مقاله تحقیقی

مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل
دوره چهاردهم، شمارهٔ ۴، تیر ۱۳۹۱، صفحه ۷۰-۶۱

تأثیر داروی لووستاتین بر استئوپروتگرین سرم در افراد مبتلا به نفروپاتی دیابت نوع ۲

نریمان نظامی(MD)[۱]، مهرداد اصغری(BSc)*[۲]، جاوید صفا(MD)[۳]، محمدمهدی باقری اصل[۴]،

بهزاد سالاری(MD)[۵]، سونا قرشی(MD)[۱]

۱- باشگاه پژوهشگران جوان، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز
۲- کمیته تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی تبریز
۳- گروه نفرولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
۴- دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
۵- مرکز تحقیقات کاربردی دارویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دریافت: ۹۰/۷/۹، اصلاح: ۹۰/۸/۱۸، پذیرش: ۹۰/۱۱/۱۹

خلاصه

سابقه و هدف: استئوپروتگرین (Osteo Protegrin, OPG)، گلیکوپروتئینی از خانواده بزرگ گیرنده فاکتور نکروز تومور آلفا می باشد. با در نظر گرفتن نقش محتمل OPG در بیماری های قلبی- عروقی و شیوع بالای این بیماری در بیماران مبتلا به نفروپاتی دیابتیک نوع ۲ و نیز تأثیرات ضد آترواسکلروتیک استاتین ها، این مطالعه به منظور بررسی تأثیر لووستاتین بر میزان استئوپروتگرین سرم و لیگاند محلول فعال کننده گیرنده عامل هسته ای کاپا β (sRANKL) در بیماران مبتلا به نفروپاتی دیابت نوع ۲، انجام شده است.

مواد و روشها: این مطالعه شبه کارآزمایی بالینی (quasi clinical trial)، بر روی ۳۰ بیمار بالغ مذکر مبتلا به نفروپاتی دیابت نوع ۲ انجام شد. به هر بیمار روزانه ۲۰ میلی گرم لووستاتین به مدت ۹۰ روز تجویز گردید. مقدار OPG سرم و sRANKL با استفاده از کیت های تجارتی الایزا، در ابتدا، پس از ۹۰ روز تجویز و ۳۰ روز پس از قطع لووستاتین اندازه گیری و مقایسه شد.

یافته ها: مقدار OPG سرم بطور قابل توجهی پس از ۹۰ روز تجویز لووستاتین افزایش (۱۶/۴۴±۱۰/۷۶) و ۳۰ روز پس از قطع آن کاهش (۱۱/۹۸±۷/۳۸) یافت (p=۰/۰۰۲)، در حالی که در همین دوره، مقدار sRANKL به طور معنی داری به ترتیب کاهش (۵۷۸/۲۰±۱۱۹۲/۰۸) و افزایش (۲۱۲۴/۶۶±۴۴۱۸/۶۷) یافت (p<۰/۰۰۱).

نتیجه گیری: نتایج این مطالعه حاکی از کاهش احتمال خطر آترواسکلروز و کلسیفیکاسیون عروقی به دنبال تجویز استاتین ها در این بیماران می باشد.

واژه های کلیدی: استئوپروتگرین، لیگاند RANK، نفروپاتی دیابتیک، لووستاتین.

مقدمه

استئوپروتگرین (Osteo Protegrin, OPG)، گلیکوپروتئینی از خانواده بزرگ گیرنده فاکتور نکروز تومور آلفا است. این گلیکوپروتئین به همراه لیگاند فعال کننده گیرنده عامل هسته ای کاپا β (RANKL) و گیرنده آن RANK، تریاد مولکولی را تشکیل می دهند که از طریق کنترل استئوکلاستها، متابولیسم استخوان را تنظیم می کند (۱). RANKL با اتصال به گیرنده RANK، استئوکلاستوژنها و جذب استخوان ها را تقویت می کند. OPG با اتصال به RANKL، آن را خنثی کرده و از این طریق مانع جذب استخوان می گردد (۱).

اخیرا نتایج آزمایشگاهی و تجربی نشان داده اند که OPG نه تنها در بازسازی استخوان نقش بسیار مهمی دارد بلکه به عنوان یک مولکول تنظیم کننده مهم، در آنژیوژنز نیز عمل می کند (۵-۲). چندین مطالعه بالینی همزمان نشان داده اند که میزان OPG سرم با بروز بیماریهای قلبی- عروقی از جمله با بیماری عروق کرونر، مرگ و میر و پیش آگهی بد متعاقب انفارکتوس حاد میوکارد، کلسیفیکاسیون عروقی و سکته مغزی ناشی از آنها مرتبط است (۱۲-۶). مطالعات متعدد اپیدمیولوژی نشان داده اند که افراد مبتلا به دیابت میزان OPG سرم

* مسئول مقاله:
آدرس: تبریز، دانشگاه علوم پزشکی، دانشکده پیراپزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، تلفن: ۰۴۱۱-۴۴۱۹۷۵۷
e-mail: asghari_ms@yahoo.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1391.14.4.8.0]

بالاتری نسبت به افراد نرمال دارند. این بدین معنی است که میزان OPG سرم بالا از خصوصیات بیماران دیابتی بوده و با آترواسکلروز بدون علامت در هر دو نوع دیابت مرتبط است (۱۵-۱۳). همچنین در تازه ترین مطالعات صورت گرفته بر روی افراد دیابتی، ارتباط قوی بین OPG گردش خون و عوارض میکرواسکولر (۱۶)، دفع آلبومین ادراری (۱۷)، نوروپاتی (۱۸) و ضخامت انتیمامدیا کاروتیدی (۱۹) مشاهده گردید. میزان OPG سرم با ضخامت انتیما- مدیا کاروتیدی در زنان با سابقه دیابت بارداری نیز مرتبط است (۲۰). عوامل مهارکننده ردوکتاز (استاتین ها) ۳- هیدروکسی-۳-متیل گلوتاریل- کوآنزیم A (HMG-CoA) بطور محسوسی میزان کلسترول سرم، بروز بیماریهای قلبی- عروقی و مرگ و میر ناشی از آن را کاهش می دهند (۲۱). استاتین ها دارای تأثیرات مطلوب چندگانه شامل بهبود پروفایل چربی بیماران، کاهش التهاب، بهبود عملکرد اندوتلیال و ایجاد تأخیر در روند سیر بیماریهای قلبی- عروقی به سمت مرحله پایانی می باشند (۲۴-۲۲).

با در نظر گرفتن بروز دیس لیپیدمی و نیز شیوع بالای بیماریهای قلبی- عروقی و مرگ و میر ناشی از آن در افراد مبتلا به نفروپاتی دیابت نوع ۲، درمان تکمیلی با استاتین ها، اثرات ضد آترواسکلروتیک و چندگانه استاتین ها و همچنین ارتباط OPG با بیماریهای قلبی- عروقی، از آنجائیکه هیچ اطلاعاتی درباره تأثیر استاتین ها بر روی OPG سرم افراد مبتلا به نفروپاتی دیابت نوع ۲ وجود ندارد، این مطالعه به منظور بررسی تأثیرات تجویز ۹۰ روزه و قطع ۳۰ روزه داروی لووستاتین بر سطح OPG سرم و لیگاند محلول فعال کننده گیرنده عامل هسته ای کاپا β (sRANKL) در بیماران مبتلا به نفروپاتی دیابتیک نوع ۲ انجام شده است.

مواد و روشها

جامعه مورد مطالعه: این مطالعه شبه کارآزمایی بالینی (quasi clinical trial) در کلینیک فوق تخصصی شیخ الرئیس دانشگاه علوم پزشکی تبریز (ایران) انجام شد. پس از ارزیابی های اولیه کلینیکی و آزمایشگاهی، ۳۸ بیمار مرد مبتلا به نفروپاتی دیابت نوع ۲ وارد مطالعه شدند. از آنجایی که هورمون های جنسی زنانه می توانند بر شاخص های بیوشیمیایی و فاز حاد التهاب تأثیر گذارند، زنان مبتلا به نفروپاتی دیابت نوع ۲، وارد مطالعه نگردیدند (۲۵). برای حذف فاکتورهای بالقوه مداخله گر، افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ که دارای پروتئین ادراری کمتر از بازه نفروتیک (یعنی g/d> ۳) و عملکرد کلیوی بالای ml/min ۳۰ (محاسبه شده با فرمول Cockroft–Gault) بودند، در این مطالعه وارد شدند.

تمامی شرکت کنندگان رضایت نامه کتبی آگاهانه داده و پروتکل مطالعه توسط کمیته اخلاقی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، که مطابق با بیانیه هلسینکی می باشد، تأیید گردید. گلوکز پلاسمای ناشتای شرکت کنندگان با تزریق انسولین و یا تجویز سولفونیل اوره خوراکی کنترل شد. فشار خون با استفاده از مهار کننده های آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین و یا مسدود کننده گیرنده های آنژیوتانسین به همراه α – بلاکرها و مدرها، برحسب نیاز، زیر ۱۲۹/۷۹ میلیمتر جیوه نگه داشته شد. تمام شرکت کنندگان تحت رژیم محدود پروتئینی منظم خود که توسط یک مشاور تغذیه تجویز شد، قرار گرفتند (≤۰/۸g/kg/d). هرگونه تغییر عمده در فشار خون، مصرف پروتئین و فعالیت فیزیکی در طول دوره مطالعه به عنوان معیار حذف در نظر گرفته شد. همچنین افراد با مصرف آنتاگونیست های HMG-CoA، فیبرات ها، آسپرین، β–بلاکرها، آلوپورینول، ویتامین ها، پنتوکسیفیلین، روغن ماهی یا سایر داروهای های آنتی اکسیدانی، مصرف سیگار فعال، التهاب مزمن (مانند پای دیابتی، هپاتیت، عفونت و غیره)، وجود بیماریهای فعال مزمن عروق کرونری (تشخیص داده شده با علائم یا الکتروکاردیوگرام) و بیمارانی که در سه ماه اخیر میزان قند پلاسمای آنها به صورت نامناسب کنترل شده باشد (هموگلوبین A1C > ۷/۵٪)، نیز از مطالعه خارج شدند.

در نهایت اطلاعات ۳۰ بیمار مبتلا به نفروپاتی دیابت نوع ۲ در این مطالعه بررسی گردید (توان آزمون ۰/۸۰)، همچنین ۸ نفر از آنان به دلیل، عدم همکاری (دو بیمار)، مصرف ویتامین C در طول دوره مداخله (یک بیمار)، تغییر شرایط زندگی در طول دوره مداخله (یک بیمار)، استعمال دخانیات در طول دوره مداخله (یک بیمار)، سفر به یک منطقه دیگر (یک بیمار)، تغییر لووستاتین به آتورواستاتین توسط متخصص غدد درون ریز (یک بیمار) و سیر بیماری به مرحله نهایی بیماری کلیوی و نیاز به دیالیز (یک بیمار) از مطالعه خارج شدند.

پروتکل مطالعه: لووستاتین (شرکت غزل، تهران، ایران) به میزان ۲۰mg/d به مدت ۹۰ روز تجویز گردید. در انتهای دوره مداخله (ماه سوم)، از شرکت کنندگان درخواست گردید که مصرف لووستاتین را از روز ۹۱ ام تا روز ۱۲۰ ام قطع نمایند. برای تعیین تغییرات پروفایل چربی و مقدار OPG، نمونه های خون سه بار از هر بیمار، یعنی قبل از درمان با لووستاتین (خط شروع)، بعد از ۹۰ روز درمان با آن و ۳۰ روز پس از قطع آن اخذ گردید.

نمونه گیری خون: نمونه های خون پس از ۱۲ ساعت ناشتایی در لوله های استریل جمع آوری شد و با ۳۰۰۰ دور بر دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه در ۴ درجه سانتیگراد سانتریفیوژ و تا زمان اندازه گیری در دمای منفی ۷۹ درجه سانتیگراد نگهداری شدند.

آنالیز بیوشیمیایی: میزان گلوکز پلاسماء ناشتا، کلسترول کل، کلسترول با لیپوپروتئین چگالی بالا (HDL-C) و تری گلیسرید با استفاده از معرف های تجارتی با آنالیزور بیوشیمیایی اتوماتیک بررسی شدند. مقدار کلسترول با لیپوپروتئین چگالی کم (LDL-C) توسط معادله Friedewald محاسبه گردید (۲۶). مقدار کراتینین سرمی و نیتروژن اوره خون با استفاده از معرف های تجارتی تهیه شده از شرکت آزمایشگاههای پارس آزمون (تهران، ایران) اندازه گیری شدند. میزان عملکرد کلیوی با استفاده از معادله Cockroft–Gault تعیین گردید (۲۷). میزان OPG سرم، sRANKL و پروتئین واکنشگر- C با حساسیت بالا (hsCRP) با استفاده از کیت های الایزا تعیین گردید؛ OPG با استفاده از Bender Med Syste (درون و برون سنجش CV: ۷٪ و ۸٪؛ وین، اتریش)، sRANKL با کیت بیو وندور (درون و برون سنجش CV: ۴/۵٪ و ۵/۵٪؛ مدریس، جمهوری چک) و hsCRP با استفاده از کیت شرکت DRG (هامبورگ، آلمان) مورد اندازه گیری قرار گرفتند. نتایج به صورت میانگین ± انحراف استاندارد (SD) ارائه شدند. توزیع متغیرها با استفاده از تست های آزمون Z کولموگرف و اسمیرنوف، کشیدگی و چولگی مشخص گردید. آنالیز چند متغیره، آنالیز مدل عمومی خطی تکرار اندازه ها و آزمون t زوج برای ارزیابی اختلاف میان هر یک از دو مرحله، به طور مقتضی استفاده شدند. همبستگی توسط همبستگی پیرسون مطالعه گردید و p<۰/۰۵ معنی دار تلقی گردید.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1391.14.4.8.0]

یافته ها

در نهایت اطلاعات ۳۰ بیمار که دوره مطالعه را با موفقیت به پایان رساندند آنالیز گردید. میانگین سن بیماران ۶/۱۲±۵۴/۵۴ سال و میانگین پروتئین ادرار ۲۴ ساعته قبل از مطالعه نیز ۳۰۹/۱۶±۱۲۱۰/۳۶ میلی گرم در روز بود (جدول ۱). میزان گلوکز پلاسمای ناشتایی پس از دوره های مصرف و انقطاع، تغییر قابل توجهی نداشت. میزان کلسترول و LDL-C پس از سه ماه درمان با لووستاتین به طور قابل توجهی کاهش پیدا کردند. به علاوه، درمان با لووستاتین در پایان ماه سوم درمان، منجر به افزایش میزان HDL-C گردید. در مقایسه با مقادیر اندازه گیری شده در روز ۹۰ ام درمان با لووستاتین، میزان کلسترول، تری گلیسیرید و LDL-C (به غیر از HDL-C) در ۳۰ روز پس از قطع لووستاتین بطور چشمگیری افزایش یافت (p<۰/۰۵) (جدول ۲).

اختلافات قابل توجهی در طول دوره مطالعه در سطوح OPG سرم مشاهده شد (نمودار ۱). میانگین سطح OPG سرم پس از ۹۰ روز لووستاتین درمانی به طور معنی داری افزایش یافت (p=۰/۰۰۱)، سپس مقدار آن در روز ۳۰ ام قطع لووستاتین درمانی نسبت به مقدار آن در روز ۹۰ ام درمان با لووستاتین به طور قابل توجهی کاهش پیدا کرد (p=۰/۰۰۲). همچنین اختلاف معنی دار آماری در طول دوره مطالعه در سطوحsRANKL سرمی مشاهده شد (نمودار ۲). میانگین مقدار sRANKL سرم پس از ۹۰ روز درمان با لووستاتین به طور معنی داری کاهش یافت (p<۰/۰۰۱). سپس مقدار آن در روز ۳۰ ام قطع درمان با لووستاتین به شدت (حتی بیشتر از میزان خط مبداء) افزایش پیدا کرد (p<۰/۰۰۱).

علاوه بر یافته های فوق، اختلاف قابل توجهی نیز در طول دوره مطالعه در میزان hsCRP سرم مشاهده شد (نمودار ۳). میانگین مقدار hsCRP سرم پس از ۹۰ روز درمان با لووستاتین به طور قابل توجهی کاهش یافت (p=۰/۰۰۵)، در حالی که قطع ۳۰ روزه لوواستاتین منجر به افزایش میزان hsCRP سرم گردید (p=۰/۰۰۷). تغییرات OPG پس از سه ماه درمان با لووستاتین برخلاف رابطه معنی دار با تغییرات sRANK (p=۰/۰۱، r=−۰/۴۸۳) و hsCRP (p=۰/۰۳۷، r=−۰/۲۳۹)، با تغییرات (p=۰/۹۸۷) کلسترول، (p=۰/۱۲۲) تری گلیسیرید، (p=۰/۷۱۲) HDL-C و (p=۰/۷۸۸) LDL-C رابطه معنی داری نداشت.

جدول ۱. خصوصیات دموگرافیک بیماران و نتایج عملکرد کلیوی در افراد مورد مطالعه قبل از ورود به مطالعه

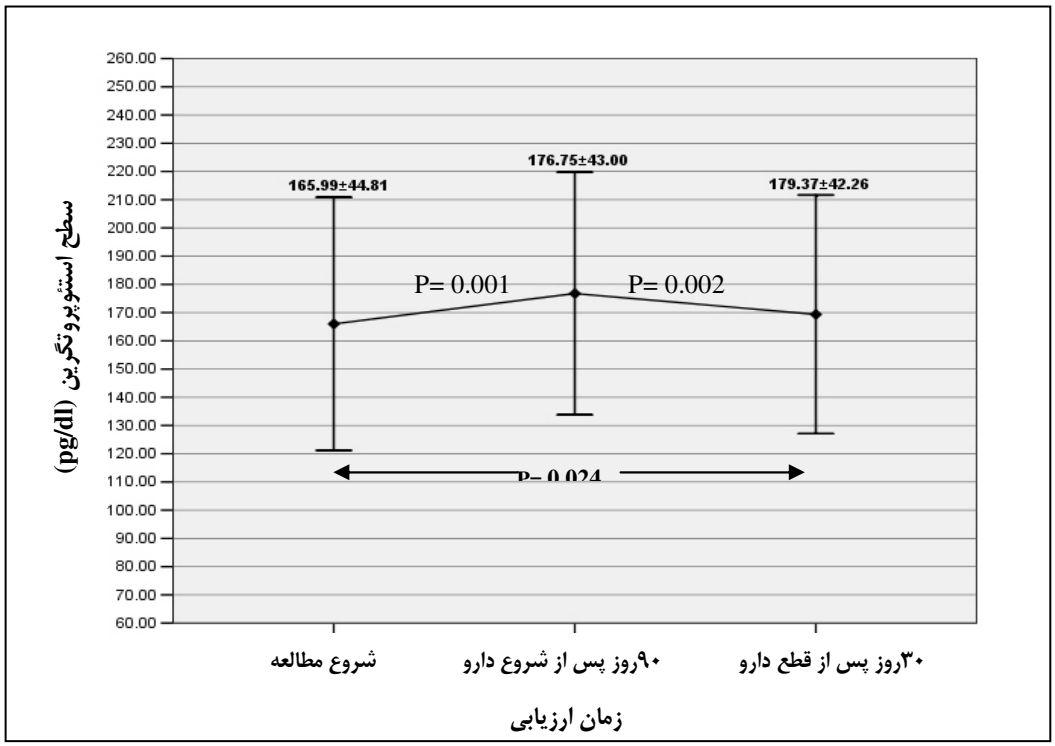
متغیرها	مقدار عددی Mean±SD
سن (سال)	۵۴/۵۴±۶/۱۲
نمایه توده بدنی (کیلوگرم بر متر مربع)	۲۶/۸۳±۳/۱۱
فشار خون سیستولیک (میلی متر جیوه)	۱۲۴/۷۲±۱۱/۴۶
فشار خون دیاستولیک (میلی متر جیوه)	۷۲/۹۰±۵/۸۱
فشار خون بالا (٪)	۴۳/۳۳٪
طی دوران با فشار خون بالا (سال)	۳/۱۰±۳/۹۸
طی دوران با دیابت میلتوس (سال)	۹/۷۶±۳/۱۱
کراتینین سرم (میلی گرم بر دسی لیتر)	۱/۶۵±۰/۹۱
کلیرانس کراتینین (میلی لیتر بر دقیقه)	۶۸/۸۹±۳۰/۰۶
نیتروژن اوره خون (میلی گرم بر دسی لیتر)	۵۴/۵۳±۳۲/۰۵
پروتئین ادرار ۲۴ ساعته (میلی گرم در روز)	۱۲۱۰/۳۶±۳۰۹/۱۶
کراتینین ادرار ۲۴ ساعته (میلی گرم در روز)	۹۷۴/۷۳±۷۰۶/۸۶
پروتئین/کراتینین ادرار ۲۴ ساعته	۰/۸۱±۰/۴۸
حجم ادرار ۲۴ ساعته	۲۱۱۶/۶۷±۹۳۹/۲۱

جدول ۲. تغییرات در گلوکز پلاسمای ناشتایی و پروفایل چربی افراد مبتلا به نفروپاتی دیابت نوع ۲ پس از سه ماه درمان با لووستاتین و یک ماه پس از انقطاع آن

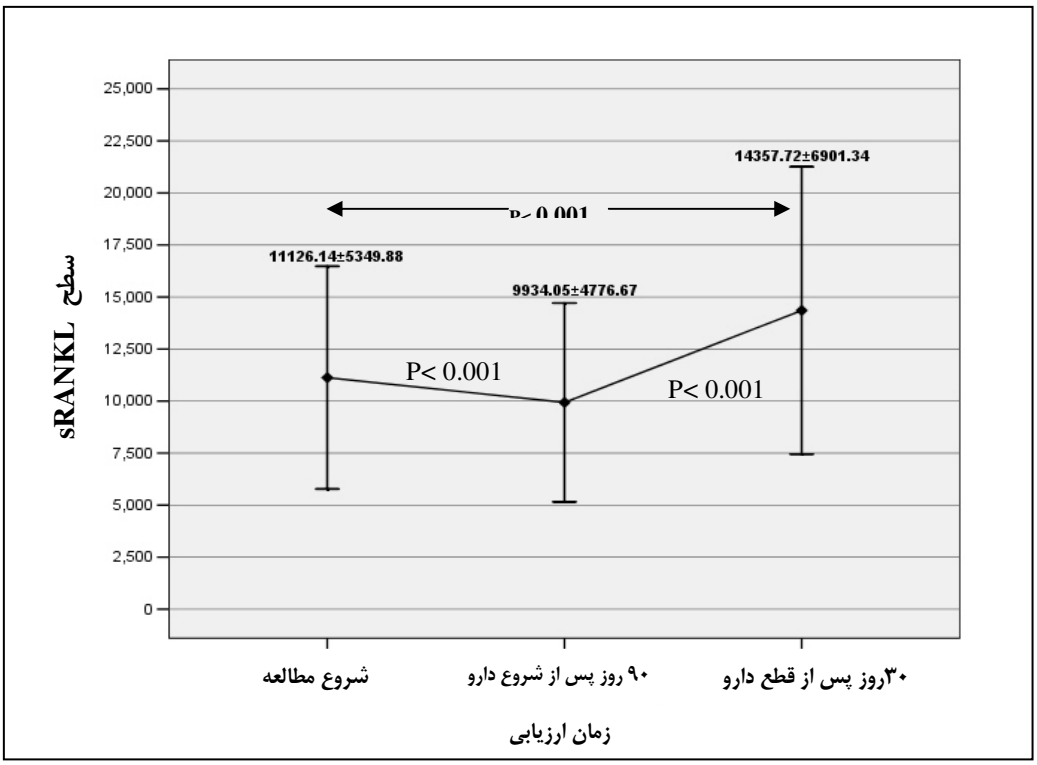
متغیرها	زمان ارزیابی Mean±SD			P value	
	شروع مطالعه	۹۰ روزپس ازشروع دارو	۳۰ روز پس از قطع دارو	P^a	P^b
گلوکز پلاسمای ناشتایی (میلی گرم بر دسی لیتر)	۱۵۹/۱۷±۶۷/۵۳	۱۵۱/۵۸±۵۷/۶۵	۱۵۶/۶۰±۵۷/۲۷	۰/۴۹۱	۰/۴۴۸
کلسترول کل (میلی گرم بر دسی لیتر)	۱۹۹/۰۰±۴۳/۳۳	۱۶۵/۴۳±۴۰/۴۱	۱۹۸/۴۰±۴۸/۱۸	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱
تری گلیسیرید (میلی گرم بر دسی لیتر)	۱۷۵/۳۷±۹۴/۹۷	۱۷۰/۹۰±۹۵/۲۴	۲۰۶/۵۰±۱۴۱/۰۲	۰/۲۰۵	۰/۱۰
کلسترول HDL (میلی گرم بر دسی لیتر)	۴۰/۰۰±۵/۳۰	۴۲/۴۷±۴/۳۸	۴۰/۶۰±۴/۴۹	۰/۰۰۸	۰/۰۷۱
کلسترول LDL (میلی گرم بر دسی لیتر)	۱۱۵/۸۶±۴۷/۳۳	۸۲/۲۲±۳۶/۶۸	۱۰۶/۹۸±۳۸/۴۷	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱
استئوپروتگرین (پیکوگرم بر دسی لیتر)	۱۶۵/۹۹±۴۴/۸۱	۱۷۶/۷۵±۴۳/۰۰	۱۶۹/۳۷±۴۲/۲۶	۰/۰۰۱	۰/۰۰۲
•sRANKL (پیکوگرم بر دسی لیتر)	۱۱۱۲۶/۱۴±۵۳۴۹/۸۸	۹۹۳۴/۰۵±۴۷۷۶/۶۷	۱۴۳۵۲/۷۲±۶۹۰۱/۳۴	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱

• لیگاند فعال کننده گیرنده عامل هسته ای کاپا β [a] مقایسه بین شروع مطالعه و ۹۰ روز پس از درمان با لووستاتین [b] مقایسه بین ۹۰ روز پس از درمان با لووستاتین با ۳۰ روز پس از قطع آن

[DOR: 20.1001.1.15614107.1391.14.4.8.0]

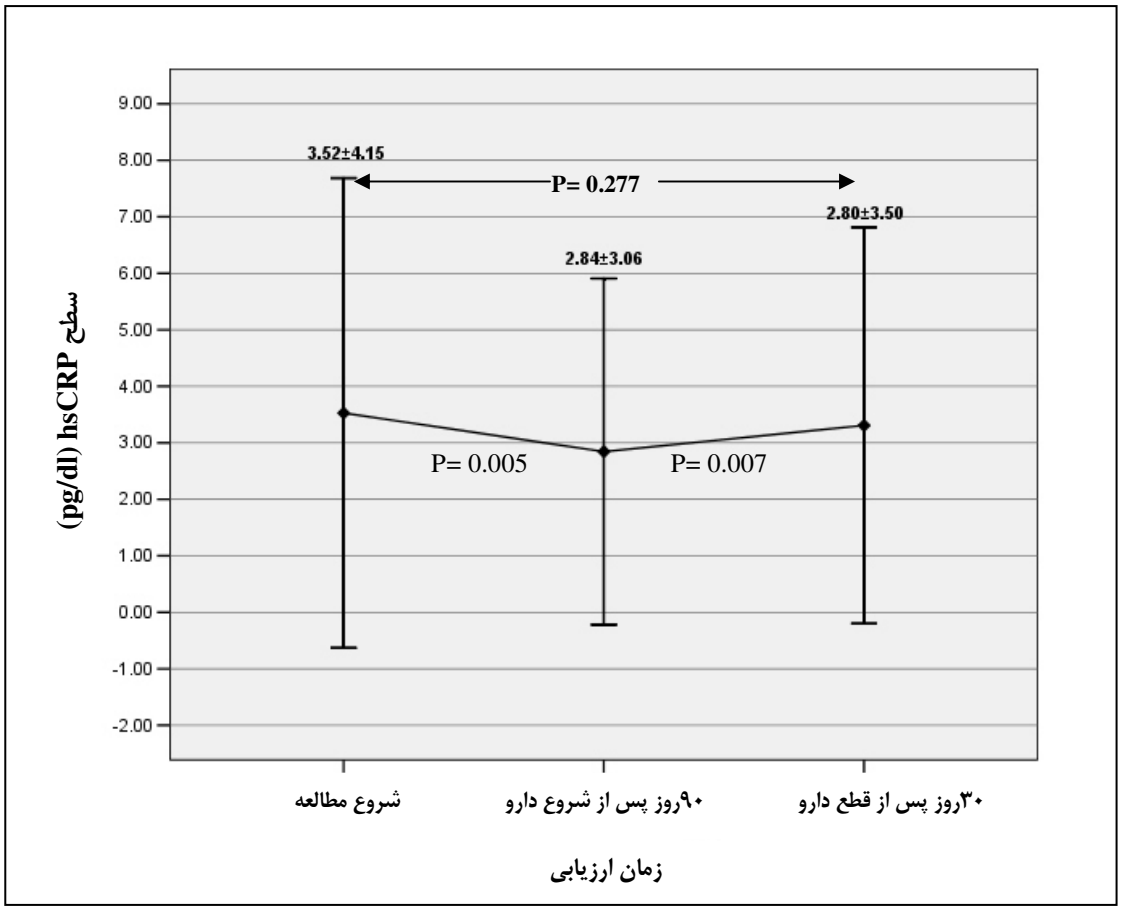


نمودار ۱. مراحل پیاپی OPG سرم در افراد مبتلا به نفروپاتی دیابتیک نوع ۲؛ شروع مطالعه (خط آغاز)، ۹۰ روز پس از لووستاتین درمانی و ۳۰ روز پس از قطع لووستاتین. مقدار OPG سرم بطور قابل توجهی پس از تجویز و قطع لووستاتین، به ترتیب افزایش و کاهش یافت.



نمودار ۲. مراحل پیاپی مقدار لیگاند محلول فعال کننده گیرنده عامل هسته ای کاپا β (sRANKL) در افراد مبتلا به نفروپاتی دیابتیک نوع ۲؛ شروع مطالعه (خط آغاز)، ۹۰ روز پس از لووستاتین درمانی و ۳۰ روز پس از قطع لووستاتین. سطح sRANKL بطور قابل توجهی پس از تجویز و قطع لووستاتین، به ترتیب کاهش و افزایش یافت.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1391.14.4.8.0]



نمودار ۳. مراحل پیاپی میزان پروتئین واکنشگر-C با حساسیت بالا (hsCRP) در افراد مبتلا به نفروپاتی دیابتیک نوع ۲; شروع مطالعه (خط آغاز)، ۹۰ روز پس از لووستاتین درمانی و ۳۰ روز پس از قطع لووستاتین. میزان hsCRP سرم بطور قابل توجهی پس از تجویز و قطع لووستاتین، به ترتیب کاهش و افزایش یافت.

بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه میانگین میزان OPG سرم پس از ۹۰ روز درمان با لووستاتین بطور معنی داری افزایش یافت و مقدار آن ۳۰ روز پس از قطع لووستاتین بطور قابل توجهی کاهش پیدا کرد. میزان OPG سرم در افراد مبتلا به دیابت بالا می باشد (۲۹-۱۳). منشأ این میزان بالای OPG در افراد دیابتی فاقد بیماریهای عروقی، نامشخص است. به نظر می رسد که مقاومت به انسولین و سایتوکاین های التهابی ممکن است منشأ افزایش میزان OPG سرم در این بیماران بوده و نشانگر اختلال عملکرد اندوتلیال در افراد مبتلا به دیابت باشد. از جمله عملکردهایی که برای OPG و لیگاند آن مطرح شده است ایفای نقش در تعدیل سیستم ایمنی بدن و آترواسکلروز می باشد (۳۰). مطالعات مقطعی متعددی رابطه بین میزان OPG و آترواسکلروز عروق کرونری بدون علامت را نشان داده اند (۹و۶) و سطح OPG سرم را می توان به عنوان پیشگویی کننده بیماری عروق کرونر بدون علامت یا آترواسکلروز در نظر گرفت (۳۲و۳۱). بنابراین کنترل میزان OPG سرم می تواند یک شیوه درمانی مکمل بسیار مهم در طول درمان OPG برای جلوگیری از پیشرفت احتمالی بیماریهای قلبی- عروقی محسوب گردد.

داروهای مهارکننده ردوکتاز HMG-CoA به دلیل اثرات مفید چندگانه، ابزار قابل توجهی برای غلبه بر ناهنجاری های پروفایل چربی (به خصوص در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲) می باشند (۳۳). تجویز استاتین ها، بطور عمده ای، پیشرفت بیماری های قلبی- عروقی را در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ کاهش می دهد (۳۴). مطالعه حاضر نشان داد که درمان با لووستاتین و قطع آن به ترتیب میزان OPG را در افراد دیابتیک نوع ۲ افزایش و سپس کاهش می دهد. در یک مطالعه گزارش شد که سه ماه درمان با سیمواستاتین به مقدار mg/day ۴۰، میزان OPG را در افراد مبتلا به بیماری عروق کرونر افزایش می دهد (۳۵). تأثیر سیمواستاتین بر میزان OPG سرم در آن مطالعه نزدیک به نتایج لووستاتین، اما در سطحی قوی تر از آن بود (۳۷٪ در مقابل ۶/۵٪). تفاوت بین اثرات سیمواستاتین و لووستاتین می تواند به دلیل تفاوت در نوع استاتین، دوز تجویز شده و جمعیت مورد مطالعه باشد. در واقع، افراد دیابتی در آن مطالعه کنار گذاشته شدند و فقط افراد مبتلا به بیماری عروق کرونر در مطالعه گنجانده شدند، درحالی که در مطالعه حاضر فقط افراد دیابتی مورد ارزیابی قرار گرفتند و افراد مبتلا به بیماری عروق کرونر کنار گذاشته شدند. آنچه که از مطالعات پیشین مشهود است این است که افراد دیابتی میزان OPG سرمی بالاتری دارند (۳۶).

[DOR: 20.1001.1.15614107.1391.14.4.8.0]

به علاوه OPG ممکن است عکس العمل وابسته به دوز نسبت به استاتین داشته باشد. در دو مطالعه جدید تر برروی افراد دیابتی که تأثیرات سیمواستاتین و پراواستاتین بر روی مقدار OPG سرم بررسی شد. نتایجی متفاوت در مورد تأثیر استاتین ها بر سطح OPG سرم گزارش دادند. سیمواستاتین مقدار OPG را ۷٪ کاهش داد در حالی که پراواستاتین مقدار OPG سرم را ۷٪ افزایش داد (۳۸و۳۷). نتایج مطالعه حاضر در تضاد با تأثیر سیمواستاتین (۳۷) و سازگار با تأثیر پراواستاتین (۳۸) بر مقدار OPG سرم بود. هر دو این گزارش ها و مطالعه حاضر به عنوان مطالعه مداخله ای آینده نگر طراحی شده بودند اما این مطالعه تأثیر قطع استاتین را بر سطح OPG نیز ارزیابی کرد. این مرحله اضافی در مطالعه حاضر می تواند تغییرات مقدار OPG را پس از استاتین درمانی، برآورد نماید. به علاوه، تعداد افراد تحت بررسی در مطالعه Nellemann و همکاران (۳۷)، در مقایسه با مطالعه Mori و همکاران (۳۸) و مطالعه حاضر کمتر بود. سایر توضیحات برای این ناهمخوانی در نتایج می تواند استفاده از انواع مختلف استاتین ها و دوز پایین سیمواستاتین باشد.

Yaturu و همکاران گزارش کردند که OPG سرم به شدت با مقدار گلوکز خون، پایداری انسولین و نشانگرهای التهاب (hsCRP و TNF-α) در افراد دیابتیک نوع ۲ همبستگی دارد (۳۹). Mori و همکاران گزارش کردند که درمان با پراواستاتین می تواند با تعدیل آدیپونکتین و از این طریق با تعدیل حساسیت انسولین، بر روی سطح OPG اثر گذارد (۳۸). در این مطالعه لووستاتین میزان OPG سرم بدنبال تجویز لووستاتین را بدون تغییری در گلوکز پلاسمای ناشتاء (می تواند به عنوان نشانگر نسبی حساسیت انسولین در نظر گرفته شود) کاهش داد. با این حال میزان OPG سرم در ارتباط با کاهش میزان sRANKL و hsCRP افزایش پیدا کرد. این گونه تغییرات و همبستگی تأیید کننده تأثیرات چندگانه استاتین ها بر میزان OPG سرم می باشد، به ویژه اثر ضد التهابی که از افراد مبتلا به نفروپاتی دیابت نوع ۲ در مقابل آترواسکلروز و عوارض متعاقب آن محافظت می نماید. همچنین مشخص شده که میزان OPG سرم در بیماران پیش دیالیزی و دیالیزی مبتلا به نارسایی مزمن کلیوی، بالا می باشد (۴۱و۴۰). بنابراین میزان OPG باید با توجه به عملکرد کلیوی ارزیابی گردد، در این مطالعه با تعریف کارکرد کلیوی به عنوان یکی از شاخص های ورود به مطالعه، این امر صورت گرفته است.

برخی از مطالعات تجربی اخیر نشان دادند که میزان OPG می تواند نقش محافظتی در برابر آترواسکلروز داشته باشد (۵و۳)، در حالی که مطالعات تجربی بر روی موشهای فاقد گیرنده LDL تحت رژیم خوراکی آتروژنیک نشان داد که میزان OPG سرم بطور متعاقب با ایجاد و تشدید آترواسکلروز افزایش می یابد (۴۲). علاوه بر این، مشخص شد که تجویز OPG نوترکیب میزان کلسیفیکاسیون عروقی را کاهش می دهد، اگرچه هیچ تغییری در پیشرفت یا شدت آترواسکلروز در این موشها یافت نشده است (۴۲). مطالعات انسانی نشان داده اند که میزان OPG با افزایش شدت بیماری عروق کرونر افزایش می یابد (۷و۶) و میزان بالای OPG با پیشرفت آترواسکلروتیک عروق اصلی و بروز بیماری های قلبی- عروقی و مرگ و میر ناشی از آن مرتبط است (۴۳و۱۰). در مجموع این یافته ها پیشنهاد می کنند که OPG حداقل در برابر کلسیفیکاسیون عروقی، یک فاکتور محافظتی می باشد، هرچند که نقش آن در آترواسکلروز روشن نبوده و نیاز به بررسی های بیشتر و جامع تر دارد.

به علاوه برخی مطالعات جدید نشان داده اند که OPG همچنین به عنوان یک مولکول مهم تنظیم کننده آنژیوژنز عمل کرده و با بیماری عروق کرونر در بیماران غیر دیابتی مرتبط است (۷و۶و۲). در جدیدترین مطالعات بر روی افراد دیابتی، ارتباط قوی بین میزان OPG سرم و میکرو و ماکرو آنژیوپاتی مشاهده گردید (۹و۸). Xiang و همکاران اخیراً نشان داده اند که میزان OPG سرم به طور معکوسی با اتساع وابسته به جریان خون (وابسته به اندوتلیوم) در مبتلایان به دیابت نوع ۲ ارتباط دارد (۱۷). علاوه بر این، نشان داده شد که میزان OPG سرم با میزان درگیری کلیوی و فیلتراسیون گلومرولی در بیماران دیابتی نوع ۱ ارتباط دارد (۱۱). با توجه به رابطه مستقیم میزان OPG سرم با بیماری عروق کرونر، میزان بالای OPG سرم به دنبال تجویز لووستاتین (کاهش جبرانی میزان sRANKL) می تواند نقش مهمی را در مبتلایان به دیابت و به ویژه بیماران دیابتی مبتلا به عوارض میکرو و ماکروآنژیوپاتی شامل نفروپاتی ایفا کند. مطالعات ذکر شده در بالا تناقضات بسیاری را در زمینه نقش OPG در آترواسکلروزیس باقی گذاشتند. بنابراین علاوه بر تأثیر استاتین ها و افزایش یا کاهش مقدار OPG، آنچه که مهم است، نتیجه تغییر میزان OPG سرم بوده و اینکه OPG تأثیر کاهنده یا افزاینده بر آترواسکلروز دارد. تأثیر لووستاتین بر میزان OPG انسانی وابسته به زمان و دوز بوده (در سطوح پروتئینی و RNA رخ می دهد) و به خصوص که با میانجی های واکنش ردوکتاز HMG-CoA مانند موالونات و گرانیل گرانیل پیروفسفات از بین می رود. این موضوع به نوعی مطرح کننده نقش گرانیل گرانیلاسیون G پروتئین های Rab، Rho و Racb در کنترل میزان OPG سرم است. همچنین افزایش میزان OPG سرم ممکن است پاسخ جبرانی به فعالیت متوقف شده استئوبلاست ها به دنبال درمان با لووستاتین باشد (۴۴).

بر اساس بررسی های انجام شده، پژوهش حاضر اولین مطالعه ای است که تأثیر لووستاتین را بر میزان OPG سرم در مبتلایان به نفروپاتی دیابت نوع ۲ نشان داده است. مطالعات بیشتری نیاز است تا مبنای مولکولی تأثیر استاتین ها را بر میزان OPG سرم، به ویژه در افراد مبتلا به دیابت و نفروپاتی دیابتیک مشخص سازد.

در نهایت، نتایج این مطالعه نشان داد که لووستاتین میزان OPG سرم را افزایش، اما میزان sRANKL و hsCRP را در افراد مبتلا به نفروپاتی دیابت نوع ۲ کاهش می دهد. قطع لووستاتین همچنین میزان OPG را کاهش و میزان sRANKL و hsCRP را افزایش می دهد. این اثر چندگانه لووستاتین به نظر می رسد که مستقل از تغییر میزان حساسیت به انسولین، اما وابسته به شرایط التهابی باشد.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از تمام بیمارانی که در تحقیق شرکت نمودند و تمام اساتیدی که به شکلی در پیشبرد این پروژه همکاری داشتند، تشکر و قدردانی می گردد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1391.14.4.8.0]

Effect of Lovastatin on Serum Osteoprotegerin Level in Type 2 Diabetic Nephropathy

N. Nezami (MD) [1], M. Asghari (BSc) [2*], J. Safa (MD) [3], M.M. Bagheri Asl [4], B. Salari (MD) [5], S. Ghorashi (MD) [1]

1. Young Researchers Club, Islamic Azad University of Tabriz, Tabriz, Iran
2. Students Research Committee, Faculty of Paramedical Sciences, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran
3. Department of Nephrology, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran
4. Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran
5. Drug Applied Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

J Babol Univ Med Sci; 14(4); Jul 2012; pp: 61-70.

Received: Oct 1st 2011, Revised: Nov 9th 2012, Accepted: Feb 8th 2012.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Osteoprotegerin (OPG), a glycoprotein is a member of the tumor necrotizing factor alpha receptor super-family. By considering the possible role of OPG in cardiovascular disease (CVD), higher incidence of CVD in patients with type 2 diabetic nephropathy (T2DN), and anti-atherosclerotic effects of statins, the present study aimed to investigate the effects of lovastatin on serum levels of OPG, and soluble receptor activator of nuclear factor-Kβ ligand (sRANKL) in people with T2DN.

METHODS: During the present quasi clinical trial, 30 male adult patients with type 2 diabetic nephropathy were studied. Lovastatin, 20 mg/d was administrated for 90 days. Serum levels of OPG and sRANKL were measured using commercial ELISA kits at baseline, after 90 days of intervention, and after 30 days of withdrawal of lovastatin.

FINDINGS: Serum level of OPG was significantly increased (10.76±16.44) and decreased (7.38±11.98) during 90 days of intervention and 30 days of withdrawal periods, respectively ($p<0.002$), while sRANKL level was significantly decreased (1192.08±578.20) and increased (4418.67±2124.66) during the same periods, respectively ($p<0.001$).

CONCLUSION: These results indicate decreased risk of atherosclerosis and vascular calcification following lovastatin administration.

KEY WORDS: *Osteoprotegerin, RANK ligand, Diabetic Nephropathy, Lovastatin.*

[*] **Corresponding Author;**
Address: Students Research Committee, Faculty of Paramedical Sciences, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran
Tel: +98 411 4419757
E-mail: asghari_ms@yahoo.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1391.14.4.8.0]

References

1.Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. Cell 1997;89(2):309-19.

2.Schoppet M, Preissner KT, Hofbauer LC. RANK ligand and osteoprotegerin paracrine regulator of bone metabolism and vascular function. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2002;22(4):549-53.

3.Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, et al. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. Genes Dev 1998;12(9):1260-8.

4.Price PA, June HH, Buckley JR, Williamson MK. Osteoprotegerin inhibits artery calcification induced by warfarin and by vitamin D. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001;21(10):1610-6.

5.Bennett BJ, Scatena M, Kirk EA, et al. Osteoprotegerin inactivation accelerates advanced atherosclerotic lesion progression and calcification in older ApoE−/−mice. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2006;26(9):2117-24.

6.Jono S, Ikari Y, Shioi A, et al. Serum osteoprotegerin levels are associated with the presence and severity of coronary artery disease. Circulation 2002;106(10):1192-4.

7.Schoppet M, Sattler AM, Schaefer JR, Herzum M, Maisch B, Hofbauer LC. Increased osteoprotegerin serum levels in men with coronary artery disease. J Clin Endocrinol Metab 2003;88(3):1024-8.

8.Abedin M, Omland T, Ueland T, et al. Relation of osteoprotegerin to coronary calcium and aortic plaque (from the Dallas Heart Study). Am J Cardiol 2007;99(4):513-8.

9.Rhee EJ, Lee WY, Kim SY, et al. Relationship of serum osteoprotegerin levels with coronary artery disease severity, left ventricular hypertrophy and C-reactive protein. Clin Sci (Lond) 2005;108(3):237-43.

10.Kiechl S, Schett G, Wenning G, et al. Osteoprotegerin is a risk factor for progressive atherosclerosis and cardiovascular disease. Circulation 2004;109(18):2175-80.

11.Omland T, Ueland T, Jansson AM, et al. Circulating osteoprotegerin levels and long-term prognosis in patients with acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol 2008;51(8):627-33.

12.Van Campenhout A, Golledge J. Osteoprotegerin, vascular calcification and atherosclerosis. Atherosclerosis 2009;204(2):321-9.

13.Secchiero P, Corallini F, Pandolfi A, et al. An increased osteoprotegerin serum release characterizes the early onset of diabetes mellitus and may contribute to endothelial cell dysfunction. Am J Pathol 2006;169(6):2236-44.

14.Rasmussen LM, Tarnow L, Hansen TK, Parving HH, Flyvbjerg A. Plasma osteoprotegerin levels are associated with glycaemic status, systolic blood pressure, kidney function and cardiovascular morbidity in type 1 diabetic patients. Eur J Endocrinol 2006;154(1):75-81.

15.Anand DV, Lahiri A, Lim E, Hopkins D, Corder R. The relationship between plasma osteoprotegerin levels and coronary artery calcification in uncomplicated type 2 diabetic subjects. J Am Coll Cardiol 2006;47(9):1850-7.

16.Knudsen ST, Foss CH, Poulsen PL, Andersen NH, Mogensen CE, Rasmussen LM. Increased plasma concentrations of osteoprotegerin in type 2 diabetic patients with microvascular complications. Eur J Endocrinol 2003;149(1):39-42.

17.Xiang GD, Pu JH, Zhao LS, Sun HL, Hou J, Yue L. Association between plasma osteoprotegerin concentrations and urinary albumin excretion in type 2 diabetes. Diabetes Med 2009;26(4):397-403.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1391.14.4.8.0]

18.Terekeci HM, Senol MG, Top C, et al. Plasma osteoprotegerin concentrations in type 2 diabetic patients and its association with neuropathy. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2009;117(3):119-23.
19.Ishiyama M, Suzuki E, Katsuda J, et al. Associations of coronary artery calcification and carotid intima-media thickness with plasma concentrations of vascular calcification inhibitors in type 2 diabetic patients. Diabetes Res Clin Pract 2009;85(2):189-96.
20.Akinci B, Demir T, Celtik A, et al. Serum osteoprotegerin is associated with carotid intima media thickness in women with previous gestational diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2008;82(2):172-8.
21.Sadowitz B, Maier KG, Gahtan V. Basic Science Review: Statin therapy--part I: the pleiotropic effects of statins in cardiovascular disease. Vasc Endovascular Surg 2010;44(4):241-51.
22.Lipinski MJ, Abbate A, Fuster V, Vetrovec GW. Drug insight: statins for nonischemic heart failure: evidence and potential mechanisms. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2007;4(4):196-205.
23.van der Harst P, Voors AA, van Gilst WH, Böhm M, van Veldhuisen DJ. Statins in the treatment of chronic heart failure: biological and clinical considerations. Cardiovasc Res 2006;71(3):443-54.
24.Gadi R, Samaha FF. Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. Curr Diab Rep 2007;7(3):228-34.
25.Jilma B, Dirnberger E, Löscher I, et al. Menstrual cycle-associated changes in blood levels of interleukin-6, alpha1 acid glycoprotein, and C-reactive protein. J Lab Clin Med 1997;130(1):69-75.
26.Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low- density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem 1972;18(6):499-502.
27.Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976;16(1):31-41.
28.Knudsen ST, Jeppesen P, Poulsen PL, et al. Plasma concentrations of osteoprotegerin during normo- and hyperglycaemic clamping. Scand J Clin Lab Invest 2007;67(2):135-42.
29.Shin JY, Shin YG, Chung CH. Elevated serum osteoprotegerin levels are associated with vascular endothelial dysfunction in type 2 diabetes. Diab Care 2006;29(7):1664-6.
30.Vega D, Maalouf NM, Sakhaee K. Clinical Review: The role of receptor activator of nuclear factor-kappaB (RANK)/RANK ligand/osteoprotegerin: clinical implications. J Clin Endocrinol Metab 2007;92(12):4514-21.
31.Avignon A, Sultan A, Piot C, Elaerts S, Cristol JP, Dupuy AM. Osteoprotegerin is associated with silent coronary artery disease in high-risk but asymptomatic type 2 diabetic patients. Diab Care 2005;28(9):2176-80.
32.Crisafulli A, Micari A, Altavilla D, et al. Serum levels of osteoprotegerin and RANKL in patients with ST elevation acute myocardial infarction. Clin Sci (Lond) 2005;109(4):389-95.
33.Grundy SM. HMG-CoA reductase inhibitors for treatment of hypercholesterolemia. N Engl J Med 1988;319(1):24-32.
34.Kempler P. Learning from large cardiovascular clinical trials: classical cardiovascular risk factors. Diab Res Clin Pract 2005;68(Suppl 1):S43-7.
35.Celińska-Löwenhoff M, Löwenhoff T, Undas A, Gluszko P. Effects of hypolipemic drugs on the osteoprotegerin- sRANKL system in patients with coronary artery disease. Thromb Haemost 2007;97(5):868-70.
36.Collin-Osdoby P. Regulation of vascular calcification by osteoclast regulatory factors RANKL and osteoprotegerin. Circ Res 2004;95(11):1046-57.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1391.14.4.8.0]

37.Nellemann B, Gormsen LC, Dollerup J, et al. Simvastatin reduces plasma osteoprotegerin in type 2 diabetic patients with microalbuminuria. Diab Care 2007;30(12):3122–4.
38.Mori K, Jono S, Emoto M, et al. Effects of pravastatin on serum osteoprotegerin levels in patients with hypercholesterolemia and type 2 diabetes. Angiology 2010;61:86-91.
39.Yaturu S, Rains J, Jain SK. Relationship of elevated osteoprotegerin with insulin resistance, crp, and TNF-alpha levels in men with type 2 diabetes. Cytokine 2008;44(1):168-71.
40.Kazama JJ, Shigematsu T, Yano K, et al. Increased circulating levels of osteoclastogenesis inhibitory factor (osteoprotegerin) in patients with chronic renal failure. Am J Kidney Dis 2002;39(3):525-32.
41.Nitta K, Akiba T, Uchida K, et al. The progression of vascular calcification and serum osteoprotegerin levels in patients on long-term hemodialysis. Am J Kidney Dis 2003;42(2):303-9.
42.Morony S, Tintut Y, Zhang Z, et al. Osteoprotegerin inhibits vascular calcification without affecting atherosclerosis in ldlr (-/-) mice. Circulation 2008;117(3):411-20.
43.Ueland T, Jemtland R, Godang K, et al. Prognostic value of osteoprotegerin in heart failure after acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2004;44(10):1970–6.
44.Thunyakitpisal PD, Chaisuparat R. Simvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, reduced the expression of matrix metalloproteinase-9 (Gelatinase B) in osteoblastic cells and HT1080 fibrosarcoma cells. J Pharmacol Sci 2004;94(4):403-9.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1391.14.4.8.0]