

تأثیر اسپرونولاکتون بر کاهش پروتئینوری در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲

دکتر محمد کریمی هرستانی^۱، دکتر سعید بهرامدمنش^۲، دکتر علی مؤمنی^۳، دکتر آذر برادران^۴

چکیده

مقدمه: نفروپاتی دیابتی، اصلی‌ترین و شایع‌ترین علت نارسایی کلیه است. در این مطالعه بر آن شدیم تا اثرات مفید اسپرونولاکتون، به تنهایی و همراه با هیدروکلروتیازید را بر نفروپاتی دیابتی بررسی کنیم.

روش‌ها: این پژوهش به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی شده، بر روی سه گروه ۲۰ نفره از بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ دچار نفروپاتی انجام شد. به گروه نخست روزانه ۵۰ میلی‌گرم اسپرونولاکتون همراه با دارونما، به گروه دوم روزانه ۵۰ میلی‌گرم اسپرونولاکتون همراه با هیدروکلروتیازید به مقدار ۲۵ میلی‌گرم روزانه و به گروه سوم دارونما همراه با هیدروکلروتیازید به مقدار ۲۵ میلی‌گرم روزانه و به مدت ۳ ماه داده شد. در زمان انجام پژوهش پتاسیم در فاصله‌ی ۷ تا ۱۰ روز اول جهت پیشگیری از هایپرکالمی احتمالی در اثر مصرف اسپرونولاکتون اندازه‌گیری شد. پروتئین ادرار ۲۴ ساعته و سایر شاخص‌ها در آغاز و پایان مطالعه اندازه‌گیری شد. سپس یافته‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS تحلیل گردید.

یافته‌ها: ۴۳ درصد بیماران مرد و میانگین سنی بیماران $56/8 \pm 8/3$ سال بود. گروه‌ها، از نظر فاکتورهای عمومی، همگن بودند. در پایان مداخله، تفاوت آماری معنی‌داری در پروتئینوری، بین گروه‌ها دیده شد. در گروه اول و دوم، پروتئین ادرار ۲۴ ساعته به مقدار ۲۰۰ میلی‌گرم در ۲۴ ساعت، کاهش معنی‌داری داشت ولی در گروه سوم تغییر معنی‌داری مشاهده نشد. پتاسیم سرم در گروه اول، افزایش معنی‌داری را به میزان متوسط $0/26$ میلی‌اکی‌والان در لیتر نشان داد، ولی افزایش معنی‌داری در گروه دوم و سوم مشاهده نشد. در پایان مطالعه، به جز یک مورد با پتاسیم $5/7$ میلی‌اکی‌والان در لیتر در گروه سوم، حداکثر پتاسیم سرم حین و بعد از انجام مداخله در هیچ یک از گروه‌ها بیشتر از $5/1$ میلی‌اکی‌والان در لیتر نشد.

نتیجه‌گیری: این مداخله نشان داد که اسپرونولاکتون همراه با هیدروکلروتیازید در بیماران مورد مطالعه، تأثیر معنی‌داری در کاهش پروتئینوری، بدون ایجاد هایپرکالمی و عارضه‌ی کلیوی داشت. بنابراین اسپرونولاکتون می‌تواند به عنوان یک داروی محافظت‌کننده‌ی کلیه در نفروپاتی دیابتی استفاده شود.

واژگان کلیدی: اسپرونولاکتون، هیدروکلروتیازید، پروتئینوری، دیابت نوع ۲

مقدمه

دیابت همراه هستند. بیماران مبتلا به نفروپاتی دیابتی به طور معمول به رتینوپاتی دیابتی نیز مبتلا هستند. نفروپاتی دیابتی علت اصل مرحله‌ی نهایی بیماری کلیوی ESRD در ۳۰ درصد بیماران مبتلا به نوع یک دیابت ملیتوس و ۲۰ درصد بیماران مبتلا به نوع دو دیابت است (۸-۳). ویژگی بالینی هر دو نوع DM مشابه است و توسط یک ناهنجاری میکروسیرکولاسیون مشخص می‌شود (۴-۶). نشانه‌های بالینی نفروپاتی

نفروپاتی دیابتی، مهم‌ترین علت بیماری کلیوی مرحله‌ی انتهایی (End-stage renal disease) یا ESRD در ایالات متحده است و در عین حال مهم‌ترین عامل ابتلا و مرگ و میر وابسته به دیابت ملیتوس (Diabetes mellitus یا DM) به شمار می‌رود (۶-۱). میکروآلبومینوری و ماکروآلبومینوری با افزایش خطر بیماری‌های قلبی-عروقی در افراد مبتلا به

^۱ دستیار، گروه داخلی، دانشکده ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران

^۲ استادیار، گروه داخلی، دانشکده ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران

^۳ دانشیار، گروه داخلی، دانشکده ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران

^۴ دانشیار، گروه پاتولوژی، دانشکده ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

دیابتی عبارت از فشار خون بالا و افزایش دفع ادراری پروتئین می‌باشد (۵-۶). درمان مناسب در مورد نفروپاتی دیابتی پیشگیری به کمک کنترل قند خون است (۹-۱۰). به عنوان بخشی از مراقبت جامع دیابت لازم است میکروآلبومینوری در مراحل اولیه و هنگامی که درمان‌های مؤثر را می‌توان به کار گرفت، تشخیص داده شود (۹-۱۰). وجود پروتئینوری یک عامل خطر شناخته شده برای پیشرفت بیماری کلیوی و قلبی-عروقی می‌باشد (۱۰-۱۸). کاهش در میزان پروتئینوری با کاهش سرعت کم شدن مقدار فیلتراسیون گلومرولی (Glomerular filtration rate یا GFR) و کاهش خطر حوادث قلبی-عروقی همراه است. افزایش فشار خون یک نقش اساسی در پیشرفت پروتئینوری در بیماران کلیوی مبتلا و غیر مبتلا به دیابت دارد و بنابراین فشار خون کمتر از ۱۳۰/۸۰ میلی‌متر جیوه در بیماران با پروتئینوری برای رسیدن به حداکثر حفاظت کلیوی و قلبی-عروقی پیشنهاد می‌شود (۱۹-۲۲). درمان‌های مؤثر در کاهش سرعت پیشرفت میکروآلبومینوری به سمت ماکروآلبومینوری عبارت از طبیعی ساختن قند خون، کنترل درست فشار خون، تجویز مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین (Angiotensin converting enzyme یا ACE) یا آنتاگونیست‌های گیرنده‌ی آنژیوتانسین (Angiotensin receptor antagonist یا ARA) و همچنین درمان دیس‌لیپیدمی می‌باشد (۱۷، ۱۹).

اطلاعات نشان می‌دهد که بیماران با پروتئینوری بیش از ۱۰۰۰ میلی‌گرم در روز به وضوح از درمان ضد فشار خون با بلوک‌کننده‌های سیستم رنین-آنژیوتانسین-آلدوسترون (RAAS یا Renin-angiotensin-aldosterone system) سود

می‌برند. مطالعات نشان داده است که در هنگام استفاده از مهارکننده‌های ACE برای درمان هیپرتانسیون و کاهش پروتئینوری در بیماران کلیوی، با وجود ادامه‌ی درمان با این داروها سطح کاهش یافته‌ی آلدوسترون سرم به علت پدیده‌ی (Phenomenon) فرار آلدوسترونی، به سطح قبل از درمان بر خواهد گشت (۲۴-۲۰). بنابراین ممکن است که تأثیر داروهای بلوک‌کننده‌ی آلدوسترون (مانند اسپرونولاکتون) را روی کاهش پروتئینوری توجیه کند (۲۷-۲۴). مطالعات نشان داده است که آنتاگونیست‌های آلدوسترون وقتی به یک داروی مهارکننده‌ی ACE یا ARA اضافه شوند، کاهش بیشتری در میزان پروتئینوری خواهند داشت (۲۸-۲۶). همچنین پژوهش‌ها نشان داده‌اند که آلدوسترون، با مکانیسم‌های ژنومیک، بر بستر رگ‌های ریز کلیه و قلب تأثیر مخربی بر جای می‌گذارد (۳۰-۲۷). با توجه به اثرات مفید اسپرونولاکتون در درمان بیماری‌های گوناگون مانند نارسایی قلب و سیروز کبد و تأثیر بسیار محتمل آن در جلوگیری از پیشرفت این بیماری‌ها و اثرات ضد التهاب و ضد فیروز این دارو و نیز ارزانی و کم‌عارضه و تحمل‌پذیر بودن آن برای بیماران بر آن شدیم اثرات مفید و عوارض این دارو را در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ دچار پروتئینوری بررسی کنیم. از آن جا که مصرف اسپرونولاکتون، به ویژه همراه با داروهای مهارکننده‌ی سیستم رنین-آنژیوتانسین، به دلیل افزایش خطر پدید آمدن هایپرکالمی محدودیت مصرف دارد و مصرف هم‌زمان هیدروکلروتیازید می‌تواند از هایپرکالمی ناشی از این داروها پیش‌گیری کند، در این پژوهش ما اثرات مفید اسپرونولاکتون را، هم به تنهایی و هم همراه با هیدروکلروتیازید، بررسی

نمودیم. این مطالعه به تأثیر اسپرونولاکتون بر کاهش پروتئینوری در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ پرداخت.

روش‌ها

این پژوهش به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی شده‌ی یک سوکور، بر روی سه گروه از بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ دچار نفروپاتی، که به درمانگاه‌های غدد و نفرولوژی شهرکرد مراجعه کرده بودند، انجام شد. ابتلای قطعی به دیابت نوع ۲ بر پایه‌ی استانداردهای جهانی، رضایت و آگاهی کامل بیمار برای ورود به مطالعه، نداشتن نارسایی قلبی بر پایه‌ی معاینه و شرح حال، نداشتن نارسایی رده‌ی دوم به بعد کلیه بر پایه‌ی محاسبه‌ی کلیرانس کراتینی (با اندازه‌گیری اوره و کراتینی)، عدم ابتلا به نارسایی آدرنال، سندروم کوشینگ و هیپوتیروئیدی بر پایه‌ی معاینه و شرح حال، پتاسیم پلاسما کمتر از ۵ میلی‌اکی‌والان در لیتر، عدم مصرف پتوکسی‌فیلین یا داروهای مسکن به هر دلیل و وجود پروتئین ادرار ۲۴ ساعته بیش از ۱۵۰ میلی‌گرم یا آلبومین ادرار ۲۴ ساعته بیش از ۳۰ میلی‌گرم، معیارهای ورود به مطالعه بودند. به علاوه در این مطالعه GFR بالای ۳۰ سی‌سی در دقیقه شرط ورود بود، ولی هیچ یک از بیماران GFR کمتر از ۵۰ سی‌سی در دقیقه نداشتند.

عدم همکاری بیمار در طول مطالعه، پتاسیم بیشتر از ۵/۵ میلی‌اکی‌والان در لیتر در طول مطالعه (۱ تا ۲ هفته پس از تجویز داروها)، نیاز به تغییر دوز داروهای ضد فشار خون در طول مطالعه، تغییر داروهای مهارکننده‌ی ACE و ARA در طول مطالعه، ابتلا به هر گونه بیماری حاد و شدید در طول مطالعه معیارهای خروج بیماران از مطالعه بودند.

حجم نمونه ۶۰ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ دچار

نفروپاتی بود که از مراجعین به درمانگاه‌های غدد و نفرولوژی شهرکرد در سال ۱۳۸۹ انتخاب شدند و به شکل تصادفی به ۳ گروه ۲۰ تایی تقسیم شدند. بیماران در گروه ۱ تحت درمان با اسپرونولاکتون با دوز روزانه‌ی ۵۰ میلی‌گرم و دارونما، در گروه ۲ تحت درمان با اسپرونولاکتون با دوز روزانه‌ی ۵۰ میلی‌گرم و هیدروکلرتیازید با دوز روزانه‌ی ۲۵ میلی‌گرم و در گروه ۳ تحت درمان با هیدروکلرتیازید با دوز روزانه‌ی ۲۵ میلی‌گرم و دارونما قرار گرفتند و طی سه ماه پیگیری و مطالعه شدند. اسپرونولاکتون و هیدروکلرتیازید به ترتیب از شرکت‌های دارویی مینو و داروپخش خریداری شدند و دارونما در شرکت ثامن ساز تهیه شد. داروها به مدت ۳ ماه به بیماران داده شد. در زمان انجام پژوهش پتاسیم در فاصله‌ی ۷ تا ۱۰ روز اول جهت پیشگیری از هایپرکالمی احتمالی در اثر مصرف اسپرونولاکتون اندازه‌گیری شد. داده‌های مورد بررسی از طریق چک لیست و توسط محقق جمع‌آوری و تکمیل گردید.

همه‌ی آزمایش‌های لازم بر روی نمونه‌ها در طول مطالعه در آزمایشگاه واحد توسط دستگاه Instruments (BT 3000 Biotechnica) و Flame photometer (Corning 480) و Nyocard reader II انجام شد.

این مطالعه با مجوز معاونت پژوهشی و کمیته‌ی اخلاق و با رضایت آگاهانه‌ی افراد مورد مطالعه انجام شد. داروهای اصلی و درمان استاندارد بیماران در طول مطالعه تغییر نکرد.

داده‌های جمع‌آوری شده توسط نرم‌افزار SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL) و بر اساس آمار توصیفی و آزمون‌های χ^2 ، Kruskal-Wallis و Paired-t و Wilcoxon تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها

سن بیماران بین ۴۱ تا ۸۱ سال با میانگین $۵۶/۸ \pm ۸/۳$ سال بود. ۲۶ نفر (۴۳/۳ درصد) از بیماران مرد و بقیه زن بودند. بین گروه‌ها اختلاف معنی‌داری از نظر سن و جنس نبود. فاکتورهای عمومی بیماران شامل سن، وزن، قد، نمایه توده‌ی بدنی (Body mass index یا BMI)، فشار خون سیستولیک و دیاستولیک، دور کمر و طول مدت ابتلا به دیابت، در سه گروه مورد مطالعه از نظر آماری یکسان بودند و به عبارت دیگر گروه‌های درمانی موجود در این مطالعه از نظر کلیه‌ی فاکتورهای فوق همگن بودند (جدول ۱).

مصرف داروهای مختلف در گروه‌ها نیز بررسی شد که از توزیع یکنواختی برخوردار بود. با وجود این که قند خون ناشتا (Fasting blood sugar یا FBS) در گروه‌های مورد مطالعه در ابتدا و انتهای مداخله تفاوت معنی‌داری با هم نداشت، ولی افزایش معنی‌داری به میزان متوسط ۱۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر در گروه سوم (تحت درمان با هیدروکلرتیازید و دارونما) طی مطالعه دیده شد ($P < ۰/۰۵$) و اگر چه مقدار افزایش

متوسطی معادل ۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر در گروه دوم نیز مشاهده شد، ولی این افزایش از نظر آماری معنی‌دار نبود. در مورد قند خون دو ساعت پس از غذا و پنج عصر و هموگلوبین گلیکوزیله (A1c Hb) تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های مورد مطالعه در آغاز و پایان مطالعه مشاهده نشد ($P > ۰/۰۵$). پروفایل لیپید شامل تری‌گلیسرید، کلسترول، لیپوپروتئین با دانسیته‌ی پایین (Low density lipoprotein یا LDL) و لیپوپروتئین با دانسیته‌ی بالا (High density lipoprotein یا HDL) در سه گروه هیچ تفاوت معنی‌داری از نظر آماری قبل و بعد از مطالعه مشاهده نگردید.

GFR همه‌ی بیماران وارد شده در مطالعه کمتر از ۵۰ سی‌سی در دقیقه بود. در شاخص‌های نشانگر عملکرد کلیه شامل نیتروژن اوره‌ی خون (BUN یا Blood urea nitrogen)، کراتینین (Cr) و GFR، تنها تغییر معنی‌دار از نظر آماری، افزایش Cr و کاهش GFR در پایان مداخله در گروه تحت درمان با اسپرونولاکتون و دارونما بود ($P < ۰/۰۵$)، ولی تغییر معنی‌داری در دو گروه دیگر مطالعه مشاهده نگردید.

جدول ۱. مقایسه‌ی برخی شاخص‌های مورد مطالعه در بیماران ۳ گروه

متغیر	اسپیرونولاکتون + دارونما انحراف معیار \pm میانگین	اسپیرونولاکتون + هیدروکلرتیازید انحراف معیار \pm میانگین	هیدروکلرتیازید + دارونما انحراف معیار \pm میانگین	مقدار P
سن	$۵۶/۲ \pm ۶/۳$	$۵۸/۹ \pm ۹/۳$	$۵۵/۴ \pm ۸/۹$	۰/۳۸۷
BMI در ابتدای مطالعه	$۳۰/۲ \pm ۴/۴$	$۳۰/۳ \pm ۴/۴$	$۲۹/۳ \pm ۳/۳$	۰/۶۷۲
BMI در انتهای مطالعه	$۳۰/۳ \pm ۴/۳$	$۳۰/۳ \pm ۴/۳$	$۲۹/۳ \pm ۳/۳$	۰/۶۳۵
فشار خون سیستولیک در ابتدای مطالعه	$۱۳۲/۸ \pm ۱۲/۸$	$۱۳۳/۵ \pm ۱۴/۵$	$۱۳۳/۵ \pm ۱۳/۲$	۰/۹۹۳
فشار خون سیستولیک در انتهای مطالعه	$۱۳۳/۵ \pm ۱۱/۶$	$۱۳۲/۵ \pm ۱۲/۶$	$۱۳۳/۰ \pm ۱۱/۵$	۰/۹۷۶
فشارخون دیاستولیک در ابتدای مطالعه	$۸۴/۳ \pm ۵/۴$	$۸۴ \pm ۹/۴$	$۸۴/۰ \pm ۷/۴$	۰/۹۸۲
فشارخون دیاستولیک در انتهای مطالعه	$۸۳/۳ \pm ۵/۹$	$۸۱/۵ \pm ۸/۶$	$۸۰/۰ \pm ۷/۱$	۰/۴۷۷
مدت دیابت	$۹/۳ \pm ۵/۶$	$۹/۹ \pm ۴/۲$	$۸/۵ \pm ۴/۹$	۰/۴۰۴

BMI: Body mass index

جدول ۲. مقایسه‌ی شاخص‌های عملکرد کلیه در بیماران ۳ گروه قبل و بعد از مداخله

مقدار P	اسپیرونولاکتون + هیدروکلرتیازید	اسپیرونولاکتون + هیدروکلرتیازید	اسپیرونولاکتون + دارونما	زمان	متغیر
	دارونما	انحراف معیار ± میانگین	انحراف معیار ± میانگین		
۰/۶۱۹	۱۷/۵ ± ۴/۰	۱۷/۰ ± ۵/۷	۱۶/۳ ± ۴/۰	قبل از مطالعه	BUN (میلی گرم در دسی لیتر)
۰/۲۱۳	۱۷/۶ ± ۲/۶	۱۸/۷ ± ۹/۰	۱۶/۲ ± ۴/۰	بعد از مطالعه	
-	۰/۲۴۹	۰/۲۹۲	۰/۸۱۱	مقدار P	
۰/۴۶۷	۰/۹۶ ± ۰/۱۵	۰/۹۶ ± ۰/۲۹	۱/۰۱ ± ۰/۲۱	قبل از مطالعه	Cr (میلی گرم در دسی لیتر)
۰/۰۲۸	۰/۹۵ ± ۰/۱۶	۰/۹۶ ± ۰/۲۷	۱/۱ ± ۰/۲۷	بعد از مطالعه	
-	۰/۵۸۷	۰/۹۷۳	۰/۰۲۹	مقدار P	
۰/۸۲۴	۸۷/۳ ± ۲۲/۰	۸۶/۲ ± ۲۵/۰	۹۰/۷ ± ۲۴/۶	قبل از مطالعه	GFR (سی سی در دقیقه)
۰/۸۷۳	۸۸/۹ ± ۲۵/۵	۸۵/۵ ± ۲۳/۹	۸۵/۱ ± ۲۸/۰	بعد از مطالعه	
-	۰/۳۸۸	۰/۷۶۲	۰/۰۴۳	مقدار P	
۰/۳۲۴	۳۵۶/۲ ± ۲۱۰/۱	۴۳۲/۲ ± ۲۱۰/۰	۳۷۷/۳ ± ۲۵۰/۴	قبل از مطالعه	پروتئین ادرار ۲۴ ساعته (میلی گرم)
< ۰/۰۰۱	۳۵۹/۴ ± ۲۱۲/۲	۲۲۴/۶ ± ۱۷۲/۰	۱۶۸/۲ ± ۱۶۷/۳	بعد از مطالعه	
-	۰/۳۲۲	< ۰/۰۰۱	< ۰/۰۰۱	مقدار P	

BUN: Blood urea nitrogen

Cr: Creatinine

GFR: Glomerular filtration rate

بررسی گردید و مشاهده شد که در گروه‌های درمانی تحت درمان با هیدروکلرتیازید افزایش داشت که این افزایش در گروه سوم، با میزان متوسط ۰/۱۱ میلی گرم در دسی لیتر معنی دار بود ($P < ۰/۰۵$)، ولی در گروه دوم با میزان افزایش متوسط ۰/۰۶ میلی گرم در دسی لیتر از نظر آماری معنی دار نبود ($P > ۰/۰۵$). در گروه اول نیز تغییری در سطح کلسیم اصلاح شده، قبل و بعد از مطالعه مشاهده نگردید. پس از پایان مداخله، میزان فسفر سرم بیماران کاهش معنی داری را در گروه‌های دوم و سوم مطالعه به ترتیب به میزان ۰/۲ و ۰/۳ میلی گرم در دسی لیتر پیدا کرد ($P < ۰/۰۵$) که این تغییر در گروه اول مشاهده نشد.

در این مطالعه تفاوت معنی داری در پروتئینوری بین گروه‌ها دیده شد؛ به این صورت که پروتئین ادرار ۲۴ ساعته‌ی بیماران در گروه اول و دوم مورد مطالعه به

میزان Cr افزایش معنی داری را به میزان متوسط ۰/۱ در گروه تحت درمان با اسپرنولاکتون و دارونما نشان داد که این افزایش تأثیر خود را به صورت معنی داری در GFR با کاهش متوسط ۶ سی سی در دقیقه نمایان کرد. کاهش GFR در گروه اسپرونولاکتون و هیدروکلرتیازید نیز به میزان متوسط ۱ سی سی در دقیقه مشاهده گردید که این میزان از نظر آماری معنی دار نبود. در گروه هیدروکلرتیازید و دارونما تغییر معنی داری در Cr سرم و GFR مشاهده نشد. اسید اوریک سرم در همه‌ی گروه‌های این مطالعه در پایان مداخله، افزایش متوسط ۰/۲ میلی گرم در دسی لیتر را نشان داد، ولی این میزان تغییر از نظر آماری معنی دار نبود (جدول ۲). کلسیم اصلاح شده‌ی بیماران بر اساس تغییرات آلبومین سرم، با کنترل کلسیم قبل و بعد از مداخله

بحث

این مطالعه به منظور بررسی اثر اسپرونولاکتون بر کاهش پروتئینوری بیماران مبتلا به دیابت انجام گرفت. بر پایه‌ی بررسی‌های انجام شده تاکنون مطالعه‌ای مانند این پژوهش انجام نشده است. در این بررسی ۶۰ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ بررسی شدند. بیماران به طور تصادفی به یکی از سه گروه درمانی اسپرونولاکتون و دارونما، اسپرونولاکتون و هیدروکلرتیازید و دارونما اختصاص یافتند و طی سه ماه پیگیری شدند. این پژوهش از نظر تعداد نمونه، نسبت به مطالعه‌ی Chrysostomou و همکاران (۲۸)، Tylicki و همکاران (۳۱) و Rossing و همکاران (۳۲) برتری داشت و با مطالعه‌ی Schjoedt و همکاران (۳۳) هم‌تراز بود. از نظر طول مدت مطالعه، این پژوهش نسبت به مطالعات Tylicki و همکاران (۳۱)، Rossing و همکاران (۳۲)، Bianchi و همکاران (۳۴) و Schjoedt و همکاران (۳۳)، Saklayen و همکاران (۳۵) و Jennings و همکاران (۳۶) برتری داشت و با مطالعات Epstein و همکاران (۲۷) و با Chrysostomou و همکاران (۲۸) هم‌تراز بود.

در این بررسی A1c Hb تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های مورد مطالعه و در آغاز و پایان مطالعه نداشت. میزان Cr در این مطالعه افزایش معنی‌داری را به میزان متوسط ۰/۱ میلی‌گرم در دسی‌لیتر در گروه ۱ (تحت درمان با اسپرونولاکتون و دارونما) نشان داد که این افزایش تأثیر خود را به صورت معنی‌داری در GFR، با کاهش متوسط ۶ سی‌سی در دقیقه نمایان کرد. کاهش GFR در گروه دوم مطالعه نیز به میزان متوسط ۱ سی‌سی در دقیقه مشاهده گردید که این میزان از نظر آماری معنی‌دار نبود. در گروه سوم تغییر

میزان متوسط ۲۰۰ میلی‌گرم در ۲۴ ساعت کاهش نشان داد که از نظر آماری معنی‌دار بود ($P < 0/05$). در گروه سوم مطالعه تغییر معنی‌داری در پروتئینوری بیماران مشاهده نشد ($P > 0/05$). قبل از مداخله تفاوت معنی‌داری بین میزان آلبومین سرم در گروه‌های مورد مطالعه وجود داشت ($P < 0/05$) که این تغییر در گروه اول و دوم به صورت افزایش متوسطی معادل ۰/۱ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود، ولی در گروه سوم مطالعه تغییری مشاهده نشد.

در بین فاکتورهای عمومی، تنها در فشار خون دیاستولی بیماران در گروه‌های سه‌گانه پس از مداخله، تغییر معنی‌داری دیده شد ($P < 0/05$) و آن هم در جهت کاهش فشار خون با میزان متوسط ۳ میلی‌متر جیوه در گروه دوم و ۴ میلی‌متر جیوه در گروه سوم بود، ولی در گروه اول با وجود کاهش متوسط ۱ میلی‌متر جیوه در فشار خون دیاستولی، این میزان از نظر آماری معنی‌دار نبود ($P > 0/05$).

پس از مقایسه‌ی آماری پتاسیم سرم در هر گروه در ابتدای مطالعه با پایان مطالعه و نیز مقایسه‌ی گروه‌ها با هم مشاهده گردید که میزان پتاسیم سرم در گروه اول افزایش معنی‌داری را در پایان مطالعه به میزان متوسط ۰/۲۶ میلی‌اکی‌والان در لیتر نشان داد ($P < 0/05$)، ولی افزایش معنی‌داری در گروه دوم و سوم مطالعه مشاهده نشد ($P > 0/05$). با وجود تفاوت معنی‌دار بین سه گروه در پتاسیم هفته‌ی اول در هر گروه این تغییر معنی‌دار نبود و به جز یک مورد با پتاسیم ۵/۷ میلی‌اکی‌والان در لیتر در گروه سوم در پایان مطالعه، حداکثر پتاسیم سرم حین و بعد از انجام مداخله در هیچ‌یک از گروه‌ها بیشتر از ۵/۱ میلی‌اکی‌والان در لیتر نشد.

اسید اوریک سرم در همه‌ی گروه‌های این مطالعه در پایان مداخله، افزایش متوسط ۰/۲ میلی‌گرم در دسی‌لیتر را نشان داد ولی این میزان تغییر از نظر آماری معنی‌دار نبود. در مورد هیدروکلروتیازید این اثر عوارض ثابت شده‌ی این دارو است و در مورد اسپرونولاکتون نیز شاید بتوان این مسأله را با اثر دیورز خفیف این دارو توجیه نمود.

کلسیم اصلاح شده‌ی بیماران بر اساس تغییرات آلبومین سرم آن‌ها، با کنترل قبل و بعد از مداخله در گروه‌های درمانی تحت درمان با هیدروکلروتیازید افزایش نشان داد که این افزایش در گروه سوم، با میزان متوسط ۰/۱۱ میلی‌گرم در دسی‌لیتر معنی‌دار بود، ولی در گروه دوم با میزان افزایش متوسط ۰/۰۶ میلی‌گرم در دسی‌لیتر از نظر آماری معنی‌دار نبود و در گروه اول نیز تغییری در سطح کلسیم اصلاح شده، قبل و بعد از مطالعه مشاهده نگردید. همچنین پس از پایان مداخله، میزان فسفر سرم بیماران کاهش معنی‌داری را در گروه‌های دوم و سوم مطالعه نشان داد که این تغییر در گروه اول مشاهده نشد. این مسأله به این دلیل است که بر خلاف قوس هلنه که دیورتیک‌های مؤثر بر آن بازجذب یون کلسیم (Ca^{2+}) را مهار می‌کنند، تیازیدها بازجذب یون کلسیم در لوله‌ی پیچیده‌ی دیستال را افزایش می‌دهند. مکانیسم این افزایش بازجذب، شناخته نشده است، اما گمان می‌رود ناشی از کاهش سدیم سلول در اثر مهار شدن ورود یون سدیم (Na^+) توسط تیازیدها باشد. پایین بودن سدیم سلولی ممکن است موجب افزایش تعویض Na^+/Ca^{2+} در غشای قاعده‌ای جانبی شود که در نتیجه، بازجذب کلی Ca^{2+} افزایش خواهد یافت. این عمل از طرف دیگر موجب کاهش فسفر خواهد شد (۳۸-۳۳).

معنی‌داری در Cr سرم و GFR مشاهده نشد. در مطالعه‌ی Schjoedt و همکاران در گروه تحت درمان با اسپرونولاکتون، کاهش خفیفی در GFR نسبت به گروه دارونما مشاهده شد (۳۳). در مطالعه‌ی Saklayen و همکاران، GFR کاهشی را از متوسط ۶۱/۹۱ به ۵۳/۹۴ در گروه تحت درمان با اسپرونولاکتون نشان داد ($P = ۰/۰۰۰۱$)، ولی در مصرف دارونما تغییری در GFR مشاهده نشد (۳۵).

در مطالعه‌ی Van den Meiracker و همکاران میزان GFR، به طور متوسط در گروه تحت درمان با اسپرونولاکتون ۱۲/۹ سی‌سی در دقیقه به ازای ۱/۷۳ متر مربع سطح بدن و در گروه تحت درمان با دارونما ۴/۹ سی‌سی در دقیقه به ازای ۱/۷۳ متر مربع سطح بدن کاهش یافت با این تفاوت که این کاهش در گروه تحت درمان با دارونما پیشرونده بود، ولی در گروه تحت درمان با اسپرونولاکتون تثبیت شد (۳۷).

در مطالعه‌ی Bianchi و همکاران بر روی بیمارانی که مبتلا به بیماری مزمن کلیوی و پروتئینوری بودند، افت GFR پس از یک ماه از شروع مطالعه، در گروه تحت درمان با اسپرونولاکتون بیشتر از گروه شاهد بود، ولی در نهایت در پایان یک سال کاهش GFR در گروه تحت درمان با اسپرونولاکتون کمتر از گروه شاهد بود (۳۴). اما در مطالعه‌ی Mehdi و همکاران مقایسه‌ی تغییر GFR بین گروه‌های مطالعه تفاوتی را نشان نداد (۳۸). در متآنالیز Jennings و همکاران که اثر مصرف ترکیبی داروهای ARA و مهارکننده‌های ACE به مدت ۸-۱۲ هفته بر کاهش پروتئینوری در بیماران مبتلا به دیابت بررسی گردید، کاهش در GFR به طور متوسط ۳/۸۷ سی‌سی در دقیقه بود که نسبت به صرف اسپرونولاکتون در مطالعه‌ی ما کمتر بوده است (۳۶).

پروتئین ادرار ۲۴ ساعته بیماران در گروه اول و دوم مورد مطالعه به میزان متوسط کاهش نشان داد که از نظر آماری معنی دار بود. در گروه سوم مطالعه تفاوت معنی داری در پروتئینوری بیماران مشاهده نشد. میزان آلبومین سرم پس از مداخله، تفاوت معنی داری را بین گروه‌های مورد مطالعه نشان داد که این تغییر در گروه اول و دوم به صورت افزایش متوسطی بود، ولی در گروه سوم مطالعه تغییری مشاهده نشد. کاهش پروتئینوری در گروه اول و دوم مورد مطالعه، این یافته را توجیه می‌کند.

در مطالعه‌ی Chrysostomou و همکاران افراد مورد مطالعه در چهار گروه رامی پریل + دارونمای اسپرونولاکتون + دارونمای ایربزارتان، رامی پریل + دارونمای اسپرونولاکتون + ایربزارتان، رامی پریل + اسپرونولاکتون + دارونمای ایربزارتان و رامی پریل + اسپرونولاکتون + ایربزارتان قرار گرفتند و پس از ۳ ماه میزان کاهش پروتئینوری برای هر گروه به ترتیب ۱/۴، ۱۵/۷، ۴۲ و ۴۸/۲ درصد بود (۲۸). نتایج مشابه در مطالعه‌ی Epstein و همکاران دیده شد (۲۷).

در مطالعه‌ی Bianchi و همکاران بیماران دچار بیماری مزمن کلیه با پروتئینوری تحت مطالعه قرار گرفتند. در این مطالعه، بیماران که پیش از این روی درمان با داروهای داروی مهار کننده‌ی ACE و یا ARA بودند روی درمان اضافی با اسپرونولاکتون به میزان ۲۵ میلی‌گرم در روز قرار گرفتند و میزان پروتئینوری قبل از مداخله و بعد از ۲ و ۸ هفته مداخله اندازه‌گیری شد. میزان پروتئینوری به میزان متوسط ۷۰۰ میلی‌گرم بعد از ۲ هفته و متوسط ۱۰۰۰ میلی‌گرم بعد از ۸ هفته درمان کاهش یافت. سپس اسپرونولاکتون قطع شد و مشاهده گردید که

پس از ۴ هفته از قطع اسپرونولاکتون سطح پروتئینوری به میزان قبل از شروع مطالعه برگشت (۲۹). مشابه این حالت در یک مطالعه که توسط Tylicki و همکاران بر روی ۱۸ بیمار دچار پروتئینوری انجام شد، رویت گردید. در مطالعه‌ی آنها پروتئینوری به طور متوسط بعد از ۸ هفته در گروه تحت درمان با اسپرونولاکتون ۷۰۰ میلی‌گرم کمتر از گروه دیگر بود (۳۱).

همچنین در مطالعه‌ی Navaneethan و همکاران مشاهده شد که گروه مورد درمان با اسپرونولاکتون، کاهش واضح (به میزان متوسط ۸۰۰ میلی‌گرم در پروتئین ادرار ۲۴ ساعته) و بیشتر از گروه تحت درمان با ARA و مهار کننده‌ی ACE + دارونما داشتند (۳۰). در مطالعه‌ی Rossing و همکاران در گروه تحت درمان با اسپرونولاکتون به طور متوسط ۳۳ درصد کاهش در آلبومینوری و ۶ میلی‌متر جیوه کاهش در فشار سیستولیک و ۴ میلی‌متر جیوه کاهش در فشار خون دیاستولیک مشاهده شد. کاهش در آلبومینوری تناسبی با کاهش در فشار خون نداشت. این وضعیت در گروه دارونما مشاهده نشد (۳۲). در مطالعه‌ی Schjoedt و همکاران در گروه تحت درمان با اسپرونولاکتون ۳۰ درصد کاهش در پروتئینوری مشاهده شد که این وضعیت در گروه دارونما دیده نشد (۳۳).

در مطالعه‌ی Rachmani و همکاران نسبت آلبومین به Cr ادراری در ابتدا و هفته‌های ۱۲، ۱۶، ۳۶ و پایان مطالعه اندازه‌گیری شد. اختلاف کاهش ACR (Albumin creatinin ratio) در دو گروه قابل توجه بود (۵۲ درصد در گروه اسپرونولاکتون در مقابل ۳۳ درصد در گروه تحت درمان با سیلزاپریل). نتیجه این

در فشار خون، تأثیر واضحی در کنترل نفروپاتی دیابتی و کاهش پروتئینوری این بیماران خواهد داشت (۳۸). در مطالعه‌ی Saklayen و همکاران پروتئینوری پس از درمان با اسپرونولاکتون ۵۷ درصد کاهش نشان داد ولی تغییری در گروه دارونما دیده نشد (۳۵).

مشابه این حالت در مطالعه‌ی Van den Meiracker و همکاران به صورت دوسوکور و موازی بر روی دو گروه از بیماران مبتلا به دیابت نوع دو دچار نفروپاتی دیابتی آشکار انجام شد، کاهش آلبومینوری به طور متوسط ۴۰/۶ درصد در گروه تحت درمان با اسپرونولاکتون بود (۳۷). در فشار خون دیاستولی بیماران در گروه‌های سه گانه پس از مداخله، تغییر معنی داری دیده شد و آن هم در جهت کاهش فشار خون با میزان متوسط ۳ میلی‌متر جیوه در گروه دوم و ۴ میلی‌متر جیوه در گروه سوم بود. ولی در گروه اول با وجود کاهش متوسط ۱ میلی‌متر جیوه در فشار خون دیاستولی، این میزان از نظر آماری معنی‌دار نبود. با توجه به این مسأله، بهبود کنترل فشار خون نقش مخدوش کننده‌ای در نتایج ما در کاهش پروتئینوری در گروه اول و دوم مطالعه نداشته است؛ چرا که بسیاری از افراد مبتلا به DM نوع ۱ یا ۲، دچار افزایش فشار خون می‌شوند و مطالعات متعدد در مورد DM نوع ۱ و ۲، کارایی کنترل دقیق فشار خون را در کاهش دفع آلبومین و کند کردن سیر رو به کاهش عملکرد کلیه نشان داده‌اند (۸).

میزان پتاسیم سرم در گروه اول درمانی افزایش معنی‌داری را در پایان مطالعه نشان داد، ولی افزایش معنی‌داری در گروه دوم و سوم مطالعه مشاهده نشد. با وجود تفاوت معنی‌دار بین سه گروه در پتاسیم هفته‌ی اول، در هر گروه این تغییر معنی‌دار نبود و به جز یک

که در دوز مورد استفاده در این مطالعه اسپرونولاکتون در کاهش پروتئینوری مؤثرتر از سیلزاپریل بود (۳۹). در مطالعه‌ای که توسط Sato و همکاران انجام شد، فرار آلدوسترون و تأثیر آن در پروتئینوری بررسی گردید. ابتدا بیماران به مدت ۴۰ هفته تحت درمان با داروی مهار کننده‌ی ACE قرار گرفتند و در پایان این مدت ۴۰ درصد کاهش دفع پروتئین مشاهده شد؛ اگر چه در ۱۸ نفر از این بیماران که دچار فرار آلدوسترون شده بودند، میزان پروتئینوری به وضوح بیشتر از بقیه (۲۷ نفر) بود. در ۱۸ نفری که دچار فرار آلدوسترون شده بودند، اسپرونولاکتون به میزان ۲۵ میلی‌گرم در روز اضافه شد. پس از ۲۴ هفته میزان دفع پروتئین، بدون تغییر در فشار خون به طور محسوس کاهش یافت. این مطالعه نشان می‌دهد که فرار آلدوسترون با وجود استفاده از مهار کننده‌ی ACE در بیش از ۴۰ درصد بیماران مبتلا به دیابت نوع دو دچار مراحل اولیه‌ی نفروپاتی دیابتی رخ می‌دهد و پیشنهاد می‌گردد جهت به دست آوردن بهترین اثر پروتئینوری در این بیماران اسپرونولاکتون به داروی مهار کننده‌ی ACE اضافه شود (۴۰).

در مطالعه‌ی Mehdi و همکاران در ابتدا، هفته‌ی ۲۴ و پایان مطالعه، نسبت آلبومین به Cr ادراری و فشار خون ۲۴ ساعته، GFR و HbA1c در بیماران اندازه‌گیری شد. میزان پروتئینوری در مقابل عدم تغییر در گروه دارونما، ۳۴ درصد در گروه تحت درمان با اسپرونولاکتون و ۱۶/۸ درصد در گروه تحت درمان با لوزارتان کاهش نشان داد، ولی تغییر فشار خون ۲۴ ساعته، GFR و HbA1c بین گروه‌ها تفاوتی نداشت. نتیجه این که این مطالعه نشان داد اضافه کردن اسپرونولاکتون به مهار کننده‌ی ACE خارج از تأثیر

شده در مطالعه GFR بیشتر از ۵۰ سی سی در دقیقه داشتند)، بدون ایجاد هایپرکالمی قابل توجه و عارضه‌ی کلیوی و بدون تأثیر واضح در فشار خون بیماران، تأثیر معنی داری را در کاهش پروتئینوری بیماران مبتلا به دیابت خواهد داشت. پس استفاده از این ترکیب در بیماران مبتلا به نفروپاتی دیابتی توصیه می‌گردد.

تشکر و قدردانی

این مطالعه در قالب طرح پژوهشی مصوب دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد با شماره‌ی مصوب ۸۹۸ و کد اخلاق ۷-۷-۸۹ انجام شد و به صورت پایان‌نامه‌ی دستیاری با شماره‌ی ۹۳۳ ارایه و دفاع شد.

مورد، حداکثر پتاسیم سرم حین و بعد از انجام مداخله در هیچ یک از گروه‌ها بیشتر از ۵/۱ میلی‌اکی‌والان در لیتر نشد.

در مطالعه‌ی Saklayen و همکاران پتاسیم سرم تغییر واضحی را در طی مطالعه در مقایسه با شروع مطالعه در هیچ یک از دو گروه درمانی نشان نداد (۳۵).

نتیجه‌گیری

مداخله‌ی ما نشان داد که افزودن اسپرونولاکتون با دوز روزانه ۵۰ میلی‌گرم و هیدروکلرتیازید با دوز روزانه ۲۵ میلی‌گرم به سایر داروهای بیماران با GFR بالای ۵۰ سی سی در دقیقه (به طور اتفاقی همه‌ی بیماران وارد

References

- Hunsicker LG. Emerging trends for prevention and treatment of diabetic nephropathy: blockade of the RAAS and BP control. *J Manag Care Pharm* 2004; 10(5 Suppl A): S12-S17.
- Tayebi Khosroshahi H. Short history about renal transplantation program in Iran and the world: Special focus on world kidney day 2012. *J Nephropathology* 2012; 1(1): 5-10.
- Sarafidis PA, Khosla N, Bakris GL. Antihypertensive therapy in the presence of proteinuria. *Am J Kidney Dis* 2007; 49(1): 12-26.
- Nasri H, Mortazavi M, Ghorbani A, Shahbazian H, Kheiri S, Baradaran A, et al. Oxford-MEST classification in IgA nephropathy patients: A report from Iran. *J Nephropathology* 2012; 1(1): 31-42.
- K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43(5 Suppl 1): S1-290.
- Einollahi B. Are acquired cystic kidney disease and autosomal dominant polycystic kidney disease risk factors for renal cell carcinoma in kidney transplant patients?. *J Nephropathology* 2012; 1(2): 65-8.
- Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139(4): 244-52.
- Sarnak MJ, Greene T, Wang X, Beck G, Kusek JW, Collins AJ, et al. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med* 2005; 142(5): 342-51.
- Gheissari A, Mehrasa P, Merrikhi A, Madihi Y. Acute kidney injury: A pediatric experience over 10 years at a tertiary care center. *J Nephropathology* 2012; 1(2): 101-8.
- Powers AC. Diabetes mellitus. In: Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J, editors. *Harrison's principals of internal medicine*. 18th ed. New York, NY: McGraw Hill; 2012. p. 12968-84.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of diabetes. [Cited 2010 May]. Available from: URL: www.sign.ac.uk/guidelines.
- Burton C, Harris KP. The role of proteinuria in the progression of chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1996; 27(6): 765-75.
- Tolou-Ghamari Z. Nephro and neurotoxicity of calcineurin inhibitors and mechanisms of rejections: A review on tacrolimus and cyclosporine in organ transplantation. *J Nephropathology* 2012; 1(1): 23-30.
- Khajehdehi P. Turmeric: Reemerging of a neglected Asian traditional remedy. *J Nephropathology* 2012; 1(1): 17-22.
- Hirschberg R, Wang S. Proteinuria and growth

- factors in the development of tubulointerstitial injury and scarring in kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14(1): 43-52.
16. Magee GM, Bilous RW, Cardwell CR, Hunter SJ, Kee F, Fogarty DG. Is hyperfiltration associated with the future risk of developing diabetic nephropathy? A meta-analysis. *Diabetologia* 2009; 52(4): 691-7.
 17. Kadkhodae M. Erythropoietin; bright future and new hopes for an old drug. *J Nephropathology* 2012; 1(2): 81-2.
 18. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993; 329(14): 977-86.
 19. Bilous R, Chaturvedi N, Sjolie AK, Fuller J, Klein R, Orchard T, et al. Effect of candesartan on microalbuminuria and albumin excretion rate in diabetes: three randomized trials. *Ann Intern Med* 2009; 151(1): 11-4.
 20. Assadi F. The epidemic of pediatric chronic kidney disease: the danger of skepticism. *J Nephropathology* 2012; 1(2): 61-4.
 21. Fioretto P, Caramori ML, Mauer M. The kidney in diabetes: dynamic pathways of injury and repair. The Camillo Golgi Lecture 2007. *Diabetologia* 2008; 51(8): 1347-55.
 22. Andrews PA. Early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care: a commentary on NICE Guideline No 73, Sept 2008. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2008; 8(6): 257-62.
 23. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003; 63(1): 225-32.
 24. Bomback AS, Klemmer PJ. The incidence and implications of aldosterone breakthrough. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3(9): 486-92.
 25. Arima S, Kohagura K, Xu HL, Sugawara A, Abe T, Satoh F, et al. Nongenomic vascular action of aldosterone in the glomerular microcirculation. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(9): 2255-63.
 26. Chrysostomou A, Becker G. Spironolactone in addition to ACE inhibition to reduce proteinuria in patients with chronic renal disease. *N Engl J Med* 2001; 345(12): 925-6.
 27. Epstein M, Williams GH, Weinberger M, Lewin A, Krause S, Mukherjee R, et al. Selective aldosterone blockade with eplerenone reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1(5): 940-51.
 28. Chrysostomou A, Pedagogos E, MacGregor L, Becker GJ. Double-blind, placebo-controlled study on the effect of the aldosterone receptor antagonist spironolactone in patients who have persistent proteinuria and are on long-term angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy, with or without an angiotensin II receptor blocker. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1(2): 256-62.
 29. Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Long-term effects of spironolactone on proteinuria and kidney function in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006; 70(12): 2116-23.
 30. Navaneethan SD, Nigwekar SU, Sehgal AR, Strippoli GF. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(3): 542-51.
 31. Tylicki L, Rutkowski P, Renke M, Larczynski W, Aleksandrowicz E, Lysiak-Szydłowska W, et al. Triple pharmacological blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system in nondiabetic CKD: an open-label crossover randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2008; 52(3): 486-93.
 32. Rossing K, Schjoedt KJ, Smidt UM, Boomsma F, Parving HH. Beneficial effects of adding spironolactone to recommended antihypertensive treatment in diabetic nephropathy: a randomized, double-masked, cross-over study. *Diabetes Care* 2005; 28(9): 2106-12.
 33. Schjoedt KJ, Rossing K, Juhl TR, Boomsma F, Rossing P, Tarnow L, et al. Beneficial impact of spironolactone in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2005; 68(6): 2829-36.
 34. Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Antagonists of aldosterone and proteinuria in patients with CKD: an uncontrolled pilot study. *Am J Kidney Dis* 2005; 46(1): 45-51.
 35. Saklayen MG, Gyebi LK, Tasosa J, Yap J. Effects of additive therapy with spironolactone on proteinuria in diabetic patients already on ACE inhibitor or ARB therapy: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover trial. *J Investig Med* 2008; 56(4): 714-9.
 36. Jennings DL, Kalus JS, Coleman CI, Manierski C, Yee J. Combination therapy with an ACE inhibitor and an angiotensin receptor blocker for diabetic nephropathy: a meta-analysis. *Diabet Med* 2007; 24(5): 486-93.
 37. Van den Meiracker AH, Baggen RG, Pauli S, Lindemans A, Vulto AG, Poldermans D, et al. Spironolactone in type 2 diabetic nephropathy: Effects on proteinuria, blood pressure and renal function. *J Hypertens* 2006; 24(11): 2285-92.
 38. Mehdi UF, Adams-Huet B, Raskin P, Vega GL, Toto RD. Addition of angiotensin receptor blockade or mineralocorticoid antagonism to maximal angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(12): 2641-50.
 39. Rachmani R, Slavachevsky I, Amit M, Levi Z,

Kedar Y, Berla M, et al. The effect of spironolactone, cilazapril and their combination on albuminuria in patients with hypertension and diabetic nephropathy is independent of blood pressure reduction: a randomized controlled

study. *Diabet Med* 2004; 21(5): 471-5.

40. Sato A, Hayashi K, Naruse M, Saruta T. Effectiveness of aldosterone blockade in patients with diabetic nephropathy. *Hypertension* 2003; 41(1): 64-8.

Effects of Spironolactone on Proteinuria of Patients with Type 2 Diabetes

Mohamad Karami Horestani MD¹, Saeed Behradmanesh MD²,
Ali Momeni MD³, Azar Baradaran MD⁴

Abstract

Background: Diabetic nephropathy is the most common cause of kidney failure. We investigated the beneficial effects of spironolactone, alone and in combination with hydrochlorothiazide, on diabetic nephropathy.

Methods: This randomized clinical trial was conducted on 60 type 2 diabetic patients with nephropathy. The patients were allocated to three groups of 20 to receive spironolactone (50 mg/d) plus placebo, spironolactone (50 mg/d) plus hydrochlorothiazide (25 mg/d), or placebo plus hydrochlorothiazide (25 mg/d). The duration of the study was three months. Measurements of 24-hour urine protein and other markers were performed at start and end of the study.

Findings: Of 60 patients, 43% were male. The mean age of patients was 56.8 ± 8.3 years. The three groups were homogeneous regarding general factors. At the end of the study, a significant difference in proteinuria was observed between the groups. In the groups that received spironolactone, the mean 24-hour urine protein was reduced (200 mg/24h). However, there was no significant change in the last group. The mean serum potassium in the first group showed a significant increase (0.26 meq/l). However, there were no significant increases in the second and third groups.

Conclusion: This investigation showed that spironolactone plus hydrochlorothiazide had a significant effect on reducing proteinuria without causing hyperkalemia and renal failure in patients with glomerular filtration rate > 50 cc/min. Therefore, spironolactone can serve as a renoprotective drug in diabetic nephropathy.

Keywords: Spironolactone, Hydrochlorothiazide, Proteinuria, Diabetes mellitus

¹ Resident, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

² Assistant Professor, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

³ Associate Professor, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

⁴ Assistant Professor, Department of Pathology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Azar Baradaran MD, Email: azarbaradaran@med.mui.ac.ir