

اثرات حفاظت کلیوی متفورمین

دکتر محمود رفیعیان کوپایی^۱، دکتر فاطمه قائد امینی^۲، دکتر حمید نصری^۳

مقاله کوتاه

چکیده

متفورمین به عنوان یک دارو از دسته‌ی بی‌گوانیدها حدود ۵۰ سال پیش وارد بازار دارویی شد و هم اکنون به عنوان یک داروی خط اول در درمان دیابت نوع ۲، به خصوص در افراد با وزن بالا مطرح است. در سال‌های اخیر، برای این دارو کاربردهای جدیدی نیز مطرح شده است. از جمله این که به این دارو، به عنوان محافظ کلیه توجه زیادی می‌شود. مطالعات اخیر، مشخص کرده‌اند که متفورمین خواص آنتی‌اکسیدانی خوبی دارد. کاهش آپوپتوز ناشی از اکسیداتیو استرس در سلول‌های اندوتلیال و مهار اختلالات عروقی نیز با مصرف متفورمین گزارش شده است.

واژگان کلیدی: متفورمین، حفاظت کلیوی، استرس اکسیداتیو، آنتی اکسیدان

ارجاع: رفیعیان کوپایی محمود، قائد امینی فاطمه، نصری حمید. اثرات حفاظت کلیوی متفورمین. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۳؛

۳۲ (۳۰۷): ۱۸۳۲-۱۸۳۳

مقدمه

متفورمین، به عنوان یکی از داروهای بی‌گوانید، حدود ۵۰ سال پیش وارد بازار دارویی شد و اکنون، به عنوان خط اول درمان دیابت نوع ۲، به خصوص در بیماران دارای اضافه وزن توصیه می‌شود. در چند سال گذشته، اندیکاسیون‌های جدیدی نیز برای استفاده از این دارو مطرح گردید (۱-۳).

متفورمین، حساسیت کبد و بافت‌های محیطی را به انسولین افزایش می‌دهد، تولید گلوکز پایه‌ی کبد را کاهش و برداشت گلوکز با واسطه‌ی انسولین را افزایش می‌دهد. همچنین باعث استفاده‌ی بهتر گلوکز در بافت‌های محیطی، کاهش اشتها و کاهش وزن نیز می‌گردد (۳-۴، ۱).

در سال‌های اخیر، به اثرات احتمالی متفورمین در حفاظت از کلیه توجه زیادی معطوف شده است و مطالعات زیادی خاصیت آنتی‌اکسیدانی آن را اثبات نموده‌اند (۵، ۱). کاهش آپوپتوز ناشی از استرس اکسیداتیو در سلول‌های اندوتلیالی و جلوگیری از اختلال عملکرد عروقی نیز در درمان با متفورمین مشاهده شده است (۶-۵، ۱).

پیش از این Morales و همکاران نشان دادند که آسیب توبول کلیوی ناشی از جنتامایسین، توسط متفورمین بهبود می‌یابد (۷).

به منظور بررسی بیشتر اثر اصلاحی متفورمین در برابر سمیت توبولی جنتامایسین، پژوهشگران مطالعه‌ی حاضر مطالعه‌ای بر روی موش صحرایی نر

۱- استاد، مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران

۲- پزشک عمومی، مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران

۳- استاد، گروه نفرولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر حمید نصری

نژاد ویستار طراحی کردند. در این مطالعه، اثر حفاظتی متفورمین در برابر سمیت کلیوی حاد ناشی از جنتامایسین مشاهده شد (۸). طاهری و همکاران توانایی متفورمین در بهبودی آسیب ناشی از ایسکمی و ری پرفیوژن مجدد یک طرفه را در موش صحرایی بررسی کردند. نتایج به دست آمده نیز مطابق با یافته‌های پژوهش قبل (۸) بود (۹). چندی پیش، برای بررسی اثر درمان همزمان عصاره‌ی سیر و متفورمین در پیشگیری از ایجاد سمیت کلیوی توسط جنتامایسین در موش صحرایی، مطالعه‌ی دیگری بر روی ۷۰ موش صحرایی نر طراحی شد (۱۰). نتایج این مطالعه نیز حاکی از آن بود که متفورمین، سیر و ترکیب آن‌ها هم اثرات درمانی و هم اثر پیشگیرانه در برابر سمیت کلیوی ناشی از جنتامایسین دارند. از این رو، می‌توان عصاره‌ی سیر را همراه متفورمین به منظور افزایش قدرت آنتی‌اکسیدانی و اصلاح سمیت کلیوی ناشی از جنتامایسین به کار برد (۱۰).

آنزیم شش‌ناخته شده‌ی AMPK (adenosine mono phosphate-activated protein kinase) یک آنزیم سرین/ترئونین پروتئین کیناز می‌باشد که در ارتباط با فعالیت چندگانه‌ی متفورمین است. این آنزیم، متابولیسم سلولی و ارگان‌ها را تنظیم و نقش مهمی در حفاظت عملکرد سلولی بازی می‌کند. داده‌های متعدد دلالت بر این دارد که فعالیت AMPK به وسیله‌ی متفورمین، ثانویه به اثر آن بر روی میتوکندری‌ها است (۱۱، ۶-۵). یافته‌های اخیر، اثرات میتوکندریایی متفورمین را آشکار نموده‌اند. در حقیقت، شواهدی وجود دارد که هنگامی که این دارو به تنهایی استفاده می‌شود، اثرات سودمندانه‌ی آن ممکن است ناشی از مهار خفیف در

چرخه‌ی تنفس میتوکندریایی باشد (۱۲-۱۱، ۶-۵). شواهدی وجود دارد که درمان با متفورمین به طور مشهودی افزایش تولید مالوندی آلدئید و گونه‌های آزاد اکسیژن را کاهش می‌دهد و آنتی‌اکسیدان‌های آنزیماتیک و غیر آنزیماتیک را نیز تنظیم می‌کند (۵). پس اثرات اصلاحی این دارو در مقابل اثرات سمی وارد شده به توبول‌های کلیوی، از این راه هم می‌تواند باشد (۱۴-۶).

پرسش اساسی این است که «آیا این یافته‌های تجربی در بالین هم کاربرد دارند؟». به طور تقریبی، همه در استفاده از متفورمین به عنوان داروی خط اول کاهنده‌ی گلوکز هم عقیده هستند (۱۹-۱۵). اگر چه به خاطر منع مصرف‌های متعدد، این دارو را نمی‌توان بدون دغدغه استفاده کرد؛ چرا که ممکن است منجر به افزایش خطر ایجاد اسیدوز لاکتیک در بیماران مبتلا به دیابت شود (۱۷-۱۶، ۲-۱).

دانشمندان تأکید می‌کنند که این دارو در افراد با GFR (Glomerular filtration rate) کمتر از ۶۰ ml/min باید با احتیاط مصرف شود و هنگامی که GFR کمتر از ۳۰ ml/min می‌شود، از ادامه‌ی درمان خودداری گردد (۱۷-۱۶، ۲-۱).

اسیدوز لاکتیک ناشی از متفورمین، یک اختلال شدید متابولیک با مرگ و میر بالا می‌باشد (۱۸). البته خطر ایجاد اسیدوز لاکتیک ناشی از متفورمین، با اجتناب از استفاده از این دارو در بیماران با خطر بالای سپسیس، نارسایی کلیوی، هیپوولومی و بیماران با کاهش عملکرد کلیوی مانند بیماران مسن کاهش پیدا می‌کند (۱۸-۱۶).

Papanas و همکاران در مطالعه‌ای رابطه‌ی بین متفورمین و نارسایی قلبی را بررسی کردند. نتایج این

پودوسیت‌ها را ترمیم کرد. آن‌ها معتقد هستند که از دست دادن پودوسیت‌ها در نفروپاتی دیابتی، می‌تواند با متفورمین مهار شود و این اتفاق از طریق مهار آسیب اکسیداتیو رخ خواهد داد (۲۷).

بنابراین طبق نتایج مطالعه‌ی حاضر و سایر مطالعات، متفورمین با ویژگی آنتی‌اکسیداتیو در برابر استرس اکسیداتیو در توبول‌های کلیوی، در برابر آسیب توبولی نقش حفاظتی دارد.

طبق مطالعه‌ی Kim و همکاران، متفورمین از پودوسیت‌ها نیز در نفروپاتی دیابتی محافظت می‌کند؛ در حالی که در نفروپاتی دیابتی، آسیب سلول توبولی ناشی از گلوکزوری نیز وجود دارد (۳۰-۲۷). این یافته‌ها می‌تواند استفاده‌ی بالینی متفورمین در جلوگیری از نفروپاتی دیابتی را قوت بخشد (۴۱-۳۱، ۲۶). در این خصوص، به منظور درک بهتر حفاظت کلیوی متفورمین مطالعات آزمایشگاهی بر روی مدل‌های حیوانی و مطالعات بالینی بیشتری پیشنهاد می‌شود.

نتیجه‌گیری

استفاده از متفورمین در دیابت با سه سودمندی همراه است: نخست این که به کنترل قند خون کمک می‌کند، دوم این که با توجه به در معرض آسیب بودن توبول‌های کلیه در نفروپاتی دیابتی، متفورمین با ساز و کارهای پیش‌گفته، در ثبات توبول‌های کلیه مؤثر است. سوم آن که با حفاظت از پودوسیت‌ها در کاهش نفروپاتی دیابتی نقش دارد.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد به دلیل همکاری سپاسگزاری می‌گردد.

مطالعه حاکی از آن بود که متفورمین حتی می‌تواند خطر ناتوانی و مرگ و میر ناشی از نارسایی قلبی را در بیماران مبتلا به دیابت کاهش دهد (۱۹).

به منظور یافتن مزایای درمان متفورمین و انسولین درمانی در کنترل قند خون در بیماران بدحال، مجتهدزاده و همکاران، ۳۳ بیمار بزرگسال بستری در بیمارستان را مورد بررسی قرار دادند. بیماران به منظور حفظ قند خون بین ۸۰-۱۲۰ mg/dl به صورت تصادفی در یکی از این سه پروتکل درمانی قرار گرفتند. A: تک درمانی با انسولین، B: تک درمانی با متفورمین، C: درمان با انسولین و متفورمین. یافته‌ها نشان داد که متفورمین قادر به کاهش دادن نیاز به انسولین درمانی در کنترل قند خون بیماران بدحال می‌باشد. آن‌ها به این نتیجه رسیدند که متفورمین قادر به کاهش مقاومت به انسولین بدون ایجاد اسیدوز لاکتیک می‌باشد (۲۰).

از سوی دیگر، ممکن است استفاده از متفورمین در بسیاری از بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیوی با توجه به مزایای مرتبط با کاهش سندرم متابولیک و حفاظت قلبی-عروقی، مطلوب باشد. اسیدوز لاکتیک شدید ناشی از متفورمین در نبود نارسایی مزمن کلیوی کم است و محدودیت استفاده از دارو در این بیماران را از بین می‌برد (۱۹، ۱۶).

نفروپاتی دیابتی، یکی از مهم‌ترین عوارض دیابت شیرین است (۲۶-۲۱) و متفورمین به صورت گسترده‌ای برای درمان بیماران دیابت نوع ۲ استفاده می‌شود (۱۷-۱۸). Kim و همکاران، مطالعه‌ای با استفاده از متفورمین در موش‌های مبتلا به دیابت برای مدت ۱۷ هفته انجام دادند. آن‌ها مشاهده کردند که درمان موش‌های مبتلا به دیابت با متفورمین،

References

- Cicero AF, Tartagni E, Ertek S. Metformin and its clinical use: new insights for an old drug in clinical practice. *Arch Med Sci* 2012; 8(5): 907-17.
- Tavafi M. Complexity of diabetic nephropathy pathogenesis and design of investigations. *J Renal Inj Prev* 2013; 2(2): 59-62.
- Nasri H. Influence of parathyroid hormone on platelet counts and mean platelet volume in hemodialysis. *J Parathyroid Dis* 2014; 2(1): 7-9.
- Rafieian-Kopaei M, Baradaran A. Combination of metformin with other antioxidants may increase its renoprotective efficacy. *J Renal Inj Prev* 2013; 2(2): 35-6.
- Detaille D, Guigas B, Chauvin C, Batandier C, Fontaine E, Wiernsperger N, et al. Metformin prevents high-glucose-induced endothelial cell death through a mitochondrial permeability transition-dependent process. *Diabetes* 2005; 54(7): 2179-87.
- Rosen P, Wiernsperger NF. Metformin delays the manifestation of diabetes and vascular dysfunction in Goto-Kakizaki rats by reduction of mitochondrial oxidative stress. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22(4): 323-30.
- Morales AI, Detaille D, Prieto M, Puente A, Briones E, Arevalo M, et al. Metformin prevents experimental gentamicin-induced nephropathy by a mitochondria-dependent pathway. *Kidney Int* 2010; 77(10): 861-9.
- Amini FG, Rafieian-Kopaei M, Nematbakhsh M, Baradaran A, Nasri H. Ameliorative effects of metformin on renal histologic and biochemical alterations of gentamicin-induced renal toxicity in Wistar rats. *J Res Med Sci* 2012; 17(7): 621-5.
- Taheri N, Azarmi Y, Neshat M, Garjani A, Doustar Y. Study the effects of metformin on renal function and structure after unilateral ischemia-reperfusion in rat. *Res Pharm Sci* 2012; 7(5): S77.
- Moussavi MR. Osteoporosis in chronic kidney disease; a mini-review on current knowledge. *J Parathyroid Dis* 2013; 1(1): 5-8.
- Sung JY, Choi HC. Metformin-induced AMP-activated protein kinase activation regulates phenylephrine-mediated contraction of rat aorta. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 421(3): 599-604.
- Tavafi M. Protection of renal tubules against gentamicin induced nephrotoxicity. *J Renal Inj Prev* 2013; 2(1): 5-6.
- Rafieian-Kopaei M, Nasri H. Vitamin D therapy in diabetic kidney disease. *J Nephroarmacol* 2014; 3(1): 3-4.
- Nasri H. Impact of diabetes mellitus on parathyroid hormone in hemodialysis patients. *J Parathyroid Dis* 2013; 1(1): 9-11.
- Rahimi Z. ACE insertion/deletion (I/D) polymorphism and diabetic nephropathy. *J Nephrothol* 2012; 1(3): 143-51.
- Nasri H, Rafieian-Kopaei M. Metformin improves diabetic kidney disease. *J Nephroarmacol* 2012; 1(1):1-2.
- Nye HJ, Herrington WG. Metformin: the safest hypoglycaemic agent in chronic kidney disease? *Nephron Clin Pract* 2011; 118(4): c380-c383.
- Spasovski D. Renal markers for assessment of renal tubular and glomerular dysfunction. *J Nephroarmacol* 2013; 2(2): 23-5.
- Papanas N, Maltezos E, Mikhailidis DP. Metformin and heart failure: never say never again. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13(1): 1-8.
- Mojtahedzadeh M, Rouini MR, Kajbaf F, Najafi A, Ansari G, Gholipour A, et al. Advantage of adjunct metformin and insulin therapy in the management of glycemia in critically ill patients. Evidence for nonoccurrence of lactic acidosis and needing to parenteral metformin. *Arch Med Sci* 2008; 4(2): 174-81.
- Nasri H, Rafieian-Kopaei M. Herbal medicine and diabetic kidney disease. *J Nephroarmacol* 2013; 2(1): 1-2.
- Amiri M, Nasri H. Secondary Hyperparathyroidism in chronic kidney disease patients; current knowledge. *J Parathyroid Dis* 2014; 2(1): 1-2.
- Kari J. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *J Nephrothol* 2012; 1(3): 162-3.
- Baradaran A, Nasri H, Rafieian-Kopaei M. Comment on: Anti-oxidative stress activity of stachys lavandulifolia aqueous extract in humans. *Cell J* 2013; 15(3): 272-3.
- Tavafi M. Diabetic nephropathy and antioxidants. *Journal of Nephrothology* 2013; 2(1): 20-7.
- Ardalan MR, Sanadgol H, Nasri H, Baradaran A, Tamadon MR, Rafieian-Kopaei R. Vitamin D therapy in diabetic kidney disease; current knowledge on a public health problem. *J Parathyroid Dis* 2014; 2(1):15-7.
- Kim J, Shon E, Kim CS, Kim JS. Renal podocyte injury in a rat model of type 2 diabetes is prevented by metformin. *Exp Diabetes Res* 2012; 2012: 210821.
- Tamadon MR. Secondary hyperparathyroidism and chronic kidney disease. *J Parathyroid Dis* 2013; 1(1): 15-6.
- Nayer A. Amyloid A amyloidosis: frequently neglected renal disease in injecting drug users. *J Nephrothol* 2014; 3(1): 26-8.

30. Hajivandi A, Amiri M. World Kidney Day 2014: Kidney disease and elderly. *J Parathyroid Dis* 2014; 2(1): 3-4.
31. Gobe GC, Morais C, Vesey DA, Johnson DW. Use of high-dose erythropoietin for repair after injury: A comparison of outcomes in heart and kidney. *J Nephrology* 2013; 2(3): 154-65.
32. Baradaran A. Primary hyperparathyroidism and kidney; recent findings. *J Parathyroid Dis* 2014; 2(1): 5-6.
33. Nasri H. Correlation of serum magnesium with serum levels of 25-hydroxyvitamin D in hemodialysis patients. *J Parathyroid Dis* 2014; 2(1): 11-3.
34. Hajivandi A, Amiri M. World diabetes day: diabetes mellitus and nephrology. *J Nephrology* 2013; 2(2): 31-2.
35. Nasri H, Sahinfard N, Rafieian M, Rafieian S, Shirzad M, Rafieian-kopaei M. Effects of *Allium sativum* on liver enzymes and atherosclerotic risk factors. *J HerbMed Pharmacol* 2013; 2(2): 23-8.
36. Rahimi Z, Mansouri ZO, Rahimi Z, Abbasi A. AT2R -1332 G:A polymorphism and diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus patients. *J Renal Inj Prev* 2013; 2(3): 97-101.
37. Nasri H, Motamedi P, Dehghani N, Nasri P, Taheri Z, Kinani F, Torkaman S. Vitamin D and immune system. *J Renal Endocrinol* 2014; 1: 5-7.
38. Rafieian-Kopaei M. Medicinal plants for renal injury prevention. *J Renal Inj Prev* 2013; 2(2): 63-5.
39. Nasri H. Elevated serum parathyroid hormone is a heart risk factor in hemodialysis patients. *J Parathyroid Dis* 2013; 1(1): 13-4.
40. Shahbazian H, Rezaii I. Diabetic kidney disease; review of the current knowledge. *J Renal Inj Prev* 2013; 2(2): 73-80.
41. Nasri H, Shirzad H. Toxicity and safety of medicinal plants. *J HerbMed Pharmacol* 2013; 2(2): 21-2.

Metformin and Renal Protection

Mahmoud Rafieian-Kopaei PhD¹, Fatemeh Ghaed-Amini MD², Hamid Nasri MD³

Short Communication

Abstract

Metformin as a biguanid drug entered to the market 50 years ago, and now is generally recommended as the first-line treatment of type 2 diabetes mellitus, especially in overweight patients. However, in recent years ,new indications for its use have found. Recently, much attention has been directed toward the possible renal protective efficiency of metformin. Recent studies have proven that metformin, possesses antioxidant efficacy as well. Reduction of apoptosis, induced by oxidative stress in endothelial cells and prevention of vascular dysfunction is found with metformin treatment, too.

Keywords: Metformin, Renal protection, Oxidative stress, Antioxidant

Citation: Rafieian-Kopaei M, Ghaed-Amini F, Nasri H. **Metformin and Renal Protection.** J Isfahan Med Sch 2014; 32(307): 1832-7

1- Professor, Medical Plants Research Center, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

2- General Practitioner, Medical Plants Research Center, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran.

3- Professor, Department of Nephrology, School Of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Hamid Nasri MD, Email: hamidnasri@med.mui.ac.ir