

Evaluation of the effects of atorvastatin on renal ischemia-reperfusion in diabetic rats

Leila Pirmoradi¹, Saeed Purdian², Ramesh Rahagh³, Foruzan Hosseini⁴

1. Assistant Professor, Department of Medical Physiology and Pharmacology, Faculty of Medicine, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran. ORCID ID: 0000-0002-4254-6306

2. MSc in Physiology, Department of Biology, Tehran University, Tehran, Iran.

3. Assistant Professor, Department of Pathology, Faculty of Medicine, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran. ORCID ID: 0000-0002-5517-3334

4. Assistant Professor, Department of Medical Physiology and Pharmacology, Faculty of Medicine, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran. Tel: 087-33664645, Email: hosseinif@yahoo.com ORCID ID: 0000-0003-4008-9591

ABSTRACT

Background and Aim: Statins are among extensively used medications in diabetic patients. This study was designed to assess the outcome of atorvastatin pretreatment in renal ischemia-reperfusion in diabetic rats.

Material and Methods: Wistar male rats (180-230 gr) were divided into 5 groups: normal control (CN), atorvastatin control (5 mg/kg) (CA), diabetic control (CD), diabetic group receiving atorvastatin 0.5 mg/kg (DA/a), diabetic group receiving atorvastatin 5 mg/kg (DA/b). After induction of type II diabetes by injection of nicotinamide and streptozotocin, the rats received daily atorvastatin or normal saline gavage for 2 months. Then, under anesthesia ischemia was induced for 45 min followed by reperfusion for 24 h. Blood and urine samples were collected for the measurement of lipid profile and renal function indices. Statistical analysis was performed by one-way analysis of variance and Tukey post-hoc test.

Results: Total cholesterol and LDL were reduced in the group receiving atorvastatin (5 mg/kg) ($P < 0.05$). Serum urea levels were higher in the diabetic groups especially in DA/b group compared to those in the non diabetic groups ($P < 0.001$). Serum creatinine levels were also higher in DA/b group than those in the control groups ($P < 0.05$ and $P < 0.001$).

Conclusion: Atorvastatin pretreatment slightly worsened ischemia-reperfusion injury. It seems that low dosage and short duration of the treatment in this study had not resulted in serious effects on the kidneys.

Keywords: Ischemia-reperfusion Injury, Kidney, Diabetes mellitus, Atorvastatin

Received: Nov 9, 2019

Accepted: Feb 12, 2020

How to cite the article: Leila Pirmoradi, Saeed Purdian, Ramesh Rahagh, Foruzan Hosseini. Evaluation of the effects of atorvastatin on renal ischemia-reperfusion in diabetic rats. SJKU 2020;25(5):11-21.

Copyright © 2018 the Author (s). Published by Kurdistan University of Medical Sciences. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0 (CCBYNC), where it is permissible to download, share, remix, transform, and buildup the work provided it is properly cited. The work cannot be used commercially without permission from the journal

بررسی تاثیر آتوروستاتین بر آسیب ایسکمی رپر فیوژن کلیه در موش های صحرایی دیابتی

لیلا پیرمرادی^۱، سعید پوردیان^۲، رامش راه حق^۳، فروزان حسینی^۴

۱ استادیار گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران. کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۲-۴۲۵۴-۶۳۰۶

۲ دانشجوی کارشناسی ارشد گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه تهران، تهران، ایران.

۳ استادیار گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران. کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۲-۵۵۱۷-۳۳۳۴

۴ استادیار گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران، تلفن ثابت: ۰۸۷-۳۳۶۶۴۴۵-۰، Email:

hosseinif@yahoo.com. کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۳-۴۰۰۸-۹۵۹۱

چکیده

زمینه و هدف: استاتین ها از جمله داروهای پرمصرف در بیماران دیابتی می باشند. این مطالعه جهت بررسی پیامدهای تجویز آتوروستاتین در روند آسیب ایسکمی رپر فیوژن کلیه در موش های صحرایی دیابتی طراحی گردید.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی موشهای صحرایی نر از نژاد Wistar (۱۸۰-۲۳۰ گرم) به ۵ گروه تقسیم شدند: کنترل نرمال (CN)، کنترل دریافت کننده آتوروستاتین با دوز 5 mg/kg (CA)، کنترل دیابتیک (CD)، دیابتیک دریافت کننده آتوروستاتین با دوز 0.5 mg/kg (DA/a)، دیابتیک دریافت کننده آتوروستاتین با دوز 5 mg/kg (DA/b). پس از القای دیابت نوع ۲ با استفاده از نیکوتینامید و استرپتوزوتوسین، حیوانات به مدت ۲ ماه آتوروستاتین یا نرمال سالین را به صورت گاوژ روزانه دریافت کردند. سپس در روز جراحی، طی بیهوشی با کتامین و زایلازین، ۴۵ دقیقه ایسکمی و ۲۴ ساعت رپر فیوژن کلیه در همه حیوانات اجرا شد. در پایان نمونه خون و ادرار جهت اندازه گیری پروفایل چربی و شاخص های عملکردی کلیه تهیه گردید. تحلیل های آماری با استفاده از آنالیز واریانس یک طرفه و بدنبال آن آزمون تعقیبی توکی انجام شد.

یافته ها: میزان کلسترول و LDL در حیوانات دریافت کننده دوز بالاتر آتوروستاتین، کاهش معنی دار داشت ($P < 0.05$). غلظت اوره سرم گروه های دیابتی از گروه های غیر دیابتی بالاتر بود ($P < 0.001$) و در گروه پنجم به بیشترین میزان رسید. غلظت کراتینین سرم نیز در گروه دیابتی دریافت کننده آتوروستاتین (۵ میلی گرم) بیش از گروه های کنترل بود ($P < 0.05$ و $P < 0.001$).

نتیجه گیری: تجویز آتوروستاتین به مقدار مختصری سبب تشدید آسیب شد. به نظر می آید دوز بکار رفته دارو و مدت زمان تیمار در این مطالعه پایین بوده و به همین دلیل اثرات جدی بر کلیه نداشته است.

واژه های کلیدی: آسیب ایسکمی رپر فیوژن، کلیه، دیابت شیرین، آتوروستاتین

وصول مقاله: ۹۸/۸/۱۸ اصلاحیه نهایی: ۹۸/۹/۲۷ پذیرش: ۹۸/۱۱/۲۳

مکانیسم‌توجیه شده اند از جمله: القای پروموتور هم اکسیژناز در سلولهای اندوتلیال که منجر به کاهش تولیدرادیکالهای آزاد می شود، مهار مسیر مولونات، کاهش تولیدمالون دی آلدئید و محصولات اکسیداسیون پروتئینی و همین طور مهار مولکول های اتصال پروتئین شیمیوتاکسیک مونوسیتی که در ایجاد آسیب I/R دخالت دارند (۱۰-۶). البته گزارشات متفاوتی نیز در مورد عدم مشاهده اثرات بهبودی بخش از استاتین ها در آسیب I/R وجود دارند (۱۱).

از سایر تناقضات در مورد اثر استاتین ها می توان به اثرات آن در روند آنژیوژنز اشاره کرد. در این رابطه برخی مطالعات اثرات دوگانه ایی از استاتین ها را گزارش کرده اند. به این ترتیب که در فرآیند آنژیوژنز به صورت دو فازی عمل می کنند به اینمعنی که در دوزهای پایین باعث القای آنژیوژنز و در دوزهای بالا سبب مهار آن می شوند و از آنجایی که کاهش بیان فاکتور رشد مشتق از عروق و در نهایت مهار آنژیوژنز از عواقب آسیب حاد کلیه است که با شدت بیشتری در بیماران دیابتی رخ می دهد، بنابراین استفاده از استاتین در این بیماران احتمالاً می تواند وضعیت را وخیم تر نماید (۱۲).

در سالهای اخیر گزارشات بیشتری از اثرات نامطلوب استاتین ها، لزوم احتیاط و دقت بیشتر در تجویز این داروها را گوشزد می نماید. مطالعات گسترده جمعیتی نشان دهنده افزایش احتمال بروز دیابت نوع ۲ در استفاده طولانی مدت از استاتین ها می باشند (۱۵-۱۳).

بنابراین با توجه به شدت بیشتر آسیب ایسکمی رپرفیوژن در بیماران دیابتی و تجویز گسترده استاتین ها در این بیماران، و با توجه به گزارشات موجود در مورد اثرات متنوع استاتین ها در پاتوفیزیولوژی آسیب ایسکمی رپرفیوژن (۱۶ و ۶)، مطالعه حاضر جهت بررسی اثرات حفاظتی یا مخرب احتمالی استاتین در روند آسیب ناشی از ایسکمی-رپرفیوژن در کلیه رت دیابتی (نوع ۲) طراحی گردید .

آسیب ایسکمی - رپرفیوژن (Ischemia/Reperfusion [I/R]) بافت ها از جمله کلیه همچنان یکی از موقعیت های چالش برانگیز پزشکی می باشد که به دنبال شوک های هموراژیک، پیوند ارگان یا جراحی های وسیع رخ می دهد. ایجاد آسیب بافتی در زمان ایسکمی و در ادامه التهاب و آسیب بیشتر در زمان رپرفیوژن، از علل عمده ایجاد نارسایی کلیه می باشد (۱).

وجود بیماری های زمینه ایی همراه می تواند سبب وخیم تر شدن اوضاع بیمار گردد. به طوریکه در بیماران دیابتی نسبت به افراد سالم افزایش محسوسی در آسیب I/R دیده می شود. مطالعات نشان داده است که ۳۰ دقیقه ایسکمی در کلیه رت دیابتی عامل مهمی در افزایش آسیب کلیه می باشد در صورتی که در رت های غیر دیابتی آسیب ناشی از این مدت زمان ایسکمی به طور کامل بهبود میابد (۲).

از دلایل تشدید آسیب I/R، تولید بسیار بیشتر آنیون سوپر اکسید در میتوکندری سلولهای بیماران دیابتی می باشد که سبب بروز استرس اکسیداتیو درون سلولجدی تر می گردد. از طرف دیگر گزارش شده که در دیابت اختلال تولید و پاسخ به NO دیده می شود (۳). همچنین افزایش هیالورونان در کورتکس کلیه دیابتی و اتصال به رسبتور CD44 باعث تجمع گلوبول های سفید و در نهایت افزایش آسیب I/R می گردد (۴).

از طرف دیگر بیماران دیابتی دارای اختلال در میزان چربی خون هستند و استاتینها به صورت شایع برای کاهش سطح سرمی کلسترول آنها تجویز می شوند. به طوریکه استفاده از استاتین ها برای تمام بیماران دیابتی بالای ۴۰ سال علیرغم هر میزان از چربی خون (به شرط داشتن حداقل یک ریسک فاکتور قلبی) توصیه شده است (۵). در مطالعات اخیر اثرات جانبی استاتین ها شامل: اثرات ضد التهابی، اثرات قلبی عروقی، اثر بر سگته مغزی، اثرات کلیوی و اثرات آنابولیک گزارش شده اند. همچنین در مطالعات اخیر اثر استاتین ها بر بهبود آسیب های ناشی از ایسکمی-رپرفیوژن در برخی از اندام ها بررسی شده است. این اثرات باچندین

روش بررسی

حیوانات و گروه بندی:

در این مطالعه تجربی تعداد ۵۰ سررت نر از نژاد Wistar در محدوده وزنی ۲۳۰-۱۸۰ گرم از انستیتو رازی کرج تهیه شد (۱۷، ۱۸). کلیه قوانین اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی مطابق با دستورالعمل کمیته اخلاق دانشگاه رعایت گردید. رت ها به روش نمونه گیری تصادفی ساده در ۵ گروه ($n=10$) توزیع شدند:

۱- گروه کنترل نرمال (CN)

۲- گروه کنترل دریافت کننده استاتین

۵mg/kg/day (CA)

۳- گروه کنترل دیابتیک (CD)

۴- گروه دیابتیک دریافت کننده استاتین با دوز

۵mg/kg/day (DA/a) (۱۹)

۵- گروه دیابتیک دریافت کننده استاتین با دوز

۵mg/kg/day (DA/b) (۲۰)

روش اجرا

حیوانات به مدت ۱۰ روز جهت سازگاری با شرایط جدید در خانه حیوانات بخش فیزیولوژی ضمن دسترسی آزادانه به آب و غذا نگهداری شده، دمای استاندارد 24 ± 2 ، رطوبت ۶۰ درجه و شرایط ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی فراهم گردید. القای دیابت نوع ۲ پس از اعمال ناشتایی به مدت چند ساعت انجام شد به این صورت که نیکوتین آمید با دوز ۲۳۰ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن حیوان به صورت داخل صفاقی تزریق شد، ۱۵ دقیقه پس از آن استرپتوزوتوسین در بافر سیترات ۰/۱ مولار با pH=4.5 حل شده و سریعاً با دوز ۶۵ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن به صورت داخل صفاقی تزریق گردید (۲۱). سه روز پس از القای دیابت قند خون توسط گلوکومتر اندازه گیری گردید و جهت اطمینان از عدم برگشت دیابت پس از ۱۰ روز، رت های با قند خون ۲۰۰ میلی گرم در دسی لیتر یا بالاتر، به عنوان حیوانات دیابتی انتخاب شدند. در طول دوره درمان هر دو هفته یکبار قند

خون اندازه گیری شد و حیواناتی که مشخصات دیابتی نداشتند از آزمایش حذف شدند. جهت حفظ برابری گروه ها، نمونه های جدید جایگزین و تمام پروتکل آزمایشی مطابق با گروه مربوطه از ابتدا برای آنها اجرا گردید.

از روز دهم پس از القای دیابت، حیوانات به مدت ۲ ماه از طریق گاواژ، استاتین با دوزهای مذکور یا نرمال سالین را دریافت کردند (۲۲). پس از ۲ ماه تیمار، طی بیهوشی با کتامین و زایلازین، با ایجاد برش در ناحیه پهلو، کلیه ها نمایان شده و ایسکمی به وسیله کلمپ آتروماتیک با انسداد شریان و ورید کلیوی اعمال گردید. پس از ۴۵ دقیقه ایسکمی کلمپ برداشته شده و محل برش بخیه گردید. سپس حیوان به قفس متابلیک منتقل شده و به مدت ۲۴ ساعت رپرفیوژن ادامه یافت. در این دوره زمانی ادرار آنها (نمونه ادرار ۲۴ ساعته) جمع آوری گردید. بعد از اتمام زمان رپرفیوژن در شرایط بیهوشی، نمونه خون جهت آزمون های بیوشیمیایی گرفته شد. نمونه های خون سانتریفیوژ گردید. سرم جدا شده و نمونه های ادرار تا زمان سنجش های بیوشیمیایی در فریزر ۷۰- نگهداری شدند.

مطالعات بیوشیمیایی

میزان قند خون ناشتا به وسیله دستگاه گلوکومتر (Nova Max Plus, USA) اندازه گیری شد. غلظت های سرمی کلسترول، LDL و HDL همچنین مقادیر اوره سرم و کراتینین سرم و ادرار به روش طیف سنجی تعیین گردید. کلیرنس کراتینین به منظور تعیین GFR بر اساس فرمول زیر محاسبه گردید (۲۳).

$$GFR = \frac{\text{Urine Creatinine} \times \text{Urine Flow}}{\text{Serum Creatinine}} / \text{Body Weight}$$

تحلیل آماری

از نرم افزار (SPSS version 18) برای تجزیه و تحلیل داده ها استفاده شد. توزیع نرمال متغیرهای مورد مطالعه با استفاده از آزمون کولموگروف-اسمیرنوف ارزیابی شد ($P < 0.05$). آنالیز واریانس یک طرفه (One-way ANOVA) و بدنبال آن آزمون تعقیبی Tukey's برای

در گروه‌ها تفاوت‌های معنی‌دار نداشتند. نمودار ۲ مقادیر اوره سرم را در گروه‌های مختلف نشان می‌دهد. افزایش معنی‌دار میزان اوره سرم در گروه‌های دیابتی نسبت به گروه‌های غیر دیابتی (کنترل) مشاهده می‌شود ($P < 0/001$). این افزایش در گروه دیابتی دریافت‌کننده دوز بالاتر استاتین بیش از سایر گروه‌ها بود به طوری که تفاوت آن با گروه کنترل دیابتی معنی‌دار بود ($P < 0/05$). مقایسه میزان کراتینین سرم در گروه‌های مختلف نشان داد که گروه دیابتی دریافت‌کننده دوز بالاتر استاتین نسبت به گروه‌های کنترل دیابتی و کنترل نرمال افزایش معنی‌داری در این شاخص داشت ($P < 0/05$) - ($P < 0/001$) (نمودار ۳). نتایج محاسبه GFR در گروه‌های مختلف در نمودار ۴ ارائه شده است. گرچه میزان افت GFR در گروه کنترل دیابتی و گروه دیابتی دریافت‌کننده استاتین با دوز بالا ظاهراً بیشتر بود ولی این تغییرات معنی‌دار نبودند.

مقایسه‌های چندگانه استفاده گردید. در همه تحلیلها $P < 0/05$ به عنوان تفاوت معنی‌دار در نظر گرفته شد. نتایج در هر گروه به صورت میانگین \pm انحراف استاندارد (SD) بیان شده است.

یافته‌ها

مقادیر قند خون ناشتا در گروه‌های دریافت‌کننده استریتوزوتوسین و نیکوتینامید پس از ۱۰ روز به مقادیر بالای ۲۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر رسید که مویید دیابتی شدن حیوانات گروه‌های مربوطه بود ($P < 0/001$) (جدول ۱). نمودار ۱ مقادیر کلسترول، HDL و LDL در گروه‌های مختلف را نشان می‌دهد. کلسترول توتال در گروه دیابتی دریافت‌کننده دوز بالاتر استاتین نسبت به گروه کنترل دیابتی کاهش معنی‌دار داشت ($P < 0/05$). میزان LDL گروه‌های دیابتی دریافت‌کننده دوز بالاتر استاتین و گروه کنترل استاتینی به شکل معنی‌داری کمتر از گروه کنترل دیابتی بود ($P < 0/05$). سایر تغییرات پروفایل لیپیدی

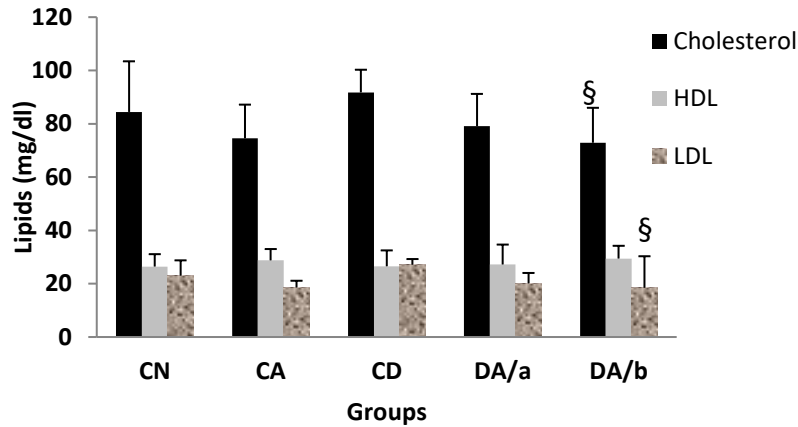
جدول ۱: مقادیر قند خون ناشتا در گروه‌های مختلف

گروه	قند خون (mg/dl)	
	روز اول	روز دهم
CN	۱۱۱/۱۴ \pm ۵۴/۲۲	۱۱۳/۱۳ \pm ۴۵/۸۷
CA	۱۰۸/۱۲ \pm ۲۳/۷۱	۱۰۷/۱۱ \pm ۷۶/۸۳
CD	۱۱۲/۱۰ \pm ۳۳/۰۴	*** ۲۵۷/۴۸ \pm ۳۲/۵۱ ###
DA/a	۱۰۵/۱۳ \pm ۳۳/۶۸	*** ۲۸۴/۳۶ \pm ۱۵/۲۴ ###
DA/b	۱۱۰/۹ \pm ۸۶/۴۶	*** ۲۶۲/۴۳ \pm ۶۵/۱۲ ###

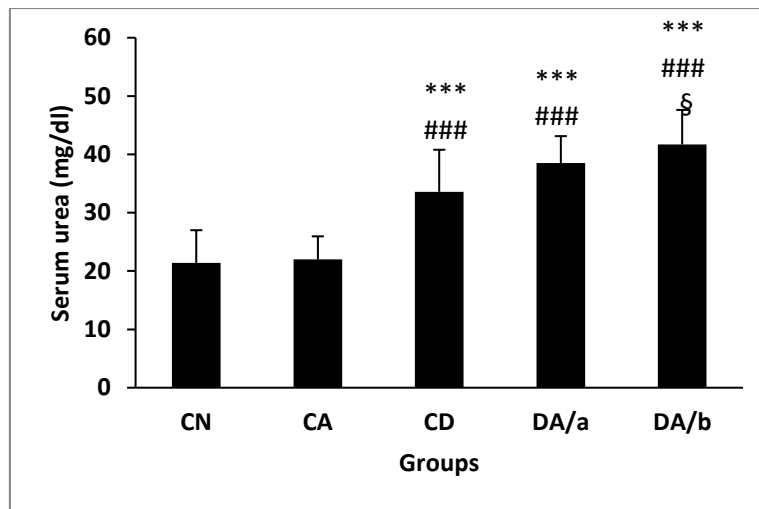
میانگین \pm انحراف استاندارد قند خون ناشتا، *** تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل نرمال ($P < 0/001$)، ### تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل آتوروستاتین ($P < 0/001$)، آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی

کنترل نرمال (CN)، کنترل دریافت‌کننده استاتین (CA)، کنترل دیابتیک (CD)،

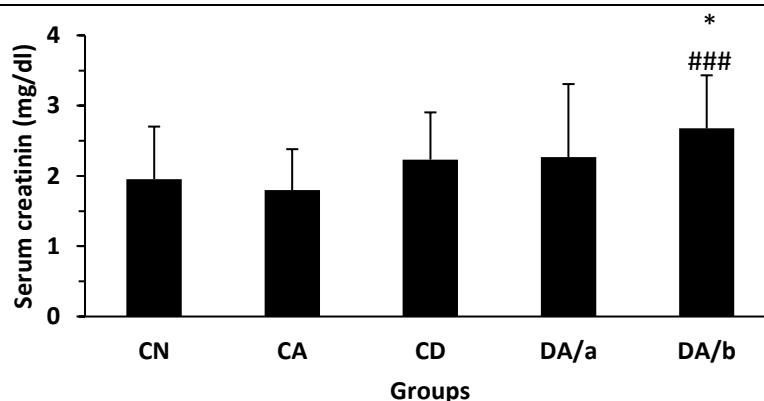
دیابتیک دریافت‌کننده استاتین با دوز ۵ (DA/a)، دیابتیک دریافت‌کننده استاتین با دوز ۵ (DA/b)



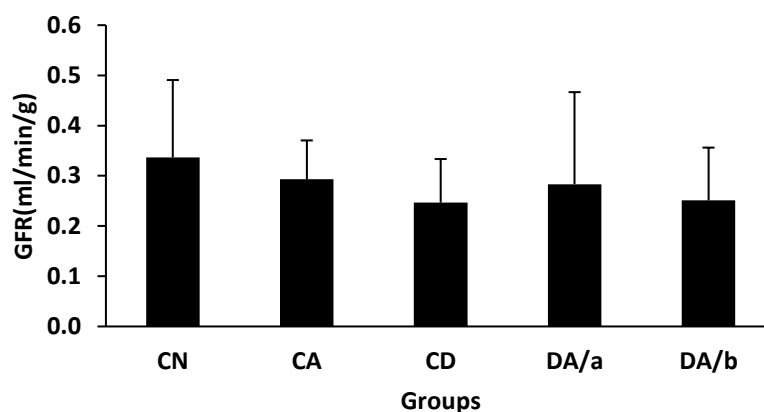
نمودار ۱: میانگین \pm انحراف استاندارد غلظت لیپیدهای سرم، § تفاوت معنی دار با گروه کنترل دیابتی ($P < 0.05$)، آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی کنترل نرمال (CN)، کنترل دریافت کننده استاتین (CA)، کنترل دیابتیک (CD)، دیابتیک دریافت کننده استاتین با دوز ۵ (DA/a)، دیابتیک دریافت کننده استاتین با دوز ۵ (DA/b)



نمودار ۲: میانگین \pm انحراف استاندارد غلظت اوره سرم، * * * تفاوت معنی دار با گروه کنترل نرمال ($P < 0.001$)، ### تفاوت معنی دار با گروه کنترل آتورواستاتین ($P < 0.001$)، § تفاوت معنی دار با گروه کنترل دیابتی ($P < 0.05$)، آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی کنترل نرمال (CN)، کنترل دریافت کننده استاتین (CA)، کنترل دیابتیک (CD)، دیابتیک دریافت کننده استاتین با دوز ۵ (DA/a)، دیابتیک دریافت کننده استاتین با دوز ۵ (DA/b)



نمودار ۳: میانگین \pm انحراف استاندارد غلظت کراتینین سرم، * تفاوت معنی دار با گروه کنترل نرمال ($P < 0.05$)، ### تفاوت معنی دار با گروه کنترل آتوروستاتین ($P < 0.001$)، آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی کنترل نرمال (CN)، کنترل دریافت کننده استاتین (CA)، کنترل دیابتیک (CD)، دیابتیک دریافت کننده استاتین با دوز ۵ (DA/a)، دیابتیک دریافت کننده استاتین با دوز ۵ (DA/b)



نمودار ۴: میانگین \pm انحراف استاندارد GFR، آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی کنترل نرمال (CN)، کنترل دریافت کننده استاتین (CA)، کنترل دیابتیک (CD)، دیابتیک دریافت کننده استاتین با دوز ۵ (DA/a)، دیابتیک دریافت کننده استاتین با دوز ۵ (DA/b)

بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان دهنده تغییرات کاهشی کلسترول توتال و LDL در گروه های دریافت کننده آتوروستاتین و اختلال بیشتر در شاخص های عملکرد کلیه یعنی اوهره و کراتینین سرم در گروه دریافت کننده دوز بالاتر استاتین بود.

هیپرگلیسمی و مخاطرات احتمالی آن در روند ایسکمی رپر فیوژن از سالهای پیش مورد توجه محققان بوده است (۳). ایسکمی رپر فیوژن کلیه در شرایط هیپرگلیسمی از جمله دیابت نوع یک و دو با آسیب های شدیدتر ساختاری و

عملکردی همراه بوده است (۲۴، ۲). حتی برخی روش های شناخته شده موثر جهت کاهش آسیب ایسکمی رپر فیوژن مانند Preconditioning موضعی در دیابت کارآیی ندارند به طوری که SuleOzbilgin و همکاران نشان دادند که انجام دوره های موقت ایسکمی (۴ نوبت ۴ دقیقه ایی) قبل از اعمال ایسکمی رپر فیوژن اصلی در کلیه رت های دیابتی در مقایسه با گروه های غیر دیابتی نمی تواند آسیب ناشی از ایسکمی رپر فیوژن متعاقب را کاهش دهد (۲۵).

بیماری دیابت با اختلال در عملکرد عروق کوچک و بزرگ همراه است که از عوامل اصلی افزایش حساسیت به

ایسکمی رپر فیوژن می باشد، از اینرو دیابت به عنوان عامل خطر برای ایجاد نارسایی حاد کلیه شناخته شده است (۲۶)، (۱۸). در مطالعه حاضر نیز افزایش اوره و کراتینین پس از القای آسیب ایسکمی رپر فیوژن در گروه های دیابتی، موید اثرات مخرب دیابت در تشدید آسیب ناشی از ایسکمی رپر فیوژن می باشد.

از عوارض دیگر بیماری دیابت اختلال در پروفایل چربی می باشد (۲۷) و تجویز داروهای پایین آورنده چربی خون از جمله استاتین ها برای بیماران مربوطه امری پذیرفته شده و رایج می باشد. در مطالعات متعددی سایر اثرات استاتین ها از جمله تاثیر در روند آسیب ایسکمی رپر فیوژن ارگان های مختلف مورد بررسی قرار گرفته است. Julian Luke و Goggi و همکاران در مطالعه اثر تجویز سیموستاتین در ایسکمی رپر فیوژن القا شده به پاهای رت مشاهده نمودند که با افزایش رگ زایی و بهبود جریان خون در گروه های تیمار دارو میزان آسیب ایسکمی رپر فیوژن کاهش یافت (۲۸). Hassan و همکاران در مطالعه خود اثرات محافظتی تجویز آتوروستاتین در آسیب ایسکمی رپر فیوژن کلیه در گروه رت های دیابتی و غیردیابتی را متفاوت گزارش کردند (۱۶). این محققان با تزریق تک دوز آتوروستاتین (۱۰ mg/kg) به صورت داخل صفاقی قبل از القای ایسکمی به مدت ۴ ساعت و سپس رپر فیوژن به مدت ۲۴ ساعت، کاهش شدت آسیب را در هر دو گروه ولی به میزان متفاوت ثبت نمودند. همچنین گزارش مشابهی توسط Wang و همکاران منتشر شده است که اثر تجویز تک دوز آتوروستاتین ۳۰ دقیقه قبل از القای ایسکمی ۶۰ دقیقه ای و رپر فیوژن ۲۴ ساعته در رت های غیردیابتی را بررسی نمودند. نتایج آنان با مطالعه قبلی همخوانی داشته و نشان دهنده اثر محافظتی آتوروستاتین در برابر آسیب ایسکمی رپر فیوژن کلیه می باشد (۱۷). با اینحال در مطالعه ما تجویز آتوروستاتین نتوانست سبب جلوگیری از آسیب شود که می تواند احتمالاً به دلیل مدت تجویز متفاوت دارو و تداخل با مکانیسم های درگیر در دیابت مانند رگ زایی باشد. گرچه این مدل از تجویز دارو به شیوه استفاده دارو در بیماران

دیابتی (طولانی مدت) نزدیک تر می باشد. در این راستا نتایج مطالعه Y Fan و همکاران در مورد اثر محافظتی تجویز آتوروستاتین در قلب رت های دیابتی و غیر دیابتی نشان داد که تجویز کوتاه مدت (تک دوز ۵۰ mol/L) آتوروستاتین در زمان رپر فیوژن توانست سبب کاهش سائز ناحیه انفارکتوس و بهبود عملکرد انقباضی قلب گردد در حالیکه تجویز درازمدت آتوروستاتین در زمان ۲ هفته و با دوز ۱۰ mg/kg/d نتوانست اثرات مشابهی را ایجاد کند. محققان مطالعه فوق دلیل این تفاوت را به مهار مسیر سیگنالینگ پروتئین کیناز B و فسفوریلاسیون آنزیم نیتریک اکساید سنتتاز اندوتلیالی (Akt/eNOS) در تجویز درازمدت دارو نسبت داده اند (۲۹).

البته استفاده از آتوروستاتین در برخی مطالعات دیگر نیز با نتایج متفاوتی همراه بوده است. Wiggers و همکاران در مطالعه خود درباره ایسکمی رپر فیوژن کبد کلستاتیک مشاهده نمودند که تجویز آتوروستاتین با دوزهای مختلف (۵-۲۵ mg/kg) قبل یا بعد از ایجاد ایسکمی کبد در مدل کلستاتیک موش صحرایی نتوانست آسیب بافتی و میزان آنزیم کبدی را کاهش دهد (۱۱).

نتایج مطالعه حاضر نشان دهنده افزایش مختصر آسیب به دنبال تجویز آتوروستاتین در گروه دریافت کننده دوز بالاتر دارو می باشد گرچه این امر فقط در شاخص های عملکرد کلیه یعنی اوره و کراتینین دیده شد. با توجه به اینکه پروفایل چربی در حیوانات دریافت کننده آتوروستاتین فقط نسبت به گروه کنترل دیابتی کاهش معنی دار نشان داد، به نظر می آید دوز بکار رفته دارو و مدت زمان تیمار در این مطالعه پایین بوده و به همین دلیل اثرات جدی بر کلیه نداشته است. در همین راستا مطالعات متعدد سالهای اخیر احتمال بروز دیابت و سمیت زایی کبدی، در استفاده طولانی مدت و با دوز بالای استاتین ها را در جمعیت های انسانی بزرگسال و کودکان گزارش نموده اند (۱۵, ۳۰, ۱۴). همچنین عدم مشاهده تغییرات معنی دار میزان فیلتراسیون گلومرولی به دنبال تجویز آتوروستاتین نشان دهنده عدم تاثیر سوء قابل توجه آن در بخش مویرگی در مطالعه حاضر

تجویز آتوروستاتین به حیوانات دیابتی با دوزهای بکار رفته در این مطالعه نسبتاً بی خطر بوده و سبب تشدید محسوس آسیب ایسکمی رپرفیوژن کلیه در حیوانات دیابتی نگردید. گرچه احتمال افزایش اثرات مخرب در دوزهای بالاتر دارو و زمان‌های طولانی‌تر همچنان وجود دارد.

تشکر و قدردانی

این مطالعه در قالب طرح تحقیقاتی مصوب و با حمایت مالی معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کردستان انجام شد.

می‌باشد. گرچه مطالعات قبلی در مورد اثر دیابت بر روند ایسکمی رپرفیوژن بر تغییرات ساختاری و عملکردی عروقی اشاره دارند (۳۱)، در حیوانات گروه کنترل دیابتی این مطالعه تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد. علت تفاوت مشاهدات مطالعه کنونی می‌تواند از نوع و شدت دیابت ایجاد شده در آزمون ناشی باشد زیرا همانطور که نتایج اندازه‌گیری قند خون نشان می‌دهد شدت بیماری ایجاد شده در حیوانات کم بوده و احتمالاً به همین دلیل بخش عروقی کلیه نیز آسیب جدی متحمل نشده است.

نتیجه‌گیری

منابع:

1. Malek M, Nematbakhsh M. Renal ischemia/reperfusion injury; from pathophysiology to treatment. *Journal of renal injury prevention*. 2015;4(2):20-7.
2. Yang YY, Gong DJ, Zhang JJ, Liu XH, Wang L. Diabetes aggravates renal ischemia-reperfusion injury by repressing mitochondrial function and PINK1/Parkin-mediated mitophagy. *American journal of physiology Renal physiology*. 2019;317(4):F852-f64.
3. Melin J, Hellberg O, Fellstrom B. Hyperglycaemia and renal ischaemia-reperfusion injury. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2003;18(3):460-2.
4. Melin J, Hellberg O, Funa K, Hallgren R, Larsson E, Fellstrom BC. Ischemia-induced renal expression of hyaluronan and CD44 in diabetic rats. *Nephron Experimental nephrology*. 2006;103(3):e86-94.
5. Katsiki N, Athyros VG, Karagiannis A, Mikhailidis DP. The role of statins in the treatment of type 2 diabetes mellitus: an update. *Current pharmaceutical design*. 2014;20(22):3665-74.
6. Yu SY, Tang L, Zhao GJ, Zhou SH. Statin protects the heart against ischemia-reperfusion injury via inhibition of the NLRP3 inflammasome. *Int J Cardiol*. 2017;229:23-4.
7. Zhu Z, Fang Z. Statin protects endothelial cell against ischemia reperfusion injury through HMGB1/TLR4 pathway. *Int J Cardiol*. 2016;203:74.
8. Gueler F, Park JK, Rong S, Kirsch T, Lindschau C, Zheng W, et al. Statins attenuate ischemia-reperfusion injury by inducing heme oxygenase-1 in infiltrating macrophages. *The American journal of pathology*. 2007;170(4):1192-9.
9. Sharyo S, Yokota-Ikeda N, Mori M, Kumagai K, Uchida K, Ito K, et al. Pravastatin improves renal ischemia-reperfusion injury by inhibiting the mevalonate pathway. *Kidney international*. 2008;74(5):577-84.
10. Wu K, Lei W, Tian J, Li H. Atorvastatin treatment attenuates renal injury in an experimental model of ischemia-reperfusion in rats. *BMC nephrology*. 2014;15:14.
11. Wiggers JK, van Golen RF, Verheij J, Dekker AM, van Gulik TM, Heger M. Atorvastatin does not protect against ischemia-reperfusion damage in cholestatic rat livers. *BMC surgery*. 2017;17(1):35.

12. Zhou J, Cheng M, Liao YH, Hu Y, Wu M, Wang Q, et al. Rosuvastatin enhances angiogenesis via eNOS-dependent mobilization of endothelial progenitor cells. *PloS one*. 2013;8(5):e63126.
13. Li H, Lin H, Zhao H, Xu Y, Cheng Y, Shen P, et al. Statins use and risk of new-onset diabetes in hypertensive patients: a population-based retrospective cohort study in Yinzhou district, Ningbo city, People's Republic of China. *Therapeutics and clinical risk management*. 2018;14:823-32.
14. Joyce NR, Zachariah JP, Eaton CB, Trivedi AN, Wellenius GA. Statin Use and the Risk of Type 2 Diabetes Mellitus in Children and Adolescents. *Academic pediatrics*. 2017;17(5):515-22.
15. Casula M, Mozzanica F, Scotti L, Tragni E, Pirillo A, Corrao G, et al. Statin use and risk of new-onset diabetes: A meta-analysis of observational studies. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. 2017;27(5):396-406.
16. Hassan SS, Rizk A, Thomann C, Motawie A, Abdelfattah S, Ahmad Z. Preconditioning with atorvastatin against renal ischemia-reperfusion injury in nondiabetic versus diabetic rats. *Canadian journal of physiology and pharmacology*. 2019;97(1):1-14.
17. Wang Q, Su YY, Li YQ, Zhang YF, Yang S, Wang JL, et al. Atorvastatin alleviates renal ischemia-reperfusion injury in rats by promoting M1-M2 transition. *Molecular medicine reports*. 2017;15(2):798-804.
18. Kim SH, Jun JH, Oh JE, Shin EJ, Oh YJ, Choi YS. Renoprotective effects of dexmedetomidine against ischemia-reperfusion injury in streptozotocin-induced diabetic rats. *PloS one*. 2018;13(8):e0198307.
19. Colakoglu T, Nursal TZ, Ezer A, Kayaselcuk F, Parlakgumus A, Belli S, et al. Effects of different doses of statins on liver regeneration through angiogenesis and possible relation between these effects and acute phase responses. *Transplantation proceedings*. 2010;42(9):3823-7.
20. Fujii M, Inoguchi T, Maeda Y, Sasaki S, Sawada F, Saito R, et al. Pitavastatin ameliorates albuminuria and renal mesangial expansion by downregulating NOX4 in db/db mice. *Kidney international*. 2007;72(4):473-80.
21. Masiello P, Broca C, Gross R, Roye M, Manteghetti M, Hillaire-Buys D, et al. Experimental NIDDM: development of a new model in adult rats administered streptozotocin and nicotinamide. *Diabetes*. 1998;47(2):224-9.
22. Hu YY, Ye SD. Experimental models of type 2 diabetic nephropathy. *Chinese medical journal*. 2013;126(3):574-7.
23. Shid Moosavi SM, Barmaki B, Geramizadeh B, Fallahzadeh MH, Johns EJ. <Effect of Endothelin-A Receptor Blockade on the Early Phase of Ischemia/Reperfusion- Induced Acute Renal Failure in Anesthetized Rats>. *IJMS*. 2004;29(1).
24. Muroya Y, He X, Fan L, Wang S, Xu R, Fan F, et al. Enhanced renal ischemia-reperfusion injury in aging and diabetes. *American journal of physiology Renal physiology*. 2018;315(6):F1843-f54.
25. Ozbilgin S, Ozkardesler S, Akan M, Boztas N, Ozbilgin M, Ergur BU, et al. Renal Ischemia/Reperfusion Injury in Diabetic Rats: The Role of Local Ischemic Preconditioning. *BioMed research international*. 2016;2016:8580475.
26. Muratsubaki S, Kuno A, Tanno M, Miki T, Yano T, Sugawara H, et al. Suppressed autophagic response underlies augmentation of renal ischemia/reperfusion injury by type 2 diabetes. *Scientific reports*. 2017;7(1):5311.
27. Akan M, Ozbilgin S, Boztas N, Celik A, Ozkardesler S, Ergur BU, et al. Effect of magnesium sulfate on renal ischemia-reperfusion injury in streptozotocin-induced diabetic rats. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2016;20(8):1642-55.

28. Goggi JL, Ng M, Shenoy N, Boominathan R, Cheng P, Sekar S, et al. Simvastatin augments revascularization and reperfusion in a murine model of hind limb ischemia - Multimodal imaging assessment. *Nuclear medicine and biology*. 2017;46:25-31.
29. Fan Y, Yang S, Zhang X, Cao Y, Huang Y. Comparison of cardioprotective efficacy resulting from a combination of atorvastatin and ischaemic post-conditioning in diabetic and non-diabetic rats. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2012;39(11):938-43.
30. Benes LB, Bassi NS, Davidson MH. The Risk of Hepatotoxicity, New Onset Diabetes and Rhabdomyolysis in the Era of High-Intensity Statin Therapy: Does Statin Type Matter? *Progress in cardiovascular diseases*. 2016;59(2):145-52.
31. Abu-Saleh N, Awad H, Khamaisi M, Armaly Z, Karram T, Heyman SN, et al. Nephroprotective effects of TVP1022, a non-MAO inhibitor S-isomer of rasagiline, in an experimental model of diabetic renal ischemic injury. *American journal of physiology Renal physiology*. 2014;306(1):F24-33.