جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

اثر درازمدت لوزارتان بر مهار تغییرات تعدادی و حجمی گلومرولهای کلیه در رتهای دیابتی – نفرکتومی یکطرفه (مطالعه استریولوژیک)

مجید طوافی[۱]، عبدالرحمن حاج دزفولیان[۲]، محمد هادی کوچک[۲]، حیات ممبینی[۲]، اسدالله توکلی[۱]، محمد جواد طراحی[۱]

یافته / سال ششم / شماره ۲۳

چکیده

مقدمه: نفروپاتی دیابتی یکی از علل مرحله نهایی بیماری کلیوی است .به علت هیپرگلیسمی در کلیه آنژیوتانسین II بطور موضعی افزایش یافته و موجب القاء ضایعات کلیوی بویژه ضایعات گلومرولی می شود. دراین تحقیق گیرنده نوع۱ آنژیوتانسینII(AT1)توسط لوزارتان بلوکه وتاثیر این دارو در مهار ضایعات کلیوی بطور کمی ارزیابی گردید.

مواد و روشها: در این مطالعه تجربی ۲۴ رت نر دوماهه نفرکتومی چپ گردیده و بطور تصادفی به سه گروه ۸ تایی تقسیم شدند. سپس با تزریق آلوکسان(mg/Kg ۱۲۰زیرجلدی)در گروههای دوم و سوم دیابت القاء گردید.۵ روز بعد از القاء دیابت به گروه سوم مدت ۸ هفته لوزارتان(mg/Kg/day ۵)از راه دهان داده شد.سپس کلیه حیوانات تمام گروههابرداشته وفیکس گردید. هر کلیه به اسلایسهایی با ضخامت یک میلی متر بریده (نمونه گیری تصادفی سیستماتیک)وبعداز پردازش بافتی از هر اسلایس زوج برش با ضخامت ۵ میکرون تهیه و با روش PAS رنگ آمیزی شدند. با استفاده از روش کاوالیری و دایسکتور فیزیکی حجم کلیه، حجم گلومرولهاو تعداد گلومرولها در هر کلیه برآورد گردید. تفاوت میانگینهای متغیرهادربین گروهها بانرم افزار SPSS12و روش آماری Mann withneyدر P<0.05 ارزیابی گردید.

یافته ها: نتایج بدست آمده نشان دادند درمان با لوزارتان در گروه درمانی نسبت به گروه دیابتی بدون درمان در هر سه متغیر حجم کلیه،حجم گلومرولها وتعداد گلومرولها تفاوت معنی داری داشته است (p<۰/۰۵) وتوانسته است در مهار ضایعات مؤثر باشد.

نتیجه گیری: مصرف لوزارتان در دز پایین و دراز مدت در رتهای دیابتی –نفرکتومی یکطرفه توانسته است بطور معنی داری در جلوگیری از افزایش حجم کلیه (حدود ۸۴٪) تأثیر داشته و افزایش حجم گلومرولی را ۶۷٪ مهار ودر جلوگیری از کاهش تعداد گلومرولها حدود ۶۸٪ مؤثر باشد.برای حصول نتایج بهتر ترکیب درمانی با داروهای دیگر پیشنهاد می گردد.

واژه های کلیدی: لوزارتان، تعداد کل گلومرول، حجم کل گلومرولی، استریولوژی، دیابتی، نفرکتومی یکطرفه، دیابت نوع یک

۱- مربی ـ عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی لرستان
۲- دانشیار ـ دانشگاه علوم پزشکی اهواز (جندی شاپور)

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

مقدمه

حدود ۴۰٪ افرادیکه به مرحله نهایی بیماری کلیوی (E SRD)[1] رسیده اند به علت نفروپاتی دیابتی بوده است. در این مرحله بیمار به دیالیز و یا پیوند کلیه مجبور می شود (۱). در مورد فیزیوپاتولوژی نفروپاتی دیابتی تئوریهایی چون آنژیوتانسین II ، تئوری محصولات نهایی گلیکوزیله نوین (AGEs)[2]، تئوری استرس اکسیداتیو،تئوری آلدول ردوکتاز یا مسیر پلی اول ،تئوری پروتئین کیناز C و چند تئوری با اهمیت کمتر عنوان شده است (۲). تئوری آنژیوتانسین II برآنست که هیپرگلیسمی باعث افزایش فعالیت سیستم رنین آنژیوتانسین داخل کلیوی می شود. این سیستم جدای از سیستم رنین آنژیوتانسین سیتمیک می باشد(در کلیه دیابتی رت و انسان محل تولیدACE[3] در گلومرولها و عروق کلیوی و دور از لوله خمیده نزدیک می باشد وسلول مزانژال دارای سیستم رنین – آنژیوتانسین خاص خود بوده و با افزایش گلوکز آنژیوتانسین I I بالا تولید میکند (۳،۴،۵).

افزایش آنژیوتانسین II داخل کلیوی با تاثیر بر گیرنده های خود واقع بر سلولهای متفاوت کلیوی و القا، ساخت کموکاین های متفاوت موجب ایجاد ضایعات کلیوی بخصوص ضایعات گلومرولی می گردد.

لوزارتان پتاسیم یک مولکول غیر پپتیدی با فرمول بسته C22H22ClKN6O می باشد (۶). این دارو یک داروی انتخابی برای بیماران با فشار خون بالا می باشد. آنژیوتانسین II دارای گیرنده هایی است: یک نوع از گیرنده های آنژیوتانسین II، گیرنده نوع ۱ یا AT1[4] می باشد که آنژیوتانسین II با اتصال به این گیرنده درسلولهای کلیه مکانیسمهایی را به راه می اندازد که موجب تکثیر سلولی،افزایش تولید ماتریکس و پیشبرد فیبروز می گردد لوزارتان با اتصال به گیرنده AT1 این گیرنده را بلوکه می کند. دیگر گیرنده آنژیوتانسین II نوع ۲یا AT2 می باشد که با اتصال آنژیوتانسین II به این گیرنده اعمالی چون گشاد شدن عروقی، اثرات ضد میتوزی، کاهش بازجذب سدیم و فعال شدن سیستم کینین را انجام می دهد (۷). لوزارتان و متابولیت های فعالش دارای تمایل بالا (حدود ۴-۵ برابر) برای اتصال به گیرنده های AT1 نسبت به گیرنده های AT2 هستند(۸). با مهار گیرنده AT1 آنژیوتانسین II پلاسمایی افزایش و در عوض در اختیار گیرنده های AT2 قرار می گیرد. در واقع بخشی از اثرات مفید لوزارتان و متابولیت هایش مهار گیرنده AT1 و بخش دیگر آن تحریک گیرنده AT2 توسط AGIIو بروز اعمال مفید حاصل از این اتصال است (۹).

با توجه به افزایش آنژیوتانسین II داخل کلیوی جدای از آنژیوتانسینII سیستمیک در دیابت و آسیب زایی این عامل در نفروپاتی دیابتی و اینکه در اکثر کارهای انجام شده با داروهای مهار کننده تولید آنژیوتانسین II ویا داروهای بلوکه کننده گیرنده آنژیوتانسین II هدف بیشتر بررسی میزان دفع آلبومین از کلیه وکلیرنس کراتی نین (ارزیابی عمل کلیوی) ویادر چندمورد بررسی کیفی هیستوپاتولوژیکی بوده و از میزان ضایعات کلیوی در نفروپاتی دیابتی اطلاعات کمی در دست نیست هدف تحقیق آنست که برای اولین بار در مطالعه ای کمی (استریولوژیک) اثرلوزارتان را بر تعداد و حجم گلومرولهای کلیه مورد ارزیابی قرار دهد به عبارتی با وجود کاهش دفع آلبومین وکاهش پروتئینوری از کلیه دیابتی تا چه اندازه لوزارتان ضایعات ساختاری کلیوی در دیابت را مهار میکند.

مواد و روشها

در این مطالعه تجربی تعداد ۲۴ راس رت نر از نژاد Sprague Dawley با سن دو ماهه با وزن ۱۰ ±۱۸۰ گرم انتخاب و تمامی آنها تحت جراحی نفرکتومی یکطرفه چپ(برداشتن کلیه چپ) قرار گرفتند.ضایعات کلیوی دیابت دیررس هستندو برای تسریع شروع ضایعات کلیوی و بدست

1. End stage of renal disease.
2. -Advanced glycation end products.
3. Angoitensin converting enzyme
4. Angiotensin II receptor type 1.

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

آوردن ضایعات شدیدتر و سریعتر و خصوصا تسریع اسکلرز گلومرولی تمامی حیوانات مورد مطالعه نفرکتومی یکطرفه شدند(۱۰،۱۱). بعد از جراحی نفرکتومی حیوانات به ۳ گروه ۸ رأسی تقسیم شدند. گروه یک بعنوان گروه کنترل قرار داده شد. یک هفته بعد از جراحی در حیوانات گروههای دوم و سوم (۱۲) بعد از گرسنگی شبانه (۱۳،۱۴) با تزریق زیر جلدی آلوکسان تتراهیدرات با دز mg/Kg ۱۲۰(محلول در آب مقطر) در ناحیه پشت گردن دیابت القاء گردید (۱۵). پنج روز بعد از تزریق آلوکسان از سینوس پشت چشم خونگیری و آزمایش قند خون به عمل آمد (۱۳،۱۵).قند خون حیوانات مورد نظر بین mg/dl ۲۲۰-۴۵۰ (میلی گرم بر دسی لیتر) بود و تمامی افراد گروههای دوم و سوم حیوان دیابتی به حساب آمدند (۱۰،۱۵).پنج روز بعد از القا، دیابت درمان دارویی حیوانات در گروه سوم آغاز گردید (۱۳).حیوانات در شرایط تاریکی و روشنایی ۱۲/۱۲ ساعت، دمای ۳ ± ۲۱ درجه سانتی گراد، رطوبت محل نگهداری ۱۰ ± ۵۵ درصد بود ه و آب و غذای فراوان در تمام مدت تحقیق در اختیار حیوانات قرار داشت. صبح و عصر هر روز بستر حیوانات تعویض می شد . در طول تحقیق هیچگونه انسولینی بکار برده نشد.

داروی لوزارتان بصورت کریستال از شرکت رازک تهران تهیه گردید. دارو روزانه و روزی یک بار با دز mg/Kg ۵ بطریقه دهانی به حیوانات گروه سوم به مدت هشت هفته خورانده شد (۱۶،۱۷).بعد از هشت هفته کلیه راست حیوانات بروش پرفیوژن(تزریق)بامحلول فیکساتیو(بافر فسفات فرمالین ۱۰٪) فیکس و سپس به مدت ۴۸ ساعت در همان فیکساتیونگهداری شدند.با قالب گیری کلیه در آگار ۷٪ و به کمک ماکروتوم اسلایسهایی با ضخامت ۱ میلی متر ازهرکلیه درجهت عمود بر محورطولی تهیه گردید.اسلایس های تهیه شده از هر کلیه با توجه به ترتیب و جهت اسلایس ها درون سبد فلزی ویژه قرار داده شدند و بطور همزمان تحت پردازش بافتی قرار گرفتندو اسلایسها با توجه به جهت آنهادر پارافین قالب گیری شدند.. از سطح بالایی هر اسلایس برشهای سریال ۵ میکرونی تهیه شد برش اول بر یک لام و برش هفتم از همان اسلایس بر لام دیگر قرار داده شد(از هر اسلایس دو برش انتخاب گردید).برشها با روش PAS هماتوکسیلین رنگ آمیزی گردید. جهت محاسبه حجم کلیه از روش کاوالیری[1] استفاده شد.بطور خلاصه برای محاسبه حجم هر کلیه از هر اسلایس آن یک برش انتخاب گردید.تصویراین برش به کمک اسلاید پروژکتور برزمین تابانده شد. با انداختن یک گرید نقطه (کاغذی که بر روی آن نقاط با ۶ میلیمتر فاصله طراحی شده بود)بر تصویر تعداد نقاط برخورد تصویر کلیه با گرید طبق اصول شمارش نقطه شمارش گردید. سپس از فرمول شماره ۱ حجم کلیه برحسب میلی متر مکعب محاسبه گردید. (۱۸، ۱۹).

$$V(kid) = \frac{\Sigma p_i \cdot a/p \cdot t}{M^2}$$ فرمول شماره (۱)

در این فرمول Σp_i = مجموع نقاط برخورد گرید با تصاویربرشهای مورد بررسی هرکلیه.(P_i = نقاط برخورد گرید با تصویرمقطع کامل هر برش کلیه). a/p = قلمرو یا مساحت هر نقطه که با توجه به ۶ میلیمتر بودن فاصله نقاط گرید برابر ۶×۶ یعنی ۳۶ میلیمتر مربع میباشد. t = ضخامت متوسط هر اسلایس که تقریبا برابر ۱ میلیمتر میباشد. M= بزرگنمایی خطی پروژکتور.

باروشی مشابه حجم کورتکس کلیه محاسبه گردید(در فرمول فوق Σp_i تعداد نقاط برخورد با کورتکس منظور گردید). جهت برآورد حجم کل گلومرولی در هر کلیه ابتدا دانسیته حجمی گلومرول Vv(glom/crtex) محاسبه گردید.برای هر کلیه از هر اسلایس یک برش انتخاب گردید. به کمک یک لوله رسم تصویر یک پروب (مربعی باابعاد ۷/۵×۷/۵ میلی متررسم شده بر کاغذ دارای ۶۲۵ نقطه در داخل مربع با فاصله نقاط ۳ میلی متر) به میدان دید میکروسکوپ منتقل گردید در بزرگنمایی ۱۰۰و میدان دیدهای تصادفی تعداد نقاطی که با

1. Cavalieri method

گلومرول بر خورد داشتند شمرده شد. در مجموع حد اقل ۱۰۰گلومرول برای هر کلیه موردشمارش نقطه قرار گرفت.دانسیته حجمی گلومرول از فرمول شماره ۲ برآورد گردید.

فرمول شماره (۲)

$$Vv(glom/cortex = \frac{\Sigma Pp}{\Sigma Pt}$$

Σ Pp = مجموع تعداد نقاط که با گلومرولها در n میدان دیدتحت بررسی برخورد داشته اند.

Σ Pt = مجموع تعداد نقاط پروب در n میدان دید تحت بررسی (۲۰،۲۱).جهت برآورد حجم کل گلومرولهای کلیه از فرمول شماره ۳ استفاده گردید.(۲۲،۲۰).

فرمول شماره (۳)

$$Vv(glom/cortex = Vtotal(glom/kid)$$

Vref حجم کورتکس منظور گردید. جهت برآورد تعداد گلومرولها ابتدا دانسیته تعدادی گلومرول با متد دایسکتور فیزیکی برآورد گردید.بطور خلاصه در این روش زوج برشها[1] از اسلایس های هرکلیه استفاده گردید برش اول (برش رفرنس)هر اسلایس بر لام اول و برش هفتم (Look up section) بر لام دوم قرار داشت.از هر اسلایس یک زوج برش برای شمارش گلومرول بکاررفت.فاصله برشهای زوج ۳۰ میکرون انتخاب گردید (۱۹،۲۳). برای ساخت فریم دایسکتور یک مربع با اضلاع ۶سانتیمتر بر کاغذ رسم و اضلاع پایین و چپ آن با خطی ضخیمتر رسم شد تا نشان دهنده خطوط ممنوعه[2] باشد. دو میکروسکوپ الیمپوس BH2 بکار گرفته شد. برش اول در میکروسکوپ اول و برش هفتم در میکروسکوپ دوم قراداده و در اتاق تاریک در بزرگنمایی۴۰ میکروسکوپ تصویر برشهابه کمک منشور بر میز پروژکت گردید. فریم دایسکتور روی تصویر پروژکت شده برش اول (رفرنس)انداخته شد (روی میدان دید تصادفی). معادل ناحیه ایکه در برش اول(رفرنس) داخل فریم دایسکتور افتاده بود، در تصویرپروژکت شده برش هفتم(Look up) مشخص می شد. با مشاهده همزمان تصاویر دو برش گلومرولهایی با سه شرط زیر شمرده شدند:

۱-در برش رفرنس داخل فریم دایسکتور افتاده بودند و یا با اضلاع بالاوراست فریم دایسکتور بر خورد داشتند.۲- با خطوط پایین و چپ فریم دایسکتور (خطوط ممنوعه) برخورد نداشتند. ۳- در برش رفرنس دیده و در برش Look up دیده نشوند.

برای هر کلیه بین ۱۰۰-۱۲۰ گلومرول شمارش گردید.برای برآورد دانسیته تعدادی گلومرول و با در نظر گرفتن بزرگنمایی از فرمول شماره ۴ استفاده گردید (۲۴،۲۵).

فرمول شماره (۴)

$$Nv(glom/cortex) = \frac{\Sigma Q}{\Sigma P.\ a.\ d}$$

ΣQ = مجموع گلومرولهای شمرده شده از تمام فریم های مورد شمارش. ΣP = تعداد فریم های مورد بررسی a = مساحت فریم دایسکتور که برابر ۳۶۰۰ میلی متر مربع می باشد.

d= ارتفاع دایسکتور که در این بررسی برابر ۰/۰۳ میلیمتر(۳۰ میکرون= شش برش ۵ میکرونی) می باشد.M = بزرگنمایی خطی .

برای تخمین تعدادکل گلومرولها در کلیه از فرمول شماره ۵ استفاده گردید (۲۰،۲۲).

فرمول شماره (۵)

$$Ntotal(glom/kid) = Nv(glom/cortex).\ Vref$$

Vref حجم کورتکس منظور گردید.

یافته ها

چـنانچه گفته شد گروهها بدین صورت می باشد.گروه یک = کنـترل، گروه دوم = دیابتی بدون درمان، گروه سوم = دیابتی

1. Section pairs 2. Forbidden lines

درمـان بـا لوزارتان. نتایج کمی در جداول شماره ۱، ۲و ۳ نشان داده شده است.

جدول شماره ۱ـ میانگین حجم کلیه (بر حسب میلیمتر مکعب) در گروههای مورد بررسی

تعداد	Mean±Sem (mm^3) Kidney volume	گروهها	نتایج آزمون معنی داری تفاوت میانگینهادربین گروهها با استفاده از آزمون Mann-Withney با P <.05.	
			گروه دوم	گروه سوم
۸	۲۴/۵۹±۱۰۴۲/۸	گروه اول	S	
۸	۲۵/۰۷±۱۴۰۷/۴۱	گروه دوم		S
۸	۱۸/۳۷±۱۰۸۱/۷	گروه سوم		

اطلاعات بصورت MEAN±SEM بیان شده اند.همچنین معنی دار بودن تفاوت میانگین حجم کلیه بین گروهها ی مورد مطالعه بعد از انجام روش آماری Kruscal-Wallis و بدنبال آن آزمون Mann withneyدر P<0.05 نشان داده شده است. معنی دار =S. بین گروه یک (کنترل) و گروه دوم (دیابتی بدون درمان) تفاوت معنی دار و همچنین بین گروه دوم و گروه سوم (دیابتی درمان با لورازتان) تفاوت میانگین ها معنی دار است.

جدول شماره ۲ـ میانگین حجم کل گلومرولی بر کلیه (بر حسب میلیمتر مکعب) در گروههای مورد بررسی

تعداد	Mean±Sem (mm^3) Glomerular Volume	گروهها	نتایج آزمون معنی داری تفاوت میانگینهادربین گروهها با استفاده از آزمون Mann-Withney با P <.05.	
			گروه دوم	گروه سوم
۸	۲۱/۰۰۷±۱/۲۸	گروه اول	S	
۸	۲۸/۸۲±۲/۰۲۵	گروه دوم		S
۸	۲۲/۹۳±۱/۵۴	گروه سوم		

اطلاعات بصورت MEAN±SEM بیان شده اند. همچنین معنی دار بودن تفاوت میانگین حجم کل گلومرولی بر کلیه بین گروهها ی مورد مطالعه بعد از انجام روش آماری Kruscal-Wallis و بدنبال آن آزمون Mann withneyدر P<0.05 نشان داده شده است. معنی دار =S. بین گروه یک (کنترل) و گروه دوم (دیابتی بدون درمان) تفاوت معنی دار و همچنین بین گروه دوم و گروه سوم (دیابتی درمان با لورازتان) تفاوت میانگین ها معنی ار است.

جدول شماره ۳ـ میانگین تعداد کل گلومرول بر کلیه (Ntotal/kid)در گروههای مورد بررسی

تعداد	Mean±Sem (Ntotal/kid) Glomerular number	گروهها	نتایج آزمون معنی داری تفاوت میانگینهادربین گروهها با استفاده از آزمون Mann-Withney با P <.05.	
			گروه دوم	گروه سوم
۸	۸۴۲/۰۶±۲۷۹۵۳/۴	گروه اول	S	
۸	۸۹۴/۶±۲۴۰۹۴/۸	گروه دوم		S
۸	۷۷۹/۸±۲۶۸۸۶/۸	گروه سوم		

اطلاعات بصورت MEAN±SEM بیان شده اند. همچنین معنی دار بودن تفاوت میانگین تعداد کل گلومرول بر کلیه (Ntotal\kid) بین گروهها ی مورد مطالعه بعد از انجام روش آماری Kruscal-Wallis و بدنبال آن آزمون Mann withneyدر P<0.05نشان داده شده است. معنی دار =S. بین گروه یک (کنترل) و گروه دوم (دیابتی بدون درمان) تفاوت معنی دار و همچنین بین گروه دوم و گروه سوم (دیابتی درمان با لورازتان) تفاوت میانگین ها معنی ار است.

بحث

آنژیوتانسین II با اتصال به گیرنده AT1 موجب تکثیر سلولهای کلیوی و هیپر تروفی آنهاخصوصا سلولهای مزانژال داخل گلومرولی گشته (۲۶.) و باتحریک تولید فاکتورهای رشد بخصوص TGF-B تولید ماتریکس خارج سلولی را تحریک و آنزیمهای تخریب کننده ماتریکس را غیر فعال وموجب اسکلرز گلومرولی میگردد (۸،۲۷).

بعلاوه آنژیوتانسین II موجب القا، تولید PDGF(فاکتور رشد مشتق از پلاکت)شده که به رسوب ماتریکس خارج سلولی و فیبروز کلیوی منجرمی شود(۲۸). آنژیوتانسین II موجب القاء

تولید فیبروبلاست های جدید از سلولهای پوششی لوله خمیده نزدیک می گردد(۲۶).نتایج حاصل از تحقیقات قبل نشان داده است که لوزارتان موجب کاهش دفع پروتئین و کاهش سرعت فیلتراسیون گلومرولی می گردد (۲۹،۳۰).

برخی نیز با مطالعه کیفی عنوان کرده اند که لوزارتان توانسته است موجب کاهش اسکلرز گلومرولی در حیوانات دیابتی شود(۳۱،۳۲،۳۳).از نتایج بدست آمده از این تحقیق با توجه به جدول شماره ۱ چنین بر می آید که با مقایسه گروه اول ودوم دیابت موجب افزایش حجم کلیه (حدود ۳۵٪)در گروه دوم شده است شده و درمان در گروه سوم با لوزارتان کاهش معنی داری را نسبت به گروه دوم نشان می دهد(حدود ۳۰٪) وبیانگر آنست که لوزارتان توانسته است در دز پایین و دراز مدت بطور معنی داری از افزایش حجم کلیوی جلوگیری نماید؛ ولی نتوانسته است آنرا کاملا مهار نماید.

با توجه به جدول شماره ۲ ملاحظه می شود که دیابت باعث افزایش معنی دار حجم گلومرولی گروه دوم نسبت به گروه اول شده است (حدود ۳۷٪) و نیز در مقایسه گروه سوم و گروه دوم درمان با لوزارتان موجب مهار معنی داری درافزایش حجم گلومرولی (حدود ۲۵٪) شده است. به عبارتی لوزارتان توانسته است بطور معنی داری افزایش حجم گلومرولی را مهار؛ ولی نتوانسته است کاملا افزایش حجم گلومرولی را مهار نماید. از دست رفتن عملکرد کلیه در دیابت نتیجه ضایعات نفرونی و در نتیجه فقدان نفرون ها می باشد. باید دانست که نفرونها قبل از تولد و کمی بعد از تولد ساخته می شوند و بعد از آن دیگر نفروژنزی وجود نخواهد داشت.بنابر این با ایجاد ضایعات گلومرولی توان تصفیه ای کلیه کاهش و تعداد نفرونها نیز رو به کاهش خواهد گذاشت (۳۴). نفروپاتی دیابتی با هیپرتروفی ابتدایی گلومرول شروع شده و سپس به انواع اسکلرز و دیگر ضایعات منجر می گردد.بایستی توجه داشت که ضایعات گلومرولی قبل از ظهور علائم بالینی دیابت وجود دارد. با توجه به جدول شماره ۳ ومقایسه گروه اول و گروه دوم دیابت موجب کاهش معنی داری در تعدادگلومرولها نسبت به گروه اول شده است (حدود ۱۶٪). درمان با لوزارتان در گروه سوم افزایش معنی داری را نسبت به گروه دوم نشان می دهد (حدود ۱۱٪) که موید اینست که لوزارتان توانسته است بطور معنی داری از کاهش تعداد گلومرولها جلوگیری نمایدهر چند نتوانسته است کاهش تعداد گلومرولها کاملا مهار نماید.

مصرف لوزارتان در دز پایین و دراز مدت در حیوانات دیابتی –نفرکتومی یکطرفه توانسته است بطور معنی داری در جلوگیری از افزایش حجم کلیه حدود ۸۴٪ مؤثر، افزایش حجم گلومرولی را حدود ۶۷٪ مهار ودر جلوگیری از کاهش تعداد گلومرولها حدود ۶۸٪ مؤثر باشد.

جهت حصول نتایج بهتر در مهار ضایعات نفروپاتی دیابتی ترکیب دارویی لوزارتان و سایر عوامل مهار کننده نفروپاتی دیابتی پیشنهاد می گردد.

References

1. ADA(American Diabetes Association) . Nephropathy in Diabetes (Position Statement). Diabetes Care.2004; 27 (Suppl.1): S79-S83
2. Sheetz MJ, and King G. Molecular understanding of hyperglcemia adverse effects for diabetic complications. JAMA. 2002; 20: 2597-2588
3. Leehey DJ, Singh AK, Alavi N, Singh R. Role of angiotensin II in diabetic nephropathy.Kidney Inter. 2000; 77: s93-8
4. Xiao RH, Wei Y. Chymase is upregulated in diabetic nephropathy: Implications for an alternative Pathway of Angiotensin II–Mediated Diabetic Renal and Vascular Disease. Am Soc Nephrol, 2003; 14:1738-1747

5-Robert M, Helmy M. The renin angiotensin system and diabetic nephropathy.Trends in Endocrinology and Metabolism. 2003; 14(6): 274-281

6-PDR(Physicians Desk References).56th Ed. published by Medical EconomicCompany. Inc at Montvale. WWW. Pdr. Net. 2002

7. Ramahi TM. Expanded role for ARBs in cardiovascular and renal diseases. Postgraguate Medicine. 2001; 109(4): 400-5
8. Thurman JM, Schier RW.Comparative effeccts of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on blood prssure and the kidney.The Am J Medicine, 2003, 88: 344.
9. Carson P,Giles T, Hollenberg. Angiotensin receptor blockers:Evidence for preserving target organs.Clin Cardiol, 2001; 24:183-190
10. Cheng LB, Chen QI,Dong LD,Jing S. Mechanisms of irbesartan in prevention of renal lesion in streptozotocin induced diabetic rats. Acta Pharmacol Sin. 2003;24(1):67-73
11. Melin J. Renal ischemia/reperfusion injury in diabetes. Comprehensive summaries of Upsala Dissertations.Uppsala ISBN 91-554-5264-7, 2002; pp 55
12. Utimura R, Gullar CK, Matter AL, Malheiros DM. Mycophenolate mofetil prevents the development of glomerular injury in experimental diabetes. Kidney Inter. 2003; 63(1): 209-16
13. Usenemez T,Yildiz O, Oktenil C. Octreotide administration in diabetic rats: effect on renal function and morphology. J Diabetes ans Its Complications. 2000; 14(1): 53-59
14. Bak M, Thomsen K, Flyvbjerg A. Effects of somatostatin analogue on renal function in conscious diabetic rats.Nephrol Dial Transplant, 2001; 16: 2002-2007
15. Bartosikova L. Monitoring of antioxidative effect of morine in alloxan induced diabetes mellitus in the laboratory rat.Acta Vet Brono. 2003; 72: 191-200
16. Volpini RA. Effect of enalapril and losartan on the events that precede diabetic nephropathy in rats.Diabetes Metab Res Rev.2003;19(1):43-51
17. Murali B, Goyal RK. Effect of chronic treatment with losartan on strptozotosin induced diabetic rats.Indian J Exp Biol. 2002; 40(1): 31-4
18. Gundesen HJG and Jensen EB. The efficiency of systematic sampling in stereology and its prediction. Journal of Microscopy.1987;147:229-263 .
19. Nyengaard J.Stereological methods and their application in kidney research.J Am Soc Nephrol.1999;10:1100-1123.

20. Kim K, Youngki K, Hye p. A re-evaluation of the renal ablation model of progressive renal disease in rats J NEPHROL 2003; 16: 196-202 -34
21. Carlos A. Mandarim-de-Lacerda. Stereological tools in biomedical research ..Acad. Bras. Ciênc.2003;75(4)
22. Woods L,Ingelfinder J, Nyengaard J. Maternal Protein Restriction Suppresses the Newborn Renin-Angiotensin System and Programs Adult Hypertension in Rats. Pediatric Research.2001;49:460-467
23. Howard CV and Reed MG.Unbiased stereology: Three dimentional Measurment in Mcroscopy ..Elsavier Science Ltd. 1999.
24. Mayhew TM and Gundersen H.J.G'.If you assume ,you can make an ass out of u and me':A decade of the disector for stereological counting of particles in 3D space.J Anat.1996;188:1-15
25. Sterio, DC: The unbiased estimation of number and size of arbitrary particles using the disector. Journal of Microscopy. 1984; 134:127-136
26. Palmer BF.Renal dysfunction, complicating the treatment of hypertention.NENG J Med.2002;347:1256-1261
27. Fakhouri F, Placler S,Ardallou R,Dussaule JC. AngiotensinII activate collagen type I gene in the renal cortex and aorta of transgenic mice through interaction with endothelin and TGF-B.Am Soc Nephrol.2001;12:2701-2710
28. Perazella M,Setaro J.Renin angiotensin – aldosterone system:fundamental aspects and clinical implications in renal and cardiovascular disorders.J Nuclear Cardilogy.2003;10:184-96
29. Remuzzi A,Perico N,Amuchastagui CS,.Short and long term effect of angiotensinII receptor blockade in rats with experimental diabetes. J Am Soc Nephrol.1993;4(1):40-49
30. Kohzuki M,Yasujima M,Kanazawa M.Antihypertensive and renal protective effects of losartan in streptozotocin diabetic rats.J Hyprtens.1995;13(1):97-103
31. Zhoung HJ, Zhang DM, Zhou M.Effects of losartan on renal ultrastructure in diabetic rats. Human Yi Ke Da Xue Xue Bao.2001 ;26(3):200-2
32. Mauer M,Zinman B, Gardiner R.ACE-i and ARBs in early diabetic nephropathy.Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2002;3(4).262-9
33. Sasaki M, Uehara S, Ohta H.Losartan ameliorates progression of glomerular structural changes in diabetic KKAy mice. Life Sci. 2004 ;75(7):869-80
34. Kriz W, Hosser H, B khnel H, Gretz N, Provoost P. From segmental glomerulosclerosis to total nephron degeneration and interstitial fibrosis: a histopathological study in rat models and human glomerulopathies. Nephrol Dial Transplant.1998;13:2781-2798