

مقایسه سطح سرمی اریتروپوئین بیماران دیابتی نوع ۱ غیر آنمیک با و بدون میکروآلبومنوری با افراد سالم

زهرا پور نقشبند^۱، اسفندیار حیدریان^{۲*}، شیرین اعظم پناه^۱، تاج الملوك امامی^۱، پیوند امینی^۱، مسعود امینی^۱

چکیده

مقدمه: هم اکنون دیابت مهمترین عامل ایجاد آسیب کلیوی، بیماری‌های قلبی - عروقی و مرگ و میر در بیماران دیابتی می‌باشد. این بیماران از خطر بالا برای ابتلاء به کم خونی برخوردار هستند. یکی از عوامل ایجاد کم خونی، کاهش سطح اریتروپوئین (Epo) در این بیماران است. مطالعات جامعی پیرامون تغییرات سطح سرمی Epo در طی مراحل بیماری دیابت نوع ۱ غیر آنمیک صورت نگرفته است. لذا هدف از این تحقیق بررسی و مقایسه سطح اریتروپوئین در بیماران دیابتی نوع ۱ غیر آنمیک با و بدون میکروآلبومنوری و افراد سالم بود.

روش‌ها: این مطالعه به صورت مقطعی و به روش نمونه‌گیری آسان بر روی ۴۷ بیمار دیابتی نوع ۱ (شامل ۲۳ نفر دارای آلبومنوری و ۲۴ نفر بدون آلبومنوری) و ۲۵ فرد سالم انجام گرفت. Epo به روش رادیو ایمنواسی و هموگلوبین (Hb)، هماتوکریت (Hct)، کراتینین (Cr)، BUN و آلبومن ادرار با دستگاه اتوآنالیزور تعیین مقدار شدند.

یافته‌ها: نتایج حاصل از این بررسی نشان داد که سطح سرمی Epo بطور معنی‌داری در بیماران دیابتی با و بدون میکروآلبومنوری نسبت به افراد شاهد افزایش یافته بود ($P < 0.05$). هر چند در گروه دیابتی بدون میکروآلبومنوری سطح سرمی Epo نسبت به گروه با میکروآلبومنوری بالاتر بود ولی تفاوت مشاهده شده معنی دار نبود ($P > 0.05$).

نتیجه‌گیری: در بیماران دیابتی نوع ۱ غیر آنمیک با و بدون میکروآلبومنوری، یک افزایش اولیه Epo نسبت به افراد سالم رخ می‌دهد.

واژگان کلیدی: اریتروپوئین، دیابت نوع ۱، میکروآلبومنوری، نفروپاتی دیابتی، آنمی

۱- مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
۲- گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام

*نشانی: اصفهان، خیابان خرم، بیمارستان حضرت صدیقه طاهره، طبقه همکف - مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم اصفهان، آزمایشگاه بخش دیابت، تلفن: ۰۳۱۱-۲۳۵۹۹۳۳-۰۳۱۱، نمابر: ۰۳۷۳۷۳۳، پست الکترونیک: heidarian46@yahoo.com

مقدمه

روش‌ها

این مطالعه به صورت مقطعی و با روش نمونه‌گیری آسان بر روی ۴۷ بیمار تازه مبتلا شده به دیابت نوع ۱ در محدوده سنی ۱۰ تا ۲۰ سال شامل ۲۳ نفر آلبومینوری و ۲۴ نفر بدون آلبومینوری دیابتی و ۲۵ نفر شاهد انجام شد. بیماران دیابتی از مراجعین بخش دیابت مرکز غدد و متابولیسم اصفهان بودند. معیارهای ورود به مطالعه شامل بیماران مبتلا به دیابت نوع غیرآنمیک با یا بدون میکروآلبومنوری و عدم وجود عالیم کلینیکی و پاراکلینیکی نفروپاتی بود (آزمایش‌های Hb و MCV برای تشخیص وضعیت آنمی و آزمایش‌های BUN، Cr و میکروآلبومنوری برای تشخیص وضعیت کلیوی انجام گرفت). گروه شاهد از میان افرادی انتخاب شدند که از لحاظ عالیم کلینیکی و پاراکلینیکی مذکور سالم و فاقد هرگونه عالیم بیماری دیابت نوع ۱ بودند. از کلیه افراد نمونه‌گیری خون بعمل آمد و آزمایش‌های (Epo) به روش رادیو ایمنوسی با کیت شرکت (DRG)، آلبومین ادرار، BUN و Cr با دستگاه آتوآنالایزور (مدل Liasys ساخت ایتالیا) و Hb و هماتوکریت (با دستگاه Sysmax مدل ۱۰۰۰ K) انجام گرفت. جهت بررسی پارامترهای آزمایش شده در هر سه گروه از نرم افزار SPSS (ویرایش ۱۳) و آزمون ANOVA و آزمون‌های تعقیبی Post Hoc و P کمتر از 0.05 معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در جدول ۱ نتایج مربوط به مقایسه سطح سرمی Epo در بیماران دیابتی نوع ۱ با و بدون میکروآلبومنوری و شاهد ارائه شده‌اند. نتایج حاکی از اختلاف معنی‌دار در سطح سرمی Epo بین گروه‌ها می‌باشد ($P < 0.05$). علاوه بر این در گروه دیابتی مبتلا به میکروآلبومنوری، سطح سرمی Epo نسبت به گروه شاهد معنی‌دار بود ($P < 0.05$) ولی در مقایسه با گروه بدون میکروآلبومنوری معنی‌دار

دیابت، مهمترین عامل آسیب کلیوی در کشورهای غربی و عاملی برای بروز بیماری‌های قلبی عروقی و مرگ و میر است [۲،۱]. بیماران دیابتی نفروپاتیک، آنمی شدیدتری را به سبب آسیب کلیوی نسبت به مبتلایان به سایر بیماری‌های مزمن نشان می‌دهند [۳و۴]. تاکنون چندین عامل ایجاد کننده آنمی در افراد دیابتی شناخته شده‌اند که یکی از آنها اریتروپوئتین (Epo) است [۵]. Epo یک هورمون گلیکوپروتئینی و یکی از اعضای کلاس I سیتوکین‌ها با وزن مولکولی $30/4$ kDa می‌باشد [۶،۷]. این هورمون در دوران جنینی توسط هپاتوسيت‌ها و بعد از تولد به طور عمده توسط سلول‌های شبه فیبروبلاست پره توبولار واقع در کورتکس کلیه‌ها سنتز می‌شود [۸]. در اغلب مطالعات انجام شده، بیشترین عامل خطر مطرح بیماری‌های کلیوی دانسته‌اند که شامل بدی عملکرد کلیه‌ها و یا آلبومینوری می‌شود [۹] و به همین دلیل امروزه شناسایی عواملی که منجر به ممانعت یا کاهش پیشرفت نفروپاتی دیابتی و همچنین عواملی که باعث افزایش بهبودی نفروپاتی بیماران دیابتی می‌گردند، از دیدگاه بالینی مهم است [۵]. پیشرفت بیماری کلیوی در بیماران دیابتی به آرامی و طی یک مجموعه مراحل چندین ساله رخ می‌دهد [۱۰] و علامت اولین مرحله بالینی آن میکروآلبومنوری می‌باشد و ممکن است چندین سال قبل از وقوع نفروپاتی طول بکشد [۱۱]. اکثر مطالعات بیماری کلیوی را عامل کاهش Epo و علتی برای آنمی در بیماران دیابتی نوع ۱ و ۲ علامت کرده اند [۹،۱۰]. با توجه به این که وجود آنمی یک عامل تحрیک کننده جهت ترشح Epo می‌باشد، لذا در این مطالعه بیماران دیابتی نوع ۱ غیرآنمیک مورد بررسی قرار گرفتند و هدف از این مطالعه نیز مقایسه سطح سرمی Epo در بیماران دیابتی نوع ۱ غیرآنمیک تازه مبتلا شده به میکروآلبومنوری با بیماران دیابتی نوع غیرآنمیک بدون میکروآلبومنوری و افراد سالم می‌باشد.

دیابتی بدون میکروآلبومینوری و شاهد اختلاف معنی داری مشاهده شد ($P < 0.05$).

نبود ($P > 0.05$). در مقایسه سایر پارامترهای Hb ، Hct و Cr در گروههای مذکور اختلاف معنی داری مشاهده نشد ($P > 0.05$). ولی برای Cr در گروه های

جدول ۱- مقایسه شاخصهای سرمی و ادراری سه گروه مورد مطالعه

شاهد	گروه دیابتی بدnon میکروآلبومینوری	گروه دیابتی بدnon میکروآلبومینوری	تعداد نمونه
۲۵	۲۳	۲۴	
$12/3 \pm 4$	$20/53 \pm 13/2^*$	$22/6 \pm 13/4^{\ddagger}$	اریتروپوئین (mU/ml)
$21/8 \pm 5/2$	$45/3 \pm 18/6^{\dagger}$	$19/2 \pm 5/5$	آلبومین ادرار (mg/L)
$13/8 \pm 1/7$	$13/9 \pm 1/7$	$14/2 \pm 1/3$	هموگلوبین (g/100)
$41/9 \pm 4/1$	$41/3 \pm 4/3$	$41/9 \pm 3/7$	هماتوکریت (%)
$28/5 \pm 4/7$	$27/7 \pm 5/6$	$28/7 \pm 4$	(mg/dl) BUN
$0/96 \pm 0/17$	$0/9 \pm 0/17$	$0/8 \pm 0/12^{\ddagger}$	(mg/dl) Cr

*مقادیر بصورت میانگین \pm انحراف معیار بیان شده‌اند.

† بین گروه های دیابتی مبتلا به میکروآلبومینوری و شاهد اختلاف معنی دار مشاهده شد ($P < 0.05$).

‡ بین گروه های دیابتی بدnon میکروآلبومینوری و شاهد اختلاف معنی دار مشاهده شد ($P < 0.05$).

n=۴۷ نفر در گروه دیابتی

n=۲۵ نفر در گروه شاهد

مطالعه به روش مورد- شاهد و مقطعی صورت گرفته و آزمون آماری مورد استفاده ANOVA بوده است.

کرد. Epo در حیوانات قادر است از بروز سکته قلبی، مغزی، کلیوی جلوگیری کند به طوری که تزریق kg IU/kg ۵۰۰ - ۳۰۰ آن، باعث جلوگیری از نارسایی کلیه‌ها و آسیب به مورفولوژی کلیوی می‌شود و دلیل آن را به اثر محافظتی Epo در کاهش پدیده آپوپتوz سلولی نسبت می‌دهند [۱۵-۱۲]. در مطالعه دیگری که بر روی حیوانات پرخطر برای ابتلا به سکته قلبی صورت گرفت، نشان داده شد که با تزریق Epo از پدیده مرگ سلولی در قسمت‌های میوکارد و در نتیجه بروز سکته قلبی در آنها جلوگیری می‌شود [۱۶]. با توجه به وجود گیرنده‌های Epo در سلول‌های اندوتیال، پانکراس و غlez [۱۶، ۱۲]، احتمالاً علت این افزایش اولیه Epo در افراد دیابتی نوع ۱ غیر آنمیک با و بدون میکروآلبومینوری نسبت به افراد سالم اینست که افراد دیابتی معمولاً بیشتر از سایر گروه‌ها در معرض سکته هستند و احتمالاً این افزایش غلظت Epo در بیماران دیابتی غیرآنمیک نوعی واکنش اولیه در برابر

بحث

سطح پایین سرمی Epo یک ویژگی متعارف در بیماران دیابتی نوع ۲ می‌باشد [۱۲]. برخی مطالعاتی که میزان سطح سرمی Epo با آنمی دیابتی را بررسی کرده‌اند، کمبود ترشح Epo در افراد دیابتی را مهمترین علت بروز آنمی معرفی کرده‌اند که همراه با نفropاتی اتونومیک است [۱۲-۱۱]. مطالعات جامعی بر روی سطح سرمی Epo در افراد دیابتی نوع ۱ غیرآنمیک انجام نگرفته است ولی در این مطالعه مشخص شد که در افراد دیابتی نوع ۱ غیرآنمیک تازه مبتلا شده به میکروآلبومینوری یک افزایش سرمی Epo نسبت به افراد سالم مشاهده می‌شود که می‌بایستی با گذشت زمان و ایجاد نفropاتی، سطح سرمی Epo کاهش و به دنبال آن ایجاد آنمی در این بیماران گردد. در رابطه با علت افزایش Epo در شروع عارضه میکروآلبومینوری بیماران دیابتی نوع غیرآنمیک می‌توان میتوان نکاتی را ذکر

دفعی اولیه بدن جهت حفاظت سیستم عصبی و شبکیه از اثرات سوء جانبی استرس اکسیداسیون دیابتی می‌باشد. بنابراین با توجه به مطالب ذکر شده، احتمالاً افزایش Epo در بیماران دیابتی نوع ۱ غیر آنمیک با و بدون میکروآلبومینوری نسبت به افراد سالم نوعی واکنش در برابر عوارض سوء دیابت نظیر آسیب‌های قلبی، کلیوی یا عصبی می‌باشد. لذا برای درک بیشتر اثرات افزایش اولیه Epo در بیماران دیابتی نوع ۱ غیر آنمیک، نیاز به تحقیقات بیشتری می‌باشد.

سپاسگزاری

حمایت مالی این پژوهش توسط مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام پذیرفته است. از کلیه پرسنل محترم آزمایشگاه مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم حضرت صدیقه طاهره دانشگاه علوم پزشکی اصفهان که در این پژوهش ما را یاری نمودند، تشکر می‌نماییم.

عوارض جانبی به ویژه احتمال بروز سکته در این بیماری می‌باشد.

دلیل دیگری که می‌توان پیشنهاد کرد این است که با توجه به این که بیماری دیابت با التهاب مزمن و تغییر تعادل میان اکسیداسیون و احیاء و در نتیجه افزایش سیتوکین‌های التهابی همراه است [۱۷]، بنابراین احتمالاً افزایش Epo در افراد دیابتی نوع ۱ غیر آنمیک با و بدون میکروآلبومینوری نوعی پاسخ دفعی بدن جهت مقابله با تغییرات بوجود آمده و ترشح سیتوکین‌های التهابی بدن می‌باشد. دلیل دیگر برای افزایش اولیه Epo در افراد دیابتی نوع ۱ غیر آنمیک با و بدون میکروآلبومینوری این است که با توجه به این که دارای اثرات حفاظتی قوی حفاظت عصبی در مغز و شبکیه می‌باشد [۱۸، ۱۹] و افزایش mRNA اریتروپوئتین در افراد دیابتی به عنوان پیامد یک واقعه اولیه در شبکیه چشم بیان می‌شود [۲۰]. لذا احتمالاً افزایش ستنز Epo در افراد دیابتی نوع ۱ غیر آنمیک، نوعی واکنش

ماخذ

- Xue JL, Ma JZ, Louis TA, Collins AJ. Forecast of the number of patient with end – stae renal disease in the united State to the year 2010. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2753-2758.
- Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Simith DH. Longitudinal flow – up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004; 164: 659-663.
- Bosman DR, Winkler AS, Marsden JT, Macdougall IC, Watkins PJ. Anemia with erythropoietin deficiency occurs early in diabetic nephropathy. *Diabetes* 2001; 24: 495-499.
- Thomas MC, Macisaac RJ, Tsalamandris C, Power D, Jerums G; Unrecognized anemia in pateint with diabetes : a cross – sectional survey. *Diabetes* 2003; 26: 1164-1169.
- Craig KJ, Williams JD, Riley SG, Smith H, Owens DR, Worthing D, and et al. Anemia and diabetes in the absence of nephropathy. *Diabetes Care* 2005; 28: 1118-1123.
- Wen D, Biossel JP. Erythropoietin structure function relationships. *J Biol Chem* 1994; 269: 22839-22846.
- Doral MS. The role of charbohydrate in erythropoietin action. *Endocrinology* 1985; 116: 2293-2299.
- Maxwell PH, Ferguson DJP, Nichollas LG, Iredale JP, Pugh W, Johnson MH, et al. Sites of erythropoietin production. *Kidney Int* 1997; 51: 393-401.
- Yun YS, Lee HC, Yoo NC, Song YD, Lim SK, Kim KR, and et al. Reduced Epo responsiveness to anemia in diabetic patients before advanced diabetic nephropathy. *Diab Res Clin Prac* 1999; 46:223-229.
- Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes* 1983; 32(2): 64-78.
- Thomas S, Rampperrad M. Anemia in diabetes. *Acta Diabetol* 2004; 41: S13-S17.
- Symeonidis A, Kourakis AS, Psiroyiannis A, Leotsinidis M, Kyriazopoulou V, Vassilakos P, et al. Inappropriately low erythropoietin response for the degree of anemia in patients with nonisulin – dependent diabetes mellitus. *Ann Hematol* 2005; 85: 79-85.
- Inomata S, Itoh M, Imai H, Sato T. Serum level of erythropoietin a novel market reflecting the severity of diabetic nephrophathy. *Nephron* 1997; 75: 425-430.

14. Fink GD, Fisher JW. Erythropoietin production of ter renal denervation of beta adrenergic blockade. *Am Physiol* 1967; 230: 508-513.
15. Beynon G. The influence of the autonomic nervous system in the control of erythropoietin secretion in the hypoxic rat. *Physiol Lond* 1997; 266: 347-360.
16. Jelkmann W. Erythropoietin, structure, control of production and function. *Physiol Rev* 1992; 72: 449-489.
17. Nikolov V, Kalaydjieva V, Logofetov A. Plasma erythropoietin activity in diabetic patient, studied by determining th 59Fe incorporation in posthypoxic polycythemic. *Acta Physiol Pharmacol Bulg* 1989; 15(4): 37-40.
18. Jelkmann W: Effects of erythropoietin on brain function. *Curr Pharm Biotechnol* 2005; 6: 65-79.
19. Becerra SP, Amaral J. Erythropoietin : an endogenous retinal survival factor. *N Engl J Med* 2002 : 347; 1968-1970.
20. Hernandez C, Fonoliosa A, Garcia M, Higurea M, Catalan R, Miralles A, et al. Erythropoietin is expressed in the human retina and it is highly elevated in the vitreous fluid of patients with diabetic macular edema. *Diabetes Care* 2006; 29: 2028-2033.

