مجلهٔ غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
سال سوم ـ شمارهٔ ۳ ـ صفحه‌های ۱۷۷ ـ ۱۷۱ (پاییز ۱۳۸۰)

مقالهٔ پژوهشی

بررسی اثر پنتوکسی فیلین بر پروتئینوری نفروپاتی دیابتی و مقایسهٔ آن با کاپتوپریل در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو

دکتر حسن رضوانیان، دکتر تقی امیریانی، دکتر مسعود امینی، دکتر منوچهر غروی، دکتر اشرف امین‌الرعایا، دکتر علی کچویی

چکیده

نفروپاتی دیابتی شایعترین علت نارسایی مرحلهٔ انتهایی کلیه (ESRD) می‌باشد و پروتئینوری نقش مهمی در تسریع پیشرفت به سمت ESRD دارد. پنتوکسی‌فیلین (PTX) دارویی است که با مهار TNF-α و با کاهش پروتئینوری در کند کردن سیر نفروپاتی مؤثر است. برای بررسی اثر PTX بر پروتئینوری و مقایسهٔ آن با کاپتوپریل، ۴۰ بیمار دیابتی نوع دو مورد مطالعه قرار گرفتند. این افراد پروتئینوری بیش از ۳۰۰ میلی‌گرم در روز داشته، منع مصرف PTX نداشتند و تحت درمان با PTX یا خانواده مهارکننده‌های مبدل آنژیوتانسیون (از جمله کاپتوپریل) قرار نبودند. در طی مطالعه تغییری در برنامهٔ درمانی کنترل قند خون یا فشار خون بالا (در صورت مبتلا بودن) داده نشد. بیماران به روش Cross over در دو دورهٔ ۲ ماهه و با فاصلهٔ زمانی یک ماه (wash out) تحت درمان با PTX و کاپتوپریل قرار گرفتند و در شروع و پایان هر دورهٔ درمانی فشارخون، قند خون ناشتا، کراتینین سرم، کراتینین، پروتئین و حجم ادرار ۲۴ ساعته اندازه‌گیری شد. PTX سبب کاهش پروتئینوری به میزان ۰/۶۳±۰/۴۴ گرم در روز و کاپتوپریل به طور متوسط باعث کاهش ۰/۲۲±۰/۱ گرم در روز شد. مقایسهٔ این دو از نظر آماری معنادار است (P = ۰/۰۰۸) و نشان می‌دهد PTX در کاهش پروتئینوری مؤثر بوده و اثر آن از کاپتوپریل بیشتر است.

واژگان کلیدی: پروتئینوری، نفروپاتی دیابتی، پنتوکسی فیلین، کاپتوپریل

مقدمه

دیابت قندی شایعترین بیماری غدد درون‌ریز است و بر اساس آمار سازمان جهانی بهداشت ۱۳۵ میلیون نفر در سراسر دنیا به آن مبتلا می‌باشند. نفروپاتی یک عامل مهم ناتوانی و مرگ و میر دیابت محسوب می‌شود و نیز دیابت شایعترین علت مرحلهٔ انتهایی نارسایی کلیه (ESRD) می‌باشد.[۱] پروتئینوری علامت مشخصهٔ نفروپاتی دیابتی است و در پیشرفت بیماری کلیوی نقش مهمی دارد.[۲] همچنین مشخص شده که سیتوکین‌ها[i] از قبیل TNF-α[ii] در پیدایش و پیشرفت نفروپاتی دیابتی

مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، بیمارستان امین،
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی اصفهان

i- Cytokines

ii- Tumor necrosis factor-α

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-01]

نقش دارند.[۳] پنتوکسی فیلین (PTX) که از مشتقات متیل گزانتین می‌باشد، هم در کاهش پروتئینوری نفروپاتی مؤثر است[۴،۵] و هم می‌تواند باعث کاهش سطح سرمی TNF-α شود.[۶] نقش مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین (از جمله کاپتوپریل) نیز در پیشگیری و درمان نفروپاتی در مطالعات متعددی اثبات شده است.[۱] با توجه به شیوع و اهمیت نفروپاتی و با توجه به اینکه تا به حال هیچگونه مقایسه‌ای بین اثرات این داروها انجام نشده است و نیز در جهت بررسی اثرات PTX بر پروتئینوری بیماران دیابتی در ایران این مطالعه انجام شد.

مواد و روش‌ها

از بین مراجعه‌کنندگان به مرکز تحقیقات دیابت تعداد ۴۰ بیمار دیابتی نوع دو (۱۸ زن و ۲۲ مرد) با متوسط سنی ۹/۷±۵۵/۳ سال و مدت ابتلا به دیابت ۴/۳±۱۱/۷ سال بررسی شدند (جدول ۱). این بیماران شرایط ورود به این مطالعهٔ آینده‌نگر را داشتند؛ یعنی دفع پروتئین ادرار ۲۴ ساعتهٔ آنها بیش از ۳۰۰ میلی‌گرم بود و تحت درمان با هیچکدام از داروهای PTX یا کاپتوپریل (خانوادهٔ مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین) نبودند و نیز ممنوعیت مصرف PTX (خونریزی مغزی، خونریزی وسیع شبکیه، انفارکتوس حاد قلبی و افت فشارخون) نداشتند.

جدول ۱ـ مشخصات اولیهٔ دموگرافیک در شروع مطالعه

پارامترها	گروه A (n=۱۹)	گروه B (n=۲۰)	کل‌بیماران (n=۳۹)
زن	۷ (٪۳۷)	۱۰ (٪۵۰)	۱۷
مرد	۱۲ (٪۶۳)	۱۰ (٪۵۰)	۲۲
سن (سال)	۱۰/۳±۵۴/۴	۹/۳±۵۶/۳	۹/۷±۵۵/۳
مدت‌دیابت(سال)	۴/۱±۱۰/۱	۴/۴±۱۲/۳	۴/۳±۱۱/۷

در طی مطالعه تغییری در برنامهٔ درمانی کنترل قندخون بیماران داده نشد و نیز در صورت مصرف داروهای ضد فشارخون، مصرف این داروها بدون تغییر ادامه یافت. در شروع مطالعه فشارخون بیمار در دو نوبت به فاصلهٔ ۱۰ دقیقه اندازه‌گیری شد و آزمایش‌های قند خون ناشتا، کراتینین سرم، آزمایش سادهٔ ادرار (U/A) و حجم، کراتینین و پروتئین ادرار ۲۴ ساعته انجام شد. سپس به روش cross over و به طور تصادفی نصف بیماران (۲۰ نفر) تحت درمان با PTX (۴۰۰ میلی گرم سه نوبت در روز)[۴،۵] (گروه A)؛ و نصف دیگر بیماران (۲۰ نفر) تحت درمان با کاپتوپریل (۲۵ میلی‌گرم سه نوبت در روز) (گروه B) به مدت ۲ ماه قرار گرفتند و در پایان دورهٔ درمانی ارزیابی‌های بالینی و آزمایشگاهی فوق تکرار شد و پس از آن به مدت یک ماه دارو قطع شد (wash out). در شروع و پایان مرحلهٔ دوم مطالعه ارزیابی مشابهی انجام شد و در این مرحله نیز بیماران هر گروه بمدت ۲ ماه تحت درمان با داروی بعدی قرار گرفتند.

پس از شروع مطالعه، بیماران با فواصل یک هفته، دو هفته، یکماه و در پایان هر دورهٔ درمانی ویزیت و از نظر عوارض احتمالی داروها و اطمینان از مصرف آنها بررسی شدند. در دوره‌ای که بیماران تحت درمان با کاپتوپریل قرار داشتند یک هفته پس از شروع درمان پتاسیم و کراتینین سرم اندازه‌گیری شد. از بین ۴۰ مورد مطالعه یک زن ۵۴ ساله از گروه A در مرحلهٔ دوم مطالعه بدنبال مصرف کاپتوپریل دچار سرفهٔ خشک مقاوم به درمان شد که به ناچار دارو قطع و بیمار از مطالعه خارج شد. نتایج بدست آمده در گروه A حاصل مطالعهٔ ۱۹ بیمار و در کل ۳۹ بیمار می‌باشد.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-01]

آنالیز آماری:

جهت نمایش داده‌ها از (انحراف معیار± میانگین) و برای مقایسهٔ پارامترهای مورد سنجش در هر گروه (PTX یا کاپتوپریل) از آزمون t زوج[i] استفاده گردید. جهت مقایسهٔ شاخص‌های بین دو مداخله PTX یا کاپتوپریل پارامترهای بعد از مداخله ـ پارامترهای قبل از مداخله از آزمون Rank Wilcoxon استفاده شد. خطای نوع اول جهت رد فرضیهٔ صفر کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

نتایج

میانگین فشارخون سیستولیک (SBP) در شروع درمان با PTX و کاپتوپریل در کل بیماران بترتیب ۱۳۶/۹±۱۵ و ۱۳۵/۷±۸/۷ میلی‌متر جیوه بود که از نظرآماری تفاوت معنی‌داری نداشت (P=NS). بدنبال درمان با PTX به طور متوسط ۱/۶±۱۲/۱ و با کاپتوپریل ۵/۵±۷/۳ میلی‌متر جیوه کاهش یافت که از نظر آماری معنی‌دار است (P<۰/۰۵).

نتایج مشابهی در مورد فشارخون دیاستولی (BDP) و فشار متوسط شریان (MAP) بدست آمد (جدول ۲ و ۳). این نتایج نشان می‌دهند که کاپتوپریل (CAP) در کاهش فشارخون مؤثرتر از PTX است.

میانگین قند خون ناشتا بدنبال مصرف PTX به طور متوسط ۲۱/۵±۳۱/۴ و با مصرف کاپتوپریل ۹/۵±۳۰/۷ میلی‌گرم در دسی‌لیتر کاهش یافت که تفاوت این دو از نظر آماری معنی‌دار نیست (P>۰/۰۵) (جدول ۳).

با توجه به هدف مطالعه، نتایج حاصل از تأثیر داروها بر پروتئینوری و کلیرانس کراتینین جداگانه و به تفکیک گروه‌ها ارایه می‌شود. میانگین کلیرانس کراتینین گروه A و گروه B در شروع درمان با PTX بترتیب ۶۶/۹±۱۸/۶ و ۶۵/۹±۱۶ mL/min بود که در طی یک دورهٔ ۲ ماههٔ درمانی بترتیب به ۷۳/۸±۱۶/۵ و ۷۸/۸±۲۱/۰ mL/min افزایش یافت که این میزان افزایش از نظر آماری معنی‌دار است (P<۰/۰۵) (شکل ۱). در حالی که میانگین کلیرانس کراتینین گروه A و گروه B در شروع درمان با CAP بترتیب ۷۶/۳±۲۱/۷ و ۷۴/۵±۲۱/۳ mL/min بود، بترتیب به ۷۷/۷±۱۶/۸ و ۷۷/۵±۱۵/۹ mL/min افزایش یافت که معنی‌دار نبود (P>۰/۰۵). در کل بیماران نیز PTX به طور متوسط سبب افزایش ۱۰/۱±۱۶/۲ mL/min در کلیرانس کراتینین شد که معنی‌دار نبود (P<۰/۰۰۱)، ولی افزایش حاصل از CAP به طور متوسط ۲/۲±۱۳/۴ mL/min بود که چشمگیر نیست (P>۰/۰۵). میانگین افزایش این دو از نظر آماری معنی‌دار نیست (P = ۰/۰۹) (جدول ۲ و ۳).

میانگین پروتئینوری در گروه A و گروه B در شروع درمان با PTX بترتیب ۱/۲±۰/۷ و ۱/۳±۰/۶ g/d بود که پس از اتمام دورهٔ درمانی بترتیب به ۰/۸±۰/۶ و ۰/۹±۰/۷ g/d کاهش یافت (P<۰/۰۵). میانگین کاهش پروتئینوری با کاپتوپریل در گروه B معادل ۰/۰۷±۰/۲ g/d بود که فاقد ارزش آماری است (P>۰/۰۵). ولی همین دارو در گروه A کاهش معادل ۰/۱±۰/۲ g/d ایجاد کرد که ارزشمند است (P<۰/۰۵) (شکل ۲). بررسی اثرات این دو دارو بر پروتئینوری در کل بیماران نشان می‌دهد که هر دو دارو در کاهش پروتئینوری مؤثرند، ولی اثرات PTX چشمگیرتر است (P = ۰/۰۰۸) (جدول ۳).

i- Paired t-test

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-01]

جدول ۲ـ مقایسهٔ مشخصات اولیهٔ بالینی و بیوشیمیایی در تمامی بیماران

پارامترها	کاپتوپریل	پنتوکسی فیلیین	P value
فشارخون سیستولیک (mmHg)	۱۳۵/۷±۸/۷	۱۳۶/۹±۱۵	NS
فشارخون‌دیاستولیک (mmHg)	۸۷/۴±۹/۱	۸۹/۳±۸/۹	NS
فشارخون متوسط شریانی (mmHg)	۱۰۳/۵±۷/۸	۱۰۵/۲±۱۰/۲	NS
قندخون ناشتا (mg/dL)	۱۵۶±۴۱/۳	۱۷۰±۴۸/۷	NS
کراتینین سرم (mg/dL)	۱/۰۳±۰/۱	۱/۱±۰/۲	NS
کلیرانس کراتینین (mL/min)	۷۵/۴±۳۱/۲	۶۶±۱۷/۲	۰/۰۴
پروتئینوری (g/d)	۱/۳۵±۰/۸	۱/۳۴±۰/۶	NS

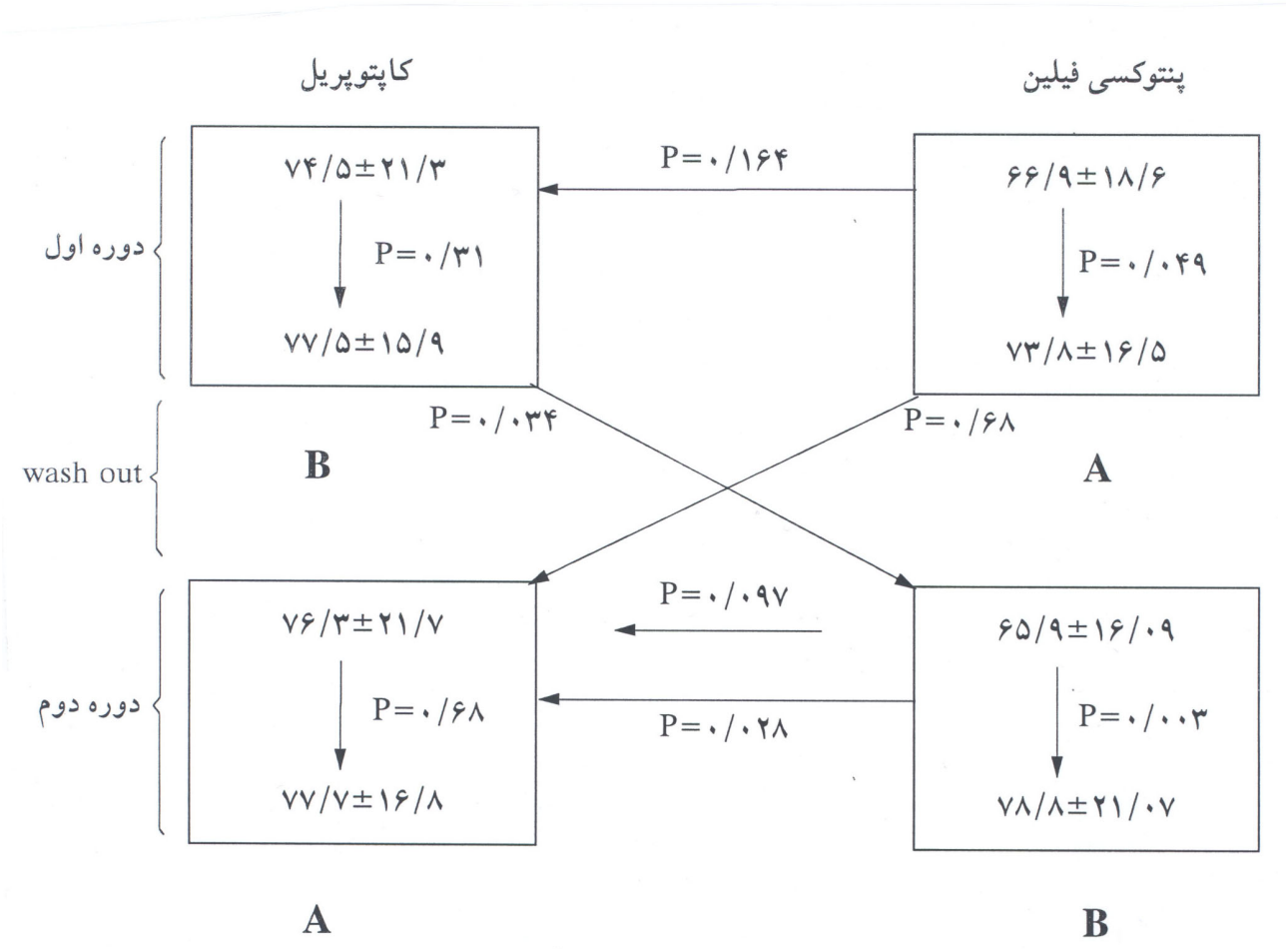
جدول ۳ـ مقایسهٔ تغییرات پارامترهای مورد مطالعه پس از اتمام دورهٔ درمانی با هر دارو در کل بیماران

پارامترها	کاپتوپریل	پنتوکسی فیلیین	P value
فشارخون سیستولیک (mmHg)	−۵/۵±۷/۳	−۱/۶±۱۲/۱	۰/۰۳
فشارخون‌دیاستولیک (mmHg)	−۷/۴±۷/۵	−۳/۲±۴/۰۵	۰/۰۰۱
فشارخون متوسط شریانی (mmHg)	−۷/۲±۱۳/۶	−۳/۰۲±۵/۲	۰/۰۰۱
قندخون ناشتا (mg/dL)	−۹/۵±۳۰/۷	−۲۱/۵±۳۱/۴	NS (۰/۰۶)
کراتینین سرم (mg/dL)	+۰/۰۲۶±۰/۱۵	−۰/۰۶۷±۰/۲۴	NS (۰/۰۸۳)
کلیرانس کراتینین (mL/min)	+۲/۲۱±۱۳/۴۵	+۱۰/۱۶±۱۶/۲۲	NS (۰/۰۹)
پروتئینوری (g/d)	−۰/۱±۰/۲۲	−۰/۴۴±۰/۶۳	۰/۰۰۸

بحث

اثر پنتوکسی فیلین در موارد درمانی متعددی ثابت شده یا در حال بررسی است و از جمله موارد کاربرد آن در نفروپاتی، رتینوپاتی و نروپاتی دیابتی است.[۸] ساز و کار (مکانیسم)های متعددی در تغییرات گلومرولی ایجاد شده در نفروپاتی دیابتی مؤثرند و یکی از این ساز و کارها نقش سیتوکین‌ها و از جمله TNF-α است.[۹] مطالعات متعددی افزایش سطح سرمی آن را در این بیماران نشان داده است.[۳،۱۰] TNF-α در آسیب گلومرولی در این بیماران نقش دارد و در حقیقت باعث افزایش آسیب‌های گلومرولی توسط سایر عوامل آسیب‌رسان می‌شود[۱۱] و PTX قادر است تولید TNF-α را مهار کند.[۳،۷،۸] پروتئینوری عامل آسیب‌رسان بعدی در نفروپاتی دیابتی است که PTX می‌تواند میزان آن را کاهش دهد، بنابراین PTX می‌تواند سیر نفروپاتی دیابتی را آهسته کند. نتایج این مطالعه نشان داد که PTX در مقایسه با

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-01]

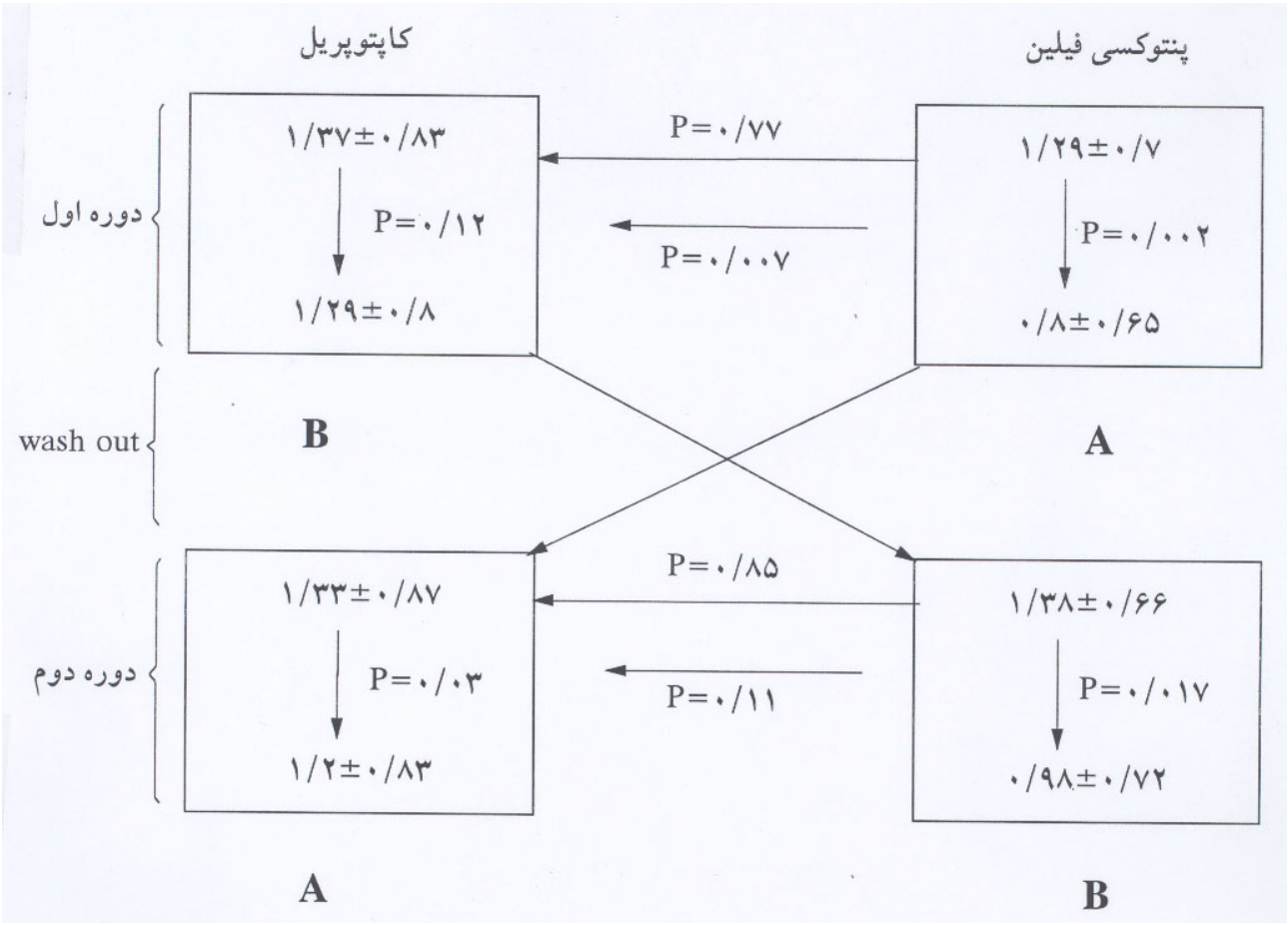


شکل ۱ـ مقایسهٔ اثرات کاپتوپریل و پنتوکسی فیلین بر کلیرانس کراتینین (mL/min) در دو گروه مورد مطالعه

کاپتوپریل تأثیر چندانی بر فشارخون شریانی (SBP، DBP و MAP) ندارد، اگرچه در مطالعه‌های اولیه گزارش شد که PTX باعث کاهش فشارخون شریانی می‌شود و این عامل ساز و کار دارو در کاهش پروتئینوری می‌باشد،[۱۲] اما مطالعه‌های اخیر حاکی از آن است که این دارو تأثیر آشکاری بر فشارخون شریانی ندارد.[۳،۵] بنابراین به نظر می‌رسد کاهش مختصری که در فشارخون شریانی (SBP، DBP و MAP) بیماران مورد مطالعه ما بدنبال مصرف PTX دیده می‌شود، ناشی از مراجعهٔ منظم آنها به پزشک و رعایت دقیقتر برنامه‌های دارویی قبلی آنها باشد (جدول ۲). علیرغم عدم تغییر در برنامهٔ درمانی کنترل قند بیماران، با مصرف هر دو دارو کاهش در قند خون ناشتا مشاهده می‌شود که این میزان کاهش، در دو دارو مشابه بوده، به نظر می‌رسد باز هم به علت رعایت بهتر رژیم درمانی قبلی در این بیماران باشد.

در مطالعهٔ «تریپاتی» و همکاران بدنبال سه ماه مصرف PTX افزایش واضحی در کلیرانس کراتینین پدید آمد.[۴] در این مطالعه نیز افزایش مشابهی اتفاق افتاد و همان طور که در شکل ۱ دیده می‌شود، این افزایش حتی پس از طی دورهٔ

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-01]



شکل ۲ـ مقایسهٔ اثرات کاپتوپریل و پنتوکسی فیلین بر پروتئینوری (g/d) در دو گروه مورد مطالعه

wash out همچنان ادامه یافت. متوسط کلیرانس کراتینین در پایان دورهٔ درمانی با PTX در گروه A تا متوسط کلیرانس کراتینین در شروع دورهٔ درمانی با کاپتوپریل در این گروه تفاوت معنی‌داری ندارد. ولی در گروه B شروع درمان با کاپتوپریل سبب افزایش مختصر در کلیرانس کراتینین شده و بدنبال قطع دارو در دورهٔ wash out کاهش معنی‌داری در کلیرانس کراتینین دیده شد. هر چند با اتمام دورهٔ درمانی با PTX در این گروه این کاهش جبران شده است، که این نتایج با مطالعهٔ تریپاتی و همکاران همخوانی دارد.

اثر PTX بر کاهش پروتئینوری در چندین مطالعه گزارش شده است[۴،۵،۱۳،۱۴] و نتایج مشابهی در مورد اثرات مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین بر نفروپاتی دیابتی گزارش شده است.[۷،۱۵،۱۶] در این مطالعه نیز هر دو دارو باعث کاهش پروتئینوری شدند ولی، نکتهٔ قابل توجه تأثیر بیشتر PTX در کاهش پروتئینوری نسبت به کاپتوپریل می‌باشد (جدول ۲ و ۳) که با توجه به سازوکارهای متعدد PTX در جلوگیری از آسیب گلومرول منطقی می‌باشد. چون چنین مقایسه‌ای بین این داروها تا به حال گزارش نشده، نمی‌توان نتایج این مطالعه را با دیگر مطالعه‌ها مقایسه کرد.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-01]

به هر حال نکتهٔ قابل توجه در این مطالعه تأثیر بهتر کاپتوپریل در کسانی است که ابتدا تحت درمان با PTX قرار گرفته‌اند (گروه A) در حالی که در گروه B که ابتدا کاپتوپریل گرفته‌اند، کاهش قابل قبولی در پروتئینوری مشاهده نمی‌شود، آیا PTX در اثرگذاری بهتر CAP نقش داشته است؟

در مجموع می‌توان نتیجه گرفت که PTX داروی مفیدی در پیشگیری و درمان پروتئینوری و نفروپاتی دیابتی می‌باشد و به نظر می‌رسد در صورت طبیعی بودن فشار خون در شروع نفروپاتی، نسبت به خانوادهٔ مهارکننده‌های مبدل آنژیوتانسین ارجحیت دارد که قطعاً تأیید این نکته مطالعه‌های گسترده‌تر و آزمون‌های دقیقتر از جمله بررسی و اندازه‌گیری میکروآلبومینوری را می‌طلبد.

سپاسگزاری

از پرسنل زحمتکش مرکز دیابت و کارکنان آزمایشگاه مرکز بخصوص جناب آقای دکتر ستاری که در انجام این طرح ما را یاری دادند بی‌نهایت سپاسگزاریم.

References

1. Ritz E, Orth SR. Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 1999; 341:1127-33.
2. Parving HH. Initiation and progression of diabetic nephropathy. N Engl J Med 1996; 335:1682-3.
3. Navarro JF, Mora C, Rivero A, Gallego E, Chahin J, Macia M, Mendez ML, Garcia J. Urinary protein excretion and serum tumor necrosis factor in diabetic patients with advanced renal failure: effects of pentoxifylline administration. Am J Kidney Dis 1999; 33:458-63.
4. Tripathi K, Prakash J, Appaiha D, Srivastava PK. Pentoxifylline in management of proteinuria in diabetic nephropathy. Nephron 1993; 64:641-2.
5. Guerrero-Romero F, Rodriguez-Moran M, Paniagua-Sierra JR, Garcia-Bulnes G, Salas-Ramirez M, Amato D. Pentoxifylline reduces proteinuria in insulin-dependent and non insulin-dependent diabetic patients. Clin Nephrol 1995; 43:116-21.
6. Loftis LL, Meals EA, English BK. Differential effects of pentoxifylline and interleukin-10 on production of tumor necrosis factor and inducible nitric oxide synthase by murine macrophages. J Infect Dis 1997; 175:1008-11.
7. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy: The Collaborative Study Group. N Engl J Med 1993; 329:1456-62.
8. Ely H.Is pentoxifylline the drug of the decade? J Am Acad Dermatol 1994; 30:639-42.
9. Abboud HE. Growth factors in glomerulonephritis. Kidney Int 1993; 43:252-67.
10. Pereira BJ, Shapiro L, King AJ, Falagas ME, Strom JA, Dinarello CA. Plasma levels of IL-1 beta, TNF alpha and their specific inhibitors in undialyzed chronic renal failure, CAPD and hemodialysis patients. Kidney Int 1994; 45:890-6.
11. Hasegawa G, Nakano K, Sawada M, Uno K, Shibayama Y, Ienaga K, Kondo M. Possible role of tumor necrosis factor and interleukin-1 in the development of diabetic nephropathy. Kidney Int 1991; 40:1007-12.
12. Solerte SB, Fioravanti M, Patti AL, Schifino N, Zanoletti MG, Inglese V, Ferrari E. Pentoxifylline, total urinary protein excretion rate and arterial blood pressure in long-term insulin-dependent diabetic patients with overt nephropathy. Acta Diabetol Lat 1987; 24:229-39.
13. Frantz RP, Edwards BS, Olson LJ, Schwab MK, Adams TF, Textor SC, Daly RC, McGregor CG, Rodeheffer RJ. Effects of pentoxifylline on renal function and blood pressure in cardiac transplant recipients: a randomized trial. Transplantation 1997; 63:1607-10.
14. Gorson DM. Reduction of macroalbuminuria with pentoxifylline in diabetic nephropathy. Report of three cases. Diabetes Care 1998; 21:2190-1.
15. Ravid M, Lang R, Rachmani R, Lishner M. Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus: A 7-year follow-up study. Arch Intern Med 1996; 156:286-9.
16. Ravid M, Savin H, Jutrin I, Bental T, Lang R, Lishner M. Long-term effect of ACE inhibition on development of nephropathy in diabetes mellitus type II. Kidney Int Suppl 1994; 45:S161-4.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-01]