح سـلولی:** شـواهد قـوی وجـود دارد کـه هیپومنیزیمـی عـوارض متعـددی در فیزیولـوژی سـلول دارد. اطلاعـات در دسـترس نشـان می‌دهـد کـه سـطوح کـم منیزیوم باعـث اختـلال عملکـرد سـلولهای اندوتلیـال و ترومبوژنزیـس و همچنیـن بـا القـای پاسخ‌های پروفیبرینوزنـی و پیـش التهابـی باعـث کاهـش پاسـخ دهـی آنزیم‌هـای پروداکتیـو در مقابـل اسـترس اکسـیداتیوها می‌شـود. انقبـاض عروقـی را القـا و باعـث افزایـش فشـارخون می‌شـود. محـرک اثـر آلدسـترون نیـز هسـت. از آنجائیکـه وجـود منیزیـوم در بازسـازی و سـنتز DNA ضروریسـت، امـکان دارد کـه کمبـود منیزیوم با رشـد سـلولی تداخـل داشـته و القـای آپوپتوزیـس را باعـث شـود.[۱۱]

۲. **در شـرایط بالینـی:** مطالعـات قابـل توجهـی ارتبـاط بیـن هیپومنیزیمـی با انـواع عوارض میکـرو و ماکـرو واسـکولار T2 DM را نشـان داده اند. در مطالعه‌ای کـه بر روی ۱۹ بیمار بـدون هیپرتنشـن و بـدون T2 DM و ۱۷ بیمـار دچـار پرفشـاری خـون و بـدون T2 DM و ٦ بیمـار مبتـلا به پرفشـاری خون و T2 DM انجام شـد، در سـومین گـروه کمترین میزان

غلظـت منیزیـوم داخـل سـلولی ثبت شـد. بـر اسـاس مطالعـات (ARIC) کـه مطالعه‌ای رترواسـپکتیوو کوهـورت اسـت بـه مـدت ۷-۴ سـال تعـداد ۱۳۹۲۲ بیمـار میانسـال کـه در زمـان شـروع مطالعـه بیمـاری قلبـی عروقی نداشـتند، ارتباط معکوسـی بیـن منیزیوم سـرم و خطـر CHD در مـردان دچـار T2 DM دیده شـد.[۸،۹]

ارتبـاط بیـن هیپومنیزیمـی و دیابتیـک رتینوپاتـی نیـز مـورد توجـه قـرار گرفته اسـت. نه تنهـا بیمـاران T2 DM سـطوح پایینتـری از منیزیـوم سـرم داشـتند بلکه ارتبـاط معکوس معنـی داری بیـن شـدت هیپومنیزیمـی و شـدت رتینوپاتـی نیـز وجـود داشـت ولـی در اندازگیـری منیزیـوم داخـل سـلولهای مونوکلونـال ایـن رابطـه دیده نشـد.

بـا در نظـر گرفتـن عواملـی کـه مسـبب زخـم پـا در بیمـاران T2 DM هسـتند (نروپاتی و اختـلال عملکـرد پلاکتـی) به نظر می‌رسـد که میـزان منیزیوم در بیمـاران T2 DM مبتلا بـه زخم پا، بیشـتر از سـایرین باشـد.

در زمینـه نفروپاتـی دیابتـی و هیپومنیزیمـی مطالعـات متعـددی صـورت گرفتـه اسـت. در یـک مطالعـه کـه بـر روی ۳۰ بیمار دیابتیـک بدون آلبومینـوری و ۳۰ بیمـار دیابتیک دچـار آلبومینـوری و ۳۰ بیمـار دچـار پروتئینـوری آشـکار انجـام گرفـت، کاهـش یـون منیزیـم در گـروه دوم و سـوم بـه وضـوح یافـت شـد. نتایـج مطالعـه‌ای رترواسـپکتیو نیـز نشـاندهنده ارتبـاط بیـن سـطوح منیزیـوم بـا شـدت افـت عملکـرد کلیـوی در بیمـاران بـود.

در نهایـت اطلاعـات بدسـت آمده از سـایر مطالعـات نیز بین دیس لیپیدمـی و اختلالات نورولوژیـک در T2 DM بـا هیپومنیزیمـی. ارتبـاط معنـی داری را نشـان می‌دهـد. از انجائیکـه هیپومنیزیمـی بـا انـواع عـوارض ماکـرو و میکـرو واسـکولار T2 DM مرتبـط اسـت، درک بهتـر از متابولیسـم منیزیـوم و اثـرات آن و کاهـش دادن تاثیـر آن در عوارض دیابتیـک مـورد توجـه و تذکـر قـرار گرفتـه اسـت.[۱،۳،۸،۹]

متابولیسم طبیعی منیزیوم

۱. **متابولیسـم گوارشـی:** در رژیـم غذایـی آمریکایـی بـه طـور متوسـط ۳۵۰-۲۵۰ میلی گرم منیزیـوم وجـود دارد کـه ۳۰-۲۵٪ آن در مسـیر گوارشـی جـذب می‌شـوند کـه غالبـا در روده

باریک و از طریق انتشار ساده پاراسلولار بدلیل تفاوت گرادیان غلظتی است. در نواحی که غلظت داخل لومن روده کاهش یافته است، جذب فعال منیزیوم صورت می‌گیرد که به نظر می‌رسد در پروسه اخیر، TRPM6 (transient receptor potential channel) melastatine که در غشای سلولهای مویی شکل روده وجود دارند، نیز دخیل باشد. جهش‌های TRPM6 با هیپومنیزیمی و هیپوکلسمی ثانویه ناشی از آن همراه است.

۲. متابولیسم کلیوی:

- **فیلترشن گلومرولی:** تقریبا ۸۰-۷۰ ٪ از منیزیوم پلاسما اولترافیلتره می‌شود. عواملی مانند وضعیت حجمی، میزان GFR و شرایط مختلف متابویک مانند، اسیدمی، کاهش میزان شارژ منفی و میزان نفوذپذیری GBM در میزان فیلتریشن منیزیوم تاثیرگذارند.
- **توبول پروگزیمال (PCT):** پس از فیلتریشن، ۲۰-۱۵ ٪ از منیزیوم بازجذب می‌شود که عمدتا غیر فعال و متناسب و وابسته به جذب سدیم و آب است.
- **لوپ هنله(TALH):** ۷۵-۶۵٪ از منیزیوم فیلتر شده در TALH از طریق مسیر پاراسلولار باز جذب می‌شود. به نظر می‌رسد این عمل توسط Claudine که با عنوان paracelline نیز شناخته می‌شود، انجام می‌گیرد. paracelline پروتئینی با اتصال قوی است که جهش در آن باعث هیپومنیزیمی شدید همراه با هیپرکلسیوری و نفرولیتیازیس می‌شود. عواملی که به نظر می‌رسد با واسطه c AMP موثرند عبارتند از پاراتورمون، کلسی تونین، گلوکاگون و آنتی دیورتیک هورمون و انسولین که عمدتا در TALH اعمال اثر می‌کنند.
- **توبول دیستال(DCT):** ۱۰-۵ ٪ از منیزیوم در اینجا بازجذب می‌شود. که از طریق ترانس سلولار regulated و active است. گرچه حجم ورودی به DCT حجم کمی از کل منیزیوم به نظر می‌رسد ولی این میزان ۸۰-۷۰ ٪از کل منیزیوم عبوری از TALH است (تصویر شماره ۱). بنابراین از آنجایی که این منطقه غلظت نهایی منیزیوم سرم را تعیین می‌کند، اهمیت زیادی دارد. اخیرا نقش TRPM6 را در بازجذب منیزیوم در DCT نشان داده اند. به نظر می‌رسد که منیزیوم وارد شده به سلول به پروتین‌هایی مانند parvalbumin و calbindin- D 28K باند می‌شود تا از داخل سلول به سمت غشای بازولترال منتقل شده و با Na/Mg exchanger در سمت بازولترال و یا پمپ منیزیوم وابسته به ATP وارد فضای بینابینی می‌شوند.

تنظیم بازجذب DCT در منیزیوم قبل از شناسایی TRPM6 نیز مطالعه شده بود. هورمون‌های پپتیدی مانند پاراتورمون همگی روی آن تاثیرگذارند. مکانیسم دقیق مشخص نیست ولی به نظر می‌رسد که c AMP و پروتین کیناز C– نقش داشته باشند (تصویر شماره ۲).

احتمالا انسولین در تشدید برداشت منیزیوم از توبول به داخل سلول، از طریق تیروزین کیناز دخیل است. همچنین انسولین ممکن است با تحریک تولید c AMP، به طور بالقوه میزان برداشت منیزیوم را از طریق هورمونهای وابسته به c AMP مانند پاراتورمون تشدید کند. در کنار آن در سمت بازولترال سلول، رسپتور Ca/Mg با اتصال به پروتئین G- باعث کنترل انتقال وابسته به هورمون منیزیوم می‌گردد. در نهایت در صورت مصرف کم منیزیوم و یا با واسطه استروژن‌ها، افزایش بروز TRPM6 و کاهش ترشح ادراری منیزیوم دیده شده است.[۱۱،۳]

دلایل احتمالی هیپومنیزیمی در T2 DM

می‌تواند ناشی از مصرف خوراکی کم منیزیوم، جذب ضعیف گوارشی و یا تشدید ترشح کلیوی آن باشد.

نوروپاتی اتونوم در دستگاه گوارش می‌تواند جذب منیزیوم خورده شده را از طریق اختلال عملکرد مری، گاستروپارزی، اسهال کاهش دهد.

در کلیه، تشدید میزان فیلتریشن در T2 DM باعث افزایش منیزیوم فیلتر شده می‌گردد که بدلیل هایپرفیلتریشن گلومرول، کاهش حجم شدید بدلیل اسموتیک دیورز ناشی از هیپرگلیسمی، اسیدوز ناشی از کتواسیدوز و یا هیپوآلبومینمی است. دو عامل آخر با افزایش میزان منیزیوم یونیزه میزان ترشح ادراری آن را افزایش می‌دهند. در میکروآلبومینوری شدید و پروتئینوری، اتصال منیزیوم به پروتئینهای در حال دفع، عامل تشدید دفع ادراری آن است.

ورود زیـاد مایـع در توبـول بـه دنبال فیلتریشـن زیـاد گلومرولی باعـث اتلاف بیشـتر منیزیوم در TALH و DCT می‌شـود. بدلیـل نقـش انسـولین در بازجـذب منیزیـوم در TALH کمبـود یـا مقاومـت نسـبت بـه آن باعـث تشـدید اتلاف آن در TALH می‌شـود ولـی در موش‌هـای دیابتیک افزایـش تعداد paracelline، رویت نشـده اسـت.

دکتر LEE در مدلی مشـابه از موشـهای دیابتیک نشـان داده اسـت که میزان بروز TRPM6 در DCT بیشـتر می‌شـود کـه می‌توانـد مکانیسـم جبرانـی بـرای افزایـش حجـم منیزیومی‌باشـد کـه بـه DCT می‌رسـد.

انـواع شـرایط متابولیکـی که در T2 DM دیده می‌شـود بر روی میزان ترشـح ادراری منیزیوم تاثیرگـذار باشـد. هیپوکالمـی با کاهـش فعالیت کو-ترانسـپورتر Na/K/2Cl باعـث کاهش تفاوت ولتـاژ دو طـرف غشـا می‌شـود کـه بـر بازجذب پاراسـلولار موثـر اسـت. هیپوکالمـی، در DCT نیز با مکانیسـمی نامشـخص باعث اتلاف ادراری منیزیوم می‌گردد. هیپوفسـفاتمی در سـطح DCT باعـث هیپومنیزیمـی می‌شـود کـه مکانیسـم آن مشـخص نیسـت. اسـیدوز متابولیـک، بـه نظر می‌رسـد بـا اتصـال پروتـن به کانال منیزیوم در DCT باعث مهار برداشـت منیزیوم سـلولار شـود. در فـرم مزمـن اسـیدوز متابولیـک، کاهش بروز TRPM6 دیده شـده اسـت.

همانطـور کـه پیشـتر گفتـه شـد، بـه نظر می‌رسـد کـه در DCT و TALH کمبـود یـا مقاومت بـه انسـولین، اتـلاف کلیـوی منیزیـوم را تشـدید می‌کند.

در نهایـت مصـرف بیشـتر آنتـی بیوتیک‌هـا ماننـد آمینوگلیکوزیدهـا و ضـد قارچهایـی ماننـد آمفوتریسـین، در بیمـاران T2 DM از عواملـی انـد کـه اتـلاف منیزیـوم رنال را تشـدید می‌کنند.[۶]

دیورتیکهـا بدلیـل کاربـرد شـایع در بیمـاران دیابتیـک، می‌تواننـد دلیـل مهـم در ایجـاد هیپومنیزیمی‌باشـند. تفکـر سـنتی بیانگـر آنسـت کـه تیازیدهـا کمتـر از لـوپ دیورتیکهـا باعـث دفـع ادراری منیزیـوم می‌شـوند کـه بدلیـل تفـاوت در مکانهـای اثـر آنهـا در نفـرون اسـت. بـه طوریکـه DCT در مقایسـه بـا TALH بـا میـزان کمتـری از منیزیـوم مواجـه می‌شـود. از طرفـی دیگـر مهـار کوترانسـپورتر Mg/Cl باعـث تشـدید گرادیـان غلظتـی و افزایـش بازجـذب منیزیـوم ورودی بـه DCT می‌گـردد.

بـا ایـن حـال، در جیتلمـن، میـزان هیپومنیزیمی شـدیدتری نسـبت بـه بارتر وجـود دارد. در

موش‌هایـی کـه تحـت درمـان مزمـن بـا تیازیدها قـرار گرفته اند، کاهـش بروز TRPM6 و تشـدید دفـع ادراری، دیـده شـده اسـت. در نهایـت بـا ایـن میـزان اطلاعـات باید گفـت که بـا مصرف هر دو دسـته دیورتیک‌هـا، دفـع منیزیـوم از ادرار تشـدید می‌شـود.[۱۱،۶] (جدول شـماره ۱)

سطوح هدف منیزیوم سرمی

به نظر می‌رسـد که میزان سـرمی2.5- 2 mg/dl در بیماران دیابتیک مناسـب باشـد. این رقم برپایـه مطالعاتـی اسـت کـه نشـان داده انـد سـطوح پاییـن تـر از ایـن میـزان باعث بـروز اختلال عملکرد ارگان‌ها شـده اسـت.[۱۱]

در جدول شماره ۲ لیستی از مطالعات عمده و معتبر انجام شده در این زمینه جمع آوری شده است.

نحوه برخورد با هیپومنیزیمی در بیمار مبتلا به T2 DM

بدلیـل بـروز عـوارض بالینـی شـدید، مقـالات، اصـلاح هیپومنیزیمـی تـا بـه حداقل رسـاندن بـروز آن را مـورد توجـه قـرار داده انـد. (جـدول شـماره ۳)

بـا کمـک متخصـص تغذیـه می‌تـوان میـزان منیزیـوم مصرفـی روزانـه را بـه حداکثـر رسـانید. اختـلالات اتونومیـک گوارشـی را می‌تـوان اصـلاح کـرد. کنتـرل دقیـق قنـد خون، اصلاح سـبک زندگـی و افزایـش تعـداد وعده‌هـای غـذای در کنـار کاهـش حجـم در هـر وعـده و اسـتفاده از داروهـای پروکینتیـک ماننـد پلازیـل، اریترومایسـین و دمپریـدون کـه حـرکات روده را تصیـح می‌کنـد، می‌توانـد تـا حـدودی گاسـتروپارزی دیابتیـک را اصلاح نمایـد. در موارد مقـاوم، تزریق بوتاکـس یـا تغذیـه روده‌ای ممکـن اسـت مفیـد باشـد. بـرای بیمارانـی که دچار اسـهال شـدید و متنـاوب بـا یبوسـت می‌شـوند، درمـان بـا محلول‌هـای حـاوی فیبـر، محدودیـت مصـرف گلوتن و لاکتـوز کمـک کننده اسـت. کلسـتیرامین، کلوندین، آنالوگهـای سوماتوسـتاتین، مکلهای حاوی آنزیم‌هـای پانکـراس و آنتـی بیوتیکهـای ماننـد مترونیـدازول نیـز پیشـنهاد می‌شـوند.

کنتـرل دقیـق قنـد با کاهش اسـیدوز متابولیـک و دیورز اسـموتیک باعث کاهش اتـلاف ادراری منیزیـوم از راه ادرار می‌شـود. اجتنـاب از هیدریشـن بیـش از حـد بعـد از هیپرگلیسـمی، اصلاح

هیپوفسـفاتمی و هیپوکالمی، از راههای کاهش منیزیوم ادراری اسـت. در مواردی که قصد ارزیابی تاثیـر دیورتیکهـا را داریـم بـا اندازگیری میـزان منیزیـوم در ادرار ۲۴ سـاعته، می‌توان بـرآورد اثر کرد.

در نهایـت کنتـرل هیپرفیلتریشـن گلومرولـی بـا ACEI/ARB و یـا هـردو بـه نظر می‌رسـد که در کاهـش اتـلاف منیزیـوم موثـر اسـت. در صـورت مقـاوم بـودن هیپومنیزیمـی به ایـن اقدامات مصـرف مکمل‌هـای حـاوی منیزیـوم توصیـه شـده اسـت. مکملهـای منیزیـوم ارزان هسـتند و به جـز اسـهال، درکل داروهـای کـم عارضـه‌ای هسـتند ولـی مطالعات بیشـتری مـی بایـد روی آنها صـورت گیرد. (جـدول شـماره ۴)[۱۱،۶،۳]

دو نمـای تیپیـک بالینـی کـه نشـاندهنده ارتبـاط هیپومنیزمـی و دیابـت ملیتوس هسـتند را می‌تـوان در شـرح حالهـای زیر مشـاهده کـرد.[۱۰]

مورد اول (Case 1)

آقایی ۳۶ سـاله بدنبال خواب رفتگی رو به افزایش انگشـت شـصت پا، وجود کرامپ در ران پـای چپ و سـختی در راه رفتـن، بسـتری گردیـد. سـابقه هیپرتنشـن و دوره‌هایـی از انسـفالیت را در ۳۲ سـالگی کـه باعـث ایجـاد تشـنج در ۳۳ سـالگی شـد، را ذکـر می‌کنـد. فنـی توئیـن تنهـا داروی مصرفـی وی بـوده و سـایر مـوارد، الـکل و داروهـای دیگـر مصرف نمی‌کـرده اسـت. بیمـار ۴٫۵ کیلوگـرم کاهـش وزن و پلـی اوری در چنـد هفتـه قبـل از بسـتری داشـت. معاینـات نورولوژیـک در سـطوح کرانیـال و انـدام فوقانـی طبیعـی بـود ولـی در انـدام تحتانـی افزایـش تونیسـیتی عضلانـی و فقـدان دو طرفـه رفلکس‌هـای زانـو و مـچ پـا وجـود داشـت. حـس و قـدرت عضـلات طبیعـی اسـت و تتانـی دیده نشـد.

در آزمایشـات بیمـار بـه جـز هیپومنیزیمـی و قنـد خـون بـالا مشـکل دیگـری یافـت نشـد. بـا درمـان بـا انسـولین و مکمـل منیزیـوم علایـم بالینـی بهبـود یافـت و بیمـار ترخیـص شـد. در ارزیابیهـای سـرپایی دوره‌ای بـا قطـع مکمل‌هـای هیپومنیزیمـی مجـددا کرامـپ و علایـم نورولوژیـک بـروز کـرد. بـا تشـخیص نقـص توبـولار دربـاز جـذب منیزیـوم، آمیلوراید تجویـز شـد کـه بـی اثـر بـود. لـذا مکملهـای منیزیـوم ادامه یافـت که با کاهـش نیاز بـه انسـولین، بهبود وزن بیمـار و از بیـن رفتـن کرامـپ عضلانـی همـراه بـود (کلریـد منیزیـوم ۱۵-۱۰ قـرص در روز)

مورد دوم (Case 2)

آقـای ۲۸ سـاله بـدون سـوابقی از بیمـاری خاص، با شـکایت درد پـا با ماهیـت کرامپی و تیز بسـتری گردیـد. اولیـن بـار بعـد از بسـکتبال اتفـاق افتـاد و رونـدی پیشـرونده داشـت، تـا جایی کـه بیمـار قـادر بـه راه رفتـن نبـود. بیمـار سـابقه اسـهال، هایپرتنشـن و یـا مصـرف دارو یـا الکل را انـکار می‌کـرد. سـابقه کاهـش وزن چهـار و نیـم کیلوگرمـی در عـرض ۲ مـاه، پلـی اوری، پلـی دیپسـی و سـابقه خانوادگـی دیابـت در مـادر بزرگـش را ذکـر می‌کـرد. در معاینـات نورولوژیـک کاهـش رفلکس‌هـای زانـو و مـچ پا وجود داشـت ولی قـدرت عضلانـی وی نرمال بود. آزمایشـات، هیپرگلیسـمی قابـل توجـه بـدون شـواهد کتـو اسـیدوز دیابتیک را نشـان مـی‌داد. عملکـرد کلیه و عضـلات طبیعـی بـود. سـطوح تمامـی الکترولیتها به جـز منیزیـوم، طبیعی بود. پـس از درمان بیمار با هیدریشـن، انسـولین و منیزیوم وریدی علایم نورولوژیک اصلاح شـد و بیمار تا ۲ سـال نیازمنـد دریافـت ۱۰ عـدد قـرص منیزیـوم اکسـید برای حفـظ منیزیوم خـون بود.

جدول۱) اتیولوژیهای شایع که می‌توانند باعث هیپومنیزیمی گردند[۱۰]

Table 1. Causes of Hypomagnesemia

Gastrointestinal tract losses	Nutritional deficiencies
Chronic diarrhea	Malnutrition
Malabsorption syndromes	Magnesium-free parenteral feedings
Laxative abuse	Long-term alcohol abuse
Pancreatitis	Endocrine disorders
Specific magnesium malabsorption	Hyperaldosteronism
Prolonged nasogastric suctioning	Hyperparathyroidism
Renal excretion	Hyperthyroidism
Acute renal failure	Diabetes mellitus
Renal tubular acidosis	Ketoacidosis
Postobstructive diuresis	Diabetic
Primary renal tubular magnesium wasting	Alcoholic
Drug induced	Hypoparathyroidism
Acetazolamide	Syndrome of inappropriate secretion
Alcohol	of antidiuretic hormone
Aminoglycosides	Bartter syndrome
Amphotericin B	Redistribution
Capreomycin	Insulin treatment for diabetic ketoacidosis
Carbenicilin	High-catecholamine states
Chlorthalidone	Major trauma or stress
Cisplatin	Hungry-bone syndrome
Digoxin	Multiple mechanisms
Ethacrynic acid	Chronic alcoholism
Furosemide	Alcohol withdrawal
Mannitol	Major burns
Methotrexate	Liquid-protein diet
Pentamidine	
Theophylline	
Thiazides	
Viomycin	

جدول ۲) مطالعات عمده‌ای که به ارزیابی هیپومنیزیمیدر T2 DM پرداخته اند۱

Table 2: Major studies demonstrating the link between hypomagnesemia, low dietary intake of Mg and risk of type-2 diabetes

Study title	Reference	Method	Result
Effects of oral magnesium supplementation on glycaemic control in Type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized double-blind controlled trials.	Song et al. Diabetic Medicine. October 2005.	370, meta-analysis.	Oral magnesium supplementation for 4–16 weeks may be effective in reducing plasma fasting glucose levels in patients with Type 2 diabetes.
Oral magnesium supplementation improves insulin sensitivity and metabolic control in type 2 diabetic subjects: a randomized double-blind controlled trial.	Rodriguez-Moran et al. Diabetes Care. Apr, 2003.	63, double-blind placebo-controlled trial.	Oral supplementation with MgCl(2) solution restores serum magnesium levels, improving insulin sensitivity and metabolic control in type 2 diabetic patients with decreased serum magnesium levels.
Clinical Efficacy of Magnesium Supplementation in Patients with Type 2 Diabetes	Kuninobu et al. Journal of the American College of Nutrition. August. 2004.	6 male, 3 female.	Salt lake water with a high Mg content, MAG21, has shown clinical benefit, as a Mg supplement in patients with mild type 2 diabetes.
Oral magnesium supplementation reduces insulin resistance in non-diabetic subjects - a double-blind, placebo-controlled, randomized trial.	Mooren et al. Diabetes Obes Metab, March. 2011.	27, double-blind placebo-controlled trial.	Oral Mg supplementation improves insulin sensitivity even in normomagnesemic, overweight, non-diabetic subjects
Daily magnesium supplements improve glucose handling in elderly subjects.	Paolisso et al. Am J Clin Nutr. June, 1992.	37, double-blind, crossover study.	Correction of a low erythrocyte magnesium concentration may allow an improvement of glucose handling in aged patients.
Effects of magnesium supplementation on plasma glucose in patients with diabetes mellitus	MELUDU et al. Afr. J. Biomed. Res. 2001.	Twelve apparently healthy (9 males and 3 females) nonobese, and 6 NIDDM (3 males and 3 females)	Plasma glucose concentration in diabetics decreased significantly all through the period of magnesium administration.

جدول ۳) اصول ارزیابی و درمان هیپومنیزیمی در T2 DM3

Management of hypomagnesemia in diabetic patients

- **Increase intake of Mg rich food**
- **Control of diabetic gastroparesis**
- **Oral supplementation**
- **Control gastrointestinal loss**
- **Reducing renal Mg loss**

جدول ۴) مکملهای خوراکی منیزیوم شایع در ایالت متحده که در اصلاح هیپومنیزیمی مورد استفاده قرار می‌گیرند۱

Table 3. Common Mg salts used as oral supplements in the United States

Mg Salt	Elemental Mg (mg)	Comments
Chloride	64	Slow-Mag,[a] Purdue[b]: contains calcium
Citrate	100	Active Calcium,[a] Usana[b]: contains calcium, vitamins D_3 and K
Gluconate	27/tablet 54/5 ml	Magonate,[a] Fleming[b]: contains calcium and phosphorus
Oxide	241	MagOx400,[a] Blaine[b]: no added products
	362	Beelith,[a] Beach[b]: contains pyridoxine

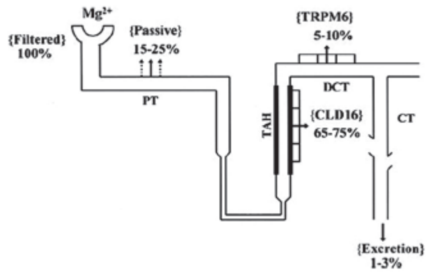


Figure 1. Renal magnesium (Mg) handling. After glomerular filtration, ionized magnesium is reabsorbed passively in parallel to sodium reabsorption at the proximal tubules (PT); paracellularly *via* claudin 6 (CLD16; paracellin 1) at the thick ascending limb of the loop of Henle (TAH); and transcellularly *via* transient receptor potential channel melastatin (TRPM6) at the distal convoluted tubule (DCT). CT, collecting tubules.

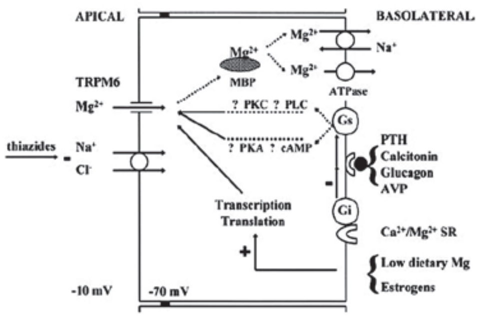


Figure 2. Regulation of Mg handling at the DCT. AVP, arginine vasopressin; Ca^{2+}/Mg^{2+} SR, Ca^{2+}/Mg^{2+} sensing receptor; G_i, inhibitory G protein; G_s, stimulatory G protein; MPB, Mg^{2+}-binding protein; PKA, protein kinase A; PKC, protein kinase C; PLC, phospholipase C; PTH, parathyroid hormone. Adapted from reference (62), with permission.

References:

1. American Diabetes Association: National Diabetes Fact. Sheet, Alexandria, VA, ADA. 2002. Available at: http://www. diabetes. org/diabetes-statistics. Accessed February 2005, 21.
2. Arundhati D, Dipti S, Uma KS. Hypomagnesemia in type 2 diabetes mellitus. Indian Journal of Endocrinology and Metabolism. 2012; 16(6):1000-1004.
3. Bishwajit G, Seydou I. Austin J. Hypomagnesemia and Type2 Diabetes Mellitus. NutrimFood Sci. 2012; 2(4):1-6.
4. Happy C، Kyrshanlang GL. Association of Serum Magnesium Deficiency with Insulin Resistance in Type 2 Diabetes Mellitus. Journal of Laboratory Physicians. 2015; 7(2):73-78.
5. Sales CR، de Fatima Campos Pedrosa L. Magnesium and diabetes mellitus: Their relation. Clin Nutr. 2006; 25:554–562.
6. Gommers LMM, Hoenderop GJJ, et al. Hypomagnesemia in Type 2 Diabetes، A Vicious Circle? Diabetes. 2016; 65: 3-13.
7. Pham PC، Pham PM، Pham PA، et al. Lower serum magnesium levels are associated with more rapid decline of renal function in patients with diabetes mellitus type 2. Clin Nephrol. 2005; 63:429–436.
8. Rodriguez-Moran M، Guerrero-Romero F. Low serum magnesium levels and foot ulcers in subjects with type 2 diabetes. Arch Med Res. 2001; 32:300–303.
9. Corsonello A، Lentile R، Buemi M، et al. Serum ionized magnesium levels in type 2 diabetic patients with microalbuminuria or clinical proteinuria. Am J Nephrol. 2000; 20:187–192.
10. Lorraine Tosiello. Hypomagnesemia and Diabetes Mellitus; arch intern med. 1996; 156(10):1143-1148.
11. Phuong-chi T, Pham S, Pham V, et al. Hypomagnesemia in Patients with Type 2 Diabetes. Clin J Am Soc Nephrol. 2007; 366–373.

تشخیص و درمان نفروپاتی دیابتی

نقش HbA1C در تشخیص و درمان بیماران مبتلا به نفروپاتی دیابتی

دکتر رقیه اکبری: عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی مازندران

دیابت باعث درگیری‌های میکروواسکولار و ماکروواسکولار از قبیل (نفروپاتی، رتینوپاتی و نوروپاتی) می‌شود و همین طور درگیری‌های کاردیواسکولار (بیماری‌های آترواسکروتیک کاردیوواسکولار) و شواهد زیادی نشان داده اند که هیپوگلیسمی باعث ایجاد یا پیشرفت این عوارض می‌شوند.

مطالعات RCT بزرگ و متعددی نشان داده اند که کنترل دیابت می‌توانند از ظهور و پیشرفت عوارض میکروواسکولار دیابت جلوگیری کنند ولی شواهد ناشی از اینکه کنترل دیابت بتواند عوارض ماکروواسکولار دیابت را کاهش دهد، کمتر مشخص شده است و بعلاوه کنترل قند در بیماران CKD-G5D باعث تغییر در بقا در این بیماران می‌شود.[۱،۲]

آمارهای EDTA-E79 برای بیماران ESRD و RRT انسیدانس ۱۱۹ و شیوع ۸۰۱ در میلیون را در سال ۲۰۱۵ ذکر کرده اند.

این در حالیست که این آمارها در در آمریکا با انسیدانس ۳۷۸ و شیوع ۲۲۱۸ در هر میلیون نفر می‌باشد. بعلاوه با محیط اورمیک در بیماران ESRD به تنهایی می‌تواند با تاثیراتی که بر روی ترشح انسولین می گذارد بعنوان یک رسیک فاکتور دیابت باشد.[۳]

KDOQ برای جلوگیری از عوارض میکروواسکولار بیماران دیابتی هدف HbA1C = ۷٪ را در نظر گرفته است و این در بیمارانی که خط هیپوگلیسمی دارند تا ۸٪ نیز در نظر گرفته شده است.

این در حالیست که احتمال هیپوگلیسمی در بیماران CKD افزایش می‌یابد و افزایش عمر داروهای آنتی دیابتیک و کاهش کلیرانس انسولین و بافت در محیطی و کاهش ذخایر گلیکوژن و کاهش گلیکوژنز کبدی را می‌توان از علل آن برشمرد.[۴]

بعلاوه عوارض کاردیوواسکولار هیپوگلیسمی باعث تحریک سمپاتوآدرنال و ایجاد واکنش‌های التهابی و اختلال کارکرد اندوتلیال و اختلالات انعقادی می‌شود و سرانجام باعث طولانی شدن QT و ایجاد عوارض کاردیوواسکولار می گردد.[۵] در یک متاآنالیز بر روی 5 RCT که در بیماران DM2 انجام گرفت مشخص گردید که کنترل گلوکز باعث کاهش عوارض غیرکشنده قلبی و بیماری‌های کرونری می‌شود. ولی بر تمام علل مورتالیتی اثر ندارد. این یافته نشان می‌دهد که عوارض و شکل‌های هیپوگلیسمی باعث عوارض ناسازگار قلبی و مورتالیتی می‌شود.[۶]

مطالعه‌ای در UK نشان داد که بین سطح HbAlC و کل علل مورتالیتی و عوارض قلبی در بیماران یک ارتباط u شکل وجود دارد که در سطح HbA1C = 7.5 می‌باشد.[۷]

علت عدم تناسب در این مطالعات اینست که در بیماران CKD ارتباط مستقیم بین سطح HbAlC و کنترل قند وجود ندارد و بنابراین و احتمال اینکه در HbAlCهای پایین تر احتمال هیپوگلیسمی بیشتر شود نیز وجود ندارد.[۸]

در این فصل به مشکلات و نارسایی‌های اندازه گیری HbAlC در مانیتورینگ کنترل گلیسمیک در بیماران CKD-G5D CRD و بیماران PD اشاره می کنیم و روش‌های آلترناتیو برای کنترل قند و همچنین نارسایی آنها برای کنترل قند اشاره خواهد گردید.

HbAlC

هموگلوبین HbAlC حاصل واکنش غیر آنزیمی بین گلوکز و آلبومین می‌باشد. از تست‌های کلینیکی بسیار مورد استفاده در بیماران دیابتی می‌باشد.

گلوکز می‌تواند در گلبولهای قرمز انتشار یابد بعلاوه Hb موجود در گلبول‌های قرمز به صورت غیرقابل برگشت به گلوکز متصل می گردند.

نظر به اینکه فقط ۱٪ گلبول‌های قرمز روزانه تخریب می‌شوند لذا مقدار HbAlC Average می‌تواند نشان دهنده متوسط گلوکز خون در نیمه عمر گلبول‌های قرمز باشد. اگرچه HbAlC نشان دهنده کنترل قند در ۱۲۰ روز اخیر می‌باشد ولی بیشترین ارتباط آن با کنترل غلظت قند در ۸ تا ۱۲ هفته گذشته می‌باشد.

حال این سوال مطرح می‌شود که با توجه به اینکه عمر RBCها در بیماران CKD و همین طور CKD-G5D تحت تاثیر فاکتورهای مختلفی از قبیل محیط اورمیک، تاثیر سطح EPO و کمبود فاکتورهایی چون آهن، اسید فولیک و تخریب RBCها در حین دیالیز و تزریق خون که می‌توانند باعث افزایش یا کاهش اریتروسیت‌ها و تغییر ترکیب در اریتروسیت‌های جوان و پیر شوند، آیا HbAIC را می‌توان در این شرایط بعنوان مارکر قابل اعتمادی برای کنترل قند در بیماران CKD-G5D, CKD در نظر گرفت.[۹] در مطالعه‌ای که [۸] بر روی ۲۴۰۱ بیمار دیابتی در stage 3, 4 نارسایی کلیه با فالوآپ ۳ ساله انجام گرفت ، بیماران براساس HbAIC پایه به ۴ دسته تقسیم شدند. پس از ۳ سال پیگیری (Follow up) ۸۹۵ نفر از بیماران ESRD شده و ۵۳۰ نفر فوت نمودند. مطالعات کوهورت نشان داد که سطح HbAIC بالاتر با ریسک بدتری از outcome در بیماران دیابتی stge 3-4 همراه بوده در حالیکه این موضوع در مورد بیماران stage 5 اینطور نبود.

بعلاوه در گروهی که HbAIC بیشتر از ۷-۶٪، ۹-۷٪ و ۹٪ داشتند؛ ریسک RRT بیشتر بود (۹۵٪ CT و P=۰٫۳۷).

این مطالعه نشان داد که سطح HbAIC بالاتر باعث افرایش عوارض مغزی-عروقی cerebrovascular و افزایش علل کل مرگ و میر All Cause Mortality می‌شود.

این ارتباط در بیماران stage 5 دیده نشد. لذا این مطالعه نتیجه گیری کرد که نقش پیشگویی کننده HbAIC در stageهای اولیه نارسایی کلیه مهمتر است.[۸]

در یک متاآنالیز که بر روی RCT 7 انجام شد مشخص گردید که کنترل شدید قند و HbAIC کمتر باعث کاهش میکروآلبومینوری و ماکروآلبومینوری می‌شود. ولی نقش آن در ۲ برابر شدن Scr و ESRD مشخص نمی‌باشد.[۱۰]

در متاآنالیز ۵ ساله بر روی ۷۹۹ بیمار دیابتی با GFR کمتر از ۶۰ مشخص گردید که HbAIC <6.5 در مقابل >6.5 ریسک ESRD را کاهش می‌دهد.[۱۱]

یک مطالعه کوهورت نشان داد که HbAIC پایه بیشتر از ۷٪ به طور قوی با ریسک ESRD مرتبط می‌باشد ولی در stage 4 این اثر کمرنگ تر از stage 3 نشان داده شد.[۱۲]

در مطالعه دیگری در تایوان اثر منفی HbAIC بالا در stage 3, 4 بیشتر از stage 1, 2 و

stage 5 بوده است. ولی اثر آن در خصوص رسیدن به ESRD مشخص نشده است.[۱۳]

بعلاوه در ارتباط کنترل سطح HbAIC در stage 3-4 و عدم ارتباط با آن در stage 5 این می‌باشد که بدتر شدن فعالیت‌های کلیوی ارتباط مستقیم با سطح HbAIC نداشته [۸] و حتی HbAIC در stage 5 از stage 3-4 پایین تر نیز می‌باشد که از علل آن می‌توان:

۱. هیپرانسولینمی در stage 5
۲. کاهش تشکیل هموگلوبین HbA1C در بیماران CKD و بدلیل کاهش ۳۰ تا ۷۰٪ در طول عمر RBCها
۳. هموگلوبین کاربامیله که در محیط اورمیک تولید می‌شود به گلیکولیزاسیون مقاوم می‌باشد.[۱۴،۱۵]
۴. مصرف ESA باعث تولید RBCهای جوانتر می‌شود که به دلیل ارتباط کمتر با پلاسمای به میزان کمتری گلیکوزیله می‌باشند.[۱۶]

در یک مطالعه برروی ۱۲۸ نفر کاهش میزان HbAIC در stage ۱ تا ۵ وجود داشته است. ولی پس از تعدیل با میزان Hb این ارتباط وجود نداشته است.[۱۷]

بنابراین HbAIC با کاهش GFR کاهش می‌یابد.[۸،۱۸-۲۰] و با توجه به اینکه عدم ارتباط مستقیم کنترل HbAIC با بدتر شدن فعالیت کلیوی وجود ندارد.[۸] لذا HbAIC در مراحل اولیه نارسایی کلیه می‌تواند برای پیش بینی out come موثر باشد ولی استفاده از آن در مراحل پیش رفته نارسایی کلیه بسیار دیر هنگام بوده و مفید نمی‌باشد.[۸،۲۱-۲۳]

گرچه KDOQ برای جلوگیری از عوارض میکروواسکولار در بیماران دیابتی هدف HbAIC =۷٪ در نظر گرفته است و این در بیماران با خطر هیپوگلیسمی حدود ۸٪ در نظر گرفته شده است۸ و با توجه به محدودیت‌های موجود در اندازه گیری HbAIC ذکر شده لزوم وجود یک مارکر دیگر در مانیتورینگ کنترل قند در بیماران CKD مورد توجه می‌باشد.

سوالات مطرح شده در این خصوص عبارتند از:

۱) بهترین مارکر پیش بینی کنترل دقیق قند در بیماران CKD-GSD چیست؟

۲) آیا از یک مولکول واحد می‌توان در بیماران HD و PD استفاده کرد؟

۳) مهمترین فاکتور پروگنوستیک در این بیماران چه می‌باشد؟

سـایر فاکتورهـای غیـر از HbAlC کـه می‌توانند در کنتـرل قند در این بیمـاران کمک کننده باشـند دو دلیل آورده می‌شـوند:

- فروکتوزآمین:

فروکتوزآمیـن یـک نـام ژنریـک بـرای تمامـی پروتئین‌هـای گلیکوزیلـه بـرای مراحـل اولیـه پروتئین‌هـای گلیکوزیلـه می‌باشـد و اندیکاتـور (intermediate) بـرای کنتـرل قنـد در ۷ تـا ۱۴ روز اخیـر بـوده[۲۴] و بدلیـل عـدم ارتبـاط آن بـا آنمی برخـی رفرانـس فروکتوزآمین را بعنـوان مارکر درسـت تـری نسـبت بـه HbAlC بـرای کنتـرل قنـد مـی شناسـند.[۲۴]

ولـی فروکتوزآمیـن اختصاصـی نبـوده و محـدوده مشـخصی بـرای آن تعریـف نشـده اسـت و بعـلاوه تحـت تاثیـر (سـن، جنـس و روش‌های انـدازه گیـری پروتئین توتال و سـطح اسـیداوریک قـرار می گیـرد.[۲۵،۲۶]

لـذا احتمـال سـطح کاذب فروکتوزآمیـن در بیمـاران PD بیمارانـی کـه دفـع pro دارنـد و بیمارانـی کـه pro-energy-wasting وجـود دارد.[۹] در ایـن شـرایط تعدیـل فروکتوزآمیـن بـرای آلبومیـن مارکـر قابـل اعتمادتـری می‌باشـد.[۲۷]

AG-1,5 (Anhydrogluctitol 1, 5) یـک پولیـول (polyol) غیرقابـل متابولیـزه بـوده بـا دفـع کلیـوی و جـذب توبولـی ۹۹٪ کـه در شـرایط هیپرگلیسـمی مهـار می‌شـود. لذا سـطح خونی آن در شـرایط گلوکـزوری بـه سـرعت کاهـش می‌یابـد و مشـخص کننـده تغییـرات قنـد بـه صـورت روزانـه می‌باشـد.[۲۸]

متاسـفانه اسـتفاده از AG-1,5 در بیمـاران CKD-G5D مـورد اسـتفاده کمـی دارد. ولـی در نارسـایی خفیـف تـر کلیـوی مثـل stage 1-3 کمتـر مـورد تاثیـر قـرار می‌گیرد.[۹]

- GA (Glycated Alb)

نقـش GA در شـرایط تکنیکـی در بسـیاری از مطالعـات تاییـد شـده اسـت. با توجـه به نیمه عمـر ۲۰ روزه آلبومینمـی ایـن مارکـر بعنـوان مارکـر (intermediate) در کنتـرل قنـد و بررسـی کنتـرل قنـد پـس از شـروع داروهـای کنترلـی قند نسـبت بـه HbAlC اسـتفاده شـود.[۹]

ایـن مارکـر (GA) اخیـرا در بیماران آسـیایی برای اسـکرین کـردن دیابت مورد اسـتفاده قرار می گیـرد مثل ژاپـن GA=۱۵٫۲٪-۲۹.٪

سـطح Cut off آن در مطالعـه‌ای کـه در جمعیـت Caucasian بـرروی ۱۳۰۰ فـرد بیـن ۱۸ تا ۶۵ سـال انـدازه گیری شـد ۱۵٫۵ درصد بـود.[۳۰،۳۱]

از آنجایـی کـه قنـد پـس از غـذا بـرای عـوارض کاردیوواسـکولار مارکـر بهتـری از قنـد ثابـت می‌باشـد[۳۲] و بـا توجـه بـه حسـاس بـودن آلبومینمـی بـه گلیکولیزاسـیون، لـذا بـه نظـر می‌رسـد کـه GA اندیکاتـور بهتـری بـرای کنتـرل قنـد و نوسـانات آن نسـبت بـه قنـد لحظـه‌ای یـا (Spot Blood Glucose) باشـد.[۹،۳۰،۳۱]

بعلاوه GA تحت تاثیر نیمه عمر RBCها قرار نمی‌گیرد.[۳۳]

بـا توجـه بـه ثابـت بـودن سـطح GA انـدازه گیـری آن بلافاصلـه قبـل دیالیـز دوشـنبه یـا سه شـنبه[۱] می‌توانـد نشـان دهنـده کنتـرل قنـد در بیمـاران همودیالیـزی دیابتـی باشـد.[۳۴]

در مطالعـه فـوق GA بـه روش کمی با Lucica-GA-Kit اندازه گیری شـد. کـه با پروتئازهای اختصاصـی بررسـی می‌شـود به ایـن ترتیب کـه پروتئازهای اختصاصـی آلبومین به آمینواسـیدها هیدرولیزه شـده و توسـط کتون آمین اکسـیداز اکسـید شـده و هیدروژن پراکسـیداز تولید شده، بـه روش کمـی اندازه‌گیری می‌شـود.

گرچـه GA بـا سـطح Alb ارتبـاط معکوسـی دارد. ولـی بـه عنـوان یـک فاکتـور تعییـن کننده مرتبـط بـا GA نبـوده[۳۴] و تنهـا فاکتـور مرتبـط بـا GA، متوسـط PG می‌باشـد.[۳۴]

۳٪ افزایـش در GA سـبب ۱٪ افزایـش در HbAlC می‌شـود لـذا GA می‌توانـد مارکـر بهتری بـرای کنتـرل قنـد در بیمـاران دیابتـی باشـد. در گـروه دیابتی‌هـای دیالیـزی در مقایسـه بـا

۱. در ایران شنبه یا یکشنبه

دیابتی‌های با کارکرد نرمال کلیه میزان HbAIC با میزان گلوکز خون و GA به طور خطی مرتبط بوده است.[۳۴] ولی نسبت HbAIC/AG و HbAIC/PG به طور مشخصی در بیماران همودیالیزی پایین تر بوده است و این در حالیست که نسبت GA/PG در هر دو گروه یعنی دیابتی‌های دیالیزی در مقایسه با دیابتی‌های با کارکرد نرمال کلیه مشابه می‌باشد.[۳۵]

در مطالعه‌ای که بر روی ۱۵ بیمار دیالیزی غیر دیابتی انجام گردید، مشخص شد که با افزایش سطح Hb، میزان HbAIC کاهش یافت درحالیکه PG تغییری نکرد. میزان HbAIC پس از قطع EPO افزایش یافت،[۳۵] بدون تغییر در سطح PG در بیمارانی که EPO دریافت می‌کنند. بین سطح Hb و HbAIC کنتراورسی وجود دارد. از آنجایی که ۹۰٪ بیماران دیالیزی EPO دریافت می‌کنند و تعداد RBCهای جوانشان بیشتر از RBCهای پیرشان می‌شود. HbAIC فاکتور مناسبی برای بررسی کنترل قند در این بیماران نمی‌باشد.[۳۴]

مطالعه ARIC نشان داد که سطح GA نسبت به HbA1C ارتباط نزدیکی با انسیدانس دیابت و عوارض میکروواسکولار و پروگنوز دارد.[۳۶]

مطالعه DCCT/EDIC نشان داد که GA و HbAIC به طور مشابه با عوارض نفروپاتی و رتینوپاتی دیابت مرتبط می‌باشند خصوصا اگر هردو به طور همزمان اندازه گیری شوند.[۹]

همین طور GA اندیکاتور ضخامت انتمیا به مدیا اترواسکلروز ساب کلینیکال و بیش بینی ریسک آترواسکروز است،[۳۷] خصوصیات بیولوژیکی که با پاتوژنز قلبی-عروقی مرتبط می‌شود؛ دارد.[۱۹، ۲۰]

بعلاوه GA تحت تاثیر شرایطی که سطح آهن و تغییرات Hb و اریتروپویتین و سطح اسید فولیک و فولات تمام شرایط مرتبط با هموگلوبین در بیماران CKD-G5D وجود دارد قرار نمی‌گیرد.

روش استاندارد طلایی اندازه گیری آن HpLc می‌باشد بعلاوه همان طور که قبلا نیز ذکر شد در شرایطی که نوسان سطح Alb وجود دارد، نباید از GA استفاده کرد.[۳۸]

در مطالعه‌ای که توسط Yamada و همکاران[۳۹] انجام گرفت مشخص گردید که مدت زمان HD و هم GA بر روی کلسیفیکاسیون عروقی در این بیماران موثر بودند ولی این ارتباط در مورد HbAIC صدق نمی‌کرد و پس از افزودن دوز اریتروپویتین هفتگی به این

آنالیز مجددا نتیجه گیری شد که GA در کنترل قند بیماران دیالیزی اندیکاتور بهتری بوده و در این خصوص HbAIC محدودیت‌هایی دارد.

در مطالعه‌ای که توسط Fukua انجام گرفت، مشخص گردید که GA بالای ۲۹٪ یک فاکتور قوی پیش بینی قوی در مرگ و میر کاردیوواسکولار می‌باشد.

همان طور که ذکر گردید نقش HbAIC با توجه به این که تحت تاثیر Hb و طول عمر SRBC، دوز EPO و تزریق خون قرار می‌گیرد. در نارسایی مزمن کلیه و بیماران دیابتی محدود می‌باشد و با توجه به اینکه GA تحت تاثیر عوامل فوق قرار نمی‌گیرد، می‌تواند اندیکاتور بهتری برای کنترل گلیسمیک در این بیماران باشد.

در مطالعه‌ای که مقایسه بین GA و HbAIC و فروکتوزآمین در بیماران stage 4-5، HD و PD توسط VOS و همکاران[۴۰] انجام گردید مشخص شد که GA اندیکاتور صحیح تر از سایر مارکرها بوده و بعنوان مارکر Choice در نظر گرفته شده است.

در مطالعه‌ای که توسط meyer بر روی ۲۳ بیمار HD انچام گردید همین موضوع تایید گردید.[۴۱]

حتی اگر به نظر سطح GA در بیماران HD روش مناسبی برای کنترل قند باشد، مورد استفاده آن در بیماران PD محدود می‌باشد. به این دلیل که پروتئینوری و همینطور از دست دادن پروتئین در بیماران PD باعث کاهش تماس آلبومین با گلوکز شده و همین طور مصرف محلول‌های متفاوت PD باعث Spike سطح گلوکز خون می‌شود.[۴۲، ۴۳]

GA فقط در بیمارانی که آلبومین بالای g/dl 3.2 دارند، قابل استفاده می‌باشد و به طور واضح با از دست دادن پروتئین در مایع دیالیز مرتبط است (g/dl 5.9).[۴۴]

بنابراین GA فقط در بیماران PD که سطح آلبومین نرمال دارند و به میزان کمی پروتئین در ادرار دارند می‌توانند مورد استفاده قرار گیرد.[۴۵]

Kobayashi و همکاران در مطالعه‌ای که بر روی ۲۰ بیمار HD و ۲۰ بیمار PD در یک دوره ٦ ماهه انجام دادند مشخص گردید که حتما در حضور سطح پلاسمایی مساوی HbAIC و سطح پلاسمایی گلوکز میزان GA و GA/HbAlc در بیماران PD پایین تر است که نشان

دهنـده underestimate کـردن کنتـرل گلوکـز بـا GA در بیمـاران PD می‌باشـد (GA = ۸٫۱۷٪ در مقابـل ۸٫۲۰٪ و نسـبت GA/HbAIC ۹٫۲ ٪ در مقابـل ۴۵٫۳٪).[۴۶]

ولـی بـا توجه به اینکه در حضور از دسـت دادن پروتئین سـنتز کبـدی آلبومین افزایش می‌یابد بنابرایـن نمی‌تـوان عـدم اسـتفاده از GA بـرای ارزیابی کنترل قند را به تمامـی بیماران PD تعمیم داد خصوصا اگر سـنتز کبدی در بیمار کافی باشـد و سـطح آلبومین خون نرمال باشـد.[۹]

میـزان دفـع پروتئیـن از مایـع دیالیـز صفاقـی ۵ تـا ۱۵ گـرم در روز می‌باشـد[۴۷] ولـی هـم آلبومیـن گلیکوزیلـه و هـم آلبومیـن غیـر گلیکوزیلـه هـر دو در مایع دیالیز و خون سـطح مساوی دارنـد و بنابرایـن GA و Alb تحـت تاثیـر از دسـت دادن پروتئیـن قـرار نمی‌گیرنـد.[۴۸]

در صـورت اسـتفاده از محلولهلـی صفاقـی حـاوی قنـد سـطح گلوکز خـون ۴ تـا ۵ ٪ افزایش می‌یابـد در صورتیکـه ایـن افزایـش در اسـتفاده از محلول‌هـای ایکودکسـترین وجـود نـدارد و بـا توجـه بـه اینکـه جهـت بـه دسـت آوردن اولترافیلتراسـیون در صـورت عـدم کنتـرل قنـد نیـاز بـه مصـرف محلول‌هایـی بـا درصـد قنـد بیشـتر می‌باشـد ایـن موضـوع بـه صـورت سـیکل معیـوب باعـث اثـر بیشـتری در عـدم کنتـرل قنـد در این بیمـاران دارند و لزوم اسـتفاده از ایکودکسـترین را بـرای شکسـتن ایـن سـیکل معیـوب مشـخص می‌کنـد.

بعـلاوه نـوع محلـول دیالیـزی کـه در بیمـاران PD اعـم از دیابتـی و غیـر دیابتـی بـه کار می‌رود می‌توانـد بـه دلیل عوارض کاردیومتابولیک اثر منفی بر روی سـرویرال این بیماران داشـته باشـد.[۴۲]

روش دیگر مونیتورینـگ سـطح گلوکز (Continous Glucose Monitoring System) CGMS کـه گلوکـز را در مایـع CSF بـه فاصلـه ۵ دقیقـه انـدازه گیری می‌کنـد و در عـرض ۲ روز می‌تواند جزئیـات مـداوم تـری از کنتـرل دیابـت را نشـان دهـد.[۴۹] ایـن روش بـه عنـوان یـک روش مـورد اعتمـاد (validate) در بیمـاران دیابتـی غیـر اورمیـک شـناخته شـده اسـت[۵۰] و اخیـرا ایـن روش بـرای کنتـرل قنـد در بیمـاران همودیالیـز و دیابتـی بـه کار بـرده می‌شـود.[۵۱،۵۲]

CGMD = CGM Devise بـه طـور زیـر پوسـتی در دیواره ی شـکم قرار می‌گیـرد و گلوکز مایع اینترسـیل را هـر ۱۰ ثانیـه انـدازه گیـری کـرده و هـر ۵ دقیقه گـزارش می‌کنـد و می‌تواند قنـد را با دامنـه 40 mg/d تـا 400 mg/dl گـزارش کنـد و روش انـدازه گیری واکنش گلوکز اکسـید اسـت.[۵۳]

- نقش GA در سرویرال

مورتالیتـی بیمـاران دیابتـی روی دیالیز بیشـتر از ۷۰٪ می‌باشـد که بیشـتر بـه دلیل عوارض کاردیوواسـکولار می‌باشد.[۵۴]

در مطالعـه‌ای کـه توسـط Okada و همـکاران[۵۵] بـر روی ۷۸ بیمـار H D بـا زمـان فالـوآپ ۱۶ ماهـه انجـام شـد هیـچ ارتباطـی بیـن GA بالاتـر و پاییـن تـر از ۲۳٪ و همیـن طـور هیـچ ارتباطـی بیـن HbAIC و بقـای بیمـاران یافـت نشـد. لـذا مشـخص گردیـد کـه هیپرگلیسـمی بـه طـور مسـتقیم اثـر کمـی بـر سـرویرال ایـن بیمـاران دارد.[۵۶،۵۷]

ولـی در مطالعـه‌ای کـه توسـط Isshiki و همکاران[۵۸] به صورت رتروسـپکتیو بـر روی ۹۰ بیمار همودیالیـزی دیابتـی کـه حداقـل ٦ مـاه دیالیز می شـدند و بـرای ۳٦ ماه تحت نظر گرفته شـده بودنـد (Follow up) مشـخص گردیـد کـه GA بـه طـور واضحـی با تمامـی علل مـرگ و میر (All Cause Mortality بـا حـد Cut off) ۲۵٪ بـا (GI= ۱٫۰۱۱-۱٫۲۹۲) ارتباط داشـته اسـت و بقای (Cumulative) تجمعـی در بیمـاران با GA کمتر از ۲۵٪ بیشـتر بوده اسـت.[۵۸]

در مطالعـه CHOICE کـه توسـط Shafi و همـکاران بـر روی بیمـاران همودیالیـزی دیابتـی بـا پیگیـری (Follow up) ۳٫۵ سـاله GA بـا تمامـی علـل مـرگ و میـر مرتبـط بـود و عـلاوه بـرآن HbAIC نیـز نقـش پروگنوسـتیک داشـت.[۲٦]

اما مطالعات دیگر نتوانستند ارتباط بین HbAIC و مورتالیتی را مشخص کند.[۵۷-٦۰]

در مطالعـه‌ای کـه توسـط فریدمن و همکاران[۵۷] بر روی ۴۴۴ بیمـار CKD-G5D که ۴۰۱ نفر HP و ۴۳ بیمـار PD بـه مـدت ۲٫۲۵ سـال انجـام شـد، مشـخص گردیـد کـه GA با ریسـک مرگ مرتبـط اسـت. بـا HR ۵٪ بدیـن صـورت که هـر ۵٪ افزایش GA باشـد، ۱۴٪ افزایـش مرگ و میر بدلیل تمامی علل شـده اسـت.

در Best- Fit-Model مشـخص گردیـد کـه افزایـش سـطح GA و نـه HbAIC و نـه غلظـت گلوکـز می‌توانـد پیـش گویـی کننـده بقـا باشـد.[٦۲]

در مطالعـه دیگـری HbAIC بیشـتر از ۱۰٪ قبـل از شـروع دیالیـز بـه عنـوان پیـش گویـی کننـده بقـا شـناخته شـد.[٦۳]

در مطالعه‌ای که توسط Chen و همکاران[٦٤] بر روی ۱۰۵۳ بیمار در ۴ کلینیک دیالیز انجام گرفت.

سـطح HbAlC و GA در مـاه صفـر، ٦، ۱۲ انـدازه گیـری شـد و در پایان مشـخص گردید که GA در صـدک چهـارم بیشـتر از ۲۱٪ در مقایسـه بـا صـدک اول ۵٫۱۴٪ ریسـک مورتالیتـی بـه طـور واضحـی بالاتر اسـت.[٦٤]

در مـورد بیمـاران HbAlC ایـن ریسـک در بیمـاران صـدک ۵٫۱۷٪ در مقابـل ۲۱٪ افزایـش یافـت ولـی ایـن ارتبـاط در بیمـاران صـدک چهـارم در مقایسـه بـا صـدک اول وجود نداشـت. در ایـن مطالعـه Chen ارتبـاط بیـن GA و مورتالیتـی را ثابـت نمـود و همیـن طـور ارتبـاط u-shaqe بیـن HbAlC و مورتالیتـی ثابـت گردیـد.[٥٧،٦٣،٦٥]

- GA و عوارض کاردیوواسکولار

بیمــاران دیالیــزی در معــرض خطــر CVD می‌باشــند و ایــن ریســک در حضــور دیابــت افزایــش می‌یابــد.[٩]

مورتالیتـی هـر سـاله بیمـاران دیابتـی دیالیزی حـدود ۷۰٪ بوده که بیشـتر بـه دلیل عوارض کاردیوواسـکولار می‌باشد.

در مطالعـه CHOICE کـه بـر روی ۵۰۳ بیمـار انجام شـده بـود ۳۰۲ حادثـه ی قلبی عروقی اتفـاق افتـاد کـه ۲۰۸ نفـر آنهـا دیابتـی بودنـد و ۱۵۹ نفـر مـورد مـرگ کاردیوواسـکولار گـزارش شـده بـود کـه ۱۰۹ نفـر از آنهـا دیابتـی بودند.[٩]

بعلاوه GA با اولین حادثه کاردیوواسکولار ارتباط خطر داشته است.[٦٦]

- GA و سایر شرایط کلینیکی

در بیمارانـی کـه GA بالاتـری دارنـد میـزان بسـتری بیشـتر از ۱۷ روز افزایـش می‌یابـد، در فالـواپ ۲/۲۵ سـاله کـه بـر روی ۴۴۴ بیمـار DM که بر روی HD قرار گرفتـه بودند حداقل یکبار بسـتری در طـی یـک سـال با متوسـط زمـان ۱۰/۵۵ روز وجود داشـت. (۹)

در مطالعـه Issaki58 علـل مـرگ و میر بیماران دیابتی همودیالیزی عبـارت بودند از عفونت، خونریـزی مغـزی و خونریـزی کلیـوی و نارسـایی مولتـی ارگان و نیـز مـرگ و میـر غیرقلبـی در بیمـاران GA بالاتـر و پاییـن تـر از ۲۵٪ مشـابه بود.

در مطالعـه ی Fukuka شـایعترین علـل مـرگ و میـر غیرقلبـی عبـارت بـوده از عفونـت، بدخیمـی و غیـره و در GA بـالای ۲۹٪ و پاییـن تـر از آن تفـاوت واضحـی در مـرگ و میـر وجـود نداشـته اسـت.

بنابرایـن در مطالعـه Issaki و Fukuko مشـخص گردیـد کـه نقـش GA بـه عنوان یـک فاکتور پروگنوسـتیک و قلبـی عروقـی و میزان بسـتری شـدن مطرح می‌باشـد.[٥٨،٦٧]

نتیجه گیری

در بیمـاران CKD-G5D کنتـرل قنـد قبل و پس از دیالیز برای بهبـود outcome و بقا حیاتی اسـت. بـر اسـاس گایدلایـن KDQI همچنـان مانیتورینـگ گلوکـز و انـدازه گیـری HbAlC برای بررسـی کنتـرل قنـد بیمـاران دیابتی شـناخته شـده اسـت ولـی مطالعـات دیگر بر نقـش GA در شـرایط کلینیکی مختلـف تاکید دارد.

GA می‌توانـد بـی درنـگ نشـان دهنـده بهتـر یـا بدتـر شـدن کنتـرل قند توسـط بیمـاران در HD و PD باشـد و نقـش آن در مانیتورینـگ قنـد در بیمـاران HD واضـح تـر از بیمـاران PD کـه "اسـتفاده از آن می‌توانـد بـا تردیدهایـی همـراه باشـد." خواهـد بـود.

عـلاوه بـر نقـش HbAlC در کنتـرل قنـد، GA می‌توانـد بـرای پیشـگویی بقـا و مـرگ و میـر قلبـی در بیمـاران دیابتـی همودیالیـزی باشـد.[٩]

بـه طـور کلـی یافته‌هـا مشـخص می‌کنـد کـه انـدازه گیـری GA ابـزار مناسـبی بـرای Management بیمـاران دیابتـی G5 می‌باشـد ولـی رفرانـس مشـخص در ارتباط بـا فواصل اندازه گیـری بایـد تعییـن شـود.

References:

1. Ricks J, Molnar MZ, Kovesdy CP, et al. Glycemic control and cardiovascular mortality in hemodialysis patients with diabetes: a 6-year cohort study. Diabetes. 2012; 61:708–15.
2. Peacock TP, Shihabi ZK, Bleyer AJ, et al. Comparison of glycated albumin and hemoglobin A(1c) levels in diabetic subjects on hemodialysis. Kidney Int. 2008; 73:1062–8.
3. 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; 4:28–33.
4. Diabetes C, Complications Trial Research G, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993; 329:977–86.
5. Kohzuma T, Yamamoto T, Uematsu Y, Shihabi ZK, Freedman BI. Basic performance of an enzymatic method for glycated albumin and reference range determination. J Diabetes Sci Technol. 2011; 5:1455–62.
6. Ray, K. K. et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet. 2009; 373:1765–1772.
7. Currie, C. J. et al. Survival as a function of HbA(1c) in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. Lancet. 2010;375:481–489.
8. Kuo H, You-Hsien Lin H, Niu SW, et al. Glycated Hemoglobin and Outcomes in Patients with Advanced Diabetic Chronic Kidney Disease. Sci Rep. 2016; 6:2002-8.
9. Dozio E, Corradi V, Proglio M, et al. Usefulness of glycated albumin as a biomarker for glucose control and prognostic factor in chronic kidney disease patients on dialysis (CKD-G5D). Diabetes Res Clin Pract. 2018; 140:9-17.
10. Coca, S. G., Ismail-Beigi, F., Haq, N., Krumholz, H. M. & Parikh, C. R. Role of intensive glucose control in development of renal end points in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis intensive glucose control in type 2 diabetes. Arch Intern Med. 2012; 172:761–769.
11. Oomichi T, et al. Impact of glycemic control on survival of diabetic patients on chronic regular hemodialysis: a 7-year observational study. Diabetes care. 2006; 29:1496–1500.

12. Shurraw S, et al. Association between glycemic control and adverse outcomes in people with diabetes mellitus and chronic kidney disease: a population-based cohort study. Arch Intern Med. 2011; 171:1920–1927.
13. Lee CL, et al. Dynamic and dual effects of glycated hemoglobin on estimated glomerular filtration rate in type 2 diabetic outpatients. Am J Nephrol. 2013; 38:19–26.
14. Ly J, Marticorena, R. & Donnelly, S. Red blood cell survival in chronic renal failure. American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation. 2004; 44:715–719.
15. Fluckiger, R., Harmon, W., Meier, W., Loo, S. & Gabbay, K. H. Hemoglobin carbamylation in uremia. The New England journal of medicine. 1981; 304:823–827.
16. Uzu T, et al. Target for glycemic control in type 2 diabetic patients on hemodialysis: effects of anemia and erythropoietin injection on hemoglobin A(1c). Ther Apher Dial. 2009; 13:89–94.
17. Agarwal, R. & Light, R. P. Relationship between glycosylated hemoglobin and blood glucose during progression of chronic kidney disease. Am J Nephrol. 2011; 34:32–41.
18. Vos FE, Schollum, J. B. & Walker, R. J. Glycated albumin is the preferred marker for assessing glycaemic control in advanced chronic kidney disease. NDT plus. 2011; 4:368–375.
19. Kennedy AL, Merimee TJ: Glycosylated serum protein and hemoglobin A1 levels to measure control glycemia. Ann Intern Med. 1981; 95:56–58.
20. Blumenkrantz MJ, Gahl GM, Kopple JD, et al. Protein losses during peritoneal dialysis. Kidney Int. 1981; 19:593–602.
21. de Boer IH & Group, D. E. R. Kidney disease and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. Diabetes care. 2014; 37:24–30.
22. Group, D. E. R. et al. Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes. N Engl J Med. 2011; 365:2366–2376.
23. Writing Team for the Diabetes, C., Complications Trial/Epidemiology of Diabetes, I. & Complications Research, G. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. JAMA. 2003; 290:2159–2167.

24. Armbruster DA. Fructosamine: structure, analysis, and clinical usefulness. Clin Chem. 1987; 33:2153–63.

25. Schleicher ED, Mayer R, Wagner EM, Gerbitz KD. Is serum fructosamine assay specific for determination of glycated serum protein? Clin Chem. 1988; 34:320–3.

26. Shafi T, Sozio SM, Plantinga LC, et al. Serum fructosamine and glycated albumin and risk of mortality and clinical outcom es in hemodialysis patients. Diabetes Care. 2013; 36:1522–33.

27. Lee SY, Chen YC, Tsai IC, et al. Glycosylated hemoglobin and albumin-corrected fructosamine are good indicators for glycemic control in peritoneal dialysis patients. PLoS ONE. 2013; 8:e57762.

28. Speeckaert M, Van Biesen W, Delanghe J, et al. Are there better alternatives than haemoglobin A1c to estimate glycaemic control in the chronic kidney disease population? Nephrol Dial Transplant: Off Publ Eur Dial Transplant Assoc – Eur Renal Assoc. 2014; 29:2167–77.

29. Ikezaki H, Furusyo N, Ihara T, et al. Glycated albumin as a diagnostic tool for diabetes in a general Japanese population. Metabolism. 2015; 64:698–705.

30. Testa R, Ceriotti F, Guerra E, et al. Glycated albumin: correlation to HbA1c and preliminary reference interval evaluation. Clin Chem Lab Med. 2017; 55.e31-e3.

31. Bellia C, Zaninotto M, Cosma C, et al. Definition of the upper reference limit of glycated albumin in blood donors from Italy. Clin Chem Lab Med. 2017; 56:120–5.

32. Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. Diabetes Care. 1999; 22(6):920-4.

33. Abe M, Kalantar-Zadeh K. Haemodialysis-induced hypoglycaemia and glycaemic disarrays. Nat Rev Nephrol. 2015; 11:302–13.

34. Inaba M, Okuno S, Kumeda Y, et al. Glycated Albumin is a better glycemic indicator than glycated hemoglobin values in hemodial ysis patients with diabetes: Effect of anemia and erythropoietin injection. Journal of the American Society of Nephrology. 2007; 18:896-903.

35. Nakao T, Matsumoto H, Okada T, et al. Influence of erythropoietin treatment on hemoglobin A1c levels in patients with chronic renal failure on hemodialysis. Intern Med. 1998; 38:826–830.

36. Selvin E, Rawlings AM, Grams M, et al. Fructosamine and glycated albumin for risk stratification and prediction of incident diabetes and microvascular complications: a prospective cohort analysis of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014; 2:279–88.

37. Ma X, Shen Y, Hu X, et al. Associations of glycated haemoglobin A1c and glycated albumin with subclinical atherosclerosis in middle-aged and elderly Chinese population with impaired glucose regulation. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2015; 42:582–7.

38. Dozio E, Di Gaetano N, Findeisen P, Corsi Romanelli MM. Glycated albumin: from biochemistry and laboratory medicine to clinical practice. Endocrine. 2017; 55:682–90.

39. Yamada S, Inaba M, Shidara K, et al. Association of glycated albumin, but not glycated hemoglobin, with peripheral vascular calcification in hemodialysis patients with type 2 diabetes. Life Sci. 2008; 83:516–9.

40. Vos FE, Schollum JB, Coulter CV, Manning PJ, Duffull SB, Walker RJ. Assessment of markers of glycaemic control in diabetic patients with chronic kidney disease using continuous glucose monitoring. Nephrology (Carlton). 2012; 17:182–8.

41. Meyer L, Chantrel F, Imhoff O, et al. Glycated albumin and continuous glucose monitoring to replace glycated haemoglobin in patients with diabetes treated with haemodialysis. Diabet Med. 2013; 30:1388–9.

42. Wu HY, Hung KY, Huang TM, et al. Safety issues of long-term glucose load in patients on peritoneal dialysis – a 7-year cohort study. PLoS ONE. 2012; 7:e30337.

43. Coelho S, Rodrigues A. Hemoglobin A1c in patients on peritoneal dialysis: how should we interpret it? Ther Apher Dial. 2014; 18:375–82.

44. Cho A, Noh JW, Kim JK, et al. Prevalence and prognosis of hypoglycaemia in patients receiving maintenance dialysis. Intern Med J. 2016; 46:1380–5.

45. Kazempour-Ardebili S, Lecamwasam VL, Dassanyake T, et al. Assessing glycemic control in maintenance hemodialysis patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2009; 32:1137–42.

46. Kobayashi H, Abe M, Yoshida Y, Suzuki H, Maruyama N, Okada K. Glycated albumin versus glycated hemoglobin as a glycemic indicator in diabetic patients on peritoneal dialysis. Int J Mol Sci. 2016;17.

47. lumenkrantz MJ, Gahl GM, Kopple JD, et al. Protein losses during peritoneal dialysis. Kidney Int. 1981; 19:593–602.

48. Lee S-Y, Chen Y-C, Tsai I-C, et al. Glycosylated hemoglobin and albumin- corrected fructosamine are good indicators for glycemic control in perioneal dialysis patients. 2013; 8(3):e57762.

49. Goldstein DE, Little RR, Lorenz RA, et al. Tests of glycemia in diabetes. Diabetes Care. 1995; 18:896–90.

50. McGahan L. Continuous glucose monitoring in the management of diabetes mellitus. Issues Emerg Health Technol. 2000; 1–4.

51. Riveline JP, Teynie J, Belmouaz S, et al. Glycaemic control in type 2 diabetic patients on chronic haemodialysis: use of a continuous glucose monitoring system. Nephrol Dial Transplant. 2009; 24:2866–2871.

52. Marshall J, Jennings P, Scott A, Fluck RJ, McIntyre CW. Glycemic control in diabetic CAPD patients assessed by continuous glucose monitoring system (CGMS). Kidney Int. 2003; 64:1480–1486.

53. Gross TM, Bode BW, Einhorn D, et al. Performance evaluation of the MiniMed continuous glucose monitoring system during patient home use. Diabetes Technol Ther. 2000; 2:49–56.

54. Collins AJ, Foley RN, Chavers B, et al. United States renal data system 2011 annual data report: atlas of chronic kidney disease & endstage renal disease in the United States. Am J Kidney Dis: Off J Nat Kidney Found. 2012; 59(A7):e1-420.

55. Okada T, Nakao T, Matsumoto H, et al. Association between markers of glycemic control, cardiovascular complications and survival in type 2 diabetic patients with end-stage renal disease. Internal Med (Tokyo, Jpn). 2007; 46:807–14.

56. Nishizawa Y, Shoji T, Maekawa K, et al. Intima-media thickness of carotid artery predicts cardiovascular mortality in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis: Off J Nat Kidney Found. 2003; 41:S76–9.

57. Ono K, Tsuchida A, Kawai H, Matsuo H, et al. Ankle-brachial blood pressure index predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol. 2003; 14:1591–8.

58. Isshiki K, Nishio T, Isono M, et al. Glycated albumin predicts the risk of mortality in type 2 diabetic patients on hemodialysis: evaluation of a target level for improving survival. Therap Apheresis Dial: Off Peerreviewed J Int Soc Apheresis, Jpn Soc Apheresis Jpn Soc Dial Ther. 2014; 18:434–42.

59. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Regidor DL, et al. A1C and survival in maintenance hemodialysis patients. Diabetes Care. 2007; 30:1049–55.

60. Shurraw S, Majumdar SR, Thadhani R, Wiebe N, Tonelli M, Alberta Kidney Disease N. Glycemic control and the risk of death in 1,484 patients receiving maintenance hemodialysis. Am J Kidney Dis: Off J Nat Kidney Found. 2010; 55:875–84.

61. Freedman BI, Andries L, Shihabi ZK, et al. Glycated albumin and risk of death and hospitalizations in diabetic dialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol. 2011; 6:1635–43.

62. Rajnish Mehrotra, Kamyar Kalantar-Zadeh, and Sharon Adler. Assessment of Glycemic Control in Dialysis Patients with Diabetes: Glycosylated Hemoglobin or Glycated Albumin? Clin J Am Soc Nephrol. 2011; 6:1520–1522c.

63. Wu MS, Yu CC, Yang CW, et al. Poor pre-dialysis glycaemic control is a predictor of mortality in type II diabetic patients on maintenance haemodialysis. Nephrol Dial Transplant: Off Publ Eur Dial Transplant Assoc –Eur Renal Assoc. 1997; 12:2105–10.

64. Chen CW, Drechsler C, Suntharalingam P, Karumanchi SA, Wanner C, Berg AH. High glycated albumin and mortality in persons with diabetes mellitus on hemodialysis. Clin Chem. 2017; 63:477–85.

65. Ramirez SP, McCullough KP, Thumma JR, Nelson RG, Morgenstern H, Gillespie BW, et al. Hemoglobin A(1c) levels and mortality in the diabetic hemodialysis population: findings from the dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS). Diabetes Care. 2012; 35:2527–32.

مهارکننده‌های ACE و ARB در نفروپاتی دیابتی

دکتر آزاده صابر: عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی کرمان

نفروپاتـی دیابتـی در دیابـت تیـپ ۱ و۲ و فـرم ثانویه بطور مثال بدنبـال پانکراتیت در صورت هیپرگلیسـمی طولانـی اتفـاق مـی افتـد. ایـن در گیـری یـک گلومرولوپاتی اسـت که بـا تغییرات مورفولوژیـک و عملکـردی همـراه اسـت. تقابـل تغییـرات همودینامیـک و متابولیـک و اسـتعداد ژنتیکـی سرنوشـت آسـیب رنـال را مشـخص می‌کنـد. بـرای درک اثربخشـی، درمـان دانسـتن تغییـرات ضروری اسـت.

تغییرات مورفولوژیک

عمـده تغییـر در درگیـری رنـال دیابـت تجمـع پروتئینهـای ماتریکـس اکستراسـلولار شـامل کلاژن تیـپ I ، III و IV در فضـای اینترستیشـیال مزانشـیال و فیبـروز نـدولار و منتشرمی‌باشـد، تجمـع ایـن پروتئینهـا هم بدنبـال افزایش سـنتز در نتیجه هیپرگلیسـمی بصورت مسـتقیم و غیر مسـتقیم از طریـق گلیکاسـیون پروتئینهـای ماتریکـس و هـم کاهـش متالوپروتئینـاز ماتریکـس مزانژیال ایجاد می‌شـود.۱ از تغییرات دیگر سـاختمانی از دسـت رفتن پودوسـیتها بخصوص در دیابـت تیـپ۲ اسـت که باعـث تولید سـیگنالهای افزایـش دهنده سـنتز و کاهش دگرادیاسـیون ماتریکـس اکستراسلولارمی‌شـود.[۲]

همچنیـن نقـص عملکـرد اندوتلیـوم عروقـی و نقـص عملکـرد سـلول‌های پروژنیتـور اندوتلیال در گلومرولواسـکلروز دیابتـی نقـش دارنـد.[۳،۴]

در هایپرگلیسـمی طـول کشـیده عـلاوه بـر گلوکـز اضافـی اسـیدهای آمینـه آزاد در گـردش هـم باعـث تولیـد محصـولات انتهایـی AGEs و در نتیجـه فعـال شـدن سـیتوکین‌ها و تولیـد رادیکال‌هـای آزاد و در نهایـت آسـیب بافتـی کلیـوی و عـوارض میکروواسـکولار مـی‌گـردد.

هیپرگلیسـمی باعـث افزایـش فعالیت پروتئیـن کیناز C که منجر به آزادسـازی پروسـتانوئیدهای وازودیلاتـوری و هیپرفیلتراسـیون می‌شـود. همچنین افزایش فعالیت آنزیـم آلدولاز ردوکتاز باعث افزایـش سـوربیتول و افزایـش اسـمولاریته داخـل سـلولی و کاهـش میواینوزیتـول و در نهایت کاهـش فعالیـت Na-K-ATPase و فعـال شـدن مسـیر اسـترس اکسـیداتیو می‌شـود. پرورنیـن هـم از طریـق سـیگنالهای وابسـته و غیـر وابسـته به سیسـتم رنیـن آنژیوتانسـین در درگیری رنال دیابـت نقـش دارد، داروهـای مهـار کننـده رنین کـه باعث افزایش پرورنین می‌شـود کـه می‌تواند اثـرات مخربـی داشـته باشـد امـا در مطالعـات انسـانی چنین مسـاله‌ای گزارش نشـده اسـت.[۵،۶]

در هیپـر گلیسـمی TGFβبـا اثـرات فیبروژنیـک بـروز می‌یابـد ایـن فاکتـور در همراهـی بـا افزایـش اینترلوکیـن ۱، ٦ و ۱۸ مجموعـاً باعـث پرولیفراسـیون سـلولهای مزانژیـال و افزایـش ضخامـت غشـا پایـه وتغییـرات همودینامیـک گلومرولـی و نفوذپذیـری سـلول آندوتلیـال و هیپرفیلتراسـیون گلومرولـی می‌شود.سـطح گلوکـز بـالا و آنژیوتانسـین II وβTGF باعـث افزایش بـروز VEGF و در نهایـت افزایـش نیتریک اکسـید اندوتلیالی و اتسـاع عروقی و هیپرفیلتراسـیون می‌شـود. همچنیـن VEGF تولید کلاژن تیـپ۳ را افزایش می‌دهـد.

در نتیجـه عوامـل پروسـتانوئیدها، نیتریـک اکسـید اندوتلیالـی وسیسـتم رنیـن آنژیوتانسـین بخصـوص آنژیوتانسـین II و VEGF-A و TGFβ1 و MCP1 باعـث تغییـرات همودینامیـک و در نهایت نشـت آلبومین و افزایش تولید ماتریکس اکسـترا سـلولار و اغزایش غشـائ پایه گلومرولی و آسـیب پودوسـیتها می‌شـود و در نهایـت مهـار سیسـتم رنیـن آنژیوتانسـین بـا کاهش اشـکالات همودینامیـک و کاهـش TGFβ1 و MCP1 در مطالعـات توانسـته تـا حـدی از ایجـاد و پیشـرفت درگیـری کلیـه در دیابت پیشـگیری کنـد.[۵،۷،۸]

تغییرات عملکردی

اختـلال عمـده شـامل هیپرفیلتراسـیون در مراحـل اولیـه عمدتـاً در دیابـت تیـپ۱ و افزایـش متوسـط آلبومینوری (در نام گذاری قبل میکروآلبومینوری نامی‌ده می شـد) به میزان ۳۰-۳۰۰ mg/dl در ۲۴ سـاعت یـا نسـبت آلبومیـن به کراتینیـن در ادرار تصادفـی ۳۰-۳۰۰ mg/gr و همچنین افزایـش شـدید آلبومینـوری (نـام گـذاری قبلـی ماکـرو آلبومینـوری نامـی‌ده می‌شـود) بـه میزان بیـش از ۳۰۰ mg/dl/d یـا ACR بیـش از ۳۰۰ mg/g می‌باشـد.

افزایش متوسط آلبومینوری پیش درآمد افزایش شدید آلبومینوری و در نهایت کاهش تدریجی فیلتراسیون و طی زمان نارسایی کلیه می‌شود. هر چند درجه آلبومینوری لزوما با میزان پیشرفت بیماری نفروپاتی دیابتی ارتباط تنگاتنگ ندارد.

از علائم دیگر در کنار آلبومینوری نارسایی کلیه و در درجات کمتر هماچوری می‌باشد.[۹،۱۰]

دیابت تیپ ۱

درمان آنتی هیپرتانسیو با مهار کننده‌های ACE در دیابت تیپ ۱ در مراحل اولیه بیماری زمانی که آلبومینوری متوسط تنها علامت درگیری است می‌تواند فایده داشته باشد.[۹،۱۰]

در مطالعات نشان داده شده است که تجویز ACEinh در بیماران نرموتانسیو با آلبومینوری متوسط هم باعث کاهش ترشح آلبومین شده و هم در مدت ۲ سال پروگرشن بیماری به سمت نفروپاتی overt رادر مقایسه با درمان پلاسبو کاهش داده است. فایده درمان ACEinh در دیابت تیپ ۱ مبتلا به نفروپاتی دیابتی overt در یک مطالعه بزرگ روی ۴۰۰۹ بیمار با پروتئینوری و Cr<2.5 mg/dl بصورت تصادفی تحت درمان با کاپتوپریل و پلاسبو قرار گرفتند و طی ۴ سال پیگیری علاوه بر کنترل هیپرتانسیون توسط کاپتوپریل سرعت افزایش Cr پلاسما کاهش و تعداد کمتری به سمت ESRD پروگرشن پیدا کردند و این اثر محدود به بیمارانی که Cr>1.5mg/dl داشتند بود و در مقایسه هیچ بهبودی در افرادی که Cr پایه پایین داشتند اتفاق نیفتاد چون سرعت پروگرشن نارسایی رنال بسیار آهسته است. پاسخ مفید به کاپتوپریل هم در گروه هیپرتانسیو و هم در گروه نرموتانسیو اتفاق افتاد.[۱۱،۱۰]

در مجموع کاهش فشار خون به تنهایی بویژه به کمتر از ۱۲۰/۷۵ ممکن است برای کاهش سرعت پروگرشن نفروپاتی صرفنظر از نوع دارو موثر باشد.[۱۲]

- رمیشن یا رگرشن

برخی بیماران رمیشن پایدار طولانی مدت یا رگرشن پروتئینوری را با داروهای ACEinh تجربه می‌کنند، بنابراین در بین بیماران مبتلا به نفروپاتی دیابتی بدلیل دیابت تیپ

۱ حتی با بیماری پیشرفته رمیشن یا رگرشن ممکنه با کنترل اگرسیو فشارخون بخصوص با ACEinh اتفاق بیفتد. درمقایسه با منوتراپی با ACEinh یا ARB درمان ترکیبی با هم می‌توان کاهش بیشتری در ترشح پروتئین ادراری ایجاد کند، هرچند اثرات مفید آنتی پروتئینوریک ممکنه مربوط به پاسخ بهتر فشارخون به درمان ترکیبی باشد.[۱۳]

دیابت تیپ۲

اطلاعات کمتری در مورد اثربخشی درمان آنتی هیپرتانسیو با ACEinh ذکر شده است هرچند ظاهرا فواید مشابهی وجود دارد. اطلاعات بیشتر در مورد فواید ARBها در دسترس است.

- کنترل فشار خون

کنترل دقیق فشار خون برای جلوگیری از پروگرشن نفروپاتی دیابتی و بقیه عوارض دیابت تیپ۲ مهم است اما حد پائین ایده آل در فشار خون سیستمیک وجود ندارد. در مطالعه UKPDS (U.K. Prospective Diabetes Study) هر 10mmHg کاهش در فشارخون سیستولیک با کاهش ۱۲٪ در عوارض دیابت همراه است هر چند مطالعات اپیدمیولوژیک علیت آن را تایید نمی‌کند.[۱۴] در مطالعه IDNT (Ibesartan Diabetic Nephropathy Trial) با داروی ایبزارتان کاهش فشار خون سیستولیک به کمتر از ۱۲۰ mmHg با کاهش مرگ و میر کاردیوواسکولار و نارسائی قلبی و نه MI و کاهش ریسک دو برابر شدن غلظت Cr یا پروگرشن ESRD همراه بوده است، هرچند کاهش SBP به کمتر از ۱۲۰ mmHg ریسک مورتالیته کلی وکاردیوواسکولار را افزایش داده است و توجیه این مطلب شاید این باشد که علت عمده کاهش فشار خون در این بیماران شدت نارسایی قلبی می‌باشد.[۱۵]

- رنال پروتکشن با ARB در دیابت تیپ ۲

دو مطالعه بزرگ در بیماران دیابتی با نفروپاتی overt انجام شده است که داروهای ARB را با پلاسبو و بقیه داروها مقایسه کرده است.

در مطالعه IDNT (Ibesartan Diabetic Nephropathy Trial) اثرات ایبزارتان با آملودیپین و پلاسبو بمدت ۲٫۶ سال مقایسه شده است. این اثرات غیر وابسته به اختلاف قدرت اثر کاهش دهندگی فشارخون بود، در نهایت اثرات پروتکشن رنال در فشار سیستولیک کمتر از ۱۳۴ mmHg اعمال شد و در گروه ایبزارتان دو برابر شدن Cr پلاسما و پیشرفت به سمت ESRD کمتر از آملودیپین و پلاسبو بود.[۱۶]

نتایج مطالعه RENAAL(Reduction of End Point inNIDDM with the AngitensinII Antagonist Losartan) نشان داده که هر ۱۰ mmHg افزایش در SBP پایه با ریسک افزایش ۶٫۷٪ در ESRD یا مرگ همراه است، همچنین کاهش هر ۵۰٪ از میزان ترشح آلبومین باعث کاهش ۱۸٪در حوادث کاردیوواسکولار می‌شود.[۱۷]

در نهایت در هر دو مطالعه ARBها باعث کاهش چشمگیری در بستری شدن در بیمارستان و نارسایی قلبی شدند.

رنال پروتکشن با داروهای ACEinh

ACE inhها با ARB و پلاسبو در دو مطالعه ADVANCE و DETAIL در بیماران دیابتی تیپ ۲ مقایسه شده اند.

در مطالعه ADVANCE(Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation) ترکیب دو داروی پرونیدوپریل-اینداپامید با پلاسبو در ۱۱۰۰۰ بیمار مبتلا به دیابت تیپ ۲ مقایسه شد. پس از ۴٫۳ سال نتایج بدست آمده در گروه درمان شده با دارو شامل کاهش چشمگیر فشار خون بطور متوسط 5.6/2.2mmHg، کاهش چشمگیر در بروز newonset و پروگرشن آلبومینوری متوسط بود. در این مطالعه مشخص نشد که فواید رنال وابسته به ACEinh یا کاهش فشار خون بود.[۱۸]

در مطالعه DETAIL (Diabetics Exposed to Telmisartan And enalaprIL) داروی انالاپریل و تلمی زارتان ۲۵۰ بیمار با نفروپاتی زودرس همراه با آلبومینوری (۸۲٪ آلبومینوری متوسط و ۱۸٪ آلبومینوری شدید تا حداکثر ۱٫۴ g/dl داشتند) و GFR پایه بر اساس اسکن رادیوایزوتوپ

تقریبا 93cc/min بود. تفاوت افت GFR حداقل ۱۰ cc/min در ۵ سال در دو گروه دیده شد، در گروه انالاپریل کاهش GFR کمتر از گروه تلمی زارتان بود اما تفاوت چشمگیر نبود.[۱۹]

در نهایت ACEinh به اندازه ARBها در درمان بیماران دیابتی با آلبومینوری متوسط موثر است و هردو در نفروپاتی دیابتی رنوپروتکشن هستند و سیر بیماری توسط هر دودسته دارویی آهسته می‌شود.

درمان ترکیبی ACEinh و ARB

در مقایسه با درمانهای منفرد درمانهای ترکیبی از این دو دسته داروئی پروتئینوری را در بیماران دیابت تیپ ۱ و ۲ کاهش داده است. هرچند درمان ترکیبی از پروگرشن رنال و مرگ جلوگیری نمی‌کند و عوارض جانبی جدی بهمراه دارد بنابراین درمان ترکیبی ACEinh و ARB در بیماران نفروپاتی دیابتی توصیه نمی‌شود.

در مطالعه VA NEPHRON-D (Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) به تعداد ۱۴۴۸ بیمار مبتلا به نفروپاتی دیابتی با GFR متوسط ۵۴cc/min و ACR متوسط ۸۵۴mg/gr تحت مطالعه قرار گرفتند. همه بیماران ۱۰۰ mg لوزارتان دریافت میکردند که بصورت تصادفی به دو گروه تحت با درمان اضافه پلاسبو و لیزینوپریل (۱۰-۴۰ mg/day در حد تحمل) تقسیم شدند. این مطالعه بعد از ۲٫۲ سال بدلیل بحث safety قطع گردید. از نظر میزان افت GFR و پروگرشن به ESRD و مرگ دو گروه منوتراپی و گروه ترکیبی AKI و هیپرکالمی شدید در گروه درمان ترکیبی بیشتر بود.[۲۰]

در مطالعه ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) در ۳۱۶۳ بیمار مبتلا به بیماری کلیوی دیابتی داروی تلمی زارتان و رامی پریل در ترکیب با هم و جداگانه بصورت تصادفی دریافت کردند، درمان ترکیبی با افزایش غیر چشمگیر انسیدانس بالاتری از دیالیز مزمن یا دو برابر شدن Cr همراه بود و میزان مرگ و میر در دو گروه یکسان بود.[۲۱]

درمان‌های ترکیبی ACEinh یا ARB با عوامل دیگر

هرکدام از داروهای فوق در همراهی با محدودیت پروتئین غذایی ترشح ادراری پروتئین را هم در بیماران با آلبومینوری متوسط و هم شدید بطور مضاعف افزایش می‌دهد.[۲۲] همچنین محدودیت نمک غذا و کاهش دادن سدیم ادرار در کنترل پروتئینوری نقش مهمی ایفا می کند.[۲۳]

داروی Aliskiren در همراهی با ACEinh یا ARB بنظر نمی‌رسد در حفظ فانکشن رنال موثر باشد و همچنین ریسک عوارض را افزایش می‌دهد.[۲۴]

استفاده از داروهای MRA از جمله اسپیرنولاکتون و اپلرنون پروتئینوری دیابتی را حتی در منوتراپی کاهش می‌دهد، همچنین اثر مضاعف بر کاهش پروتئینوری در همراهی با ACEin یا ARB در دیابت تیپ ۱ و هم ۲ دارد.[۲۵]

اضافه کردن داروهایی از جمله بتابلوکرها یا دیورتیکهای تیازیدی به ACEinh می‌تواند باعث کاهش دفع پروتئین شود.[۲۶،۲۷]

در نهایت بنظر می‌رسد از بین داروهای آنتی هیپرتانسیو فقط دیلتیازم و وراپامیل به اندازه ACEinh و ARB در کاهش ترشح ادراری پروتئین در بیماران دیابتی موثر است و اثرات آنتی پروتئینوریک وراپامیل و ACEinh ممکنه مضاعف باشد.[۲۸] کلسیم بلوکرهای غیر دی هیدروپیریدینی هم ممکنه اثرات پروتکتیو داشته باشند اما همه مطالعات نتوانسته اند آن را اثبات کنند.[۲۹]

خلاصه

بنظر می‌رسد ACEinh و ARBها اثرات مشابهی در درمان نفروپاتی دیابتی در بیماران دیابتی تیپ ۱و ۲ داشته باشند هرچند ترجیح بر درمان با ACEinh در دیابت تیپ۱ و ACEinh یا ARB در دیابت تیپ۲ می‌باشد.

درنهایت استفاده همزمان ACEinh و ARB توصیه نمی‌شود.

References:

1. Kolset SO, Reinholt FP, Jenssen T. Diabetic Nephropathy and Extracellular Matrix. Journal of Histochemistry and Cytochemistry. 2012; 60(12):976-86.
2. Reidy K, Susztak K. Epithelial Mesenchymal Transition and Podocyte Loss in Diabetic Kidney Disease. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2009; 54(4):590-3.
3. Cheng H, Harris RC. Renal Endothelial Dysfunction in Diabetic Nephropathy. Cardiovascular & hematological disorders drug targets. 2014; 14(1):2-33.
4. Loomans CJM, de Koning EJP, Staal FJT, et al. Endothelial Progenitor Cell Dysfunction. Diabetes. 2004; 53(1):195.
5. Dronavalli S, Duka I, Bakris GL. The pathogenesis of diabetic nephropathy. Nature Clinical Practice Endocrinology &Amp; Metabolism. 2008; 4:444.
6. Vinod PB. Pathophysiology of diabetic nephropathy. Clinical Queries: Nephrology. 2012; 1(2):121-6.
7. Tonneijck L, Muskiet MHA, Smits MM, et al. Glomerular Hyperfiltration in Diabetes: Mechanisms, Clinical Significance, and Treatment. Journal of the American Society of Nephrology : JASN. 2017; 28(4):1023-39.
8. Amann B, Tinzmann R, Angelkort B. ACE Inhibitors Improve Diabetic Nephropathy Through Suppression of Renal MCP-1. Diabetes Care. 2003; 26(8):2421.
9. George L Bakris M. Treatment of Diabetic Nephropathy. Uptodate. 2017.
10. Viberti G, Mogensen C, Groop LC, et al. Effect of captopril on progression to clinical proteinuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. JAMA. 1994; 271(4):275-9.
11. Parving H-H, Hommel E, Jensen BR, Hansen HP. Long-term beneficial effect of ACE inhibition on diabetic nephropathy in normotensive type 1 diabetic patients. Kidney International. 2001; 60(1):228-34.
12. de Galan BE, Perkovic V, Ninomiya T, et al. Lowering blood pressure reduces renal events in type 2 diabetes. J Am Soc Nephrol. 2009; 20(4):883-92.
13. de Boer IH, Sun W, Cleary PA, et al. Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes. The New England journal of medicine. 2011; 365(25):2366-76.
14. Turner RC. The U.K. Prospective Diabetes Study. A review. Diabetes Care. 1998; 21 Suppl 3:C35-8.

15. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, et al. Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. J Am Soc Nephrol. 2005; 16(7):2170-9.

16. Parving H-H, Lehnert H, J B-M. Irbesartan reduced progression of nephropathy caused by type 2 diabetes independent of the effect on blood pressure. Evidence Based Medicine. 2002; 7(3):81.

17. Strippoli GFM, Craig M, Deeks JJ, Schena FP, Craig JC. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy: systematic review. BMJ. 2004; 329(7470):828.

18. Patel A. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. The Lancet. 2007; 370(9590):829-40.

19. Barnett AH. Preventing renal complications in diabetic patients: the Diabetics Exposed to Telmisartan And enalaprIL (DETAIL) study*. Acta Diabetologica. 2005; 42(1):s42-s9.

20. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. Combined Angiotensin Inhibition for the Treatment of Diabetic Nephropathy. New England Journal of Medicine. 2013; 369(20):1892-903.

21. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. Lancet (London, England). 2008; 372(9638):547-53.

22. Hansen HP, Tauber-Lassen E, Jensen BR, Parving HH. Effect of dietary protein restriction on prognosis in patients with diabetic nephropathy. Kidney Int. 2002; 62(1):220-8.

23. Weir MR, Townsend RR, Fink JC, et al. Urinary Sodium Is a Potent Correlate of Proteinuria: Lessons from the Chronic Renal Insufficiency Cohort Study. American Journal of Nephrology. 2012; 36(5):397-404.

24. Parving H-H, Brenner BM, McMurray JJV, et al. Cardiorenal End Points in a Trial of Aliskiren for Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine. 2012; 367(23):2204-13.

25. Epstein M, Williams GH, Weinberger M, et al. Selective aldosterone blockade with eplerenone reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2006; 1(5):940-51.

26. 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.

27. Bakris GL, Berkwits M. Trials that matter: The effect of a fixed-dose combination of an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a diuretic on the complications of type 2 diabetes. Annals of Internal Medicine. 2008; 148(5):400-1.

28. Smith AC, Toto R, Bakris GL. Differential effects of calcium channel blockers on size selectivity of proteinuria in diabetic glomerulopathy. Kidney Int. 1998; 54(3):889-96.

29. Yasuda G, Ando D, Hirawa N, Umemura S, Tochikubo O. Effects of losartan and amlodipine on urinary albumin excretion and ambulatory blood pressure in hypertensive type 2 diabetic patients with overt nephropathy. Diabetes Care. 2005; 28(8):1862-8.

نقش SGLT2 Inhibitors در جلوگیری از پیشرفت نفروپاتی دیابتی

دکتر شهرزاد عصاره: عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی ایران

مقدمه

کلیه‌ها نقشی کلیدی در حفظ هموستاز گلوکوز دارند و این نقش را به واسطه استفاده از گلوکوز به عنوان سوخت متابولیک، تولید گلوکوز از طریق گلوکونئوژنز و بازجذب تمامی گلوکوز فیلتره شده توسط هم انتقال گرهای سدیم- گلوکوز ۱ و ۲ (Glucose Cotransporters (SGLT1 and SGLT2)، که در توبول پروکسیمال واقع شده اند، انجام می‌دهند. داورهای مهار کننده SGLT2 حداکثر انتقال (transport maximum) و آستانه بازجذب گلوکوز را کاهش و دفع کلیوی گلوکوز را افزایش می‌دهند و موجب کاهش سطح گلوکوز ناشتا و پس از غذا می‌گردند.[۱]

دیابت تیپ ۲ نقش مهمی در ایجاد عوارض میکروواسکولر از جمله نفروپاتی، رتینوپاتی و نوروپاتی دارد.[۲] بالعکس هایپرگلایسمی از ریسک فاکتورهای ضعیف عوارض ماکرو-واسکولر مانند انفارکتوس میوکارد، سکته مغزی و بیماریهای عروق محیطی است و اثر بهبود وضعیت کنترل قند بر روی بهبود ضایعات ماکرو-واسکولر ممکن است تا ۱۰ سال بعد به تعویق افتد.[۳] قبل از سال ۲۰۱۵ کاهش عوارض ماکرو-واسکولر دیابت نه با کنترل مناسب قند خون و نه با تغییر در سبک زندگی مشاهده نشده بود.[۴-۶] لیکن پس از آن با معرفی دو کلاس جدید از داروهای ضد دیابت، یعنی مهارکننده‌های SGLT2 و آگونیستهای Glucagon-like Peptide 1 (GLP 1) نشان داده شد که این داروها عواقب کاردیوواسکولر اصلی را در بیماران تیپ ۲ دیابت کاهش می‌دهند.[۷،۸] در مطالعه دیگری مهارکننده‌های SGLT2 با کاهش سرعت پیشرفت بیماری کلیوی و کاهش چشمگیر عواقب کلیوی (renal end points) همراه بودند.[۹،۱۰]

SGLT2 در توبول پروکسیمال اکسپرس می‌شود و ۹۰٪ گلوکوز فیلتره شده را باز جذب می‌کند. مهارکننده‌های SGLT2 باعث دفع کلیوی گلوکوز می‌شوند و در نتیجه سطح گلوکوز خون را به مقدار متوسط در بیماران دیابتی تیپ ۲ کاهش می‌دهند. توانایی این داروها برای کاهش دادن قند خون و هموگلوبین گلیکولیزه شده (HbA1C) با بار فیلتر شده گلوکوز و دیورز اسموتیک ناشی از درمان محدود می‌گردد. به علاوه با وجود مهار کامل بازجذب گلوکوز در توبول پروکسیمال، مقدار مهار اندازه گیری شده کمتر از ۵۰٪ گلوکوز دفعی در ادرار است. این داروها هایپوگلیسمی ایجاد نمی‌کنند. همچنین فشار خون و وزن را کاهش می‌دهند.[۱۱]

مکانیسم اثر

مهارکننده‌های SGLT2 داروهای نسبتاً ضعیفی در کاهش قند خون هستند و میانگین کاهش قند خون در آنها نسبت به پلاسبو بسته به میزان هایپرگلایسمی اولیه بین ۰/۴ تا ۱/۱ درصد است.[۱۲] این داروها با یکی از ۳ مکانیسم زیر باعث گلوکوزوری می‌شوند:[۱۳]

۱- کاهش TmG (transport maximum of glucose)

۲- کاهش آستانه گلوکوزوری

۳- افزایش splay (اختلاف بین آستانه تئوریک و واقعی بازجذب گلوکوز)

با وجود آن که SGLT2 ۸۰-۹۰٪ گلوکوز فیلتره شده را بازجذب می‌کند، مهار کننده‌های آن موجب دفع ۷۰-۸۰ گرم گلوکوز در روز می‌شوند (یعنی کمتر از نیمی ازبار فیلتره شده گلوکوز).[۱۴] این امر به علت موقعیت آناتومیک SGLT2 و پروکسیمال تر بودن آن نسبت به SGLT1 است. SGLT1 در بخش S2/S3 توبول پروکسیمال قرار گرفته است و در شرایط عادی فقط ۱۰-۲۰٪ گلوکوز را جذب می‌کند. ولی با مهار SGLT2 به قدرت جذبی کامل خود یعنی ۸۰-۱۰۰ گرم در روز می‌رسد و در نتیجه کمتر از ۵۰٪ گلوکوز فیلتره شده در ادرار ظاهر می‌گردد.[۱۵] لذا به نظر می‌رسد مهار توام SGLT2/ SGLT1 دفع گلوکوز را به میزان زیادی افزایش و HbA1C را بیشتر کاهش دهد. لیکن مهار جذب گلوکوز در روده و افزایش ترشح GLP-1 توسط سلولهای L در روده باریک و کولون بستگی به SGLT1 دارد

و مهـار غیـر مسـتقیم ترشـح GLP-1 بـا ایـن روش ممکـن اسـت منجـر بـه مهـار ترشـح انسـولین و تشـدید هایپگلایسـمی گردد.[10,16] از سـوی دیگـر نشـان داده شـده اسـت که محصـولات حاصل از تخمیـر گلوکـوز ماننـد اسـیدهای چـرب سـبک خـود محرکین قوی ترشـح GLP-1 هسـتند و جلوی اثـر مهـاری مهـار SGL1 بـر ترشـح GLP-1 را می‌گیرنـد.[16] در بیماران و موش مبتـلا به دیابت تیپ ۲ مهـار تـوام SGLT2/SGLT1 بـا sotagliflozin موجـب افزایـش متوسـط ترشـح GLP-1 پـس از تجویـز گلوکـوز می‌شـود و بـا همـراه نمـودن مهـار کننـده dipeptidyl peptidase (DPP)-4، یعنـی sitagliptin، مقـدار GLP-1 بـه شـدت افزایـش و تحمـل بـه گلوکـوز بهبـود می‌یابد.[17,18] اسـتفاده تـوام از ایـن داروهـا هنـوز نیاز به بررسـی بیشـتری دارد.

اثر بر فشار خون و وزن

از آنجـا کـه جـذب گلوکـوز و سـدیم در توبول پروکسـیمال با هم انجام می‌شـود مهار SGLT2 بـا تعـادل منفـی آب و نمـک و کاهش حجم مایع و پلاسـما همراه اسـت. البته اثـر ناتری یورتیک مهـار SGLT2 پـس از ۲-۳ روز از بیـن مـی رود و بـا رسـیدن بـه حـدود ۷٪ حجم پلاسـمای کمتر تعـادل جدیـدی ایجـاد می‌شـود. بـه احتمـال زیاد همیـن کاهش متوسـط حجم پلاسـما در طی ۱ تـا ۲ هفتـه منجـر بـه کاهـش فشـار خـون سیسـتولی بـه میـزان ۵-۶ و دیاسـتولی بـه میـزان ۱-۲ میلـی متـر جیـوه می‌گـردد. در طـی ٦ تـا ۱۲ مـاه کاهـش وزن، کاهش اسـید اوریک سـرم، کاهـش پروتئینـوری و عوامـل دیگـر نیـز منجر به کاهش فشـار خـون می‌گردند.[1]

بـا از دسـت دادن روزانـه ٦۰ تـا ۸۰ گـرم گلوکـوز یـا ۲۴۰ تـا ۳۲۰ کالـری در طی ٦ مـاه بیمار حـدود ۲/۵ تـا ۳ کیلوگـرم وزن کم می‌کند که با از دسـت دادن چربی احشـایی همراه اسـت.[19,20]

اثر بر روی چربی‌های پلاسما

در بیمـاران مبتـلا بـه تیـپ ۲ دیابـت کـه قبـلا در مـان نمـی شـده و یـا تحـت درمـان بـا متفورمیـن بـوده انـد، مهار کننده‌های SGLT2 درحدود ۳- ۵٪ افزایـش در LDL، ۵- ۸٪ افزایش در HDL، بـدون تغییـر در نسـبت HDL بـه LDL و ۵٪ کاهـش در تـری گلیسـرید پلاسـما ایجاد می‌کننـد. بـه نظر نمی‌رسـد افزایـش خفیف LDL اثری منفی بـر روی پیامدهای قلبـی- عروقی (cardiovascular outcomes) داشـته باشـد.

اثر بر سیستم عصبی مرکزی

گیرندهـای SGLT2 عـلاوه بـر کلیه‌هـا بـر روی سـلول‌های آلفـای پانکـراس و بـه مقـدار کـم در بافـت مخچـه نیـز یافـت می‌شـوند. در سـلولهای آلفـای پانکـراس در تنظیم ترشـح گلوکاگون نقـش دارنـد ولـی نقـش آنهـا در مخچه مشـخص نیسـت.[23,24]

اثر بر کلیه و فشار خون

از آنجـا کـه بازجـذب گلوکـوز و سـدیم در توبـول پروکسـیمال بـا یکدیگـر همراهنـد، مهـار SGGL2 بـا تعـادل منفـی خفیـف آب و نمـک و کاهـش مانـدگار حجـم خـارج سـلولی و پلاسـما همـراه اسـت. اثـر ناتـری یورتیـک مهـار SGLT2 بعـد از ۲-۳ روز از بیـن مـی رود و تعـادل آب و نمـک بـا کاهـش ۷٪ از حجـم پلاسـما برقـرار می‌گـردد.[25] ایـن کاهـش حجـم، در طـی ۱-۲ هفتـه از شـروع دارو فشـار خـون سیسـتولی را در حـدود ۵-٦ میلـی متـر جیـوه و فشـار خـون دیاسـتولی را در حـدود ۱-۲ میلـی متـر جیـوه کـم می‌کنـد.[26] در طـی ٦ تـا ۱۲ مـاه بـا کاهـش وزن، تغییـرات رنیـن- آنژوتنسـین- آلدوسـترون و کاهـش اسـید اوریـک پلاسـما نیـز رخ می‌دهد و بـه تـداوم کاهـش فشـار خـون کمـک می‌کنـد.[1]

با کاهش خفیف حجم پلاسـما میزان فیلتراسـیون گلومرولی در حدود ۴-۵ ml/min/ ۱,۷۳ m² کاهـش می‌یابـد کـه معمـولاً در طـی ٦ تا ۱۲ ماه پس از شـروع درمـان به حد اولیه بـاز می‌گردد. شـواهد اخیـر نشـان می‌دهنـد کـه مهار کننده‌هـای SGLT2 ممکـن اسـت از کلیه‌هـا حمایت و از بـروز نفروپاتـی دیابتـی جلوگیـری کننـد. در حیوانات هایپرگلایسـمیک در توبول پروکسـیمال جـذب گلوکـوز و سـدیم افزایـش و در نتیجـه تحویـل سـدیم بـه دسـتگاه جاکسـتاگلومرولی کاهـش می‌یابـد. تولیـد موضعـی رنیـن و آنژیوتانسـین نیـز افزایـش پیـدا می‌کنـد و در نتیجـه بـا تغییـرات نوروهورمونـالِ عواملـی چـون نیتریـک اکسـاید، آدنوزین و پروسـتانوئیدها، شـریانچه وابـران منقبـض و شـریانچه آوران متسـع می‌شـود.[27,28] ترکیـب انقبـاض شـریانچه وابـران و اتسـاع شـریانچه آوران فشـار داخـل گلومرولـی را افزایـش می‌دهـد و منجر به هایپرتنشـن داخل گلومرولـی و نهایتـا آسـیب گلومـرول می‌گـردد. مهـار کننده‌هـای SGLT2 با مهار انتقـال گلوکوز در توبـول پروکسـیمال، تحویـل سـدیم را بـه دسـتگاه جاکسـتاگلومرولی زیـاد می‌کننـد و ایـن

منجر به انقباض شریانچه آوران، کاهش فشار داخل گلومرولی و بازگشت GFR به حد طبیعی می‌گردد.[۱]

در موش دیابتی مهار SGLT2 جلوی پیشرفت نفروپاتی دیابتی را می‌گیرد، پروتئینوری را کم می‌کند و ناحیه مزانژیال را به حالت طبیعی در می آورد.[۲۹] در بیماران دیابتی تیپ ۱ نیز که کنترل قند خوبی نداشته اند، تجویز Empagliflozin به مدت ۸ هفته، هایپرفیلتریشن را بازگردانده و با وازوکانستریکشن شریانچه آوران GFR را طبیعی کرده است.[۳۰] ممکن است ثابت شود که درمان توام مهار کننده‌های SGLT2 و مهار کننده‌های ACE در پیشگیری از نفروپاتی دیابتی موثر است.

در درمان بیماران دیابتی تیپ ۲ نیز Empagliflozin و سایر مهار کننده‌های SGLT2 میکرو و ماکروآلبومینوری را ۳۰-۴۰٪ کاهش می‌دهند.[۳۰،۳۱] در مطالعه EMPA-REG OUTCOME ۷۰۲۰ بیمار دیابتی تیپ ۲ با ریسک بالای حوادث مکرر قلبی- عروقی Empagliflozin یا پلاسبو دریافت کردند. در این بیماران composite endpoint (مرگ قلبی- عروقی، انفارکتوس قلبی غیر کشنده و سکته مغزی غیر کشنده) ۱۴٪ (P >۰٫۰۱) و secondary composite renal end point (بروز یا تشدید نفروپاتی دیابتی) که به صورت دو برابر شدن میزان کراتینین سرم همراه با GFR کمتر از ۴۵ ml/min/ ۱٫۷۳ m^2 تعریف شد، ۳۹٪ (P <0.01) کاهش یافت.[۳۳،۳۴] در صورت اثبات یافته دوم این داروها کاربرد مهمی در جلوگیری از نفروپاتی دیابتی، که شایع ترین علت نارسایی پیشرفته کلیه در جوامع غربی است، خواهند داشت. به علت طول مدت کم مطالعه (۳/۱ سال) و کاهش خفیف HBA1c، به نظر می‌رسد که تاثیر مثبت Empagliflozin بر روی عملکرد کلیه ناشی از اثرات همودینامیک آن (و نه ناشی از بهبود کنترل قند) بوده باشد.[۱]

مطالعات آینده از جمله مطالعه CREDENCE که اثر Canagliflozin بر روی حدود ۴۲۰۰ بیمار تیپ ۲ دیابت با نارسایی درجه ۲ تا ۳ کلیوی را بررسی می‌کند، می‌توانند بینش بیشتری نسبت به نقش مهار کننده‌های SGLT2 در پیشگیری یا کند کردن پیشرفت نفروپاتی دیابتی به دست دهد.[35] همچنین در مطالعه CANVAS-R در حدود ۵۷۰۰ بیمار با تیپ ۲ دیابت و سابقه حوادث قلبی- عروقی یا سن ۵۰ سال یا بیشتر و در ریسک بالای حوادث قلبی- عروقی مورد مطالعه قرار خواهند گرفت.[۳۶]

نتیجه گیری

در مجموع به نظر می‌رسد که مهار کننده‌های SGLT2 مرگ و میر قلبی- عروقی و حوادث کلیوی را کاهش می‌دهند و باید از اوایل سیر بیماری مورد استفاده قرار گیرند. این داروها می‌توانند به عنوان درمان اولیه در بیماران جدید دیابتی تیپ ۲ و یا به عنوان درمان اضافه در بیمارانی که از سایر داروها، از جمله انسولین، استفاده می کنند به کار روند. مهار بارجذب سدیم در توبول پروکسیمال منجر به تحویل سدیم به دستگاه جاکستاگلومرولی، کاهش فشار داخل گلومرول و بازگشت هایپرفیلتریشن می‌شود و مهار کننده‌های SGLT2 ممکن است در پیشگیری یا کاهش سرعت پیشرفت نفروپاتی دیابتی موثر باشند. مطالعات در حال اجرا مشخص خواهد کرد که آیا اثرات مفید مشاهده شده درمطالعه EMPA-REG OUTCOME محدود به Empagliflozin هستند یا اثرات این گروه دارویی را نشان می‌دهند. مطالعه اثر توام این داروها با مهار کننده‌های ACE و گیرنده آنژیوتنسین نیز با ارزش خواهد بود.

References:

1. DeFronzo RA, Norton L, Abdul-Ghani M. Renal, metabolic and cardiovascular considerations of SGLT2 inhibition. Nat Rev Nephrol. 2017; 13(1):11-26.
2. 2-The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N. Engl. J. Med. 1993; 329: 977–986.
3. Hayward, R. A. et al. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N. Engl. J. Med. 2015; 372:2197–2206.
4. Patel, A. et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N. Engl. J. Med. 2008; 358:2560–2572.
5. Duckworth, W. et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N. Engl. J. Med. 2009; 360:129-139.
6. Look Ahead Research Group. Eight-year weight losses with an intensive lifestyle intervention: the look AHEAD study. Obesity (Silver Spring). 2014; 22:5-13.
7. Zinman, B. et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N. Engl. J. Med. 2015; 373:2117-2128.

8. Marso, S. P. et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N. Engl. J. Med. 2016; 375:311-322.

9. Wanner, C. et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. N. Engl. J. Med. 2016; 374:323-334.

10. Wanner, C. et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. N. Engl. J. Med. 2016; 374:323-334.

11. Clar C, Gill JA, Court R, Waugh N Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. BMJ Open. 2012;2(5).

12. https://www-uptodate-com.proxybibl.vgregion.se/contents/sodium-glucose-co-transporter-2-inhibitors-for-the-treatment-of-type-2-diabetes-mellitus?search=sglt2%20inhibitors&source=search_result&selectedTitle=1~51&usage_type=default&display_rank=1#H3818284521

13. Katsuno, K. et al. Sergliflozin, a novel selective inhibitor of low-affinity sodium glucose cotransporter (SGLT2), validates the critical role of SGLT2 in renal glucose reabsorption and modulates plasma glucose level. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2007; 320:323–330.

14. DeFronzo, R. A. et al. Characterization of renal glucose reabsorption in response to dapagliflozin in healthy subjects and subjects with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2013; 36:3169-3176.

15. Abdul-Ghani, M. A., DeFronzo, R. A. & Norton, L. Novel hypothesis to explain why SGLT2 inhibitors inhibit only 30–50% of filtered glucose load in humans. Diabetes. 2013; 62:3324–3328.

16. Powell, D. R. et al. LX4211 increases serum glucagon like peptide 1 and peptide YY levels by reducing sodium/glucose cotransporter 1 (SGLT1)- mediated absorption of intestinal glucose. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2013; 345:250–259.

17. Zambrowicz, B. et al. Effects of LX4211, a dual SGLT1/SGLT2 inhibitor, plus sitagliptin on postprandial active GLP.1 and glycemic control in type 2 diabetes. Clin. Ther. 2013; 35:273-285.e7.

18. Cariou, B. & Charbonnel, B. Sotagliflozin as a potential treatment for type 2 diabetes mellitus. Expert Opin. Investig. Drugs. 2015; 24:1647.1656.

19. Vasilakou, D. et al. Sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Ann. Intern. Med. 2013; 159:262-274.

20. Bolinder, J. et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012; 97:1020-1031.

21. Bode, B. et al. Long-term efficacy and safety of canagliflozin over 104 weeks in patients aged 55–80 years with type 2 diabetes. Diabetes Obes. Metab. 2015; 17:294–303.

22. Stenlof, K. et al. Long-term efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with diet and exercise: findings from the 52-week CANTATA-M study. Curr. Med. Res. Opin. 2014; 30:163–175.

23. Bonner, C. et al. Inhibition of the glucose transporter SGLT2 with dapagliflozin in pancreatic alpha cells triggers glucagon secretion. Nat. Med. 2015; 21:512–517.

24. Wright, E. M., Loo, D. D. & Hirayama, B. A. Biology of human sodium glucose transporters. Physiol. Rev. 2011; 91:733–794. Review of the basic physiology of SGLT transporters.

25. Lambers Heerspink, H. J., de Zeeuw, D., Wie, L., Leslie, B. & List, J. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. Diabetes Obes. Metab. 2013; 15:853–862.

26. Oliva, R. V. & Bakris, G. L. Blood pressure effects of sodium–glucose co-transport 2 (SGLT2) inhibitors. J. Am. Soc. Hypertens. 2014; 8:330–339.

27. Hostetter, T. H., Rennke, H. G. & Brenner, B. M. The case for intrarenal hypertension in the initiation and progression of diabetic and other glomerulopathies. Am. J. Med. 1982; 72:375–380.

28. Ruggenenti, P. et al. Glomerular hyperfiltration and renal disease progression in type 2 diabetes. Diabetes Care. 2012; 35:2061–2068.

29. Arakawa, K. et al. Improved diabetic syndrome in C57BL/KsJ db/db mice by oral administration of the Na+-glucose cotransporter inhibitor T-1095. Br. J. Pharmacol. 2001; 132:578-586.

30. Cherney, D. Z. et al. Renal hemodynamic effect of sodium–glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. Circulation. 2014; 129:587-597.

31. Cherney, D. Z. et al. Empagliflozin reduces microalbuminura and macroalbuminuria in patients with type 2 diabetes. Poster SA PO 1109 presented at American Society of Nephrology Kidney Week. November 7, 2015: San Diego, CA.

32. Yale, J. F. et al. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease. Diabetes Obes. Metab. 2013; 15:463–473.

33. Zinman, B. et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N. Engl. J. Med. 2015; 373:2117–2128.

34. Wanner, C. et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. N. Engl. J. Med. 2016; 374:323–334.

35. US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02065791 (2016).

36. US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01989754 (2016).

عوارض دیابت

عوارض نوروپاتی دیابتی

دکتر ناهید بلادی مقدم: عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

تا ۵۰ درصد نوروپاتی‌های ناشی از دیابت می‌توانند بدون علامت باشند و بدیهی است که عدم توجه به مقوله دیابت و نوروپاتی می‌تواند منجر به تغییراتی گردد که مهمترین آن بروز صدمات در پاها می‌باشد.

در گفتار نوروپاتی دیابتی ابتدا با سمیولوژی یک سندروم نوروپاتی شروع خواهیم کرد و انواع واژه‌هایی که در طبقه بندی و توصیف خصوصیات یک سندروم نوروپاتی از جمله نوروپاتی دیابتی، به کار میرود، شرح داده می‌شود.

سندرم نوروپاتی از نظر سمیولوژیک

به مجموعه‌ای از علایم حسی، اتونوم و حرکتی ناشی از صدمه به اعصاب محیطی با یا بدون درگیری اعصاب کرانیال اطلاق می‌شود.

- **علایم حسی:** عمدتا در نواحی دیستال اندامها و به صورت پارستزی Paresthesia، کرختی Numbness، و یا احساسی ناخوشایند Dysesthesia و نیز احساس سوزش می‌تواند باشد و چون محدوده آن معمولا از ناحیه مچ پا تا زیر زانو و مچ دست تا زیر آرنج می‌باشد، به اختلال حس دستکش و جوراب نامیده می‌شود (Stocking & gloves pattern). اختلال حس عمقی و ارتعاش نیز از علایم دیگر است. در نوروپاتی دیابتی اختلال حس در بخشهایی از تنه نیز محتمل می‌باشد (ناشی از درگیری ریشه‌های اسپاینال توراسیک).

- **علایم حرکتی:** بصورت کاهش رفلکسهای وتری عمقی که معمولا اولین رفلکسی که کاهش می‌یابد رفلکس آشیل است و نیز ضعف در عضلات دیستال و آتروفی در این نواحی از علایم احتمالی دیگرند. بدیهی است که چون درگیری در راه‌های حرکتی سیستم اعصاب مرکزی نیست، نشانه های مربوط به ضایعات نرون محرکه فوقانی وجود ندارد.
- **علایم اتونوم: مانند** اختلال حس تعریق

بنا براین در بیماران دیابتی بسیار مهم است که در هنگام معاینه با خارج کردن کفش و معاینه پاها، به موارد فوق دقت شود.

وسایل مورد نیاز برای معاینه: معمولا شامل یک چکش رفلکس و نیز سوزنهای مونو فیلامنت برای بررسی حس پاها، می‌باشد.

طبقه بندی نوروپاتی‌ها

بر اساس معیارهای مختلفی می‌توانند طبقه بندی شوند:

۱- بر اساس طول مدت علایم

- حاد، مانند گیلن باره
- تحت حاد مانند نوروپاتی‌های ناشی از مسمومیت‌ها، داروها
- مزمن مانند نوروپاتی‌های ناشی از بیماریهای روماتولوژیک، پارانئوپلاستیک

در دیابت از نظر طول مدت استقرار علایم، هر سه حالت می‌تواند رخ دهد.

۲- بر اساس پاتولوژی بیماری

- نوروپاتی‌هایی که عمدتا میلین خراب می‌شود، مانند گیلن باره
- نوروپاتی‌هایی که آکسون صدمه می‌بیند مانند اکثر نوروپاتی‌های ناشی از بیماری‌های سیستمیک

و یا ترکیبی از درگیری هم میلین و هم آکسون.

در دیابت عمدتا یک آکسونال نوروپاتی وجود دارد.

۳- بر اساس نوع فیبرهای درگیر که به سنسوری، موتور و سنسوری موتور نوروپاتی تقسیم می‌شوند و در دیابت هر سه حالت دیده می‌شود.

۴- بر اساس توزیع علایم در اعصاب

درگیری اعصاب کرانیال به نام کرانیال نوروپاتی و درگیری اعصاب محیطی را پریفرال نوروپاتی می نامند که در نوروپاتی محیطی، اگر یک عصب گرفتار باشد به نام مونو نوروپاتی گفته می‌شود و اگر به طور قرینه در چهار اندام درگیری داشته باشیم، به نام پولی نوروپاتی و اگر دو یا بیشتر از اعصاب محیطی درگیر باشند واژه مونونوروپاتی مولتیپلکس، به کار میرود. در دیابت همه این موارد می‌تواند دیده شود.

طبقه بندی نوروپاتی دیابتی

به موارد منتشر و موضعی (فوکال) تقسیم می‌شوند.

- **موارد منتشر** هم خود انواع زیررا در بر می‌گیرند: دیستال سنسوری نوروپاتی (با درگیری فیبرهای کوچک و یا بزرگ)، اتونومیک نوروپاتی (کاردیو واسکولار – گاسترو اینتستینال – اوروژنیتال – سودوموتور)، درگیری مردمک و وقوع هیپوگلیسمی در شرایط عدم آگاهی بیمار.
- **موارد فوکال** هم شامل مونو نوروپاتی‌ها (مثل فمورال نوروپاتی)، رادیکولوپاتی‌ها، مونوریت مولتیپلکس و دیابتیک آمیوتروفی می‌باشد.

روش اثبات تشخیص سندروم نوروپاتی دیابتی

- **بالینی (Symptoms & Signs)**
  EMG – NCS: (Distal latency-CMAP Amplitude-NCS)
- **CSF Study**
  Nerve Biopsy may be needed
- **تست‌های خونی جهت کنار گذاشتن تشخیصهای افتراقی دیگر**
  Nerve Biopsy may be needed

آیا ارجاع بیمار با دیابت و نوروپاتی به نورولوژیست لازم است ؟

در شرایط زیر لازم است:

۱. تظاهرات آتی پیک (شامل غیر قرینه بودن، تقدم علایم موتور بر سنسوری و بروز حاد)
۲. اگر احتمال وجود علل دیگری به غیر از نوروپاتی ناشی از دیابت وجود داشته باشد.

نوروپاتی دیابتی می‌تواند همراهی با نوروپاتی ناشی از بیماریهای دیگرداشته باشد از جمله با نوروپاتی ناشی از کمبود ویتامین B12، CIDP (Chronic Demyelinating Polyneuropathy)، الکلیک نوروپاتی، نوروپاتی ناشی از بیماری‌های دیگر اندوکرین مانندهایپوتیروییدی.

عواملی که باعث افزایش احتمال بروز نوروپاتی ناشی از دیابت می گردند عبارتند از: ازمان بیشتر بیماری، جنس مذکر، قد بلندتر، مصرف الکل و دخانیات

خصوصیات نوروپاتی‌های دیابتی

- **دیستال سیمتریک پولی نوروپاتی**

علایم عمدتا حسی و اتونوم است و علایم حرکتی خفیف می‌باشند. معمولا از پاها (تا زیر زانو) شروع می‌شود و بعدا دستها را نیز گرفتار می کند. احتمال زخمهای پا، زمین خوردن و نوروآرتروپاتی شارکو نیز وجود دارد.

- **نوروپاتی ناشی از درمان**

خود را در شرایطی نشان می‌دهد که به یک کنترلی از قند خون رسیده ایم و با علایم دردهای سوزشی و پارستزی بروز می کند. معمولا چندین هفته طول می کشد و با بهبودی خودبه خود همراه است.

- **آمیوتروفی دیابتی**

با اسامی دیگری همچون آسیمتریک پروکسیمال نوروپاتی و نیز رادیکولو پلکسونوروپاتی نیز از آن نام میبرند. معمولا در افراد بالای ۵۰ سال است و با یک ضعف و آتروفی غیر قرینه

در عضلات ناحیه لگن و ران خود را نشان می‌دهد که معمولا با استقرار تدریجی علایم همراه است ولی شروع حاد علایم نیز محتمل است. ممکن است بعد از مدتی اندامهای مقابل نیز درگیر شوند وبا کاهش رفلکسهای وتری آشیل و زانو به عنوان یک قانون، همراه است. علایم حسی خفیف است و بهبودی در عرض دو سال می‌تواند رخ دهد.

- **کرانیال نوروپاتی‌ها**

درگیری اعصاب کرانیال (اعصاب موتور چشمی یعنی زوج ۳ - ٦ – ۴) و نیز ۷ می‌تواند رخ دهد.

- **اتونومیک نوروپاتی‌ها**

اتونومیک نوروپاتی کاردیو واسکولار، گاسترو اینتستینال، اوروژنیتال و سودوموتور؛ درگیری مردمک و اختلال هوشیاری‌هایپو گلیسمیک که مورد بحث قرار خواهند گرفت.

نگاهی به پاتوژنزیس نوروپاتی دیابتی

فاکتورهای متابولیک و ایسکمیک و تقابل آنها، فرضیه‌ای مطرح در پاتوژنزیس نوروپاتی دیابتی است. بنظر می‌رسد هایپر گلیسمی پایدار منجر به تشدید فعالیت polyol pathway در بافت‌های عصبی می‌شود. در این مسیر آنزیم آلدوز ردوکتاز در جهت تجمع سوربیتول و فروکتوز در عصب و تشدید گلیکوزیلیشن غیر آنزیمی پروتئین‌های ساختمان عصب، فعالیت می‌کند.

اهداف درمان و نگاهی به گایدلاین‌های مدیریت نوروپاتی دیابتی

هدف درمان کاهش درد، و پیشگیری از بروز زخم می‌باشد. با توجه به اینکه بیماران دیابتی اکثرا مصرف کننده داروهای متعددی هستند، لازم است داروهای مرتبط با نوروپاتی را در شرایطی که واقعا نیاز باشد و نیز با درنظرگرفتن فاکتورهای مختلف، جهت کاهش عوارض و افزایش میزان تاثیر دارو انتخاب کنیم. کنترل دقیق قند خون و نگهداشتن آن در حد قند خون نزدیک نرمال، توانسته درکاهش دراماتیک انسیدانس دیستال سیمتریک پولی نوروپاتی بیماران دیابتی تیپ یک، موثر باشد. در مورد بیماران تیپ ۲ کنترل دقیق قند خون به تنهایی، در پیشگیری از دیستال سیمتریک پولی نوروپاتی کمی موثر بوده است.

شیوه زندگی و مناسب کردن آن دربیماران تیپ ۲ دیابت و در افراد با سندروم متابولیک و پردیابتیک (قبل از بروز) و تیپ ۲ دیابت، توصیه می‌شود.

- درمان کاهش درد:

- پرگابالین و دولوکستین Selective Serotonin/Norepinephrine Reuptake Inhibitor (ssnri) برای کاهش دردهای نوروپاتیک مجوز دارند.
- از گروه داروهای آنتی اپی لپتیک، علاوه بر پرگابالین و گاباپنتین، به کاربامازپین نیز باید توجه کرد.
- داروهای ضدافسردگی ۳ حلقه‌ای نیز اگرچه مجوز را ندارند ولی می‌توانند موثر باشند، اگرچه با توجه به عوارض باید در مورد کاربرد آن بایستی با احتیاط رفتار کرد.
- استفاده از اوپیوییدها مانند oxycodone، ترامادول، دکسترومتورفان نیز در مواردی ممکن است به کار روند.
- استفاده از ترکیبات موضعی مانند Transdermal Lidocaine و یا Capsaicin، بخصوص در مواردی که داروهای موجود با توجه به عوارض، قابلیت کاربرد ندارند و یا دردها موضعی هستند، نیز توصیه شده است.
- ترکیباتی که سطح هموسیستئین را کاهش می‌دهند مانند) اسید فولیک و ویتامین B12 (نیز ممکن است تاثیراتی داشته باشند.

- درمان‌هایپوتانسیون ارتوستاتیک:

- Drinking Two Cups of Strong Coffee or Tea
- Eating More Frequent Small Meals
- Salt Ingestion
- Elastic Body Stockings
- Fludrocortisone (to 0.6 mg/d 0.1)

- درمان اختلالات سکسوآل ناشی از نوروپاتی اتونوم:

- Sildenafil (Viagra) and Related Phosphodiesterase Type 5 (PDE5) Inhibitors

- درمان اختلالات تعریق:

- Glycopyrrolate

- درمان گاستروپارزیس دیابتی:

- Erythromycin
- Cisapride
- Metoclopramide
- Tegaserod

- درمان‌های جراحی برای نوروپاتی دیابتی:

- Charcot Foot
- Pancreatic Surgery
- Jejunostomy
- Penile Prosthesis

- درمان‌های تجربی:

- Aldose Reductase Inhibitors
- Alpha-lipoic Acid
- Actovegin
- Spinal Cord Stimulators and Other Therapies
- مکمل‌های غذایی: ویتامین‌های B (مطالعات اندک و کوچک)
- دوز بالای کورتیکواستروئید وریدی و ایمیونوگلوبولین وریدی

References:

1. Diabetes Care. 2018; 41(Supplement 1):S13-S27.
2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes. 2018.
3. Adams and Victor's Principles of Neurology 10th Edition.
4. Bradley's Neurology in Clinical Practice, 7 edition (December 7, 2015).
5. Merritt's Neurology Thirteenth Edition.

عوارض رتینوپاتی دیابتی

دکتر سیامک مرادیان: عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دیابت یک بیماری مزمن است که با هیپرگلیسمی دایمی منجر به عوارض میکرو و ماکرو واسکولار مشخص می‌شود. تماس پروتئین‌های سلولی با قند بالا در طی زمان منجر به تغییرات بیوشیمیایی وهمودینامیک وپاراکرین می‌شود که باعث آسیب اندوتلیوم عروق می‌گردد.

تغییرات اختصاصی عروق شبکیه شامل از بین رفتن پریسیت‌ها و ضخیم شدن غشای پایه است.

تئوری‌های مطرح شده در مورد پاتوژنز رتینوپاتی دیابتی

- افزایش چسبندگی پلاکت‌ها
- افزایش تجمع اریتروسیت‌ها
- چربی بالای سرم
- نقص فیبرینولیز
- سطح غیرنرمال هورمون رشد
- افزایش بیان VEGF
- افزایش ویسکوزیته سرم و خون

عوارض چشمی دیابت

- کراتوپاتی دیابتی
- گلوکوم
- کاتاراکت
- اپتیک نوروپاتی
- نوروپاتی اعصاب کرانیال ۳، ۴ و ٦
- رتینوپاتی دیابتی

ریسک فاکتورهای رتینوپاتی دیابتی

- مدت زمان ابتلا به دیابت
- نحوه کنترل قند خون
- بلوغ
- نوع دیابت
- نفروپاتی
- فشارخون بالا
- بارداری
- فاکتورهای ژنتیکی

سیر کلینیکی رتینوپاتی دیابتی

- رتینوپاتی دیابتی به مراحل اولیه غیرپرولیفراتیو و مراحل پیشرفته تر پرولیفراتیو تقسیم می گردد.
  - یافته‌های مرحله غیرپرولیفراتیو شامل میکروآنوریسم، خونریزی Dot & Blot، ادم شبکیه، اگزودای Hard، دیلاتاسیون و تسبیحی شدن وریدهای شبکیه، IRMA، انفارکت لایه عصبی شبکیه RNFL، اختلالات آرتریول‌های شبکیه و نواحی فقدان جریان خون در مویرگ‌ها.
  - رتینوپاتی پرولیفراتیو با تکثیر عروق جدید بر روی سر عصب بینایی (NVD) یا در نواحی دیگر (NVE) مشخص می گردد.

- تکثیر عروق جدید معمولا از وریدهای شبکیه منشا می‌گیرد. NVD در نتیجه ایسکمی حداقل یک چهارم شبکیه ایجاد می‌شود.

ادم ماکولای دیابتی (DME)

- شایع ترین علت کاهش دید در بیماران دیابتی می‌باشد.
- هر زمانی در طول سیر بیماری می‌تواند ایجاد شود. هرچند بروز آن با پیشرفت رتینوپاتی بیشتر می‌شود.در ۳ ٪ رتینوپاتی‌های دیابتی غیرپرولیفراتیو خفیف، ۳۸٪ موارد غیرپرولیفراتیو متوسط تا شدید و ۷۱٪ بیماران با رتینوپاتی پرولیفراتیو دیده می‌شود.
- ادم ماکولای دیابتی علل مولتی فاکتوریال دارد و بروز آن با نوع دیابت، ازمان بیماری، سن بیمار، استفاده از انسولین، دیابت کنترل نشده در صورت فاکتورهای همراه شامل فشار خون بالا، چربی بالا، کم خونی و نفروپاتی افزایش می‌یابد.

درمان

پیشگیری:

- مطالعات DCCT و UKPDS ثابت کردند که کنترل دقیق قند خون می‌تواند پیشرفت میکروآنژیوپاتی دیابتی را متوقف یا به تعویق بیاندازد.
- معاینه منظم بیماران با رتینوپاتی دیابتی هر ۳ الی ٦ ماه توصیه می‌گردد. در صورت وقوع ادم ماکولای دیابتی قابل توجه از نظر بالینی (CSME) یا رتینوپاتی پرولیفراتیو با ریسک بالا (HRPDR) روش‌های درمانی شامل کنترل قند خون، فتوکواگولاسیون با لیزر، تزریقات داخل زجاجیه داروهای آنتی VEGF، استروئید و نهایتا ویترکتومی باید انجام گیرد.
- داروهای مهار کننده فعالیت بیولوژیک VEGF، یک روش درمانی جدید برای ادم ماکولا و بیماری‌های عروقی شبکیه می‌باشد.

درمان‌های دارویی سیستمیک:

- مهار کننده‌های آلدوز ردوکتاز (سوربینیل، پونالرستات و تولرستات)
- مهار کننده‌های AGE (آمینوگوانیدین)
- مهار کننده‌های PKC-B (روبوکسیستورین)
- ترکیبات آنتی اکسیدان

تاثیر این داروهای سیستمیک برای کنترل رتینوپاتی دیابتی در آینده نیاز به بررسی‌های بیشتری خواهد داشت.

References:

1. Basic and clinical Science Course. American Academy of Ophthalmology, Section 12, Chapter 5 ,2016-2017.
2. ICO Guidlines for Diabetic Eye Care. 2014.
3. Preferred Practice Pattern, Diabetic Retinopathy, AAO. 2016.

Personalized Medicine در نفروپاتی دیابتی

دکتر ایرج حیدری: عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی ایران

دیابـت ملیتـوس گروهــی از بیماری‌ها می‌باشـد که مشـخصه آن افزایش قند خـون و عملکرد غیـر طبیعـی سـلول بتـای پانکـراس می‌باشـد. در سـالهای اخیر شـیوع دیابـت در تمـام دنیا در حـال افزایـش می‌باشـد. بـر اسـاس بـرآورد فدراسـیون جهانـی دیابـت در جهـان ۴۲۵ میلیـون دیابتـی وجـود دارد.[۱] از ایـن میـزان ۸۰٪ مـوارد در کشـورهای بـا در آمـد کـم و اکثـر مـوارد در کشـورهای آسـیا اقیانوسـیه رخ می‌دهد.[۲] در کشـور چین شـیوع دیابت در افراد بالغ به ۱۱٫۶٪ رسـیده و از هـر نـه نفـر یک نفـر دیابـت دارد.[۳،۴]

ریسـک مـرگ و میـر زود هنـگام بـه علـت عـوارض مزمـن دیابت بـه شـکل قابل توجهـی زیاد اسـت.[۵] که این عوارض شـامل بیماری قلبی آترواسـکلروتیک، نارسـایی کلیوی، اختلال بینایی، زخـم پـا و آمپوتاسـیون می‌باشـد. تمامـی این عـوارض قابل پیش گیـری و درمان پذیر می‌باشـد.

در ۷۰ درصـد مـوارد افـراد بـالا ۶۵ سـاله بـه علت بیمـاری قلبی و حـدود ۱۶ درصـد به علت سـکته مغـزی فوت مـی نمایند.[۶]

پاتوفیزیولـوژی دیابـت بسـیار پیچیده و شـامل علل مختلـف، فنوتایپ متعدد و سـیر متفاوت خواهـد بـود.[۷،۸] از لحـاظ تئوریـک سـاب فنوتایپ‌هـای متفاوتـی از دیابـت بـا خصوصیـات مولکولـی متمایـز و پروسـه‌های پاتوفیزیولوژیـک و عوامـل خطـر و عـوارض و ناتوانـی وجـود دارد. ایـن خصوصیـات متفـاوت باعـث تغییـر در روش درمـان و کیفیـت مراقبـت از بیمـاران می‌شـود. هـم عوامـل ژنتیـک و هـم عوامـل محیطـی باعـث تغییـر در پروسـه‌های پاتوفیزیولوژیـک مثل باز سـاخت B سـل و ترشـح و عملکـرد انسـولین می‌شـود.[۵]

بـر اسـاس شـناخت فعلـی از دیابت اکثـر گایـد لاین‌های اخیر بر اسـاس خصوصیـات فردی در حـال تغییـر می‌باشـد[۹] و توجـه بـه تفاوتهـای فردی باعث ارزیابـی تشـخیصی و درمانی دقیق می‌گـردد در نهایـت منجـر بـه افزایـش اثر دارو و کاهـش عوارض ناخواسـته داروها می‌شـود.[۱۰]

References:

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 8th edn. Available from: http://wwwdiabetesatlasorg/ 2017 Accessed December 19th, 2017.
2. Nanditha A, Ma RC, Ramachandran A, et al. Diabetes in Asia and the Pacific: implications for the global epidemic. Diabetes Care 2016; 39:472–485.
3. Chan JC, Zhang Y, Ning G. Diabetes in China: a societal solution for a personal challenge. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014; 2:969–979.
4. Xu Y, Wang L, He J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults. JAMA. 2013; 310:948–959.
5. Ingelfinger JR, Rosen CJ. Cardiac and renovascular complications in type 2 diabetes–is there hope? N Engl J Med 2016; 375:380–382.
6. Worel JN, Hayman LL. Preventing cardiovascular disease in patients with diabetes: new evidence informs changes in standards of care. J Cardiovasc Nurs. 2016; 31:198–200.
7. Franks PW, Pearson E, Florez JC. Gene-environment and gene-treatment interactions in type 2 diabetes: progress, pitfalls, and prospects. Diabetes Care 2013; 36:1413–1421.
8. Pearson E. RD Lawrence lecture 2013. Stratified approaches to the management of diabetes. Diabet Med 2014; 31:393–398.
9. Pearson ER. Personalized medicine in diabetes: the role of ‘omics’ and biomarkers. Diabet Med 2016; 33:712–717.

بیماری عروقی در نفروپاتی دیابتی دیابت

دکتر سعید علیپور پارسا: عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

بیماری دیابت عوارض میکروواسکولر شامل رتینوپاتی، نفروپاتی و نوروپاتی و عوارض ماکروواسکولر شامل بیماری‌های ایسکمیک قلبی، عروق محیطی و عروق مغزی را بدنبال دارد که تقریبا در یک سوم تا نصف مبتلایان منجر به آسیب بافتی یا ارگان‌ها می‌شود. بروز عوارض بویژه میکروواسکولر و کرونری در HbA1C > ٦٫٥ بالاتر بوده و انجام تست‌های ساده غربالگری از قبیل نوار قلب، اکوکاردیوگرافی، فوندوسکوپی و آنالیز ادرار از نظر میکروآلبومینوری در ابتدای تشخیص دیابت نقش کلیدی را جهت تشخیص به موقع عوارض در مراحل اولیه که قابل برگشت هستند، ایفا می کنند.

مکانیسم عوارض میکروواسکولر شامل اثرات سوء ناشی از تجمع محصولات گلیکولیزه شده (AGE)، تولید بیش از حد فاکتورهای رشد اندوتلیال و تحریک غیرعادی پروتئین کیناز(C (PKC و سیستم رنین آنژیوتانسین می‌باشد. مکانیسم عوارض ماکروواسکولر نیز شامل اثرات سوء تجمع AGE، اختلال در پاسخ وازودیلاتوری ناشی از مهار نیتریک اوکساید (NO)، اختلال عملکرد سلول‌های عضلات صاف جدار عروق، تولید بیش از حد فاکتورهای رشد اندوتلیال، التهاب مزمن، اختلال تنظیم همودینامیک، نقص توانایی فیبرینولیتیک و تشدید تجمع پلاکتی می‌باشد. خود درگیری میکروواسکولر به واسطه هیپوکسی و تغییرات رگهای ریز تغذیه کننده جدار عروق بزرگ موجب آتروسکلروز زودرس و لذا حوادث عروق مغزی و قلبی می گردد.[۱]

ارتباط قوی بین نفروپاتی و رتینوپاتی دیابتی از یک طرف و رابطه مستقیم بین میکروآلبومینوری و عوارض ماکروواسکولر از طرف دیگر به اثبات رسیده است.[۲]

همچنین Hägg و همکاران افزایش بروز همه انواع حوادث ایسکمیک و هموراژیک مغزی را در بیماران دیابت تیپ ۱ مبتلا به رتینوپاتی شدید و نفروپاتی پیشرفته دیابتی در سالیان بعد مشاهده کردند.[۳و۴]

تقریبا نصفی از بیماران دیابتی نوعی از نوروپاتی پریفرال را داشته و شیوع نوروپاتی اتونوم نیز در آنها بالا می‌باشد.[۵]

نوروپاتی اتونومیک دیابتی اغلب تشخیص داده نمی‌شود و می‌تواند به شکل تاکیکاردی در استراحت، عدم تحمل ورزش، نوسان ضربان در استراحت، بازگشت تأخیری ضربان پس از فعالیت، افت فشار خون وضعیتی، انفارکتوس قلبی بی سر و صدا و افزایش خطر مرگ باشد.

نفروپاتی دیابتی عارضه وخیم و پیشرونده هر دو نوع دیابت تیپ یک و دو بوده و اولین تظاهر آن معمولا میکروآلبومینوری است که می‌تواند به سمت پروتئینوری شدید و نهایتا نارسایی کلیه پیشرفت کند.[٦]

سایر ویژگی‌های نفروپاتی دیابتی عبارتند از ضخیم شدن غشاء پایهای گلومرول (GBM)، هیپرفیلتراسیون گلومرولی که خود منجر به وسیع شدن ماتریکس خارج سلولی مزانژیوم گلومرول و لذا تشدید آلبومینوری و پیشرفت به سمت اسکلروز گلومرول‌ها و توبول‌های و نارسایی کلیه می‌شود.[۷]

علاوه بر آلبومینوری، مسیر دیگر اختلال عملکرد کلیه در دیابت که اصطلاحا nonalbuminuric نام دارد، مکانیسم ماکروواسکولر یا حملات مکرر و اصلاح نشده آسیب ایسکمیک حاد کلیه می‌باشد.

هرچند هر دو کاهش GFR و آلبومینوری ریسک فاکتور حوادث قلبی-عروقی هستند، آلبومینوری بهتر از کاهش GFR می‌تواند وقوع مرگ و نیز پیشرفت به سمت ESRD را پیشگویی نماید.

اولین نشانه نفروپاتی بروز فشارخون بالاست که اغلب با بروز میکروآلبومینوری همزمان است. با پیشرفت نفروپاتی بیمار ممکن است دچار ادم، آریتمی‌های ناشی از هیپرگلیسمی یا سایر علائم مرتبط با نارسایی کلیه گردد.

در گذشته تصور نمیشد نفروپاتی دیابتی یک بیماری التهابی باشد، در حالیکه شواهد زیادی حاکی از نقش انواع مختلف لکوسیت‌های فعال شده در تمام مراحل از فاز حاد گرفته تا فاز مزمن نفروپاتی هستند. این سلولهای التهابی موجب تولید انواع رادیکال‌های آزاد اکسیژن، سیتوکین‌های پیش التهابی، متالوپروتئینازها و فاکتورهای رشد هستند که خود موجب تشدید التهاب در کلیه دیابتی می‌شوند.

تظاهرات قلبی دیابت می‌تواند بصورت آنژین صدری پایدار یا ناپایدار، MI و یا آریتمی‌باشد ولی بیماران زیادی هم بدون علامت هستند. تظاهرات مغزی هم ممکن است خود را بصورت همی پارزی، سرگیجه، اختلال تکلم، تغییر چهره، اختلال در راه رفتن و یا اختلال بینایی نشان دهد. عوارض پریفرال نیز که با شدت و مدت دیابت مرتبط است، اغلب بیعلامت بوده و موارد علامتدار معمولا به‌صورت لنگیدن متناوب است که می‌تواند به سمت درد اندام در استراحت و یا حتی زخم‌های ایسکمیک پیشرفت کرده و منجر به آمپوتاسیون اندام گردد.[۸]

در پاتوژنز عوارض ماکروواسکولر، اغلب استرس اکسیداتیو و فاکتورهای التهابی موجب اختلال عملکرد اندوتلیوم و لذا کاهش نیتریک اوکساید می‌شوند و با افزایش اندوتلین و آنژیوتانسین II، افزایش فاکتور بافتی و کاهش پروستاسیکلین و افزایش مهار کننده فعالساز پلاسمینوژن، وازوکونستریکشن و فشار خون، ترومبوز و کاهش فیبرینولیز اتفاق می‌افتد که نهایتا منجر به آتروسکلروزمی‌شود.

علیرغم تأثیر قابل توجه کنترل دقیق قند خون در پیشگیری از عوارض میکروواسکولر دیابت نقش آن در پیشگیری از عوارض قلبی-عروقی کم رنگتر می‌باشد.

References:

1. Orasanu G, Plutzky J. The pathologic continuum of diabetic vascular disease. J Am Coll Cardiol. 2009; 53:5 Suppl:S35-42.
2. Fowler MJ. Microvascular and macrovascular complications of diabetes. Clin Diabetes. 2008; 26:77-82.
3. Guerrero-Romero F, Rodriguez-Moran M. Proteinuria is an independent risk factor for ischemic stroke in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Stroke. 1999; 30:1787–1791.
4. Hägg S, Thorn LM, Putaala J, Liebkind R, Harjutsalo V, Forsblom CM, et al. Incidence of stroke according to presence of diabetic nephropathy and severe diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes. Diabetes Care. 2013; 36:4140–6.
5. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. Neurology. 1993; 43:817–824.
6. Drummond K, Mauer M. The early natural history of nephropathy in type 1 diabetes, II: early renal structural changes in type 1 diabetes. Diabetes. 2002; 51:1580–1587.
7. Friedman EA. Diabetic Renal Disease. In Rifkin H, Porte D, Eds. Diabetes Mellitus/ Theory and Practice. 1990; 684–709.
8. Al-Delaimy WK, Merchant AT, Rimm EB, et al. Effect of type 2 diabetes and its duration on the risk of peripheral arterial disease among men. Am J Med. 2004; 116:236–240.

درمان‌هـــای دیابـــت و برخـــورد بـــا عـــوارض در بیمـــاران کلیوی

درمانهای جدید (Novel) در دیابت

دکتر ابراهیم خمسه: عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی ایران

دیابـت یـک بیمـاری پیشـرونده اسـت، مراقبـت و درمان ایـن بیماران بـر اسـاس ویژگی‌های هر فـرد متفـاوت بـوده و در طـول زمـان تغییر می‌کنـد. درمان به هنـگام و موثر و کنتـرل دقیق قند خون در محـدوده اهـداف درمانـی منجـر بـه کاهش بروز عـوارض درازمـدت بیماری دیابت می‌شـود.

رویکردهـای درمانـی فعلـی شـامل اسـتفاده از داروهـای خوراکی کاهنده قند خون و سـپس اضافـه کـردن انسـولین پایـه می‌باشـد. در صورتـی که قنـد خون بیمار بـا داروهـای خوراکی قند خـون کنتـرل نشـود و بیمـار از نظر خطـر بـروز عـوارض قلبـی عروقـی جـزء گـروه پرخطـر باشـد، از داروهـای آنالـوگ گیرنـده GLP1 و یـا مهارکننده‌هـای گیرنـده SGLT2 اسـتفاده می‌شـود. بـا ایـن وجـود بیـن ۲۰ تـا ۶۰ درصـد بیمـاران بـه اهـداف درمانـی کنتـرل قنـد خـون نمـی رسـند. ایـن مشـکل می‌توانـد راهکارهـای متفاوتـی داشـته باشـد. از جملـه می‌تـوان بـه پایبنـدی بیمار بـه ادامـه رونـد درمـان؛ اسـتفاده از داروهای مناسـب و بـه موقع و اسـتفاده از داروهـای جدید با مکانیـزم اثـر متفاوت اشـاره کرد.

در سـال‌های اخیـر روش‌هـای جدیـد در مـورد اسـتفاده از داروهای تزریقی معرفی شـده اسـت. بـه عنـوان مثـال قـرار دادن زیرجلـدی مینی پمپ اگزناتاید می‌تواند سـطح ایـن دارو را در مدت سـه تـا شـش مـاه بـه صورت مـداوم در جریـان خون حفظ کنـد. موثر بودن ایـن روش بر کاهـش HbA1c در مطالعـه Freedom-1 مـورد ارزیابـی قـرار گرفـت. در پایـان مطالعـه HbA1c در گروهـی کـه از این پمـپ اسـتفاده کـرده بودنـد، به طور معنـادار و به میزان ۱/۲٪ نسـبت به گروه پلاسـبو پاییـن تر بود.

در مطالعـه دیگـری تأثیـر شـکل خوراکـی داروی سـماگلوتاید بـا شـکل تزریقـی ایـن دارو مـورد مقایسـه قـرار گرفـت و مشـخص گردیـد کـه در پایـان مطالعـه میـزان کاهـش HbA1c در گروهی که از شـکل خوراکـی ایـن دارو اسـتفاده کـرده بودند مشـابه فرم تزریقـی دارو بود. تأیید ایـن موضوع در مطالعـات آینـده می‌توانـد نویدبخـش اسـتفاده از داروهای آنالـوگ GLP1 به صورت خوراکی باشـد.

انسولین استنشاقی

مطالعات اولیه در مورد انسولین استنشاقی بر روی داروی Exubera انجام شد که یک نوع انسولین سریع الاثر استنشاقی بود. اما مشکلات موجود از جمله حجم بزرگ محفظه دستگاه و عدم توانایی انتخاب دوزهای متفاوت مصرف آن را کنار گذاشت.

انسولین استنشاقی جدیدی به نام Afreeza نیز وجود دارد که آن هم یک انسولین سریع الاثر است. اثربخشی و ایمنی آن تأیید شده و قابلیت تجویز دوزهای متفاوت را دارد ولی در مطالعات انجام شده ایجاد آنتی بادی بر علیه دارو از مشکلات است. از سوی دیگر در بیمار مبتلا به برونشیت مزمن و آسم باعث تشدید حملات تنفسی می‌شود.

انسولین هوشمند

ایده استفاده از روش‌هایی که بتواند انسولین را متناسب با قند خون همزمان در اختیار سلول‌ها قرار بدهد بسیار جذاب است. سه روش برای این موضوع مورد بررسی قرار گرفته است:

۱. **روش مکانیکی:** شامل استفاده از پمپ‌های انسولین و مانیتورینگ مداوم قند خون و استفاده از الگوریتم‌های پیش بینی کننده برای تزریق یا عدم تزریق انسولین متناسب با قند خون همزمان

۲. **استفاده از پلیمرهای رها کننده انسولین:** این پلیمرها به تناسب غلظت گلوکز در محیط پیرامون خود انسولین را در جریان خون رها می‌کنند.

۳. **انسولین هوشمند مولکولی:** در این روش خود مولکول انسولین نسبت به میزان گلوکز محیطی واکنش نشان می‌دهد.

مهار آنزیم تجزیه کننده انسولین

نقش این آنزیم در بیماری آلزایمر و دیابت مشخص شده است و مهارکننده‌های اختصاصی آن در بیماری آلزایمر کاربرد دارند. مشکل مهم آن است که این آنزیم پپتیدهای دیگری از جمله گلوکاگون را هم تجزیه می‌کند. مطالعات تجربی در این زمینه در حال انجام است.

داروهای نسل جدید مترشحه انسولین از لوزالمعده

یکی از مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیک مهم در بیماری دیابت اختلال ترشح انسولین است. داروهای نسل جدید در این گروه با هدف کاهش بروز هیپوگلیسمی طراحی شده اند. از جمله می‌توان به فعال کننده‌های آنزیم گلوکوکیناز و آگونیست‌های گیرنده‌های اسیدهای چرب آزاد اشاره کرد. آگونیست‌های اختصاصی گیرنده اسیدهای چرب آزاد ترشح انسولین را وابسته به غلظت گلوکز تنظیم می‌کنند.

داروهایی که از طریق بهبود عملکرد میتوکندری‌ها اثر می‌کنند نیز موجب بهبود ترشح انسولین می‌شوند. این داروها همچنین ورود گلوکز به سلول‌ها را تسهیل می‌کنند. از این داروها می‌توان به Imeglimin اشاره کرد که ایمنی/اثربخشی آن در مطالعات فاز دو به اثبات رسیده است.

نقش میکروبیوم‌های روده در دیابت

تغییر فلور میکروبی روده در بیماری دیابت شناخته شده است. در مطالعه‌ای که در ایران انجام شد، میزان Faecalibacterium Prausnitzii به مقدار قابل ملاحظه‌ای در بیماران دیابتی کمتر بوده است و همچنین Bacteroides Fragilis کاهش قابل ملاحظه‌ای داشته است. از سوی دیگر گروه Lactobacillus در بیماران دیابتی بیشتر از افراد نرمال بوده در حالی که Bifidobacterium کمتر بوده است.

در مطالعات بالینی کنترل شده تأثیر مواد تنظیم کننده میکروبیوم سیستم گوارشی (GIMM) مورد بررسی قرار گرفته است. این مواد حاوی anthocyanin، اینولین، گلوکان و پلی فنل‌ها بوده و هم بر حالت سیری و هم پارامترهای متابولیک تأثیرگذارند و تأثیر قابل ملاحظه‌ای بر کاهش قند خون دارند. در روش انتقال میکروبیوم این ارگانیسم‌ها از افراد لاغر به افراد مبتلا به سندرم متابولیک منتقل شده اند و حساسیت به انسولین را در افراد مبتلا به سندرم متابولیک افزایش داده اند. به نظر می‌رسد این روش پتانسیل تبدیل شدن به یک روش درمانی جدید را داشته باشد.

از برخی مخمرها مثل Saccharmyces Boulardii برای تغییر فلور روده در مطالعات استفاده شده است.

نتایج یک متاآنالیز در مورد اثر پروبیوتیک‌ها بر کنترل قند خون نشان می‌دهد که این مواد تأثیر متوسطی بر کاهش قند خون دارند ولی تأثیر گونه‌های اختصاصی نیازمند مطالعات بیشتری است. در هر حال شواهد نوید استفاده از پروبیوتیک‌ها به عنوان یک روش ایمن برای بهبود کنترل قند خون را می‌دهد.

مهارکننده‌های گیرنده گلوکاگون

باعث مهار تجزیه گلیکوژن به وسیله گلوکاگون می‌شوند. اگرچه گلوکونئوژنز پایه تغییری نخواهد کرد ولی سطح تری گلیسیرید پلاسما کاهش قابل ملاحظه‌ای را نشان می‌دهد. استفاده همزمان از مهارکننده گیرنده گلوکاگون و آگونیست GLP1 هم در مطالعه‌های فاز یک انجام شده است.

استفاده از ایمونوتراپی در دیابت نوع یک

آنتی بادی‌های مونوکلونال برضد CD3 باعث مهار فعالیت سلول‌های T می‌شوند. داروهایی مثل Otelixizumab و Teplizumab با این مکانیسم، حمله سیستم ایمنی به سلول‌های بتا پانکراس را مهار می‌کنند.

نتایج مطالعه‌های فاز یک و دو در مورد استفاده از ایمونوتراپی در دیابت نوع یک مثبت بوده است ولی این نتایج در مطالعه‌های فاز سه اثبات نشده. مشکل این است که دوزهای پایین این داروها که با عوارض جانبی همراه نبوده اند نمی‌توانند موجب حفظ و بقای سلول‌های بتا شوند.

آینده داروهای کاهنده قند خون در دیابت نوع دو

مطالعه بر روی خانواده‌های متنوع دارویی در درمان دیابت نوع دو در حال انجام است. به عنوان نمونه می‌توان به آگونیست‌های گیرنده آدیپونکتین، داروهای اختصاصی گیرنده‌های PPAR، مهارکننده‌های اثر گلوکوکورتیکوئیدها و آنالوگ‌های فاکتور رشد

فیبروبلاست ۲۱ اشاره نمود. مطالعه بالینی بر روی انسولین خوراکی نیز در حال انجام است که نتایج اولیه آن در سال ۲۰۱۹ منتشر خواهد شد.

References:

1. De Pablos-Velasco P, Parhofer KG, Bradley C, et al. Current level of glycaemic control and its associated factors in patients with type 2 diabetes across Europe: data from the PANORAMA study. Clin Endocrinol (Oxf). 2014; 80(1):47-56.
2. Ginsberg BH, Patch Pumps for Insulin. August 2018Journal of diabetes science and technology. DOI: 10.1177/1932296818786513.
3. Weisman A, Bai JW, Cardinez M, Kramer CK, Perkins BA. Effect of artificial pancreas systems on glycaemic control in patients with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of outpatient randomised controlled trials. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017; 5(7):501-512.
4. Bekiari E, Kitsios K, Thabit H, et al. Artificial pancreas treatment for outpatients with type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2018; 361:k1310.
5. Meier JJ, Nauck MA. Incretin-based therapies: where will we be 50 years from now?. Diabetologia. 2015; 58(8):1745-50.
6. Rosenstock J, Buse JB, Azeem R, Prabhakar P, Kjems L, Huang H, Baron MA. Efficacy and Safety of ITCA 650, a Novel Drug-Device GLP-1 Receptor Agonist, in Type 2 Diabetes Uncontrolled With Oral Antidiabetes Drugs: The FREEDOM-1 Trial. Diabetes Care. 2018; 41(2): 333-340.
7. Davies M, Pieber TR, Hartoft-Nielsen ML, Hansen OKH, Jabbour S, Rosenstock J. Effect of Oral Semaglutide Compared With Placebo and Subcutaneous Semaglutide on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017; 318(15):1460-1470.
8. Mohantycorresponding RR, Das S. Inhaled Insulin - Current Direction of Insulin Research. J Clin Diagn Res. 2017; 11(4):OE01–OE02.
9. Rege NK, Phillips NF, Weiss M. Development of glucose-responsive 'smart' insulin systems. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2017; 24(4):267-278.
10. Pivovarova O, Höhn A, Grune T, Pfeiffer AF, Rudovich N. Insulin-degrading enzyme: new therapeutic target for diabetes and Alzheimer's disease? Ann Med. 2016; 48(8):614-624.

11. Scheen AJ. Investigational insulin secretagogues for type 2 diabetes. Expert Opin Investig Drugs. 2016; 25(4):405-22.

12. Navab-Moghadam F, Sedighi M, Khamseh ME. The association of type II diabetes with gut microbiota composition. Microb Pathog. 2017; 110:630-636.

13. Sedighi M, Razavi S, Navab-Moghadam F, Khamseh ME, Alaei-Shahmiri F, Mehrtash A, Amirmozafari N. Comparison of gut microbiota in adult patients with type 2 diabetes and healthy individuals. Microbial Pathogenesis. 111 (2017) 362e369.

14. Candida J. Rebello, Jeffrey Burton, Mark Heiman, Frank L. Greenwaya. Gastrointestinal Microbiome Modulator Improves Glucose Tolerance in Overweight and Obese Subjects: A Randomized Controlled Pilot Trial. J Diabetes Complications. 2015; 29(8):1272–1276.

15. Delzenne NM, Cani PD, Everard A, Neyrinck AM, Bindels LB. Gut microorganisms as promising targets for the management of type 2 diabetes. Diabetologia. 2015; 58(10):2206-17.

16. Ruan Y, Sun J, He J, Chen F, Chen R, Chen H. Effect of Probiotics on Glycemic Control: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. PLoS One. 2015; 10(7):e0132121.

17. Guglielmi C, Williams SR, Del Toro R, Pozzilli P. Efficacy and safety of otelixizumab use in new-onset type 1 diabetes mellitus. Expert Opin Biol Ther. 2016; 16: 841–846.

18. Bailey CJ, Tahrani AA, Barnett AH. Future glucose-lowering drugs for type 2 diabetes. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016; 4(4):350-9.

انسولین تراپی در بیماران مبتلا به نفروپاتی دیابتی

دکتر فرزانه سروقدی: عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

مقدمه

دیابت بعنـوان یـک بیمـاری ناتـوان کننـده و کشـنده از ۲۰۰۰ سـال قبـل شـناخته شـده و بعـلاوه میـزان شـیوع آن در طـی دهه‌هـای اخیـر بـه طـور پیوسـته افزایـش یافته اسـت.

بطـور کلـی ایـن بیمـاری می‌توانـد عـوارض متعـدد ماننـد نارسـایی کلیـه، حمـلات قلبـی، سـکته مغـزی، نابینایـی، قطـع عضو و آسـیب عصبی ایجـاد نماید. بدلیـل افزایش شـیوع دیابت امـروزه ایـن بیمـاری بعنـوان شـایعترین علـت نارسـایی مزمـن کلیه شـناخته شـده اسـت.

برخـی از مطالعـات نشـان داده انـد کـه حـدود ۴۰٪ بیمـاران دیابتـی درگیـر درجاتـی از نارسـایی متوسـط یـا پیشـرفته کلیـه هسـتند.

متابولیسم انسولین در نارسایی کلیه

اکثـر داروهـای خوراکـی ضـد دیابت در نارسـایی کلیه منع مصرف دارند و لـذا بیش از ۵۰٪ بیمـاران مبتـلا بـه نارسـایی کلیه مرحله ۴ و ۵ تحت درمان با انسـولین قرار دارند.

۳۰-۸۰٪ انسـولین تزریقـی در بیمـاران دیابتـی (برخـلاف افـراد طبیعـی) توسـط کلیـه متابولیـزه می‌شـود و بنظـر می‌رسـد نیـاز به انسـولین در افـراد دیابتی کـه درگیری کلیـه دارند از یـک رونـد دو مرحلـه‌ای تبعیـت می‌کنـد:

در ابتـدا مقاومـت بـه انسـولین ایجـاد شـده و نیـاز بـه دریافت بیشـتر انسـولین بـرای کنترل قنـد خـون خواهند داشـت ولـی زمانیکـه GFR

بـه کمتـر از ۲۰cc/min برسـد کلیرانس انسـولین بشـدت کاهـش میابد که متعاقب آن نیمه عمـر انسـولین طولانـی تـر شـده و نیاز کلـی روزانه فـرد کمتر خواهد شـد.

از طرفی کاهش کلیرانس انسولین، کاهش گلوکونئوژنزیس کلیوی، کاهش ترشح اپی نفرین بعلت نوروپاتی اتونوم و کاهش دریافت کالری در بیماران دیابتی مبتلا به نارسایی مزمن کلیوی ریسک بروز هیپوگلیسمی را بشدت افزایش می‌دهد.

درمان با انسولین در بیماران دیابتی مبتلا به نارسایی مزمن کلیه

اگر چه تمامی انسولین‌های موجود در بازار برای کنترل بیماران دیابتی مبتلا به نارسایی مزمن کلیه قابل استفاده هستند ولی انتخاب نوع انسولین و دوزاژ و همچنین تعداد دفعات تزریق کاملا بستگی به شرایط بیمار خواهد داشت.

مشخصا انسولینهای آنالوگ کوتاه اثر نسبت به انسولینهای انسانی کوتاه اثر در کنترل موثرتر و ریسک کمتر هیپوگلیسمی موفق تر هستند، این مسئله در مورد انسولینهای بازال آنالوگ در مقایسه با انسولین‌های انسانی هم صدق می کند. باید توجه داشت که تجویز انسولینهای Premix در بیماران دیابتی مبتلا به نارسایی مزمن کلیه بعلت کمبود شواهد متقن توصیه نمی‌گردد. اگرچه نیازی به کاهش دوز روزانه انسولین در نارسایی خفیف کلیه (مرحله ۱ و ۲) نیست ولی در مورد نارسایی مرحله ۳ - ۴ و ۵ به ترتیب ۳۰٪، ۵۰٪ و ۶۰٪ کاهش دوز روزانه انسولین پیشنهاد می‌شود.

درمان با انسولین در بیماران دیابتی مبتلا به نارسایی مزمن کلیه تحت همودیالیز

در حین همودیالیز مشخصا سطح خونی انسولین کاهش میابد ولی ندرتا منجر به هیپرگلیسمی واضح می‌شود زیرا قند خون بیمار تحت همودیالیز هم به داخل مایع دیالیز انتشار میابد، اما این کاهش انسولین حین دیالیز ممکن است منجر به هیپرگلیسمی پس از اتمام دیالیز گردد و در این صورت بیمار نیاز به تزریق دوز اضافی انسولین پس از دیالیز خواهد داشت. بنابراین دوز انسولین و زمان تزریق آن در روز دیالیز با روزهای غیر دیالیز متفاوت می‌باشد. لذا در بیماران تحت همودیالیز بدلیل این تغییرات و ریسک بروز هیپوگلیسمی توصیه جدی به کنترل مکرر قند خون به کمک گلوکومتر می گردد.

نتیجه گیری

کنترل مناسب دیابت در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه نیاز به هماهنگی تیمی شامل نفرولوژیست، اندوکرینولوژیست، متخصص تغذیه و پرستار تعلیم دیده دارد.

انسولین موثرترین درمان در این گروه از بیمارانست و تنظیم دوز آن نیاز به دقت و بازنگری مکرر وضعیت بیمار و همچنین توجه به eGFR بیمار خواهد داشت. بعلاوه کنترل مکرر قند و هدف گذاری درمانی مبتنی بر شرایط بیمار و بیماری برای جلوگیری از بروز عارضه مهم و خطرناک هیپوگلیسمی بسیار حائز اهمیت خواهد بود.

References:

1. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA consensus conference. Diabetes Care. 2014; 37:2864–83.
2. Holmes G, Galitz L, Hu P, Lyness W. Pharmacokinetics of insulin aspart in obesity, renal impairment, or hepatic impairment. Br J Clin Pharmacol. 2005; 60:469–76.
3. Kulozik F, Hasslacher C. Insulin requirements in patients with diabetes and declining kidney function: differences between insulin analogues and human insulin? Ther Adv Endocrinol Metab. 2013; 4:113–21.
4. Iyer SN, Tanenberg RJ. Managing diabetes in hospitalized patients with chronic kidney disease. Cleve Clin J Med. 2016; 83:301–10.
5. Perkovic V, Agarwal R, Fioretto P, Hemmelgarn BR, Levin A, Thomas MC, et al. Conference Participants. Management of patients with diabetes and CKD: conclusions from a "KidneyDisease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. Kidney Int. 2016; 90:1175–83.
6. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guideline for diabetes and CKD: 2012 update. Am J Kidney Dis. 2012; 60:850–86.
7. Abe M, Okada K, Soma M. Antidiabetic agents in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease on dialysis: metabolism and clinical practice. Curr Drug Metabolism. 2011; 12:57–69.
8. Nakao T, Inaba M, Abe M, Kaizu K, Shima K, Babazono T, Tomo T, Hirakata H, and Akizawa T. Best Practice for DM hemodialysis patients 2012. Therapeutic Apheresis and Dialysis. 2015; 19 (Supplement 1):40–66.

مشاوره قبل از عمل در بیماران مبتلا به نفروپاتی دیابتی

دکتر خدیجه مخدومی، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

دیابت شایعترین اختلال متابولیک در سراسر دنیا است. عوارض مرتبط با دیابت در بیماران نیازمند به جراحی زیاد است. ۱۰٪ کسانی که تحت عمل جراحی قرار می‌گیرند دیابتی هستند. در بیمارانی که جراحی می‌شوند وجود دیابت و هیپرگلیسمی با ۵۰٪ افزایش مورتالیتی و موربیدیتی نسبت به افراد غیر دیابتی همراه است. دلایل متعددی در این مورتالیتی نقش دارند که شامل: نقص در تشخیص دیابت، عوارض ناشی از اختلالات میکروواسکولار، پلی فارماسی پیچیده داروهای ضد دیابت و انسولین، افزایش ریسک عفونت‌های حین و بعد از عمل، حملات هیپو و هیپرگلیسمی، فقدان پروتکل‌های مدیریت بیماران هیپرگلیسمیک و دیابتی، ناکافی بودن دانش پرسنل مراقبت کننده از بیماران دیابتی و هیپرگلیسمیک می‌باشد. تغییرات فیزیولوژیک در بیماران دیابتی متعدد و پیشرونده است و برای مدیریت بیهوشی، توجه به تغییرات ارگانیسم‌های مهمی چون سیستم موسکولواسکلتال، کلیه، نورولوژی و کاردیوواسکولار تاکید می‌شود.

سیستم موسکولواسکلتال

هیپرگلیسمی مزمن منجر به گلیکوزیلاسیون غیر آنزیماتیک پروتئین و کراس لینک غیر طبیعی کلاژن در مفاصل شده و باعث محدودیت حرکت و ایجاد Stiff Joint Syndrome (SJS) می‌شود. مفاصل تمپوروماندیبولار، اتلانتواکسی پیتال و سرویکال بیشتر و شایع تر از دیگر مفاصل درگیر می‌شوند. اسکلرمای دیابتی با ادم سفت و غیر قابل کمپرس نواحی پشت دست مشخص می‌شود که سبب کاهش حرکات مفصلی در گردن شده و انتوباسیون اوروتراکئال را با دشواری مواجه می‌کند.

کلیه

تعداد قابل توجهی از بیماران مبتلا به نفروپاتی دیابتی هستند. این عارضه مزمن با آلبومینوری و کاهش پیشرونده عملکرد کلیه در بیمارانی که کنترل خوبی در دیابت ندارند دیده می‌شود. عموما بیماران نفروپاتی دیابتی در ریسک بالاتری از مورتالیتی و موربیدیتی حین جراحی قرار دارند. غربالگری آلبومینوری در این بیماران، پیشگویی کننده نارسایی حاد کلیه بعد از عمل می‌باشد. در حضور هیپوولمی استفاده از ترکیبات ضد التهاب غیر استروئیدی NSAIDs ممکن است به اختلال در گردش خون کلیه و بدتر شدن عملکرد منجر شود. این مطلب بخصوص در مصرف همزمان مهارکننده‌های سیستم رنین آنژیوتانسین RAAS اهمیت پیدا می‌کند. بنابراین مصرف NSAIDs در بیماران دیابتی مبتلا به درجاتی از نفروپاتی دیابتی باید با احتیاط باشد. همچنین استفاده از NSAIDs با افزایش ریسک ادم همراه بوده و این ادم در مصرف همزمان داروهای ضد دیابت خوراکی شامل گلیتازون‌ها تشدید می‌شود. به طور مشابه ترکیبات COX-2 inh نیز بر عملکرد کلیوی بیماران در ریسک، بخصوص مبتلایان به نفروپاتی دیابتی موثر است. در بیماران نفروپاتی دیابتی ARF و یا تغییرات الکترولیتی شدید (بخصوص هیپرکالمی واسیدوز متابولیک) توسط داروهای این گروه مانند Celecoxib و Rofecoxib تحریک می‌شود.

سیستم نورولوژی

اثرات نورولوژیک دیابت با افزایش ریسک حوادث عروقی مغز CVA همراه است و هیپرگلیسمی پیشگویی کننده قوی این عارضه بوده و پیش آگهی بدی با شکل‌های مختلفی از ضایعات حاد مغزی Acute Brain Injury را بدنبال دارد. در یک مطالعه پروسپکتیو، همراهی بین سطح HbA1C و ریسک CVA در بیماران دیابتی و غیر دیابتی بررسی شده است. در حقیقت پاسخ وازودیلاتاتورها به هیپرکاپنی، که با روش داپلر ترانس کرانیال اندازه گیری می‌شود، در بیماران دیابتی نسبت به افراد غیر دیابتی کاهش می‌یابد. میزان کاهش نیز با سطح HbA1C ارتباط دارد. این یافته پاسخ به این سوال است که آیا ارتباطی بین کنترل طولانی مدت قند خون در تنظیم راکتیویتی عروق مغزی در بیماران دیابتی وجود

دارد یـا خیـر؟ فیبرهـای عصبی در بیماران دیابتی ممکن اسـت به ضایعات ایسـکمیک حسـاس تـر باشـند چـرا کـه بـه طـور معمـول نیز ایـن فیبرها تحـت اسـترس هیپوکسـی – ایسـکمی مزمن قـرار دارنـد. آنسـتزی لـوکال می‌توانـد نوروتوکسـیک باشـد. جهـت ممانعـت از صدمـه عصب در ایـن بیمـاران بایـد بـه دوز توتـال و غلظـت ماده بـی حس کننده‌ای کـه در آنسـتزی‌های موضعی اسـتفاده می‌شـود توجـه کرد.

نوروپاتی اتونوم

یـک عارضـه شـایع اسـت کـه اغلـب بـدون علامـت باقـی مـی مانـد. ایـن عارضـه می‌توانـد سیسـتم گوارشـی، ادراری و کاردیوواسـکولار را درگیر نماید. تظاهرات اصلی کلینیکی نوروپاتی اتونـوم دیابتـی شـامل تاکـی کاردی در زمـان اسـتراحت، عـدم تحمـل ورزش، هیپوتانسـیون ارتواسـتاتیک، یبوسـت، گاسـتروپارزی، اختـلال عملکـرد مثانـه، اختـلال در عملکـرد سیسـتم نوروماسـکولار و از بین رفتن پاسـخ سیسـتم اتونوم به هیپوگلیسـمی می‌باشـد. در آنستزی علاوه بـر تغییـرات اتونومیـک کاردیوواسـکولار، مهـم ایـن اسـت کـه بـه یـاد داشـته باشـیم کـه کاهـش موتیلیتـی ازوفـاژ و گاسـتروپارزی ممکـن اسـت منجر به اسـتفراغ و آسپیراسـیون محتویات معده شـود. هیپرگلیسـمی حـاد یـا مزمـن سـبب افزایش زمـان تخلیه معده شـده و حجـم محتویات آن افزایـش می‌یابـد.

سیستم کاردیوواسکولار

بیمـاران دیابتـی در ریسـک هیپوتانسـیون، بیمـاری عـروق کرونـر، ایسـکمی میـوکارد بـدون علامت، نارسـایی قلبی سیسـتولیک و دیاسـتولیک و نارسـایی احتقانی قلب می‌باشـند. از طریق مکانیسـم‌های متعـددی هیپرگلیسـمی وازودیلاتاسـیون را مختـل می‌کنـد و سـبب ایجـاد شـرایط پروانفلاماتـوری، پروترومبوتیـک، پرواتروژنیـک می‌شـود که اسـاس ایجـاد عوارض عروقی شـایع در دیابت اسـت. بیماران غیردیابتی بدون سـابقه انفارکتوس میوکارد نسـبت به بیماران دیابتی بدون سـابقه انفارکتـوس حـاد میـوکارد همـان مقدار ریسـک را برای حـوادث کرونری دارنـد. در حقیقت بیماران دیابتی در ریسـک CAD هسـتند و مصرف گسـترده درمان‌های آنتی اترواسـکلروتیک نیز

الزامـی اسـت. بـر اسـاس گاید لایـن انجمن قلـب آمریـکا AHA ارزیابـی کاردیوواسـکولار بیماران در زمـان جراحی‌هـای غیـر قلبـی بایـد انجـام شـود بخصـوص در بیمارانـی کـه انسـولین مصـرف می‌کننـد زیـرا دیابـت یـک ریسـک فاکتـور غیر وابسـته بـرای حـوادث عروقی قلب می‌باشـد.

ارزیابی‌های قبل از عمل جراحی و اهمیت HbA1C

در بیمـاران دیابتـی بایـد بـا شـرح حـال بالینـی نـوع دیابـت، کنتـرل قنـد، مـدت ابتـلا بـه دیابـت (کـه پیشـگویی کننـده عـوارض مزمـن دیابـت اسـت)، نـوع درمـان (شـامل داروهـای خوراکـی، انسـولین، داروهـای ضـد دیابـت غیرانسـولینی تزریقـی)، دوز و مـدت مصـرف داروهـا مشـخص شـود. وقـوع و فرکانـس حمـلات هیپوگلیسـمی بایـد سـوال شـود، زیـرا جهـت مدیریت داروهـا در زمـان بیهوشـی مهـم اسـت. بعـلاوه تعـداد دفعـات بسـتری شـدن جهـت کنتـرل قنـد خـون اهمیـت دارد. توانایـی بیمـار جهـت کنتـرل قنـد خـون خـودش و میـزان آگاهـی وی از اصـول درمـان دیابـت بایـد ارزیابـی شـود زیـرا در مدیریت پری اپراتیو موثر اسـت. سـایر ریسـک فاکتورهای اترواسـکلروز شـامل سـیگار، فشـارخون، دیس لیپیدمی، شـرح حال فامیلی، نحوه و روش زندگـی بایـد بررسـی شـود. عفونت‌های اخیر (پوسـت، زخم پا، سیسـتم ادراری و دندان) و داروهـای مصرفـی چـون بـر روی کنتـرل قنـد تاثیـر مـی گـذارد، حائـز اهمیت اسـت.

نکتـه مهـم در بیمـاران دیابتی آن اسـت که تعداد قابل توجهی از بیماران DM2 از تشـخیص دیابـت خـود مطلـع نیسـتند و در زمـان جراحـی بـرای اولیـن بـار متوجـه دیابـت خود می‌شـوند. در یـک مطالعـه نشـان داده شـده کـه دیابـت تشـخیص داده نشـده در زمـان یـک جراحـی غیـر قلبـی ۱۰٪ و مختـل بـودن قنـد خـون ناشـتا در ۱۱٪ مـوارد وجـود دارد. در مطالعـه دیگردیـده شـده کـه ۲۴٪ بیمارانـی کـه از مراقبت‌هـای اولیـه جراحـی الکتیـو خـارج می‌شـوند یـا مبتـلا به دیابـت هسـتند و یـا قنـد خـون ناشـتای بـالا دارنـد. جالب آن اسـت بیمـاران با دیابت تشـخیص داده نشـده بیشـتر به احیا Resuscitation و انتوباسـیون مجدد داشـته و مورتالیتی و موربیدیتی آنـان بالاتـر از بیمـاران غیـر دیابتی اسـت. ایـن یافته‌ها نشـان می‌دهد که دیابت تشـخیص داده نشـده، ریسـک فاکتـور بزرگتـری بـرای مورتالیتـی و موربیدیتـی حیـن جراحـی اسـت تـا دیابـت از قبـل تشـخیص داده شـده، کـه ایـن بـه علـت نداشـتن مراقبـت مناسب قبـل از عمـل و عـدم دریافـت درمـان مناسب قبل از عمل اسـت.

معاینات فیزیکی شامل اندازه گیری فشارخون، کنترل هیپوتانسیون ارتواستاتیک و علائم نوروپاتی اتونوم می‌باشد. با توجه به تشابه بین میکروسیرکولاسیون رتین و مغز، تغییرات در عروق رتین منعکس کننده تغییرات عروق مغزی است. وجود رتینوپاتی دیابتی نیز مطرح کننده اختلال در میکروسیرکولاسیون مغزی است. بعضی مطالعات پیشنهاد می کنند که رتینوپاتی دیابتی پیشگویی کننده اختلالات شناختی بعد از عمل به علت وجود اختلال همزمان موجود در گردش خون مغزی است. سندرم مفصل سفت شده SJS نیز ریسک فاکتور قابل توجهی در مدیریت راه هوایی است. اگر در معاینات بالینی بیمار نتواند سطح پالمار مفاصل اینترفالانژیال دو دست را به هم جفت کند (Prayer sign)، علامتی برای سختی دستیابی به راه هوایی است. همچنین سایز تیروئید باید ارزیابی شود چرا که در ۱۵٪ موارد در DM1 سایر بیماری‌های اتوایمیون مانند هاشیموتو و یا گریوز در همراهی وجود دارد. جهت ارزیابی شدت ضایعات عصبی بعدی، باید از قبل از عمل میزان اختلال عملکرد نورولوژیک بخصوص در اعمال جراحی با آنستزی رژیونال مشخص شود. جستجوی ضایعات پوستی، محل تزریق انسولین و زخم پای دیابتی نیز مهم است.

ارزیابی‌های تکمیلی پایه در این بیماران شامل انجام EEG، ارزیابی عملکرد کلیه و الکترولیت‌ها، قند خون ناشتا و HbA1C (اگر طی ۲ هفته تا ۳ ماه اخیر انجام نشده باشد) می‌باشد. در بیماران خاص، تست‌های قلبی غیر تهاجمی نیز باید مد نظر باشد. HbA1C پیشگویی کننده قوی عوارض دیابت است. بالا بودن آن در قبل از جراحی با افزایش ریسک عوارض هم در اعمال جراحی اورژانس و هم در اعمال الکتیوهمراه می‌باشد. در مطالعه‌ای نشان داده شده که مورتالیتی با بیش از ۵۰٪ افزایش، انسیدانس عفونت بعد از عمل ۲/۴ برابر، افزایش انسیدانس Duplicate AMI و تقریبا افزایش دو برابری انسیدانس عفونت‌های ریوی در این بیماران وجود دارد. بنابراین لازم است بیماران دیابتی حتما طی دوهفته تا ۳ ماه قبل از عمل HbA1C کنترل شده داشته باشند. بعلاوه در بیماران غیر دیابتی در معرض ریسک فاکتورهای دیابت مانند افراد با سن بیشتر از ۴۵ سال، فشارخون، دیس لیپیدمی، چاق، کم تحرک و دارای سابقه PCOD نیز توصیه می‌شود که قبل از اعمال جراحی نیز HbA1C کنترل شود. این امر نشان می‌دهد که افراد هیپرگلیسمیک و یا بیماران دیابتی درمان نشده در پریود قبل از جراحی با نتایج بدتری در مقایسه با بیماران دیابتی درمان شده مواجه خواهند شد. در همین روش نه تنها بیماران دیابتی شناسایی می‌شوند بلکه

بهترین زمان جراحی الکتیو نیز مشخص می‌شود و جراحی تا کنترل قند خون به تعویق می افتد. از طرف دیگر در یک مطالعه سیستماتیک مروری پیشنهاد می‌شود که اندازه گیری قند خون و HbA1C در بیماران بدون علامت و غیر دیابتی که تحت اعمال جراحی غیر قلبی الکتیو قرار می‌گیرند، ضرورتی ندارد. در این گروه فقط بیمارانی که تحت اعمال جراحی عروق بزرگ یا اعمال ارتوپدی قرار می‌گیرند که ریسک در آنها بالاتر است، چک قند خون و HbA1C توصیه شده است.

تاثیر استرس جراحی و بیهوشی روی کنترل متابولیک

استرس جراحی موجب پاسخ نوراندوکرین، گلوکاگون، اپی نفرین و کورتیزول می‌شود. این هورمونها سبب ایجاد شرایط کاتابولیک شده و باعث افزایش قند خون حین عمل می‌شود. افزایش هورمون‌های فوق و هیپرگلیسمی ثانویه ایجاد شده منجر به عدم توانایی در جبران متابولیک شده که حاصل آن DKA در DM1 و HHS در DM2 است. داروهای مصرف شده حین جراحی نیز در شدت هیپرگلیسمی موثر می‌باشند. داروهای بیهوشی و سداتیو از طریق تغییر در تون سمپاتیک بر روی هموستاز قند تاثیر می گذارند. در حقیقت بعضی از داروهای بیهوشی سبب کاهش ترشح هورمون‌های کاتابولیک و یا تغییر در ترشح انسولین در DM2 می‌شوند. بیهوشی جنرال علائم شایع هیپوگلیسمی را ماسکه می کند که از نکات بسیار مهم جهت متخصصین بیهوشی است. دوز بالای ترکیبات بنزودیازپین و آگونیست‌های GABA سبب کاهش ترشح ACTH و کورتیزول و در نتیجه کاهش پاسخ هیپرگلیسمیک به جراحی می‌شوند. داروی Etomidate سنتز استروئیدهای آدرنال را از طریق بلوک فعالیت ۱۱ بتا هیدروکسیلاز مهار می کند و سبب کاهش پاسخ هیپرگلیسمیک به جراحی می‌شود. کلونیدین سبب کاهش تون سمپاتیک و آزاد شدن نوراپی نفرین در ترمینال‌های عصبی می‌شود. دوز بالای Opioid نیز با کاهش هورمونهای کاتابولیک پاسخ هیپرگلیسمیک را کاهش می‌دهد. در مطالعات آزمایشگاهی نشان داده شده است که بیهوش کننده‌های استنشاقی مانند هالوتان و ایزوفلوران سبب مهارتولید نرمال انسولین ناشی از تحریک گلوکز به صورت وابسته به دوز شده و نتیجه روی پاسخ هیپرگلیسمیک تاثیر

می گذارند. آنستزی موضعی شامل ساب آراکنوئید، اپی دورال و یا سایر بلوک کننده‌های رژیونال می‌توانند ترشح هورمونهای کاتابولیک و انسولین را تغییر دهند. فعالیت سیستم عصبی سمپاتیک، محور هیپوتالاموس-هیپوفیز که در اثر استرس جراحی القا می‌شوند، می‌توانند با این روش از آنستزی مهار شود. در بیمارانی که مقاومت به انسولین دارند نشان داده شده است که آنستزی رژیونال، اپی دورال در مقایسه با آنستزی جنرال ممکن است میزان مقاومت به انسولین را در فازهای اولیه بعد از جراحی کاهش دهد.

دیابت با انواع نوروپاتی همراه است: پولی نوروپاتی قرینه دیستال DPN و نوروپاتی اتونوم در ۵۰٪ بیماران دیابتی طول کشیده دیده می‌شود. انجمن آنستزی رژیونال آمریکا توصیه می‌کند که در بلوک محیطی عصب در بیمارانی که سمپتوماتیک هستند، محدودیت غلظت و/ یا دوز داروی بی حسی رعایت شود و از اپی نفرین به عنوان همراه استفاده نشود و از سونوگرافی به عنوان گاید جهت کنترل محل نوک سوزن در مسیر عصب استفاده شود. بعلاوه نشان داده شده که بیماران دیابتی دارای نوروپاتی اتونوم بیشتر به آبسه‌ای دورال و ناپایداری همودینامیک متعاقب بلوک نوروآگزیال مبتلا می‌شوند.

برنامه ریزی برای جراحی

هدف اصلی کاهش دوره Fasting ، اطمینان از نورموگلیسمی (قند خون ۱۸۰-۱۰۸ میلی گرم درصد) است. این بیماران باید برای ساعات صبح جهت عمل آماده شوند. اگر مدت ناشتایی بیمار به حذف یک وعده غذایی محدود شود، تصمیم این خواهد بود که درمان دیابت خود را مصرف کنند. اگر مدت طولانی تری برای ناشتایی بیمار مدنظر باشد باید ازمتد VRIII استفاده کرد. در روز عمل بیمار باید درمان‌های دارویی را دریافت کند. کنترل هیپو و هیپرگلیسمی مدت عمل و احتمال تاثیر جراحی بر روی کنترل دیابت مد نظر باشد. قند کاپیلری در زمان ادمیت قبل از القای بیهوشی، در طول مدت بیهوشی و جراحی (حداقل هر یک ساعت و اغلب بیشتر از این مقدار اگر نتایج خارج از محدوده نرمال باشد) باید چک شود.

مدیریت داروهای خوراکی ضد دیابت وانسولین

کنترل قند در بیماران دیابتی بالانس بین دریافت کربوهیدرات و مصرف آن است و البته این وابسته است به انتخاب دارو و نحوه اثر آن دارد. در زمان ناشتایی، بعضی از داروها مانند گروه سولفونیل اوره و گلینایدها سبب کاهش غلظت گلوکز خون می‌شوند که نیازمند تغییر دوز و یا نوع دارو است. سایر داروها با افزایش اثرانسولین عمل می کنند مانند متفورمین، آنالوگ‌های GPL-1 و مهارکننده‌های DPP-4 که این داروها موجب هیپوگلیسمی نمی‌شوند. متفورمین به عنوان حساس کننده نسبت به اثر انسولین و مهار کننده گلوکونئوژنز عمل می‌کند. اگر چه که بعضی گایدلاین‌ها توصیه می‌کنند که متفورمین ۴۸-۲۴ ساعت قبل از جراحی به علت ریسک اسیدوز لاکتیک و نارسایی کلیه ناشی از اثر تجمعی دارو قطع شود اما اتفاق نظر عمومی به ادامه متفورمین در تمامی بیمارانی است که مدت ناشتایی قبل از عمل کوتاه است و فونکسیون کلیه قابل قبول (GFR>60ml/min) بوده و نیاز به استفاده از کنتراست وریدی حین عمل وجود ندارد. در شرایط (GFR<60ml/min) مصرف متفورمین با ریسک AKI بعد از عمل همراه است و در این بیماران باید قطع متفورمین در روز جراحی شروع و تا ۴۸ ساعت بعد از عمل ادامه داده شود.

در مدت ناشتایی سولفونیل اوره موجب تحریک ترشح انسولین و هیپوگلیسمی می‌شود زیرا این ترکیبات دارای نیمه عمر طولانی تر از ۱۰-۲ می‌باشند. لذا توصیه می‌شود که دوز دارو در روز جراحی صرفنر از مدت جراحی حذف شود. مکانیزم گلینایدها نیز مشابه سولفونیل اوره است. به علت نیمه عمر کوتاهتر این داروها (یک ساعت) و پیک اثر سریع، جهت کنترل قند خون بعد از غذا استفاده می‌شوند و هیپوگلیسمی ناشی از این داروها کمتر شایع است و حذف دوز در روز جراحی و صبح روز عمل باید انجام شود. اگر جراحی در ساعت بعد از ظهر انجام می‌شود و بیمار صبحانه می خورد، مصرف دوز قبل از صبحانه دارو بلامانع است. مشابه متفورمین گلیتازون‌ها (تیازولیدین دیون‌ها) از طریق ایجاد حساسیت محیطی نسبت به انسولین عمل می‌کنند. در مصرف این داروها اسیدوز لاکتیک ایجاد نمی‌شود اگرچه که با این داروها احتباس آب ایجاد و می‌تواند باعث تشدید ادم بعد از عمل و تشدید نارسایی قلبی شود. این داروها نیاز به قطع در روزهای جراحی ندارند و حتی در روز عمل به شرط توجه به ادم و نارسایی قلبی قابل استفاده می‌باشند.

مهار کننده‌های α گلیکوزیداز، اولیگوساکاریداز و دی ساکاریداز را مهار کرده و جذب گلوکز بعد از غذا را کاهش می‌دهند. در روز جراحی، دوز صبح باید حذف شود. اگر جراحی عصر انجام می‌شود و بیمار اجازه صرف صبحانه را دارد، مصرف دوز قبل از صبحانه دارو بلامانع است. داروهای جدید شامل آنالوگ‌های GPL-1 و مهارکننده‌های DPP-4 موجب افزایش ترشح انسولین بعد از مصرف گلوکز وکاهش ترشح گلوکاگون می‌شوند. این داروها موجب هیپوگلیسمی نمی‌شوند اما باعث تاخیر تخلیه معده و افزایش GPL-1 می‌شوند. اگرچه بعضی محققین معتقدند که این داروها در روز عمل قطع شوند اما گاید لاین‌های جدید بریتانیا مصرف دارو را تا روز عمل بدون در نظر گرفتن مدت جراحی توصیه می‌کنند. مهار کننده‌های پروتئین‌های SGLT2 (که در توبول پروگزیمال قرار دارند) اخیرا در درمان دیابت بکار گرفته شده اند. SGLT2 سب گلوکوزوری می‌شود لذا می‌توانند سبب دیورز اسموتیک، دهیدریشن و هیپوتانسیون شوند که این اثرات در مصرف همزمان دیورتیک‌ها تشدید می‌شود. بدلیل تجربه کم در مصرف این داروها، قطع کامل آنها در زمان جراحی و با فاصله مناسب از عمل توصیه می‌شود.

Recommendations for perioperative use of oral and non-insulin injectable antidiabetic drugs

Class (trade name)	Previous day	Day of surgery	
		Morning surgery	Afternoon surgery
Biguanides Metformin (Glifage®)		Regular use, unless contraindicated[a]	
Sulphonylureas Gliclazide (Diamicron®) Glibenclamide (Daonil®) Glimepiride (Amaryl®) Glipizide (Glucotrol®)	Regular use	Omit the dose regardless of the time	
Glinides Nateglinide (Starlix®) Repaglinide (Prandin®)	Regular use	Omit the morning dose	Take the morning dose (pre-meal) if the patient had breakfast
Alpha-glucosidase inhibitors Acarbose (Glucobay®)			
Glitazones Rosiglitazone (Avandia®) Pioglitazone (Actos®)	Regular use	Regular use (attention to patients at risk for cardiac congestion)	
DPP-4 inhibitors Sitagliptin (Januvia®) Vildagliptin (Galvus®) Saxagliptin (Onglyza®) Alogliptin (Nesina®) Linagliptin (Trayenta®)	Regular use	Regular use[2] or omit the dose on the day of surgery (potential delay of gastric emptying)[8]	
GLP1 analogs Exenatide (Byetta® Bydureon®) Liraglutide (Victoza®)			
SGLT-2 inhibitors Dapaglifozina (Forxiga®) Canaglifozina (Invokana®) Empaglifozina (Jardiance®)	Regular use	Omit dose on the day of surgery. Attention for concomitant use of diuretics.	

[a] Use of radiological contrast, GFR < 60 mL.min^{-1}, elevated creatinine or significant risk of ARF.[2]
Adapted from Refs. 2,8,17.

تنظیم انسولین قبل از عمل

بیماران DM1 با انواع انسولین درمان می‌شوند. رژیم ترجیحی منطبق بر دوز فیزیولوژیک انسولین است که دوز بولوس بازال نیز نامیده می‌شود. مطابق تولید اندوژن انسولین، تامین انسولین بازال و بعد از غذا تعیین می‌گردد. دوز بازال توسط انفوزیون مداوم انسولین زیر جلدی از طریق پمپ انسولین (بر اساس سرعت اثر آنالوگ‌های سریع الاثر) و یا از طریق آنالوگ‌های انسولین طولانی اثر و بدون پیک، تامین می‌گردد. همیشه ۵۰٪ دوز توتال انسولین مورد نیاز به انسولین بازال اختصاص دارد که میزان نیاز متابولیک را بدون ایجاد هیپوگلیسمی کنترل می‌کند. بیماران که دوزهای بولوس متعدد از انسولین Fast-acting را بر اساس میزان کربوهیدرات هر وعده غذا دریافت می‌کنند.

بیماران DM2 تحت درمان‌های رایج شامل انواع داروهای ضد دیابت خوراکی و انسولین می‌باشند. انسولین‌های طولانی اثر و متوسط الاثر و یا انسولین‌های پره میکس، رژیم‌های مطلوب تکمیلی در کنار داروهای ضد دیابت خوراکی در این بیماران هستند. بیماران DM2 مقاوم به انسولین بوده و نیازمند دوزهای بالاتری از انسولین برای رسیدن به همان سطح از کنترل گلیسمیک می‌باشند.

یادآوری این نکته مهم است که میزان متابولیسم بازال حدود ۵۰٪ میزان انسولین تولید شده در هر فرد است که حتی در غیاب غذا وجود دارد. بنابراین بیماران حتی در زمان ناشتا بودن نیز باید مقداری از انسولین را به عنوان پایه دریافت نمایند. در DM1 بیماران فاقد انسولین بوده و مستعد DKA هستند بنابراین همواره به یک دوز اگزوژن انسولین نیاز دارند. اشتباه و خطای رایج آن است که این بیماران را مانند بیماران DM2 که مستعد کتواسیدوز نیستند، درمان کنیم. بیماران DM2 مستعد HHS ناشی از کاهش شدید حجم بوده و عوارض نورولوژیک تهدید کننده دارند و البته در DM2 نیز در پاسخ به استرس‌های شدید می‌توانند دچار DKA شوند.

آنالوگ‌های انسولین طولانی اثر مانند Glargine, Deqludec, Detemir جهت حفظ کنترل گلیسمیک بین وعده‌های غذا استفاده می‌شوند. بیماران در مصرف این نوع انسولین در ریسک هیپوگلیسمی قرار نخواهند گرفت، حتی اگر غذایی مصرف نکنند (مانند آنچه در ناشتا

نگهداشتن بیماران در قبل و حین جراحی اتفاق می افتد). تجویز دوز معمول این آنالوگ‌ها در روز قبل از جراحی و یا در روز عمل توصیه می‌شود مگر شرح حالی از هیپوگلیسمی یا کاهش دریافت کالری درست در قبل از عمل در فرد وجود داشته باشد. بعضی از محققین کاهش ۳۰-۲۰٪ دوز را در شب قبل از عمل توصیه می کنند. درمان توام با انسولین‌های متوسط الاثر یا پره میکس و داروهای ضد دیابت خوراکی می‌توانند موجب هیپوگلیسمی در زمان Fasting شوند. انسولین‌های متوسط الاثر مانند NPH و NPL (Natural Protamine Lispro) که در روز قبل از عمل مصرف می‌شوند، همان دوز در صبح روز عمل قابل استفاده است و می‌تواند حفظ شود. اگرچه که بعضی از محققین کاهش ۲۵٪ را در دوز شب قبل از عمل، بخصوص اگر فرد سابقه‌ای از حملات هیپوگلیسمی داشته باشد و کاهش ۵۰-۲۵٪ را در صبح روز عمل توصیه می‌کنند. انسولین‌های پره میکس و حاوی مخلوط ثابتی از انسولین Fast-acting و متوسط الاثر نیاز به تغییر دوز در روز قبل از عمل ندارند. جهت کاهش ریسک هیپوگلیسمی ناشی از جزء سریع الاثر این ترکیبات باید هر دوز از این نوع انسولین را به صورت جداگانه و مستقل تزریق نمود. برای انسولین‌های متوسط الاثر توصیه به کاهش ۵۰-۲۵٪ در صبح روز عمل وجود دارد.

Insulin type and pharmacokinetics

Drug class: generic (trade name)	Onset	Peak effect	Duration
Rapid acting analogs			
Lispro (Humalog®)	5–15 min	30–90 min	4–6 h
Aspart (Novolog® Novorapid®)	5–15 min	30–90 min	4–6 h
Glulisin (Apidra®)	5–15 min	30–90 min	4–6 h
Short action			
Regular (Novolin R® Humulin®)	30–60 min	2–4 h	6–8 h
Intermediate action			
NPH (Novolin N® Humulin N®)	2–4 h	4–10 h	10–16 h
Insulin zincica (Lente®)	2–4 h	4–10 h	12–20 h
Extended zinc insulin (Ultralente®)	6–10 h	10–16 h	18–24 h
Long/basal action			
Glargine (Lantus®)	2–4 h	None	20–24 h
Detemir (Levemir®)	2–4 h	None	20–24 h
Degludec (Tresiba®)	2–4 h	None	≥42 h
Pre-mixed (NPH + regular)			
70% NPH/30% regular (Novolin 70/30®, Humulin 70/30®)	30–90 min	Dual	10–16 h
50% NPH/50% regular (Humulin 50/50®)	30–90 min	Dual	10–16 h
Pre-mixed (intermediate-acting + short-acting analogs)			
70% Aspart Protamine suspension/30% Aspart (Novolog mix 70/30®)	5–15 min	Dual	10–16 h
75% Lispro Protamine suspension/25% Lispro (Humalog mix 75/25®)	5–15 min	Dual	10–16 h
50% Lispro Protamine suspension/50% Lispro (Humalog mix 50/50®)	5–15 min	Dual	10–12 h

Adapted from Ref. 17.

انسولین‌های کوتاه اثر مانند انسولین رگولارR و آنالوگ‌های سریع الاثر مانند Lispro, Glulisine, Aspart جهت کنترل تغییرات قند خون بعد از غذا بکار گرفته می‌شوند. توصیه آن است که در روز قبل از عمل دوز آنها تغییر داده نشود. در روز عمل بسته به ریسک هیپوگلیسمی، ترجیح به عدم مصرف این نوع انسولین در مدت ناشتا بودن بیمار است.

بنابراین برای مدیریت انسولین بیماران در قبل از عمل لازم است از زمان عمل، نوع عمل و مدت ناشتا ماندن بیمار و زمان قطع تغذیه خوراکی قبل از عمل و زمان شروع مجدد رژیم غذایی بعد از عمل اطلاع کافی داشته باشیم. در بیمارانی که یک وعده غذا را حذف می کنیم کنترل گلیسمیک با دستکاری دوز انسولین قبل از عمل امکان پذیر است. مهم است بیاد داشته باشیم که مدیریت دقیق دوز انسولین قبل از هنوز بدرستی تدوین نشده است اما در اعمال جراحی که لازم است بیش از یک وعده غذا حذف شود و یا اعمال جراحی بزرگ، استفاده از روش انفوزیون دوزهای متغیر انسولین وریدی Variable Rate Intravenous Insulin Infusion(VRIII) اندیکاسیون دارد.

Management of insulin therapy for patients undergoing short fasting period (up to a missed meal)

Type of insulin	Previous day	Day of surgery	
		Morning surgery	Afternoon surgery
Continuous subcutaneous insulin infusion (pump)	Maintain basal infusion or reduce 20–30% of baseline if history of frequent hypoglycemia		
Long-acting or basal insulin (glargine, detemir)	Morning application: maintain dose Night application: maintain dose or reduce 20–30%[b]	Morning application[a]: Maintain dose or reduce 20–30% if history of frequent hypoglycemia. Check blood glucose at admission	
Intermediate-acting insulin (NPH)	Morning application: maintain dose Night application: maintain dose or reduce 20–30%[b]	Reduce morning dose by 50%[a]; check blood glucose at admission; keep evening dose unchanged after surgery (if already fed)	
Pre-mixed insulin	Maintain dose	Reduce morning dose intermediate insulin to 50%; omit the dose of fast/short-acting insulin. Check blood glucose at admission. Keep evening dose unchanged after surgery (if already fed)	
Fast-acting or short-acting insulin analogs	Maintain dose	Hold dose	Hold dose

[a] On the day of surgery, the morning insulin should be given upon arrival at the health center.
[b] History of hypoglycemia during dawn/morning.
Adapted from Refs. 2,17,61,64.

Variable Rate Intravenous Insulin Infusion (VRIII)

ایـن متـد در بیمارانـی کـه بیـش از یـک وعـده غـذا قبـل از جراحـی حـذف می‌شـود، در بیمـاران DM1 کـه بـدون دریافـت انسـولین بـازال تحـت عمـل جراحـی قـرار می‌گیرنـد، در بیمـاران بـا دیابـت خـوب کنتـرل نشـده و HbA1C >۸٫۵٪ و در اغلـب بیمـارن دیابتـی کـه نیـاز بـه اقـدام جراحـی اورژانـس دارنـد، اسـتفاده می‌شـود. ایـن روش نیـاز بـه مونیتورینـگ دقیـق و پرسـنل بـا تجربـه دارد. مقـدار کافـی انسـولین بایـد تامیـن شـود تـا از ایجـاد شـرایط کاتابولیـک کتوزیـس ناشـی از Fasting جلوگیـری کنـد. لـذا توصیـه می‌شـود تـا قنـد خـون بیمـار هـر یـک سـاعت کنتـرل شـود. تاکنـون چندیـن الگوریتـم بـرای VRIII در منابـع شـرح داده شـده اسـت کـه در آن انسـولین و گلوکزبـه تنهایـی و یـا بـه صـورت مخلوط به همـراه پتاسـیم (محلول GIK) تزریـق می‌شـود. رژیـم تزریقـی انتخابـی عبـارت اسـت از انفوزیـون مجـزای انسـولین و گلوکـز از هـم کـه گلوکـز بـا سـرعت ۱۰-۵ گـرم در سـاعت و انسـولین کوتـاه اثـر با سـرعت یـک سـی سـی از محلـول انسـولین ۱۰۰ واحـدی بعـلاوه ۹۹ سـی سـی از محلـول ایزوتونیـک سـالین ۰٫۹٪ انفوزیـون می‌شـود. اغلـب بیمـاران DM1 بـه سـرعت انفوزیـون 1-2U/h نیـاز دارنـد در حالیکـه نیـاز در DM2 زیادتـر اسـت. بـه طـور شـایع سـرعت انفوزیـون از تقسـیم عـدد قند خـون بر ۱۰۰ بدسـت مـی آیـد (مثال: قنـد ۲۱۰ میلی گرم درصد تقسـیم بر ۱۰۰ = 2.1U/h سـرعت انفوزیون انسـولین). در مـوارد هیپوگلیسـمی بایـد سـرعت انفوزیـون کاهـش داده شـود. اگرچـه کـه جهت پیشـگیری از کتوزیـس نبایـد انفوزیـون انسـولین در DM1 قطـع شـود. در ایـن مـوارد می‌تـوان انفوزیـون انسـولین را بـه ۰٫۵U/h کاهـش داد و سـرعت انفوزیـون گلوکـز را جهـت حفـظ هـدف گلیسـمیک افزایـش داد. سـرعت انفوزیـون انسـولین بـر اسـاس نـوع عمـل و شـدت مقاومـت به انسـولین بایـد تیتـره شـود. در اعمـال جراحـی ری واسـکولاریزاسیون میـوکارد ممکن اسـت نیاز بـه انسـولین تـا ۱۰ برابـر افزایـش یابـد، بخصـوص بعـد از هیپوترمـی افزایـش ۵-۳ برابری نسـبت بـه سـرعت انفوزیـون اولیـه مـورد نیاز اسـت.

چه محلولی در زمان جراحی باید استفاده شود؟

هـدف منـع مصـرف محلول‌هـای حاوی گلوکز اسـت مگـر اینکه هیپوگلیسـمی وجود داشـته باشـد. محلـول توصیه شـده بـرای بیماران دیابتـی بدون نارسـایی کلیه که نیاز بـه VRIII ندارند

محلـول Hartmanns یـا همـان رینگـر لاکتـات RL اسـت و ایـن محلـول بـه سـدیم کلرایـد ۰٫۹٪ ترجیـح دارد زیـرا ریسـک ایجـاد اسـیدوز هیپرکلرمیک را نـدارد. در بیمـاران دیابتـی محلـول RL می‌توانـد منجـر بـه هیپرگلیسمی‌شـود. در حقیقـت نشـان داده شـده کـه یـک لیتـر محلـول RL می‌توانـد گلوکـز پلاسـما را حـدود یـک میلـی مـول یـا ۱۸ میلی گـرم درصـد افزایش دهـد. البته ایـن محلـول کنتراندیکاسـیونی بـرای مصـرف در بیمـاران دیابتـی نـدارد. در بیماران بـا نفروپاتی دیابتـی اسـتفاده از ایـن محلـول ریسـک هیپرکالمی را تشـدید می کند.

در بیمارانـی کـه VRIII دریافـت می‌کننـد هـدف از اسـتفاده از گلوکـز به عنوان سوبسـترای ممانعـت کننـده از ایجـاد لیپولیـز، پروتئولیـز و کتوژنزیـس بـوده و سـبب افزایـش حجـم داخـل عروقـی و حفـظ الکترولیت‌هـای پلاسـما بخصوص پتاسـیم در سـطح نرمـال می‌شـود. محلول‌ها بایـد بـا سـرعتی متناسـب بـا میـزان نیـاز نگهدارنـده نرمـال بیمـار انفوزیـون شـوند که بـه صورت تیپیـک ۵۰-۲۵ ml/kg/day کـه در یـک فـرد ۷۰ کیلوگرمـی حـدود ۸۳ ml/h می‌باشـد. جهـت ممانعـت از ایجـاد شـرایط کاتابولیـک، گلوکـز بایـد با سـرعت ۱۰-۵ گرم در سـاعت تامین شـود. اضافـه کـردن محلـول RL یا سـایر محلول‌هـای کریسـتالوئید ایزوتونیـک بالانس شـده در جهت حفـظ حجم داخـل عروقـی داده می‌شـوند.

هدف گلیسمیک حین جراحی

توصیـه قـوی WHO جهـت هـدف Target گلیسـمیک در زمـان جراحـی مشـابه بیمـاران دیابتـی بدحـال بسـتری در بیمارسـتان ۱۸۰-۱۰۸ mg/dl اسـت. کنتـرل گلیسـمیک مناسـب سـبب کاهـش ریسـک عفونـت، مورتالیتـی و موربیدیتـی در بیمـاران خواهـد بـود. بعضـی از مولفیـن هـدف گلیسـمیک ۲۱۶-۷۲ mg/dl را قبـول دارنـد. اگرچـه کـه مخالفانی نیز نسـبت به ایـن محـدوده وسـیع وجـود دارد. حـد بـالای ایـن محدوده مشـابه غلظت ازمایشـگاهی اسـت که در آن تغییـرات عملکـرد اندوتلیال، افزایش سـنتز سـیتوکین‌ها، مختل شـدن عملکـرد نوتروفیلی ایجـاد شـده و منجـر بـه افزایش ریسـک عفونت می‌شـود. حـد پایین ایـن محدوده نیـز نزدیک به سـطحی از گلوکـز اسـت کـه علائم هیپوگلیسـمی را در فـرد ایجاد می کنـد. متاآنالیزها پیشـنهاد می کننـد کـه کنتـرل گلیسـمیک متوسـط یعنـی هـدف ۲۰۰-۱۵۰ mg/dl در حیـن یـا بلافاصله بعـد از جراحـی بـا کاهـش ریسـک مورتالیتـی و سـکته مغزی در بیمـاران در مقایسـه بـا کنتـرل

گلیسمیک لیبرال که با هدف قند خون بیشتر از ۲۰۰ mg/dl تعریف می‌شود، همراه می‌باشد. این مطالعه توسط یک Cochrane review حمایت می‌شود که در آن گفته شده هیچ تفاوتی بین کنترل گلیسمیک شدید، گلیسمی نزدیک نرمال و کنترل معمول قند در پیش آگهی بعد از جراحی وجود ندارد مگر آنکه حوادث هیپوگلیسمیک در کسانی که تحت کنترل شدید قرار دارند بیشتر است. قند خونی که به صورت مزمن بالا است نباید به صورت حاد کاهش داده شده یا نرمال شود زیرا خطر هیپوگلیسمی تهدید کننده است و نوسانات معنی دار گلوکز خون باعث افزایش مورتالیتی و موربیدیتی در زمان عمل می‌شود.

چه وقت جراحی را به تعویق بیندازیم؟

عموما جراحی باید در کسانی که عوارض قابل توجه هیپرگلیسمی مانند دهیدراتاسیون، DKA و HHS را دارند به تعویق انداخته شود. اگرچه که جراحی در بیمارانی که قبل از عمل هیپرگلیسمی دارند اما طی ماه‌های اخیر قند خون کنترل شده داشته اند می‌تواند انجام شود. بسته به نوع جراحی HbA1C حداکثر بین ۸-۹٪ قابل قبول است. آخرین گایدلاین بریتانیا توصیه می‌کند که HbA1C=۸٫۵٪ (یعنی قند خون متوسط ۲۰۰ mg/dl) باید جراحی تا اصلاح قند خون به تعویق افتد. در انجمن دیابت استرالیا این عدد HbA1C بالاتر از ۹٪ (یعنی قند خون متوسط ۲۱۵ mg/dl) تعریف شده است. البته این توصیه‌ها در اعمال جراحی ضروری و اورژانس غیرعملی و غیر قابل استفاده است. در این مورد می‌توان با توضیح ریسک برای بیمار نسبت به انجام عمل اقدام نمود.

ملاحظات در بیماران با نفروپاتی دیابتی

بیماران با نفروپاتی دیابتی شانس بیشتری برای احتباس مایع و حوادث کاردیوواسکولار دارند. پیشرفت نارسایی کلیه در دیابت به حدی می‌باشد که مقاومت نسبت به اثر دیورتیک ایجاد شده و بنابراین بیمار مستعد ادم پیشرونده شده و لازم است قبل از عمل جراحی انجام دیالیز ضرورت داشته باشد. در صورت نیاز به دیالیز بعد از عمل بهتر است جراح در حین عمل نسبت به تعبیه کاتتر موقت دیالیز اقدام نماید. بدتر شدن فونکسیون کلیه در

بعد از عمل نیاز به توجه به داروها و عدم استفاده از ترکیبات نفروتوکسیک دارد. بنابراین لازم است نسبت به تعدیل و یا جایگزینی داروهای نفروتوکسیک (مانند آمینوگلیکوزیدها، آسیکلوویر، آمفوتریسین) و سداتیوها و شل کننده‌های عضلانی اقدام شود. NSAIDs و مواد رادیوکنتراست نباید مصرف شوند. مواد رادیوکنتراست سبب انقباض منتشر عروقی و همچنین صدمه مستقیم به سلول‌های اپی تلیال توبول شده و تا حد ممکن نباید مصرف شوند. استفاده از گادولینیوم نیز با خطر فیبروز سیستمیک نفروژنیک NSF همراه می‌باشد. استفاده از NAC و بیکربنات سدیم در پیشگیری از نفروپاتی رادیوکنتراست مورد اتفاق نظر نمی‌باشد. استفاده از مپریدین یا Demerol جهت کنترل درد بعد از جراحی در بیماران نارسایی کلیه ممنوع می‌باشد زیرا تجمع متابولیت توکسیک آن بنام نورمپریددین منجر به تشنج در بیماران CKD و بخصوص بیماران دیالیزی می‌شود. تمام تداخلات دارویی و نفروتوکسین‌های احتمالی باید قبل از عمل اصلاح شوند.

در بیماران دیالیزی ضروری است قبل از عمل موارد زیر یررسی شوند:

۱- کفایت دیالیز
۲- نیاز به دیالیز قبل از عمل
۳- تعیین زمان دیالیز بعد از عمل
۴- تعیین دوز تمام داروهای مصرفی با میزان کارکرد کلیه

بیماران تحت همودیالیز لازم است ۲۴ ساعت قبل از عمل جهت کاهش حجم مایعات بدن، اصلاح هیپرکالمی و کاهش ریسک خونریزی ددیالیز شوند. بیماران تحت دیالیز صفاقی که تحت اعمال جراحی شکم قرار می‌گیرند باید از قبل از عمل تا زمان بهبود کامل زخم روی برنامه همودیالیزقرار داده شوند. دیالیز صفاقی در اعمال جراحی غیر از شکم طبق پروتکل قابل ادامه است.

اقدامات بعد از جراحی

در انجام اعمال جراحی اورژانس ارزیابی قلبی اندیکاسیون ندارد. اگرچه که در بعد از عمل طی مدت ۳-۵ روز انجام ECG روزانه و غربالگری آنزیم قلبی توصیه می‌شود.

انفارکتوس میوکارد طی ۷۲ ساعت اول بعد ازعمل در بیماران CKD اغلب اتفاق می افتد و ممکن است بی علامت باشد. انسیدانس انفارکتوس میوکارد حین جراحی حدود ۱٪ است اما مورتالیته تا ۵۰٪ دارد. عدم تطابق بین CK توتال و CK-MB و CTnI وجود دارد. توتال CK در نارسایی کلیه بالاست اما CK-MB فقط در ضایعات قلبی افزایش می‌یابد. افزایش CTnI بدون افزایش CK-MB به علت کاهش دفع آنزیم در اثر نارسایی کلیه و واکنش متقاطع بین تروپونین I با آنتی ژن‌های غیر قلبی است. بنابراین هر افزایش آنزیم قلبی دیاگنوستیک نمی‌باشد.

استفاده از بتابلوکرها در قبل از عمل ممکن است مفید باشد. RCTها نشان داده که مصرف این داروها با کاهش ریسک حوادث قلبی حین جراحی و بهبود بقا تا ۶ ماه می‌باشد. درمان با بتابلوکرها جهت حفظ ضربان قلب حدود ۵۰-۶۰ در دقیقه برای بیمارانی که ریسک متوسط و بالا برای حوادث قلبی دارند توصیه می‌شود به شرط آنکه کنتراندیکاسیون مطلق یا نسبی قابل توجهی جهت مصرف این داروها نداشته باشند. اما تاثیر این داروها در قبل از عمل در بیماران CKD و ESRD نیاز به مطالعات بیشتر دارد.

References:

1. Frisch A, Chandra P, Smiley D, et al. Prevalence and clinical outcome of hyperglycemia in the perioperative period in noncardiac surgery. Diabetes Care. 2010; 33:1783-8.
2. Barker P, Creasey PE, Dhatariya K, et al. Peri-operative management of the surgical patient with diabetes 2015: Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. Anaesthesia. 2015; 70:1427-40.
3. Stumvall M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. Lancet. 2005; 365:1333-46.
4. Standards of medical care in diabetes. 2015. Classification and diagnosis of diabetes. Diabetes Care. 2015; 38 Suppl. 1:S8-16.
5. Sebranek JJ, Lugli AK, Coursin DB. Glycaemic control in the perioperative period. Br J Anaesth. 2013; 111 Suppl. 1:i18-34.
6. Larkin ME, Barnie A, Braffett BH, et al. Musculoskeletal complications in type 1 diabetes. Diabetes Care. 2014; 37:1863-9.

7. Wall R. Endocrine disease. In: Hines RL, Marschall KE, editors. Stoelting's anesthesia and co-existing disease. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012. p. 376-84.
8. Soldevila B, Lucas AM, Zavala R, et al. Perioperative management of the diabetic patient. In: Stuart-Smith K, editor. Perioperative medicine- current controversies. Switzerland: Springer. 2016; p.165-92.
9. Perazella MA, Tray K. Selective cyclooxygenase-2 inhibitors: a pattern of nephrotoxicity similar to traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Am J Med. 2001; 111:64.
10. Moitra VK, Meiler SE. The diabetic surgical patient. Curr Opin Anaesthesiol. 2006; 19:339-45.
11. Selvin E, Coresh J, Shahar E, et al. Glycaemia (haemoglobin A1c) and incident ischaemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Lancet Neurol. 2005; 4:821-6.
12. Kadoi Y, Hinohara H, Kunimoto F, et al. Diabetic patients have an impaired cerebral vasodilatory response to hypercapnia under propfol anesthesia. Stroke. 2003; 34:2399-403.
13. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis. JAMA. 2002; 287:2570-81.
14. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, et al. Mortality from coronary artery disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med. 1998; 339:229-34.
15. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection. Evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). JAMA. 2001; 285:2486-97.
16. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2014; 130:2215-45.
17. Joshi GP, Chung F, Vann MA, et al. Society for ambulatory anaesthesia consensus statement on perioperative blood glucose management in diabetic patients undergoing ambulatory surgery. Anesth Analg. 2010; 111:1378-87.
18. Loh-Trivedi M, Croley WC. Perioperative management of the diabetic patient; 2015. http://emedicine.medscape.com/ article/284451-overview#a3 [accessed 27.08.16].

19. Abdelmalak B, Abdelmalak JB, Knittel J, et al. The prevalence of undiagnosed diabetes in non-cardiac surgery patients, an observational study. Can J Anaesth. 2010; 57:1058-64.

20. Sheehy AM, Benca J, Glinberg SL, et al. Preoperative 'NPO' as an opportunity for diabetes screening. J Hosp Med. 2012;7:611-66.

21. Lauruschkat AH, Arnrich B, Albert AA, et al. Prevalence and risks of undiagnosed diabetes mellitus in patients undergoing coronary artery bypass grafting. Circulation. 2005;112:2397-402.

22. Kadoi Y. Anaesthetic considerations in diabetic patients. Part I: preoperative considerations of patients with diabetes mellitus. J Anesth. 2010; 24:739-47.

23. Khan NA, Ghali WA, Cagliero E. Perioperative management of blood glucose in adults with diabetes mellitus; 2016 www.UpToDate.com.

24. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2015. Diabetes Care. 2015; 38 Suppl. 1:S33-40.

25. Wei N, Zheng H, Nathan DM. Empirically establishing blood glucose targets to achieve HbA1c goals. Diabetes Care. 2014; 37:1048-51.

پیشگیری از عوارض ناشی از ماده حاجب در بیماران مبتلا نفروپاتی دیابتی

دکتر حمیدرضا سامی مقام: عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان

مقدمه

برای اولین بار آسیب حاد کلیه ناشی از ماده کنتراست در سال ۱۹۵۰ گزارش شد.[۱] در سال ۲۰۰۸ میلادی استفاده از واژه آسیب حاد کلیه ناشی از ماده کنتراست بجای نفروپاتی ناشی از کنتراست توصیه گردید و این عارضه شایعترین علت نارسایی حاد کلیه بدلیل علکرد تیم پزشکی در بیمارستان دانسته شده است.[۲-۳]

بطور معمول آسیب حاد کلیه ناشی از کنتراست (Contrast induce AKI) اغلب فرمی از (Non oliguric AKI) می‌باشد که کراتینین سرم در طی ۴۸ تا ۷۲ ساعت پس از استفاده از کنتراست افزایش پیدا کرده و اغلب پس از ۷ تا ۱۰ روز به سطح اولیه برمی‌گردد.

ولی در بعضی از بیماران عملکرد کلیه بازگشت نداشته و بیمار به نارسایی مزمن کلیه مبتلا خواهد شد. اهمیت این مسله به این دلیل می‌تواند باشد که مورتالیته بیماران مبتلا به Contrast induce AKI (CI- AKI) تا ۳۰٪ گزارش شده است.[۳-۴]

در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۳ روی ۸۰۰۰ بیمار انجام شد، دیابت و جنس مونث از مهمترین عوامل تشدید کننده مرگ ومیر در مبتلایان به CI-AKI عنوان شده است[۵] وحتی مورتالیته بیش از ۳۰ درصد در بیماران CI-AKI همراه با نفروپاتی دیابتی گزارش شده است.[۶]

ریسک فاکتورهای اصلی

فاکتورهای خطر به دو دسته مرتبط به بیمار و مرتبط به روش استفاده از کنتراست تقسیم می‌شود.

۱- فاکتورهای خطر مرتبط به بیمار شامل موارد زیر می‌باشد:[۷-۸-۱۱]

- نارسایی مزمن کلیه بخصوص در مبتلایان به نفروپاتی دیابتی
- نارسایی قلب
- همودینامیک غیر پایدار
- میلیوم مالتیپل
- دهیدارتاسیون

۲- فاکتورهای خطر وابسته به روش استفاده از کنتراست شامل موارد زیر است:

- نوع ومقدارماده کنتراست
- خصوصیت روش اجراء (تزریق شریانی ویا تزریق وریدی)

حال اشاره‌ای به این ریسک فاکتورها می کنیم.

نارسایی مزمن کلیه

CI-AKI در افراد مبتلا به CKD دارای شیوع بالاتری می‌باشد و با شدت کاهش GFR رابطه دارد.[۹،۲۸،۲۹،۳۰]

در مطالعه‌ای وقوع CI-AKI در بیماران با ۵۹ GFR - ۳۰ ml/min حدود ۴٫۲٪ بوده[۳۱] و وقوع CI-AKI در بیماران با Cr< ۳ mg/dl و GFR<۳۰ ml/min حدود۳۱٪ گزارش شده است.[۹]

پروتئینوری همراه با CKD باعث افزایش وقوع CI-AKI بخصوص در GFR<۶۰ گردیده است.[۳۲،۳۳] در یک مطالعه گذشته نگر روی ۷۰ بیمار CKD با GFR<۶۰ ml/min وقوع CI-AKI در بیماران با پروتئینوری ۲۴h/۱gr< ، ۶۲٪ و در بیماران با پروتئینوری کمتر ۲۴h/۱gr> فقط ۲۱٪ گزارش شده است.[۳۳]

ولی در بیماران با GFR ml/min>۶۰ این مورد ثابت نشده است.

نفروپاتی دیابتی با کاهش GFR

وجود نفروپاتی دیابتی در بیماران CKD و با ۱٫۵mg/dl<Cr باعث افزایش ریسک وقوع CI-AKI تا ۳۳٪ در مقایسه با ۱۲٪ در بیماران غیر دیابتی با CKD خواهد شد. در افراد دیابتی با عملکرد نرمال کلیه تفاوت واضحی در وقوع CI-AKI وجود نداشته است.[۱۰]

در بیماران دیابتیک با GFR کاهش یافته شیوع CI-AKI در مطالعات مختلف متفاوت بوده ولی نتایج نشان دهنده افزایش وقوع CI-AKI در این بیماران است.[۱۸-۲۱]

دوز و نوع ماده کنتراست

مقادیر کمتر از ۱۰cc از ماده حاجب در بیماران CKD پیشرفته غیر دیابتی بخوبی تحمل شده و وقوع CI-AKI افزایش پیدا نمی‌کند. استفاده از دوز کمتر ۱۲۵cc از ماده حاجب بدون ریسک ایجاد CI-AKI نبوده ولی شیوع آنرا کمتر می‌کند.۷، ۱۰، ۱۱

انواع کنتراست با اسمولالیته متفاوت و نوع Ionic , Nonionic ریسک متفاوتی در بروز CI-AKI دارد.۱۲-۳۴ کنتراست نسل اول که اسمولالیته ۱۴۰۰-۱۸۰۰ mosmol/kg داشته امروزه کمتر مورد استفاده می‌گیرد.

در حال حاضر بیشتر دو نوع کنتراست مورد استفاده قرار می‌گیرد:

۱- کنتراست low osmolal که دارای اسمولالیته ۵۰۰-۸۵۰ mosmol/kg بوده که نوع nonionic آن iohexol- ivesol iopixanol ونوع Ionic آن ioxaglate می‌باشد.

۲- کنتراست ISO osmolal با اسمولالیته ۲۹۰ omosmol/kg است که نوع ionic آن iodixanol می‌باشد.

بررسی نقش nonionic و ionic در ایجاد CI-AKI مشکل بوده چون اغلب در مطالعات مقایسه nonionic low osmolal با Hyper osmolal ionic انجام شده است.[۱۲]

مطالعات مختلف نشان می‌دهد که iohexol باعث افزایش بروز CI-AKI شده است ولی این تفاوت با دیگر موارد کنتراست low osmolal تایید نشده است و شاید این مسئله بدلیل اثر نفروتوکسیتی مستقیم خود iohexal بوده است.

دیگر موارد کنتراست low osmolal تفاوت چندانی در بروز AKI با ISO osmolal نداشته است.[۱۳،۳۵-۳۷]

نوع اجرا و استفاده از ماده کنتراست

شانس بروز CI-AKI در آنژیوگرافی تشخیصی کمتر از آنژیوپلاستی ، بخصوص در بیماران با MI می‌باشد که شاید این مسئله بدلیل مصرف دوز بالاتر کنتراست در روش آنژیوپلاستی بوده است.[۱۴،۱۵]

استفاده از کنتراست در تزریق وریدی حتی با در بیماران با CKD ریسک خیلی بالایی نداشته است.[۱۶،۱۷]

دیگر ریسک فاکتورها

- هایپر گلیسمی

حتی وجود مرحله Pre Diabetic در حضور CKD باعث افزایش بروز CI-AKI می‌گردد.[۲۳]

ولی هایپر گلیسمی بدون دیابت نیز باعث افزایش ریسک CI-AKI شده است که در مطالعه‌ای با ۶۲۵۸ بیمار بدون دیابت قبلی ریسک وقوع CI-AKI با سطح گلوکز خون رابطه مستقیم داشته است.[۲۳]

- استفاده از مهار کننده ACE و ARB

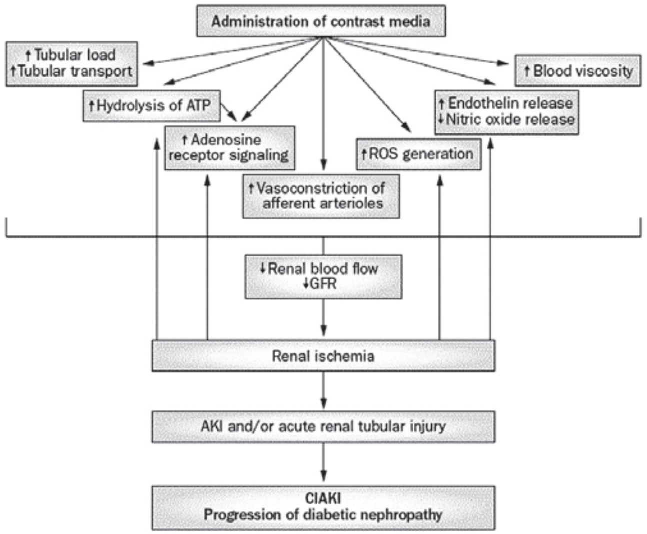
با توجه به مصرف بالای مهار کننده ACE و ARB شاید این دو گروه دارو، نقشی در بروز CI-AKI در افراد دیابتیک یا غیر دیابتیک داشته باشد. این مسئله در مطالعه گذشته نگر روی ۵۲۹۹ بیمار با بروز بالاتر AKI در بیماران استفاده کننده از این داروها گزارش شده بود.[۳۸]

ولی مطالعات بعدی در بیماران با ml/min GFR ۱۵-۶۰ فرق چندانی در بروز CI-AKI در مصرف کنندگان این داروها گزارش نشده است.[۲۴]

چرا افراد مبتلا به دیابت شانس بیشتری برای CI-AKI دارند؟

در پاسخ به این سئوال باید به پاتوژنز CI-AKI در شکل ۱ نگاهی داشته باشیم.یکی از مهمترین عوامل فیزیوپاتولوژی نفروپاتی دیابتی اختلال عملکرد عروقی کلیه بوده که با افزایش حساسیت به تنگ کننده‌های عروق کلیه ، ایسکمی و کاهش نیتریک اکساید (NO) وازودیلاتورها شناخته می‌شود.[۲۵،۲۶]

شکل یک



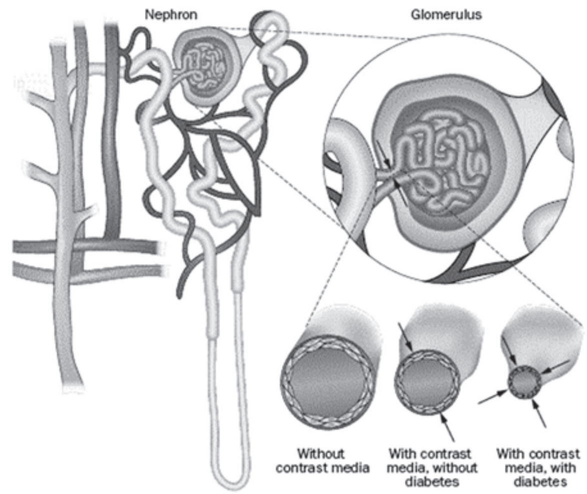
The pathways potentially underlying the pathogenesis of CI -AKI in patients with diabetes. Abbreviations: AKI, acute kidney injury; CIAKI, contrast-induced acute kidney injury; GFR, glomerular filtration rate; ROS, reactive oxygen species.

تخلیه بافتی اکسیژن حتی در مراحل اولیه نفروپاتی دیابتی در کلیه‌ها مختل بوده که مطرح کننده اختلال عملکرد اندوتلیال عروق در مراحل اولیه دیابت است این مسئله با فاکتورهایی مثل اختلال تولید نیتریک اکساید (NO) ، سطح بالای AGEP و افزایش سیتوکین‌ها ارتباط دارد.

مطالعـات حیوانـی نشـان می‌دهـد کـه نیتریـک اکسـاید (NO) وازودیلاتـور نقـش مهمـی درجلوگیـری از تنـگ شـدن عـروق بوسـیله آدنوزیـن و مـاده کنتراسـت دارد.[۲۷]

در شکل ۲ می‌توان این نقش را بهتر دید:

شکل ۲



Both contrast media and diabetes affect dilation of the renal vasculature. Permission obtained from International Scientific Literature Inc. © Pflueger, A. et al. Med. Sci. Monit. 15, RA125–RA136 (2009).

پیشگیری از CI-AKI

- اولین قدم شناسایی افراد پر خطر است که شامل:

۱. تمام بیماران با $GFR<60\ ml/min/1.73\ m^2$ با پروتئینوری بیش از 500mg/dl
۲. تمام بیماران $GFR<60\ ml/min/1.73\ m^2$ با دیابت و CHF و نارسایی کبد یا مولتیپل میلوما
۳. بیماران با $GFR<45\ ml/min/1.73\ m^2$ حتی بدون پروتئینوری
۴. بیماران با $GFR<45\ ml/min/1.73\ m^2$ با پروتئینوری و دیابت
۵. تمام بیماران با $GFR<30ml/min/1.73\ m^2$

- اجتناب کردن از مصرف NSAID و دهیدارتاسیون
- مقدار مصرف و نوع کنتراست
- استفاده از پایین ترین دوز ماده کنتراست

توصیـه می‌شـود از مـواد Iso osmolal مثـل Iodiaxanol یـا nonionic lowosmolal مثـل iopamidol یـا ioversol اسـتفاده گـردد و بـا توجـه بـه اثر نفروتوکسـیته مسـتقیم iohexol از این مـاده کنتراسـت در افـراد بـا ریسـک بالا اسـتفاده نشـود.

تجویز مایع

بـرای تمـام بیمـاران با ریسـک بـالا اگر کنتراندیکاسـیونی جهت مایـع درمانـی وافزایش حجم با مایع نباشـد، مایع درمانی با سـرم نرمال سـالین قبل و بعداز اسـتفاده از کنتراست توصیه می‌گردد.

- دربیمـاران غیـر بسـتری تجویز سـرم نرمال سـالین یکسـاعت قبل از پروسـیجر ۳ ml/kg/h و ۱-۱٫۵ ml/kg/h در طـی ۴ تـا ٦ سـاعت پس از پروسـیجر
- در بیمـاران بسـتری ، تجویـز نرمـال سـالین ۱ ml/kg/h از ٦ سـاعت تـا ۱۲ سـاعت قبـل و بعداز پروسـیجر

دلایل مفید بودن مایع درمانی در مطالعات مختلف

مایـع درمانـی یـک روش اسـتاندارد پیشـگیری از CI-AKI در افـراد با ریسـک بالا می‌باشـد. ولـی مطالعـات Randomized trial کافـی بـرای تایید این مسـئله وجـود نـدارد[۳۹] و مطالعاتی که در تاییـد پیشـگیرانه مایـع درمانـی وجود داشـته هر کـدام محدودیت‌هایـی دارند.

مطالعـه کوچـک روی ۵۳ نفـر بـا هیدرتاسـیون خوراکـی انجـام شـد کـه در فـاز اولیه بدلیـل بروز بـالای CI-AKI متوقـف شـد در ایـن مطالعـه کنتراسـت Ionic Hyper smolar اسـتفاده شـده بـود.[۴۱]

در دو مطالعـه کـه بـر روی ۴۰۸- ۲۱٦ نفـراز بیمـاران بـا MI کـه تحـت PCI انجـام شـده اسـت، کـه اغلـب عملکـرد نرمـال کلیـوی داشـته و تجویـز سـرم نرمـال سـالین باعـث کاهـش وقـوع CI-AKI شـده بـود.[۴۱،۴۲]

دراین مطالعه شانس مرگ ومیر، ادم ریه و آریتمی کشنده در گروه دریافت کننده سالین پایین تر بوده است.

در هر دو مطالعه کاهش حملات افت فشار خون درگروه سالین کمتر بوده که شاید دلیل نتایج مثبت این مسئله بوده است.

بر اساس این مطالعات ، مطالعه POSEIDON انجام شد که مایع درمانی بر اساس میزان Left ventricular End diastolic pressure (LVEDP) انجام شده که بیماران 5cc/kg/h, 13mmHg>LVEDP و بیماران 3cc/kg/h, LVEDP13-18mm/Hg و 1.5cc/kg/h, 18mmHg<LVEDP مایع دریافت کرده بودند و نتایج به نفع کاهش وقوع AKI در گروه مایع درمانی بود.[۴۳]

ولی در مطالعه AMACING که بر روی ۶۰۳ بیمار با GFR 30-59ml/min انجام شده، نقشی مثبتی از مایع درمانی بدست نیامد و عوارضی مثل CHF وهایپرناترمی در گروه مایع درمانی بالاتر گزارش شده بود.[۴۴]

نوع مایع درمانی

سرم نرمال سالین (ایزوتونیک سالین) نسبت به سرم ۱/۲ سالین اثر پیشگرانه بیشتری داشته است.[۴۶-۴۲]

تجویز بی کربنات سدیم اثرات مثبتی داشته ولی اثر پیشگرانه بیشتری نسبت به سرم نرمال سالین نداشته و مایع گران تری می‌باشد[۴۷] و در ضمن در دیابتیک‌ها ممکن است با افزایش تولید Reactive O2 species (ROS)، در کلیه اثر منفی در پیشگیری از بروز CI-AKI داشته باشد.[۴۸]

نتایج متفاوتی با Acetyl cysteine خوارکی گزارش شده است ولی بزرگترین مطاله روی ۴۹۹۳ بیمار صورت گرفته است که اثر مثبت پیشگرانه دیده نشده است[۴۹] و توصیه‌ای مبنی بر استفاده از نوع تزریقی بدلیل عوارض این دارو وجود ندارد.

Remote ischemic preconditioning (RIPC):

یک روش غیر دارویی است که ثابت شده در بیماران تحت جراحیهای کلیوی یا غیر کلیوی، نقش نفروپروتکتیو دارد. Ischemic preconditioning یک پاسخ انطباقی به ایسکمی بافتی مختصر است که منجر به حفاظت در برابر عواقب طولانی مدت ایسکمی و reperfusion injury می گردد ومی‌تواند تکنیکال یا فارماکولوژیکال ایجاد گردد و از ارگان دیگر در برابر عواقب مواجهه با آسیب‌ها محافظت کند.

درواقع Remote ischemic pre conditioning (RIPC) یک رویکرد محافظتی سیستمیک بوده که با ایجاد ایسکمی مختصر و کوتاه مدت در ارگانهای غیر حیاتی باعث محافظت ارگانهای دور از دسترس و حیاتی تر در برابر ایسکمیهای طولانی مدت می‌شود.

مطالعاتی این اثر را در پیشگیری از CI-AKI موثردانسته ولی احتیاج به مطالعات بیشتری درتایید این نقش پیشگیرانه می‌باشد.[۵۶-۵۵]

هموفیتراسیون و همودیالیز پیشگیرانه:

در متاآنالیزی که در سال ۲۰۱۲ روی هشت مطالعه انجام شده اثر مثبتی برپیشگیری از AKI بوسیله RRT با این دوروش مشاهده نشد. هیچ مطالعه‌ای وجود ندارد که RRT بتواند روی باقیمانده عملکرد کلیه اثر مثبتی داشته و یا از عوارض آلژیک آن در افراد CKD جلوگیری کند.[۵۸-۵۷]

استاتین‌ها:

جهت جلوگیری از CI-AKI استفاده از استاتین‌ها اثر پیشگیرانه نداشته و شواهد قوی جهت توصیه پیشگیرانه وجود ندارد. البته در اغلب مطالعات بیماران Low Rick تحت بررسی قرار گرفته بودند.[۵۹]

قابل توجه است که تجویز حاد رزواستاتین با افزایش eGFR همراه بوده ولی در پیشگیری از CI-AKI اثر ثابت شده‌ای نداشته است.

دیگر موارد:

تجویز دیورتیک ، مانیتول ، سیترات سدیم ، ANP و Vit C، نیفیدیپین، تئوفیلین، اثرمثبتی در پیشگیری از CI-AKI نداشته است.[۵۱-۵۴]

نتیجه گیری

CI-AKI بخصوص در افراد دیابتیک با مورتالیته بالا همراه است و توصیه می‌شود که در تمام افراد دیابتیک حتی با عملکرد نرمال کلیه‌ها پروفیلاکسی با هیدراتاسیون در اعمال آنژیوگرافی و PCI و تمام مواردی که با تزریق شریانی کنتراست همراه است، انجام گیرد.

References:

1. Bartels ED, Brun GC, Gammeltof A, Gjorup LA. Acute anuria following intravenous pyelography in a patient with myelomatosis. Acta Med Scand. 1954; 150:297-302.
2. Barrett, B. J. & Carlisle, e. J. Meta-analysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. Radiology. 1993; 188,171–178.
3. Rudnick, M. & Feldman, H. Contrast-induced nephropathy: what are the true clinical consequences? Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2008; 3,263–272.
4. Rihal, C. S. et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. Circulation. 2002; 105,2259–2264.
5. Iakovou, I. et al. Impact of gender on the incidence and outcome of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. J. Invasive Cardiol. 2003; 15,18–22.
6. From, A. M., Bartholmai, B. J., Williams, A. W., Cha, S. S. & McDonald, F. S. Mortality associated with nephropathy after radiographic contrast exposure. Mayo Clin. Proc. 2008; 83,1095–1100.
7. Lautin EM, Freeman NJ, Schoenfeld AH, et al. Radiocontrast-associated renal dysfunction: incidence and risk factors. AJR Am J Roentgenol. 1991; 157:49.
8. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. J Am Coll Cardiol. 2004; 44:1393.

9. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. Circulation. 2002; 105:2259.
10. Rudnick MR, Goldfarb S . Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. The Iohexol Cooperative Study. Kidney Int. 1995; 47(1):254-61.
11. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, et al. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. Am J Med. 1997; 103:368.
12. Lautin EM, Freeman NJ, Schoenfeld AH, et al. Radiocontrast-associated renal dysfunction: a comparison of lowerosmolality and conventional high-osmolality contrast media. AJR Am J Roentgenol. 1991; 157:59.
13. Reed M, Meier P, Tamhane UU, et al.The relative renal safety of iodixanol compared with low-osmolar contrast media: a meta-analysis of randomized controlled trials. JACC Cardiovasc Interv. 2009; 2:645.
14. Jurado-Román A, Hernández-Hernández F, García-Tejada J, et al. Role of hydration in contrast-induced nephropathy in patients who underwent primary percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol. 2015; 115:1174.
15. Luo Y, Wang X, Ye Z, et al. Remedial hydration reduces the incidence of contrast-induced nephropathy and short term adverse events in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: a single-center, randomized trial. Intern Med 2014; 53:2265.
16. Weisbord SD, Mor MK, Resnick AL, et al. Incidence and outcomes of contrast-induced AKI following computed tomography. Clin J Am Soc Nephrol. 2008; 3:1274.
17. McDonald RJ, McDonald JS, Carter RE, et al. Intravenous contrast material exposure is not an independent risk factor for dialysis or mortality. Radiology. 2014; 273:714.
18. Pflueger, A. et al. Role of adenosine in contrast media-induced acute renal failure in diabetes mellitus. Mayo Clin. Proc. 2000; 75,1275–1283.
19. Harkonen, S. & Kjellstrand, C. M. exacerbation of diabetic renal failure following intravenous pyelography. Am. J. Med. 1977; 63,939–946.
20. Manske, C. L., Sprafka, J. M., Strony, J. T. & Wang, Y. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. Am. J. Med. 1990; 89,615–620.
21. Shafi, T., Chou, S. Y., Porush, J. G. & Shapiro, W. B. Infusion intravenous pyelography and renal function. effects in patients with chronic renal insufficiency. Arch. Intern. Med. 1978; 138,1218–1221.

22. Toprak, O. et al. Impact of diabetic and prediabetic state on development of contrastinduced nephropathy in patients with chronic kidney disease. Nephrol. Dial. Transplant. 2007; 22,819–826.

23. Stolker JM, McCullough PA, Rao S, et al. Pre-procedural glucose levels and the risk for contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing coronary angiography. J Am Coll Cardiol. 2010; 55:1433.

24. Rosenstock JL, Bruno R, Kim JK, et al. The effect of withdrawal of ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers prior to coronary angiography on the incidence of contrast-induced nephropathy. Int Urol Nephrol. 2008; 40:749.

25. Pflueger, A. C., Schenk, F. & Osswald, H. Increased sensitivity of the renal vasculature to adenosine in streptozotocin-induced diabetes mellitus rats. Am. J. Physiol. 1995; 269,F529–F535.

26. Pflueger, A. C., Osswald, H. & Knox, F. G. Adenosine-induced renal vasoconstriction in diabetes mellitus rats: role of nitric oxide. Am. J. Physiol. 1999; 276,F340–F346.

27. Agmon, Y., Peleg, H., Greenfeld, Z., Rosen, S. & Brezis, M. Nitric oxide and prostanoids protect the renal outer medulla from radiocontrast toxicity in the rat. J. Clin. Invest. 1994; 94,1069–1075.

28. Manske CL, Sprafka JM, Strony JT, Wang Y. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. Am J Med. 1990; 89:615.

29. Schwab SJ, Hlatky MA, Pieper KS, et al. Contrast nephrotoxicity: a randomized controlled trial of a nonionic and an ionic radiographic contrast agent. N Engl J Med. 1989; 320:149.

30. Lautin EM, Freeman NJ, Schoenfeld AH, et al. Radiocontrast-associated renal dysfunction: incidence and risk factors. AJR Am J Roentgenol. 1991; 157:49.

31. Nijssen EC, Rennenberg RJ, Nelemans PJ, et al. Prophylactic hydration to protect renal function from intravascular iodinated contrast material in patients at high risk of contrast-induced nephropathy (AMACING): a prospective randomised, phase 3, controlled, open-label, non-inferiority trial. Lancet. 2017; 389:1312.

32. Tao Y, Dong W, Li Z, et al. Proteinuria as an independent risk factor for contrast-induced acute kidney injury and mortality in patients with stroke undergoing cerebral angiography. J Neurointerv Surg. 2017; 9:445.

33. Piskinpasa S, Altun B, Akoglu H, et al. An uninvestigated risk factor for contrast-induced nephropathy in chronic kidney disease: proteinuria. Ren Fail. 2013; 35:62.

34. Moore RD, Steinberg EP, Powe NR, et al. Nephrotoxicity of high-osmolality versus low-osmolality contrast media: randomized clinical trial. Radiology. 1992; 182:649.

35. Rudnick MR, Davidson C, Laskey W, et al. Nephrotoxicity of iodixanol versus ioversol in patients with chronic kidney disease: the Visipaque Angiography/Interventions with Laboratory Outcomes in Renal Insu..ciency (VALOR) Trial. Am Heart J. 2008; 156:776.

36. Solomon RJ, Natarajan MK, Doucet S, et al. Cardiac Angiography in Renally Impaired Patients (CARE) study: a randomized double-blind trial of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. Circulation. 2007; 115:3189.

37. Laskey W, Aspelin P, Davidson C, et al. Nephrotoxicity of iodixanol versus iopamidol in patients with chronic kidney disease and diabetes mellitus undergoing coronary angiographic procedures. Am Heart J 2009; 158:822.

38. Rim MY, Ro H, Kang WC, et al. The effect of renin-angiotensin-aldosterone system blockade on contrast-induced acute kidney injury: a propensity-matched study. Am J Kidney Dis. 2012; 60:576.

39. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney Int Suppl. 2012; 2:8.

40. Trivedi HS, Moore H, Nasr S, et al. A randomized prospective trial to assess the role of saline hydration on the development of contrast nephrotoxicity. Nephron Clin Pract. 2003; 93.

41. Jurado-Román A, Hernández-Hernández F, García-Tejada J, et al. Role of hydration in contrast-induced nephropathy in patients who underwent primary percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol 2015; 115:1174.

42. Luo Y, Wang X, Ye Z, et al. Remedial hydration reduces the incidence of contrast-induced nephropathy and short term adverse events in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: a single-center, randomized trial. Intern Med. 2014; 53:2265.

43. Brar SS, Aharonian V, Mansukhani P, et al. Haemodynamic-guided ..uid administration for the prevention of contrast-induced acute kidney injury: the POSEIDON randomised controlled trial. Lancet. 2014; 383:1814.

44. Nijssen EC, Rennenberg RJ, Nelemans PJ, et al. Prophylactic hydration to protect renal function from intravascular iodinated contrast material in patients at high risk of contrast-induced nephropathy (AMACING): a prospective, randomised, phase 3, controlled, open-label, non-inferiority trial. Lancet. 2017; 389:1312.

45. Weisbord SD, Palevsky PM. Prevention of contrast-induced nephropathy with volume expansion. Clin J Am Soc Nephrol. 2008; 3:273.

46. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. Arch Intern Med. 2002; 162:329.

47. Weisbord SD, Gallagher M, Jneid H, et al. Outcomes after Angiography with Sodium Bicarbonate and Acetylcysteine. N Engl J Med. 2018; 378:603.

48. From, A. M. et al. Sodium bicarbonate is associated with an increased incidence of contrast nephropathy: a retrospective cohort study of 7977 patients at mayo clinic. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 3, 2008; 10–18.

49. Weisbord SD, Gallagher M, Jneid H, et al. Outcomes after Angiography with Sodium Bicarbonate and Acetylcysteine. N Engl J Med. 2018; 378:603.

50. Verma A, Ranganna KM, Reddy RS, et al. Eect of rosuvastatin on C-reactive protein and renal function in patients with chronic kidney disease. Am J Cardiol. 2005; 96:1290.

51. Subramaniam RM, Suarez-Cuervo C, Wilson RF, et al. Eectiveness of Prevention Strategies for Contrast-Induced Nephropathy: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Intern Med. 2016; 164:406.

52. Briguori C, Airoldi F, D'Andrea D, et al. Renal Insu..ciency Following Contrast Media Administration Trial (REMEDIAL): a randomized comparison of 3 preventive strategies. Circulation. 2007; 115:1211.

53. Katholi RE, Taylor GJ, McCann WP, et al. Nephrotoxicity from contrast media: attenuation with theophylline. Radiology. 1995; 195:17.

54. Wang A, Holcslaw T, Bashore TM, et al. Exacerbation of radiocontrast nephrotoxicity by endothelin receptor antagonism. Kidney Int. 2000; 57:1675.

55. Er F, Nia AM, Dopp H, et al. Ischemic preconditioning for prevention of contrast medium-induced nephropathy randomized pilot RenPro Trial (Renal Protection Trial). Circulation. 2012; 126:296.

56. Deftereos S, Giannopoulos G, Tzalamouras V, et al. Renoprotective eect of remote ischemic post-conditioning by intermittent balloon in patients undergoing percutaneous coronary intervention. J Am Coll Cardiol. 201361:1949.

57. Hamani A, Petitclerc T, Jacobs C, Deray G. Is dialysis indicated immediately after administration of iodinated contrast agents in patients on haemodialysis? Nephrol Dial Transplant. 1998; 13:1051.

58. Takebayashi S, Hidai H, Chiba T. No need for immediate dialysis after administration of low-osmolarity contrast medium in patients undergoing hemodialysis. Am J Kidney Dis. 2000; 36:226.

59. Subramaniam RM, Suarez-Cuervo C, Wilson RF, et al. Eectiveness of Prevention Strategies for Contrast-Induced Nephropathy: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Intern Med. 2016; 164:406.

برخورد با میکروآلبومینوری درنفروپاتی دیابتی

دکتر بهاره حاج سلیمی: عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی زنجان

مقدمه و تعریف

میکروآلبومینوری، اولین نشانه بالینی قابل کشف از درگیری کلیوی در بیماران دیابتی است. آن بین ٪۲۰-۴۰ از افراد دیابتی را ۱۰-۱۵ سال بعد از وقوع دیابت ملیتوس، درگیر می‌کند. از هنگامی که میکروآلبومینوری ظاهر می‌شود، در عرض ۵-۱۰ سال به پروتئینوری در ٪۲۰-۵۰ از بیماران پیشرفت می‌کند. در بیماران دچار میکروآلبومینوری، کاهش در عملکرد کلیوی، متغیر است. اما میانگین کاهش در GFR، ۱۰-۱۲ در سال است. پروسه درگیری کلیوی، مرحله به مرحله است و میکروآلبومینوری، بالقوه برگشت پذیر است.

هنگامی که دفع پروتئین ادراری بررسی می‌شود، Dipstick ادراری، یک مارکر غیرحساس برای افزایش اولیه در دفع پروتئین است و تا هنگامی که دفع پروتئین به بیشتر از ۳۰۰-۵۰۰ میلی گرم در روز برسد، مثبت نمی‌شود. استفاده از یک روش اختصاصی برای آلبومین روش حساس تری است. دفع نرمال آلبومین، کمتر از ۳۰ میلی گرم در روز است (۲۰). به دفع پایدار آلبومین بین ۳۰-۳۰۰ میلی گرم در روز (۲۰-۲۰۰) یا نسبت آلبومین به کراتینین (۲,۵-۳۵) در مردان و (۳-۳۵) در زنان، میکروآلبومینوری گفته می‌شود.

در بیماران مبتلا به دیابت، میکروآلبومینوری یک مارکر خطر برای بیماری و مرگ ومیر قلبی – عروقی می‌باشد. بویژه در بیمارن مبتلا به دیابت نوع ۱، آن ممکن است گاهی، اما نه همیشه، نشانگرنفروپاتی دیابتی زودرس باشد.

تشخیص و شناسایی میکروآلبومینوری

اثبات تشخیص میکروآلبومینوری، نیازمند اثبات یک افزایش در دفع آلبومین ادراری است که بیش از ۳-۶ ماه پایدار بماند. دراین مدت باید میکرآلبومینوری در دو نوبت یا بیشتر؛ مثبت باشد. تب، ورزش، نارسایی قبلی و کنترل ضعیف قند خون، عواملی هستند که می‌توانند باعث افزایش خفیف در دفع آلبومین ادراری شوند.

غلظت آلبومین ادراری:

اگرچه جمع آوری ۲۴ ساعته ادراری، استاندارد طلایی اولیه برای تشخیص میکروآلبومینوری است ولی پیشنهاد شده است که غربالگری می‌تواند بطور ساده تری، توسط جمع آوری به موقع و اندازه گیری غلظت آلبومین ادراری در یک نمونهٔ اول صبح، برای به حداقل رساندن تغییرات در حجم ادراری که در طی روز اتفاق می افتد؛ انجام شود. موارد مثبت کاذب باید با تکرار اندازه گیری‌ها، رد شوند.

در صورتیکه امکان اندازه گیری مستقیم دفع آلبومین ادراری وجود نداشته باشد؛ از انواع مختلفی از تستهای نواری نیمه کمی مانند Clinitek Micro Albumin Dipsticks و Micral-Test II جهت تست میکروآلبومینوری؛ استفاده نمود. حساسیت و ویژگی این تست‌ها به ترتیب ٪۸۰-۹۷ و ٪۳۳-۸۰ می‌باشد.

یک مشکل با اندازه گیری غلظت آلبومین ادراری یا تخمین آن با یک Dipstick حساس، این است که نتایج مثبت کاذب، می‌توانند اتفاق بیفتند زیرا غلظت آلبومین ادراری، توسط حجم و مقدار آلبومینوری تعیین می‌شود. اثر مخدوش کننده حجم ادرار، می‌تواند توسط اندازه گیری‌های متعدد در نمونهٔ اول صبح، به حداقل برسد.

توصیه فعلی برای تشخیص میکروآلبومینوری، اندازه گیری نسبت به آلبومین به کراتینین در یک نمونهٔ ادراری، در هر زمانی از روز است که این استراتژی غربالگری ترجیحی برای تشخیص میکروآلبومینوری، در تمام بیماران دیابتی است.

این تست فواید زیر را دارد:

۱. یک نتیجهٔ کمی می‌دهد که با میزان‌های ادرار ۲۴ ساعته در یک طیف وسیع از دفع پروتئین، مطابق است.

۲. انجام آن ساده و ارزان است.

۳. میزان‌های تکرار شدهٔ آن می‌تواند براحتی برای اطمینان از اینکه آیا میکروآلبومینوری، پایدار است یا خیر؛ بدست بیاید.

محدودیت‌های نسبت آلبومین به کراتینین ادراری:

سه احتیاط مهم وجود دارند که باید برای به حداکثر رساندن قابلیت اطمینان نسبت آلبومین به کراتینین ادرار، مدنظر باشند:

- زمان مناسب برای اندازه گیری نسبت آلبومین به کراتینین ادراری، نامشخص است. با توجه به نامشخص بودن این مسأله، ما ترجیح کمی برای نمونه‌های ادراری اول صبح داریم. اگر این کار ناراحت کننده است، نمونه‌ها می‌توانند در سایر زمان‌های روز، بدست بیایند. هیچ اطلاعی در مورد زمان تکرار اندازه گیری‌ها برای مانیتور سیر بیماری وجود ندارد. اگر امکانپذیر باشد، بنظر می‌رسد که بطور ترجیحی، نمونه‌ها را تقریبا در همان زمان از روز جهت تکرار تست، بگیریم.
- ورزش شدید می‌تواند باعث یک افزایش گذرا در دفع آلبومین شود. در نتیجه، بیماران باید به مدت ۲۴ ساعت قبل از تست از ورزش شدید منع شوند.
- دقت نسبت به آلبومین به کراتینین ادراری، در صورتیکه دفع کراتینین تا حد زیادی متفاوت از میزان مورد انتظار باشد؛ کاهش خواهد یافت. این بخصوص در بیماران با میزان‌های مرزی، مهم است. در یک مرد عضلانی با یک میزان بالای دفع کراتینین، این نسبت کمتر از حد واقعی و در یک بیمار کاشکتیک که توده عضلانی و دفع کراتینین، به میزان قابل توجهی کاهش یافته است؛ بیشتر از حد واقعی تخمین زده خواهد شد و همچنین این نسبت بر اساس نژاد و قومیت در آمریکا، متغیر است. همانطور که دفع کراتینین بطور قابل توجهی در میان سیاهان Hispanic و آمریکایی‌های مکزیکی نسبت به سفید پوستان غیر Hispanic، بیشتر است.

مکانیسم‌ها

افزایش دفع ادراری آلبومین، نتیجه نهایی عبور آن از مویرگ‌های گلومرولی و اختلال در باز جذب توبولی آن است. در شرایط فیزیولوژیک، آلبومین فقط به میزان جزئی از گلومرول فیلتر می‌شود. افزایش عبور آلبومین، ناشی از تغییرات عملکردی (فیزیولوژیک و برگشت ناپذیر) مانند افزایش فشار هیدرولیک گلومرولی، افزایش ضریب فیلتراسیون گلومرولی و تغییر اندازه و قابلیت انتخاب شارژ غشاء گلومرولی است.

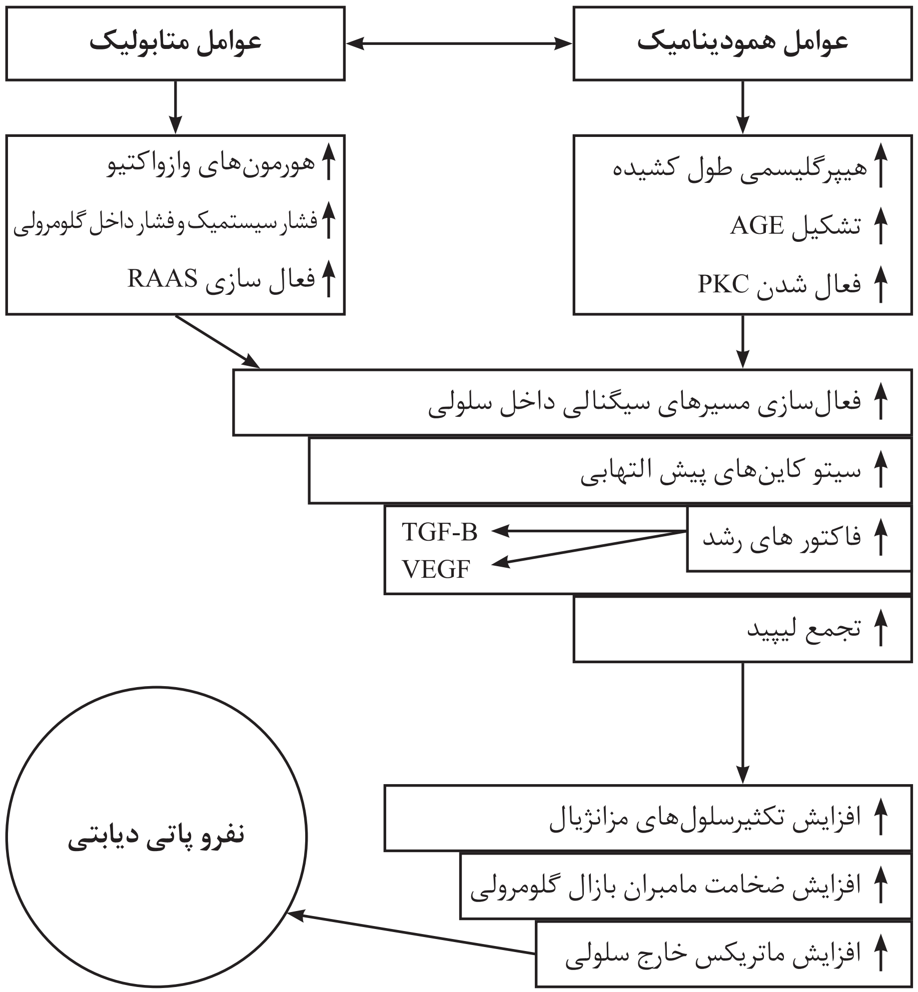
دیابت می‌تواند ابنورمالیتی‌هایی در هر سه لایهٔ مجزای غشاء گلومرولی (لایهٔ سلول‌های اندوتلیال، غشاء پایه و لایهٔ پودوسیتی) ایجاد کند. این انبورمالیتی‌ها می‌توانند ساختاری باشند، مانند افزایش اندازهٔ سوراخ‌ها یا بیوشیمیایی مانند از بین رفتن بار منفی مولکول‌ها باشند.

اخیرا اهمیت گلیکوکالیکس‌ها برای عبور مولکول‌های بزرگ از جدار عروق به اثبات رسیده است. گلیکوکالیکس‌ها، یک لایهٔ نازکی از پروتئوگلیکان‌ها (گلیکوز آمینوگلیکان‌ها) می‌باشند که در سطح خارجی لایه اندوتلیال را در کلیه‌ها و سایر بسترهای مویرگی بدن، پوشش می‌دهند. کنترل نامناسب قند خون و دیابت، گلیکوکالیکس را کاهش می‌دهد و منجر به میکرو و ماکروآلبومینوری می‌شود. مطالعات در حیوانات و انسان‌های دیابتی، فشار هیدرولیک مویرگی تخمین زده شده و اندازه گیری شدهٔ افزایش یافته را به اثبات رسانده اند. پروتئینوری توبولی با افزایش شدید دفع پروتئین‌های کوچک مانند B_2 میکروگلبولین، مشخص می‌شود و این در حالی است که دفع آلبومین فقط به میزان خفیفی افزایش می‌یابد. در بیماران دیابتی، دفع ادراری B_2 میکروگلبولین یا نرمال است یا فقط کمی افزایش یافته است.

در مطالعه‌ای که توسط Arindam Gosh و همکارانش در مورد ارتباط بین سیتوکاین‌های پیش التهابی با میکروآلبومینوری در ۸۹ بیمار مبتلا به دیابت ملیتوس نوع ۲ (۲۶ مورد کنترل سالم همسن) در سال ۲۰۱۸ انجام شد، نشان داده شده که سطح سیتوکاین‌های پیش التهابی IL6 و TNF-α در مراحل زودرس نفروپاتی دیابتی، افزایش یافته بوده است و بطور مستقلی با دفع آلبومین ادراری، ارتباط داشته است. بنابراین می‌توان این تئوری را

مطرح نمود که آزاد سازی موضعی این سیتوکاین‌ها، یک نقشی را در آسیب کلیوی دارد.

شکل ۱ :پاتوژنز نفروپاتی دیابتی



سیر طبیعی میکروآلبومینوری در دیابت

بعـد از بـروز میکروآلبومینـوری مـدام، پیشـرفت و پسـرفت بیمـاری کلیـوی، هـر دو، شـایع هسـتند. کنتـرل دقیـق و تهاجمـی قند خون، فشـارخون پایین تـر و یک پروفایـل لیپید مطلوب، بـا بهبـود پیامدهـا همراه هسـتند.

پیگیـری دراز مـدت بیمـاران مبتـلا بـه دیابـت نـوع ۱ کـه میکروآلبومینـوری دارنـد، نشـان می‌دهـد کـه احتمال پیشـرفت بـه نفروپاتی آشـکار (که بصورت یـک Dipstick مثبـت ادرار برای پروتئیـن تعریـف می‌شـود کـه همچنیـن بـه آن ماکروآلبومینـوری یـا پروتئینوری آشـکار یـا بالینی نیـز گفتـه می‌شـود)؛ بـر اسـاس مـدت دیابـت و سـایر فاکتورهـای خطـر متغیر اسـت.

از سـوی دیگـر یـک میـزان قابـل توجهـی از پسـرفت‌های خـود بخـودی میکروآلبومینـوری به نرموآلبومینـوری وجود دارد.

بعـد از بـروز میکروآلبومینـوری پایـدار، پیشـرفت یـا پسـرفت بیمـاری کلیـوی هـر کـدام بطور شـایعی اتفـاق مـی افتد. کنتـرل دقیق و تهاجمـی قند خون، فشـارخون پایین تر و یـک پروفایل لیپیـدی مطلـوب بـا پیامـد بهتری همراه هسـتند.

دو گـزارش دراویـل سـال ۱۹۸۰، پیشـنهاد نمودنـد کـه حضـور میکروآلبومینـوری، بشـدت پیشـگویی کننـدۀ پیشـرفت بـه نفروپاتی آشـکار در بیمـاران مبتلا به دیابت نوع ۱ اسـت. ولی در مطالعـات جدیدتـر، نتایـج کمتـر دراماتیـک هسـتند. بعنوان مثـال در فنلانـد، ESRD بعد از ۲۰ سـال، ۲٫۲٪ و بعـد از ۳۰ سـال ۷٫۸٪ بوده اسـت.

یافته‌هـای بیوپسـی کلیـه در بیمـاران مبتـلا بـه دیابـت نـوع ۱ و میکروآلبومینـوری، می‌تواند از یـک بافـت شناسـی نسـبتا نرمـال (کـه اغلـب در بیمارانـی کـه دفـع کمتـر از ۴۵ میلـی گـرم آلبومیـن در روز دارنـد؛ دیـده می‌شـود)، تا شـواهد بـارز نفروپاتـی دیابتی متغیر باشـد. نفروپاتی دیابتـی، بیشـتر احتمـال دارد کـه در بیمـاران دارای آلبومینوری بارزتر و فشـارخون بـالا و یا یک کاهـش کلیرانـس کراتینین ایجاد شـود.

میکروآلبومینـوری در٪۱۵-۶۵ از بیمـارن مبتـلا بـه دیابـت نوع ۱ (درمان شـده با انسـولین برای حفظ قند خون نزدیک نرمال)؛ در یک دورۀ پیگیری ۵ تا ۳۰ سـال به نرموآلبومینوری تبدیل شـود.

عوامـل خطـر مسـتقل بـرای پسـرفت میکروآلبومینـوری شـامل کنتـرل بهتـر قنـد خـون، فشـارخون پایین‌تـر، سـطوح پاییـن تـر کلسـترول و تـری گلیسـیرید سـرم، وقـوع اخیـر میکروآلبومینـوری، یـک درجـۀ پاییـن تـری از میکروآلبومینـوری، GFR پایـۀ پاییـن تـر و افزایـش کمتـری در غشـاء پایـه گلومرولـی در بیوپسـی کلیه هسـتند. درمـان ACEI، عامل دیگری اسـت کـه پسـرفت بـه نرموآلبومینـوری را تشـدید می‌کنـد. تغییـرات در میـزان دفـع ابنورمـال آلبومیـن بـا گذشـت زمـان نیـز بـا خطـر یـک کاهـش در GFR مرتبـط اسـت. عمومـا پیشـرفت و پسـرفت و تثبیـت آلبومینـوری بـه ترتیـب بـا خطـر بـالا و متوسـط کاهـش در GFR (میـزان فیلتراسـیون گلومرولـی) مرتبـط هسـتند. بـه هـر حال عوامـل پیش آگهـی کننـدۀ پسـرفت میکروآلبومینوری، کمتـر واضـح هسـتند.در مطالعـه‌ای کـه در ٦۵٨ بیمـار مبتـلا بـه دیابـت نـوع ۱ انجـام شـد؛ بیمارانـی کـه پسـرفت میکروآلبومینـوری را داشـتند، پیـش آگهـی کلیـوی مطلوب تری داشـتند. در ۸-۱۲ سـال پیگیـری، یـک کاهـش زودرس در GFR، بـه ترتیـب در ٦٨٪، ۳۲٪، ۱٦٪ و ۹٪ از بیمـاران دچـار پیشـرفت، تثبیـت یـا پسـرفت میکروآلبومینـوری بـه نرموآلبومینـوری اتفـاق افتاد.

مطالعـات اخیـر پیشـنهاد کـرده انـد کـه اهمیـت پیـش آگهـی کننـدۀ اصلـی کـه بـه میکروآلبومینـوری داده شـده، دیگـر بـرای اکثـر بیمـاران کلیوی دیابتـی بکار نمـی رود. در اوایل سـال ۱۹۸۰ گزارش شـده بـود که یافتن میکروآلبومینـوری، با یک خطر پیشـرفت به پروتئینوری آشـکار (ماکروآلبومینـوری)، ٪٦۰-۸۰ در طـی ٦-۱۴ سـال در افـراد مبتـلا بـه دیابـت نـوع ۱و۲ همـراه بـوده اسـت. مطالعـات بیشـتر نشـان داده انـد کـه میـزان پسـرفت میکروآلبومینـوری در بیمـارن مبتـلا بـه دیابـت نـوع ۱ یـا ۲؛ ٪۲۱-٦۴ بـوده اسـت. بعنـوان مثـال، یـک آنالیـز اخیـر از مطالعـه DCCT/EDIT (Diabetes Control and Complications Trial /Epidemiology Of Diabetes Interventions and Complications)، ۳۲۵ بیمـار مبتـلا بـه دیابـت جدیـد ۱ را کـه دچـار میکروآلبومینـوری اتفاقـی مـداوم شـده بودنـد؛ مـورد بررسـی قـرار داد. بـروز تجمعـی ۱۰ سـالۀ پیشـرفت بـه ماکروآلبومینـوری و پسـرفت بـه نرموآلبومینـوری، بـه ترتیـب ٪۲۸ و ٪۴۰ بـود. میکروآلبومینـوری پایـدار در دو مـورد از سـه انـدازه گیـری متوالـی در طـی ٦-۱۲ مـاه، مشـخص شـده بـود. در طـی یـک دورۀ ۵ سـاله در ۱۷۰ بیمـار مبتـلا بـه دیابـت نـوع ۱ کـه در ابتـدا نرموآلبومینوریـک و دارای فشـارخون نرمـال بودنـد؛ ۱۴ الگـو از آلبومینـوری آشـکار گردیـد:

۱. میکروآلبومینوری پایدار در ٪۵۸ از موارد

۲. میکروآلبومینوری متناوب در ٪۲۹ از موارد

۳. میکروآلبومینوری مداوم گذرا در ٪۸ از موارد (شامل بیمارانی بود که معیارهای میکروآلبومینوری مداوم را داشتند ولی در زمان خروج از مطالعه، به نرموآلبومینوری بازگشتند.)

۴. ماکروآلبومینوری مداوم در ٪۵ از موارد

در این مطالعه، هیچ یک از بیماران با داروهای مهار کنندهٔ سیستم رنین – آنژیوتانسین، درمان نشده بودند. بعلاوه ٪٦۴ از بیماران که معیارهای میکروآلبومینوری مدارم را در طی مطالعه داشتند؛ بطور خود بخودی در انتهای مطالعه به نرموآلبومینوری تبدیل شدند. این میزان‌های بالای پسرفت میکروآلبومینوری، با استفاده از مهار کننده‌های سیستم رنین – آنژیوتانسین –آلدوسترون در برخی مطالعات (نه همهٔ آن‌ها)؛ مرتبط بوده است. بنابراین تاریخچه جدید میکروآلبومینوری، بطور شایعتری نسبت به پیشرفت به سمت پروتئینوری آشکار، بصورت پسرفت و برطرف شدن است. بعلاوه، در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ و ۲ و میکروآلبومینوری، هیچ انطباقی بین میکروآلبومینوری و الگوهای آسیبی که بتوان در بافت کلیه با بیوپسی بدست آورد؛ وجود ندارد.

در یک مطالعه از جولای ۲۰۰۷ تا جولای ۲۰۱۴ در کلینیک و بیمارستان اطفال دانشگاه علوم پزشکی KONKUK در کره که با هدف بررسی شیوع پسرفت میکروآلبومینوری در افراد مبتلا به دیابت نوع ۱ و ۲ با شروع در دوران کودکی انجام شده بود؛ ۱۰۹ جوان بین ٦٫۵-۲۱ سال مبتلا به دیابت نوع ۱ و ۱۸ جوان بطور میانگین ۱۷٫۹ سال مبتلا به دیابت نوع ۲، وارد شدند. میکروآلبومینوری در آن‌ها بطور مکرر از طریق نسبت میکروآلبومین به کراتینین اول صبح؛ اندازه گیری شد. مدت پیگیری از ۰٫۵-۷ سال بود. نتایج بدست آمده به قرار زیر بودند:

شیوع میکروآلبومینوری در حالت پایه ٪۲۱٫۱ و ٪۱۷٫۴ در دیابت نوع ۱ و ٪۴۴٫۴ و ٪۳۸٫۹ در دیابت نوع ۲ بود. پسرفت میکروآلبومینوری در ۱۳ بیمار دیابت جدید ۱ (٪٥٦٫۵) و ۳ بیمار دیابت نوع ۲ (٪۳۷٫۵) و میزان پیشرفت آن در دیابت نوع ۱ (٪۱۰٫۵) و در دیابت نوع ۲ (٪۲۰) بود. پسرفت قابل ملاحظه میکروآلبومینوری بیشتر از پیشرفت آن در جوانان دیابتی، نشان

دهنده این است که افزایش دفع میکروآلبومین ادراری در یک تست منفرد، نشانگر نفروپاتی دیابتی برگشت ناپذیر نیست و باید به انجام مداخلات کافی در بالغین دچارمیکروآلبومینوری، برای پیشگیری از پیشرفت سریع به سمت نفروپاتی دیابتی تأکید نمود.

در مطالعه‌ای که در نیجریه در سال ۲۰۱۸، بر روی ۲۰۰ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ سرپایی که در ٦۲ نفر (٪۳۱) مرد و ۱۳۸ نفر (٪٦۹) زن در گروه سنی ۴۵-۸۰ سال بودند، انجام شد؛ از ۲۰۰ نفر، ۱۱٦ نفر (٪۵۸) میکروآلبومینوری داشتند. میانگین سنی، مدت زمان ابتلا به دیابت ملیتوس نوع ۲، فشارخون سیستولیک، قند ناشتای خون، سطح HbA1C و کراتینین سرم در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ مبتلا به میکروآلبومینوری، بطور قابل ملاحظه‌ای بالاتر از بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ فاقد میکروآلبومینوری بود. درحالی که میانگین فشارخون دیاستولیک و شاخص تودهٔ بدنی و سن، بطور بارزی بین دو گروه متفاوت نبود.

ارزش پیش آگهی کنندگی میکروآلبومینوری

بیشتر مطالعات مشاهده ای، یک ارتباط مداومی را بین افزایش آلبومینوری و کاهش GFR نشان داده اند. بعلاوه در یک متاآنالیز از ۸ مطالعه، نشان داده شده که آلبومینوری در محدودهٔ میکروآلبومینوری، با یک افزایش خطر ESKD درمقایسه با نرموآلبومینوری همراه بوده است. این ارتباط بین آلبومینوری و عوارض وخیم افزایش آلبومینوری عموما حتی قبل از بروز بالاترین حد (upper Limit) نرموآلبومینوری نیز ظاهر می‌شود. حداکثر رنج نرمال برای میزان دفع آلبومین، احتمالا به جمعیت خاصی که در آن مطالعه صورت گرفته؛ مرتبط است ولی آن تقریبا ۱۰ (میکروگرم در دقیقه) می‌باشد. حتی آلبومینوری در محدودهٔ حداکثر نرمال، با یک افزایش خطر پیشرفت به پروتئینوری آشکار، تسریع افت GFR و افزایش خطر بروز بیماری و مرگ ومیر عروق کرونری، در بیماران دیابتی نوع ۱ و۲ مرتبط بوده است. بنابراین یافته‌های فوق، یک ارتباط مداوم بین افزایش آلبومینوری و خطر عوارض وخیم را تأکید می کنند. یک مطالعه نشان داده است که خطر قلبی – عروقی برای بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲، از سطح میزان دفع آلبومین ادراری ۱ میکروگرم در دقیقه آغاز می‌شود.

مطالعـه Landmark توسـط Keen و همکارانـش؛ مطالعـات متعـددی را ایجـاد کرد که قدرت پیـش بینـی کننـدهٔ میکروآلبومینـوری بـرای نفروپاتـی دیابتـی و بعـلاوه ESKD، وقایـع قلبـی عروقـی کشـنده و غیـر کشـنده، نه تنها در دیابت نوع ۱ و۲، بلکه همچنین در فشـارخون اولیه و در جمعیـت عمومـی را همانطور که توسـط Parving و همکارانش نیز بررسـی و مرور شـد؛ اثبات می‌کرد. مکانیسـم احتمالـی پیشـنهاد شـده مرتبـط کننـدهٔ میکروآلبومینـوری بـا بیمـاری قلبی عروقـی کشـنده و غیر کشـنده ایـن اسـت کـه میکروآلبومینـوری بـه عنوان یـک نشـانگر اختلال عملکـرد اندوتلیـال وسـیع می‌باشـد کـه ممکن اسـت شـرایط را بـرای افزایـش نفوذپذیـری جدار شـریانی بـه ذرات لیپوپروتئیـن آتروژنیـک، مسـاعد کنـد (تئـوری Steno). میکروآلبومینـوری بـا بسـیاری از عوامل خطر قلبی-عروقی شـناخته شـده مانند فشـارخون بالا، دیس لیپوپروتئینمی، تشـدید تجمـع پلاکتـی و مقـاوت انسـولین و نوروپاتـی اتونومیـک، مرتبط می‌باشـد.

نمک و میکروآلبومینوری

افزایـش مصـرف نمـک، علاوه بر اثر روی فشـارخون، بطور مسـتقلی در آسـیب ارگان انتهایی شـرکت می‌کنـد. همچنیـن ارتبـاط میـان مصـرف نمـک بـا بیمـاری عروقـی کرونـری، هیپرتروفی بطـن چـپ، بیمـاری عروق مغزی و میکروآلبومینوری مشـاهده شـده اسـت.

اسید اوریک سرم و میکروآلبومینوری

اسـید اوریـک بـا بیمـاری کلیـوی مرتبـط بـوده اسـت. حتـی هیپراوریسـمی، ممکـن اسـت یک نشـانگر بیمـاری میکروواسـکولار باشـد یـا خـود آن ممکـن اسـت دارای نقشـی در بـروز نفروپاتـی دیابتـی داشـته باشـد. در مدل‌های حیوانی افزایش سـطح اسـید اوریک، می‌تواند منجر به بیماری آرتریول‌هـای پـره گلومـرولار، اختـلال خـود تنظیمـی، افزایـش فشـار داخـل گلومرولـی و همچنیـن اختـلال عملکـرد اندوتلیـال شـود. در بیماران مبتلا به دیابت، اسـید اوریک سـرم در مراحـل زودرس دیابـت بطـور قابـل ملاحظـه و مسـتقل از مخـدوش کننده‌هـا، بـا بـروز میکروآلبومینـوری مـداوم در مراحـل بعـدی، مرتبـط بـوده اسـت. بنابرایـن اسـید اوریک ممکن اسـت یـک عامل جدیـد و مهم در پاتوژنز عوارض میکروواسـکولار در دیابت باشـد. اخیرا یک ارتباط دوز-پاسـخ، بین اسـیداوریک سـرم و کاهـش عملکـرد کلیـوی، در بیمـاران مبتـلا بـه دیابـت نـوع ۱ ، به اثبات رسـیده اسـت.

غربالگری برای میکروآلبومینوری

غربالگـری بـرای میکروآلبومینـوری در بیمـارن مبتلا بـه دیابت نوع ۱و۲ به منظـور جلوگیری از پیشـرفت بـه نارسـایی کلیـوی ارزشـمند اسـت. ایـن نتیجه گیری بر اسـاس این حقیقت اسـت کـه درمـان ضـد فشـارخون در بیمـاران میکروآلبومینوریک، پیشـرفت بیماری راحتـی در بیماران دارای فشـارخون نرمـال کاهـش می‌دهد.

آنالیزهـای بـه صرفـه از نظـر اقتصـادی بـرای غربالگـری میکروآلبومینـوری در دیابـت نوع ۱، پیشـنهاد می‌کننـد کـه بـا فـرض یـک فایـدهٔ درمـان ٪۱۰؛ غربالگـری از نظـر اقتصـادی خنثـی اسـت و هرگونـه فایـدهٔ ناشـی از آن منجـر بـه افزایـش امیـد بـه زندگـی و کاهـش بیمـاری کلیوی مرحلـه نهایـی خواهد شـد.

در دیابـت نـوع ۲، توافـق بـرای غربالگـری میکروآلبومینـوری، کمتـر قـوی اسـت. امـا بـا این وجـود بطورگسـترده ای، مفیـد دانسـته شـده و توسـط بسـیاری از گایدلاین‌هـای بیـن المللـی توصیه شـده اسـت.

غربالگـری بـرای میکروآلبومینـوری، یـک مشـکل اساسـی داشـته اسـت و آن ایـن اسـت کـه تنـوع داخـل فـردی میـزان دفع آلبومین ادراری، بسـیار گسـترده اسـت و براسـاس رژیـم غذایی، ورزش و دمـا متغیـر اسـت. جمـع آوری دقیـق ادراری بـرای مراقبـت بالینـی روتیـن؛ بسـیار سـنگین و زحمـت آور اسـت. بنابرایـن نمونه‌هـای Spot و ترجیحـا نمونه‌هـای ادراری اول صبح بـکار می‌رونـد و بـه منظـور اجـازه دادن بـرای تغلیـظ ادراری، محتـوای آلبومیـن بـرای کراتینین، تصحیـح می‌شـود و بصـورت نسـبت *Alb/cr* (ACR) ، بیـان می‌شـود.

یـک ACR مثبـت در دو یـا بیشـتر تسـت، بـرای قطعـی کـردن تشـخیص بیمـاری کلیـوی دیابتـی کافـی اسـت (ACR >۲٫۵ در مـردان و ۳٫۵< در زنـان). ایـن روش حساسـیت ٪۹۰ و ویژگـی ٪۹۷ بـرای وجـود نفروپاتـی دیابتـی دارد.

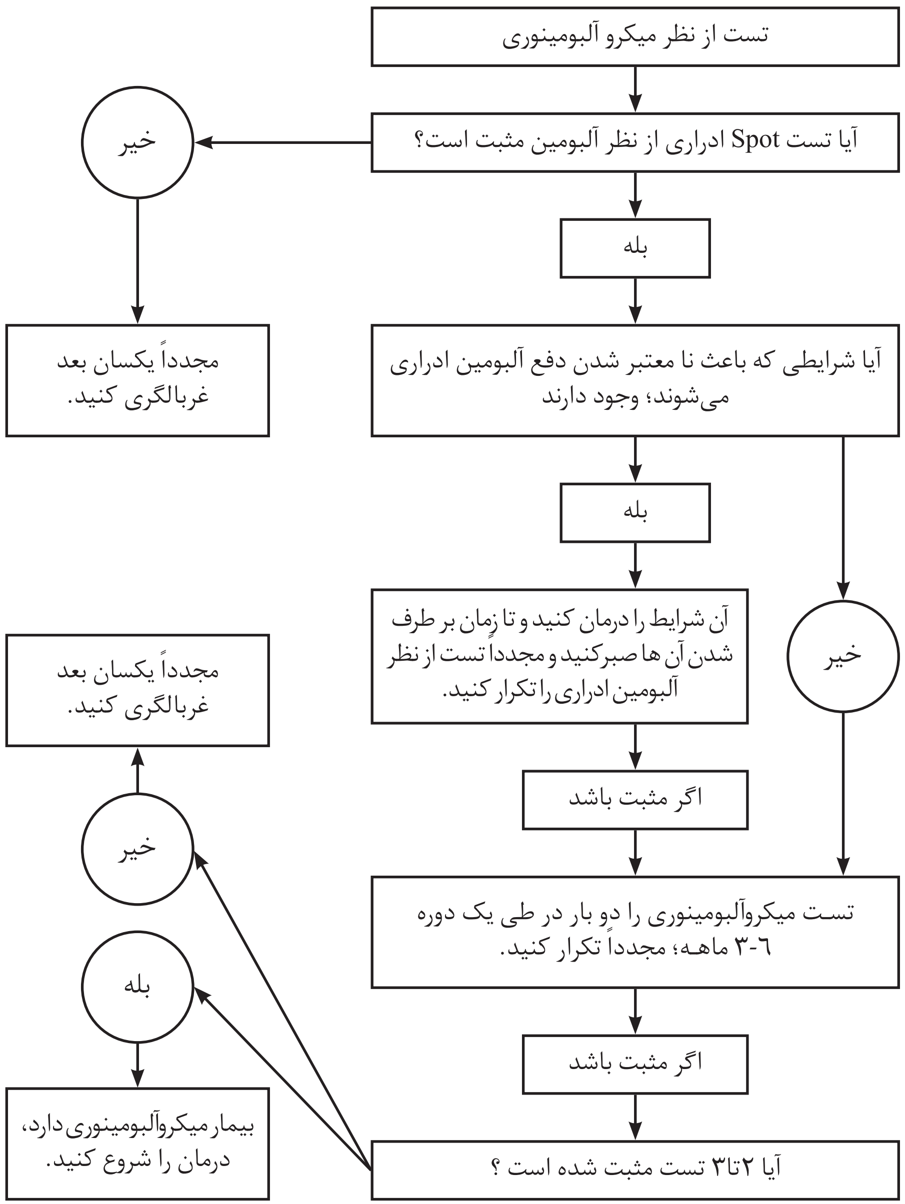
در مطالعـه‌ای کـه در سـال ۲۰۱۶ جهـت مقایسـهٔ بیـن تسـت Spot ACR و تسـت کمـی ACR، از نظـر میـزان نسـبت ACR، در بیمـاران پـره دیابتی و دیابتی در کره انجام شـد و در آن، نمونه‌هـای ادراری ۲۲۶ بیمـار پـره دیابـت و ۲۷۵ بیمـار دیابتـی در طـی چـک آپ‌هـای منظـم سـلامتی، ارسـال گردید. ACR یک بار با اسـتفاده از تسـت Spot ACR و بار دیگر با تسـت‌های

آزمایشگاهی کمی، اندازه گیری شد. تست‌های مثبت برای آلبومینوری اندازه گیری شد. تست Spot ACR، ٪۱۵٫۵ (میکروآلبومینوری ٪۱۴٫٦، ماکروآلبومینوری ٪۰٫۹) تست کمی ACR مثبت، ٪۳۰٫۵ (میکروآلبومینوری ٪۲۵٫۱، ماکروآلبومینوری ٪۵٫۵)، به ترتیب در افراد پره دیابتی و دیابتی بودند. در جمعیت پره دیابتی، حساسیت و ویژگی و ارزش پیشگویی کنندگی مثبت، ارزش پیشگویی کنندگی منفی و دقت کلی روش Spot ACR به ترتیب ٪۹۲، ٪۹۴، ٪٦۵٫۷ و٪۹۳٫۸ و نتایج مطابق با این موارد در جمعیت دیابتی، به ترتیب، ٪۸۰، ٪۹۱٫٦، ٪۸۱ و ٪۹۱٫۱ و ٪۸۸ بودند. میزان میانگین ACR در تست‌های Spot، برای اندازه گیری محدوده‌های ۳۰ mg/gr >، ۳۰-۳۰۰ mg/gr، ۳۰۰ mg/gr <، به ترتیب ۹٫۴ mg/g، ۴٦٫۹ mg/g، ۳٦۸٫۸ mg/g، با استفاده از روش‌های آزمایشگاهی بودند. این مطالعه نشان داد که حساسیت و ویژگی و ارزش پیشگویی کنندگی منفی تست Spot ACR بالاست و این تست می‌تواند برای غربالگری آلبومینوری در موارد پره دیابت و دیابت بکار برده شود.

چه موقع غربالگری کنیم؟

- دردیابت نوع ۱: ۵ سال پس از تشخیص و سپس سالانه
- در دیابت نوع ۲: در زمان تشخیص و سپس سالانه
- جهت تشخیص میکروآلبومینوری باید نسبت *Alb/cr* را در یک نمونهٔ Spot ادراری، اندازه گیری کنیم.
- انجمن آمریکایی دیابت و سازمان ملی کلیه (NKF)، غربالگری سالانه برای میکروآلبومینوری را در کودکان با سابقهٔ ۵ ساله دیابت ملیتوس وابسته به انسولین (IDDM)، از سن ۹ سالگی و در نوجوانان با سابقهٔ ۲ ساله یا بیشتر ابتلا به IDDM را از سن ۱۱ سالگی توصیه نموده است.

شکل ۲ - تست برای میکروآلبومینوری



پیشگیری اولیه از میکروآلبومینوری در بیماران مبتلا به دیابت

۱- کنترل قند خون

کنترل دقیق و تهاجمی قند خون در تمام بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ توصیه شده است که این بخاطر اثرات مفید آن روی عوارض میکروواسکولار می‌باشد. کنترل ضعیف قند خون، یک عامل خطر برای هردو هم بروز میکروآلبومینوری و هم برای پیشرفت به ماکروآلبومینوری در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ است. کنترل دقیق قند خون در تمام بیماران توصیه می‌شود که این بخاطر اثرات مفید آن بر روی عوارض میکروواسکولار است. چندین مطالعه تصادفی اثبات کرده اند که کنترل دقیقتر قند خون برای پیشگیری اولیهٔ میکروآلبومینوری سودمند است. مطالعهٔ UKPDS اهمیت کنترل دقیق قند خون را در ۳۸۶۷ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ تازه تشخیص داده شده مورد ارزیابی قرار داد. بیماران بطور تصادفی، روی درمان تهاجمی یا درمان معمول قرار داده شدند. در مدت بیش از ۱۰ سال میزان میانگین HbA1C، در گروه درمان تهاجمی ٪۷ بود در مقایسه با گروه درمان معمول که درآن ٪۷٫۹ بود. در شرایط پایه ٪۶٫۵ از بیماران، میکروآلبومینوری و ٪۷ از آن‌ها ماکروآلبومینوری داشتند. در آنالیز این نقاط انتهایی با گذشت زمان، درمان تهاجمی با انسولین در یک پیگیری ۹ ساله، با یک میزان بطور قابل ملاحظه پایین تری از میکروآلبومینوری (٪۱۹٫۲ در مقابل ٪۲۴٫۵) و یک میزان پایین تر قابل ملاحظه‌ای از ماکروآلبومینوری (٪۴٫۴ در مقابل ٪۶٫۵) همراه بود. فایدهٔ این درمان تهاجمی، همچنین در مطالعه ADVANCE که درآن ۱۱۱۴۰ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ (با یک دوره ۸ ساله)، بطور تصادفی بر روی درمان تهاجمی با هدف رسیدن به HbA1C = ٪۶٫۵ یا درمان استاندارد قرار داده شده بودند؛ مورد توجه قرار گرفت. در یک پیگیری متوسط ۵ ساله، گروه‌های تهاجمی و استاندارد، ترتیب به HbA1C میانگین ٪۶٫۵ و ٪۷٫۳ رسیدند. درمان تهاجمی با یک کاهش خفیف اما قابل توجه در میزان میکروآلبومینوری با شروع جدید همراه بود. (٪۲۳٫۷ در مقابل ٪۲۵٫۷)

۲- اثر مهار کننده‌های ACE و ARBS در پیشگیری از میکروآلبومینوری در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱

یک تعداد از مطالعات بالینی، اثر بخشی ACEIS و ARBS را بر روی پیشگیری اولیه از میکروآلبومینوری در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱، مورد موردبررسی قرار داده اند. چهار مطالعهٔ تصادفی کنترل شده با دارو نما از ۲۵۶ نفر از ۳۳۲۶ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۱ و نرموآلبومینوری به نام‌های AdDIT و RAAS و EUCLID و DIRECT هیچ فایده‌ای از مهار آنژیوتانسین را نشان ندادند.۲۵، ۲۶ فقدان مؤثر بودن این داروها، توسط نتایج برنامهٔ DIRECT که شامل ۳۳۲۶ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۱ بود که بطور تصادفی بر روی کاندزارتان (۳۲ تا ۱۶ میلی گرم در روز) یا دارونما قرار داده شده بودند؛ نشان داده شد. DIRECT برای ارزیابی اثر کاندزارتان بر روی پیشگیری از ایجاد یا پیشرفت رتینوپاتی دیابتی، طراحی شده بود: بیماران همچنین درحالت پایه، نرموآلبومینوریک بودند که اجازه داده شد اثر کاندزارتان بر روی دفع آلبومین، ارزیابی شود. میانگین مدت دیابت ٦٫٧ سال در بازوی پیشگیری اولیه و ۱۱ سال در بازوی حفاظت در برابر پیشرفت بود. در یک مدت پیگیری بطور متوسط ۴٫۷ سال، هیچ تفاوتی بین گروه‌های کاندزارتان و دارونما، چه در میزان بروز میکروآلبومینوری و چه در میزان سالانه افزایش در دفع آلبومین ادراری، در بازوهای پیشگیری و پیشرفت؛ وجود نداشت. فقدان پیشگیری از میکروآلبومینوری، همچنین در مطالعهٔ RAAS که شامل ۲۸۵ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۱، دارای فشارخون نرمال و نرموآلبومینوریک بود با متوسط دورهٔ بررسی ۱۱ سال، مورد توجه قرار گرفت. نه ACEIS و نه ARBS، نشان داد نشده که از بروز میکروآلبومینوری در بیمارن مبتلا به دیابت ملیتوس نوع ۱ با فشارخون نرمال، جلوگیری کنند. بنابراین بطور خلاصه، هیچ شواهدی مبنی بر اینکه ACEIS و ARBS، برای پیشگیری اولیه از میکروآلبومینوری در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ که نرموآلبومینوریک و دارای فشارخون نرمال هستند؛ موثر باشند؛ وجود ندارد. این بیماران باید سالانه از نظر میکروآلبومینوری، پس از ۵ سال ابتلا به دیابت، غربالگری شوند و مهار آنژیوتانسین، در صورتی که میکروآلبومینوری اثبات شود؛ آغاز شود.

۳- اثـر مهـار کننده‌هـای ACE و ARBS در پیشـگیری از میکروآلبومینوری در بیماران مبتـلا به دیابـت نوع ۲

نتایـج مربـوط بـه مؤثـر بـودن داروهـای ACEI و ARBS، بـرای پیشـگیری اولیـه از میکروآلبومینـوری، در مطالعـات بالینـی بیمـاران مبتـلا بـه دیابـت نـوع ۲؛ وجـود داشـته اسـت.

نتایـج زیـر در مطالعـات مختلـف در بیمـاران مبتـلا بـه دیابـت نـوع ۲ با دفـع آلبومیـن نرمال در شـرایط پایـه، بدسـت آمـده اسـت. اطلاعـات بـر اسـاس فشـارخون پایـه نرمـال یـا بـالا؛ مـورد ارزیابـی قـرار گرفتـه اند.

- بیماران دارای فشارخون نرمال :

در مطالعات مختلف که در بیماران دارای فشارخون نرمال با دیابت نوع ۲ و نرموآلبومینوری انجام شـده، نتایج زیر بدست آمد:

در مطالعـه ABCD (کنترل مناسـب فشـارخون در افـراد دیابتی دارای فشـارخون نرمال) در ۴۸۰ بیمـار، سـرعت پیشـرفت بـه میکروآلبومینوری با درمـان با انالاپریل، بطـور قابل ملاحظه‌ای کمتـر از گـروه دارونمـا بـود و بـا nisoldipine در مقایسـه بـا دارونمـا، پـس از ۵ سـال، هیـچ تفـاوت بـارزی، وجـود نداشـت. سـرعت پیشـرفت بـه میکروآلبومینوری بـا انالاپریـل و نیزولدیپین یکسـان بـود. بعـلاوه، درمـان بیمـاران دچـار نرموآلبومینـوری با یک مهـار کنندۀ سیسـتم رنین – آنژیوتانسـین، سـیر طبیعـی نفروپاتـی دیابتـی را تغییـر نداد.

در مطالعـه DIRECT protect-2 کـه شـامل ۷۲۵ بیمـار دارای فشـارخون نرمـال بـا نرموآلبومینـوری بود، سـرعت پیشـرفت به میکـرو آلبومینوری بطور قابل توجهی بـا Candesartan درمقایسـه بـا دارونمـا، پاییـن تـر نبـود. (۲۹٪ در مقابـل ۴۰٪ در مـدت ۴٫۷ سـال).

ایـن مطالعـات، اجـازۀ یک نتیجه گری درمورد مؤثر بودن مهار آنژیوتانسـین، برای پیشـگیری از میکروآلبومینـوری بـا شـروع جدیـد در بیمـاران مبتـلا بـه دیابـت نـوع ۲ دارای فشـارخون نرمـال را نمی‌دهنـد. بنابرایـن پیشـنهاد مـی کنیـم کـه درمـان بـا ACEI یـا ARBS، تنهـا بـرای پیشـگیری از میکروآلبومینـوری، درچنیـن بیمارانی انجام نشـود. این بیماران باید سـالانه از نظر میکروآلبومینـوری غربالگـری شـوند و در صورتیکـه وجـود میکروآلبومینـوری پایدار، قطعی شـود؛ بایـد درمـان با یـک ACEI و ARB شـود.

گایدلاین‌هـای KDOQI ۲۰۱۲، بـرای دیابـت و نارسـایی مزمـن کلیـوی و گایدلایـن‌هـای ADA ۲۰۱۴، اسـتفاده از مهارکننده‌های ACE یا ARBS را برای پیشـگیری از اولیه از بیماری کلیـوی دیابتـی در بیمـاران مبتـلا بـه نرموآلبومینـوری با فشـارخون نرمـال؛ توصیه نکـرده اند.

۴- بیماران دارای فشارخون بالا

اثـر مهارآنژیوتانسـین، بـرای پیشـگیری از میکروآلبومینـوری، در ۴ مطالعـه تصادفـی کنتـرل شـده بـا دارونمـا در بیمـاران مبتـلا بـه دیابـت نـوع ۲، مـورد بررسـی قـرار گرفتـه اسـت. مطالعـه BENEDICT نیـز شـامل بـازوی وراپامیـل بود که اجازه یک مقایسـه بین انـواع مختلف داروهای ضـد فشـارخون را مـی‌دهـد:

درمطالعـه BENEDICT، ۱۲۰۴ بیمـار بـا یـک میانگیـن فشـارخون $\frac{۱۵۰}{۸۷}$ میلیمتر جیوه، بطـور تصادفـی روی درمـان بـا Trandolapril و وراپامیـل، ترکیبـی از ایـن داروهـا یـا دارونمـا، قـرارداده شـده انـد. میـزان میکروآلبومینـوری بـا وقـوع جدیـد در مـدت ۳ سـال یـا بیشـتر، بطور قابـل توجهـی دردرمـان بـا تراندولاپریل بـه تنهایی یا بـا وراپامیل، نسـبت به وراپامیل بـه تنهایی یـا دارونمـا کمتـر بود.

درمطالعه ADVANCE در ۱۱۱۴۰ بیمار، یک رژیم ترکیبی ثابت از Perindopril-Indapamide، بطـور قابـل ملاحظـه ای، میـزان بـروز میکروآلبومینـوری بـا وقـوع جدیـد را کاهـش داد (۱۹٫٦٪ در مقابـل ۲۳٫٦٪). ایـن بیمـاران یـک فشـارخون میانگین پایـه $^{145}/_{81}$ میلیمتر جیوه داشـتند و درمـان بـا پریندوپریـل - اینداپامایـد، بـا یـک کاهـش بطور قابل ملاحظه بیشـتری در میانگین فشـارخون ($^{5.6}/_{2.2}$ میلیمتـر جیـوه در مقایسـه بـا دارونما) همراه بوده اسـت.

مطالعـه ROADMAP، بطـور تصادفـی، ۴۴۴۷ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ و یک فشـارخون پایـه میانگیـن $^{136}/_{81}$ را روی درمـان بـا olmesartan یـا دارونمـا قـرار داد.[۵۱] olmesartan بـا کاهـش قابـل توجهـی در فشـارخون سیسـتولیک بـه میـزان ۳٫۱ جیـوه و در میکروآلبومینـوری (۸٫۲٪ درمقابـل ۸٫۹٪)، در مقابـل دارونمـا همـراه بـود.

درمجموع، این مطالعات پیشنهادمی کنند که ACEI و ARBS، در پیشگیری از میکروآلبومینوری بـا وقـوع جدیـد در بیمـاران دارای فشـارخون بـالاو مبتـلا بـه دیابـت نـوع ۲ مؤثـر هسـتند و مطالعـۀ

BENEDICT، حمایتـی مبنـی بـر اینکـه ایـن داروهـا مؤثـر تـر از حداقـل و راپامیل هسـتند؛ فراهم می‌کنـد. بنابرایـن، در بیمـاران نرموآلبومینوریـک مبتـلا بـه دیابـت نـوع ۲ و فشـارخون بـالا، مهـار سیسـتم رنیـن –آنژیوتانسـین، بـروز میکـروب آلبومینوری را بـه تأخیر مـی اندازد.

درمان میکروآلبومینوری

- کنترل گلوکز خون

کنتـرل دقیـق قنـد خـون (HbA1C < ٪۷٫۵)، می‌توانـد سـرعت پیشـرفت پروتئینـوری را کاهـش دهـد یـا حتـی ممکن اسـت پروتئینـوری را در این بیماران در مقایسـه با یـک افزایش در دفـع پروتئیـن شـایع دربیمـاران معالجـه شـده بـا درمـان معمـول کاهـش دهد.

گروه مطالعه جمعی میکروآلبومینوری، ۷۰ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۱ دچار میکروآلبومینوری را مـورد مطالعـه قـرار داد و نیمـی از آن‌هـا را روی درمـان تهاجمـی بـا انسـولین و نیمـی دیگـر را روی درمـان نرمـال انسـولین بطـور تصادفـی قـرار دارد. هیـچ تفـاوت چشـمگیری از نظر پیشـرفت میکروآلبومینـوری بـه آلبومینوری، بین دو گروه مشـاهده نشـد. اگر چه در مطالعـه DCCT، کنترل دقیـق و تهاجمـی قنـد خون، وقـوع میکروآلبومینـوری و ماکروآلبومینوری را به ترتیـب ٪۳۴ و ٪۵۶ کاهـش داد. بیمارانـی کـه در زمـان شـروع مطالعـه، میکروآلبومینـوری داشـتند؛ بـا کنتـرل دقیـق گلوکـز خـون هیچگونه کاهشـی در پیشـرفت به نفروپاتی آشـکار نداشـتند.

در مورد دیابت نوع ۲، مطالعات وضعیت مشابهی را نشان دادند.

بـا کنتـرل دقیـق گلوکز خـون، ایجاد و پیشـرفت آلبومینـوری، می‌تواند تا حـد زیادی کاهش پیدا کند. UKPDS این را مسـتقل از داروها مانند انسـولین، سـولفونامید خوراکی یا متفورمین نشان دادند.

کنتـرل تهاجمـی و دقیـق گلوکـز خـون در برابـر کنتـرل معمول گلوکـز خون، خطر پیشـرفت نفروپاتـی را ٪۸۰ در هـر دو نـوع دیابـت نـوع ۱ و ۲ کاهش داد. حدود ۳ سـال طول می کشـد تا اثـر کنتـرل تهاجمـی گلوکـز خون در نفروپاتی آشـکار، ظاهر شـود.

- کاهش در مصرف پروتئین

شـواهد قـوی نشـان می‌دهـد کـه پروتئیـن بـالای رژیـم غذایـی، خطـر نفروپاتـی دیابتـی وپیشـرفت آن بـه بیمـاری کلیـوی مرحلـه نهایـی را افزایـش می‌دهـد. دریافـت کمتـر پروتئین‌ها، بـا یـک بـروز پاییـن تـری از آلبومینـوری، همـراه اسـت کـه هیپرفیلتراسـیون گلومرولـی و فشـار داخـل گلومرولـی را کاهـش می‌دهـد.

ADA در بیمـاران دچـار نفروپاتـی دیابتـی، دریافـت پروئتیـن در حـد ۸ mg/kg در روز را توصیـه نمـوده اسـت.

نشـان داده شـده کـه رژیـم پـر پروتئیـن در بیمـاران دیابتـی آزمایشـگاهی، به کلیه‌ها آسـیب مـی رسـاند. در دیابـت نـوع ۱، محدودیـت پروتئین ممکـن اسـت میـزان افـت GFR، آلبومینوری و مـرگ و میـر را کاهـش دهد.

در یـک متاآنالیـز اخیـر از ۱۳ مطالعـه کنتـرل شـدهٔ تصادفـی شـامل ۷۷۹ بیمار، یـک رژیم کم پروتئیـن، بـا یـک بهبـودی قابـل توجـه در GFR، همـراه بوده اسـت. این اثر بـا تمام زیـر گروه‌های دیابـت و مراحـل مختلـف نفروپاتـی دیابتـی و مدت زمان مداخله، مطابقت داشـته اسـت.

- مهار آنژیوتانسین جهت درمان میکروآلبومینوری در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱

دفـع آلبومیـن می‌توانـد توسـط کنتـرل فشـارخون، بویـژه بـا یـک مهـار کننـده آنزیـم ACE کاهـش داده شـود یـا جلـوی پیشـرفت آن بـه ماکروآلبومینـوری گرفتـه شـود.

باتوجـه بـه یـک میـزان بـالای پسـرفت میکروآلبومینـوری، یـک مهـار کننـده ACE یـا ARB می‌توانـد در صورتیکـه کـه شـواهدی از آلبومینوری پیشـرونده وجود داشـته باشـد یـا بیمار دچار فشـارخون بـالا شـود؛ تجویز شـود.

هـدف کلیـوی از درمـان بـا مهارکننـده ACE، کاهـش فشـارخون و آهسـته نمـودن پیشـرفت نفروپاتـی در میـان ایـن بیمـاران مبتـلا نفروپاتـی دیابتی، اثبات شـده اسـت. ارجحیـت درمان با مهـار کننـده ACE در پیشـگیری از وقایـع کلیـوی در ایـن بیمـاران مبتـلا بـه میکروآلبومینـوری، اثبـات نشـده اسـت.[۱۸] اثـرات درمان با مهـار کننـده ACE ، در بیمـاران دارای میکروآلبومینوری، در چندیـن مطالعـه آینـده نگـر تصادفـی، ارزیابـی شـده اسـت. بعنـوان مثـال در دو مطالعـه

مختلـف، ۳۱۷ بیمـار مبتـلا بـه دیابـت نـوع ۱، میکروآلبومینـوری و یـک فشـارخون نرمـال؛ بطور تصادفـی بـر روی کاپتوپریـل یـا دارونمـا، قرار داده شـده بودند. پیشـرفت به پروتئینوری آشـکار، بطـور بـارزی در گـروه درمان شـده با کاپتوپریل به مدت ۲ سـال کاهش یافت. (٪۷٫۹ در مقابل ٪۲۳٫۱). در یکـی از ایـن مطالعـات، دفـع آلبومیـن ٪۹٫۶ در سـال در بیمـاران دریافـت کننـده کاپتوپریـل، کاهـش یافـت. در مقایسـه یـک افزایـش ٪۱۴٫۲ در سـال در گـروه دارونما داشـت.

در آزمایـش اسـتفاده از Ticagrelor در مطالعـه بیمـاری عـروق محیطـی (EUCLID)، ۵۳۰ بیمـار مبتـلا بـه دیابـت نـوع ۱ و میکروآلبومینـوری (۷۹ بیمـار) یـا نرموآلبومینـوری (۴۴۰ بیمار) مـورد ارزیابی قـرار گرفتـه اند.

فشـارخون بالاتـر از سـطح هـدف بـود. فشـارخون دیاسـتولیک بیـن ۷۵ و ۹۰ میلیمتـر جیـوه بـود. در حالـی کـه فشـارخون سیسـتولیک کمتـر از ۱۵۵ میلیمتـر جیـوه بـود. بیمـاران بطورتصادفـی بـر روی لیزینوپریـل یـا دارونمـا، قـرار داده شـدند. دوز اولیـه ۱۰ میلـی گـرم در روز بـود کـه می‌توانسـت بـه ۲۰ میلـی گـرم در روز بـرای رسـیدن بـه فشـارخون دیاسـتولیک هـدف ۷۵ میلیمتـر جیـوه افزایـش داده شـود. افـراد درمان شـده بـا لیزینوپریل، یک فشـارخون دیاسـتولیک، بطـور قابـل ملاحظـه پایین تـری (۷۴ در مقابـل ۷۷ میلیمتر جیوه) داشـتند که در سرتاسـر مطالعـه حفـظ شـده بـود.

در میـان ۷۹ بیمـار بـا میکروآلبومینوری در حالت پایه (میانگی دفـع آلبومین ۴۲ $^{mcg}/_{min}$ معـادل ۶۰ میلـی گـرم در روز)، دفـع آلبومیـن با لیزینوپریـل افت کرد و با دارونمـا کاهش یافت. بـا آنالیـز بـا هـدف درمان در دو سـال، میزان دفع آلبومیـن(۳۴٫۲ $^{mcg}/_{min}$ و معـادل ۴۹ میلی گـرم در روز و نشـان دهنـدهٔ یـک کاهـش ٪۵۰) در گـروه لیزینوپریـل بود. یک تفاوتـی که از نظر آمـاری قابـل ملاحظه نبود.

عـلاوه بـر کاهـش آلبومینـوری، داروهـای مهـار کننـده ACE، فوایـد دراز مدت قابـل توجهی داشـتند. در یـک مـرور سیسـتماتیک از ۱۱ مطالعـه از بیمـاران مبتـلا بـه دیابـت نـوع ۱ دارای فشـارخون نرمـال و میکروآلبومینـوری، درمـان بـا مهـار کنندههـای ACE بطـور قابـل ملاحظه‌ای خطـر پیشـرفت بـه ماکروآلبومینـوری را کاهش داد و ریسـک پسـرفت بـه نرموآلبومینـوری را بطور بارزی افزایـش داد.[۱۸]

اطلاعـات فاقـد اثـر بخشـی ARBS در بیمـاران مبتـلا بـه دیابـت نـوع ۱ و میکروآلبومینوری، هسـتند. بنظـر می‌رسـد کـه ایـن داروهـا، احتمالا بـه اندازه مهـار کننده‌های ACE مؤثر هسـتند، زیـرا فوایـد ایـن داروهـا در بیمـاران مبتلا به دیابت نـوع ۲ دچـار میکروآلبومینوری و یـا نفروپاتی آشـکار بـه اثبـات رسـیده اسـت. در صورتـی کـه بیمـاران دچـار یـک سـرفه مداوم بـا مهـار کننده ACE شـوند؛ یـک ARB می‌توانـد جایگزین آن شـود.

یـک متاآنالیـز از ۱۲ مطالعـه در بیمـاران دیابتـی دارای فشـارخون نرمـال و آلبومینـوری، نشـان داد کـه مهـار کننده‌هـای ACE خطـر پیشـرفت به ماکروآلبومینـوری را ٪۶۲ در مقایسـه با دارو نمـا، کاهـش دادند.

پسـرفت بـه نرموآلبومینـوری، ۳ برابـر شـایع تـر از بیمـاران روی درمـان بـا دارونمـا بـود. اثـر مفیـد مهـار کننده‌هـای ACE، بـر روی پیشـگیری از آلبومینـوری و جلوگیـری از پیشـرفت آلبومینـوری بـه نفروپاتـی آشـکار؛ مدت زیـادی باقی می مانـد. مهار کننده‌های کانال کلسـیمی دی هیدروپیریدینـی طولانـی اثـر، بـه انـدازه مهـار کنندهـای ACE در آهسـته نمـودن وقـوع ماکروآلبومینـوری، در بیمـاران مبتـلا بـه دیابـت ملیتـوس نـوع ۱ دارای فشـارخون نرمـال کـه آلبومینـوری مـداوم دارنـد؛ مؤثرنـد.

- سایر داروهای ضد فشارخونی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ و میکروآلبومینوری

اینکـه آیـا سـایر داروهـای ضـد فشـارخونی نیـز بـه انـدازه مهـار کننده‌هـای ACE یـا ARBS در پیشـگیری از پروتئینـوری پیشـرونده در بیمـاران مبتـلا بـه دیابـت نـوع ۱ و میکروآلبومینوری، مؤثـر هسـتند یـا خیـر، اثبات نشـده اسـت. این مسـأله در یـک مطالعه کـه بصـورت تصادفی ۴۲ بیمـار دارای فشـارخون نرمـال مبتـلا بـه دیابـت نـوع ۱ و میکروآلبومینـوری (بطـور میانگیـن ۶۴ میکروگـرم در دقیقـه در حالـت پایـه) را روی درمان بـا از Perindopril، نیفدیپین آهسـته رهش یا دارونمـا، قـرار داد؛ مـورد بررسـی قـرار گرفـت. در عرض ۳ سـال، میانگیـن دفع آلبومیـن در گروه Perindopril بـه ۲۳ میکروگـرم در دقیقـه، کاهـش یافـت در مقابـل، در دو گـروه دیگـر بـه ترتیب بـه ۱۲۲ میکـرو گـرم در دقیقـه و ۱۱۲ میکـرو گـرم در دقیقه، کاهش یافت. مطالعات در بیماران دچـار پروتئینـوری آشـکار، دریافتنـد که فقـط دیلتیازم و وراپامیل ممکن اسـت یـک فعالیت ضد پروتئینـوری بـارز ماننـد مهـار کننده‌هـای ACE، در بیماران دیابتی داشـته باشـند.

- درمان میکروآلبومینوری در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲

مطالعات متعددی، یک اثر محافظت کنندهٔ کلیوی را با بهبود تنظیم قند خون، کاهش فشارخون شریانی، مهار سیستم رنین – آنژیوتانسین مستقل از اثر آن‌ها روی فشارخون و مداخلهٔ چند عاملی تهاجمی با کنترل دقیق گلوکز خون و استفاده از مهار کننده‌های سیستم رنین-آنژیوتانسین، آسپرین و داروهای کاهندهٔ لیپید را ثابت کردند.

- **درمان میکروآلبومینوری همراه با فشارخون بالا در دیابت نوع ۲**

مطالعات بسیاری پیشنهاد می‌کنند که درمان ضد فشارخون برای بیماران دیابتی دارای میکروآلبومینوری و فشارخون بالا، می‌تواند میزان دفع آلبومین ادراری و سرعت افت GFR را کاهش دهد. داروهای ACEI، یک اثر مفید ویژه فراتر از اثر ضد فشارخونی آن‌ها، دارند. در دیابت نوع ۲، درمان میکروآلبومینوری با ACEI، می‌تواند میزان دفع آلبومین ادراری و سرعت افت GFR را بطور بارزی بیشتر از آنتاگونیست‌های کلسیم کاهش دهد.

- **درمان میکروآلبومینوری همراه با فشارخون نرمال در دیابت نوع ۲**

اگرچه معمولا موارد میکروآلبومینوریک، دارای فشارخون نرمال هستند؛ ولی در آن‌ها تغییرات شبانه روزی فشارخون دچار اختلال شده و فشارخون در مقایسه با افراد کنترل همسن کمی بالاتر است. همانطور که این بیماران اغلب به فشارخون بالا پیشرفت می‌کنند؛ درمان زودرس برای رسیدن به کاهش متوسط فشارخون، ممکن است از وقوع نفروپاتی آشکار جلوگیری کند. یک مطالعه بزرگ توسط گروه مطالعه اروپایی میکروآلبومینوری کاپتوپریل در ۹۲ بیمار دارای فشارخون نرمال میکروآلبومینوریک، یک کاهش قابل توجهی در پیشرفت به آلبومینوری بالینی و کاهش دفع آلبومین در بیماران درمان شده با کاپتو پریل، در مقایسه با دارونما را نشان داده است. این گروه نتیجه گیری نمودند که درمان با کاپتوپریل، حتی در بیماران میکروآلبومینوریک دارای فشارخون نرمال، پیشرفت به نفروپاتی آشکار را کاهش می‌دهد.

در یکی از مطالعات به نام DETAIL که مقایسه بین انالاپریل و دارونما را از نظر سطح کراتینین سرم و میزان آلبومینوری در ۹۴ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ و فشارخون نرمال، مقایسه نموده بود؛ انالاپریل با آلبومینوری و سطح ثابت کراتینین سرم، همراه بود در حالی که هر دو پارامتر در گروه دارونما در طی ۵ سال و ۷ سال، افزایش یافته بود.

- بلاک کننده‌های کانال کلسیمی

این داروها اثرات ضد پروتئینوری کمتری نسبت به مهار کننده‌های ACE یا ARBS و اثر ضد پروتئینوریک اصولا با دیلتیازم و وراپامیل (که برای کاهش پروتئینوری در بیماران دارای فشارخون بالا، کاربرد دارند) و نه با دی هیدروپیریدین‌ها دیده می‌شوند. تفاوت بین این دسته‌های دارویی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ و میکروآلبومینوری در مطالعه MARVAL که در آن ۳۳۲ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ و میکروآلبومینوری، بطور تصادفی بر روی والزارتان یا آملودیپین قرار داده شدند؛ مورد بررسی قرار گرفت. دفع آلبومین در بیماران درمان شده با والزارتان ٪۴۴ کاهش یافته بود. در مقایسه با گروه آملودیپین که ٪۸ کاهش یافته بود. یک تفاوتی که بسیار بارز بود.

هیچ تفاوتی از نظر فشارخون بین دو گروه طی مطالعه وجود نداشت.

- مداخله چند عاملی در میکروآلبومینوری در بیماران دیابتی

مطالعات متعددی، یک اثر محافظت کنندهٔ کلیوی با بهبود تنظیم گلوکز خون، کاهش فشارخون شریانی، مهار سیستم رنین-آنژیوتانسین، مستقل از فشارخون و مداخله چند عاملی با کنترل دقیق گلوکز خون و استفاده از مهار کننده‌های رنین –آنژیوتانسین، آسپرین و داروهای کاهنده لیپید را اثبات کرده اند.

فواید غربالگری و درمان چند عاملی برای میکروآلبومینوری با هدف سبک زندگی، سیگار، رژیم غذایی و ورزش، قند خون بالا، لیپید و فشارخون شامل استفاده از مهار کنندهٔ سیستم رنین –آنژیوتانسین، در مطالعه Steno2، در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲

و میکروآلبومینوری به اثبات رسیده است. یک کاهش ٪۵۰ در وقایع قلبی – عروقی بعد از ۷٫۹ سال از درمان تهاجمی و شدید در مقایسه با درمان استاندارد و بعد از ۵ سال پیگیری بیشتر با درمان مشابه در هر دو گروه به اثبات رسیده بود. یک کاهش ٪۵۰ درمرگ و میر نیز نشان داده شده بود.

در این مطالعه درمان چند عاملی تهاجمی، هر دو بیماری عروق کوچک و عروق بزرگ را کاهش داده بود. از نظر نفروپاتی دیابتی، بهبودی قابل ملاحظه‌ای در دفع آلبومین (۲۰- در مقابل ۳۰+ میلی گرم در روز) و پیشرفت به ماکروآلبومینوری (٪۲۰ در مقابل ٪۳۰) در گروه درمان ترکیبی تهاجمی نسبت به گروه درمان استاندارد؛ وجود داشت. علیرغم این فواید GFR به میزان یکسانی در هردو گروه کاهش یافت.

درمطالعه MEMO (بهینه سازی آموزش و درمان میکروآلبومینوری) که به منظور تعیین اینکه آیا کنترل دقیق تر و تهاجمی تر عوامل خطر قلبی – عروقی با آموزش منظم در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ و میکروآلبومینوری، سودی در عوامل خطر قلبی – عروقی دارد یا خیر؛ در سال ۲۰۱۱ انجام شد و در آن یک جمعیت با نژادهای مختلف، شرکت داشتند. شرکت کنندگان بطور تصادفی بر روی مداخلهٔ تهاجمی با آموزش منظم و سازماندهی شده بیمار (مدل DESMOND) (۹۴ نفر) یا مراقبت معمول توسط مراقبین بهداشتی خودشان، گذاشته شده بودند (۹۵ نفر) و پیامد اولیه شامل تغییر در HbA1C بعد از ۱۸ ماه و پیامد ثانویه شامل تغییرات در فشارخون، کلسترول، آلبومینوری، میزان رسیدن به اهداف عوامل خطر، امتیازهای خطر قلبی-عروقی مدلسازی شده بودند؛ نتایج زیر بدست آمدند: بعد از ۱۸ ماه، مداخلهٔ تهاجمی با بهبودی قابل ملاحظه در HbA1C و فشارخون سیستولیک و کلسترول توتال همراه بود. شرکت کنندگان در مداخلهٔ تهاجمی به اهداف ≥ ۳ عامل خطر با کاهش بیشتر در امتیازات خطر قلبی-عروقی رسیدند. بنابراین نتیجه گیری شد که مداخلهٔ تهاجمی یک بهبودی بیشتر در کنترل متابولیک وپروفایل خطر قلبی-عروقی با میزان‌های پایین تری از هیپوگلیسمی متوسط و شدید؛ ایجاد نموده بود.

- داروهای کاهندهٔ لیپید در نفروپاتی دیابتی

شواهد تجربی وجود دارند که پیشنهاد می‌کنند که هیپر کلسترولمی، ممکن است درآسیب پیشرونده گلومرولی، یک نقش پاتوژنیک داشته باشد. همچنین شواهدی وجود دارندکه پیشنهاد می‌کنند که کاهش کلسترول می‌تواند سرعت کاهش GFR را دربیماران مبتلا به نفروپاتی دیابتی، کاهش دهد. همچنین کاهش در میزان دفع آلبومین ادراری در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ میکروآلبومینوریک و دارای فشارخون نرمال، بوسیلهٔ درمان با استاتین نشان داده شده است. همچنین بهبود استرس اکسیداتیو با استاتین‌ها در این بیماران، نشان داده شده است. بعلاوه کاهش در هیپر تری گلیسریدمی با استفاده از فیبرات‌ها، می‌تواند افزایش میزان دفع آلبومین ادراری در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ را تخفیف دهد. اگرچه، مطالعه اخیر این را به اثبات نرسانده است.

یک استدلال بیشتر برای استفادهٔ زودرس از داروهای کاهندهٔ لیپید در بیماران دچار آلبومینوری یا میکروآلبومینوری، این است که از آنجایی که هر دو مارکرهای خطر قلبی-عروقی بسیار قوی هستند؛ درمان کاهندهٔ لیپید باید به عنوان پیشگیری ثانویه، انجام شود.

- قطع مصرف سیگار

یک عامل که باعث پیشرفت نفروپاتی دیابتی در هر دو نوع دیابت نوع ۱ و ۲ می‌شود؛ سیگار کشیدن است.

سیگار کشیدن همودینامیک کلیوی را تحت تأثیر قرار می‌دهد. تولید کاتکولامین‌ها را افزایش می‌دهد. در بیماران مبتلا به ملیتوس نوع ۱ و ۲ که سیگار می کشند؛ یک خطر بیشتر از نظر آلبومینوری و پیشرفت به ESRD، دو برابر سریع تر از افراد غیر سیگاری دارند.

در یک مطالعهٔ آینده نگر به مدت یک سال، اثر قطع مصرف سیگار بر روی میکروآلبومینوری در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ تازه تشخیص داده شده؛ مورد بررسی قرار گرفت. ۱۹۳ بیمار مبتلا به دیابت ملیتوس نوع ۲، تازه تشخیص داده شده و میکروآلبومینوری، برای قطع سیگار و رعایت رژیم غذایی و ورزش، آموزش داده شدند. مداخلات دارویی بین گروه‌های مطالعه تفاوتی نداشتند. شیوع میکروآلبومینوری بعد از یک سال در کسانی که

مصرف سیگار را بطور کامل قطع نمودند؛ ٪۷۲٫۶ کاهش یافت و در کسانی که به سیگار کشیدن ادامه داده بودند، ٪۲۲٫۵ کاهش یافت.

از بین مداخلات دارویی و سبک زندگی، قطع سیگار بیشترین مشارکت مستقل را در کاهش میکروآلبومینوری داشت.

قطع سیگار در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ تازه تشخیص داده شده با بهبود در پارامترهای متابولیک، فشارخون و کاهش میکروآلبومینوری؛ همراه بود.

- درمان‌های جدید

چندین داروی جدید با اهداف مختلف، برای پیشگیری و درمان نفروپاتی دیابتی، درحال پیشرفت هستند. این اهداف شامل التهاب، اسیداوریک و فیبروز هستند. داروهای جدیدتر کاهنده گلوکز خون، یافت نشده که اثرات محافظت کننده کلیوی بالقوه‌ای داشته باشند و بهبود مهار سیستم رنین-آنژیوتانسین و مهار کننده‌های رسپتوراندوتلین نیز مورد آزمایش قرار گرفته اند.

- **آنتاگونیست‌های رسپتور مینرالو کورتیکوئید**

مهار اثر آلدوسترون توسط آنتاگونیست‌های رسپتورمینرالو کورتیکوئید بعلاوه مراقبت استاندارد با ACEIS یا ARBS؛ ثابت شده که آلبومینوری را در مطالعات کوتاه مدت، دربیماران دچار میکرو یا ماکروآلبومینوری کاهش می‌دهد. اخیرا یک داروی مهار کنندهٔ آلدوسترون به نام Finerenone ثابت شده که ضد پروتئینوری همانند سایر داروهای مهار کننده آلدوسترون دارد ولی خطر هیپرکالمی با آن کمتر است. یک مطالعه کوتاه مدت، یک اثرات ضد پروتئینوری وابسته به دوز تا حداکثر ٪۳۸ بالاتر از مراقبت استاندارد، با کمتر از ٪۳ توقف مصرف دارو بخاطر مشکلات پتاسیم را اثبات کرد.

در یک مطالعه تصادفی دو سوکور کنترل شده با دارو نما که در سال ۲۰۱۲، توسط S.E.nielsen و همکارانش، با هدف بررسی اثر اسپیرونولاکتون برروی

میکروآلبومینوری در ۲۱ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۱ و میکروآلبومینوری انجام شد، مشخص گردید که درمان با اسپیرونولاکتون، علاوه بر درمان محافظت کنندهٔ کلیوی استاندارد، دفع ادراری آلبومین را کاهش می‌دهد و بنابراین ممکن است، محافظت کلیوی اضافه تری، مستقل از فشارخون، داشته باشد.

- **آنتاگونیست‌های گیرندهٔ آندوتلین**

مهار گیرنده A آندوتلین، اثبات شده است که اثرات ضد پروتئینوری دارد که بطور قابل ملاحظه ای، بالاتر از سیستم رنین-آنژیوتانسین است. اخیرا در یک مطالعهٔ کوتاه مدت به نام RADAR، ثابت شده که Avosentan پروتئینوری را بطور متوسط ٪۳۸ و آلبومینوری را حداقل ٪۳۰ در ٪۵۵ از شرکت کنندگان بدون ایجاد تفاوت در ادم و نارسایی قلبی، علیرغم یک افزایش در وزن بدن؛ کاهش داده است.

آنتاگونیست اندوتلین ۱، Atrasentan، فواید سلامتی را برای بیماران دچار نفروپاتی دیابتی؛ فراهم نموده است. دوز پایین این دارو (در حد۰٫۷۵ میلی گرم در روز)، آلبومینوری را به میزان ٪۳۶، بدون عوارض جانبی عمده، در یک مطالعه تصادفی از ۲۱۱ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ و نفروپاتی دیابتی که یک دارونما، دوز پایین atrasentan یا دوز ۱٫۲۵ میلی گرم از آن در روز، به مدت ۱۲ هفته، دریافت نموده بوند؛ کاهش داد.

- **آنتاگونیست‌های گیرندهٔ Glucagon like Peptide1**

یکی از داروهای کاهنده گلوکز جدید با فواید بالقوه متعدد بر روی کلیه می‌باشد. مطالعات کوتاه مدت، کاهش در آلبومینوری تا حداکثر ٪۳۰ را با آنتاگونیست گیرنده Glucagon like peptide1 بنام Liraglutide به اثبات رسانده اند. علاوه بر اثر کاهنده گلوکز، اثرات مفید برروی فشارخون، وزن بدن، التهاب و شاید کاهش در فشار داخل گلومرولی، نیز به عنوان عوامل توجیه کنندهٔ اثرات دارو، پیشنهاد شده اند. یک مطالعه مشابه دیگر با آنتاگونیست گیرندهٔ Glucagon like peptide1 بنام Semaglutide، بنام SUSTAIN، نیز کاهش در نفروپاتی جدید یا نفروپاتی پیشرونده را در گروه Semaglutide، نسبت به گروه دارو نما، نشان داد (به ترتیب ٪۳٫۸ در مقابل ٪۶٫۱).

- **مهار کننده‌های ناقل سدیم – گلوکز ۲ (SGLT-2)**

پیشـنهاد شـده کـه ایـن داروهـا، عـلاوه بـر اثـرات کاهنـدهٔ گلوکـز، دارای اثـرات مطلـوب بـر روی کلیه‌هـا هسـتند. هماننـد آنتاگونیسـت‌های گیرنـده Glucagon like peptide1 ایـن داروهـا فشـارخون، آلبومینـوری و وزن بـدن را کاهش می‌دهند. علیرغـم سـایر اثـرات، اثـر کاهنـدهٔ گلوکـز خـون با کاهـش عملکـرد کلیـوی، کاهش می‌یابـد کـه ایـن احتمـالا ناشـی از نیـاز بـه یک سـطح معینـی از GFR، بـرای حفظ اثـر روی گلوکـز خون اسـت.

در مطالعـه قلبـی – عروقـی بـا مهـار کننـدهٔ ناقـل سـدیم – گلوکـز ۲، بنـام EMPA-REG یـا empagliflozin، وقـوع یـا تشـدید بیماری کلیوی در ۵۲۵ نفـر از ۴۱۲۴ بیمار(٪۱۲٫۷) در گروه empagliflozin و در ۳۸۸ نفـر از ۲۰۶۱ بیمـار (٪۱۸٫۸)از گـروه دارونمـا؛ اتفـاق افتـاد.

عـلاوه بـر کاهـش در پیشـرفت آلبومینوری، یـک دوبرابر شـدن در کراتینین سـرم در ۷ نفر از ۴۶۴۵ نفـر بیمـار در گـروه empagliflozin (٪۱٫۵) و ٦۰ نفـر از ۲۳۲۳ بیمـار در گـروه دارونمـا (٪۲٫٦)؛ مشـاهده گردید.

در یک مطالعه که در سـال ۲۰۱٦ در برلین توسـط David Cherney و همکارانش در بیماران مبتـلا بـه دیابـت نوع ۲ انجام شـده و اثر مهار کننـدهٔ SGLT2 بنـام Empagliflozin، بر روی میزان دفـع آلبومیـن ادراری، بـه وسـیله ادغـام اطلاعـات از بیمـاران مبتـلا به دیابـت نوع ۲ دچـار میکرو یـا ماکروآلبومینـوری کـه در یکـی از ۵ مطالعـهٔ کنتـرل شـدهٔ تصادفـی فاز ۳، شـرکت کـرده بودند؛ انجـام شـد و ارزیابـی اولیـه شـامل درصـد تغییـر در میانگیـن میـزان دفـع آلبومیـن ادراری از حـد پایـه تـا هفتهٔ ۲۴ بود؛ مشـخص شـد که پـس از کنترل عوامل مخـدوش کننده‌ای چـون HbA1C، فشـارخون سیسـتولیک و eGFR؛ درمـان بـا Empaglifolzin، بـه میـزان قابـل ملاحظـه‌ای میـزان دفـع آلبومیـن ادراری را در بیمـاران مبتـلا بـه میکروآلبومینوری یـا ماکروآلبومینـوری، کاهش داده اسـت (بـه ترتیـب ٪۳۲ و ٪۴۱ در مقابـل دارونمـا) و بطـور جالبـی در مدل‌هـای پسـرفتی، بیشـتر اثـر کاهـش دهنـدهٔ UACR بـا Empaglifolzin، بـا بهبـود وابسـته بـه مهار SGLT2 در HbA1C، فشـارخون سیسـتولیک یا وزن؛ قابل توجیه نبود. بنابراین، نتیجه گیری شـد که در بیماران مبتلا بـه دیابـت نـوع ۲ و میکرو یا ماکروآلبومینوری، Empaglifolzin میـزان دفع آلبومین ادراری را بطور قابـل توجهـی از نظر بالینـی کاهـش داده بـود. ایـن اثر تا حـد زیادی، مسـتقل از اثرات شـناخته

شـده متابولیـک یـا همودینامیکی سیسـتمیک این دسـته داروئی بـود. نتایج ما، بیشـتر از یک اثر مسـتقیم کلیـوی مهار کننـدهٔ SGLT2، حمایـت می نمود.

References:

1. Buch AC, harmadhikari MD, et al. MICROALBUMINURIA : AN EARLY DETECTOR OF DIABETIC AND HYPERTENSIVE NEPHROPATHY. International Journal of Basic and Applied Medical Sciences. ISSN:2277-2013.
2. Sacks DB, Arnold M, Barkis GL, et al. Executive Summary. guidelines and recommendations analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. Clin Chem. 2011; 57:793.
3. Chapter 1: Definition and Classification of CKD. Kidney. Suppl (2011) 2013; 3:19.
4. Bakris GL, Molitch M. Microalbuminuria as a risk predictor in diabetes : the counting sagga. Diabetes Care. 2014; 37:896.
5. Mogensen CE, Vestbo E, Poulsen PL, et al. Microalbuminuria and potential Confounders. A review and Some observations on Variability of urinary albumin excretion. Diabetes Care. 1995; 20:516.
6. Tamsma JT, Vanden Born J, Brujin J A, et al. Expression of glomerular extracellular matrix components in human diabetic nephropathy. decrease of heparan sulfate in the glomerular basement membrane. Diabetologia. 1994; 37:313.
7. Mattix H J, Hsu CY, Shaykevich S, Curhan G. Use of the albumin / creatinin ratio to detect microalbuminuria: implications of Sex and race. J Am Soc Nephrol. 2002; 13:1034.
8. Hans – Henrik Parving, Frederik Persson, Peter Rossing. microalbuminuria: A parameter that has changed diabetes Care. Diabetic Research and clinical practice. 2014; 2:8.
9. Arindam Ghosh, Aritri Bir. Relationship of proinflammatory Cytokines with Microalbuminuria in patients of type 2 Diabetes Mellitus-Implications in the Pathogenesis of Diabetic Nephropathy. J. Evid. Basal Med. Health. 2018; 5(10),862-865.
10. Fioretto, Steffes MW, Mauer M. Glomerular Structure in non proteinuric IDDM patients with Various levels of albuminuria in IDDM patients of type 2 Diabetes Mellitus – Implications in the Pathogenesis of Diabetic Nephropathy. J. Evide. Based Med. healthc.2018; 5(10),862-865.

11. Cecil Eboh, Tahseen A. Chowdhury. Management of diabetic renal diseases. Ann Trans Med 2015; 3(11):154.

12. Charves B M, Bilous R W, Ellis E N, et al. Glomerular lesions and urinary albumin excretion in type 1 diabetes without overt proteinuria. N Engl J Med. 1989; 320:966.

13. Hovind P, Tarnow L, Rossing, et al. predictor S for the development of microalbuminuria and macro albuminuria in patients with type 1 diabetes : inception cohort study. BMJ. 2004; 328:1105.

14. Newman DJ, Mattock MB, Dawnay A B, et al. Systemic review on urine albumin testing for early detection of diabetic complications. Health Technol Asses. 2005 ; 9.iii.

15. Perkins B A. Ficociello LH, Silva KH, et al. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. N Engl J Med. 2003; 348:2285.

16. de Boer IH. GaoX, Cleary PA, et al. Albuminuria Changes and cardiovascular and Renal Outcomes in Type 1 Diabetes : the DCCT / EDIC Study. Clin J A M SOC Nephrol. 2016; 11:1969.

17. Perkins B A, Ficociello L H, Ostrander B E, et al. Microalbuminuria and the risk for early progressive renal function decline in type 1 diabetes. J A M SOC Nephrol. 2007; 18:1353.

18. UP to date 2018. David K Mcculloch, M D, George L Bakris, MD. Moderately increased albuminuria (microalbuminuria) in type 1 diabetes mellitus. Up To Date 2018.

19. Richard J. Maclusac, Elif L. Ekinci and G. Jermus. Progressive diabetic nephropathy. How useful is microalbuminuria ? : Contra. kidney International. 2014 ; 2:8.

20. Mi Kyung Son, MD, et al. Regression and progressing of microalbuminuria in adolesents with Childhood onset diabetes mellitus. Annals of Pediatric Endocrinology and Metabolism. 2015; 13, 17, 18:18.

21. Chuk wuani UF unoma et al. Prevalence and risk factors of microalbuminuria among type 2 diabetes mellitus : A hospital based Study from, Warri,Nigeria. Sahel Medical Journal. 2018; 18, 19:20.

22. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, Mac Mahon S, et al. Intensive blood glucose control and Vascular Outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008; 358:2560.

23. Eun Hee Nah, Seon cho, et al. Comparison of Urine Albumin to Creatinine Ratio CACR, Between ACR Strip Test and Quantitative Test in Prediabetes and Diabetes. Annals of Laboratory Medicine. 2017; 28:33.

24. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendation for Diabetes and chronic kidney Diseases. Am J Kidney Dis. 49:S1-S180, 2007 (Suupl 2).

25. Marcovecchio ML, Chiesa ST, Bond S, et al. ACE Inhibitors and Statins in Adolescents with Type 1 Diabetes. N Engl J Med. 2017; 377:1733.

26. Bilious R,Chaturvedi N, SJolie AK, et al. Effect of Candesartan on microalbuminuria and albumin excretion rate in diabetes. three randomized trials. Ann intern Med. 2009; 151:11.

27. Mauer M, Zinman, Gardiner R, et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. N Engl J Med. 2009; 361:40.

28. Lind Holm LH, Ibsen H, Dahlof B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension Study (LIFE) : a randomized trial against atenolol. Lancet. 2002; 359:1004.

29. Bilious R, Chaturvedi N, S Jolie AK, et al. Effect of Candesartan on microalbuminuria and albumin excretion rate in diabetes : three randomized trials.Ann Intern Med. 2009; 15:11.

30. Parfery DS. Angiotensin –receptor blockers in the prevention or treatment of microalbuminuria. Ann Intern Med. 2009; 151:63.

31. Beatriz Fernandez – Fernandez, Alberto Ortiz, et al. Therapeutic approaches to diabetic nephropathy-beyound the RAS. Nature Reviews Nephrology. 2014; 1:327-346.

32. Peter Rossing,Frederik Pparson,Marie Frimodt-Moller. Prognosis and treatment of diabetic nephropathy: Recent advances and perspective. Nephrologie & Therapeatique. 2018; 14:531-537.

33. David Cherney, Soren S.Lund, et al. The effect of sodium glucose cotransporter 2 inhibition with empaglifolzin on microalbuminuria and macro albuminuria in patients with type 2 diabetes. Springer – Verlug Berline Heidelberg. Diabetologia. 2016; 59:1860-1870.

34. IH De Boer, TC Rue, PA Cleary, et al. Long term Renal Out comes of patients with Type 1 Diabetes Mellitus and Microalbuminuria.Archives of Internal Medicine. 2011; 171(5):412 -420.

35. KANELLA P. Lancet. 1999; 10:853-2149.

36. NEJM. 1999; 324:78-89. D Care 25: Sup1:S85.9, 2002.

37. Christian Sen. Diabetic Care. 1978; 1:146-9.

38. Newman A et al. Diabetic Care. 1994; 17:126-90. Bull. WHO 2000; 78(11):1306-15.

39. Christina Voulgari, Nicolas Katsilambros, et al. Smoking cessation predicts amelioration of microalbuminuria in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus : a 1 year. METABOLISM CLINICAL AND EXPERIMENTAL. 2011; 60:1456-1464.

40. W. Crasto, J. Javis et al. Multifactorial intervention in individuals with type 2 diabetes and microalbuminuria: The Microalbuminuria Education and Medication Optimisation (MEMO) Study. DIABETES RESEARCH AND CLINICAL PRANTICE. 2011; 93:328-336.

41. Lanset. UKPDS. 1998; 352:873.

42. Sykler, et al. Microvascular complication. Endocrinology and Metabolic Clinics. 2001; 30:4.

43. Jelakovic, Premuzic v, et al. Abstract curation Journal Lijec Vjesn. 2009; 131(5-6):146-54.

44. Hovind P, Rossing P, et al. Serum uric acid as a new player in the development of diabetic nephropathy.Journal of Renal Nutrition. 2011; 21(1):124-70.

45. Archive of Internal Medicine. 2011; 171(5):412-420.

46. Parving HH. KID Int. 2001; 60:2041-55.

47. S.E. Nielsen, F. person, et al. Spironolactone diminishes urinary albumin excretion in patients with type 1 diabetes and microalbuminuria : a randomized placebo – controlled crossover study. Steno Diabetes Center, Denmark. 2012; 1446-5491.

48. D r MM Kapoor Consultant Nephrologist AI Amiri Hospital Kuwait. Approach To Microalbuminuria In Diabetic Patients. 1998.

49. Weil EJ, Fufaa G, Jones LI, et al. Effect of losartan on prevention and progression of early diabetic nephropathy in American Indians with type 2 diabetes. Diabetes. 2013; 62:3224.

50. Meuer M, Zinman B, Gardiner R, et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. N Engl J Med. 2009; 361:40.

51. Haller H, Ito S, IZZO JL JR, et al. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2011; 364:907.

52. Ingle finger JR. Preemptive olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in diabetes. N Engl J Med. 2011; 364:970.

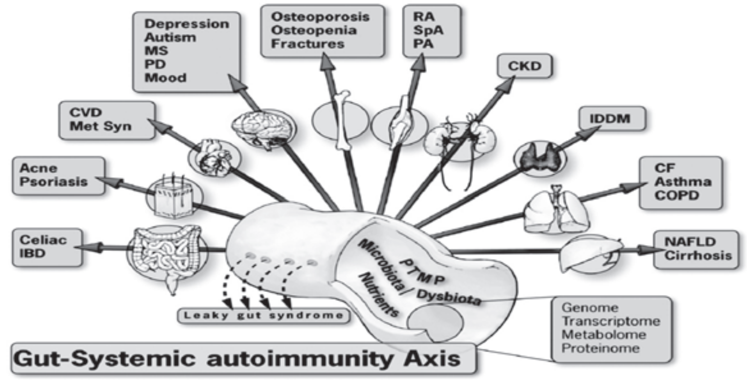
GUT-Kidney Axis در نفروپاتی دیابتی

دکتر سیما عابدی آذر: عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

علی رغم پیشرفت‌های بسیار خوب در درمان و پیشگیری از عوارض دیابت در ۲۰ سال گذشته بواسطه کنترل فاکتورهای خطر مثل هیپرگلیسمی، چاقی، فشارخون، آلبومینوری، دیس لیپیدمی وسیگار کشیدن با استفاده وسیع از مهار کننده‌های سیستم رنین آنژیوتانسین و مهار کننده‌های پلاکت و استاتین‌ها، مطالعات کوهورت نشان می‌دهد که علی رغم کاهش بیش از ۵۰٪ در بیشتر موربیدیته‌ها، عوارض کلیوی به مقدار کمتر و فقط ۲۹٪ کاهش یافته اند.[1] با توجه به عدم موفقیت استراتژی‌های قبلی در متوقف کردن نفروپاتی ناشی از دیابت نیاز به داشتن داروهای بی خطر و جدید که اثرات رنوپروتکتیو مستقل از کنترل قند خون داشته باشند، ضروری است.

ارتباط بین دستگاه گوارش و کلیه که بعنوان Kidney-Gut Axis نامی‌ده می‌شود، بر اثرات متقابل این دو ارگان روی هم تاکید دارد.[1,2] دستگاه گوارش بعنوان ارگانی که بالاترین مقدار میکروبهای بدن را دارد که تولیدات این باکتری‌ها منجر به پیشرفت CKD و فعال شدن پروسه‌های التهابی در CKD می‌شود. از طرفی پدیده CKD به هر دلیلی از جمله دیابت بعنوان شایعترین علت، بواسطه توکسین‌های اورمیک، اسیدوز متابولیک، افزایش حجم واحتقان روده‌ها و استفاده از درمانهای دارویی و فسفات بایندرها منجر به از هم گسیختگی بالانس هموستاتیک، آسیب به سد دستگاه گوارش،Bacterial over Growth و GUT Dysbiosis شده[3] و تغییر ترکیب باکتری‌های روده بصورت افزایش میکروبهای هوازی و بیهوازی در کولون دیستال و پروگزیمال تحت عنوان Bacterial translocation منجر به ایجاد التهاب و تشدید بیماری کلیوی می‌شود.[3,4] آسیب به دستگاه گوارش و Dysbiosis و لیگاندهای داخلی مثل High mobility group box-1 (HMGB1) منجر به فعال شدن Toll-like Reseptors (TLRs) شده و نقش حیاتی در تشدید و پیشرفت نفروپاتی دیابتی دارد.[5]

از طرفـی دسـتگاه گـوارش بعنـوان بزرگتریـن ارگان لنفوبلاسـتیک بـدن کـه بـا چالـش آنتـی ژنـی مـداوم بیـن آنتـی ژنهـای مختلـف مواجه است اثر بسیار زیـادی در تنظیم ایمنـی مخاطی کـه بطـور دقیقـی سیسـتم ایمنـی کل بـدن را تحـت تاثیـر قـرار می‌دهـد دارد. بعبارتی هـر گونه تغییـر در میکروبیـوم و سـد ایمنـی دسـتگاه گـوارش Endotoxine influx ایجـاد کـرده و التهـاب لـوکال و سیسـتمیک را triger کـرده و می‌توانـد ضمـن تشـدید بیماری کلیوی ناشـی از هر علت و در راس آنهـا دیابـت، حتـی منجـر بـه بیمـاری سیسـتمیک با واسـطه ایمنی شـود.



از نقطـه نظر تکاملـی تنظیـم عملکـرد کلیه‌هـا توسـط روده‌هـا بخصـوص پـس از یـک وعـده غذایـی کامـل بسـیار حیاتـی اسـت و هورمونهـای گوارشـی بـا هـر Load از مصـرف مـواد غذایـی منجـر بـه مدیریـت کلیـوی آن می‌شـود. سـیگنالهای متعـددی بصورت مسـتقیم یا غیر مسـتقیم از دسـتگاه گـوارش روی همودینامیـک کلیـه تاثیـر گذاشـته و منجـر به دفـع کلیـوی الکترولیتها و مـواد زایـد می‌شـود. مثـلا افزایـش مصـرف پروتئیـن منجر بـه افزایـش فیلتراسـیون گلومرولی و دفـع پروتئیـن اضافی می‌شـود.

از طـرف دیگـر پدیده‌هـای دیگـری از دخالـت فاکتورهـای مترشـحه دسـتگاه گـوارش در تنظیـم عملکـرد کلیـه حکایـت دارد. عـلاوه بـر هورمونهـای پانکراس مثـل انسـولین و گلوکاگـون، چندیـن هورمـون گاسـتریک دیگـر ازجملـه:

Ghrelin, Secretin, Uroguanylin, Auanylin, Vasoactive Intestinal Peptide درتنظیـم عملکـرد کلیـه تاثیـر دارنـد. Incretin و هورمونهـای Gastrin، Cholecystokinin

در مطالعاتـی نشـان داده شـده اسـت کـه سـطح برخـی از ایـن هورمونهـا در افـراد دیابتیـک بالاتـر بـوده و هـر چه شـدت نارسـایی بیشـتر باشـد این هورمونهـا سـطح بالاتری داشـته و بلوک وکاهـش ایـن هورمونهـا در کنتـرل نفروپاتـی دیابت موثر اسـت.[٦]

از بین اینها هورمونهای Incretin از جمله Glucagon-Like Peptide 1 (GLP1) و

GIP) Gastric Inhibitory Polypeptides) کـه پـس از مصـرف غـذا بترتیـب از سـلولهای L و K از روده‌هـا ترشـح می‌شـوند، بیشـتر مـورد بحث و بررسـی واقع شـده اسـت.

GLP اکثـر اثراتـش توسـط رسـپتور آن انجـام می‌شـود ایـن G-Protein-Coupled Reseptor ابتـدا در سـلول‌های بتـای پانکـراس یافت شـد.

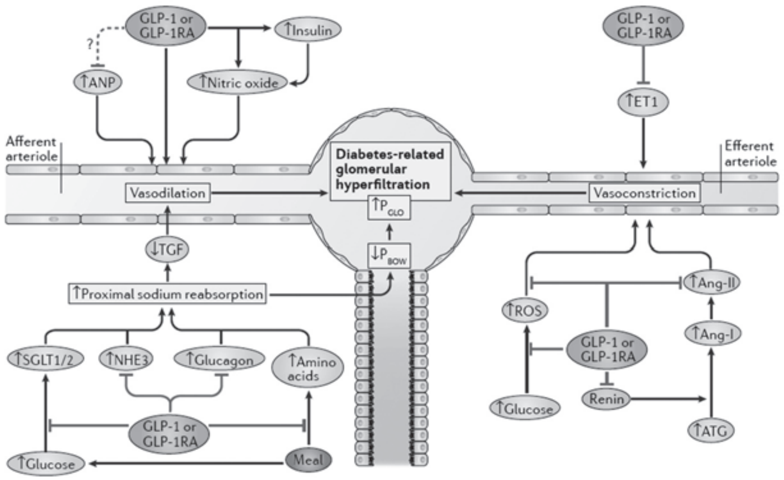
اکنـون وجـود آن در ریه‌هـا، مغـز، روده، سـلولهای پریفـرال عصبـی، قلـب، کبد، لنفوسـیتها، عـروق خونـی و در کلیه‌هـا یافـت شـده اسـت. در کلیه‌هـا ایـن رسـپتور در سـلول عضـلات صاف عـروق پـره گلومـرولار و درهیلـوم و جـدار اینترا لوبـولار آرتری‌هـا Juxta Glumerular جـدار توبول پروگزیمـال و سـلول‌های آن یافـت می‌شـود.[٧]

هـر دو هورمـون Incretin هموسـتاز گلوکـز را بـا تحریـک ترشـح انسـولین پـس از مصـرف غـذا تنظیـم می‌کننـد. GLP1 بـا کاهـش تخلیـه معـده و مهار وابسـته به گلوکـز گلوکاگـون اثرات گلوکورگولاتـوری خـود را اعمـال می‌کنـد. ایـن اسـاس پدیـده Incretin effect اسـت کـه در آن مصـرف خوراکـی گلوکـز ۵۰-۷۰٪ افزایـش انسـولین بیشـتری را نسـبت بـه تجویـز گلوکـز داخل وریـدی را ایجـاد می‌کنـد. اگـر چـه طبـق مطالعـه Danish ایـن اثـردر افـراد پـره دیابـت و در بیمـاران مبتـلا بـه دیابـت نـوع ۲ بدلیـل کاهـش ترشـح ایـن هورمون‌ها یا پاسـخ کمتر سـلولهای بتـای پانکـراس بـه GLP حـدود ۲۵٪ نسـبت بـه افـراد نرمـال کمتـر اسـت، ولـی کامـلا از بیـن نمیـرود. در حالـی کـه پاسـخ انسـولینوتروپیک بـه GIP در تیـپ ۲ دیابت کاملا از بیـن میرود. از طرفـی GLP1 بـدون ایجـاد هیپوگلیسـمی عملکـرد و پاسـخ دهـی سـلول‌های بتای پانکـراس را به انسـولین بهتـر می‌کنـد ولـی اثـرات آن روی کلیه‌هـا مسـتقل اسـت.[۷،۲،۱]

افزایـش مصـرف زیـاد و ناگهانـی آب و سـدیم هـر دو باعـث افزایـش سـطح GLP-1 در عرض ۵ دقیقـه می‌شـود. ایـن پدیـده بعلـت تحریـک مسـتقیم سـلولهای L معـده از طریـق حضـور سـدیم درقسـمت لومینـال وکوپـل شـدن بـا گلوکـز در SGLT1 یـا از طریـق کو-ترانسـپورترهای آمینواسـیدی وابسـته بـه سـدیم و یـا بطـور غیـر مسـتقیم از طریق محرکهـای هورمونـال و عصبی صـورت می‌گیـرد. درافـراد نرمـال GLP1 مصـرف آب را از طریـق کاهـش بازجـذب سـدیم در Gut احتمـالا از طریـق مهـار فعالیـت ایزوفـورم NHE3 (NA-H exchanger) کاهـش می‌دهـد. از طرفـی Incretin Effect همانطـوری کـه در مـورد گلوکـز صادق اسـت. در مورد تنظیم سـدیم نیز صـادق اسـت بـه ایـن ترتیب کـه در افراد نرمـال بدنبال مصـرف خوراکـی مقدار زیادی از سـدیم ناتریورزیـس خیلـی شـدیدی اتفـاق میافتد کـه در مورد تزریـق داخل وریدی سـدیم، ناتریوزیس بـه این شـدت نیسـت.[۸]

اثرات هورمونهای Incretin روی همودینامیک کلیه

اثـرات همودینامیـک GLP1 مسـتقل از اثـرات ناتریوریـک آن اسـت. پـس از غـذا خـوردن وبا افزایـش لـود الکترولیتهـای فیلتـره شـده GLP1 منجر بـه هیپر فیلتراسـیون گلومرولی می‌شـود. Single Nephron GFR در افـراد چـاق و در موشـهای بدون دیابت پـس از تزریق GLP1 بصورت حـاد، ۵۰٪ و پـس از PPD4 اندکـی افزایـش نشـان می‌دهـد. کاهـش مقاومـت شـریانچه آوران بدلیـل اثـر مسـتقیم GLP1 و همچنیـن بدلیـل وازودیلاتاسـیون ناشـی از نیتریک اکسـید اتفاق مـی افتـد. از طرفـی افزایـش مقاومت شـریانچه وابران وکاهش فشـار هیدرولیـک درفضای بومن و افزایـش فشـار هیدرولیـک در فضـای گلومـرولار علـت افزایـش Single Nephron GFR اسـت. ولـی در شـرایط دیابـت بدلیـل کاهـش پاسـخ دهـی بـه نیتریـک اکسـید وازودیلاتاسـیون اتفـاق نیفتـاده و هیپرفیلتراسـیون کاهـش می‌یابـد. اثـرات هورمونهـای Incretin روی فیلتراسـیون گلومرولـی تـا حـدی بسـتگی به شـرایط پایه‌ای فنوتیپـی افراد داشـته و نیاز به بحـث و مطالعات بیشتری دارد.



عـلاوه بـر تاثیـرات هورمونهـای Incretin و از جملـه GLP-1 روی عملکـرد کلیه‌هـا و هیپرفیلتراسـیون گلومـرولار، اثـرات کنتـرل عـوارض کلیـوی دیابت نـوع ۲را که مسـتقل از اثرات آنهـا روی گلوکـز اسـت، بـه شـرح زیـر می‌تـوان توضیـح داد:

۱- کنترل وزن

- کاهش اشتها
- دیورزیس وناتریوریس
- افزایش مصرف انرژی

۲- کنترل فشار خون

- کاهش وزن
- افزایش ناتریوزیس
- افزایش اندوتلیال وازودیلاتاسیون[۹]
- کاهش بازجذب روده‌ای سدیم

- کاهش مصرف سدیم (با اثر روی CNS)
- کاهش فعالیت سیستم رنین انژیوتانسین
- افزایش ANP

۳- کنترل هیپرلیپیدمی

- کاهش وزن
- کاهش جذب روده‌ای چربیها
- کاهش سنتز و ترشح لیپوپروتئین توسط کبد
- افزایش جذب تری گلیسریددر چربی‌ها
- افزایش انسولین
- افزایش حساسیت به انسولین

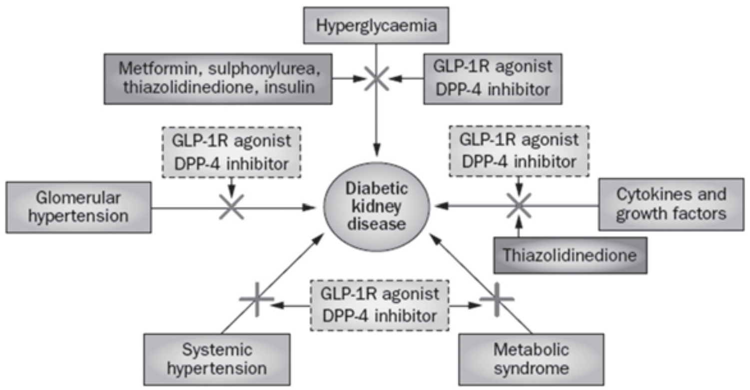
۴- کنترل التهاب و فیبروز

- کاهش Renal ROS Production (cAMP and PKA)
- کاهش AGE–RAGE-mediated Renal ROS Production (cAMP)
- کاهش Angiotensin II induced Renal ROS Production (PKC)
- افزایش Adiponectin (Reduces Podocyte Inflammation; PKA in Adipocyte)

۵- کاهش هیپرفیلتراسیون

- افزایش Tubuloglomerular Feedback (by ↓ NHE3 Activity)
- کاهش Postprandial Glucagon (Particularly Short-acting GLP-1RA)
- کاهش Body Weight
- کاهش GEE* (Postprandial Hyperfiltration)
- کاهش RAAS Activity

بر این اساس اثرات درمان‌های Incretin-based را در کنترل عوارض کلیوی دیابت نوع ۲ در شکل زیرمی‌توان خلاصه کرد:



اثرات درمان‌های Incretin-based در کنترل عوارض کلیوی دیابت نوع ۲

نتیجه گیری

۱. از بین تمام پپتیدهایی که از سلولهای انترو-اندوکرین ترشح می‌شوند، بیشترین مطالعات فیزیوپاتولوژیک روی GLP1 صورت گرفته است.

۲. علاوه بر اثرات کاهش گلوکز، درمان‌های با پایه Incretin، می‌توانند باعث تثبیت یا کاهش در وزن بدن، کاهش فشار خون و کاهش در سطح چربیها شوند.

۳. Incretin و درمان‌های وابسته باعث افزایش دفع الکترولیت‌ها و بخصوص سدیم می‌شود و در موارد خاصی از دیابت نوع ۲ منجر به کاهش هیپرفیلتراسیون گلومرولی می‌شود.

۴. استفاده از آگونیست‌های GLP1R ودر مواردی مهار کننده‌های PPD4 منجر به کاهش آلبومینوری می‌شوند.

۵. در آینـده مطالعـات متعـددی روی تعـداد بیشـتری از مولکول‌ها و هورمون‌های مترشـحه از انترو-اندوکریـن کـه در تنظیـم عملکـرد کلیه موثرند مورد نیاز اسـت.

٦. ایـن مولکول‌هـا ممکن اسـت منجـر به اسـتراژی‌های درمانی متناسـب جهت پیشـگیری از پیشـرفت به طرف نارسـایی پیشـرفته کلیه شـوند.

References:

1. Marcel H. A. Muskiet1, Lennart Tonneijck et All: GLP-1 and the kidney: from physiology to pharmacology and outcomes in diabetes. www.nature.com/nrneph 4 Sep 2017.
2. Marcel H. A. Muskiet, Mark M . et al. The gut–renal axis: do incretin-based agents confer renoprotection in diabetes. Nat. Rev. Nephrol. 2014; 10:88-103.
3. Clara Barrios, Michelle Beaumont1, Tess Pallister ET All: Gut-Microbiota-Metabolite Axis in Early Renal Function Decline: Microbiota, Metabolites and Renal Function. 2015; 4:10(8):e0134311.
4. M. Nauck: Incretin therapies: high lighting common features and differences in the modes of action of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2016; 18:203–216.
5. Tawfik KHOURY, Keren TZUKERT, et al. The gut-kidney axis in chronic renal failure: A new potential target for therapy. Hemodialysis International. 2017; 21:323–334.
6. Xiaochen Chen , Jin Ma , Tony Kwan, et al. Blockade of HMGB1 Attenuates Diabetic Nephropathy in Mice.www.nature.com. 2018; 8:8319.
7. J.-H. ZHANG, X.-R. LIU, C.-X. SHENG. Analysis on difference in gastrointestinal hormone levels of patients with the history of diabetes and concurrent nephropathy and study on the role of liraglutide. European Review for Medical and Pharmacological Sciences. 2017; 21:3523-3529.
8. Megan R. David W. Johnson MBBS. The Kidney–Gut Axis: Implications for Nutrition Carel. Journal of Renal Nutrition. 2015; 25:399-403.
9. Yu, M. et al. Antihypertensive effect of glucagon- like peptide1 In Dah salt-sensitive ratsJ. Hypertens.2003; 21:1125–1135.

تنظیم دوز داروهای خوراکی در نفروپاتی دیابتی

دکتر میترا مهراد: عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی مازندران

مقدمه

نفروپاتـی دیابتی شـایع ترین علت ESRD در دنیاسـت. یک سـوم از بیمـاران دیابت نوع۱ و حـدود ۲۰-۱۰٪ از مبتلایـان بـه دیابـت نوع۲ به سـمت ESRD پیش می‌رونـد. نفروپاتی دیابتی (یـا همـان[1] DKD) مورتالیتـه کلـی ۱۰ سـاله را در بین بیمـاران دیابتی به میـزان حداقل ٦ برابر در مقایسـه بـا افراد سـالم فاقد دیابت افزایـش می‌دهد.[1]

تعریـف کلاسـیک نفروپاتـی دیابتـی افزایـش آهسـته و پیشـرونده آلبومینـوری اسـت کـه در مراحـل بعـدی بـا کاهـش eGFR بـه کمتـر از 60cc/min/1.73m² دنبـال خواهـد شـد و نهایتـاً ممکـن اسـت بـه ESRD منجـر گـردد. عوامـل خطر کلیدی شـامل مـدت ابتلا به دیابـت، کنترل نامناسـب قنـد خـون، فشـار خـون و چربی خون، چاقی و مصرف سـیگار می‌باشـند و بسـیاری از ایـن عوامـل قابـل تعدیـل و کنترل هسـتند.

امـروزه داروهـای خوراکـی متعـددی بـرای کنترل قند خون در دسـترس قرار دارنـد که برخی از آنهـا در CKD بـا تعدیـل دوز قابـل تجویـز می‌باشـند، امـا قبـل از ورود بـه بحـث تنظیـم دوز دارویـی بایـد بـه ایـن نکته مهم اشـاره شـود که کنتـرل هیپرگلیسـمی در بیماران نارسـایی کلیه، دشـواری‌های متعـددی را از وجـوه مختلـف بـه همـراه دارد و لـذا چنیـن وضعیـت پیچیـده ای، مدیریـت و توجهـات چنـد جانبـه را مـی طلبد.

در ادامه به مهمترین محدودیت‌ها در جریان کنترل دیابتِ بیماران کلیوی می پردازیم.

1. DKD:Diabetic Kidney Disease

پیچیدگی‌ها و محدودیت‌های درمانی

۱) مشکلات تشخیصی: مراحل اولیه وقوع نفروپاتی دیابتی که شامل هیپرفیلتراسیون و حتی eGFR بالاتر از حد نرمال می‌باشد، با اتکا به آزمایشات روتین به سختی قابل تشخیص است و تا قبل از بروز میکروآلبومینوری ممکن است نمود بالینی خاصی نداشته باشد. میزان پیشرفت نفروپاتی در میان بیماران مختلف نیز متفاوت است و نشانگرهای بالینی شامل eGFR و سطوح آلبومین ادراری همیشه به خوبی با شدت بیماری در بیوپسی کلیه هم خوانی ندارند. هر چند کنترل شدید و دقیق قندخون در پیشگیری از عوارض میکروواسکولار دیابت، مهم شناخته شده اما در مورد کنترل دقیق و سختگیرانه قندخون در شرایط CKD اطلاعات کمتری وجود دارد. به علاوه ریسک هیپوگلیسمی را هم خصوصاً در افراد مسن دیابتی افزایش خواهد داد.[۲]

۲) یک وجه مهم دیگر تغییراتی است که در هموستاز گلوکز در میان بیماران نارسایی کلیه رخ می‌دهد. ۲ دلیل عمده برای وقوع هیپوگلیسمی در CKD مراحل ۴ و ۵ مطرح می‌باشند که شامل: الف) کاهش کلیرانس انسولین و برخی داروهای خوراکی آنتی گلیسمیک و ب) اختلال در گلوکونئوژنز کلیوی به دنبال کاهش توده کلیه (Renal-mass) می‌باشد.[۳]

۳) از سوی دیگر مقاومت به انسولین که می‌تواند به عنوان یکی از تظاهرات اورمی مطرح باشد در اثر عوامل متعددی نظیر تجمع توکسین‌های اورمیک، التهاب مزمن، افزایش چربی احشایی، استرس اکسیداتیو، اسیدوز متابولیک، کمبود vit-D، کمبود اریتروپویتین، کاهش غلظت آدیپونکتین و... رخ می‌دهد.[۴،۵]

۴) نکته دیگر دشواریهای موجود در جهت تعیین Glycemic GoaL و نیز مانیتورینگ گلوکز خون می‌باشد. بر طبق یک مطالعه observational ارتباطی U-shpae میان A1C و خطر مرگ و میر بیماران CKD مشاهده شده است. بر این اساس KDIGO و KDOQI پیشنهاد می نمایند A1C به منظور پیشگیری از وقوع یا به تاخیر انداختن پیشرفت DKD حدود ٪۷ تنظیم شود و جهت جلوگیری ازهیپوگلیسمی A1C به کمتر از ٪۷ کاهش نیابد. در بیماران دارای کوموربیدیته، امید به زندگی پایین تر، سابقه هیپوگلیسمی، ناآگاهی از هیپوگلیسمی (unawareness)، CKD و در کودکان A1C بالاتر از ٪۷ حفظ شود. بیماران

ESRD از حفظ A1C بین ٪۸-۷ سود می برند. در برخی مطالعات در بیماران دیالیزی حفظ A1C بین ٪۹-۷ با کاهش مورتالیته همراه بوده، البته در همه مطالعات تأیید نشده است.[۳-۵]

۵) صحت و دقت A1C: تکیه بر HbA1C در CKD به لحاظ دقت تشخیصی با خطاهایی روبروست. آنمی، کاهش عمر RBCها، همولیز، کمبود آهن و... منجر به کاهش ظاهری A1C و از سوی دیگر کاربامیلاسیون هموگلوبین و وجود اسیدوز منجر به افزایش کاذب A1C می‌گردند. فروکتوز آمین و Glycated Albumin مارکرهای دیگری هستند که هر دو نحوه کنترل گلوکز طی ۲ هفته اخیر را تخمین می زنند. در برخی مطالعات عنوان شده از آنجا که A1C در بیماران ESRD منجر به Over Estimation کنترل گلیسمیک می‌گردد، لذا ارجح است از آلبومین Glycated بهره برد ولی در شرایط سندرم نفروتیک و آلبومینوری این مارکر هم دچار اشکالاتی خواهد بود.[۳-۵]

لذا سایر مطالعات همچنان A1C را استاندارد طلایی جهت کنترل گلوکز خون می‌دانند. نکات فوق اهمیت کنترل سریال گلوکز خون توسط خود بیمار را مطرح می سازند.

٦) مطلب مهم دیگر نحوه محاسبه عملکرد کلیه جهت تنظیم دوز داروهای خوراکی است. از آنجا که کراتینین سرم در افراد مختلف بر اساس سن، جنس، توده بدنی و... می‌تواند بیانگر eGFRها و یا کلیرانس‌های متفاوتی از کراتینین باشد. لذا تنظیم دوز بر اساس eGFR منطقی تر به نظر می‌رسد. از سوی دیگر در افراد مختلف با eGFRهای مشابه نیز تفاوت‌هایی در فارماکو کینتیک داروها وجود دارد که خصوصاً در بحث استفاده از متفورمین اهمیت ویژه‌ای می‌یابد.[۴،۵]

۷) به علاوه در مورد برخی داروهای خوراکی آنتی گلیسمیک هر چند تنظیم دوز کلیوی نیاز نیست (نظیر گلیتازون‌ها) امّا در حضور سایر کوموربیدیته‌ها نظیر CHF استفاده از دارو با محدودیت‌هایی روبرو خواهد بود.

۸) طی سالیان گذشته مدیریت نفروپاتی دیابتی عمدتاً بر اساس به تاخیر انداختن سیر این بیماری توسط کنترل قند خون، کنترل فشار خون و استفاده از RAAS بلاکرها متمرکز بوده است. اما این روش‌ها ناقص و ناکافی به نظر می رسند ٦ چرا که امروزه داروهای Novel آنتی دیابتی نظیر مهارگرهای DPP-4، مهارگرهای SGLT2، گلیتازون‌ها و

حتـی متفورمیـن بـا ایـن دید کـه می‌تواننـد اثـرات Renoprotective داشـته باشـند در دسـترس قـرار دارنـد و لازم است در برنامـه درمـان بیمـاران دیابتی مدنظر قـرار گیرند. ایـن داروها قادرند اثراتـی فراتـر از کنتـرل گلیمسـیک، در حفـظ عملکـرد کلیه‌هـا اعمـال نماینـد.[۷]

در مقالـه حاضـر بـه اختصـار، کلاس‌هـای دارویـی مختلـف جهـت درمـان خوراکـی گلوکـز خـون، نحوهٔ تنظیـم دوز آنهـا در نارسـایی کلیـه و برخـی مزایـای Renoprotective آنهـا را مـرور خواهیـم نمـود. در حقیقـت نـه تنهـا تنظیـم دوز، بلکه کنتـرل اپتیمم گلوکـز در نفروپـای دیابتی بررسـی خواهد شـد.

مروری بر دسته‌های دارویی مختلف خوراکی کنترل کننده قند خون

بیگوانیدها (Biguanides)

متفورمیـن کـه نماینـده اصلـی ایـن خانـواده دارویـی اسـت عمدتـاً در صـورت نداشـتن ممنوعیـت و بـه شـرط تحمـل پذیـری بیمـار، بـه عنـوان خـط اول و ارجح درمـان خوراکـی دیابت نـوع ۲ مطـرح اسـت.

ایـن دارو A1C را بـه میـزان ۲-۱ ٪ کاهـش می‌دهـد. هرچنـد اثربخشـی معـادل سـولفونیل اوره آ دارد امـا هیپوگلیسـمی ایجـاد نمـی نمایـد و در برخـی از بیمـاران ممکـن اسـت سـبب کاهـش وزن شـود.

متفورمیـن insulin sensitivity را افزایـش، گلوکونئوژنـوز کبـدی را کاهش و مصرف محیطی گلوکـز را افزایـش می‌دهد.

شـایع تریـن عـوارض جانبـی آن شـامل اسـهال، نفـخ و کرامـپ شـکمی می‌باشـند. در موارد اسـتفاده گسـترده و طولانـی مـدت ایـن دارو، کمبـود vit- B12 نیـز گزارش شـده اسـت.[۳-۵]

بـر اسـاس FDA، متفورمیـن در Cr ≥۱/۵ mg/dl در آقایـان و در cr ≥۱/۴ mg/dl در خانم‌هـا نبایسـتی اسـتفاده شـود. در مـورد کاهـش کلیرانـس کراتینیـن در افـراد بـالای ۸۰ سـال نیـز چنیـن اسـت. از آنجـا کـه متفورمین دفـع کلیوی دارد، ایـن توصیه‌ها در جهت کاهـش خطر بروز اسـیدوز لاکتیـک عنـوان شـده اسـت. هرچند که بـروز کلی اسـیدوز لاکتیک ناشـی از متفورمین

انـدک اسـت و چیـزی حـدود ۳ مـورد در هـر ۱۰۰/۰۰۰ نفـر در سـال گـزارش شـده و عمدتـاً در بیمـاران نارسـایی کلیـه و دارای غلظت‌هـای سـرمی بـالای متفورمیـن رخ می‌دهـد.[۹،۱۰]

متفورمیـن کمپلکـس ۱- زنجیـره تنفـس میتوکنـدری را مهـار مـی سـازد. ایـن مهـار منجـر بـه افزایـش نسـبت AMP:ATP و افزایـش فعالیـت AMPK می‌گـردد. لـذا متابولیسـم بـی هـوازی گلوکـز در سیتوپلاسـم و تولیـد لاکتیـک اسـید افزایـش می‌یابـد (MALA[1]). ایـن امـر در شـرایط اختـلال فانکشـن کلیـه شـدت می‌یابـد. در مطالعـات انجـام شـده، عوامـل دیگـری غیـر از متفورمیـن نظیـر شـوک، هیپوکسـی بافتـی، کوموربیدیته‌هایـی نظیـر CHF، COPD و بیمـاری کبـدی نیـز دخالـت داشـته اند و لاکتیک اسـیدوز ایجاد شـده تنهـا ناشـی از متفورمین بـه تنهایـی نبـوده اسـت.[۹،۱۰]

در خصـوص تنظیـم دوز دارو از آنجاکـه بـر اسـاس سـن، وزن، جنـس و تـوده عضلانـی، کراتینیـن سـرمی می‌توانـد بیانگـر کلیرانس‌هـای متفاوتـی از کراتینیـن و یـا eGFR باشـد، لـذا منطقـی بـه نظـر می‌رسـد کـه به جـای تکیـه بـر کراتینیـن (cr) بـه تنهایـی، از گایدلاین‌هایی که بـر اسـاس eGFR تنظیـم شـده انـد اسـتفاده نمـود.

بر طبق ADA و KDOQI:

در eGFR بیشـتر یـا مسـاوی $60cc/min/1.73m^2$ بـدون کاهـش دوز می‌تـوان از متفورمیـن اسـتفاده کـرد و لازم اسـت عملکـرد کلیـه سـالانه ارزیابـی گـردد.

در 44 - 30 ≤ eGFR ($cc/min/1.73m^2$) عاقلانـه اسـت کـه متفورمیـن بـا احتیـاط مصرف شـود و دوز روزانـه آن بالاتـر از ۱/۵ g نباشـد. عملکـرد کلیـه را نیز لازم اسـت هر ٦-۳ ماه یکبـار ارزیابی کرد.

در 44 - 30 ≤ eGFR ($cc/min/1.73m^2$) دوز دارو به حداکثر ۱ g روزانه و یا ۵۰٪ کاهش دوز محـدود می‌گـردد و عملکـرد کلیـه هـر ۳ مـاه بایسـتی بررسـی گـردد. در ایـن محـدوده از GFR، چنانچـه بیمـار قبـلاً ایـن دارو را مصرف نمی‌کـرده نبایسـتی متفورمین را به عنـوان داروی جدید بـرای بیمار شـروع نمود.

همچنیـن در eGFR < 30 $cc/min/1.73m^2$ (بـر طبـق انجمـن نفرولـوژی ژاپـن و British National Formulary کـه مـورد تاییـد KDOQI نیـز هسـت) نبایسـتی از متفورمیـن اسـتفاده

1. MALA: Metformin Associated Lactic Acidosis

گـردد. همچنیـن توصیـه شـده در شـرایطی که با هایپوکسـی بافتی و یـا بروز نارسـایی حاد کلیه مرتبـط می‌باشـند، نظیـر سپسـیس، شـوک، هایپوتنشـن، انفارکتـوس حاد میـوکارد، اسـتفاده از رادیوکنتراسـت و یـا سـایر داروهـای نفروتوکسـیک، مصـرف متفورمیـن موقتـاً قطـع گـردد (مـورد تاییـد KDIGO).[۴، ۵، ۸-۱۰]

از نظـر فارماکوکینتیـک، متفورمیـن بـه آهسـتگی جـذب می‌شـود، فراهـم زیسـتی نسـبتاً پائینـی (۶۰-۵۰٪) دارد، بـه پروتئین‌هـای پلاسـما متصـل نمی‌شـود و حجم توزیـع بالایی دارد. در PH نرمـال بـه فـرم یـک کاتیـون هیدروفیـل موجـود اسـت و کمتـر از ۰/۰۱٪ آن بـه فـرم غیـر یونیـزه وجـود دارد.[۹]

ترانسـپورترهایی کـه در جـذب روده ای، برداشـت کبـدی و دفـع کلیـوی متفورمیـن دخالـت دارنـد تحـت عنـوان OCT[۱] و MATES[۲] معـروف می‌باشـند. در کلیـه، متفورمیـن بـه طـور فعـال بـا واسـطۀ OCT2 از مامبـران بازولتـرال وارد سـلول توبـول پروگزیمـال می‌گـردد و سـپس از راه $MATE_{1,2k}$ در مامبـران آپیـکال ترشـح می‌شـود. همچنیـن تـا حـدّی در توبول‌هـای پروگزیمال و دیسـتال از راه OCT1 بـاز جـذب می‌گـردد.[۸]

از آنجاکـه عضـو دیگـر بیگوانیدهـا phenformin دیگـر در بـازار دارویـی وجـود نـدارد، بـه آن نمـی پردازیم.

دلیـل علاقمنـدی پژوهشـگران بـه اسـتفاده از متفورمیـن حتـی در eGFRهـای پاییـن (eGFR: 30-45 cc/min)، هزینـه کـم، پروفایـل ایمـن و مزایـای قلبـی عروقـی اسـت کـه بـرای آن مطـرح می‌باشـد. ایـن دارو مسـتقل از اثـرات کاهنـده قنـد خـون، موربیدیتـه و مورتالیتـه را در T_2DM مـی کاهـد. ضمنـاً متفورمیـن توموروژنزیـس را نیـز بـا مکانیسـم‌های مسـتقیم و غیـر مسـتقیم سـرکوب مـی سـازد.[۴]

از جملـه تاثیـرات درمانـی مهـم و off-Target کـه بـرای متفورمیـن بـر شـمرده انـد، می‌تـوان بـه اثـرات نفروپروتکتیـو آن کـه عمدتـاً از راه فعـال کـردن مسـیر AMPK صـورت می‌گیـرد، اشـاره نمـود. در نتیجـه فعالیـت AMPK، mTOR مهـار می‌گـردد، بـروز و تجلـی Nephrin بازیابـی می‌گـردد و آپوپتوزیـس پودوسـیت‌ها کـه توسـط هیپرگلیسـمی القـا شـده بـود، مهـار

1. *OCT: Organic CationTransporter*
2. *MATE: Multidrug and Toxin Extrusion proteins*

می‌گـردد. البتـه متفورمیـن قـادر اسـت mToR را مسـتقل از مسـیر AMPK نیـز مهـار نمایـد. متفورمیـن می‌توانـد تبدیـل سـلول مزانشـیمال به اپـی تلیال را پیـش ببـرد (MET[1]) که ماحصل upregulation مارکرهـای اپـی تلیـال نظیـر Cadherin می‌باشـد. در ratهـای مبتـلا بـه T_2DM متفورمیـن التهـاب، اسـترس اکسـیداتیو و مارکرهای آسـیب کلیـوی Profibrotic را سـرکوب مـی نمایـد لـذا سـبب بهبـود آسـیب کلیـوی می‌گـردد.

متفورمیـن اختـلال فانکشـن عروقـی را کاهـش داده و کلیـه را در برابـر آسـیب‌های توبولـی ناشـی از جنتامایسـین حفـظ مـی نمایـد.

فعال سازی AMPK در کبد گلوکونئوژنز کبدی و بیوسنتز کلسترول را سرکوب می نماید.[۸، ۹]

در منوتراپـی بـا متفورمیـن ۳۵٪ عـدم موفقیـت گـزارش شـده از سـوی دیگـر حـدود ۵٪ بیمـاران، حتـی در دوزهـای پاییـن متفورمیـن را تحمـل نمـی نماینـد.

سولفونیل اوره

گـروه سـولفونیل اوره، سـطوح گلوکز خون را از طریق افزایش ترشـح انسـولین از سـلول‌های بتـای پانکـراس مـی کاهنـد. ایـن داروهـا بـه دنبال اتصـال بـه رسـپتورشـان، کانالهای پتاسـیمی وابسـته به ATP را مسـدود می سـازند و غشـاء پلاسـمایی را دپلاریزه می نمایند. دپلاریزاسـیون غشـاء سـلولهای بتـا منجـر بـه افزایـش کلسـیم سیتوپلاسـم، دگرانولاسـیون سـلولها و ترشـح انسـولین می‌گـردد. لـذا اثـر بخشـی ایـن گروه دارویی وابسـته به ترشـح انسـولین و آنهـم به نوبه خـود وابسـته بـه ذخایـر سـلول‌های بتا می‌باشـد.

در بیمارانـی کـه مـدت طولانـی از ابتـلا آنها به دیابـت می گـذرد، ذخایر سـلولهای بتا اغلب کاهـش یافتـه اسـت. بـه هـر حـال اثـر کاهنـده گلوکـز ایـن داروهـا بـه میـزان گلوکـز محیطـی وابسـته نیسـت و در نتیجه این قابلیت را دارند که رهایی کنترل نشـده انسـولین را باعث شـوند و خطـر هیپوگلیسـمی شـدید را دارا می‌باشـند. ایـن خطـر در مـورد داروهـای طولانـی اثـر نظیر گلیبورایـد و کلرپروپامید بیشـتر اسـت.

1. *MET: Mesenchymal to Epithelial Transition*

هیپوگلیسمی ناشی از سولفونیل اوره‌ها اغلب شدید است و حتی در بیماران CKD می‌توانند تهدید کننده حیات باشد و در مورد گلیبوراید ممکن است بیشتر از ۲۴ ساعت ادامه یابد. داروهای کوتاه اثر خصوصا آنها که در کبد متابولیزه می‌شوند (نظیر گلی پیزاید و گلی می پیراید) نسبتاً مطمئن هستند و در CKD ارجح می‌باشند.

این داروها A1C را به طور تیپیک به میزان ۲-۱٫۵ ٪ کاهش می‌دهند.

بر طبق KDOQI هیچ کدام از داروهای نسل اول سولفونیل اوره در CKD نبایستی تجویز شوند و چون دیگر کاربردی ندارند، لذا به آنها نمی پردازیم.

نسل دوم سولفونیل اوره‌ها شامل Glipizide، Glimepiride، Gliburide، Gliclazide و Gliquidone می‌باشند. سولفونیل اوره‌ها و متابولیت‌های آنها از راه کلیه دفع می‌گردند و لذا در شرایط کاهش eGFR خطرهیپو گلیسمی افزایش می‌یابد.[۴-۱۰]

در مورد این گروه دارویی نکات ذیل قابل توجه است:

۱- گلیبوراید: تحت متابولیسم گسترده کبدی قرار می‌گیرد و به ۳ متابولیت فعال ماژور تبدیل می‌گردد. یکی از آنها به نام four-Hydroxy glibenclamide حدود ۱۵٪ قدرت گلیبن کلامید را داراست. در مورد دفع متابولیت‌های گلیبن کلامید یک روش dual (دوگانه) مطرح است: (۵۰٪ دفع صفراوی، ۵۰٪ دفع ادراری) که آنرا از سایر سولفونیل اوره‌ها متمایز می سازد. شاید به نظر برسد در شرایط کاهش دفع کلیوی، دفع صفراوی جایگزین مناسبی باشد اما به هر حال، برخی متابولیت‌های فعال این دارو در CKD تجمع یافته و ریسک هیپوگلیسمی شدید و طولانی مدت را بهمراه دارند. لذا در eGFR < 60 cc/min/1.73 m^2 از تجویز گلیبوراید بایستی اجتناب کرد.

۲- گلی می پیراید: عمدتاً توسط اکسیداسیون کبدی، به ۲ متابولیت فعال و ماژور به نام‌های M_1 و M_2 متابولیزه می‌گردد. M_1 حدود ۳۳٪ از فعالیت ترکیب اصلی (Parent compound) را داراست. کمتر از ۱٪ دارو به فرم تغییر نیافته، در حالی که ۹۹٪ دارو به صورت محصولات بیوترانسفورمه (٦٠٪ از ادرار) و ۴۰٪ از مدفوع دفع می‌گردد.

در نارسایی کلیه سطوح M_1 و M_2 (Mean AUC value) افزایش می‌یابد و از آنجاکه M_1

فعالیت هیپو گلیسمیک خفیفی را در بر دارد لذا دوز اولیه آن در افراد CKD بهتر است 1mg روزانه باشد و تدریجاً بر اساس قند خون ناشتا تیتر گردد (ADA و KDOQI).

در مجموع ریسک هیپوگلیسمی گلی می پیراید از گلیبوراید کمتر است. با این حال برخی مقالات و منابع اندوکرین معتقدند در eGFR < 60 لازم است این دارو با احتیاط تجویز گردد و در eGFR< 30 نباید استفاده گردد.

۳- گلی پیزاید: در کبد توسط Aromatic-Hydroxylation به متابولیت‌های متعدد غیر فعال متابولیزه می‌گردد. یک متابولیت مینور دارد که کمتر از ۲٪ کل متابولیتها را در بر می‌گیرد و یک مشتق استیل- آمینو- اتیل بنزن است و طبق گزارشات تا حدی فعالیت هیپوگلیسمیک دارد. این دارو نیازمند تبدیل دوز در شرایط نارسایی کلیه نیست چرا که کمتر از ۱۰٪ آن به شکل تغییر نکرده از راه ادرار و مدفوع و حدود ۹۰٪ آن به صورت محصولات بیو ترانسفورمه از راه کلیه و گوارش دفع می‌گردد. لذا طبق نظر ADA و KDOQI این دارو را در بیماران CKD پیشرفته و حتی دیالیزی هم می‌توان استفاده نمود. البته با در نظر گرفتن ریسک ذاتی ایجاد هیپوگلیسمی در خانواده سولفونیل اوره‌ها برخی مقالات اندوکرین تجویز محتاطانه آن را در eGFR < 30 cc/min/1.73m^2 توصیه کرده اند.در مجموع این دارو در CKD، به عنوان داروی ارجح در گروه سولفونیل اوره مطرح است.

۴- گلی کلازید: عمدتاً توسط کبد متابولیزه می‌شود و متابولیت‌های متعدد غیر فعال تولید می نماید. ریسک هپوگلیسمی ناشی از آن در مراحل (۳-۱) CKD کم است. هرچند در CKD پیشرفته و شدید اطلاعات کافی راجع به متابولیسم دارو وجود ندارد، اما از آنجاکه کلیرانس ادراری گلی کلازید تغییر نیافته اندک است، لذا همین امر کاربرد این دارو را در نارسایی کلیه بدون نیاز به تعدیل دوز، امکان پذیر می سازد. ضمناً فرم Modified release در مقایسه با فرم original، ریسک هیپوگلیسمی بیشتری را در بر ندارد.

۵- Gliquidone: در کبد توسط هیدروکسیلاسیون و دمتیلاسیون به متابولیتهای غیر فعال تبدیل می‌گردد، که ۹۵٪ آنها از راه صفرا و کمتر از ۵٪ توسط ادرار دفع می‌گردند. به نظر می‌رسد در CKD نیازمند تعدیل دوز نیست.[٦-۹]

تیازولیدیندیونها (گلیتازون‌ها)

این دسته از داروها Insulin sensitizer می‌باشند، مقاومت نسبت به انسولین را کاهش، برداشت گلوکز در بافت چربی و عضله را افزایش و تولید گلوکز کبدی را کاهش می‌دهند. تارگت گلیتازون‌ها یک رسپتور هسته‌ای تحت عنوان $PPAR_\gamma$ می‌باشد. این رسپتور پس از فعال شدن به DNA متصل می‌گردد و در ترکیب با Retinoid-X-Receptor نسخه برداری ژنی را تعدیل می‌سازد و این فرآیند، پاسخدهی نسبت به انسولین، انتقال گلوکز، اکسیداسیون گلوکز و سنتر گلیکوژن در عضله اسکلتی را بهبود می بخشد.

به علاوه گلیتازون‌ها عملکرد سلولهای بتای پانکراس را حفظ می نمایند، آدیپوژنز را افزایش می‌دهند، برداشت اسیدهای چرب و لیپوژنز را افزایش می‌دهند، گلوکونئوژنز و سطوح اسیدهای چرب آزاد پلاسما را کاهش می‌دهند.

به دلیل وزن مولکولی بالا، ظرفیت بالای اتصال به پروتیئن‌ها و متابولیسم کبدی، فارماکوکینتیک پیوگلیتازون در افراد نرمال و افراد دارای نارسایی کلیه مشابه است و حتی در بیماران همودیالیزی تغییر نیافته باقی می ماند. لذا معمولاً در CKD به تعدیل دوز نیاز نیست.

این داروها هیپوگلیسمی ایجاد نمی‌کنند. با این حال، قابلیت احتباس آب و نمک و ایجاد ادم، ایجاد آنمی و خطر افزایش یافته شکستگی‌های استخوانی و کاهش توده استخوانی (که مخصوصاً در خانم‌های منوپوز، بیماران CKD دچار استئودیستروفی (CKD-MBD) و سالمندان بارزتر است). کاربرد این داروها را در بیماران CKD با محدودیت‌های روبرو می سازد. همچنین گلیتازون‌ها در بیماران نارسایی احتقانی قلب از نوع پیشرفته نباید استفاده گردند.

هر چند دوز معمول پیوگلیتازون 15-45 mg روزانه می‌باشد و در CKD نیازمند تعدیل دوز نیست اما ADA در بیماران دیالیزی دوز پایین تر یعنی 15-30mg روزانه را پیشنهاد می نماید.

به دلیل برخی مزایای قلبی عروقی، پیوگلیتازون گسترده ترین استفاده را در میان گلیتازون‌ها داراست. برعکس روزیگلیتازون در یک متاآنالیز با افزایش خطر قلبی- عروقی و انفارکتوس میوکارد همراه بوده است. در سال ۲۰۱۰ به همین دلیل FDA محدودیت‌هایی را برای استفاده از آن وضع کرد که در ارزیابی بعدی در سال ۲۰۱۴ این محدودیت‌ها برداشته شدند.

نگرانی‌هایی در خصوص افزایش خطر کانسر مثانه با مصرف پیوگلیتازون عنوان شده اما در مطالعات صورت گرفته تاکنون تایید نشده است.

این کلاس دارویی A1C را به میزان ۱٫۴-۰٫۵ درصد کاهش می‌دهد.

گلیتازون‌ها فراتر از بحث کنترل قندخون، اثرات رنوپروتکتیو در نفروپاتی دیابتی دارند. PPAR در سلولهای مختلف کلیه از جمله سلولهای مزانژیال، توبولار و سلولهای اینترستیشیال medula بارز می‌گردد. پیوگلیتازون اثرات آنتی پروتئینوریک خود را در مدلهای حیوانی دیابت نوع ۱ و نوع ۲، از راه برطرف ساختن استرس اکسیداتیو ناشی از گلوکز، کاهش میزان NF_kB، ICAM، MCP_1 و TGF_β اعمال می نماید. گذشته از کاهش قابل ملاحظه فشار خون‌های سیستولیک و دیاستولیک، هم میزان دفع ادراری آلبومین و هم دفع ادراری Podocalyxin پس از گذشت ۱۲ هفته از شروع پیوگلیتازون کاهش مشخصی داشته است. ظرفیت پیوگلیتازون در حفاظت از پودوسیت‌ها تا حدی قابل انتساب به سرکوب موثر التهاب موضعی ناشی از گلوکز در کلیه‌هاست.

اثرات آنتی پروتئینوریک پیوگلیتازون پس از تجویز آن به بیماران دیابت تیپ II که RAAS بلاکردریافت می دارند، همچنان آشکار می‌باشد. در مدلهای حیوانی این دارو از بروز گلومرولواسکلروزو فیبروزتوبولو اینترستیشال پیشگیری کرده است. ۱۲ هفته پس از تجویز پیوگلیتازون، دفع ادراری به طور قابل ملاحظه‌ای کاهش می‌یابد.[۹-۴]

از مکانیسم‌هایی که گلیتازون‌ها را در مزایای کلیوی آنها توانمند می سازد مهار TNF_α و تحریک آدیپوکاین‌هایی نظیر Adiponectin و Visfatin می‌باشند.[۶]

با در نظر گرفتن مجموعه مزایای Renoprotective از یکسو و در عین حال احتباس آب و نمک و ایجاد ادم از سوی دیگر لازم است در هر بیمار CKD به طور جداگانه بر اساس مزایا و معایب دارو تصمیم گیری نمود.

(Incretin Enhancers) DPP4-Inhibitors

GIP و GLP_1، ۲ پپتید روده‌ای متعلق به خانواده incretinها هستند که پس از حضور گلوکز یا مواد مغذی دیگر در روده به صورت وابسته به دوز رها می‌گردند. اثر عمده این پپتیدها تحریک ترشح انسولین است، خاصیتی که به آن effect incretin می‌گویند. GLP_1

همچنین رهاسازی گلوکاگون را سرکوب می سازد. به دلیل تاثیر آنزیم دی پپتیدیل پپتیداز ۴ (DPD4)، incretinها بسرعت غیر فعال می‌گردند، لذا نیمه عمر آنها بسیار کوتاه است (کمتر از ۲دقیقه). در دیابت نوع ۲، مسیر incretin تضعیف شده است و منجر به هیپرگلیسمی Post-prandial می‌گردد.

مهارکننده‌های انتخابی DPP4 شامل (Sitagliptin , Saxagliptin, Vildagliptin, Linagliptin, Alogliptin) تخریب GIP و GLP_1 را محدود می نمایند لذا ترشح انسولین را افزایش و غلظت گلوکاگون را کاهش می‌دهند. این داروها هم سطوح گلوکز ناشتا و هم گلوکز پس از غذا را بهبود می بخشند. تمامی اعضای این خانواده دارویی می‌توانند در CKD تجویز شوند. ریسک ایجاد هیپوگلیسمی توسط این داروها کم است و از لحاظ تاثیر بر وزن خنثی عمل می کنند (weight Neutral). A1C را به میزان ۰٫۵-۰٫۸ درصد کاهش می‌دهند. در یک متاآنالیز عنوان شده مهارکننده‌های DPP4 خصوصاً در بیماران آسیایی موثر واقع می‌شوند.

فارماکوکینتیک و تنظیم دوز در شرایط نارسایی کلیه

۱-سیتاگلیپتین: مهارکننده بسیار انتخابی 4DPP است. دوز معمول mg ۱۰۰ یک بار در روز است. فراهم زیستی بسیار خوب (۸۷٪) و نیمه عمرطولانی دارد. ۸۷٪ دارو به فرم تغییر نکرده از راه ادرار و ۱۳٪ از راه گوارشی دفع می‌گردد. طریقه دفع کلیوی آن، هم فیلتراسیون گلومرولی و هم ترشح توبولی را در بر می‌گیرد. لذا کلیرانس کلیوی بالایی دارد و در CKD و ESRD نیازمند تعدیل دوز است. از آنجایی که همودیالیز بر روی سطح پلاسمایی سیتاگلیپین تاثیر چندانی ندارد، لذا دارو می‌تواند صرفنظر از زمان بندی همودیالیز تجویز گردد.

در eGFR بین 30-50cc/min/1.73m^2 با دوز ۵۰ میلی گرم یکبار در روز و در eGFR کمتر از 30cc/min/1.73m^2 با دوز ۲۵ میلی گرم یکبار در روز قابل تجویز است.

Vildagliptin-۲: جذب و فراهم زیستی دارو بسیار بالاست (>۸۵٪) با این حال نیمه عمر دارو، کم است. راه اصلی کلیرانس این دارو، هیدرولیز توسط بافت‌ها و ارگان‌های مختلف از جمله کلیه‌ها است. معمولاً با دوز ۵۰ میلی گرم ۲ بار در روز تجویز می‌گردد ولی در eGFR کمتر از 50cc/min/1.73m^2 با دوز ۵۰ میلی گرم یکبار در روز قابل تجویز است.

Saxagliptin-۳: دارویی طولانی اثر است. یک متابولیت فعال تحت عنوان 5-Hydroxy Saxagliptin تولید می نماید که ۵۰٪ قدرت اثر داروی اصلی را داراست. Saxagliptin از ۲ راه کبدی و کلیوی دفع می‌گردد. در eGFR بیشتر از 50cc/min/1.73m^2، نیازمند تعدیل دوز نیست ولی در eGFR کمتر از 50cc/min/1.73m^2، به میزان ۲/۵ میلی گرم روزانه تجویز می‌گردد.

Linagliptin-۴: فراهم زیستی پایینی دارد (حدود ۳۰٪) به شدت به پروتئین‌های پلاسما متصل می‌گردد (>۸۰٪). نیمه عمر طولانی دارد. متابولیت‌های غیرفعال متعددی تولید می نماید. ۸۵٪ دفع گوارشی دارد (از طریق سیستم entero-hepatic). از آنجایی که دفع کلیوی بسیار کمی دارد لذا در نارسایی کلیه نیازمند تعدیل دوز نیست.

Alogliptin-۵: مهار کننده بسیار انتخابی DPP_4 است. فراهم زیستی ۱۰۰٪ دارد. در eGFRهای بالای 60cc/min/1.73m^2 نیازمند تعدیل دوز نیست و با دوز ۲۵ میلی گرم روزانه قابل تجویز است. در eGFR بین 30-60 cc/min/1.73m^2 با دوز ۱۲/۵ میلی گرم روزانه و در eGFR کمتر از 30cc/min/1.73m^2، با دوز ٦/۲۵ میلی گرم روزانه تجویز می‌گردد. در بیماران ESRD، بدون در نظرگرفتن زمان بندی دیالیز به عنوان مونوتراپی یا در درمان ترکیبی می‌تواند به کار رود.

درکل، گلیپتین‌ها براساس ساختمان دارویی به ۲ دسته اصلی تقسیم می‌گرداند:

- Dipeptid Mimeticها که شامل (سیتاگلیپتین، ساکساگلیپتین و ویلداگلیپتین می‌باشند).
- Non Peptidomimeticها که شامل (آلوگلیپتین و لیناگلیپتین هستند).

اثرات Renoprotective گلیپتین‌ها

مطالعات نشان می‌دهند که GLP_1 اثرات مستقیم قلبی و کلیوی دارد.

برخی شواهد نشان دهنده آن است که مهارکننده‌های DPP_4 باعث ناتریورز و دیورز می‌گردند و لذا فشار خون را کاهش می‌دهند. اثرات پلئوتروپیک این داروها عمدتا

قابـل انتسـاب بـه سـیگنال دهـی از طریـق GLP_1 اسـت، امـا سـایر سوبسـتراهای GLP_4 نظیـر BNP , stromal-derived factor 1a نیـز نقـش مهمـی ایفـا می‌نماینـد.

در کل ایـن داروهـا ممکن اسـت ریسـک وقـوع نفروپاتـی دیابتی را در دیابـت تیپ ۲ کاهش دهنـد. ایـن خانـواده دارویـی، بـه دلیـل اثرات مفیـد بر روی سـلول‌های بتـای پانکـراس، تحمل پذیـری مناسـب بـرای بیمـاران و اثربخشـی قابـل قبول، پـس از سـولفونیل اوره آ یـا متفورمین به عنـوان خـط دوم درمان مطرح هسـتند.

مهارکننده‌هـای GLP_4 همچنیـن بـه سـطح بسـیاری از سـلول‌ها از جملـه سـلول‌های توبول پروگزیمـال کلیـه و سـلول‌های اندوتلیـال نیز متصل می‌گردنـد. GLP_4 متصل بـه microvesicle ازتوبولهـای کلیـه ترشـح می‌شـود و در ادرار ظاهـر می‌گـردد و ممکـن اسـت بـه عنـوان مارکـر زودرس آسـیب کلیـوی قبـل از وقـوع میکروآلبومینـوری مطرح باشـد.

Vildagliptin سـبب کاهش قابل ملاحظه دفع ادراری آلبومین و بهبود GFR می‌گردد. به صورت وابسـته بـه دوز expansion اینترستیشـال، گلومرولواسـکلروز و ضخامـت GBM را کاهـش می‌دهـد. اسـترس اکسـیداتیو را مـی کاهـد و در ratهـای دیابتی بـروز کلیـوی TGF_β را کاهش می‌دهد.

در یـک مطالعـه open-labeled راندومیـزه کـه بـر روی بیمـاران دیابتـی نـوع ۲ انجـام شـده مشـخص گردیـد بـه ازای میزان‌هـای معادلـی از کاهـش A1C، سـیتاگلیپتین کاهـش قابـل ملاحظـه‌ای در دفـع ادراری آلبومیـن در مقایسـه بـا سـایر oral-agentهـا ایجـاد می‌نمایـد.

سـیتاگلیپتین در دیابـت نـوع ۲ بـه میـزان قابـل ملاحظـه ای، گلومرولواسـکلروز گلوبـال و هیالینـوز پُـل واسـکولار گلومـرول را کاهـش می‌دهـد. اثـرات حفاظتـی در برابـر آپوپتـوز دارد. میـزان AGEs و RAGEs را هـم کـم می‌نمایـد.

لیناگلیپتیـن سـیگنال دهـی مسـیر پاتولوژیـک را کاهـش می‌دهـد و لـذا بالانـس رسـتپورهای VEGF را برقـرار مـی سـازد. در نتیجـه end mT[1] و فیبـروز کلیـوی را مهـار می‌سـازد (از طریـق مهـار واکنـش متقابـل DPP_4 و integrin-β1). دفـع آلبومین ادراری را نیز به طور واضحی کاهش می‌دهد.

Saxagliptin: در مطالعـه‌ای بـر روی دیابـت نـوع I، هیپرتروفـی کلیـه را محـدود کـرده، را می‌کاهـد. انفیلتراسـیون ماکروفاژهـا بـا واسـط NF_kB را کاهـش می‌دهـد. ولی تغییـر خاصـی بر روی دفـع آلبومیـن ادراری نشـان نـداده اسـت.

1. end m T: endothelial to mesenchymal Transition

در مطالعـه SAVOR-TIMI53، saxagliptin در دیابـت نـوع۲، دفـع آلبومیـن ادراری را کـم کـرده ولـی اثری روی eGFR نداشـته اسـت.

Alogliptin در کنـار ARBهـا مزایایـی را در مراحـل اولیه نفروپاتی دیابتـی به همراه دارد که فراتر از اثرات آنتی گلیسـمیک آن اسـت و از راه کاهش اسـترس اکسـیداتیو اعمال می‌گردد.[۹-۴]

مهارکننده‌های $SGLT_2$

ایـن داروهـا بازجـذب کلیـوی گلوکـز را کاهـش و در نتیجـه دفـع ادراری آنـرا افزایـش می‌دهنـد. A1C را بیـن ٪۱-۰/۹ مـی کاهنـد. افزایش دفـع ادراری گلوکز منجر بـه کاهش وزنی حـدود ۵ kg در یکسـال می‌گـردد. از آنجـا کـه وقـوع کاهـش حجـم داخـل عروقی به عنـوان یک عارضـه جانبـی مطرح اسـت و از سـویی دیگر، اثربخشـی این داروهـا به load گلوکز فیلتره شـده وابسـته اسـت، پـس در eGFR کاهـش یافتـه و بیمـاری تثبیـت شـده کلیـوی، بـه دلیـل ریسـک بـروز عـوارض و کاهـش اثـر بخشـی، ایـن داروهـا نیازمنـد تعدیـل دوز می‌باشـند. $SGLT_2$ یـک ترانسـپورتر توبولـی اسـت کـه در توبـول پروگزیمـال واقـع شـده و ٪۹۰ گلوکـز فیلتـره شـده را باز جـذب مـی نمایـد. از آنجاکه تمایـل (affinity) این داروها به $SGLT_1$ (سـاب تایـپ روده ای) کم اسـت، لـذا بـا فرآینـد جـذب روده‌ای گلوکـز تداخلـی ایجـاد نمی‌نمایند.

از مزایـای ایـن دسـته دارویـی ریسـک پاییـن هیپوگلیسـمی، بـه عـلاوه اثـرات متعـدد پلئوتروپیـک نظیـر کاهـش وزن، قـدرت بالقـوه در کاهـش فشـارخون، بهبـود محیـط متابولیـک (بهبـود تـری گلیسـیریدها، اسـیداوریک و HDL) می‌باشـند.

در مطالعـات بالینـی، اسـتفاده از مهارکننده‌هـای $SGLT_2$ بـا کاهـش اولیـه وانـدکـی در eGFR همـراه بـوده اسـت کـه بـه نظـر می‌رسـد بیشـتر یـک اثـر همودینامیـک به منظـور کاهش هیپرفیلتراسـیون گلومرولـی باشـد چـرا کـه بـا تـداوم درمـان، eGFR بـه حـد پایـه بـر می‌گـردد.

مهارکننده‌های SGLT2 بازجذب پروگزیمال سدیم را کاهش و دیستال delivery (تحویل دیستال سدیم) به ماکولادنسا را افزایش می‌دهند، لذا سبب تقویت توبولوگلومرولار فیدبک می‌گردند، در نتیجه single nephron GFR و هیپرفیلتراسیون گلومرولی را همانند RAAS بلاکرها ولی با مکانیسمی متفاوت کاهش می‌دهند. لذا قابلیت این را دارند که پیشرفت CKD را کند، نمایند.

اعضای اصلی این خانواده دارویی شامل Empagliflozin، Canagliflozin و Dapagliflozin می‌باشند.

Luseogliflozin, Ipragliflozin, Tofogliflozin سایر اعضا این دسته دارویی هستند که بیشتر در مطالعات حیوانی به کار رفته‌اند.

Canagliflozin: ماکزیمم دوز این دارو در eGFR بین 60-45cc/min/1.73m^2، به میزان ۱۰۰ میلی گرم ۱ بار در روز است. در eGFR کمتر از 45cc/min/1.73m^2 لازم است از تجویز این دارو (به دلیل کاهش اثربخشی در عین حال ریسک بروز عوارض) پرهیز نماییم.

تجویز **Dapagliflozin** در eGFR کمتر از 60cc/min/1.73m^2 تائید نشده است. یک ترکیب C-Glucoside است که جذب بالا و نیمه عمر طولانی دارد. در دوزهای بالا ۵۰ میلی گرم متابولیت‌های فعال تولید می نماید.

Empagliflozin در eGFR کمتر از 45cc/min/1.73m^2 نبایستی تجویز گردد.

از عوارض جانبی این داروها، خستگی، دهیدراسیون، هیپرکالمی، وقوع یا تشدید عفونت‌های اوروژنیتال را می‌توان نام برد.

Dapagliflozin توسط آژانس دارویی اروپا و **Canagliflozin** برای دیابت نوع ۲، توسط FDA پذیرفته شده اند.

اثرات **Renoprotective** این داروها در ۲ بخش قابل ذکر است:

۱)**اثرات مستقیم**: تضعیف هیپرفیلتراسیون وابسته به دیابت و کاهش هیپرتروفی توبولار، کاهش توبولار توکسیسیته ناشی از گلوکز.

۲) **اثرات غیر مستقیم**: بهبود کنترل قند خون، کاهش سطوح انسولین، بهبود پاسخدهی به انسولین، کاهش وزن، کاهش فشار خون و کاهش اسید اوریک پلاسما.

این داروها بروز MCP$_1$، NF$_k$B، TLR$_4$[1] و TGF$_\beta$ ، سنتزکلاژن نوع IV، ترشح اینترلوکین٦، استرس اکسیداتیو و انفیلتراسیون ماکروفاژها و نیز آپوپتوز (ناشی از هیپرگلیسمی) را تضعیف می‌سازند. ضمنا ژن‌های فیبروتیک و التهابی را سرکوب می‌سازند.

1. TLR$_4$: Toll like receptor 4

ازجمله اشکالات این دسته دارویی می‌توان به این نکته مهم اشاره نمود که در بیماران نفروپاتی دیابتی، اتورگولاسیون کلیوی تا حد زیادی مختل است. در شرایط ناتریورز، دیورزاسموتیک، کاهش فشارخون و کاهش حجم موثر در گردش ناشی از این داروها خصوصاً در بیمارانی که RAAS بلاکر و یا دیورتیک‌های لوپ دریافت می دارند نه تنها اثر بخشی مهارکننده‌های SGLT2 کاهش می‌یابد بلکه بالقوه ریسک وقوع AKI on CKD افزایش می‌یابد.

لذا در بیمارانی که تواماً مهارکننده SGLT2 و RAAS بلاکر و یا دیورتیک دریافت می نمایند پایش منظم و سریال عملکرد کلیه، اهمیت ویژه‌ای می‌یابد. مسئله حل نشده دیگر در خصوص این داروها، بحث مطرح شده در مورد ریسک حوادث قلبی عروقی طی ۳۰ روز اول شروع آنها به دلیل کاهش حجم و هایپوتنشن می‌باشد، که خطر استروک را نیز در پی دارد.

البته نتایج منتشر شده Empa-Reg study حاکی از آن است که ریسک حوادث کاردیوواسکولار در بیماران دریافت کننده Empagliflozin کاهش یافته است.[۱۰۰۴]

Glinides یا Meglitinides

ترشح انسولین را از سلول‌های بتای پانکراس از طریق بستن کانال‌های پتاسمی وابسته به ATP تحریک می نمایند (یعنی روشی شبیه به سولفونیل اوره آ اما در یک محل اتصالی جداگانه). در مقایسه با سولفونیل اوره‌ها نیمه عمرکوتاه تری دارند و کوتاه اثرتر هستند. نسبت به سولفونیل اوره‌ها بیشتر تحت تاثیر میزان گلوکز محیطی قرار دارند.

ریسک وقوع هیپوگلیسمی نیز در این دسته دارویی وجود دارد اما کمتر از خانواده سولفونیل اوره می‌باشد. از میان ۲ داروی Nateglinide و Repaglinide، اولی ریسک هیپوگلیسمی کمتری را در بر دارد. این داروها قبل از هر وعده غذایی مصرف می‌گردند. A1C را به میزان ۱٫۵-۰٫۵ درصد کاهش می‌دهند.

غیر از ریسک هیپوگلیسمی، ایجاد افزایش وزن و نیازمندی به مصرف دوزهای مکرر روزانه جهت کنترل قندخون از جمله عوارض و مشکلات ناشی از این داروهاست.

در مورد ریپاگلینید، بین درجه نارسایی کلیه و خطر بروز هیپوگلیسمی ارتباط مستقیمی وجود ندارد.

توصیه شده در بیماران CKD، این داروها با دوز اولیه کم شروع شوند و سپس به آهستگی تیتر گردند. یعنی ریپاگلینید در eGFR کمتر از $30cc/min/1.73m^2$، با دوز اولیه ۰/۵ mg با هر وعده غذا (pre-prandial) شروع شود و ناتگلینید در این محدوده eGFR، با دوز ۶۰ میلی گرم با هر وعده غذا مصرف گردد (KDOQI , ADA). هرچندگاید لاین مشخصی در مورد بیماران دیالیزی وجود ندارد اما از آنجاکه متابولیت فعال ناتگلینید با دیالیز قابل برداشت است برخی عدم تجویز آنرا در بیماران دیالیزی به دلیل کاهش اثربخشی توصیه کرده اند ولی برخی مقالات، تجویز محتاطانه آنرا در بیماران دیالیزی مجاز دانسته اند.[۴،۵،۸-۱۰] مطالعات کافی در مورد اثرات این داروها بر روی سیر نفروپاتی دیابتی صورت نگرفته است.

مهارکننده‌های آلفا-گلوکوزیداز

شامل آکاربوز و مگلیتول که با مهار آنزیمی در brush-border روده باریک، هیدرولیز الیگو، دی و تری ساکاریدها به گلوکوز و دیگر منوساکاریدها را بلاک می نمایند.

لذا فرآیند هضم و جذب کربوهیدرات‌ها را کاهش می‌دهند. A1C را به میزان ۰،۵-۰،۸ درصد کاهش می‌دهند و در عین حال منجر به افزایش یا کاهش وزن نمی‌گردند. عوارض جانبی اصلی این داروها شامل کرامپ شکمی و نفخ می‌باشد.

به دلیل ریسک وقوع نارسایی کبد، این داروها در cr > 2mg/dL ممنوع می‌باشند.

همینطور تجویز آکاربوز در eGFR کمتر از 30mL/min و مگلیتول در eGFR کمتر از 25mL/min ممنوع است.

در مطالعات حیوانی این داروها اثرات مطلوبی بر روی عوامل خطر قلبی عروقی داشته اند. سبب افزایش GLP_1 و IGF_1 شده اند و FGF را تعدیل نموده‌اند اما این نتایج در مطالعات انسانی مشهود نبوده‌اند.[۴-۶، ۸ و ۱۰]

سایر درمان‌های خوراکی

Colesvelam یک Bile Acid sequestrant است که در اصل برای کاهش کلسترول تجویز می‌گردد اما در حال حاضر به عنوان یک عامل آنتی گلیسمیک در دیابت نوع ۲ نیز به کار می رود. عارضه جانبی اصلی آن ایجاد یبوست است. خصوصاً در بیماران دیابت نوع ۲ و دارای LDL بالا مفید است.مطالعات مشخص و کافی در مورد بیماران CKD در دسترس نیست.[۵]

داروی دیگر **بروموکریپتین** است که یک آگونیست دوپامینرژیک می‌باشد و برای درمان هیپرگلیسمی در دیابت نوع ۲ پذیرفته شده است. مکانیسم اثر آن کاملاً مشخص نشده اما احتمالاً از راه تنظیم مجدد ریتم سیرکادین (شبانه روزی) در هیپوتالاموس اثر می نماید و باعث کاهش مقاومت به انسولین می‌گردد. مزیت اصلی این دارو پروفایل ایمن از نظر مسائل قلبی عروقی است.[۵] اما مزایا و معایب آن در بیماران CKD بطور کافی بررسی نشده است.

در خاتمه می‌توان اینطور نتیجه گیری کرد که هرچند کنترل گلوکز خون به منظور پیشگیری از وقوع یا به تاخیر انداختن سیر نفروپاتی دیابتی و کاهش عوارض میکرو و ماکروواسکولار ناشی از دیابت، اهمیت بسزایی دارد، در عین حال لازم است که این درمان علاوه برتنظیم دوز کلیوی، براساس راحتی بیمار و پزشک، قابل تحمل بودن دارو، توجه به کوموربیدیته‌ها، بهره گیری از اثرات Renoprotective داروها، توجه ویژه و پایش سریال عملکرد کلیه‌ها، توجه به تفاوت‌های فارماکوکینتیک دارو در بیماران متفاوت، در نظر داشتن عوارض دارویی، پایش مکرر قندخون توسط خود بیمار، کنترل سایر عوامل خطر و نیز تنظیم صحیح عادات غذایی و سبک زندگی بیمار و به طور individualized برنامه ریزی گردد.

چکیده

نفروپاتی دیابتی شایع ترین علت ESRD در دنیاست. تعریف کلاسیک نفروپاتی دیابتی افزایش آهسته و پیشرونده آلبومینوری است که در مراحل بعدی با کاهش eGFR دنبال خواهد شد.

امروزه داروهای خوراکی متعددی برای کنترل قند خون در دسترس قراردارند که برخی از آنها در CKD با تعدیل دوز قابل تجویز می‌باشند.

داروهای خوراکی متعدد آنتی گلیسمیک دردسترس شامل بیگوانیدها، سولفونیل اوره‌ها، گلیتازونها، گلینیدها، مهار کننده‌های دی پپتیدیل پپتیداز ۴- مهار کننده‌های ترانسپورتر سدیم/گلوکز و مهار کننده‌های آلفا گلوکزیداز می‌باشند.

کنترل هیپرگلیسمی در بیماران مزمن کلیوی با دشواریها و پیچیدگی‌های متعددی همراه است. مشکلات تشخیصی در مراحل اولیه نفروپاتی دیابتی، دقت ناکافی HbA1C در نارسایی مزمن کلیه، اختلال در هموستاز گلوکز، ریسک وقوع هیپوگلیسمی، تعیین تارگت درمانی مناسب، وجود کوموربیدیته‌ها و نیاز به درمانهای نفروپروتکتیو از جمله دشواریهای کنترل قند خون در بیماران کلیوی است.

در مقاله حاضر به اختصار کلاسهای دارویی مختلف جهت درمان خوراکی گلوکز خون، تنظیم دوز آنها بر اساس کلیرانس کراتینین و اثرات نفروپروتکتیو برخی از این داروها را مرور خواهیم نمود.

نکته مهم این است که تنها تنظیم دوز کلیوی کافی نیست بلکه مدیریتی چند جانبه نیاز است که از آن تحت عنوان درمان اپتیمم یاد می کنیم.

References:

1. Usama A.A Sharaf El Din, Mona M. Salem. Diabetic nephropathy. Time to withhold development and progression. Journal of advanced research. 2017; 363-373.
2. Philip McFarlane, David Cherney. Chronic Kidney Disease in Diabetes. Canadian Journal of Diabetes. 2018; S201-S209.
3. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guideline for Diabetes and CKD. 2012; updates.
4. Mark E. Williams, Rajesh Garg. Glycemic Management in ESRD and earlier Stages of CKD. Am J Kidney Dis. 2014; 63(2):(suppl 2):S22-S38.
5. Allison J. Hahr and Mark E. Molitch. Management of diabetes mellitus in patients with chronic kidney disease. Hahr and Molitch Clinical Diabetes and Endocrinology. 2015; 1:2.
6. Jose Luis Gorriz, Javier Nieto. Nephroprotection by Hypoglycemic agents: Do We Have Supporting Data? J. Clin. Med. 2015; 4:1866-1889.

7. Usama A.A Sharaf El Din, Mona M. Salem. Recent Advances in Management of Diabetic Nephropathy. Journal of Clinical & Experimental Nephrology. 2017; 2(2):35.
8. Ioannis Ioanidis. Diabetes treatment in patients with renal disease : Is the landscape clear enough? World J Diabetes. 2014; 5(5):651-658.
9. Paul Arnouts, Davide Bolignano. Glucose lowering drugs in patients with chronic kidney disease: a narrative review on pharmacokinetic properties. Nephrol Dial Transplant. 2014; 29:1284–1300.
10. Katherine R. Tuttle, George L.Bakris. Diabetic Kidney Disease: A Report From an ADA Consensus. Diabetes Care. 2014; 37:2864-2883.

Bariatric Surgery و نفروپاتی دیابتی

دکتر سعید صفری: عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی ایران

جراحـی چاقـی (باریاتریـک) بیش از ٦٠ سـال قدمت دارد و در این بـازه، اصلاحات و تغییرات زیـادی را شـاهد بـوده اسـت. با شـروع قرن بیسـت و یکم، اصطلاح «جراحی متابولیک» بر اسـاس مشـاهدات و نتایـج حاصـل از ایـن اعمـال جراحـی، بـه اصطـلاح باریاتریـک اضافـه شـد و همواره در کنـار آن قـرار گرفـت. منظـور از جراحـی متابولیـک، تاثیـر ایـن اعمـال جراحی در رفـع یا بهبود اختـلالات مرتبـط بـا چاقی ماننـد سـندرم متابولیک، دیابت، پرفشـاری خون و... اسـت.

یکـی از مهمتریـن موضوعاتـی کـه امـروزه در جراحـی متابولیـک بـه موضـوع داغـی بـرای تحقیقـات و اکتشـافات علمـی نویـن تبدیـل شـده اسـت، ارتبـاط این اعمـال جراحی بـا بیماری دیابـت بـه عنـوان یک بیماری مزمن اسـت. مطالعات گـروه Stapmede از مرکـز کلیولند کلینیک روی درمـان دیابـت اسـت کـه نتایـج ١، ٣ و ۵ سـاله اعمال جراحی اسـلیو و بای‌پـس معده بروی درمـان دیابـت را در نشـریه نیوانگلنـد بـه چـاپ رسـانده‌اند و بـر اسـاس ایـن مطالعـات، اعمـال جراحـی متابولیـک در کوتـاه مدت در عـلاج (رفع کامل) دیابت بسـیار موثرند هرچند با گذشـت زمـان، شـانس عـود بالاتـر مـی‌رود. بـا ایـن همـه، تاثیـر ایـن اعمـال جراحـی در بهبـود دیابـت (کاهـش دوز داروهـا یـا رفـع نیـاز بـه مصـرف انسـولین) پایاتـر و طولانی‌مدت‌تر اسـت.

ایـن گـروه محققـان، حتـی پـا را فراتـر گذاشـته‌اند و بـر اسـاس یـک نوموگـرام ابداعـی و بـا کمـک شـاخص‌هایی مثـل طـول مـدت ابتـلا بـه دیابـت، میـزان مصـرف داروهـای ضـد دیابت و عـدد هموگلوبیـن A1c، نـوع جراحـی مناسـب (اسـلیو یـا بای‌پـس) را نیـز مشـخص می‌کننـد.

در آخریـن بیانیـه انجمـن جراحان چاقـی و متابولیک آمریـکا (ASMBS) که مورد تایید انجمن دیابـت آمریـکا (ADA) نیـز بـوده، مرزهـای درمان جراحی دیابـت درنوردیده شـده و کار به جراحی در گـروه چاقـی درجـه ١ (BMI 30-35) رسـیده اسـت. بـر اسـاس این بیانیـه، در افـرادی که دچار چاقـی مفـرط هسـتند و از دیابت شـدید نیز رنـج می‌برند و درمـان مدیکال نتوانسـته کمک زیادی بـه ایشـان بکنـد، گزینـه جراحی متابولیـک یک گزینه کاملا منطقـی و قابل پیشـنهاد خواهد بود.

References:

1. Brethauer SA, Aminian A, et al. Can diabetes be surgically cured? Long-term metabolic effects of bariatric surgery in obese patients with type 2 diabetes mellitus. Ann Surg. 2013; 258(4):628-36.

2. Schauer PR, Deepak L, et al. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes — 3-Year Outcomes. N Engl J Med. 2014;370:2002-13.

3. Aminian A, Brethauer SA, et al. Individualized Metabolic Surgery Score: Procedure Selection Based on Diabetes Severity. Ann Surg. 2017; 266(4):650-657.

4. Schauer PR, Bhatt DL, et al. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes - 5-Year Outcomes. N Engl J Med. 2017; 376(7):641-651.

5. Aminian A, Chang J, et al. ASMBS updated position statement on bariatric surgery in class I obesity (BMI 30–35 kg/m2). Surg Obes Relat Dis. 2018; pii:S1550-7289(18)30293-4.

تغذیه در بیماران نفروپاتی دیابتی

دکتر هادی طبیبی: عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

اهداف اصلی تغذیه و رژیم درمانی در بیماران مبتلا به نفروپاتی دیابتی با GFR معادل با 60mL/min یا بیشتر (یعنی در مرحله CKD1-2) عبارتند از:

۱- کمک به کنترل گلیسمی مطلوب

۲- کمک به کنترل فشارخون گلومرولی جهت کاهش دفع پروتئین از طریق ادرار

میزان انرژی و مواد مغذی مورد نیاز در رژیم غذایی بیماران مبتلا به نفروپاتی دیابتی به شرح زیر می‌باشند:

انرژی دریافتی

محاسبه انرژی بر حسب میزان نمایه توده بدن Body Mass Index (BMI) متفاوت می‌باشد که به شرح زیر می‌باشد:

الف- در صورتیکه BMI بیمار در محدوده طبیعی یعنی ۲۵-۱۸/۵ باشد، محاسبه انرژی روزانه مورد نیاز بیمار بر مبنای وزن فعلی بیمار صورت می‌گیرد.

$$BMI = \frac{\text{وزن بر حسب کیلوگرم}}{\text{قد بر حسب متر به توان۲}}$$

برای محاسبه کل انرژی مورد نیاز فرد لازم است ابتدا سه جزء آن یعنی انرژی مورد نیاز برای متابولیسم پایه، انرژی مورد نیاز برای فعالیت بدنی و انرژی مورد نیاز برای اثر

گرمازایی غذا را به صورت زیر محاسبه نماییم و سپس آنها را با هم جمع کنیم تا کل انرژی مورد نیاز فرد بدست آید:

- انرژی مورد نیاز برای متابولیسم پایه Basal Energy Expenditure (BEE):

برای آقایان ۲۴ ساعت * ۱ کیلو کالری * وزن (kg) = BEE

برای خانم‌ها ۲۴ ساعت * ۰/۹۵ کیلو کالری * وزن (kg) = BEE

- انرژی مورد نیاز برای فعالیت بدنی:

انرژی مورد نیاز برای فعالیت بدنی خیلی سبک = ۳۰٪ * انرژی متابولیسم پایه

فعالیت‌های روزمره عمده افراد در این گروه قرار می‌گیرد.

انرژی مورد نیاز برای فعالیت بدنی سبک = ۵۰٪ * انرژی متابولیسم پایه

- انرژی مورد نیاز برای اثرگرمازایی غذا:

انرژی مورد نیاز برای اثر گرمازایی غذا = (انرژی مورد نیاز برای متابولیسم پایه + انرژی مورد نیاز برای فعالیت بدنی) * ۱۰٪

کل انرژی مورد نیاز = انرژی متابولیسم پایه + انرژی فعالیت بدنی + انرژی اثر گرمازایی غذا

ب - در صورتیکه BMI بیمار کمتر از ۱۸/۵ باشد، محاسبه انرژی مورد نیاز روزانه بیمار بر مبنای وزن فعلی بیمار (همانند قسمت الف) صورت می‌گیرد. درمورد بیمارانی که BMI آنها کمتر از ۱۸/۵ است می‌توانیم بر مبنای BMI =20 ابتدا وزن آیده ال را حساب نماییم و سپس بر مبنای این وزن آیده ال انرژی مورد نیاز بیمار را محاسبه نماییم.

در بیمارانی که BMI آنها کمتر از حد طبیعی می‌باشد و لاغر هستند، اولویت اول ما حفظ وزن فعلی بیمار و بعد بتدریج اضافه کردن BMI او و رساندن آن به حد طبیعی است.

ج - در صورتیکه BMI فرد بالاتر از حد طبیعی یعنی ۲۵ باشد در این حالت بیمار دچار اضافه وزن است ، لذا میزان انرژی مورد نیاز بیمار بر مبنای وزن آیده ال تطبیق یافته

یا Adjusted Ideal Body Weight (AIBW) محاسبه می‌گردد. برای محاسبه AIBW ابتدا باید وزن آیده ال فرد را محاسبه نماییم. معمولا" چون وزن آیده ال در واقع همان وزنی است که فرد در BMI آیده ال یعنی BMI معادل ۲۵-۲۰ دارد، لذا یک روش ساده برای محاسبه وزن آیده ال آن است که BMI را در وسط محدوده طبیعی یعنی مساوی ۲۲ یا ۲۳ در نظر بگیریم و بر مبنای قد فرد وزن ایده آل را محاسبه نماییم.

$$۲۲ = \frac{\text{وزن ایده‌آل بر حسب کیلوگرم}}{\text{قد بر حسب متر به توان۲}} \qquad BMI = \frac{\text{وزن بر حسب کیلوگرم}}{\text{قد بر حسب متر به توان۲}}$$

وقتی که وزن ایده آل را برای بیمار محاسبه کردیم آنگاه AIBW را از فرمول زیر محاسبه می کنیم:

AIBW = IBW + [(ABW – IBW) * 0/25]

بعد از محاسبه AIBW ، انرژی بیمار همانند قسمت الف محاسبه می‌گردد. جهت کاهش وزن بیماران چاق، بعد از محاسبه انرژی حدود ۵۰۰ کیلوکالری از انرژی بیمار کسر می‌گردد.

پروتئین دریافتی

میزان پروتئین مورد نیاز برای بیماران مبتلا به نفروپاتی دیابتی ۱-۰/۸ گرم به ازای هر کیلوگرم وزنی است که بر مبنای آن انرژی محاسبه می‌گردد. بعد از محاسبه پروتئین مورد نیاز لازم است میزان پروتئین موجود در ادرار ۲۴ ساعته به پروتئین محاسبه شده اضافه شود. البته در این مورد اختلاف نظر وجود دارد اما بهتر است درصورتیکه میزان پروتئین موجود در ادرار ۲۴ ساعته بیشتر از ۱ گرم است، پروتئین ادرار به پروتئین محاسبه شده اضافه شود. همچنین، ۵۰ درصد یا بیشتر از پروتئین دریافتی باید از پروتئین‌های با ارزش

بیولوژیک بالا High Biological Value (HBV) باشد. لازم به ذکر است در این بیماران بهتر است رژیم غذایی ابتدا بر مبنای ۱ گرم پروتئین به ازای هر کیلوگرم وزن بدن که تقریبا" معادل با ۱۲٪ کل انرژی دریافتی می‌شود محاسبه گردد و تنها در صورت لزوم میزان آن کاهش داده شود.

چربی دریافتی

در رژیم غذایی این بیماران، حدود ۳۵-۳۰٪ کل انرژی می‌تواند از چربیها تأمین شود. در این بیماران چون ناهنجاریهای لیپیدی شایع می‌باشد لذا لازم است که اولاً چربی موجود در رژیم غذایی بیشتر از نوع غیر اشباع باشد و ثانیاً از مصرف مواد غذایی سرخ شده تا حد امکان بایستی پرهیز شود تا از شکسته شدن باندهای مضاعف اسیدهای چرب غیراشباع جلوگیری بعمل آید، چرا که اساسا" در بیماران دیابتی استرس اکسیداتیو وجود دارد و بنابراین باید از ورود ترکیبات اکسیدان بیشتر از طریق رژیم غذایی به بدن جلوگیری نماییم.

کربوهیدرات دریافتی

در این بیماران بعد از محاسبه کالری حاصل از پروتئین و چربی، بقیه کالری دریافتی بایستی از کربوهیدراتها تأمین شود و معمولا" در بیماران دیابتی حدود ۵۳-۵۲٪ کل کالری از کربوهیدرات‌ها تآمین می‌شود. بعد از محاسبه کل کربوهیدرات دریافتی در بیماران دیابتی لازم است محاسبه توزیع کل کربوهیدرات بین وعده‌های غذایی نیز صورت گیرد. در این مرحله کل کربوهیدرات موجود در رژیم غذایی بایستی به نحوی بین

وعده‌های غذایی تقسیم گردد که اولا" کمترین افزایش گلوکز خون را بعد از هر وعده غذایی داشته باشیم و ثانیا" بتوانیم از بوجود آمدن هیپوگلیسمی ناشی از تجویز انسولین یا مصرف قرص‌های پایین آورنده گلوکز خون پیشگیری نماییم. جهت توزیع کربوهیدرات بین وعده‌های غذایی، بعد از آنکه میزان کل کربوهیدرات در رژیم غذایی محاسبه گردید آنگاه کل کربوهیدرات را به صورت درصدهای زیر بین وعده‌های غذایی بیماران دیابتی توزیع می کنیم.

نحوه توزیع کربوهیدرات رژیم غذایی در **بیماران دریافت کننده انسولین** به شرح زیر می‌باشد:

صبحانه	میان وعده صبح	ناهار	میان وعده عصر	شام	وعده آخر شب
٪۱۵	٪۱۳	٪۲۲	٪۱۳	٪۲۲	٪۱۵

در مـورد **بیمـاران دریافت کننـده قرص‌های پایین آورنده گلوکز خـون**، توزیع کربوهیدرات بهتر است به صورت زیر باشـد:

صبحانه	میان وعده صبح	ناهار	میان وعده عصر	شام	وعده آخر شب
٪۱۵	٪۱۳	٪۲۴	٪۱۳	٪۲۴	٪۱۱

بایـد توجـه داشـت درصورتیکـه بیمـاران دیابتـی قبـل از شـام یـک قـرص پاییـن آورنـده گلوکـز خـون از گـروه داروهـای سـولفونیل اوره یـا داروهـای مگلتینیـدی (Meglitinide) مصـرف می‌نماینـد، در ایـن حالـت توزیـع کربوهیـدرات در ایـن بیمـاران بایـد هماننـد بیمـاران دیابتـی دریافت کننده انسـولین باشـد، چراکه احتمال هیپوگلیسـمی در هنگام خـواب در این بیماران، هماننـد بیمـاران دیابتـی دریافـت کننـده انسـولین وجـود دارد.

سدیم دریافتی

میـزان سـدیم مصرفـی مجـاز در ایـن بیمـاران حـدود ۲۳۰۰ میلـی گـرم در روز می‌باشـد و معمـولا" جهـت احتیـاط در این بیماران بهتر اسـت سـدیم رژیـم غذایی حـدود ۲۰۰۰ میلی گرم در روز در نظـر گرفتـه شـود. لازم بـه ذکر اسـت کـه هر ۱۰۰۰ میلی گرم سـدیم (یا بعبارت دیگر هـر گـرم سـدیم) معـادل با ۲/۵۵ گـرم نمک می‌باشـد.

پتاسیم، فسفر و مایعات دریافتی

بیمـاران مبتـلا بـه نفروپاتـی دیابتـی بـا GFR معـادل بـا 60mL/min یـا بیشـتر (یعنـی در مرحلـه CKD 1-2) نیـازی بـه محدودیـت پتاسـیم، فسـفر و مایعـات دریافتـی ندارنـد.

تنظیم رژیم غذایی بصورت کاربردی در بیماران مبتلا به نفروپاتی دیابتی

بعـد از محاسـبه نیازهـای تغذیـه‌ای بیمـاران مبتلا به نفروپاتـی دیابتی لازم اسـت این نیازها بـه مـواد غذایـی تبدیل شـوند و ایـن امر با اسـتفاده از جدول رژیم نویسـی و همچنیین فهرسـت جانشـینی (Exchange List) در بیمـاران کلیـوی صـورت می‌گیـرد. در ایـن زمینـه ابتدا فهرسـت جانشـینی بـرای بیمـاران کلیـوی شـرح داده می‌شـود و سـپس رژیم نویسـی در ایـن بیمـاران از طریـق مثـال توضیح داده می‌شـود.

فهرست جانشینی برای بیماران کلیوی در مرحله CKD 1-2

- ترکیب هر واحد از موادغذایی موجود در فهرست جانشینی مواد غذایی برای بیماران کلیوی

گروه‌های غذایی	انرژی (kcal)	پروتئین (gr)	کربوهیدرات (gr)	چربی (gr)	سدیم (mg)	پتاسیم (mg)	فسفر (mg)
شیر و فرآورده‌های آن	۱۰۰	۴	۸	۵	۸۰	۱۸۵	۱۱۰
گوشت و جانشین‌های آن	٦۵	۷	—	۴	۲۵	۱۰۰	٦۵
مواد نشاسته‌ای (نان و غلات)	۸۰	۲	۱۵	۱	۸۰	۳۵	۳۵
سبزی‌ها							
پتاسیم کم	۲۵	۱	۵	ناچیز	۱۵	۷۰	۲۰
پتاسیم متوسط	۲۵	۱	۵	ناچیز	۱۵	۱۵۰	۲۰
پتاسیم بالا	۲۵	۱	۵	ناچیز	۱۵	۲۷۰	۲۰
میوه‌ها							
پتاسیم کم	٦۰	۰/۵	۱۵	—	ناچیز	۷۰	۱۵
پتاسیم متوسط	٦۰	۰/۵	۱۵	—	ناچیز	۱۵۰	۱۵
پتاسیم بالا	٦۰	۰/۵	۱۵	—	ناچی	۲۷۰	۱۵
چربی‌ها	۴۵	—	—	۵	۵۵	۱۰	۵
مواد غذایی پر کالری	٦۰	ناچیز	۱۵	—	۱۵	۲۰	۵

گروه شیر و فرآورده‌های آن

یک واحد از این گروه معادل با یکی از اقلام زیر می‌باشد:

شیر (بدون چربی، کم چربی، کامل)	نصف لیوان
شیرکاکائو	نصف لیوان
بستنی	نصف لیوان
ماست ساده یا میوه‌ای	نصف لیوان
پودر شیر خشک	یک چهارم لیوان
خامه	۴ قاشق غذاخوری
پنیر خامه‌ای	۳ قاشق غذاخوری

گروه گوشت و جانشین‌های آن

یک واحد از این گروه معادل با یکی از اقلام زیر می‌باشد:

گوشت گاو، گوساله و گوسفند پخته	۳۰ گرم (به اندازه یک قوطی کبریت)
گوشت مرغ، جوجه، بوقلمون و سایر ماکیان پخته	۳۰ گرم (به اندازه یک قوطی کبریت)
ماهی ومیگو پخته	۳۰ گرم (به اندازه یک قوطی کبریت)
تخم مرغ کامل	یک عدد
سفیده تخم مرغ	۲ عدد
پنیر معمولی	۳۰ گرم
سوسیس	یک عدد کوچک
کالباس	۳۰ گرم

- هر نصف لیوان حبوبات پخته معادل با یک واحد از گروه گوشت و یک واحد از گروه نان و غلات می‌باشد.

- هر ۳/۵ قاشق غذاخوری سویای خام، بعد از پخته شدن معادل با ۲ واحد از گروه گوشت می‌باشد.

- در بیماران مبتلا به نفروپاتی دیابتی (در مرحله CKD 1-2)، هر ۱۵ عدد مغز از قبیل پسته، بادام، فندق و غیره معادل با ۰/۵ واحد از گروه گوشت در نظر گرفته می‌شود.

گروه نان و غلات

یک واحد از این گروه معادل با یکی از اقلام زیر می‌باشد:

نان (سنگک، تافتون، بربری)	یک برش به اندازه کف دست (۳۰ گرم)
نان لواش	۴ برش به اندازه کف دست (۳۰ گرم)
نان همبرگری	نصف یک عدد
شیرینی دانمارکی ساده	نصف یک عدد کوچک
کیک یزدی	یک عدد کوچک (۳۰ گرم)
بیسکویت	۳۰ گرم
غلات آماده (مانند برشتوک)[Na]	سه چهارم لیوان
گندمک	یک لیوان
غلات پخته	نصف لیوان
آرد	۲/۵ قاشق غذاخوری
ماکارونی پخته	نصف لیوان
برنج پخته	۵ قاشق غذاخوری

Na: سدیم بالا

سبزی‌ها

یک واحد از این گروه معادل با یکی از اقلام زیر می‌باشد:

سبزی‌های دارای پتاسیم کم	
لوبیا سبز (نصف لیوان)	کاهو (یک لیوان)
خیار پوست کنده (یک عدد متوسط)	فلفل سبز (نصف لیوان)
شاهی (نصف لیوان)	کلم خام (نصف لیوان)

سبزی‌های دارای پتاسیم متوسط	
اسفناج خام (نصف لیوان)	کدو (یک عدد متوسط)
بادمجان (یک عدد متوسط)	کرفس خام (یک شاخه)
بروکلی (نصف لیوان)	کلم پخته (نصف لیوان)
پیاز (نصف لیوان)	گل کلم (نصف لیوان)
تربچه (نصف لیوان)	مارچوبه (پنج شاخه)
ذرت (نصف بلال)	نخود سبز (نصف لیوان)
ریواس (نصف لیوان)	هویج پخته(نصف لیوان)
شلغم (نصف لیوان)	هویج (یک عدد خام کوچک)
قارچ کنسرو یا تازه (نصف لیوان)	سبزی خوردن (یک بشقاب میوه خوری کوچک)

سبزی‌های دارای پتاسیم بالا	
اسفناج پخته (نصف لیوان)	سبزی پخته (پنج قاشق غذاخوری)
چغندر (نصف لیوان)	کدو حلوایی (نصف لیوان)
کرفس پخته (نصف لیوان)	فلفل تند (نصف لیوان)
قارچ پخته (نصف لیوان)	رب گوجه فرنگی (۲ قاشق غذاخوری)[P]
بامیه (نصف لیوان)	کلم بروکسل [P] (نصف لیوان)
باقلا سبز (نصف لیوان)	سیب زمینی آب پز یا پوره شده [P] (یک عدد متوسط)
آب گوجه فرنگی (نصف لیوان)	سیب زمینی تنوری (نصف یک عدد متوسط)
گوجه فرنگی (یک عدد متوسط)	سیب زمینی سرخ کرده (۳۰ گرم)

- در بیماران مبتلا به نفروپاتی دیابتی (در مرحله CKD 1-2)، لازم نیست به میزان پتاسیم سبزی‌ها توجه شود چرا که محدودیت پتاسیم ندارند.

گروه میوه‌ها

یک واحد از این گروه معادل با یکی از اقلام زیر می‌باشد:

میوه‌های دارای پتاسیم کم	
آب انگور (نصف لیوان)	گلابی، کمپوت یا عصاره (نصف لیوان)
زغال اخته (نصف لیوان)	لیمو شیرین (نصف یک عدد)
عصاره هلو (نصف لیوان)	لیمو ترش زرد (نصف یک عدد)

میوه‌های دارای پتاسیم متوسط	
آب سیب (نصف لیوان)	شاه توت (نصف لیوان)
آب گریب فروت (نصف لیوان)	عصاره زردآلو (نصف لیوان)
آب لیمو ترش زرد (آبلیمو شیرین)	کشمش (۲ قاشق غذاخوری)
آلو برقانی (یک عدد متوسط)	گریپ فروت (نصف یک عدد کوچک)
آناناس ، تازه یا کمپوت	گیلاس (نصف لیوان)
انگور (۱۵ عدد کوچک)	نارنگی (۲ عدد کوچک)
تمشک (نصف لیوان)	هلو، تازه (یک عدد کوچک)
توت فرنگی (نصف لیوان)	هلو، کمپوت (نصف لیوان)
سیب (یک عدد کوچک)	هندوانه (یک لیوان)
انجیر (کمپوت یا خام)	انبه (نصف لیوان)
آب لیموترش سبز (یک استکان)	گوجه سبز (۷ عدد)
لیموترش سبز (۱۰۰ گرم)	

میوه‌های دارای پتاسیم بالا	
آب آلو (نصف لیوان)	طالبی (یک لیوان)
آلو بخارا ، خشک (۵ عدد)	آب پرتقال(نصف لیوان)
انجیر خشک (۲ عدد)	خرمالو (یک عدد متوسط)
برگه زرد آلو (۵ عدد)	کیوی (نصف یک عدد متوسط)
پرتقال (یک عدد کوچک)	گرمک (یک لیوان)
انار (نصف یک عدد متوسط)	خربزه (یک لیوان)
خرما (سه عدد)	گلابی تازه (یک عدد متوسط)
زردآلو تازه یا کمپوت (۱۰۰ گرم)	موز (نصف یک عدد متوسط)
شلیل (یک عدد کوچک)	ازگیل (۲ عدد متوسط)

- در بیماران مبتلا به نفروپاتی دیابتی (در مرحله CKD 1-2)، لازم نیست به میزان پتاسیم میوه‌ها توجه شود چرا که محدودیت پتاسیم ندارند.

گروه مواد غذایی پر کالری

یک واحد از این گروه معادل با یکی از اقلام زیر می‌باشد:

نوشابه‌های گازدار	نصف لیوان
شربت آبلیمو	نصف لیوان
لیموناد	نصف لیوان
نوشابه با طعم میوه‌ای	نصف لیوان
بستنی یخی (بستنی چوبی)	۱ عدد (۹۰ گرم)
یخ دربهشت	یک چهارم لیوان
عسل	یک قاشق غذاخوری
آب نبات سفت	سه عدد
مربا یا ژله	یک قاشق غذاخوری
شکر	یک قاشق غذاخوری
قند	۵ حبه سه گرمی

گروه چربی‌ها

یک واحد از این گروه معادل با یکی از اقلام زیر می‌باشد:

روغن جامد	یک قاشق مربا خوری
روغن مایع	یک قاشق مربا خوری
کره	یک قاشق مربا خوری
مارگارین	یک قاشق مربا خوری
سس مایونز	یک قاشق مربا خوری
پودر نارگیل	دو قاشق غذا خوری

مثـال: بیمـار آقـای ٦٧ سـاله‌ای اسـت کـه مبتـلا بـه نفروپاتـی دیابتـی می‌باشـد. وزن ایـن بیمـار ٥٦ کیلوگـرم و قـد او ١٦٠ سـانتیمتر می‌باشـد. این بیمـار در حال حاضر قبـل از صبحانه و قبـل از شـام هـم انسـولین Regular و هـم انسـولین NPH تزریـق مـی نماید. با توجـه به اینکه میـزان پروتئیـن دفـع شـده در ادرار ۲۴ سـاعته بیمـار ۱۰۰۰ میلـی گـرم (یـا ۱ گـرم) می‌باشـد رژیم غذایی این بیمار را تنظیم نمایید. نتایج آزمایشات بیمار به شرح زیر می‌باشد:

گلوکز ناشتای خون (FBS) 135 mg/dL

ازت اوره خون (BUN) 14 mg/dL

کراتینین سرم 9/0 mg/dL

پروتئین ادرار ۲۴ ساعته : 1000 mg

پاسخ:

جهت تنظیم رژیم غذایی برای بیمار فوق الذکر ابتدا BMI بیمار را محاسبه می‌نماییم.

$$BMI = \frac{56}{(1/6)^2} \approx 22$$

چـون BMI بیمـار در محـدوده طبیعـی ۲۵-۱۸/۵ قـرار دارد لـذا برمبنـای وزن فعلـی بیمـار انـرژی مـورد نیـاز او محاسـبه می‌گردد برای محاسـبه انرژی مطابـق با توضیحاتی کـه قبلا" داده شـده اسـت عمـل می‌نماییم.

انرژی متابولسیم پایه= 56×1×24=1344 kcal

انرژی مورد نیاز برای فعالیت بدنی = 1344×30/0=403 kcal

انرژی مورد نیاز برای اثرگرمازایی غذا= (403+1344) × 10/0=175 kcal

کل انرژی مورد نیاز = 175+403+1344=1922 kcal

کل انرژی مورد نیاز : ۱۹۲۲ کیلوکالری

کل پروتئین مورد نیاز : $(56 \times 1) + 1 = 57$ gr

پروتئین HBV : $57 \times 50/0 = 5/28$ gr

کالری حاصله از پروتئین : $[(57 \times 4) \div 1922] \times 100 = 12\%$

میـزان کالـری حاصلـه از کربوهیدرات‌هـا ۵۳٪ در نظـر گرفتـه می‌شـود بنابرایـن کل کربوهیـدرات رژیـم برابـر بـا ۲۵۵ گـرم می‌شـود.

$1922 \times 53\% = 1018 \div 4 = 255$ gr

نحـوه توزیـع کربوهیـدرات در ایـن بیمـار مبتـلا بـه نفروپاتـی دیابتـی بـه صـورت زیـر در نظر گرفتـه می‌شـود:

صبحانه	میان وعده صبح	ناهار	میان وعده عصر	شام	وعده آخر شب
٪۱۵	٪۱۳	٪۲۲	٪۱۳	٪۲۲	٪۱۵
۳۸ گرم	**۳۳ گرم**	**٥٦ گرم**	**۳۳ گرم**	**٥٦ گرم**	**۳۸ گرم**

میـزان کالـری حاصلـه از چربی‌هـا ۳۵٪ در نظر گرفتـه می‌شـود و بنابرایـن کل چربـی رژیم برابـر بـا ۷۷ گـرم می‌گردد.

$1922 \times 35/0 = 673 \div 9 = 75$ gr

بایـد توجـه داشـت بطورکلـی در رژیـم نویسـی بـرای بیمـاران غیر کلیـوی حداکثـر ۳۰٪ کل کالـری از چربـی و معمـولا" ۱۵٪ کل کالـری از پروتئیـن تأمیـن می‌گـردد امـا در بیمـاران مبتـلا بـه نفروپاتـی دیابتـی چـون درصـد کالری حاصلـه از پروتئین کمتـر از ۱۵٪ اسـت و در این مثال حـدود ۱۲٪ کل کالـری از پروتئیـن تأمیـن می‌گـردد بـه همیـن دلیـل ۳٪ بـه کالـری حاصـل از چربی‌هـا اضافـه می‌گـردد. از سـوی دیگـر چـون در رژیـم غذایـی ایـن بیمـاران میـزان پروتئیـن کـم می‌باشـد لـذا اگـر درصـد کالـری حاصـل از کربوهیدرات‌ها بالا باشـد این امر سـبب افزایش تعـداد واحدهـا از گـروه مـواد غذایـی پرکالـری (یـا بعبـارت دیگـر قندهـای سـاده) می‌گـردد. لذا درصـد کالـری حاصـل از کربوهیدرات‌هـا را بـه جـای ۵۵٪ حـدود ۵۳٪ در نظـر مـی گیریـم و بـه همیـن دلیـل ۲٪ دیگـر بـه کالـری حاصـل از چربی‌هـا اضافـه می‌گـردد و درصـد کالـری حاصله از چربی‌هـا بـه ۳۵٪ می‌رسـد.

میزان مجازسدیم دریافتی: حدود۲۰۰۰ میلی گرم در روز باید توجه داشت اگر این بیمار دارای فشار خون بالا بود باز هم میزان سدیم دریافتی حدود۲۰۰۰ میلی گرم در روز در نظر گرفته می شد.

میزان دریافت فرد از هر یک از گروه‌های غذایی را مطابق با جدول رژیم نویسی تعیین می نماییم:

جدول رژیم نویسی برای تبدیل مواد مغذی انرژی زا به گروه‌های غذایی

گروه غذایی	تعداد واحد	Pro (gr) HBV	Pro (gr) LBV	CHO (gr)	Fat (gr)	Na (mg)	K (mg)	P (mg)
گروه شیر	۱	۴	—	۸	۵	۸۰		
گروه گوشت	۴	۲۸	—	—	۱٦	۴×۲۵=۱۰۰		
گروه سبزی	۴	—	۴	۲۰	—	۴×۱۵=٦۰		
گروه میوه	۴	—	۲	٦۰	—	—		
مواد نشاسته‌ای (نان و غلات)	۹	۲=۹ ۱۹=۳۸-۵۷		۱۳۵	۹	۹×۸۰=۷۲۰		
موادغذایی پرکالری	۲	—		۳۲=۲۲۳-۲۵۵	۴۵=۳۰-۷۵	۲×۱۵=۳۰		
گروه چربی	۹	—		۳۲÷۱۵=۲	۴۵÷۵=۹	۹×۵۵=۴۹۵		
						۱۴۸۵		

رژیم فوق الذکر حاوی ۱۴۸۵ میلی گرم سدیم است لذا چون بیماران مبتلا به نفروپاتی دیابتی می‌توانند مطابق با آنچه که قبلا" توضیح داده شد حدود ۲۰۰۰ میلی گرم سدیم مصرف نمایند به این ترتیب این بیمار می‌تواند ۵۱۵ میلی گرم سدیم دیگر (mg۵۱۵ = ۱۴۸۵ -۲۰۰۰) یا بعبارت دیگر حدود ۱/۳ گرم نمک

(۱/۳≈ ۰/۵۱× ۲/۵۵) نیز روزانه به رژیم غذایی خود اضافه نماید که این میزان معادل با نصف قاشق چای خوری نمک می‌باشد.

در هنگام تنظیم جدول رژیم نویسی برای بیماران مبتلا به نفروپاتی دیابتی لازم نیست ستون پتاسیم و فسفر را تکمیل نماییم چراکه در این بیماران هنوز کلیه نارسا نشده است و در نتیجه هیپرکالمی و هیپرفسفاتمی بوجود نخواهد آمد. تکمیل ستون سدیم به این دلیل است که در این بیماران مصرف زیاد سدیم سبب افزایش فشار خون گلومرولی و تشدید دفع ادراری پروتئین می‌گردد.

رژیم غذایی

تزریق انسولین	ساعت ۰۷:۳۰
صبحانه	ساعت ۰۸:۰۰
گروه نان و غلات	۲ واحد
پنیر معمولی	نصف قوطی کبریت
مربا	۱ قاشق غذاخوری
یک استکان چای + ۱ حبه قند	
میان وعده صبح	ساعت ۱۰:۰۰
گروه میوه	۱ واحد
گروه نان و غلات	۱ واحد
برای مثال ۳۰ گرم بیسکویت	
ناهار	۱۳:۰۰
گروه نان و غلات	۳ واحد
گروه گوشت	۲ واحد
گروه سبزی	آزاد
روغن ناهار در حد متعادل باشد	

عصرانه	۱۵:۳۰-۱٦:۰۰
گروه میوه	۲ واحد
یک استکان چای + ۲ حبه قند	
تزریق انسولین	۱۹:۳۰
شام	۲۰:۰۰
گروه نان و غلات	۲ واحد
گروه گوشت	۱٫۵ واحد
گروه سبزی	آزاد
ماست	نصف لیوان
روغن شام در حد متعادل باشد	
آخر شب	۲۲:۰۰
گروه میوه	۱ واحد
یک استکان چای + ۲ حبه قند	
گروه نان و غلات	۱ واحد (قبل از خواب)

-باید توجه داشت درصورتیکه در صبحانه این بیمار مربا را قرار ندهیم مشکلی بوجود نخواهد آمد.

بیمار گرامی نکات زیر را رعایت نمایید:

۱- در طول روز مجاز به مصرف حداکثر نصف قاشق چای خوری نمک هستید.

۲- جهت بهبود طعم غذاها از آبلیمو طبیعی (که فاقد نمک است)، آب سایر مرکبات ترش همانند آب نارنج، آب گوجه فرنگی طبیعی و غیره استفاده نمایید.

۳- از مصرف این مواد غذایی بدلیل داشتن نمک خودداری نمایید: خیار شور، ترشی شور، غذاهای نمک سود، غذاهای دودی، رب و سس گوجه فرنگی، غذاهای آماده، غذاهای کنسرو شده، چیپس، پفک، انواع مغزهای شور، سوسیس و کالباس، زیتون پرورده، دوغ‌های موجود در بازار، و به طور کلی هر غذای آماده‌ای که در تهیه آن نمک بکار رفته است.

۴- مصرف پنیر تنها در میزانی که در رژیم غذایی گذاشته شده است مجاز می‌باشد. جهت مصرف پنیر همراه با صبحانه باید پنیر از شب قبل در آب گذاشته شود تا نمک آن گرفته شود و قبل از مصرف نیز شسته شود.

۵- از مصرف مغزها حتی مغزهای بدون نمک هم پرهیز نمایید. درصورت تمایل به مصرف مغزها، به ازای مصرف هر ۱۵ عدد مغز (همانند پسته، انواع بادام‌ها، فندق و غیره) لازم است ۰/۵ واحد از گروه گوشت را از رژیم غذایی حذف نمایید.

٦- از مصرف روغن‌ها و چربی‌های جامد پرهیز نمایید. جهت پخت و پز از روغن‌های گیاهی مایع استفاده نمایید و بهترین روغن در این زمینه روغن کُلزا (یا روغن کانولا) می‌باشد.

۷- از مصرف غذاهای سرخ شده در روغن، غذاهای پر چرب، غذاهای آماده از جمله پیتزا پرهیز نمایید. بهتر است غذاها تا حد امکان به صورت بخارپز، آب پز یا کبابی باشد.

۸- از مصرف چربی گوشت‌ها، پوست مرغ، پوست ماهی، لبنیات پر چرب، سس‌های سفید، کله و پاچه، دل، قلوه، جگر، مغز، زرده تخم مرغ، میگو، کره، خامه، شیرینی‌های خامه‌ای و چیپس پرهیز نمایید. در صورت بالا بودن غلظت کلسترول خون، حداکثر در هفته یک تا دو عدد تخم مرغ بیشتر مصرف نکنید.

۹- توصیه می‌شود بخش عمده گوشت مصرفی از نوع گوشت سفید (مرغ و ماهی) باشد.

۱۰- توصیه می‌شود از پروتئین سویای موجود در بازار بعنوان بخشی از واحدهای گروه گوشت خود استفاده نمایند چراکه این امر در کاهش دفع ادراری پروتئین مؤثر می‌باشد.

۱۱- از مصرف زیاد قند، شکر، شربت، نوشابه، آب میوه‌های صنعتی، عسل، مربا، آب نبات، شکلات، شیرینی‌ها، بستنی‌ها و سایر مواد غذایی حاوی شکر پرهیز نمایید. مصرف این مواد غذایی فقط در حدی باشد که در رژیم غذایی شما گنجانده شده است.

۱۲- غذاها را کاملا" بجوید و به آهستگی میل نمایید.

۱۳- از مصرف غذا در هنگام تماشای تلویزیون یا مطالعه کردن پرهیز نمایید، چراکه این امر سبب عدم تمرکز در هنگام غذا خوردن و در نتیجه مصرف بیش از حد مواد غذایی می گردد.

۱۴- روزانه حداقل ۱-۰/۵ ساعت فعالیت بدنی از قبیل پیاده روی داشته باشید.

۱۵- از جابجایی مواد غذایی بین وعده‌های غذایی بدون هماهنگی با متخصص تغذیه پرهیز نمایید.

مکمل‌های تغذیه‌ای

۱- تجویز مکمل کلسیم

چون در این رژیم غذایی به میزان کافی لبنیات وجود ندارد لذا لازم است روزانه یک عدد قرص کربنات کلسیم ۵۰۰ میلی گرمی تجویز شود و در مورد این بیماران قرص کربنات کلسیم نباید همراه با وعده‌های غذایی مصرف شود چراکه نیازی به کاهش جذب فسفر در این بیماران نیست و می‌تواند در فاصله دو وعده غذایی بکار رود.

۲- تجویز یک عدد نفروویت یا نفروتونیک

چون در رژیم غذایی این بیمار مبتلا به نفروپاتی دیابتی از گروه لبنیات به میزان کافی قرار داده نشده است لذا برای تأمین روی، ویتامین‌های B2، B12 و سایر ویتامین‌ها لازم است روزانه یک عدد قرص نفرویت یا نفروتونیک تجویز شود.

References:

1. Schatz SR, Pagenkemper JJ. Nutrition Management of diabetes in chronic kidney disease. In: Byham-Gray L, Stover J, Wiesen K (eds). A Clinical Guide to Nutrition Care in Kidney Disease. 2nd ed. Academy of Nutrition and Dietetics. 2013.
2. Williams ME, Stanton R. Nutritional and metabolic management of the diabetic patient with chronic kidney disease and chronic renal failure. Kopple JD, Massry SG, Kalantar-Zadeh K. Nutritional Management of Renal Disease. 3rd ed. Amsterdam: Academic Press; 2013.
3. Pocket Guide to Nutrition Assessment of the Patient with Chronic Kidney Disease. 4th ed. National Kidney Foundation; 2009.
4. Saxena A. Nutritional management of diabetic nephrology. Clinical Queries: Nephrology 2014; 3 (2-4): 73-81.

دیالیـــز

دیالیز در بیماران دیابتی

دکتر مریم میری: عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

اپیدمیولوژی

امروزه پیشرفت نفروپاتی دیابتی به نرمال شدن فشارخون و کنترل دقیق قند خون بستگی دارد ولی تعداد زیادی از بیماران به سمت نارسایی مرحله نهایی کلیه می‌روند.[۱-۳] مشخصه‌های مهم پیشرفت بیماری شدت بیماری هیستولوژیک و میزان پروتئینوری می‌باشد.[۴] گرچه انسیدانس بیماری نارسایی مرحله نهایی کلیه به آهستگی افزایش می‌یابد و براساس مطالعات اخیر دیتا ریجستری امریکا، گرچه دیابت بعنوان علت نارسایی مزمن کلیه کاهش دارد ولی هنوز دیابت شایعترین علت نیاز بیماران جدید به جایگزینی کلیوی می‌باشد.[۵-۷]

بر طبق آخرین آمارها شیوع دیابت در جهان رو به افزایش و تا سال ۲۰۴۰ حدود ۶۴۲ میلیون نفر مبتلا به دیابت میباشند. وجود بیماری کلیوی در بیماران دیابتی سبب افزایش بیماری قلبی عروقی و مرگ و میر می‌شود.[۸]

زمان شروع دیالیز در بیماران دیابتی

آیا در بیماران دیابتی نارسایی مزمن کلیه مرحله ۵، دیالیز باید زودتر شروع شود (به عنوان مثال قبل از اینکه علائم سندرم اورمیک در این بیماران ظاهر شود؟) و آیا تفاوتی با بیماران غیر دیابتی دارند؟

در مطالعات انجام شده و گایدلاین‌های موجود توصیه شده است که شروع دیالیز در این بیماران مانند افراد غیر دیابتی با همان معیارهای لازم جهت شروع همودیالیز باشد. یعنی در صورت ظاهر شدن علایم اورمیک جهت بیماران دیالیز شروع شود.

نکات قابل توجه در برخورد با این بیماران که باید به آن توجه کرد، موارد زیر است:

الف) افتراق عوارض دیابت در طولانی مدت مثل پلی نوروپاتی و گاسترو پارزی از نوروپاتی و تهوع بدنبال اورمی است.[۹]

ب) در بیماران با انتخاب همودیالیز به عنوان روش جایگزینی کلیوی باید در مورد فاکتورهای موثر بر بهترین زمان اکسس گذاری با بیمار صحبت شود که این فاکتورها شامل این موارد است: در زمانی که سرعت کاهش عملکرد کلیوی زیاد می‌شود و اینکه ایا فرد امید به زندگی بالایی دارد یا خیر. آیا عروق این فرد مناسب اکسس گذاری می‌باشد و آیا اکسس عروقی در این فرد فانکشنال خواهد بود یا خیر؟[۹]

در مطالعات اولیه انجام شده سوال این بود که آیا شروع دیالیز در کلیرانس کراتینین از پیش تعریف شده بالاتر قبل از ایجاد علایم اورمیک باعث بهبود پیامد در این بیماران می‌شود یا خیر؟[۹]

از آنجا که افتراق بین علایم اورمیک از علایم ثانویه به دیابت طولانی مدت دشوار می‌باشد. تعداد بسیار زیادی از بیماران دیابتی زودتر از زمان موعد دیالیز می‌شوند چون علایمی مثل تهوع بعلت گاستروپارزی دیابت به حساب تهوع اورمی گذاشته می‌شود.[۹]

در بعضی از مطالعات انجام شده شروع دیر هنگام دیالیز با مرگ و میر و عوارض بیشتری نسبت به شروع زودهنگام دیالیز همراه بوده است. در صورتیکه در شروع زود هنگام دیالیز نیز عوارض زیادی همچون مستعد شدن فرد به همودینامیک ناپایدار، هایپوپرفیوزن قلبی و ریسک خونریزی بدنبال مصرف آنتی گواگولان وجود دارد. آسیب بیشتر به اکسس عروقی و نیز مستعد شدن فرد به کاهش هر چه بیشتر باقیمانده برون ده ادراری.[۱۰]

در بیماران دیالیز صفاقی ریسک آسیب به پریتوئن بیشتر می‌شود و در نهایت خود دیالیز باعث مختل شدن کیفیت زندگی فرد می‌شود.

همچنین مرگ و میر بالاتری با شروع دیالیز در eGFR بالاترنیز دیده می‌شود که در این رابطه چندین تناقض وجود دارد یکی اینکه یماران با کوموربیدیته بیشتر eGFR بالاتری در زمان شروع دیالیز دارند و علت آن از دست دادن توده عضلانی فرد در تولید کراتینین یا بدلیل افزایش حجم میزان کراتینین سرم کمتر از میزان واقعی محاسبه می‌شود.[۱۱-۱۴]

بر اساس مطالعه معروف IDEAL که در آن بیماران به دوگروه با eGFR بین ۱۰ -۱۵ که گروه با eGFR بالاشروع دیالیز زود هنگام و گروه با GFRe بین ۵-۷ گروه با eGFR پایین شروع دیالیز دیر هنگام برای شروع دیالیز تقسیم شدند. بیماران در یک فالوآپ برای ۳٫۶ سال از نظر پیامد اولیه و نیز همه علل مرگ و میر مورد ارزیابی قرار گرفتند و همچنین در مورد حوادث قلبی عروقی، عوارض عفونی، تعداد دفعات بستری مورد فالوآپ قرار گرفتند در این مطالعه تفاوتی بین دو گروه شروع دیالیز زود هنگام و دیر هنگام از نظر مرگ و میرو نیز پیامدهای ثانویه وجود نداشت. همچنین در گروه بیماران دیابتی و غیر دیابتی نیز اختلافی نبود. در نهایت این مطالعه پیشنهاد کرد eGFR فاکتور مناسبی برای ارزیابی شروع دیالیز نمی‌باشد و باید بر اساس علایم اورمیک تصمیم گیری شود.[۱۵]

مطالعات انجام شده بعد از مطالعه IDEAL مورتالیتی در گروه شروع زود هنگام دیالیز با eGFR بالاتر بیشتر دیده شد (۱۱ درصد) در مقایسه با گروه دیر هنگام که ۳ درصد بود.[۱۶-۱۷]

دریک متاآنالیز اخیر تفاوتی برای شروع دیالیز در بیماران دیابتی با غیر دیابتی نبود.[۱۸]

مقایسه گایدلاینهای مختلف جهت شروع همودیالیز که بعد از مطالعه IDEAL منتشر شده است در جدول ۱ می‌باشد.[۹]

فاکتور مهم دیگر استفاده ازمواد محلول اورمیک برای شروع دیالیز می‌باشد:

مارکرهای بیولوژیکی که همراه پیامد بیماری در شروع دیالیز می‌باشد یک گروه از این بیومارکرها شامل مواد محلول باند شده با پروتئینها مثل ایندوکسیل سولفات وکریزول سولفات و هیپورات می‌باشد. این مواد در حالت نرمال توسط توبول پروگزیمال ترشح می‌شود. در حالت از دست رفتن عملکرد کلیوی تجمع میابند و همراه با پیشرفت نارسایی مزمن کلیه و حوادث قلبی عروقی است. این مواد همراه با مارکرهای استرس اکسیداتیو و التهابی همراه با خستگی و خارش و آنورکسی و سایر مشکلات سندرم اورمیک می‌باشد. بعلاوه جذب و برداشت گوارشی این توکسین‌ها توسط استفاده خوراکی باعث بهبود علایم اورمیک به خصوص ضعف می‌شود.[۲۰-۲۵]

بر طبق گاید لاین اروپا زمان شروع دیالیز در بیمارن دیابتی مانند بیماران غیر دیابتی

و بر اساس علایم اورمیک برای شروع دیالیز می‌باشد. با توجه به اینکه بیماران دیابتی اختلالاتی مانند پلی نوروپاتی، تهوع، اختلال حافظه و بی خوابی دارند که هم در اورمی و هم ثانویه به دیابت طول کشیده دیده می‌شود و روشی برای افتراق این دو وجود ندارد، دیالیز در بیماران دیابتی در eGFR بالاتری شروع می‌شود.

Table 1. Current Clinical Practice Guidelines (CPGs) on the Timing of Initiation of Maintenance Dialysis for Patients with End-Stage Renal Disease Published Since IDEAL

Guideline	Statement
NKF- KDOQI (2015)	The decision to initiate maintenance dialysis in patients who choose to do so should be based primarily upon an assessment of signs and/or symptoms associated with uremia, evidence of protein-energy wasting, and the ability to safely manage meta-bolic abnormalities and/or volume overload with medical therapy rather than on a specific level of kidney function in the absence of such signs and symptoms.
Canadian Society of Nephrology (2014)	For adults (aged > 18 yr) with an eGFR of less than 15 mL/ min per 1.73 m2, we recommend an "intent-to-defer" over an "intent-to-start-early" approach for the initiation of chronic dialysis. With the intent-to-defer strategy, patients with an eGFR of less than 15 mL/ min per 1.73 m2 are monitored closely by a nephrologist, and dialysis is initiat-ed with the first onset of a clinical indication or a decline in the eGFR to 6 mL/ min per 1.73 m2 or less, whichever of these should occur first. Clinical indications for the initia-tion of dialysis include the following: symptoms of uremia, fluid overload, refractory hyperkalemia or acidemia, or other conditions or symptoms that are likely to be ame-liorated by dialysis. In the absence of these factors, the eGFR should not serve as a sole criterion for the initiation of dialysis unless it is 6 mL/min per 1.73 m2 or less.
ERA- EDTA/ ERBP Advi-sory Board (2011)	In patients with a GFR <15 mL/min/1.73m2, dialysis should be considered when there is one or more of the following: symptoms or signs of uremia, inability to control hy-dra-tion status or blood pressure or a progressive deterioration in nutritional status. It should be taken into account that the majority of patients will be symptomatic and need to start dialysis with GFR in the range 9–6 mL/min/1.73m2. High-risk patients e.g. diabetics and those whose renal function is deteriorating more rapidly than eGFR 4 mL/min/year require particularly close supervision. Where close supervision is not fea-sible and in pa-tients whose uremic symptoms may be difficult to detect, a planned start to dialysis while still asymptomatic may be preferred. Asymptomatic patients presenting with advanced CKD may benefit from a delay in starting dialysis in order to allow preparation, planning and permanent access creation rather than using temporary access.
KDIGO (2012)	We suggest that dialysis be initiated when one or more of the following are present: symptoms or signs attributable to kidney failure (serositis, acid-base or electrolyte abnormalities, pruritus); inability to control volume status or blood pressure; a pro-gressive deterioration in nutritional status refractory to dietary intervention; or cogni-tive impairment. This often but not invariably occurs in the GFR range between 5 and 10 ml/min/1.73 m2. (2B)

روش دیالیز ارجح در بیماران دیابتی همودیالیز یا پریتونئال دیالیز است؟

در بیماران با دیابت و نارسایی مزمن کلیه مرحله ۵ روش دیالیز ارجح طبق گایدلاین اروپا بر اساس ترجیح خود بیماران و وضعیت عمومی بیمار باید انتخاب صورت گیرد.[۹]

چرا که در این زمینه مطالعات متعدد نشان داده است کیفیت زندگی در دیالیز صفاقی و همودیالیز در بیماران دیابتی فرقی ندارد.

در بعضی مطالعات نشان داده شد که بیماران دیابتی با دیالیز صفاقی سروایوال بهتری نسبت به همودیالیز دارند.

در مطالعه دیگر نشان داده شد ریسک عفونت‌های مربوط به اکسس و بستری در بیماران دیالیز صفاقی بیشتر از بیماران همودیالیز می‌باشد.[۹]

در نهایت انتخاب روش دیالیز به فاکتورهای زیر بستگی دارد:[۳۴]

کوموربیدیتی همراه، شرایط زندگی بیمار و انگیزه فردی، مستقل بودن بیمار و توانایی در تحمل شیفت‌های دیالیز

و فاکتورهای غیر مدیکال موثر در انتخاب مدالیتی عبارتند از:[۲۸]

در دسترس بودن مدالیتی، مهارت پزشک، فاکتورهای اجتماعی، فاکتورهای جغرافیایی، فاکتورهای فرهنگی، هزینه

فواید و مضرات دیالیز صفاقی [۲۸]

- **فواید:** درمان مداوم، استرس همودینامیک ندارد، اپیزودهای کاهش فشار خون ندارد، نیاز به واسکولار اکسس ندارد، بیمار می‌تواند مستقل باشد، و باقیمانده عملکرد کلیوی حفظ می‌شود. نیاز به حمل و نقل به مراکز دیالیز ندارد، هزینه کمتر
- **مضرات:** خستگی بیمار، خستگی خانواده بیمار و نیاز به حمایت در افراد مسن و ناتوان، ریسک پریتونیت، مشکل در داشتن فضای کافی در منزل

فواید و مضرات همودیالیز[۲۸]

- **فواید:** پذیرش بیمار و درگیری فردی کمتر، مناسب برای افراد ناتوان و افرادی که حمایت خانوادگی ندارند، خستگی کمتر فرد بیمار و خانواده، در بعضی مطالعات کوهورت سروایوال بالاتری در افراد مسن و دیابتی دیده شده است.
- **مضرات:** درمان اینترمدیت با ریسک اختلال همودینامیک، ریسک هایپوتانسیون در طول درمان به خصوص در بیماران کاردیوواسکولار، موربیدیتی مربوط به واسکولار اکسس، دیسفانکشن اتونوم، ریسک عفونت تهدید کننده حیات در بیماران همودیالیزی

توصیه می‌شود در بیماران با داشتن مهارت دست و دید مناسب دیالیز صفاقی انتخاب بهتری برای دیالیز نگهدارنده بیمار می‌باشد.[۳۴]

در کشورهای پیشرفته تعداد بسیار کمی از بیماران دیالیزی روش همو دیالیز در خانه را انتخاب می‌کنند که پیامد بالاتری دارد. در صورت انتخاب همودیالیز در این بیماران باید همودیالیز با صافی‌های High Flux انجام شود.[۳۴]

آیا تفاوتی در سروایوال در بیماران در همودیالیز و دیالیز صفاقی وجود دارد؟

بر اساس دیتا ریجستری آمریکا تا سال ۲۰۰۵، میزان مرگ و میر بیماران دیالیز صفاقی از همودیالیزبیشتر بوده است و از سال ۲۰۰۵ تا ۲۰۱۳ مرگ و میر در دیالیز صفاقی کمتر از همودیالیز بوده است. دیالیز صفاقی با پیامد بهتری همراه بوده است و افزایش مرگ و میر در دیالیز صفاقی بیشتر در افراد مسن که اختلالات عروقی نیز داشته اند دیده شده است و در نهایت بعد از تعدیل کوموربیدیته‌های همراه، اختلافی در سروایوال بیماران دیالیزی در دیالیز صفاقی با همودیالیز وجود ندارد.[۲۶،۲۷،۲۹]

اکسس مناسب در بیماران دیابتی

دربیماران دیابتی برای همودیالیز اکسس واسکولار در عروق فرد (فیستول شریان وریدی) نسبت به کاتتر از پیامد بهتری برای شروع دیالیز برخوردارند. از نظر سروایوال بیماران دیده شده است که مورتالیتی بعلت همه موارد و مورتالیتی بعلت سیستم کاردیوواسکولار در بیماران با کاتتر ورید مرکزی نسبت به فیستول شریان وریدی بیشتر است. هم چنین مرگ و میر بعلت عفونت در گرافت شریان وریدی نسبت به فیستول شریان وریدی بالاتر است.

به طور کلی در مطالعه توسط فیلد گزارش شده است که فیستول شریان وریدی در قسمت‌های پروگزیمال بازو نسبت به دیستال در بیماران دیابتی از سروایوال بالاتری برخوردار است و در مطالعه دیگری اختلافی بین این دو نبود و به طور کل بر اساس گایدلاینهای مختلف در بیمار دیابتی انتخاب ارجح ابتدا فیستول وریدی شریانی و سپس گرافت و در نهایت کاتتر ورید مرکزی می‌باشد.[۳۰،۳۱]

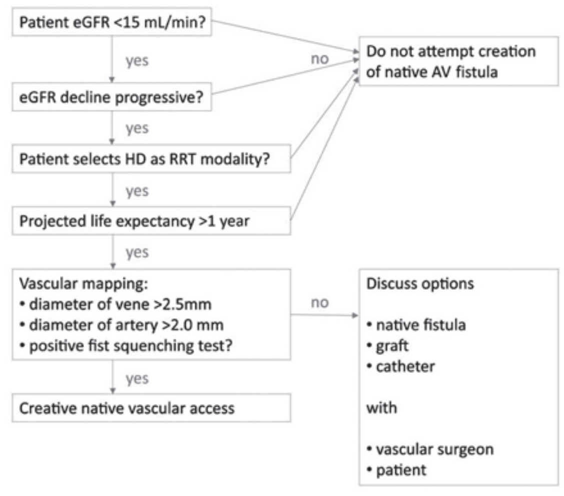


Figure 1: Decision flow chart for vascular access in patients with diabetes

زمان مناسب برای اکسس گذاری در بیماران دیابتی و نیز اکسس مناسب بر اساس فلوچارت شکل ۱ می‌باشد.[۹]

عوارض حین دیالیز در بیماران دیابتی

بیماران دیابتی با نوروپاتی اتونوم اغلب اپیزودهایی از هایپوتانسیون در طی همودیالیز دارند.[۳۴]

بیماران مسن تیپ ۲ دیابت بیشتر بیماری‌های عروق محیطی جدی دارند و این سبب کاهش توانایی بیمار برای رسیدن به کفایت پایدار اکسس عروقی می‌شود و متاسفانه این بیماران همان‌ها هستند که بعلت بیماریهای همراه در انجام دیالیز صفاقی نیز ناتوان هستند.

همچنین در بیماران دیابتی برروی همودیالیز پزشک باید به هایپوگلیسمی در این بیماران توجه ویژه کند. علل آن تغذیه ضعیف و دریافت کم مواد غذایی و همچنین کاهش کلیرانس انسولین داخلی و خارجی توسط کلیه‌ها و کاهش گلوکونئوژنز کبدی میباشد. در این خصوص به بیمار باید علایم هایپو گلیسمی توضیح داده شود هم چنین کاهش دوز داروهای خوراکی در روز دیالیز و قند خون بیمار باید قبل و بعد از دیالیز اندازه گیری شود.

پاشنه پا افراد دیالیزی باید بررسی شده و درحین دیالیز تخت فشار زیاد نباشد. پای افراد دیالیزی هفته‌ای یک نوبت باید بررسی و معاینه شود. در بیماری که دارای علایم پای ادماتو و اریتماتو میاشد، باید در عرض ۲۴ ساعت به پزشک پا ارجاع داده شود.[۳۲]

کنترل قند خون در حین همودیالیز

در بیماران دیابتی که دیالیز می‌شوند و دچار نارسایی مزمن کلیه میباشند، میزان HbA1C نسبت به سایر بیماران دیابتی بدون نارسایی کلیه بعلت آنمی در این بیماران و اثرات داروی اریتروپویتین ۳۰ درصد کمتر می‌باشد. لذا برای کنترل قند خون در این بیماران باید از آلبومین گلیکوزیله استفاده نمود.

در بیماران دیابتی که تحت همودیالیز میباشند قبل از دیالیز میزان قند خون باید بین ۱۸۰ تا ۲۰۰ باشد. GA< ۲۴٪ در بیمارانی که مشکلات قلبی دارند و کمتر از ۲۰ ٪ در بیماران بدون مشکلات قلبی باشد.[۳۳]

میزان گلوکز در مایع دیالیز

در بیماران با انسولین درمانی و قند خون قبل دیالیز بالا در حین دیالیز امکان افت شدید قند خون وجود دارد. بعلت اختلاف زیاد بین قند خون و میزان گلوکز پایین مایع دیالیز سبب می‌شود قند خون بیمار در حین دیالیز افت پیدا کند و در انتهای دیالیز افزایش قند خون بیمار دیده می‌شود که به این پدیده همودیالیزیس اینورس هایپرگلیسمی گفته می‌شود و علت آن میزان گلوکز پایین محلول دیالیز است که سبب انتشار گلوکز از داخل خون به محلول دیالیز می‌شود و انسولین ترشحش در حین دیالیز کم شده و هورمونهای کانترگولاتوری افزایش میابند تا قند خون پلاسما را افزایش دهند. هم چنین در صورتیکه فرد قبل از دیالیز انسولین گرفته باشد انسولین توسط دیالیز از داخل خون برداشته می‌شود ودر نهایت هایپر گلیسمی در انتهای همودیالیز بوجود می آید.[۳۳]

پیش آگهی بیماران دیابتی نیازمند به دیالیز

پیش آگهی در بیماران دیابتی که روی همودیالیز مزمن میباشند از سایر بیماران دیالیزی کمتر است. بر اساس آخرین آمارهای دیتا ریجستری آمریکا، سروایوال بیماران دیابتی که برروی دیالیز قرار دارند در ماه ۳ و۱۲به ترتیب ۹۲٫۹ درصد و ۷۸٫۳ درصد بوده است. همچنین بیماران دیابتی حتی در مراکزی که بیماران دیالیزی سروایوال بالایی دارند، این بیماران از سروایوال پایین تری برخوردارند و بیشترین علت مرگ ومیر این بیماران مشکلات قلبی عروقی بوده است. علاوه بر داشتن بیماریهای قلبی عروقی در قبل از شروع دیالیز رسوب AGE با مورتالیتی بالاتر کاردیو واسکولار همراه بوده است. کفایت دیالیز پایین و مشکلات تغذیه‌ای باعث پیامد بد بیماران دیابتی تحت دیالیز می‌شود. کاهش آلبومین و کراتینین سرم اولین مشخص کننده‌های تغذیه‌ای در بیماران دیالیزی می‌باشد که دلیل آن مشکلات سو تغذیه می‌باشد. همچنین مرگ و میر به علت قطع دیالیز نیز دراین بیماران دیده می‌شود.[۳۴]

References:

1. Perneger TV, Brancati FL, Whelton PK, Klag MJ. End-stage renal disease attributable to diabetes mellitus. Ann Intern Med. 1994; 121:912.
2. Finne P, Reunanen A, Stenman S, et al. Incidence of end-stage renal disease in patients with type 1 diabetes. JAMA. 2005; 294:1782.
3. Rosolowsky ET, Skupien J, Smiles AM, et al. Risk for ESRD in type 1 diabetes remains high despite renoprotection. J Am SocNephrol. 2011; 22:545.
4. Ruggenenti P, Gambara V, Perna A, et al. The nephropathy of non-insulin-dependent diabetes: predictors of outcome relative to diverse patterns of renal injury. J Am SocNephrol. 1998; 9:2336.
5. http://www.usrds.org/adr.aspx (Accessed on September 04, 2013).
6. United States Renal Data System. Excerpts from the USRDS 2009 annual data report: Atlas of end-stage renal disease in the United States. Am J Kidney Dis. 2010; 55(Suppl 1):S1.
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Incidence of end-stage renal disease attributed to diabetes among persons with diagnosed diabetes --- United States and Puerto Rico, 1996-2007. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2010; 59:1361.
8. Perkovic v, et al. Management of diabetes and CKD: a KDIGO conference report. Kidney International. 2016; 90,1175–1183.
9. Clinical Practice Guideline.Clinical Practice Guideline on management of patients with diabetes and chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR<45 mL/min). Nephrol Dial Transplant. 2015; 30:ii1–ii142.
10. Tang SC, Ho YW, Tang AW, et al. Delaying initiation of dialysis till symptomatic uraemia—is it too late? Nephrol Dial Transplant. 2007; 22:1926–1932.
11. Wright S, Klausner D, Baird B, et al. Timing of dialysis initiation and survival in ESRD. Clin J Am SocNephrol. 2010; 5:1828–1835.
12. Kazmi WH, GilbertsonDT, ObradorGTet al. Effect of comorbidity on the increased mortality associated with early initiation of dialysis. Am J Kidney Dis. 2005; 46:887–896.
13. Traynor JP, Simpson K, Geddes CC et al. Early initiation of dialysis fails to prolong survival in patients with end-stage renal failure. J AmSocNephrol. 2002; 13:2125–2132.
14. Clark WF, Na Y, Rosansky SJ, et al. Association between estimated glomerular filtration rate at initiation of dialysis and mortality. CMAJ. 2011; 183:47–53.

15. Tattersall J, Dekker F, Heimburger O, et al. When to start dialysis: updated guidance following publication of the Initiating Dialysis Early and Late (IDEAL) study. Nephrol Dial Transplant. 2011; 26(7):2082-6.

16. Rosansky SJ, Eggers P, Jackson K, Glassock R, Clark WF. Early start of hemodialysis may be harmful. Arch Intern Med. 2011; 171:396–403.

17. Crews DC, Scialla JJ, Liu J, et al. Predialysis Health, Dialysis Timing, and Outcomes among Older United States Adults. J Am SocNephrol. 2014; 25:370–379.

18. Hakan Nacak1Timing of start of dialysis in diabetes mellitus patients: a systematic literature review. Nephrol Dial Transplant. 2016; 31:306–316.

19. Meijers BKI, Claes K, Bammens B, et al. p-Cresol and cardiovascular risk in mild-to-moderate kidney disease. Clin J Am SocNephrol. 2010; 5:1182–1189.

20. Bammens B, Evenepoel P, Keuleers H, Verbeke K, Vanrenterghem Y. Free serum concentrations of the protein-bound retention solute p-cresol predict mortality in hemodialysis patients. Kidney Int. 2006; 69:1081–1087.

21. Hsu H-J, Yen C-H, Chen C-K, Wu I-W, Lee C-C, Sun C-Y, et al. Association between uremic toxins and depression in patients with chronic kidney disease undergoing maintenance hemodialysis. Gen Hosp Psychiatry. 2013; 35:23–27.

22. Bossola M, Di Stasio E, Giungi S, Rosa F, Tazza L. Fatigue is associated with serum interleukin-6 levels and symptoms of depression in patients on chronic hemodialysis. J Pain Symptom Manage. 2015; 49:578–585.

23. Bossola M, Ciciarelli C, Di Stasio E, et al. Correlates of symptoms of depression and anxiety in chronic hemodialysis patients. Gen Hosp Psychiatry. 2010; 32:125–131.

24. 24. Kimmel M, Alscher DM, Dunst R, et al. The role of micro-inflammation in the pathogenesis of uraemic pruritus in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2006; 21:749–755.

25. Rossi M, Campbell KL, Johnson DW, Stanton T, Vesey DA, Coombes JS, et al. Protein-bound uremic toxins, inflammation and oxidative stress: a cross-sectional study in stage 3–4 chronic kidney disease. Arch Med Res. 2014; 45:309–317.

26. Passadakis P, Thodis E, Vargemezis V, Oreopoulos D. Long-term survival with peritoneal dialysis in ESRD due to diabetes. ClinNephrol. 2001; 56:257.

27. Jaar BG, Coresh J, Plantinga LC, et al. Comparing the risk for death with peritoneal dialysis and hemodialysis in a national cohort of patients with chronic kidney disease. Ann Intern Med. 2005; 143:174.

28. Ricardo Correa Rotter, ISN Word Congress of Neohrology. 2017.

29. Ranjishmehrotra, et al. Arch in med. 2011; 171:2.

30. Dhingra RK, Young EW, Hulbert-Shearon TE, et al. Type of vascular access and mortality in U.S. hemodialysis patients. Kidney Int. 2001; 60:1443–1451.

31. Field M, MacNamara K, Bailey G, et al. Primary patency rates of AV fistulas Anor inpatient cared the effect of patient variables. J Vasc Access. 2008; 9:45–50.

32. JBDS-IP (Joint bitish diabetes societies for in patientcare). Management of adults with diabetes on the haemodialysis unit. 2016.

33. Guide Best Practice for Diabetic Patients on Hemodialysis, 2012 Toshiyuki Nakao. Therapeutic Apheresis and Dialysis. 2015; 19(Supplement 1):40–66. Reproduced by permission of The Japanese Society for Dialysis Therapy.

34. Jeffrey S Berns, David M Nathan, Alice M Sheridan. Dialysis in diabetic nephropathy, Literature review current through. 2018. This topic last updated: Mar 07, 2016. Uptodate.

دسترسی عروقی در بیماران دیابتی

دکتر مرتضی خوانین زاده: عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی ایران

ESRD یک حالت بالینی است که نیازمند درمان جایگزین است که می‌تواند به صورت دیالیز یا پیوند کلیه باشد. طی ۳۰ سال گذشته دیالیز و پیوند کلیه طول عمر هزاران بیمار مبتلا به نارسایی کلیه را افزایش داده است. در همودیالیز راه‌هایی جهت دستیابی به سیستم عروقی وجود دارد که از آن تحت عنوان (Vascular access) یاد می‌کنند. دستیابی عروقی به دو شکل دائمی و موقت وجود دارد.

دستیابی عروقی موقت و اندیکاسیون‌های آن

نوع موقت بعد از چند ساعت تا چند هفته قابل استفاده و عبارت است از قرار دادن یک کاتتر در یکی از وریدهای بدن مثل فمورال، ساب کلاوین و ژوگولار داخلی.

نوع ژوگولار راست معمولاً به سایر انواع ترجیح دارد زیرا کارگذاری در آن احتمال کمتری از تنگی سیاهرگی دارد. از این روش جهت درمان بیماران دچار ARF و همچنین بیماران CRF که Vascular access دائمی ندارند یا هنوز قابل استفاده نشده است و آنهایی که دیالیز صفاقی می‌شوند یا کاندید پیوند کلیه هستند اما در حال حاضر به دیالیز نیاز دارند، استفاده می‌شود.

کاتتر موقت به علت احتمال عفونت بالا، ترمبوز و تنگی وریدی و عدم کارایی طولانی مدت، حد اکثر به مدت ۲-۳ هفته تعبیه می‌شود.[۱،۲]

دستیابی عروقی دائمی

VA دائمی از طریق روش‌هایی صورت می‌گیرد که ماه‌ها تا سال‌ها قابل استفاده‌اند. شامل آناستوموز زیرجلدی شریان اندام با ورید مجاور یا قرار دادن یک لوله بین شریان و ورید در زیر جلد (گرافت) یا گذاشتن کاتتر ۲ مجرایی کاف دار (تونل دار).

- **کاتتر ۲ مجرایی کاف دار (تونل دار):**

عبارت است از قرار دادن یک کاتتر دو لومنه کاف دار (تونل دار) در یکی از وریدهای بدن مثل فمورال، ساب کلاوین و ژوگولار داخلی که بلافاصله یا بعد از چند ساعت قابل استفاده است.

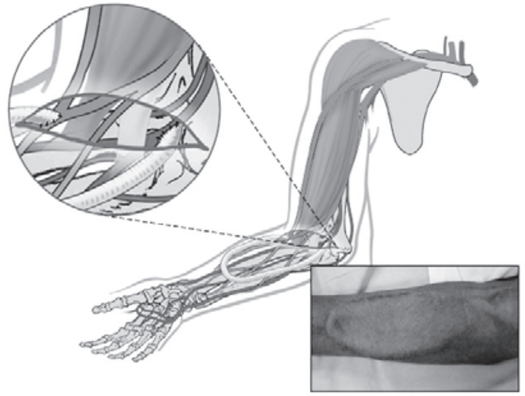
نوع ژوگولار راست معمولاً به سایر انواع ترجیح دارد زیرا کارگذاری در آن احتمال کمتری از تنگی سیاهرگی دارد. کاتتر به علت احتمال عفونت بالا، ترمبوز و تنگی وریدی و عدم کارایی طولانی مدت، حد اکثر برای استفاده به مدت شش ماه تعبیه می‌شود.

- **Artero venous Graft:**

گرافت مصنوعی با ایجاد آناستوموز بین شریان و ورید به وسیله یک لوله مصنوعی تعبیه می‌شود جنس لوله از پلی‌تترافلوئوروواتیلن (PTFE) است که به نام (Gortex) هم شناخته می‌شود.

در صورت وجود وریدهای کوچک که به درستی جهت تعبیه فیستول مناسب نیستند، استفاده از لوله‌های مصنوعی به عنوان یک ورید ساختگی خواهد بود که می‌تواند جهت محل سوزنهای همودیالیز و دستیابی به جریان خون کافی مورد استفاده قرار گیرد.[۳]

این لوله مصنوعی به شکل قوس شکلی است که شریان رادیال یا براکیال را به ورید نزدیک و مجاور آن متصل می‌نماید.[۴] گرافت‌ها بر خلاف فیستول نیاز به مدت زمان طولانی‌تری جهت کارآمد شدن نداشته و طی دو تا سه هفته کارآمد می‌گردند[۵] و در مقایسه با فیستولها، گرافتها تمایل بیشتری به ایجاد مشکلاتی چون ترومبوز، عفونت داشته و بقای کمتری برای آنها گزارش گردیده، ولی در صورت مراقبت مناسب می‌توانند تا چندین سال مورد استفاده قرار گیرد.[۶]



- **AVF (Arterio Venous Fistula):**

فیستول معمولا در دست غیر غالب تعبیه می‌شود. آناستوموز بین شریان و ورید اگر در مچ دست باشد بین شریان رادیال و ورید سفالیک صورت می‌گیرد. اگر در آرنج باشد بین شریان رادیال و ورید سفالیک و یا بین شریان براکیال و ورید بازیلیک خواهد بود. هنگامیکه شریان به ورید متصل می‌شود، فشار داخل ورید افزایش یافته و سبب تقویت دیواره وریدها می‌گردد.

وریدهای استحکام یافته محلهای خوبی برای ورود سوزنهای دیالیز می‌باشند. که طی چند ماه بخش وریدی فیستول متسع و دیواره آن ضخیم می‌شود و امکان تعبیه نمودن سوزن دیالیز را فراهم می‌کند.

استفاده از فیستول بعد از تعبیه فیستول جهت قابل استفاده شدن آن (Maturation) می‌باشد و قبل از آن نباید از فیستول استفاده کرد. مطالعات توسط DOPPS مدت زمان کارآمد شدن ۱ ماه را برای فیستول و ترجیحا تا ۳-۲ ماه را گزارش نموده‌اند که این مسئله با مطالعات از نقاط مختلف متفاوت بوده و حتی تا حدود ۲۴ ماه در موارد نادری گزارش شده است. در مطالعات جدیدتر مدت زمان کوتاهتری برای کارآمد شدن دستیابی عروقی کمتر از ۱ ماه را مطرح نموده‌اند۷ و اگر نیاز به دیالیز اورژانسی بود باید از روش‌های موقت استفاده کرد.

لزوم عدم استفاده از فیستول قبل از mature شدن آن به دلیل ارتباط مستقیم این مساله با بقای طولانی‌تر فیستول از لحاظ کارکرد است.

جهت انجام دیالیز خونی هر دو سوزن پروگزیمال به فیستول قرار داده می‌شوند به نحوی که سوزن شریانی که خون را به صافی وارد می‌کند در بخش دیستال تر ورید و با فاصله حداقل ۳ cm از محل آناستوموز قرار داده می‌شود.

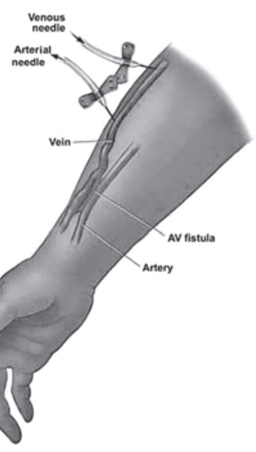
سوزن وریدی هم به فاصله ۵ cm پروگزیمال تر از سوزن شریانی قرار می‌گیرد.[۱۰-۸]

مطالعات مختلف جریان مناسب را جهت انجام دیالیز از طریق فیستول متفاوت گزارش نموده‌اند، به طوریکه در امریکا میزان جریان خون ۴۵۰ - ۳۵۰ میلی لیتر در دقیقه با قطر ۰/۳ تا ۰/۴ سانتیمتر برای همودیالیز سه بار در هفته و به مدت ۴-۳ ساعت مورد نیاز است و میزان جریان خون کمتر از ۳۵۰ میلی لیتر در دقیقه موجب توقف دیالیز می‌گردد.[۱۱]

(DOQI) Dialysis outcome quality جریان خون لازم جهت انجام دیالیز را ۳۰۰میلی‌لیتر در دقیقه بیان می‌دارد و کمتر از این میزان، شکست دستیابی عروقی مطرح می‌گردد.[۱۲]

National Kidney Foundation میزان جریان خون را در یک فیستول شریانی - وریدی حتی تا ۱۱۰۰ میلی‌لیتر قابل دستیابی می‌داند.[۱۳]

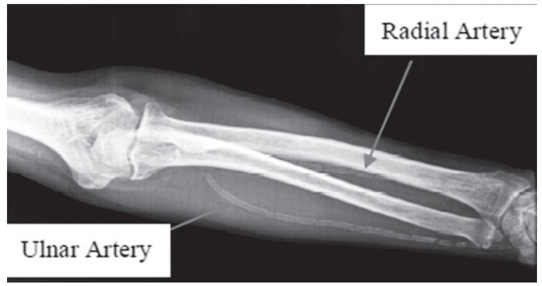
مشخص شده که فیستول شریانی وریدی (AVF) بر سایر روش‌های دائمی برتری دارد و عوارض آن نیز کمتر است.

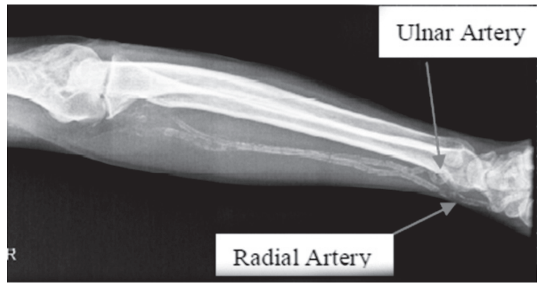


در معیارهای (Dialyseout come Quality in initiation) DOQI توصیه می‌شود که لااقل ۵۰٪ بیماران جدید همودیالیزی با AVF شروع به دیالیز کنند.

کاملاً پروسه AVF و عوارض ناشی از آن علت اصلی بستری و صرف هزینه در بیماران همودیالیزی است. علت اصلی از کار افتادن VA ترومبوز است که به علت هیپرپلازی لایه عضلانی داخل عروق رخ می‌دهد.[۱۵،۱۴] در مورد ریسک‌فاکتورهای مرتبط با تخریب VA مطالعات کمی صورت گرفته و در عین حال یافته‌های کاملاً متناقض دیده شده است. آمار دقیق از عملکرد AVF در همودیالیزی‌ها در ایران وجود ندارد.

اگرچه در بیماران دیالیزی با توجه به آناتومی عروق و مهارت جراح، فیستول شریانی - وریدی در مچ بهترین انتخاب به شمار می‌آید اما در بیماران دیابتی مسن، فیستول مچ مقدور نبوده و به نظر فیستول ناحیه آرنج انتخاب مناسب‌تری است.[۱۶]





اگرچه فیستول در مقایسه با گرافت، بقای بیشتری داشته و کمتر دچار عفونت و ترومبوز می‌گردد، اما عللی چون مشخص نبودن مدت زمان کارآمد شدن، افت فشار خون، خونریزی پس از عمل و آسیب عروق حین عمل به علت اترواسکلروز شدید خصوصا

در بیماران دیابتی و مناسب نبودن آناتومی عروق به علت عوارض میکرو و ماکرو واسکولار و جریان خون کمتر دستیابی عروقی در بیماران دیابتی زیر سوال بوده و باعث استفاده بیشتر از گرافت در امریکا برای این بیماران گردیده است.[۱۷]

این در حالیست که در مطالعه توسط DOPPs در کشورهای اروپایی در سال ۲۰۰۲ میزان بالاتر استفاده از فیستول علیرغم دیابتی بودن و جنس زن نشان داده است، که در کارگذاری فیستول در بیماران دیابتی خانم نیز موفق بوده‌اند.[۱۸]

تخمین قبل از عمل

سونوگرافی داپلر: سونوگرافی داپلر می‌تواند سرعت جریان خون ,دیامترهای داخلی شریانهای براکیال و رادیال و وریدهای محیطی اندازه گیری کند و تقریبا در تمام بیماران باید جهت تشخیص استنوز ورید مرکزی و تعیین عروق مناسب جهت کارگذاری فیستولو یا جایگذاری گرافت انجام شود.

حداقل سایز عروق: در این مورد بحث‌ها زیاد است. در یک مطالعه پیشنهاد شده که قطر لومن داخلی ورید باید حدود ۲/۵ میلی متر و قطر شریان باید حدود ۲ میلی متر برای ایجاد یک فیستول موفق باشد (سیلوا و همکاران، ۱۹۹۸). با این وجود حتی قطرهای کمتر عروق (هر چهار رگ) نیز برای ایجاد فیستول موفق گزارش شده است (قطر داخلی ۱/۵ میلی متر) که دراین مواقع تبحر جراح بسیار در این زمینه اثرگذار است. مساله مهم دیگر توانایی این عروق برای ایجاد دیلاتاسیون بعد از آناستوموز و اجازه برای افزایش شدت جریان است.

عوارض

۱ـ جریان ضعیف: اگر سرعت جریان خون کافی نباشد (سرعت مطلوب ۳۵۰ cc/min) دستگاه دیالیز خونی را که قبلاً یک بار تصفیه شده دریافت می‌کند در نتیجه موثر بودن دیالیز افت می‌کند.

بدون جریان خون قوی مقاومت وریدی افزایش می‌یابد. شایع‌ترین عامل به وجودآورنده جریان ضعیف انسداد نسبی بخش وریدی است که در نتیجه رگ‌گیری متعدد عارض می‌شود.

تزریق ماده رنگی آنژیوگرافی می‌تواند انسداد ایجاد کند به این دلیل که جریان خون ضعیف معمولاً منجر به ایجاد لخته خواهد شد. تشخیص سریع و برقراری جریان آن می‌تواند فیستول را نجات دهد.[۱۶-۲۲]

۲ـ ترومبوز: ایجاد لخته در فیستول می‌تواند به صورت یک واقعه زودرس بعد از جراحی اتفاق بیفتد و یا اینکه به صورت دیررس رخ می‌دهد. در موارد زودرس معمولاً ناشی از اختلال تکنیکی است و به تصحیح جراحی نیاز دارد. شایع‌ترین عامل ایجاد ترومبوز دیررس جریان خون ضعیف است البته علل دیگری نیز دارد.[۲۲-۲۷]

- **فاکتورهای مستعد کننده:** بیمارانی که زیاد دیالیز می‌شوند به طور روز شمار در حال افزایش فاکتورهای انعقادی هستند که علت آن بالا بودن سطح فیبرینوژن خون،کاهش سطح پروتئین C و S، موتاسیون فاکتور V Leiden و یا افزایش هماتوکریت خون که به دلیل درمان با اریتروپویتین می‌باشد. خواه نا خواه این عوامل با افزایش تولید لخته همراهی دارند.
- **پیشگیری:** آنتی کواگولانها، آنتی پلاکتها، دوز پایین وارفارین، آسپرین و کلوپیدوگرل به همراه آسپرین، دیپیریدامول، ACEIs و مصرف روزانه روغن ماهی ممکن است به جلوگیری از ایجاد ترومبوز کمک کنند اما مطالعات اخیر استفاده روتین از آنها را تایید نمی‌کنند.

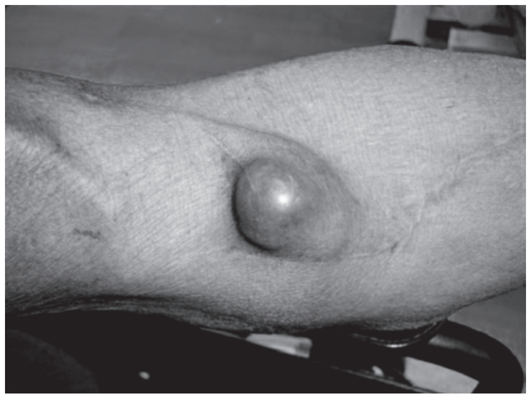
۳-استنوز: یک فرآیند پیشرونده ی ترومبوز می‌باشد، باعث کاهش جریان خون می‌شود و می‌تواند منجربه کاهش دیالیز شود. شایعترین علل ایجاد استنوز شامل: هایپرپلازی ماهیچهای اینتیما که بطور معمول در دیستال گرافت آناستوموز وریدی ایجاد می‌شود. در فیستول، محل و علت ایجاد استنوز بسیار متنوع بوده و ممکن است به علت توربولانس ایجاد شده و یا آسیب needle stick باعث فیبروز، آبسه و یا سودوآنوریسم شود.

۴ـایسکمی دست: معمولاً در بیمارانی که مشکل عروقی دارند شایع‌تر است.[۲۸] همه بیماران دیابتی، افراد مسن و بیماران آترواسکلروتیک باید از نظر ایسکمی اندام تحت مراقبت باشند.

- **تشخیص:** ایسکمی خفیف با احساس سرما در اندام بیمار و یا اختلال حس مشخص می‌شود اما بدون از دست رفتن حس یا حرکت هم می‌تواند قابل انتظار باشد. درد در دست در زمان ورزش یا استراحت یا ظهور زخمهایی که ترمیم نمی‌شوند و معمولا نیاز به جراحی پیدا می‌کنند، می‌توانند از دیگر علایم در مراحل بعدی باشند. ایسکمی شدید معمولا با آسیب عصبی و نیاز فوری به جراحی شناخته می‌شوند. با فیستول انتها به انتهای رادیوسفالیک، آناستوموز شریان رادیال بطور منظم خون را از شریان اولنار می‌گیرد (steal syndrom). گاهی اوقات تغییر این آناستوموز از انتهای شریان به گوشه ی آن باعث درمان ایسکمی می‌شود. در موارد خیلی شدید این بیماران نیاز به بستن فیستول پیدا می‌کنند اما بازسازی عروقی دیستال در مواردی که بخواهیم فیستول را حفظ کنیم،کاربرد دارد.

۵ـ ادم دست: فشار ناشی از آناستوموز شریانی می‌تواند Flow خونی آن منطقه را کاهش دهد و منجر به ادم دست شود.

٦ـ آنوریسم کاذب: آنوریسم کاذب از آنوریسم واقعی بیشتر است که خود نتیجه هموستاز و اکستراوازیشن خون در طی دیالیز است. بیشتر این سودو آنوریسم‌ها و آنوریسم‌های وریدی تنها با نظارت داشتن و بدون دخالت خاصی بهبود می‌یابند. زمانی که اندازه ی اینها بطور واضحی بزرگ شد و باعث فشار آوردن به سطح پوست شد، ممکن است موجب پارگی شود و خونریزی ایجاد کند.



۷ـ عفونت‌ها: معمولاً عفونت به ندرت رخ می‌دهد و اگر اتفاق بیفتد باید عفونت استافیلوکوکی را مدنظر داشته باشیم.

معمولاً به صورت التهاب و قرمزی در محل کاتتر یا فیستول خود را نشان می‌دهد که لازم است آنتی‌بیوتیک مناسب ضداستافیلوکوکی جهت درمان بیمار تجویز شود.[۲۹] تشخیص معمولا به وسیله علایم موضعی التهاب و تب و لرز می‌باشد.

۸- نارسایی احتقانی قلب: نارسایی احتقانی قلب؛ عبور جریان خون از فیستول و یا گرافت می‌تواند در این نارسایی تغییر کند (تا بالای ۳۰۰۰ mL در هر دقیقه). مچ دست یا ساعد جریان کمتری نسبت به قسمتهای بالاتر دارند، دستیابی به عروق اندام تحتانی بالاترین جریان را دارا می‌باشد. نارسایی احتقانی قلب در کسانی که فیستول در ساعد دارند نادر است اما در کسانی که در قسمت فوقانی بازو فیستول و یا گرافت فمور دارند این عارضه بیشتر است.

۹- هماتوم و خونریزی:

Eighty-year-old patient who had a functioning right brachiocephalic fistula placed well before the need for dialysis. Unfortunately during his first treatment the fistula infiltrated due to improper cannulation technique resulting in a large hematoma almost encircling his upper arm. Fortunately for the patient the fistula was still functional and after 4 weeks of rest to the arm the hematoma resolved completely and the access could be used for dialysis.

بحث

پروسه vascular access و عوارض ناشی از آن علت اصلی بستری و صرف هزینه در بیماران دیالیزی است و علت بیش از ۲۰٪ افراد بستری در آمریکا به دلیل مشکلات ناشی از access است و هزینه مربوط به آن چیزی در حدود 1 bill $ در آمریکا است. به طور کلی گرافت‌های دیالیزی در مقایسه با AVF طبیعی طول عمر کمتری دارند و بیشتر در معرض عفونت و ترومبوز قرار می‌گیرند.

علل اصلی تخریب access ترومبوز است که به دلیل انسداد آناستوموز وریدی و وریدهای تخلیه‌کننده رخ می‌دهد. پاتوفیزیولوژی این قضیه برمی‌گردد به هیپوپلازی لایه عضلانی داخل عروقی که ایجاد استنوز می‌کند.

در این میان یک سری عوامل و Risk Factor وجود دارد که می‌توانند با تاثیر بر روی پاتوفیزیولوژی تخریب access در تشدید و یا کم کردن میزان failure نقش داشته باشد. به طور کلی اطلاعات کمی در مورد فاکتورهای کلینیکی که روی Vascular accses نقش دارد وجود دارد.[۳۰]

در مطالعه‌ای که نویسنده این مطلب در سال ۱۳۸۹ در بیمارستان هاشمی نژاد تهران انجام داده است، ۲۶ بیمار (۲۹٫۹٪) مونث و ۶۱ بیمار (۷۰٫۱٪) مذکر، تحت مطالعه قرار گرفتند. میانگین زمان قابل استفاده شدن فیستول در بیماران تحت مطالعه ۵٫۶±۲٫۴ هفته بود. زمان قابل استفاده شدن فیستول در بیماران دیابتی و غیردیابتی به ترتیب ۶٫۱±۲٫۴ و ۴٫۹±۲٫۲ هفته بود.

در مطالعه‌ای که Cui TL و همکارانش در سال ۲۰۱۲ در چین روی ۲۶۶ بیمار ESRD انجام دادند آنها را به ۲ گروه دیابتی و غیر دیابتی تقسیم کردند و همچنین گروه بیماران دیابتی را براساس عدد Hb1AC آنها را به ۲ گروه کنترل شده و کنترل نشده (به ترتیب کمتر از ۷ و بیشتر از ۷) تقسیم کردند و به این نتیجه رسیدند که گروه بیماران دیابتی و همچنین بیماران دیابتی کنترل شده ریسک کمتری برای شکست فیستول شریانی وریدیشان در مقایسه با گروه دیابتی‌های کنترل نشده داشتند.[۳۱]

در مطالعه‌ای که Lee DG و همکاران در سال ۲۰۱۳ در کره با ۱۹۲ بیمار روی اثر عوامل موثر بر (dural arteriovenous fistula (DAVF کردند به این نتیجه رسیدند که سن و دیابت

روی شکست AVF اثر مثبتی دارد ولی راجع به بازه دقیق سنی صحبتی نشد که این نیز مشابه نتیجه مطالعه نویسنده مطلب بوده است.[۳۲]

همچنین در مطالعه ی Conte MS و همکاران در سال ۲۰۱۱ روی ۳۱ بیمار تصادفی که ۲۴ هفته آنها را تحت نظر قرار دادند نیز به این نتیجه رسیدند که اثر دیابت روی فیستول شریانی وریدی کاملا اثری منفی است.[۳۳]

در مطالعه Damir Puskar در سال ۲۰۰۲ که روی ۵۹۷ بیمار در کرواسی انجام شد نیز به نتیجه مشابهی راجع به اثر دیابت روی بقای فیستول شریانی وریدی رسیدند.[۳۴]

نهایتا نیز در مطالعه Albert G. Hakaim در سال ۱۹۹۸ که روی ۵۸ بیمار دیابتی انجام داد به این نتیجه رسیدند که بیمارانی که محل فیستولشان transposed basilic vein arteriovenous fistula (TBAVF) و brachiocephalic arteriovenous fistula

(BCAVF) بود نسبت به بیمارانی که محل فیستولشان در radiocephalic arteriovenous fistulas[۱](RCAVFs) بود از شانس بیشتری برای مچور شدن فیستول برخوردار بودند.[۳۵]

References:

1. Milkowski A, Kirker A, SmolenskiO,Hartwich A, Pietkun Z. [permenant catheter as an alternative vascular access for hemodialysis]. Przgl leg. 1996; 53(11):805-10.
2. legendre C, Canaud B.[permenant catheter for hemodialysis: indications,methods and results. French natural survey 1998-2000] nephrology. 2001; 22(8): 385-9
3. Douglas CD, Macpherson NE, Davidson PM, Gani JS. Randomised controlled trial of ultrasonography in diagnosis of acute appendicitis, incorporating the Alvarado score. BMJ. 2000; 321(7266):919-922.
4. Maa J, Kimberly S, Kirkwood MD. Appendix in Sabiston DC. Textbook of Surgery. 18th. Philadelphia: Elsevier Saunders. 2008; p:1335.
5. Gulzar S, Umar S, Dar GM, Rasheed R. Acute appendicitis – importance of clinical examination in making a confident diagnosis. Pak J Med Sci. 2005; 21(2):125-132.

6. Bernard M, Jaffeand D, Berger H. Appendix in Schwartz SI. Principles of Surgery. 18th. 2005; pp:1119-1139.
7. Mansourian HR, Baghaei Poor SM. [Correlation of sonographic findings with operation and pathologic findings in acute Appendicitis] Journal of ShahidSadoughi University of Medical Sciences and Health Services. 2000; 2(8):23-26. [Article in Persian]
8. Puylaert JB, Rutgers PH, Lalisang RI, de Vries BC, van der Werf SD, Dörr JP, et al. A prospective study of ultrasonography in the diagnosis of appendicitis. N Engl J Med. 1987; 317(11):666-669.
9. Chan I, Bicknell SG, Graham M. Utility and diagnostic accuracy of sonography in detecting appendicitis in a community hospital. AJR Am J Roentgenol. 2005; 184(6):1809-1812.
10. Lehmann D, Uebel P, Weiss H, Fiedler L, Bersch W. [Sonographic representation of the normal and acute inflamed appendix--in patients wi right-sided abdominal pain] Ultraschall Med. 2000; 21(3):101-106. [Article in German]
11. Mohamed Nabil YM Riyad, George K Ouzounov, Ibrahim K Wafaie, Majed A Gamal, Vinod K Grover. Evaluation of Ultrasonography in the Diagnosis of Suspected Acute Appendicitis. 2001; 33(2):148-152.
12. Ibrahim M, Sakr M, Kreshnan TR, Sharma R, Abdel-Shaheed A, Habib M. Ultrasonography in the diagnosis of clinically equivocal acute appendicitis: a prospective study. Kuwait Medical Journal. 2003; 35(3):271-274.
13. Moballeghi J, Ebrahimi S, Rahimi E. [Accuracy of ultrasound in the diagnosis of acute Appendicitis] Scientific journal of Kurdistan Uni Med Sci. 2004; 32(8): 36-41. [Article in Persian]
14. Zhou H, Chen YC, Zhang JZ. Abdominal pain among children re-evaluation of a diagnostic algorithm: World J Gastroenterol. 2002; 8(5):947-51.
15. Ege G, Akman H, Sahin A, Bugra D, Kuzucu K Diagnostic value of unenhanced helical CT in adult patients with suspected acute appendicitis. Br J Radiol. 2002; 75(897):717-20.
16. Riazi A, TavakoliRishehri R, Karimi AA, Farzaneh MR, Eghbali SS. [Sonography in the diagnosis of acute Appendicitis] Iranian South Medical Journal. 2003;1(6): 37-44.
17. Owens GK: Regulation of differentiation of vascular smooth muscle cells. Physiol Rev. 1995; 75:487-517.

18. TroncF,Wassef M, Esposito B, Henrion D, Glagov S, Tedgui A: Role of NO in flow-induced remodeling of the rabbit common carotid artery. ArteriosclerThrombVascBiol. 1996; 16:1256-1262.

19. Lehoux S, Tronc F, Tedgui A: Mechanisms of blood flow-induced vascular enlargement. Biorheology. 2002; 39:319-324.

20. Tronc F, Mallat Z, Lehoux S, Wassef M, Esposito B, Tedgui A: Role of matrix metalloproteinases in blood flowinduced arterial enlargement: Interaction with NO. ArteriosclerThrombVascBiol. 2000; 20:E120-E126.

21. Krishnamoorthy MWY, Zhang J, Sinha Roy A, et al: Hemodynamic shear stress modeling and AV fistula stenosis in a pig AV fistula model. J Am SocNephrol. 2006; 17:74A.

22. Wali MA, Eid RA, Dewan M, Al-Homrany MA: Intimal changes in the cephalic vein of renal failure patients before arterio-venous fistula (AVF) construction. J Smooth Muscle Res. 2003; 39:95-105.

23. Kim YO, Choi YJ, Kim JI, et al: The impact of intima-media thickness of radial artery on early failure of radiocephalic arteriovenous fistula in hemodialysis patients. J Korean Med Sci. 2006; 21:284-289.

24. Ku YM, Kim YO, Kim JI, et al: Ultrasonographic measurement of intima-media thickness of radial artery in pre-dialysis uraemic patients: Comparison with histological examination. Nephrol Dial Transplant. 2006; 21:715-720.

25. Gibson KD, Gillen DL, Caps MT, Kohler TR, Sherrard DJ, Stechman- Breen CO. Vascular access survival and incidence of revisions: a comparison of prosthetic grafts, simple autogenous fistulas, and venous transposition fistulas from the United States Renal Data System Dialysis Morbidity and Mortality Study. J VascSurg. 2001; 34:694-700.

26. Coburn MC, Carney WI. Comparison of basilic vein and polytetrafluoroethylene for brachial arteriovenous fistula. J VascSurg. 1994; 20:896-904.

27. Kheriakian GM, Roedersheimer LR, Arbaugh JJ, Newmark KJ, King LR. Comparison of autogenous fistula versus expanded polytetrafluoroethylene graft fistula for angioaccess in hemodialysis. Am J Surg.1986; 152:238-43.

28. Ascher E, Gade P, Hingorani A, et al. Changes in the practice of angioaccess surgery: impact of dialysis outcomes and quality initiative recommendations. J VascSurg. 2000; 31:84-90.

29. Kalman PG, Pope M, Bhola C, Richardson R, Sniderman KW. A practical approach to vascular access for hemodialysis and predictors of success. J VascSurg. 1999; 30:727-33.

30. Pisoni RL, Young EW, Dykstra DM, Greenwood RN, Hecking E Gillespie B, et al. Vascular access use in Europe and the United States:, results from the DOPPS. Kidney Int. 2002; 61:305-16.

31. Cui, T. L., R. Z. Zhang, F. Liu, W. X. Tang, P. Fu, L. Zhou, Y. Tao, and Z. X. Hu. "Association of diabetes and early failure of arteriovenous fistula in the end stage of renal diseases." Sichuan da xuexuebao. Yi xue ban= Journal of Sichuan University. Medical science edition. 2012; 43(3):438-441.

32. Lee, Dong-Geun, Lin Bo Zhao, Jae Ho Shim, DeokHee Lee, and DaeChul Suh. "Relationship between diabetes mellitus with dural arteriovenous fistula." Neuroradiology. 2013; 55(9):1129-1134.

33. Conte, Michael S., Helen M. Nugent, Peter Gaccione, Prabir Roy-Chaudhury, and Jeffrey H. Lawson. "Influence of diabetes and perivascular allogeneic endothelial cell implants on arteriovenous fistula remodeling." Journal of vascular surgery. 2011; 54(5):1383-1389.

34. Puškar, Damir, Josip Pasini, Ivan Saviæ, Goran Bedalov, and ZdenkoSonicki. "Survival of primary arteriovenous fistula in 463 patients on chronic hemodialysis." Croat Med J. 2002; 43(3):306-11.

35. Hakaim, Albert G., Matthew Nalbandian, and Thayer Scott. "Superior maturation and patency of primary brachiocephalic and transposed basilic vein arteriovenous fistulae in patients with diabetes." Journal of vascular surgery. 1998; 27(1):154-157.

آیا دیالیز صفاقی انتخاب مناسبی در بیماران نفروپاتی دیابتی است؟

دکتر شهناز اتابک: عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دیابت شایعترین علت نارسایی کلیه در کل دنیا است و با توجه به هزینه بالای درمان جایگزینی (RRT) سهم بالایی از بودجه سرانه سلامت و درمانی را در هر کشور به خود اختصاص می‌دهد.

روش‌های جایگزینی درمان نارسایی کلیه شامل همودیالیز (HD) و دیالیز صفاقی (PD) و پیوند است. در گروه بیماران دیابتیک باتوجه به عوارض همراه (Comorbid) و محدودیت‌های جراحی پیوند گاه این گزینه قابل استفاده نیست.

دیالیز صفاقی یکی از روش‌های درمان جایگزین برای نارسایی کلیه در دیابت است. این روش درمان در منزل است و از مزایای فراوانی برخوردار است مثل حفظ عروق که حتی در دیالیز خونی در صورت لزوم می‌توان استفاده کرد و آزاد بودن بیماران برای کارکردن خصوصا در جوانترها حائز اهمیت است. در زمانی که بیمار دیر به مرکز درمانی ارجاع داده شده باشد، وقت کافی جهت کارآیی فیستول را نمی‌دهد در حالیکه با گذاشتن کاتتر دیالیز صفاقی می‌توان سه هفته بعد دیالیز را از این راه شروع کرد.

در بیماران دیابتیک شروع دیالیز با کارکرد بالاتری از کلیه باقی مانده (GFR < 10 ml/min) شروع می‌شود. بعلت وجود عوارض همراه در این گروه بیماران واکاوی نوروپاتی، ضایعات عروقی قلبی، بررسی اندامها از نظر ضایعات عروقی، بررسی چشم جهت جلوگیری از خونریزی ته چشم باید با کنترل قند خون و عوارض متابولیک انجام شود. استفاده از محلول ایکودکسترین (ICO) سبب بیشتر شدن برداشت مایع، حفظ بهتر صفاق بعلت نداشتن GDP و از همه مهمتر حفظ بهتر کارکرد کلیه باقی مانده می‌شود.

باید در نظر داشت محلول ICO با دخالت در اندازه گیری قند می‌تواند هیپوگلیسی

بیمار را مخفی کند. بنابراین هنگام استفاده از این محلول روش اندازه گیری قند باید متفاوت باشد (روش اکسی ردکتاز).

مطالعات فراوانی افزایش طول عمر بیماران PD با محلول ICO را نشان داده است.

تفاوت HD با PD

- نیاز به مصرف اریتروپویتین در بیماران PD کمتر از HD است. البته در بیماران نارسایی کلیه بر اثر دیابت شیوع آنمی بیشتر است.
- وجود اولترافیلتراسیون آرام و دائم باعث ثابت نگه داشته شدن سیستم همودینامیک می‌شود. گاه بعد از همودیالیز به دلیل کاهش ناگهانی حجم مایع درون رگ بیمار دچار هیپوتانسیون، آریتمی و انفارکتوس میوگارد می‌گردد. اما در روش PD با کاهش تدریجی حجم داخل رگ ریسک هایپوتانسیون و عوارض بدنبال آن نداریم.
- گذاشتن AV Fistula سبب افزایش بار قلب در بیماران HD است و البته ریسک عوارض در فیستول در بیماران دیابتیک بیشتر از جمعیت نارسایی کلیه است. این عوارض مانند ترومبوز و عفونت می‌باشد. در PD نبودن فیستول باعث می‌شود. بیماران با EF پایین تحمل بهتری داشته باشند. لذا در بیماران دیابتیک که عوارض قلبی دارند شاید انجام PD روش بهتری باشد.
- تزریق ضد انعقاد جهت جلوگیری از لخته شدن خون داخل صافی دیالیز در HD لازم است، بعد از قطع HD، ریباند هیپرکولاگولاسیون ایجاد و این اختلال انعقادی نقش مهمی در پیشرفت ضایعات رتین دارند.
- در یک مطالعه در ژاپن و مقایسه ته چشم در گروه HD و PD مشخص شده پس از یکسال درمان با HD ضایعات ته چشم ۲۰٪ بدتر شده است، در حالیکه در دیالیز صفاقی هیچ تفاوتی نداشته است.
- بنظر می‌رسد ریسک آمپوتاسیون اندام در گروه HD بالاتر از PD است و در مردان بیشتر از بانوان است. مرگ و میر یکسال بعد از این بیماران ۵۰٪ است.

- در همودیالیز با ایجاد ایسکمی موضعی هنگام گرفتن حجم و کاهش فشار خون اندوتوکسین‌ها از روده به داخل خون وارد شده و سبب التهاب می‌شوند. ایجاد التهاب با آترواسکلروز رابطه‌ای از دیرباز شناخته شده دارد.
- یکی از مهمترین تفاوتهای HD و PD نگه داری کارکرد باقی مانده کلیه (RRF) در PD می‌باشد. در HD با افت فشار خون، گرفتن حجم مایع درون رگ با سرعت بالا کارکرد کلیه باقی مانده با سرعت بالاتری از بین می رود اما در PD با کنترل دقیق بیماران جهت جلوگیری از کاهش حجم خون، بررسی ادرار باقی مانده، عدم تجویز داروهای نفروتونیک، مصرف محلول‌هایی که فاقد GDP باشند، می‌توان مدت طولانی کارکرد باقی مانده را حفظ نمود و با در نظر گرفتن دفع سیتوکین توسط کلیه ریسک CAD کاهش میبابد.
- شیوع پریتونیت در بیماران دیابتیک بالاتر از جمعیت دیالیزی دیگر نیست، اما با توجه به نقص ایمنی این بیماران عوارض عفونت بیشتر است و هرچه کنترل قند بدتر باشد کاهش ایمنی بیشتر است. در شروع دیالیز صفاقی قندخون بالارفته و نیاز به انسولین افزایش میابد چه غلظت گلوکز محلول از ۱۳۶۰ mg/dl تا ۳۸۶۰ mg/dl می‌باشد. اما بتدریج با تغییر رژیم غذایی و افزایش فعالیت بدنی نیاز به انسولین کاهش میابد.

اندازه گیری HbA1C در بیماران دیالیزی با توجه به مصرف اریتروپویتین و عدم وقت کافی هموگلوبین برای گلیکوزه شدن باعث می‌شود که HbA1C روش دقیقی برای کنترل بیماران دیالیزی نباشد.

در هنگام مصرف محلول ICO نیز روش اندازه گیری قندخون باید روش دیگری باشد (اکسی ردکتاز). یکی از عوارض مهم در PD از دست رفتن پروتئین در محلول صفاقی است. هر اندازه صفاق پرماآبیلیتی بالاتری داشته باشد میزان پروتئین از دست رفته بیشتر می‌شود. بعلاوه به نظر می‌رسد با ضایعات میکروواسکولر در صفاق و کاهش بار منفی مامبران بازال پریتونئال دفع پروتئین بیشتر است، پس لازم است با رژیم غذایی مانع کاهش آلبومین خون شد. با کاهش فشار انکوتیک هنگام سقوط آلبومین، مایع از فضای اینترسیسل را نمی‌توان به راحتی خارج نمود و افزایش حجم صورت می پذیرد.

به نظر می‌رسد پرماآبیلیتی بیماران صفاقی که در دیابتیکها در شروع بالاتر است پس از یکسال کاهش می‌یابد (اثر محتمل GPD).

در هر صورت انتخاب اصلی روش دیالیز باید توسط بیمار با دانستن تمام شرایط و امکانات باشد. در یک مطالعه بزرگ مقایسه در امریکا، دانمارک، نروژ و کانادا طول عمر بیماران HD و PD مشابه بوده است.

صلاح است بیماران با کاهش GFR به ۳۰٪ به مراکز مشاوره ارجاع داده شوند تا بیماران با روش‌های مختلف درمان آشنا و با خانواده تصمیم گیری کنند. در بیماران ناتوان و با عدم امکان انجام دیالیز توسط خود بیمار در صورت تقبل خانواده، می‌توان دیالیز صفاقی را بعهده آنان گذاشت.

References:

1. ISPD: Better outcome of PD. 2014 November.
2. Duong U, Mehrotra R, Molnar MZ, et al. Glycemic control and survival in peritoneal dialysis patients with diabetes mellitus. Clin J Am Soc Nephrol. 2011; 6(5):1041-8.
3. Allison J. Hahr and Mark E. Molitch. Management of diabetes mellitus in patients with chronic kidney disease. Clin Diabetes Endocrinol. 2015; 1:2.
4. Louis Monnier, and Claude Colette.Target for Glycemic Control, Concentrating on glucose. Diabetes Care. 2009; 32(Suppl 2): S199–S204.
5. Dasgupta MK. Strategies for managing diabetic patients on peritoneal dialysis. Adv Perit Dial. 2004; 20:200-2.

بررسی قلبی عروقی گیرنده کلیه دیابتی

دکتر وحید اسلامی: عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

بیماری‌های قلبی عروقی علت اصلی مرگ و میر در بیماران با نارسایی مزمن کلیوی قبل و بعد از پیوند کلیه می‌باشد و این به این دلیل است که نارسایی مزمن کلیوی به عنوان یک ریسک فاکتور مستقل برای پیشرفت بیماریهای قلبی عروقی می‌باشد. علاوه بر این بیماریهای قلبی عروقی علت ۳۰٪ مرگ و میرهای بعد از پیوند کلیه می‌باشد که این شیوع در حوالی زمان پیوند شایع تر می‌باشد.[1] افزایش پروتئینوری و کاهش عملکرد کلیوی ریسک قلبی عروقی این بیماران را افزایش می‌دهد و مطالعات زیادی نشان داده اند که وجود یا پیشرفت نارسایی کلیوی به طور مستقل ارتباط با حوادث قلبی عروقی دارد و نسبت آلبومین به کراتینین و میزان فیلتراسیون گلومرولی در پیشگویی حوادث قلبی در بیماران با ریسک قلبی عروقی موثر است.[2]

مطالعات نشان داده اند که نارسایی کلیوی خفیف تا متوسط نیز با پروگنوز نامناسب بیماران قلبی همراه است و این موضوع باعث شد انجمن قلب امریکا توصیه کند که نارسایی کلیوی مزمن را نیز شاید بتوان به عنوان یک ریسک فاکتور مستقل قلبی عروقی در نظر گرفت.[3]

ریسک بیماری‌های قلبی در بیماران با نارسایی مزمن کلیوی نه تنها با میزان مطلق کراتینین و پروتئینوری بلکه با سرعت ایجاد این عوارض مرتبط است.[4] علاوه بر ریسک فاکتورهای مرسوم برای بیماریهای قلبی که بیماران کلیوی وجود دارد، بعضی ریسک فاکتورها تا حدی در بیماران کلیوی منحصر به فرد می‌باشد که می‌توان از آنها به تجمع توکسین‌های اورمی و افزایش سیتوکایین‌ها و بالانس مثبت کلسیم و شرایط التهاب با تغذیه نامناسب و افزایش پروتئین واکنشی سی و دی متیل آرژنین نام برد.[5]

پیـوند

ابهام در بررسی‌های قلبی عروقی

اکثریـت بیمـاران بـا نارسـایی مزمـن کلیـوی متاسـفانه بـا علایـم معمـول کرونـری مراجعـه نمی‌کننـد. سـکته قلبـی در حوالـی عمـل جراحـی اغلـب در بیمـاران بـا درگیـری متعـدد عـروق کرونـری اتفـاق مـی افتـد. گرچـه شـدت تنگـی عـروق کرونـری پیشـگویی کننـده مشـخصی بـرای سـکته قلبـی نمی‌باشـد و ایـن امـر بـه ایـن دلیـل اسـت کـه زمینـه ایجـاد ترومبوز معمـولا یـک تنگـی غیـر شـدید می‌باشـد و بررسـی‌های قلبـی عروقـی قبـل از عمل جراحـی نمی‌توانـد تنگی‌هایـی را کـه مسـتعد پارگـی پـلاگ در حیـن جراحـی و ایجـاد سـکته قلبـی هسـتند را نشـان دهـد.

بـر اسـاس گایدلاینهـای انجمـن قلـب امریـکا ارزش غربالگـری در بیمـاران بـدون علامـت و سـودمندی ری-وارسکولاریزاسـیون در این بیماران مشـخص نیسـت و اعلام می‌کند که اطلاعات مشـخصی بـه نفـع یـا بـه ضـرر غربالگـری ایسـکمی میـوکارد در بیمـاران بـدون علامـت کاندیـد پیونـد کلیـه وجـود نـدارد. ایـن گایدلایـن بیـان می‌کنـد کـه آنژیوگرافـی کرونـری در بیمـاران بـا اسـترس اکـو مثبـت یـا علامـت مشـخص کلینیکـی می‌توانـد بیماران مسـتعد مـرگ و یـا حوادث قلبـی عروقـی را نشـان بدهـد ولـی مشـخص نیسـت کـه اینترونشـن کرونـری باعـث تغییـری در پروگنـوز ایـن بیمـاران می‌شـود.

براسـاس گایدلاینهـای اروپایـی توصیـه می‌شـود کـه جهـت تشـخیص بیماریهـای کرونـری مخفـی از تسـتهای غیـر تهاجمـی ماننـد اسـکن هسـته‌ای قلـب یـا اسـترس اکـو در بیمـاران کاندید پیوند کلیه با تسـت ورزش مثبت یا نامشـخص اسـتفاده شـود. بر اسـاس این گایدلاینها آنژیوگرافـی کرونـری در بیمـاران بـا تسـتهای غیـر تهاجمـی مثبـت توصیـه می‌شـود.[٦]

در موارد زیر از نظر قلبی توصیه می‌شود که پیوند انجام نشود:[٧]

- علایم آنژین پیشرونده که نتوان جراحی یا آنژیوپلاستی انجام داد
- سابقه سکته قلبی در سه تا شش ماه اخیر
- و تنگی متعدد و شدید کرونری با عملکرد قلبی پایین که قابل درمان نباشد

بطورخلاصـه بـر اسـاس بعضـی از مقـالات بـرای طبقـه بنـدی بیمـاران کاندیـد پیونـد کلیـه بیمـاران را بـه سـه گـروه طبقـه بنـدی می‌کننـد:[٨]

- **خطـر بـالا:** بیمـاران بـالای ٦٠ سـال یـا بیماران کمتـر از ٦٠ سـال که یکی از ریسـک فاکتورهـای قلبـی ماننـد دیابـت یـا سـابقه بیمـاری کرونـری یـا پریفـرال و یـا نارسـایی قلبـی را داشـته باشـند
- **خطر پایین:** بیماران با سن بین ۴۰-٦٠ سال بدون هیچ کدام از ریسک فاکتورهای قلبی
- **خطر بسیار کم:** بیماران با سن کمتر از ۴۰ سال بدون هیچ ریسک فاکتور قلبی

بیمـاران بـا ریسـک بـالا نیـاز بـه اسـترس اکـو بـا دوبوتامیـن دارنـد در حالیکـه بیمـاران بـا ریسـک پاییـن نیـاز بـه تسـت ورزش دارنـد و بیمـاران بـا ریسـک بسـیار کـم فقـط اکـو ترانـس توراسـیک احتیـاج دارنـد.

توصیـه می‌شـود بیمـاران بـا اسـترس اکـو مثبـت یـا بـا علایـم آنژیـن قلبـی یـا سـندرم حـاد کرونـری تحـت آنژیوگرافـی کرونـری قـرار گیرنـد.

ایـن در حالـی اسـت کـه بعضـی از گایـد لاینهـای معتبـر آنژیوگرافـی را در مـوارد درد آنژینـی یـا عملکـرد قلبـی افـت کـرده یـا دیابـت نـوع یـک بعنـوان علت ایجـاد نارسـایی کلیـوی و عـلاوه بر مـوارد فـوق در مواقـع مثبـت شـدن تسـتهای غیـر تهاجمی قلب توصیـه می‌کنند و تسـت‌های غیر تهاجمـی را در مـواردی با حداقل حضور سـه ریسـک فاکتور کلینیکی کرونـری در نظر می‌گیرند.[٩]

ریسک فاکتورهای کلینیکی کرونری عبارتند از:

- سن بالای ٦٠ سال
- دیابت
- فشارخون
- اختلال لیپید
- بیماریهای عروق پریفرال
- سابقه بیماری کرونری
- هایپرتروفی بطن چپ
- سابقه خانوادگی بیماری قلبی
- دیالیز بیش از یکسال
- سابقه رایوتراپی قفسه سینه
- مصرف سیگار

References:

1. Sosnov J1, Lessard D, Goldberg RJ, Yarzebski J, Gore JM. Differential symptoms of acute myocardial infarction in patients with kidney disease: a community-wide perspective. Am J Kidney Dis. 2006; 47(3):378-84.
2. Gutiérrez OM, Khodneva YA, Muntner P, Rizk DV, McClellan WM, Cushman. Association between urinary albumin excretion and coronary heart disease in black vs white adults. JAMA. 2013; 310(7):706-14.
3. NATIONAL KIDNEY FOUNDATION PRACTICE GUIDELINE. 2015.
4. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, et al. Using proteinuria and estimated glomerular filtration rate to classify risk in patients with chronic kidney disease: a cohort study. Ann Intern Med. 2011; 154(1):12-21.
5. Shishehbor MH, Oliveira LP, Lauer MS, et al. Emerging cardiovascular risk factors that account for a significant portion of attributable mortality risk in chronic kidney disease. Am J Cardiol. 2008; 101(12):1741-6.
6. Abramowicz D, Cochat P, Claas FH, et al. European Renal Best Practice Guideline on kidney donor and recipient evaluation and perioperative care. Nephrol Dial Transplant. 2015; 30(11):1790-7.
7. Hart A, Weir MR, Kasiske BL. Cardiovascular risk assessment in kidney transplantation. Kidney Int. 2015; 87(3):527-34.
8. Robin Ramphul, Maria Fernandez, Sam Firoozi, Juan C. Kaski, Rajan Sharma and Debasish. Assessing cardiovascular risk in chronic kidney disease patients prior to kidney transplantation: standardised cardiovascular assessment protocol. BMC Nephrology. 2018; 19:2.
9. Ana P Rossi, Christina L Klein. Evaluation of the potential renal transplant recipient. Up to date. 2018 Jul.

سلول‌های بنیادی و دیابت

دکتر حسن ارگانی: عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

خلاصه

نفروپاتـی دیابتـی یکـی از مهمتریـن علـل نارسائی مزمـن کلیـه محسـوب می‌گـردد. اسـتراتژیهای درمانـی امـروزه بـرای نفروپاتـی دیابتـی بسـیار محـدود اسـت و هیچیـک توانائـی توقـف نارسـائی مزمـن کلیـه را نـدارد. درمان با سـلول‌های بنیـادی دلگرمی برای درمـان اینگونه بیمـاران در آینـده محسـوب می‌شـود. ایـن بررسـی سـعی در جمـع آوری پیشـرفته‌های درمانـی بدسـت آمـده توسـط سـلول‌های بنیـادی در نارسـایی کلیـه را دارد.

مقدمه

دیابت قندی یکی از مهمترین تهدیدات سـلامتی جامعه در کشـورهای پیشـرفته می‌باشـد. در سـال ۲۰۱۳ بیـش از ۳۸۲ میلیـون نفـر در جهـان از دیابـت قنـدی رنـج می برنـد[۱] که ۹۰٪ آنهـا را دیابـت قندی تیـپ II تشـکیل می‌دادند.[۲]

نفروپاتـی دیابتـی یکـی از مهمتریـن عـوارض دیابـت قنـدی بـوده کـه شـایع تریـن علـت نارسـائی مزمـن کلیـه را در همـه جوامـع تشـکیل می‌دهـد.[۳]

تخمیـن زده می‌شـود کـه تـا سـال ۲۰۳۰ تعداد افـراد مبتلا بـه دیابت قنـدی ۴۳۲ میلیون نفـر باشـد بطوریکـه ۷٫۷ درصـد تمامـی جمعیت بین ۷۹-۲۰ سـال را تشـکیل می‌دهد.

نفروباتـی دیابتـی یکـی از مهمتریـن عـوارض دیابـت قنـدی بـوده کـه شـایع تریـن علـت نارسـایی مزمـن کلیـه را در همـه جوامـع تشـکیل می‌دهـد.[۳] حـدود ۴۰-۲۵ درصـد بیمـاران بـا دیابـت مبتـلا بـه نفروپاتـی دیابتـی خواهنـد شـد.

تا به امروز مداخلات درمانی در نفروپاتی دیابتی بسیار محدود بوده و هیچیک از آنها نمی‌توانند ایجاد نفروپاتی دیابتی را کاملا ممانعت نمایند. درمان امروزه نفروپاتی دیابتی شامل مهار سیستم رنین – آنژیوتانسین و همچنین کنترل مناسب قند خون و چربی و همچنین فشارخون می‌باشد.

با این حال تعداد بیماران با نفروپاتی دیابتی که به طرف دیالیز می‌روند همچنان در حال فزونی است و باعث تحمیل بودجه هنگفتی بر جوامع بشری می‌گردد.[۴]

نشان داده می‌شود که سلول‌های بنیادی نقشی را در استراتژی درمان نفروپاتی دیابتی داشته باشد. سلول‌های بنیادی، سلول‌های غیر تفکیک شده‌ای هستند که می‌توانند خود را تکثیر نموده و بر سلول‌های دیگر به منظور ساختن سلول‌های سالم در بافت معیوب تمایز نمایند. براساس منشا این سلول‌ها، سلول‌های بنیادی به سلوهای بنیادی جنینی یا سلول‌های بنیادی بالغ و یا سلول‌های تحریک شده (iPSCs) تقسیم شوند.

در سال گذشته چندین نوع از سلول‌های بنیادی برای بازسازی کلیه‌های دیابتی در حیوانات بکار برده شده‌اند.

نقش پودوسیت‌ها و سلول‌های توبولی در پاتوژنز و رژنراسیون نفروپاتی دیابتی

- نقش پودوسیت‌ها:

در حال حاضر مشخص شده است که پودوسیت‌ها نقش مرکزی در پاتوژنز نفروپاتی دیابتی ایفا می‌کنند و باعث پیشرفت پروتئینوری می‌گردند. پودوسیت‌ها نقش مهمی در تنظیم املاح بین گلومرول و باعث توبولواینترنیشیل در نفرون ایفا می‌کنند.

تخریب پودوسیت‌ها باعث پروتئینوری و اغلب پیشرفت فیبروز و تخریب غیر قابل بازگشت کلیه می‌گردد. در نفروپاتی دیابتی، پودوسیت‌ها در جریان هیپرتروفی گلومرولولی و گلومرولواسکلروزیس دچار آزردگی شده و از تعداد آنها کم شده وهمچنین چسبندگی بین آنها پیدا می‌شود.[۵]

کاهش تعداد پودوسیت‌ها از علائم مهم نفروپاتی دیابتی تلقی می‌شود. تعداد پودوسیت‌ها حتی در دیابتیک‌های با طول مدت کم اعم از دیابت تیپ I یا II دچار کاهش تعداد می‌شوند.[۶،۷]

غلظت بالای گلوکز بین سلولی باعث ایجاد آپوپتوز در پودوسیت‌های کشت داده شده می‌گردد و این از طریق رادیکالهای آزاد اکسیژن و همچنین فعالیت PRA می‌باشد. در موش‌های دیابتیک نوع I و II قبل از ایجاد کاهش پودوسیت‌ها آپوپتوز اتفاق می افتد و بدنبال آن افزایش دفع اداری آلبومین و همچنین افزایش ماتریکس مزانژیوم اتفاق می افتد.

برخلاف سایر سلول‌های اپی تلیال که سریعا خود را تکثیر می‌کنند پودوسیت‌ها ریتم فعالیتی بسیار آهسته و قدرت رژنراسیون محدودی دارند. وقتی که پودوسیت‌ها دچار ضایعه می‌گردند گلومرولولی نشتی پیدا می‌کند و باعث ایجاد پروتئینوری می‌گردد. بنابراین ضایعه پودوسیت‌ها یک شاخص پروگنوستیک در نفروپاتی دیابتی تلقی می‌گردد و درمان نفروپاتی دیابتی می‌تواند بر روی جلوگیری از ضایعه پودوسیت‌ها و همچنین اصلاح و رژنراسیون این سلول‌های متمرکز گردد.[۸]

- نقش سلول‌های اپیتلیال توبول پروگزیمال:

شواهد متعددی دال بر اینکه این سلول‌ها نقش مهمی در تاپوژنز نفروپاتی دیابتی ایفا می‌کنند وجود دارد.[۴] پروتئینوری که یکی از علامت‌های مهم نفروپاتی دیابتی است می‌تواند باعث فعال شدن این سلول‌ها گردیده و باعث التهاب توبولواینتراستیشیال و در نتیجه فیروز گردد.

در نفروپاتی دیابتی ضایعه توبولواینتراستیشیال زودرس بوده و با شدت تخریب عملکرد کلیوی ارتباط تنگاتنگ دارد.[۹]

مونوسیت‌ها، ماکروفاژها و T cellهای انفیلتره شده در نسج توبولواینتراستیشیال در این ارتباط نقش دارند و می‌توانند با تشدید پروتئینوری همراه باشند.[۱۰،۱۱]

در محیط با قند بالا آلبومین گلیکولیزه می‌گردد و می‌تواند باعث التهاب و تحریک سلول‌های اپیتلیال توبولهای پروگزیمال به طرف ایجاد فیبروز گردد.[۱۲]

کلیه ضایعه دیده از دیابت قدرت رژنراسیون کاهش یافته‌ای را دارد[۱۳] که این مسئله با التهاب ناحیه قابل تطبیق است.[۱۴] ارتباط بین التهاب و رژنراسیون این سلول‌ها توسط IGFB, TNF و Fas, B-cell لیگاند و همچنین اینترفرون آلفا همراهند که همگی باعث افزایش آپوپتوز در گلومرول و توبول می‌گردند. سلول‌های اپی تلیال توبولهای پروگزیمال به نظر می‌رسد که ظرفیت بالایی برای نوسازی خود دارند (برخلاف پودسیت‌ها).

منابع سلولی برای درمان نفروپاتی دیابتی

۱- سلول‌های بنیادی منشا جنینی

ایـن سـلول‌ها سـلول‌های چنـد ظرفیتـی هسـتند کـه از لایـه داخلـی بلاستوسـیتها سرچشـمه می‌گیرنـد[۱۵] و می‌تواننـد بـه هـر کـدام از سـه لایـه سـلول‌های جنینـی تبدیـل شـوند. گذشـته از بیشـترین قـدرت تمایـزی کـه ایـن سـلول‌های بـرای تمایـز بـه سـلوهای ترشـح کننـده انسـولین دارنـد[۱۷،۱۶] ایـن سـلول‌ها همچنیـن می‌تواننـد بـه سـلول‌های کلیـوی تحـت تاثیـر فاکتورهـای القـا کننـده تبدیـل شـوند.[۱۹،۱۸]

اگـر ایـن سـلول‌ها بـا محیـط حـاوی سـلوهای اپیتـیال کلیـوی تمـاس پیـدا نماینـد و بـه ایـن محیط BMP-2, BMP-7 نیز اضافه شـود، سـلول‌ها اپتلیال از سلول‌های بنیادی جنینی تشـکیل خواهـد شـد و مـدرک تبدیـل شـدن این سـلول‌ها به سـلوهای اپی تلیـال توبولی وجـود آکواپورین I اسـت کـه در این سـلول‌ها مشـخص می‌گـردد.[۱۹]

تحـت تاثیـر فاکتورهـای رشـد دهنـده سـلول‌های بنیـادی جنینـی می‌تواننـد در نهایـت بـه بافـت کلیـه اولیـه تمایـز یابـد.[۲۰] البته بایـد معضـلات آن مانند وجـود تراتوم وهمچنین مشـکلات اخلاقـی در نظـر گرفته شـود.

۲- سلول‌های بنیادی مزانشیمال

ایـن سـلوها از دسـته سـلول‌های بنیـادی بالـغ می‌باشـند. خصوصیـات برجسـته‌ای کـه این سـلول‌ها دارنـد از جملـه سـادگی بدسـت اوردن آنها، تکثیـر این سـلول‌ها، اثرات ایمنوساپرسـیو ایـن سـلول‌ها و همچنیـن بـی خطـر بودن تزریـق این سـلول‌ها و فقدان مشـکلات اخلاقی باعث می‌گـردد کـه کاربری بسـیار بالائی در انسـانها داشـته باشـد.[۲۱]

سـلول‌های بنیـادی مزانشـیال را می‌تـوان از بافتهـای گوناگونـی بدسـت آورد از جملـه بافت چربـی،[۲۲] خـون بندنـاف،[۲۳] خون محیطـی،[۲۴] و مایـع آمینیوتیـک.[۲۵]

غنـی تریـن منبـع برای MSC مغز اسـتخوان اسـت. این سـلول‌ها قابلیت تبدیل به سـلول‌ها تولیـد کننـده انسـولین،[۲۶] سـلول‌های مزانژیـوم کلیـه،[۲۸،۲۷] سـلول‌های اپـی تلیـوم توبولهـای کلیـه[۲۹] و همچنیـن سـلول‌های آندوتلیـوم و پودوسـیتها را دارنـد.[۳۰]

اثر بخش و بی خطر بودن درمان با MSC در موارد نارسـائی حاد کلیه بررسـی شـده اسـت.[۳۴،۳۳]

در مطالعـه‌ای دیگـر تزریـق MSC انسـان بـه رت‌هـای دیابتـی باعث شـده کـه ضخامت لایه مزانژیـوم و همچنیـن شـدت انفیلتراسـیون ماکروفاژها کاهـش یابد.[۳۵]

در تیـپ I نفروپاتـی دیابتـی در رت‌هـا شـدت پروتئینـوری بـا تزریـق MSC کاهـش یافتـه اسـت.[۳۶] رت‌های درمان گردیده با MSC کاهش وزن کلیه‌ها را داشـته و کاهش نسـبت پروتئین بـه کراتنیـن ادرار و همچنیـن افزایـش کلیرانس کراتنیـن بعلاوه درمان MSC کاهش پودوسـیتها را ترمیـم کـرده و نازکـی پـای کاذب آنهـا را از بیـن مـی بـرد. همچنیـن ضخامت مامبران بـازال را کاهـش داده و نفریـن و پودوسـین را افزایـش می‌دهـد.[۳۷]

گرچـه درمـان بـا MSC بصـورت وسـیعی کاربرد پیدا کرده اسـت امـا هنوز هـم ایراداتی دارد. از جملـه هتروژنیسـیته تهیـه سـلول‌ها MSC در بین آزمایشـگاهای مختلف و از بیـن دهنده‌های گوناگـون پاسـاژهای سـلولی و محیط‌هـای کشـت مختلـف روی فنوتیـپ MSC مغـز اسـتخوان اثـر مـی گـذارد از طـرف دیگـر افزایش سـن باعـث کاهش سـورویوال و قـدرت تکامـل MSC مغز اسـتخوان می‌گردد.[۴۱-۳۸]

MSC جداشـده از مغـز اسـتخوان در حضـور نارسـائی قلبـی و نارسـایی کلیـه کاهـش قدرت تکثیـر و تمایـز داشـته و در نتیجـه اثـر بخشـی محـدودی خواهد داشـت.[۴۳-۴۱]

۳- سلول‌های بنیادی مشتق شده از ادرار

اخیـرا محققیـن گروهـی از سـلول‌های بنیـادی را که شـبه به MSCهـا هسـتند، از ادرار پیدا کـرده انـد بنـام سـلول‌های بنیادی مشـتق شـده از ادرار (USC).[۴۵،۴۴] اسـتفاده مهم این سـلوها در بدسـت آوردن آنهـا از طریقـی بـی خطـر و آسـان و کم هزینه بودن آن اسـت.

این سـلول‌ها فعالیت تلومرازی بیشـتری و همچنین طول تلومر بیشـتری نسـبت به MSCها دارنـد و در نتیجـه باعـث ظرفیـت نوسـازی و تکثیری بیشـتری می‌گردنـد. با تحریک مناسـب در یـک محیـط کشـت این سـلول‌ها می‌توانند بـه رده‌های مختلف سـلولی تبدیل شـوند.

ایـن سـلوها می‌تواننـد بـه سـلول‌های اوروتلیـال تبدیـل گردنـد.[۴۵] بـرای درمـان نفروپاتـی دیابتـی ایـن سـلول‌ها هنـوز جایـگاه تائید شـده‌ای نـدارد. گرچه بعضـی از مطالعات نشـان داده انـد کـه ایـن سـلول‌ها در حضـور FGF-2 می‌تواننـد علائـم تیـپ ۲ دیابـت را بهبـود بخشـند.[۴۶]

۴- سلول‌های بنیادی تحریک شده با پتانسیل چندگانه(IPSC)

ساخته شدن این سلول‌ها یک قدم بزرگ در علم پزشکی است. با اضافه نمودن ۴ فاکتور C-Myc, KLF4, Sox2, Oct4 فیبروبلاست‌های تمایز یافته را می‌توانند برنامه ریزی مجدد نموده و به سلول‌های بنیادی اولیه تبدیل نمود.[۴۷،۴۸]

مانند ESC سلول‌های iPSC قابلیت تبدیل شدن بالایی به بافت‌های گوناگون دارند. اخیرا پروتوکل‌های مختلفی جهت تبدیل IPSC به بافت کلیه معرفی شده اند.[۴۹-۵۲]

امروزه IPSCهای انسانی از منابع مختلف از جمله فیبروبلاست‌های پوستی – کراتینوسیتها بافت‌های خارج جنینی، خون بند ناف و خون محیطی تهیه شده اند.[۵۳-۵۵]

مطالعات مختلف نشان داده اند که IPSCهای بافت‌های مختلف خاصیت اپی ژنتیکی سلول‌های مادر را در درون خود حفظ می‌کنند.[۵۶-۵۸]

این مطالعات نشان داده‌اند که IPSCهایی که از مژانژیال سل‌های کلیه انسان و یا سلول‌های کنده شده توبولی در ادرار تهیه می‌گردند را می‌توان برای بازسازی کلیه بکارد برد.[۵۹]

نکته بسیار جالب ترکیب IPSC با MSC می‌باشد[۶۰] که از IPSC انجام شده روی MSC حاصل می‌گردد.

IPSC-MSC می‌تواند کاریوتایپ نرمال ژنتیکی را در طی کشت سلول کاملا حفظ نماید.[۶۱] بعلاوه مانند دیگر سلول‌های تولید شده از IPSC ترکیب IPSC-MSC قابلیت بروز ژنی محدودی بر روی Tcellها دارد و بنابراین خاصیت ایمنی زایی پایینی داشته و برای پیوند بسیار مناسب هستند.

اثرات درمانی سلول‌های بنیادی

۱- جایگزینی و تمایز مستقیم سلولی

گرچه ESCها و IPSC قدرت بیشتر در تبدیل شدن به سلول‌های تولید کننده انسولین و سلول‌های کلیه در شرایط آزمایشگاه دارند، این تمایز در موجود زنده هنوز قطعی نیست.

در موش‌های دیابتیک که MSC تزریق شده است شواهد حاکی از این است که سلول‌های بنیادی جایگزین شده در کلیه و پانکراس به سلول‌های تولیده کننده انسولین تمایز پیدا می‌کنند و حتی می‌توانند جلوی تخریب بیشتر سلول‌های بتای پانکراس را بگیرند.

۲- اثرات پاراکرین و ایمنی سلول‌های بنیادی

هنوز شواهد محکمی در دست نیست که تمایز مستقیم این سلول‌های بنیادی می‌توانند مکانیسم ترمیمی بافتی ایجاد کنند زیرا که تعداد بسیار کمی از این سلول‌ها را می‌توان بعد از تزریق درون بافت ردیابی نمود. بلکه شواهد بر این استوار است که سلول‌های بنیادی بویژه MSCها بافت کلیه را از طریق سیستم پاراکرین و مداخلاتی ایمنولوژیکی مرمت می‌کنند.

سلول‌های بنیادی قابلیت آزاد سازی مقادیر متنابهی از مواد تروفیک و ایمنی را دارد از جمله ILGF-I, PDGF, FGF, VEGF، بنابراین سلول‌های بنیادی می‌توانند کلیه آسیب دیده را با ترشح مواد تحریکی وفوق مرمت سازد.

مشخص شده است که MSCهای کلیه در موش‌های دیابتی با افزایش فاکتور BMP-7 می‌توانند اثرات محافظتی داشته باشند.[۳۶]

از طریق ترشح فاکتورهای فوق سلول‌های MSC می‌توانند باعث افزایش ترشح اینترلوکین‌های ضد التهابی مانند IL-10 از سلول‌های دندریتیک گردد و باعث کاهش ترشح فاکتورهای IL-12, IFN-gama گردد.

محدودیت‌های درمان

محیط دیابتی برای ادامه حیات سلول‌های بنیادی نامساعد است. تولید محصولات انتهایی گلیکوزیکه (AGE) باعث مهار تکثیر MSCها می‌گردد که این اتفاق بواسطه افزایش آپوپتوز و آزاد شدن رادیکال‌های آزاد اکسیژن صورت می‌گیرد.

در بیماران دیابتی استرس‌های اکسیداتیو نیز می‌توانند روی اثرات پاراکرین MSC اثر گذارند. همچنین در افراد دیابتی ظرفیت MSCها برای مهاجرت بر مناطق ضایعه دیده محدود می‌گردد و این اتفاق بواسطه افزایش استئوپروتگرین(OPG) اعمال می‌گردد. OPG فعالیت در جهت مهاجرت سلول‌های بنیادی را محدود می‌کند.

نتیجه گیری

درمان نفروپاتی دیابتی با سلول‌های بنیادی بحث بسیار داغ امروزه علم است.

ما نیاز به سلول‌های بهتری از رده سلول‌ها بنیادی امروزه داریم تا بتوانیم نتایج بهتری را در زمان کمتری بگیریم. این سلول‌ها باید براحتی قابل دسترس باشند. همچنین باید سورویوال بهتری در محیط دیابتی داشته باشند. تا بتوانند تحمل استرس‌های افزایش قندخون را بنمایند و در آخر اینکه بی خطری آنها در بالین اثبات شوند.

References:

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, ed 6. Brussels, International Diabetes Federation. 2013, pp:33–34. http:// www.idf.org/diabetesatlas.
2. Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus – present and future perspectives. Nat Rev Endocrinol. 2012; 8:228–236.
3. Molitch ME, DeFronzo RA, Franz MJ, et al. American Diabetes Association: Nephropathy in diabetes. Diabetes Care. 2004; 27(suppl 1):S79–S83.
4. Tang SC, Lai KN. The pathogenic role of the renal proximal tubular cell in diabetic nephropathy. Nephrol Dial Transplant. 2012; 27:3049–3056.
5. Wolf G, Chen S, Ziyadeh FN. From the periphery of the glomerular capillary wall toward the center of disease: podocyte injury comes of age in diabetic nephropathy. Diabetes. 2005; 54:1626–1634.
6. Pagtalunan ME, Miller PL, Jumping-Eagle S, et al. Podocyte loss and progressive glomerular injury in type II diabetes. J Clin Invest. 1997; 99:342–348.
7. Weil EJ, Lemley KV, Mason CC, et al. Podocyte detachment and reduced glomerular capillary endothelial fenestration promote kidney disease in type 2 diabetic nephropathy. Kidney Int. 2012; 82:1010– 1017.
8. Mathieson PW. The podocyte as a target for therapies – new and old. Nat Rev Nephrol. 2012; 8:52–56.
9. Gilbert RE, Cooper ME. The tubulointerstitium in progressive diabetic kidney disease: more than an aftermath of glomerular injury? Kidney Int. 1999; 56:1627–1637.

10. Tang S, Leung JC, Tsang AW, Lan HY, Chan TM, Lai KN. Transferrin up-regulates chemokine synthesis by human proximal tubular epithelial cells: implication on mechanism of tubuloglomerular communication in glomerulopathic proteinuria. Kidney Int. 2002; 61:1655–1665.
11. Lai KN, Leung JC, Chan LY, Guo H, Tang SC. Interaction between proximal tubular epithelial cells and infiltrating monocytes/T cells in the proteinuric state. Kidney Int. 2007; 71:526– 538.
12. Grgic I, Campanholle G, Bijol V, et al. Targeted proximal tubule injury triggers interstitial fibrosis and glomerulosclerosis. Kidney Int. 2012; 82:172–183.
13. Papazova DA, Oosterhuis NR, Gremmels H, van Koppen A, Joles JA, Verhaar MC. Cellbased therapies for experimental chronic kidney disease: a systematic review and metaanalysis. Dis Model Mech. 2015; 8:281–293.
14. Anders HJ: Immune system modulation of kidney regeneration – mechanisms and implications. Nat Rev Nephrol. 2014; 10:347– 358.
15. Evans MJ, Kaufman MH: Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. Nature. 1981; 292:154–156.
16. Lumelsky N, Blondel O, Laeng P, Velasco I, Ravin R, McKay R. Differentiation of embryonic stem cells to insulin-secreting structures similar to pancreatic islets. Science. 2001; 292:1389–1394.
17. Jiang W, Shi Y, Zhao D, et al. In vitro derivation of functional insulinproducing cells from human embryonic stem cells. Cell Res. 2007; 17:333–344.
18. Kim D, Dressler GR. Nephrogenic factors promote differentiation of mouse embryonic stem cells into renal epithelia. J Am Soc Nephrol. 2005; 16:3527–3534.
19. Narayanan K, Schumacher KM, Tasnim F, et al. Human embryonic stem cells differentiate into functional renal proximal tubular-like cells. Kidney Int. 2013; 83:593–603.
20. Takasato M, Er PX, Becroft M, et al. Directing human embryonic stem cell differentiation towards a renal lineage generates a self-organizing kidney. Nat Cell Biol. 2014; 16:118–126.
21. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. Science. 1999; 284:143–147.
22. Zuk PA, Zhu M, Ashjian P, et al. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. Mol Biol Cell. 2002; 13:4279–4295.

23. Romanov YA, Svintsitskaya VA, Smirnov VN. Searching for alternative sources of postnatal human mesenchymal stem cells: candidate MSC-like cells from umbilical cord. Stem Cells. 2003; 21:105–110.

24. Chong PP, Selvaratnam L, Abbas AA, Kamarul T. Human peripheral blood derived mesenchymal stem cells demonstrate similar characteristics and chondrogenic differentiation potential to bone marrow derived mesenchymal stem cells. J Orthop Res. 2012; 30:634– 642.

25. In 't Anker PS, Scherjon SA, Kleijburg-van der Keur C, et al. Amniotic fluid as a novel source of mesenchymal stem cells for therapeutic transplantation. Blood. 2003; 102:1548–1549.

26. Karnieli O, Izhar-Prato Y, Bulvik S, Efrat S. Generation of insulin-producing cells from human bone marrow mesenchymal stem cells by genetic manipulation. Stem Cells 2007; 25:2837–2844.

27. Imasawa T, Utsunomiya Y, Kawamura T, et al. The potential of bone marrow-derived cells to differentiate to glomerular mesangial cells. J Am Soc Nephrol. 2001; 12:1401–1409.

28. Ito T, Suzuki A, Imai E, Okabe M, Hori M. Bone marrow is a reservoir of repopulating mesangial cells during glomerular remodeling. J Am Soc Nephrol. 2001; 12:2625–2635.

29. Poulsom R, Forbes SJ, Hodivala-Dilke K, et al. Bone marrow contributes to renal parenchymal turnover and regeneration. J Pathol. 2001; 195:229–235.

30. Prockop DJ. Repair of tissues by adult stem/ progenitor cells (MSCs): controversies, myths, and changing paradigms. Mol Ther. 2009; 17:939–946.

31. Togel FE, Westenfelder C. Kidney protection and regeneration following acute injury: progress through stem cell therapy. Am J Kidney Dis. 2012; 60:1012–1022.

32. Togel FE, Westenfelder C. Mesenchymal stem cells: a new therapeutic tool for AKI. Nat Rev Nephrol 2010; 6:179–183.

33. Ezquer ME, Ezquer FE, Arango-Rodriguez ML, Conget PA. MSC transplantation: a promising therapeutic strategy to manage the onset and progression of diabetic nephropathy. Biol Res. 2012; 45:289–296.

34. Ezquer FE, Ezquer ME, Parrau DB, Carpio D, Yanez AJ, Conget PA. Systemic administration of multipotent mesenchymal stromal cells reverts hyperglycemia and prevents nephropathy in type 1 diabetic mice. Biol Blood Marrow Transplant. 2008; 14:631–640.

35. Lee RH, Seo MJ, Reger RL, et al. Multipotent stromal cells from human marrow home to and promote repair of pancreatic islets and renal glomeruli in diabetic NOD/scid mice. Proc Natl Acad Sci USA. 2006; 103:17438–17443.

36. Wang S, Li Y, Zhao J, Zhang J, Huang Y. Mesenchymal stem cells ameliorate podocyte injury and proteinuria in a type 1 diabetic nephropathy rat model. Biol Blood Marrow Transplant. 2013; 19:538–546.

37. Zhou H, Tian HM, Long Y, et al. Mesenchymal stem cells transplantation mildly ameliorates experimental diabetic nephropathy in rats. Chin Med J (Engl). 2009; 122:2573–2579.

38. Kretlow JD, Jin YQ, Liu W, et al. Donor age and cell passage affects differentiation potential of murine bone marrow-derived stem cells. BMC Cell Biol. 2008; 9:60.

39. Duscher D, Rennert RC, Januszyk M, et al. Aging disrupts cell subpopulation dynamics and diminishes the function of mesenchymal stem cells. Sci Rep. 2014; 4:7144.

40. Wang SS, Ren J. Aging as an essential modifier for the efficacy in mesenchymal stem cell therapy through an inositol phosphate 6 kinase-inositol pyrophosphate 7-dependent mechanism. Stem Cell Res Ther. 2014; 5:43.

41. Heeschen C, Lehmann R, Honold J, et al. Profoundly reduced neovascularization capacity of bone marrow mononuclear cells derived from patients with chronic ischemic heart disease. Circulation. 2004; 109:1615–1622.

42. Drewa T, Joachimiak R, Kaznica A, Flisinski M, Brymora A, Manitius J. Bone marrow progenitors from animals with chronic renal failure lack capacity of in vitro proliferation. Transplant Proc. 2008; 40:1668–1673.

43. Yamada A, Yokoo T, Yokote S, et al. Comparison of multipotency and molecular profile of MSCs between CKD and healthy rats. Hum Cell. 2014; 27:59–67.

44. Zhang Y, McNeill E, Tian H, et al. Urine derived cells are a potential source for urological tissue reconstruction. J Urol. 2008; 180:2226–2233.

45. Bharadwaj S, Liu G, Shi Y, et al. Multipotential differentiation of human urine-derived stem cells: potential for therapeutic applications in urology. Stem Cells. 2013; 31:1840–1856.

46. Ouyang B, Sun X, Han D, et al. Human urine-derived stem cells alone or genetically-modified with FGF2 improve type 2 diabetic erectile dysfunction in a rat model. PLoS One. 2014; 9:e92825.

47. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. Cell. 2006; 126:663–676.

48. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. Cell. 2007; 131:861–872.

49. Xia Y, Nivet E, Sancho-Martinez I, et al. Directed differentiation of human pluripotent cells to ureteric bud kidney progenitor-like cells. Nat Cell Biol. 2013; 15:1507–1515.

50. Lam AQ, Freedman BS, Morizane R, Lerou PH, Valerius MT, Bonventre JV. Rapid and efficient differentiation of human pluripotent stem cells into intermediate mesoderm that forms tubules expressing kidney proximal tubular markers. J Am Soc Nephrol. 2014; 25:1211–1225.

51. Taguchi A, Kaku Y, Ohmori T, et al. Redefining the in vivo origin of metanephric nephron progenitors enables generation of complex kidney structures from pluripotent stem cells. Cell Stem Cell. 2014; 14:53–67.

52. Song B, Smink AM, Jones CV, et al. The directed differentiation of human iPS cells into kidney podocytes. PLoS One. 2012; 7:e46453.

53. Yu J, Vodyanik MA, Smuga-Otto K, et al. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. Science. 2007; 3 18:1 917–1920.

54. Aasen T, Raya A, Barrero MJ, et al. Efficient and rapid generation of induced pluripotent stem cells from human keratinocytes. Nat Biotechnol. 2008; 26: 1276–1284.

55. Haase A, Olmer R, Schwanke K, et al. Generation of induced pluripotent stem cells from human cord blood. Cell Stem Cell. 2009; 5:434–441.

56. Song B, Niclis JC, Alikhan MA, et al. Generation of induced pluripotent stem cells from human kidney mesangial cells. J Am Soc Nephrol. 2011; 22:1213–1220.

57. Zhou T, Benda C, Duzinger S, et al. Generation of induced pluripotent stem cells from urine. J Am Soc Nephrol. 2011; 22:1221–1228.

58. Zhou T, Benda C, Dunzinger S, et al. Generation of human induced pluripotent stem cells from urine samples. Nat Protoc. 2012; 7:2080–2089.

59. Rogers I. Induced pluripotent stem cells from human kidney. J Am Soc Nephrol. 2011; 22:1179–1180.

60. 60) Lian Q, Zhang Y, Zhang J, et al. Functional mesenchymal stem cells derived from human induced pluripotent stem cells attenuate limb ischemia in mice. Circulation. 2010; 121:1113–1123.

61. 61) Araki R, Uda M, Hoki Y, et al. Negligible immunogenicity of terminally differentiated cells derived from induced pluripotent or embryonic stem cells. Nature. 2013; 494:100–104.

درمان ایمونوساپرسیو در بیماران دیابتی

دکتر منیرالسادات حاکمی: عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران

در بیمـاران مبتـلا بـه ESRD پیونـد کلیـه درمـان انتخابـی اسـت و پیونـد کلیـه ٪۶۵-۲۵ بقا بیمـاران را بهبـود مـی بخشـد. در بیمـاران مبتلا بـه دیابت نیز پیونـد کلیه پیش آگهـی و کیفیت زندگـی بیمـاران را افزایـش می‌دهـد. بـه نحـوی که طـول عمر این بیمـاران حدود ۱۰ سـال پس از پیونـد کلیـه افزایـش می‌یابـد. بهتریـن زمـان جهـت پیونـد کلیـه قبـل از شـروع دیالیـز یـا در حداقـل زمـان ممکـن پـس از شـروع دیالیـز خواهـد بـود. در واقـع شـروع دیالیـز عـوارض قلبـی و عروقـی و مـرگ و میرایـن بیمـاران را افزایـش می‌دهـد.

مـرگ و میـر بیمـاران ESRD کـه در لیسـت انتظـار پیونـد کلیـه می‌باشـند در مقایسـه بـا بیمارانـی کـه تحـت پیونـد کلیـه قـرار گرفتـه انـد بیشـتر اسـت. در بیمـاران دیابتـی در لیسـت انتظـار پیونـد کلیـه، مـرگ ومیـر سـالانه ٪۱۱ گـزارش شـده اسـت و پیونـد کلیه ٪۷۳ مـرگ و میر بیمـاران را کاهـش می‌دهـد. بالاتریـن افزایـش بقـا پـس از پیونـد کلیـه بـر اسـاس علـت ESRD در بیمـاران مبتـلا بـه دیابـت اتفـاق مـی افتـد. علـت اصلـی بهبود بقـا بیمـاران دیابتـی، کاهش ریسـک بیماری‌هـای قلبـی - عروقـی بدنبـال پیونـد کلیـه می‌باشـد.

از سـوی دیگـر پیونـد کلیـه در بیمـاران مبتـلا بـه دیابـت با عـوارض کوتـاه مـدت و دراز مدت قابـل توجهـی همـراه اسـت. ایـن بیمـاران در ریسـک عـوارض دیگـری ماننـد گاسـتروپارزی، نوروپاتـی اتونـوم و محیطـی و زخم‌هـای دیابتـی نیز قـرار دارنـد. عفونت زخـم و عفونت‌های پری نفریک در بیماران دیابتی حدود ۲ برابر شـایع تراسـت. عفونت‌های نیازمند به بسـتری (سـپتی سـمی، پنومونـی و عفونـت ادراری) نیـز در ایـن بیماران بیشـتر اتفـاق می افتد. همچنین نشـان داده شـد کـه دیابـت تنهـا ریسـک فاکتـور مسـتقل همـراه بـا عفونت‌هـای قارچـی بـوده اسـت. در یکسـری ازمطالعـات پیـش آگهـی آلوگرافـت در بیمـاران دیابـت تیـپ ۲ مشـابه بیمـاران غیـر دیابتـی بـوده اسـت امـا در ایـن مطالعـه در بیمـاران دیابتـی در مقایسـه با بیمـاران غیـر دیابتی تعـداد دهنـدگان زنـده بطـور مشـخصی بالاتر بـود و دلالت بر بهبـود پیش آگهی ایـن بیماران به

دنبال دریافت کلیه از اهدا کننده زنده دارد. بعضی از مطالعات اخیر نشان داده اند که بقا ۵ ساله بیماران دیابت تیپ ۲ کمتر از بیماران غیر دیابتی بوده است. مقایسه این بیماران نشان داد که افزایش سن بیماران دیابتی در زمان پیوند و بالا بودن BMI ازعوامل خطر در زمان پیوند میباشند. بیمارهای قلبی عروقی نیز در این بیماران شیوع بالاتری دارند.

کنترل دقیق قند خون نیز در جهت جلوگیری از آسیب آلوگرافت و سایر عوارض دیابت ضروری است. کنترل قندخون از ایجاد تغییرات هیستولوژیک نفروپاتی دیابتی جلوگیری خواهد کرد. بدنبال پیوند کلیه کنترل قند خون سخت تر می‌گردد و بعلت مقاومت به انسولین، نیاز بیمار به انسولین افزایش می‌یابد. بدنبال پیوند کلیه، حتی در افراد بدون سابقه دیابت، ریسک بروز دیابت NODAT وجود دارد. دیابت پس از پیوند در ۵-۳۵٪ گیرندگان پیوند کلیه بروز می‌کند و با کاهش بقا آلوگرافت و افزایش مرگ و میر قلبی و عروقی همراه خواهد بود.

ریسک فاکتورهای متعددی منجر به NODAT می‌گردند. مصرف بعضی از داروهای ایمونوساپرسیو (استروئیدها، مهار کننده‌های کلسی نورین و سیرولیموس) منجر به اختلال ترشح انسولین و هیپرگلیسمی می‌گردد. بهرحال مصرف داروهای ایمونوساپرسیو در جهت جلوگیری از Rejection در گیرندگان پیوند کلیه ضروری است. مصرف تاکرولیموس نسبت به سیکلوسپورین با ریسک بالاتری از افزایش قند خون همراه می‌باشد. مهار کننده‌های کلسی نورین باعث توکسیسیتی سلولهای بتا پانکراس می‌شوند و ممکن است بطور مستقیم تنظیم ترانس کرپیشنال ترشح انسولین را تحت تاثیر قرار دهند. به هرحال تاکرولیموس آسیب بیشتری به سلول‌های بتا وارد می‌کند. تورم و واکوئلیزاسیون شدید سلول‌های بتا و آپوپتوزیس آنها اتفاق می افتد. در مطالعات نشان داده شده است که کاهش دوز تاکرولیموس و جایگزینی آن با ساندیمون با کاهش نیاز به انسولین همراه خواهد بود.

در طی سال‌های اخیر نشان داده شده است که سیرولیموس بطور مستقیم، سیگنال mTORC2 را مختل می‌کند، این سیگنال جهت مهار گلوکونئوژنز کبدی ناشی از انسولین ضروری است و در نتیجه مهار آن باعث افزایش گلوکونئوژنز و هیپرگلیسمی می‌گردد.

سایر ریسک فاکتورهای بروز NODAT شامل عفونت هپاتیت C، عفونت CMV، هیپومنیزیمی، اختلال تحمل گلوکز و بالا بودن BMI می‌باشند. همچنین نشان داده شده است که ADPKD بعنوان علت ESRD یک فاکتور خطر جهت NODAT می‌باشد.

در یک مطالعه مشاهده‌ای بر روی ۵۲۷ بیمار که تحت درمان با ساندیمون یا تاکرولیموس بودند، دیابت پس از پیوند یا PTDM بر اساس گایدلاین ADA/WHO در بیماران تحت درمان با ساندیمون ۱و ۲ سال پس از پیوند، به ترتیب ۵٫۵٪ و ۴٫۸٪ و در بیماران تحت درمان با تاکرولیموس ۱و ۲ سال پس از پیوند، به ترتیب ۴٫۱۷٪ و ۲۱٪ گزارش گردید. در آنالیز چند متغیری، عفونت هپاتیت C و مصرف تاکرولیموس از ریسک فاکتورهای مستقل بودند.

اولین مطالعه Randomized که ساندیمون را با تاکرولیموس از نظر بروز PTDM مقایسه کرد، مطالعه DIRECT بود. در این مطالعه بطور تصادفی بیماران تحت درمان با ساندیمون یا تاکرولیموس قرار گرفتند. ٦٨٢ بیماروارد مطالعه شدند. پس از ٦ ماه، PTDM یا اختلال تحمل گلوکز در ۲٦٪ بیماران تحت درمان با ساندیمون و ۳۳/٦٪ بیماران تحت درمان با تاکرولیموس رخ داد. متوسط GFR و بروز عوارض جانبی پس از ٦ ماه در دو گروه مشابه بود. این مطالعه کنترل شده برای اولین بار نشان داد که ساندیمون کمتر باعث دیابت می‌شود و در جلوگیری از رد پیوند مشابه تاکرولیموس بوده است.

سوال مهم دیگری که همواره مطرح بوده این است که آیا قطع کورتیکوستروئید ریسک PTDM همراه با تاکرولیموس راکاهش می‌دهید یا خیر؟ در یک مطالعه ۵ ساله قطع زودرس استروئید بررسی گردید. ۳۸٦ بیمار وارد مطالعه شدند. در ۱۹۱ بیمار پردنیزولون در روز ۷ پس از عمل قطع شد و در ۱۹۵ بیمار، پردنیزولون 5mg/d ادامه یافت. پس از ۵ سال، در گروه بیمارانی که استروئید ادامه یافت، ۳٫۳٦٪ و در گروه بیمارانی که استروئید قطع گردید، ۹٫۳۵٪ دچار PTDM شدند. بر اساس این مطالعه مصرف استروئید یک فاکتور خطر جهت PTDM نخواهد بود.

Ghisdal و همکاران در یک مطالعه رتروسپکتیو نشان دادند که دیابت ناشی از مصرف تاکرولیموس پس از تبدیل تاکرولیموس به ساندیمون بهبود یافت. در طی یک سال پیگیری، در ۴۲٪ بیمارانی که تاکرولیموس به ساندیمون تغییر یافته بود، دیابت بهبود پیدا کرد. در صورتیکه در گروه کنترل در هیچ یک از بیماران دیابت بهبود نیافت. در این مطالعه ریسک Rejection نیز در دو گروه مشابه بود و می‌توان نتیجه گیری کرد که در بیمارانی که با مصرف تاکرولیموس دچار دیابت پس از پیوند می‌شوند، می‌توان درمان را به ساندیمون تغییر داد.

نتیجه گیری

۱. در بیماران مبتلا به دیابت پس از پیوند کلیه در مقایسه با دیالیز بقا بیماران افزایش می‌یابد.

۲. پیوند کلیه در بیماران مبتلا به دیابت بهتر است در کوتاهترین زمان ممکن انجام شود.

۳. در صورت امکان بهتر است تا از اهدا کننده زنده استفاده شود.

۴. تاکرولیموس در مقایسه با ساندیمون بطور مشخصی بیشتر منجر به NODAT می‌گردد. در این موارد کاهش دوز تاکرولیموس و یا جایگزینی دارو با ساندیمون با کاهش نیاز به انسولین و بهبود قند خون همراه خواهد بود.

References:

1. Guerra G, Ilahe A, Ciancio G. Diabetes and kidney Transplantation: Past, Present and future; Curr Diab Rep. 2012; 12(5):597-603.

2. Hjelmesaeth J, Hartmann A, Kofstad, et al. Glucose intolerance after renal transplantation. 1997; 64:979-83.

3. Duijnhoven EM, Boots JM, Christiaans MH, et al. Influence of tacrolimus in glucose metabolism before and after renal transplantation: a Prospective study. J Am Soc Nephrol. 2001; 12:583-8.

4. Taylor AL, Watson CJ, Bradley JA. Immunosuppressive agents in solid organ transplantation: mechanisms of action and therapeutic efficacy. Crit Rev Oncol Hematol. 2005; 56:23-46.

5. Conwa T, Johnson C, hsan N, et al. Randomizzed trial of tacrolimus + mycophenolate mofetil or azathioprine versus cyclosporine + mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation: results at three years. Transplantation. 2003; 75:2048-2053.

6. Venkataramanan R, Swaminathan A, Prasad T, et al. Clinical pharmacokinetics of tacrolimus. Clin pharmacokinet. 1995; 29:404-430.

7. Vinecnti F, Friman S, Scheuermann E, et al. Results of an international, randomized trial comparing glucose metabolism disorders and outcome with cyclosporine versus tacrolimus. Am J Transplant. 2007;7(6):1506-1514. Erratum in: Am J Transplant. 2008; 8(1):1.

8. Santos AH Jr, Chen C, Casey MJ, et al. New-onset diabetes after kidney transplantation: can the risk be modified by choosing immunosuppression regiment based on pretransplant viral serology? Nephrol Dial Transplant. 2017, 16 Epub ahead of print.

9. Kramer BK, Albano L, Banas B, et al. Efficacy of prolonged- and immediate-release tacrolimus in kidney transplantation: a pooled analysis of two large, randomized, controlled trials. Transplant proc. 2017; 49(9):2040-2049.

10. Mourad G, Glyda M, Albano L, et al. Incidence of posttransplantation diabetes mellitus in De Novo kidney transplant recipients receiving prolonged-release tacrolimus-based immunosuppression with 2 different corticosteroid minimization strategies: ADVANCE, a randomized controlled tiral. Transplantation. 2017; 101(8):1924-1934.

11. Rostaing L, Bunnapradist S, Grinyo JM, et al. Novel once-daily extended-release tacrolimus versus twice-daily tacrolimus in De Novo kidney transplant recipients: two-year results of phase 3,double-blibd, randomized trial. Am J kidney Dis. 2016; 67 double-blind, randomized trial Am J Kidney Dis 2016; 67(4):648-659.

12. Rangel EB, de Sa JR, Melaragno CS, et al: Kidney transplant in diabetic patients: modalities, indications and results; Diabetol Metab Syndr. 2009; 1:2.

13. Posttransplant Tacrolimus-Induced Diabetic Ketoacidosis: Review of the Literature. Case Rep Endocrinol. 2018; 460-491.

14. Jouve T, Noble J, Rostaing L, Malvezzi P. Tailoring tacrolimus therapy in kidney transplantation Expert Rev Clin Pharmacol 2018; 11(6):581-588.

دیابت پس از پیوند

دکتر مژگان مرتضوی: عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

مقدمه

برخی از بیماران بعد از پیوند کلیه دچار دیابت می‌شوند. دیابت ایجاد شده بعد از پیوند کلیه با افزایش مرگ و میر بدلیل مشکلات قلبی و عروقی و عفونتها همراه می‌باشد. در این بخش در رابطه با تشخیص، اپیدمیولوژی، ریسک فاکتورها و اثرات کلینیکی و درمان این نوع دیابت توضیح داده می‌شود.

تشخیص

دیابت بعد از پیوند کلیه در هر زمان بعد از پیوند می‌تواند رخ دهد که کرایتریای تشخیص مثل بیماران غیر پیوندی می‌باشد و شامل موارد زیر است:[1-3]

- نشانه‌های دیابت بهمراه کلوکز راندوم پلاسما ≤ ۲۰۰ mg/dL (۱/۱۱ mmol/L)
- نشانه‌ها شامل: پرادراری، پر نوشی، کاهش وزن بدون علت
- قند ناشتا ≤ (۷ mmol/L) ۱۲۶ mg/dL (منظور از ناشتا مدت زمان حداقل ۸ ساعت است) که دو نوبت تکرار شود.
- قند خون ۲ ساعت بعد از تست تحمل گلوکز (OGTT) ≤ ۲۰۰ mg/dL (۱/۱۱ mmol/L) (۷۵g قند به بیمار داده می‌شود)

مرحله ی قبل از دیابت (Prediabetes)

مختل بودن جواب قند ناشتا (۱۰۰-۱۲۵ mg/dL) و مختل بودن تست تحمل کلوگز (۱۴۰- ۱۹۹ mg/dL) طی OGTT طبق دستورالعمل American Diabetes Association (ADA) را مرحله قبل از دیابت یا پره دیابت می‌نامند.[4]

هر چند OGTT 2 ساعت نسبت به قند خون ناشتا در تعیین مرحله ی قبل از دیابت حساسیت بیشتری دارد ولی با توجه به قیمت بیشتر و سخت بودن انجام آن نسبت به چک قند ناشتا بطور روتین، انجام آن توصیه نمی‌شود.[5]

HbA1C

بعد از ۳ ماه از گذشت پیوند کلیه HbA1C ≤ ٦٫۵ ٪ جهت تشخیص دیابت می‌تواند بکار رود.

HbA1C ۵٫۷ – ٦٫۴ ٪ نشان دهنده وضعیت پره دیابت است.[2]

اپیدمیولوژی

شیوع NODAT متغییر است و به فاکتورهای متعددی شامل روش‌های تشخیص، زمان بعد از پیوند، جمعیت مورد مطالعه، رژیم دارویی سرکوب کننده ایمنی وابسته است.

- در مطالعاتی که کرایتریای گفته شده را بکار می برند گزارش شده که تا ۱/۳ بیماران طی ٦ ماه بعد از پیوند متابولیسم قندشان مختل می‌شود.[5-6]
- شیوع NODAT در گیرندگان پیوند کلیه نسبت به افراد دیالیزی بیشتر است بخصوص در گیرندگان پیوند مصرف کننده تاکرولیموس نسبت به سیکلوسپورین دیابت بیشتر دیده می‌شود.

عوامل خطر

در چه کسانی احتمال NODAT بیشتر است؟

- سن بالا≤۴۰-۴۵ [7]
- افراد چاق BMI ≤ ۳۰ [8]
- نژاد آفریقایی – آمریکایی[8]
- نژاد اسپانیایی[8]
- وجود سابقه فامیلی دیابت یا دیابت حین بارداری[9]

عوامل خطر وابسته به پیوند

- داروها شامل: کورتیکواستروئید، مهارکننده‌های کلسی نورین (CNI)، مهار کننده MTOR
- هر چند دوز کورتیکواستروئید بالاتر باشد احتمال NODAT بیشتر است.[۱۰]
- افزایش سطح تاکرولیموس رابطه قوی با مختل نمودن تست تحمل گلوکز و NODAT دارد (در یک مطالعه سطح بالاتر از ۱۵ ng/mL با NODAT ومختل بودن تست تحمل گلوکز مرتبط بود).[۱۱]
- هر دوی CNI باعث اثر توکسیک برگشت پذیر سلول‌های جزایر پانکراس می‌شوند ولی تاکرولیموس تورم و واکوئلیزه شدن شدیدتر در سلول‌های جزایر پانکراس ایجاد می‌کند.[۱۲]
- سیرولیموس: سیرولیموس نیز ایجاد دیابت می‌کند و قابل ذکر است که تبدیل تاکرولیموس یا سیکلوسپورین به سیرولیموس باعث بدتر شدن مقاومت به انسولین می‌شود.[۱۳]
- آزاتیوپرین و مایکوفنولات موفتیل اثری روی ایجاد دیابت ندارند و در برخی از مطالعات حتی ریسک NODAT را کم کرده‌اند.[۱۲]
- تجویز استاتین‌ها و کاربرد ACEI یا ARB باعلت نامشخص با کاهش ریسک NODAT همراه بوده است.[۱۴]
- درمان طولانی مدت کوتریموکسازول جهت پیشگیری از پنومونی پنوموسیستیس کارینی و عفونت باکتریال باعث کاهش NODAT از طریق عملکردی مشابه سولفونیل اوره می‌شود.[۱۵]

مقایسه رژیم‌های ترکیبی سرکوب کننده ایمنی در ایجاد NODAT

- در ۲ مطالعه رژیم ترکیبی تاکرولیموس + آزاتیوپرین نسبت به تاکرولیموس + MMF و یا سیکلوسپورین + MMF با درصد بالاتری از NODAT همراه بود.[۱۶-۱۷]
- در مطالعه دیگری کاپروتاکرولیموس + MMF در مقایسه با تاکرولیموس + سیرولیموس یا سیکلوسپورین + سیرولیموس درصد پایین تری از NODAT داشتند.
- ترکیب CNI + سیرولیموس نسبت به ترکیب CNI + MMF بیشتر باعث دیابت می‌شود.[۱۸-۱۹]

عفونت

- هپاتیت C با دیابت قبل و بعد از پیوند ارتباط دارد [۸،۲۰]
- وجود عفونت HCV عامل خطری برای NODAT است و لذا درمان HCV قبل پیوند، احتمال NODAT را کم می‌کند.[۲۱]
- از طرفی رژیم سرکوب گر ایمنی با تاکرولیموس در بیماران HCV احتمال NODAT را زیاد می‌کند.[۲۲]
- عفونت CMV باعث افزایش ریسک NODAT می‌شود.[۲۳]

اختلال تست تحمل گلوکز و هیپرکلسیمی حین عمل

اختلال تست تحمل گلوکز حین عمل، افرادی که ریسک NODAT را دارند مشخص می‌کند.[۲۴]

همخوانی HLA و خصوصیات دهنده

عدم همخوانی HLA، DR و فنوتیپ HLA B-27 در تعدادی مطالعات با افزایش خطر NODAT همراه است.[۱-۸]

جنس مذکر و پیوند از مرگ مغزی با افزایش ریسک NODAT همراه هست.[۸،۹]

کاهش منیزیوم خون: سطح پایین منیزیوم خون با مقاومت به انسولین و دیابت در افراد غیر پیوندی همراه می‌باشد.[۲۵]

بیماری زمینه‌ای کلیه

احتمال اینکه بیماری پلی کیستیک کلیه با افزایش NODAT همراه باشد مطرح است ولی هنوز ثابت نشده است.[۱۹]

اثرات کلینیکی NODAAT

طول عمر بیمار: NODAT طول عمر را کم می‌کند.[۱۲-۲۰] NODATA باعث افزایش مرگ و میر قلبی، عروقی و لذا کاهش سوروایوال می‌شود.[۸،۲۶،۲۷]

سوروایوال عضو پیوندی

NODAT باعث افزایش خطر ابتلا به عفونت و سپسیس می‌شود زیرا افزایش قند خون باعث کاهش پاسخ ایمنی می‌شود. عفونت دستگاه ادراری، پنومونی، CMV در دیابتی‌ها بیشتر دیده می‌شود.[۹]

عوارض دیابت در افراد NODAT

این عوارض مشابه با افراد دیابتی غیر پیوندی می‌باشد و شامل کتواسیدوز، هیپراسمولاریتی، عوارض چشمی، عوارض عصبی، افت قند خون و شوک می‌باشد.[۲۸]

درمان

درمان شامل بررسی قبل از پیوند، مانیتورینگ منظم بعد از پیوند برای همه بیماران، تعدیل درمان سرکوب ایمنی بر اساس مختل بودن تست تحمل گلوکز و درمان دیابت است.[۱]

درمان عوامل خطر قلبی عروقی مثل پرفشاری خون و اختلال چربی قویاً توصیه می‌شود.

بیماریابی قبل از پیوند

بررسی عوامل خطر NODAT و همچنین شرح حال دیابت دوران بارداری است.

- در همه بیماران FBS چک شود.
- همه ی بیماران از نظر NODAT و اصلاح شرایط زندگی جهت کاهش عوامل خطر مشاوره شوند.[۲۹،۳۰]
- افراد با خطر بالا بایستی به متخصص تغذیه ارجاع داده شوند.
- بطور روتین OGTT توصیه نمی‌شود زیرا در تصمیم گیری برای انجام پیوند نقشی ندارد.

اسکرین بعد از پیوند

- در همه ی بیماران بایستی در ۴ هفته اول پیوند FBS هفتگی چک شود و سپس در ماه ۳ و ٦ بعد از پیوند و سپس سالیانه انجام گردد.
- HbA1C بعد از ماه ۳ چک شود.
- در بیماری که ٦٪ < HbA1C توصیه به مانیتورینگ قند خون (SMBG) توسط خود شخص می‌شود.
- در HbA1C کمتر از ۷ توصیه به ورزش و رعایت رژیم غذایی می‌شود.

چک (SMBG) Self-Monitoring of Blood Glucose در چه کسانی توصیه می‌شود؟

- در افراد با هیپرگلیسمی حین عمل بخصوص اگر قند خون بالا یا مساوی ۲۰۰ mg/dL باشد.
- افرادی که نیاز به تزریق انسولین دارند زیرا در معرض NODAT هستند
- در ابتدا قند خون بایستی ۴ نوبت در روز چک شود: قبل از هر وعده غذا و قبل از خواب. البته چک قند خون ۲ ساعت بعد غذا شاید نشانه ی بهتری از دیابت و کنترل آن باشد.

درمان

در بیماران پیوند که دیابت دارند رسیدن به هدف درمان باعث کاهش شیوع پس زدگی می‌شود.[۳۱]

در برخورد قدم به قدم NODAT ابتدا درمان غیر دارویی شامل رژیم، کاهش وزن و ورزش توصیه می‌شود.

سپس داروی خوراکی (یک دارویی)، بعد درمان ترکیبی خوراکی و در نهایت انسولین۱ استفاده می‌شود.

در صورت هیپر گلیسمی ساب دیابتیک یا NODAT باز هم بایستی درمان کامل انجام داد تا حوادث قلبی وعروقی را مثل کنترل چربی و BP را کاهش داد.

Aspirin شاید عوامل خطر قلبی عروقی را کم کند.

تعدیل داروهای سرکوب کننده ایمنی

تعدیل داروهای سرکوب کننده ایمنی باعث تحمل بهتر قند می‌شود.

گلوکوکورتیکوئید

دوز کورتون بایستی هر چه سریعتر کم شود اما قطع کامل آن توصیه نمی‌شود.۱

تاکرولیموس

در مقایسه با سیکلوسپورین کاربرد تاکرولیموس با درصد بالاتری از NODAT همراه است (بخصوص در سطح سرمی تاکرولیموس ۱۵ ng/mL < در اولین ماه بعد از پیوند)

در چه صورت تاکرولیموس را به سیکلوسپورین تبدیل می کنیم؟

- درهنگام بروز عوارض تاکرولیموس (غیر از افزایش قند خون)

تبدیل تاکرولیموس به سیرولیموس توصیه نمی‌شود چرا که سیرولیموس مقاومت به انسولین و افزایش قند خون را تشدید می‌کند.[۳۲]

درمان خوراکی

ابتدا سولفونیل اوره بدلیل ارزان بودن و تجربه استفاده از آن توصیه می‌شود.

- در GFR <50 ml/min / 1.73 m2: Glimepiride , Glipizide نسبت به گلی بوراید ارجح است. دوز آن ۲٫۵-۵ mg/day و سپس ۱۰ mg دوبار در روز است جهت حفظ HbA1C < ۷٪
- سولفونیل اوره‌ها باعث افزایش وزن، کاهش بیشتر قند خون، کاهش HbA1C ۸٪ -۷٪ می‌شوند.

در بیمارانی که نمی‌توانند سولفونیل اوره بخورند، Meglitinides مثل Repaglinide جایگزین خوبی هستند. Repaglinideدر بیماران با نارسایی کلیوی یا کبدی منع مصرف ندارد.

در بیمارانی که سولفونیل اوره و Meglitinides نمی‌توانند مصرف کنند، مهارکننده‌های دی پپتیدیل پپتیداز ۴ یا مقلد incretin توصیه می‌شود.

Sitagliptin داروی خوراکی است که مهارکننده دی پپتیدیل پپتیداز۴ است (آنزیمی که مسئول تجزیه incretin است و باعث افزایش سنتز انسولین و رها شدن آن و کاهش سطح گلوکاگون می‌شود). دوز آن بایستی بر اساس نارسایی کلیه تنظیم شود. از عوارض آن طولانی کردن آن QT بخصوص وقتی با سیکلوسپورین استفاده می‌شود، می‌باشد.

Saxagliptin: QT را طولانی نمی‌کند.

Exenatide: یک تقلید کننده incretin است که زیر جلدی تزریق می‌شود. باعث افزایش پاسخ به داروهای خوراکی شده و توسط Food and Drug Administration (FDA)جهت درمان بیماران DM2 که با داروهای خوراکی کنترل نیستند تأیید شده است. اما در مورد کاربرد این دو دارو (Exenatide,Saxagliptin) در پیوند کلیه اطلاعات کافی در دست نیست.

Thiazolidinediones: بطور روتین در بیماران پیوند کلیه بکار نمی‌روند. این داروها باعث بدتر شدن پوکی استخوان، ایجاد ادم و احتمال مسمومیت با داروهای کلسی نورین می‌شوند. از طرفی در اختلال عملکرد کبدی نیز منع مصرف دارند.

- دستورالعمل سال ۲۰۱٦ اجازه داده است که متفورمین در حداقل GFR: ۴۵ ml/min شروع شود. در GFR کمتر از ۳۰ ml/min ممنوع و در GFR کمتر از ۴۵ ml/min شروع نشود.
- آکاربوزو یا Miglitol بعنوان خط اول یا دوم درمان توصیه نمی‌شود.
- مهارکننده‌های آلفا گلوکوزایداز، جذب کربوهیدرات را آهسته کرده و سطح قند بعد از غذا را کاهش می‌دهند. ولی استفاده از آنها بدلیل عوارض گوارشی بخصوص همراه با میکوفنولات موفتیل محدود می‌شود.[۳۳]

درمان با انسولین

بیماران با قند خون ناشتای > ۲۰۰ mg/dL نیاز به انسولین دارند.[۳۳،۳۴]

- اندیکاسیون تجویز انسولین:

- اگر داروهای خوراکی موثر نباشند یا عوارض جانبی داده باشند و یا HbA1C بطور مداوم بالای ۷٪ باشد.
- در افرادی که گلوکورتیکوئید مصرف می‌کننده حتی ۵ mg/day در صبح پیک قند خون در اواخر بعداز ظهر یا اوایل غروب دیده می‌شود.

- روش‌های کاربرد انسولین:

- انسولین NPH در صبح (جهت کنترل قند عصر)
- انسولین گلارژین (لانتوس) در شب (جهت کنترل قند ناشتا صبح)
- انسولین کوتاه اثر aspart و یا lispro قبل غذا (براساس میزان قند قبل غذا و میزان مصرف کربوهیدرات)

مانیتورینگ بیماران با NODAT

- چک HbA1C هر ۳ ماه با هدف HBA1C < ۷٪[۳۵]

(چک HbA1C در موارد آنمی و بخصوص اگر بیمار اریتروپویتین مصرف می کند ارزش ندارد)

- بیماران بایستی قند خون را چک کنند.
- بیماران بایستی از نظر رتینوپاتی و نوروپاتی بصورت منظم بررسی شوند.
- معاینه دقیق و منظم پااندیکاسیون دارد.

خلاصه

- حدود ⅓ گیرنده‌های پیوند کلیه غیر دیابتی تا ٦ ماه بعد از پیوند اختلال متابولیسم گلوکز پیدا می‌کنند که دیابت تازه شروع شده بعد از پیوند (NODAT) روی پیش آگهی بیمار و گرافت اثرسوء دارد.
- کرایتریای تشخیص NODAT بر اساس ADA گایدلاین مثل افراد غیر پیوندی است.

(قند راندوم ≤ ۲۰۰ mg/dL، FBS ≤mg/dL۱۲٦) و قند ۲ ساعت بعد از غذا ≤ ۲۰۰ mg/dL طی تست تحمل گلوکز OGTT)

- پره دیابت با موارد زیر تشخیص داده می‌شود.

mg/dL: FBS ۱۲۵-۱۰۰

OGTT طی mg/dL: BS2hpp ۱۹۹-۱۴۰

- گلوکورتیکوئید، مهار کننده‌های کلسی نورین و سیرولیموس ریسک NODAT را افزایش می‌دهد.
- در مقایسه با سیکلوسپورین، تاکرولیموس بیشتر باعث دیابت می‌شود.
- آزاتیوپرین و یا میکوفنولات موفتیل باعث دیابت نمی‌شوند.

بررسی قبل از پیوند شامل:

- بررسی عوامل زمینه ساز NODAT و شرح حال دیابت بارداری است.
- در همه بیماران بایستی FBS چک شود.
- همه بیماران از نظر عوامل زمینه ساز NODAT و شیوه ی صحیح زندگی آموزش داده شوند.
- افراد با ریسک بالا بایستی به متخصص تغذیه ارجاع داده شود.
- در تمام بیماران پیوند کلیه بایستی طی ماه اول FBS هفتگی و سپس ۳ و ٦ ماه بعد از پیوند و سپس سالیانه چک شود.
- HbA1C ۳ ماه بعد از پیوند بایستی چک شود.

- در تمام بیماران NODAT دوزکورتون بایستی در حداقل زمان کاهش داده شود.
- در تمام بیماران NODAT نیاز به تعویض داروی تاکرولیموس با سیکلوسپورین نمی‌باشد (مگر عوارض جانبی دیگر تاکرولیموس بروز کند و یا دیابت کنترل نشود).

Approach قدم به قدم در درمان NODAT توصیه شود:

- ابتدا یک درمان غیر دارویی، سپس یک درمان خوراکی، سپس درمان ترکیبی خوراکی و نهایتاً انسولین
- در بیشتر بیماران با NODAT توصیه به شروع Glipizide می‌شود (با دوز ۲٫۵ – ۵ mg/day تا به ۱۰ mg ۲ نوبت در روز برسد.

جهت حفظ HbA1C < ٪۷

- برخی Meglitindes مثل Repaglinide را توصیه می‌کنند (قبل از سولفونیل اوره‌ها بدلیل مسمومیت با این دارو در نارسایی کلیه).
- تیازولیدین دیونها در بیماران پیوند کلیه بدلیل عوارض جانبی بکار نمی‌رود.
- اگر اختلال متابولیک وجود باشد یا عوارض جانبی داروهای خوراکی آشکار شوند و یا HbA1C>٪۷ باشد انسولین شروع می‌شود که می‌تواند بصورت یک درمانی و یا ترکیبی یا پمپ باشد.
- بهتر است بیمارانی که نیاز به انسولین دارند به متخصص غدد ارجاع شوند.

References:

1. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, et al. New-onset diabetes after transplantation: 2003 International consensus guidelines. Proceedings of an international expert panel meeting. Barcelona, Spain, 19 February 2003. Transplantation. 2003; 75:SS3.
2. Wilkinson A, Davidson J, Dotta F, et al. Guidelines for the treatment and management of new-onset diabetes after transplantation. Clin Transplant. 2005; 19:291.
3. Sharif A, Hecking M, de Vries AP, et al. Proceedings from an international consensus meeting on posttransplantation diabetes mellitus: recommendations and future directions. Am J Transplant. 2014; 14:1992.

4. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2011. Diabetes Care. 2011; 34 Suppl 1:S11.

5. Valderhaug TG, Jenssen T, Hartmann A, et al. Fasting plasma glucose and glycosylated hemoglobin in the screening for diabetes mellitus after renal transplantation. Transplantation. 2009; 88:429.

6. David-Neto E, Lemos FC, Fadel LM, et al. The dynamics of glucose metabolism under calcineurin inhibitors in the first year after renal transplantation in nonobese patients. Transplantation. 2007; 84:50.

7. Gunnarsson R, Arner P, Lundgren G, et al. Diabetes mellitus--a more-common-than-believed complication of renal transplantation. Transplant Proc. 1979; 11:1280.

8. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. Am J Transplant. 2003; 3:178.

9. Sumrani N, Delaney V, Ding Z, et al. Posttransplant diabetes mellitus in cyclosporine-treated renal transplant recipients. Transplant Proc. 1991; 23:1249.

10. Woodle ES, First MR, Pirsch J, et al. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial comparing early (7 day) corticosteroid cessation versus long-term, low-dose corticosteroid therapy. Ann Surg. 2008; 248:564.

11. Maes BD, Kuypers D, Messiaen T, et al. Posttransplantation diabetes mellitus in FK-506-treated renal transplant recipients: analysis of incidence and risk factors. Transplantation. 2001; 72:1655.

12. Drachenberg CB, Klassen DK, Weir MR, et al. Islet cell damage associated with tacrolimus and cyclosporine: morphological features in pancreas allograft biopsies and clinical correlation. Transplantation. 1999; 68:396.

13. Schold JD, Kaplan B, Chumbler NR, et al. Access to quality: evaluation of the allocation of deceased donor kidneys for transplantation. J Am Soc Nephrol. 2005; 16:3121.

14. Prasad GV, Kim SJ, Huang M, et al. Reduced incidence of new-onset diabetes mellitus after renal transplantation with 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme a reductase inhibitors (statins). Am J Transplant. 2004; 4:1897.

15. Strevel EL, Kuper A, Gold WL. Severe and protracted hypoglycaemia associated with co-trimoxazole use. Lancet Infect Dis. 2006; 6:178.

16. Johnson C, Ahsan N, Gonwa T, et al. Randomized trial of tacrolimus (Prograf) in combination with azathioprine or mycophenolate mofetil versus cyclosporine (Neoral) with mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation. Transplantation. 2000; 69:834.

17. Miller J, Mendez R, Pirsch JD, Jensik SC. Safety and efficacy of tacrolimus in combination with mycophenolate mofetil (MMF) in cadaveric renal transplant recipients. FK506/MMF Dose-Ranging Kidney Transplant Study Group. Transplantation. 2000; 69:875.

18. Ciancio G, Burke GW, Gaynor JJ, et al. A randomized long-term trial of tacrolimus/sirolimus versus tacrolimus/mycophenolate mofetil versus cyclosporine (NEORAL)/sirolimus in renal transplantation. II. Survival, function, and protocol compliance at 1 year. Transplantation. 2004; 77:252.

19. Luan FL, Steffick DE, Ojo AO. New-onset diabetes mellitus in kidney transplant recipients discharged on steroid-free immunosuppression. Transplantation. 2011; 91:334.

20. Gourishankar S, Jhangri GS, Tonelli M, et al. Development of diabetes mellitus following kidney transplantation: a Canadian experience. Am J Transplant. 2004; 4:1876.

21. Gürsoy M, Köksal R, Karavelioğlu D, et al. Pretransplantation alpha-interferon therapy and the effect of hepatitis C virus infection on kidney allograft recipients. Transplant Proc. 2000; 32:580.

22. Bloom RD, Rao V, Weng F, et al. Association of hepatitis C with posttransplant diabetes in renal transplant patients on tacrolimus. J Am Soc Nephrol. 2002; 13:1374.

23. Hjelmesaeth J, Midtvedt K, Jenssen T, Hartmann A. Insulin resistance after renal transplantation: impact of immunosuppressive and antihypertensive therapy. Diabetes Care. 2001; 24:2121.

24. Caillard S, Eprinchard L, Perrin P, et al. Incidence and risk factors of glucose metabolism disorders in kidney transplant recipients: role of systematic screening by oral glucose tolerance test. Transplantation. 2011; 91:757.

25. Mather HM, Nisbet JA, Burton GH, et al. Hypomagnesaemia in diabetes. Clin Chim Acta. 1979; 95:235.

26. Lindholm A, Albrechtsen D, Frödin L, et al. Ischemic heart disease--major cause of death and graft loss after renal transplantation in Scandinavia. Transplantation. 1995; 60:451.

27. Lentine KL, Brennan DC, Schnitzler MA. Incidence and predictors of myocardial infarction after kidney transplantation. J Am Soc Nephrol. 2005; 16:496.

28. Burroughs TE, Swindle J, Takemoto S, et al. Diabetic complications associated with new-onset diabetes mellitus in renal transplant recipients. Transplantation. 2007; 83:1027.

29. Gaston RS, Basadonna G, Cosio FG, et al. Transplantation in the diabetic patient with advanced chronic kidney disease: a task force report. Am J Kidney Dis. 2004; 44:529.

30. Bergrem HA, Valderhaug TG, Hartmann A, et al. Undiagnosed diabetes in kidney transplant candidates: a case-finding strategy. Clin J Am Soc Nephrol. 2010; 5:616.

31. Schiel R, Heinrich S, Steiner T, et al. Long-term prognosis of patients after kidney transplantation: a comparison of those with or without diabetes mellitus. Nephrol Dial Transplant. 2005; 20:611.

32. Cosio FG, Pesavento TE, Osei K, et al. Post-transplant diabetes mellitus: increasing incidence in renal allograft recipients transplanted in recent years. Kidney Int. 2001; 59:732.

33. Hoogwerf B, Danese RD. Drug selection and the management of corticosteroid-related diabetes mellitus. Rheum Dis Clin North Am. 1999; 25:489.

34. Hirsch IB, Paauw DS. Diabetes management in special situations. Endocrinol Metab Clin North Am. 1997; 26:631.

35. Chamberlain JJ, Rhinehart AS, Shaefer CF Jr, Neuman A. Diagnosis and Management of Diabetes: Synopsis of the 2016 American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes. Ann Intern Med. 2016; 164:542.

پیوند کلیه و پانکراس

دکتر رضا سعیدی: عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران

مقدمه

پانـزده درصـد جمعیـت عمومـی مبتـلا بـه دیابـت میباشـند. دیابـت سـومین بیمـاری شـایع و چهارمیـن علـت مـرگ در ایـالات متحـده می‌باشـد. تخمیـن زده می‌شـود کـه ۲۱ میلیون فـرد مبتلا بـه دیابـت در ایـالات متحده هسـتند که ۱-۲ میلیون از آنها دیابت وابسـته به انسـولین دارند. تقریبا سـالانه ۳۰۰۰۰۰ مـورد جدیـد دیابـت وابسـته بـه انسـولین تشـخیص داده می‌شـوند و ایـن شـیوع رو بـه افزایـش می‌باشـد. پیونـد پانکـراس بـرای اولیـن بـار در سـال ۱۹۶۷ انجـام شـد امـا در شـروع پیوند پانکراس میزان بقای بیماران اندک بود. تعدادی از فاکتورها شـامل پیشـرفت در تکنیک‌های جراحـی، داروهـای ضـد رد پیونـد، تکنیک‌های آمـاده کردن عضـو و روش‌های تشـخیص و درمان رد پیونـد و مدیریـت عـوارض بعـد از پیونـد باعث بهبود چشـمگیر بقای بیماران شـده اسـت.

اندیکاسیون‌های پیوند پانکراس

بیمـاران مبتـلا بـه دیابـت نـوع I نارسـایی انتهـای کلیـوی (ESRD) سـه انتخـاب بـرای پیونـد دارنـد: پیونـد کلیـه به تنهایی، پیوند همزمان کلیه و پانکـراس و پیوند کلیه که بعدا پیوند پانکراس انجـام شـود. اگرچـه پیونـد کلیه از دهنده‌هـای زنده یا غیرزنده بدسـت می آید، اندیکاسـیون برای پیونـد کلیـه و پانکـراس همزمـان، معمولا دیابت تیـپ I مبتلا به ESRD می‌باشـد.

پیوند همزمان کلیه و پانکراس (SPK)

در SPK کلیـه و پانکـراس معمـولا از یـک دهنـده مـرگ مغـزی بدسـت مـی آیـد، بنابرایـن از نتیجـه در عملکـرد کلیـه می‌تـوان بعنـوان نشـانه اینکـه آیـا رد پیونـد در دیگـر ارگان‌هـا اتفـاق می‌افتـد، اسـتفاده کـرد.

پیوند پانکراس بعد از کلیه (PAK)

ایـن نـوع پیوند از نظر شـیوع در رتبه دوم پیوندهای کلیه و پانکراس می‌باشـد. اندیکاسـیون ایـن عمـل در بیمـاران مبتـلا بـه دیابـت تیـپ I می‌باشـد کـه یـک دهنـده کلیـه زنـده مشـخص دارنـد و می‌خواهنـد بعـدا پیونـد پانکـراس انجـام دهند.

پیوند پانکراس به تنهایی (PTA)

پیوند پانکراس به تنهایی خیلی کم انجام می‌شود. هایپوگلیسمی‌های شدید اندیکاسیون رایج این پروسه می‌باشد. در بیانیه انجمن دیابت آمریکا، اندیکاسیون انجام پیوند پانکراس در بیماران دیابتی در غیاب اختلال عملکرد کلیه شامل عوارض متابولیک شدید و حاد و کوری و هایپوگلیسمی، هایپرگلیسمی و کتواسیدوز دیابت می‌باشد که نیازمند دریافت درمان مدیکال باشد و همچنین هرگونه مشکل احساسی یا کلینیکی بیمار، ناشی از تجویز انسولین به گونه‌ای که باعث این توانایی شدید شود و باعث شکست درمان مبتنی بر پایه انسولین در جلوگیری از بروز عوارض حاد شود.

مسائل جراحی در پانکراس

۱- آناستوموز روده‌ای در مقابل مثانه

در آناستوموز مثانه‌ای با آنالیز ادراری می‌توان از عملکرد پیوند آگاه شد. بیوپسی از پانکراس پیوندی از طریق دیواره مثانه با سیستوسکوپی با آسانی قابل انجام می‌باشد. اگرچه این پروسه همیشه عوارض بالقوه ایجاد می‌کند، اسیدوز متابولیک در بیشتر موارد اتفاق می افتد و کاهش حجم خارج سلولی نیز شایع است. گاها این عوارض به اندازه‌ای شدید می‌باشد که نیازمند بستری شدن می‌باشد. هر دو این عوارض باعث کاهش ترشح سدیم بیکربنات پانکراس به درون ادرار می‌شوند. مشکلات دیگر درناژ مثانه است. این عارضه به علت ترشح پانکراس است که شامل خونریزی مثانه، پانکراتیت ناشی از ریفلاکس به ویژه زمانی که مثانه نوروژنیک است و عفونت‌های مثانه‌ای مکرر و التهاب دئودنوم در سگمانی که اتصال انجام شده است، می‌باشد.

اگرچه عوارض اورولوژیک به وفور دیده می‌شود اما بندرت باعث رد پیوند یا از دست رفتن بیمار می‌شود. جایگزین درناژ مثانه با درناژ مجرای اگزوکرین از طریق روده باریک می‌باشد که کمک کننده است. در این پروسیجر مجرای پانکراس به روده کوچک باز می‌شود.

در پیوند پانکراس نیاز به مونیتورینگ کم می‌باشد زیرا استفاده از داروهای ایمونوساپرسیو باعث کاهش رد پیوند و بهبود نتیجه آن می‌شود. اندیکاسیون برای جراحی تبدیل روده شامل اسیدوز متابولیک شدید، کاهش شدید حجم خارج سلولی، عوارض اورولوژیک یا

مشکلات مرتبط با سگمان دئودنوم می‌باشد. در پیوند همزمان کلیه و پانکراس چه با آنوستوموز مثانه یا روده، بقای پیوند پانکراس در هر دو روش یکسان می‌باشد.

۲- درناژ وریدی سیستمیک در مقابل درناژ پورتال

زمانی که پانکراس در گردش خون سیستمیک قرار می‌گیرد به آن درناژ وریدی سیستمیک گفته می‌شود. انسولین به درون ورید ایلیاک ترشح می‌شود که بوسیله کبد سریعا استخراج نمی‌شود. غلظت انسولین هم در حالت Fasting، هم بعد از غذا در درناژ سیستمیک افزایش پیدا می‌کند.

پروسیجرهایی که در آن پیوند در گردش خون پورت و درناژ مجرای پانکراس به داخل روده باریک خواهد بود، توسعه پیدا کرد. نتیجه ترکیب درناژ پورت با درناژ روده ای، سطح پایین غلظت انسولین محیطی نسبت به گیرنده‌های پیوند پانکراس با درناژ سیستمیک می‌باشد و در مقایسه با پیوند کلیه‌های غیردیابتی میزان مشابهی ایمونوساپرسیو دریافت می کردند.

عوارض

پیچیدگی خود انجام پیوند پانکراس از یکسو و احتمال وجود بیماری‌های قلبی ثانویه به دیابت از سوی دیگر، گیرنده پیوند پانکراس را در معرض خطرات قابل توجه مختلف حین عمل و بعد از عمل قرار می‌دهد. عوارض جراحی جدی که بدنبال عمل ممکن است اتفاق بیفتد شامل ترومبوز ورید پیوندی، خونریزی داخل شکمی، نشت از آنوستوموز (روده‌ای یا مثانه ای)، پانکراتیت پانکراس پیوندی، ایجاد فیستول پانکراس و عفونت داخل شکمی می‌باشد. در سال‌های اخیر با پیشرفت انتخاب گیرنده و دهنده و تکنیک‌های جراحی و پروتوکل‌های داروهای ایمونوساپرسیو (کاهش شیوع رد پیوند حاد و اولیه)، رژیم‌های پروفیلاکسی (آنتی ویرال، آنتی باکتریال، ضد ترومبوز) کاهش چشمگیری در شیوع عوارض جدی و میزان لاپاراتومی مجدد داشته ایم.

ایمونوساپرسیوها

رژیم‌های خیلی شایع در پیوند پانکراس تاکرولیموس - مایکوفنولات موفتیل {MMF} (تقریبا ۸۰٪) با سیکلوسپورین – MMF که کمتر شایع است (۵-۲۰٪)، می‌باشد. ترکیب تاکرولیموس با MMF بطور گسترده‌ای جایگزین ترکیب سایکلوسپورین – MMF شده است. سایر ترکیبات تاکرولیموس – سیرولیموس، سایکلوسپورین – سیرولیموس، تاکرولیموس – سیرولیموس – MMF، MMF – سیرولیموس و سیرولیموس تنها می‌باشد.

بسیاری از مراکز هنوز از کورتیکواستروئید در پروتوکل ایمونوساپرسیو استفاده می‌کنند، اما تلاش برای یک پروتوکل بدون کورتیکواستروئید می‌باشد که استفاده از آن باعث افزایش وزن، عدم تحمل گلوکز، دیس لیپیدمی و از دست دادن استخوان نشود.

نتایج بالینی پیوند پانکراس بهبود یافته است که می‌تواند بعلت بهبود استراتژی ایمونوساپرسیوها، کاهش یا عدم استفاده از کورتیکواستروئیدها به ویژه در گیرنده پیوند هم زمان کلیه و پانکراس و پیوند پانکراس بعد از کلیه باشد. در بیش از ۷۵٪ گیرنده‌ها از آنتی بادی سلول‌های T (تاکرولیموس، ATGAM) استفاده می‌شود.

نتایج پیوند پانکراس

پیوند پانکراس بطور متوسط ۷-۱۰ سال طول عمر بیمار را بیشتر می‌کند. طول عمر بیماری که بطور همزمان پیوند شده است (SPK) از طول عمر بیماری که فقط پیوند کلیه شده است، بیشتر است. علت این امر کاهش مرگ و میر بعلت بیماری‌های قلبی عروقی در این بیماران است. در ضمن کیفیت زندگی این بیماران نیز به مراتب بهتر از بیمارانی است که فقط پیوند کلیه شده اند یا اصلا پیوند نشده اند.

پیوند پانکراس روی عوارض ثانویه دیابت (نظیر نوروپاتی، رتینوپاتی و بیماری‌های قلبی عروقی) نیز تاثیر مثبت دارد.

نتیجه

پیوند پانکراس یکی از درمان‌های مفید بیماران دیابتی می‌باشد. به ویژه آنهایی که ESRD همزمان نیز دارند. پیشرفت جراحی و ایمونوساپرسیوها باعث بهبود بقای پیوند شده است. این پروسه باعث کاهش مرگ و میر این افراد در مقایسه با بیماران دیابتی که کلیه‌های آنها پیوندی شده و هم افراد در لیست انتظار شده است. بهبودی نفروپاتی دیابتی و رتینوپاتی ثابت شده است. پیوند پانکراس می‌تواند باعث بهبود ریسک فاکتورهای قلبی عروقی شود و در نتیجه باعث بهبودی و کارکرد قلبی و کاهش حوادث قلبی عروقی شود. پیوند پانکراس باعث بهبود نفروپاتی دیابتی و کیفیت زندگی می‌شود. پیوند پانکراس یک روش کارآمد برای ایجاد کنترل قندخون مداوم در بیماران مبتلا به دیابت می‌باشد.

References:

1. Robertson RP, Davis C, Larsen J, Stratta R, Sutherland DER. Pancreas transplantation for patients with type 1 diabetes. Diabetes Care 2004; 27(suppl1):S105.
2. Kelly WD, Lillehei RC, Merkel FK, Idezuki Y, Goetz FC. Allotransplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. Surgery. 1967; 61(6):827-37.
3. McCullough KP1, Keith DS, Meyer KH, Stock PG, Brayman KL, Leichtman AB. Kidney and pancreas transplantation in the United States, 1998-2007: access for patients with diabetes and end-stage renal disease. Am J Transplant. 2009; 9(4 Pt 2):894-906.
4. Simultaneous Pancreas-Kidney Transplantation: A Single-Center Experience and Prospective Analysis. Rossi M, Lai Q, Spoletini G, et al. Pancreatic transplantation. 2008; 40(6):2024-2026.
5. Reddy KS, Stabelin D, Taranto S, et al. Long-term survival following simultaneous kidney-pancreas transplantation versus kidney transplantation alone in patients with type 1 diabetes mellitus and renal failure. AJKD. 2003; 41(2):464-470.
6. Venstrom JM, McBride MA, Rother KI, et al. Survival After Pancreas Transplantation in Patients With Diabetes and Preserved Kidney Function. JAMA. 2003; 290(21):2817-2823.
7. Humar A, Ramcharan T, Kandaswamy R, et al. Technical Failures after Pancreas Transplants: Why Grafts Fail and the Risk Factors—A Multivariate Analysis. Transplantation. 2004; 78(8):1188-1192.
8. Dean PG, Kudva YC, Stegall MD. Long-term benefits of pancreas transplantation. Current Opinion in Organ Transplantation. 2008; 13(1): 85–90.
9. Lipshutz GS, Wilkinson AH. Pancreas-Kidney and Pancreas Transplantation for the Treatment of Diabetes Mellitus. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. 2007; 36(4):1015-1038.
10. Knight RJ, Zela S, Schoenberg L, et al. The effect of pancreas transplantation on peripheral vascular disease complications. Transplantation Proceedings. 2004; 36(4):1069-1071.
11. Mai ML, Ahsan N, Gonwa T. The Long-term Management of Pancreas Transplantation. Transplantation. 2006; 82(8):991-1003.