مجله غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات‌بهداشتی- درمانی شهید بهشتی
سال اول، شماره ۱، صفحات ۳-۱۰ (بهار ۱۳۷۸)

اثر کلروکین بر نفروپاتی دیابت تجربی

دکتر بهزاد نجفیان، دکتر منوچهر نخجوانی و دکتر پروین میربد
بخش و آزمایشگاه غدد درون‌ریز بیمارستان ولیعصر، انستیتو کانسر، مجتمع بیمارستانی امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران

خلاصه

مقدمه: اثر کلروکین بر پائین آوردن قند خون در مطالعات بالینی و تجربی به خوبی نشان داده شده است. با این وجود تاکنون گزارشی در مورد اثر این دارو بر عوارض دیابت ارائه نشده است.

هدف: هدف این مطالعه بررسی اثر کلروکین بر نفروپاتی دیابتی تجربی از طریق مطالعه پارامترهای مورفومتریک گلومرول کلیه بود.

روش کار: چهل و دو رت از نوع Wistar به ۴ گروه تقسیم شدند: (A) کنترل نرمال، (B) رتهای نرمال که کلروکین به میزان ۲۰ mg/kg هفته‌ای دو بار دریافت می‌کردند، (C) رتهای دیابتی که فقط انسولین دریافت می‌کردند و (D) رتهای دیابتی که انسولین و کلروکین دریافت می‌کردند.

نتایج: پس از ۸ هفته نتایج حاصل از مطالعه مقاطع میکروسکوپی کلیه‌ها بدین قرار بود؛ میانگین حجم گلومرول در گروه C ($۵۵۹\pm۱۶/۷\times۱۰^{۳}\ \mu m^3$) و D ($۴۹۷\pm۱۲/۴\times۱۰^{۳}\ \mu m^3$) از گروه A ($۴۳۰\pm۱۳/۱\times۱۰^{۳}\ \mu m^3$) و B ($۳۹۲\pm۱۰/۵\times۱۰^{۳}\ \mu m^3$) بیشتر بود ($P<۰/۰۰۰۱$) و در گروه C نیز به طور معنی‌داری بیش از گروه D بود ($P<۰/۰۰۰۱$). میانگین حجم بخش جامد گلومرول (شامل سیتوپلاسم و غشای پایه) و امتیاز گسترش مزانژیوم نیز در گروه C و D بیش از گروه A و B و در گروه C بیش از گروه D بود (به ترتیب $P<۰/۰۰۰۱$ و $P<۰/۰۱$). میانگین حجم لومنی گلومرول در گروه C و D بیش از A و B بود

(P< ۰/۰۵). تعداد لومنهائی که سطح مقطع بزرگتر از $10\ \mu m^3$ در مقطعی از گلومرول با مساحت متوسط داشتند نیز در گروه C و D بیش از A و B بود (P<۰/۰۰۱). بین امتیاز گسترش مزانژیوم و حجم بخش جامد گلومرول، همبستگی معنی‌داری وجود داشت (P< ۰/۰۰۱ و r= ۰/۳۵).

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد که کلروکین می‌تواند مانع پیشرفت افزایش حجم گلومرول در جریان نفروپاتی دیابتی شود؛ این اثر کلروکین به ویژه با جلوگیری از گسترش مزانژیوم صورت می‌گیرد. در این مطالعه، کلروکین بر تغییرات مویرگی و پرولیفراسیون سلولی (تعداد هسته‌ها) در گلومرول، اثری نداشته است.

واژگان کلیدی: دیابت ملیتوس، نفروپاتی، کلروکین، گلومرول، مزانژیوم

مقدمه

اثر کلروکین در پائین آوردن قندخون، در مطالعات بالینی و تجربی، به خوبی نشان داده شده است (۵-۱). مکانیسم‌های مختلفی برای این اثر کلروکین پیشنهاد شده است. مانند مهار فعالیت آنزیم‌های لیزوزومی توسط کلروکین و در نتیجه کاهش تخریب انسولین (۵) و یا اسیدی کردن درون اندوزمها وابسته به ATP (۵)، افزایش ترشح انسولین (۳) و یا افزایش دانسیته گیرنده‌های انسولینی با تمایل اتصال بالا نسبت به گیرنده‌های با تمایل اتصال پائین (۶). با وجود این، هرچند کلروکین قدم به عرصه درمان دیابت گذاشته است (۱، ۲ و ۷)، هنوز گزارشی از اثر آن بر عوارض دیابت در دست نیست.

در این مطالعه، ما کوشیده‌ایم اثر کلروکین را بر نفروپاتی دیابتی، با روش بررسی استرئولوژیک گلومرول‌های کلیه، مورد مطالعه قرار دهیم. مطالعه خصوصیات مرفومتریک گلومرول‌های روش خوبی برای ارزیابی عملکرد کلیه در دیابت است (۸ و ۹). در این روش، پارامترهایی همچون اندازه گلومرول و میزان مزانژیم که همبستگی آنها با عملکرد کلیه در مطالعات متعدد نشان داده شده است، به صورت کمی مورد ارزیابی قرار می‌گیرند (۱۰-۱۴).

از آنجائیکه کلروکین ممکن است با مکانیسم کاهش قند خون سبب تعدیل روند نفروپاتی شود، لذا در این مطالعه، برای حذف این عامل مداخله‌گر، قندخون با استفاده از انسولین در گروه‌های دیابتی، یکسان نگهداشته شده است.

روش کار

در این تحقیق تجربی، ۴۲ رت مذکر از نوع Wistar (CFHB) که همگی از نظر سن (۲ ماهه) و وزن (۶۵/۴۲±۱/۳۹ گرم) با هم مطابقت داشتند، انتخاب شدند. شبانه‌روز به طور مصنوعی به دو بخش ۱۲ ساعتی- با شروع روز از ساعت ۶:۳۰ صبح- تقسیم شد. غذا (Standard rat chow، شرکت خوراک دام- پارس) و آب به صورت ad libitum در دسترس گذاشته شد. رت‌ها به ۴ گروه زیر تقسیم شدند:

گروه A- (۱۱ رت) شامل رت‌های شاهد طبیعی

که تنها به عنوان دارونما، نرمال‌سالین داخل عضلانی هفته‌ای ۲ بار، معادل حجم کلروکین در گروه B، دریافت می‌کردند.

گروه B- (۱۲ رت) شامل رت‌های طبیعی که کلروکین هفته‌ای ۲ بار دریافت می‌کردند.

گروه C- (۸ رت) شامل رت‌های دیابتی که روزانه انسولین NPH زیر جلدی دریافت می‌کردند.

گروه D- (۱۱ رت) شامل رت‌های دیابتی که روزانه انسولین NPH زیر جلدی و هفته‌ای ۲ بار کلروکین دریافت می‌کردند.

در گروه C و D، دیابت پس از ۱۲ ساعت ناشتا بودن، با تزریق استرپتوزوتوسین Streptozotocin (Upjohn, Zanosar) به میزان ۶۰ mg/kg که در بافرسیترات سدیم (M ۰/۰۱ و PH=۴/۵) به میزان ۵۰ mg/ml حل شده بود- به صورت تزریق داخل ورید دمی ایجاد شد. در گروه A و B، به همان میزان بافرسیترات سدیم تزریق گردید. قندخون بالای ۲۵۰ mg/dl، ۲۴ ساعت پس از تزریق استرپتوزوتوسین به عنوان شاخص دیابت محسوب گردید. کلروکین به صورت Chloroquine phosphate (Bayer, Resochin)، به میزان ۲۰ mg/kg هفته‌ای ۲ بار داخل عضلانی، به گروه B و D تزریق می‌شد. تزریقات کلروکین ۷۲ ساعت پس از ایجاد دیابت شروع گردید. انسولین NPH (Nordisk Novo) به صورت زیر جلدی به میزانی به رت‌های دیابتی تزریق می‌شد که قندخون هدف بین ۲۵۰-۸۰ mg/dl باشد (کنترل متوسط). برای تعیین دوز انسولین، قندخون در هفته اول حداقل یک روز در میان و پس از آن هفته‌ای یکبار در گروه C و D اندازه‌گیری می‌شد. برای اندازه‌گیری قندخون، نمونه از ورید دمی گرفته و قند آن توسط Refloux.S (Boehriger Mannheim) تعیین می‌گردید. خون و وزن رت‌ها هر ۴ هفته یک بار در تمام گروه‌ها اندازه‌گیری می‌شد.

پس از ۸ هفته، تمام رت‌ها، با تزریق وریدی تیوپنتال‌سدیم (Nesdonal) به میزان ۲۰ mg/kg بیهوش شدند. سپس با یک برش طولی میدابدومینال midabdominal کلیه راست نمایان و ناف آن کلامپ شد. کلیه‌ها از محل ناف جدا و پس از برداشتن کپسول، در نرمال سالین شسته و سپس خشک و توزین شدند. پس از این مرحله، کلیه‌ها با یک برش محوری، به دو نیم شد و فوراً در محلول Millonig phosphate buffered formalin انداخته شدند. همزمان، ادرار درون مثانه نیز با سرنگ آسپیره شد. پس از ۲۴ ساعت، نمونه‌های نسج کلیه تحت آبگیری قرار گرفتند و سپس در پارافین بصورت بلوک تا هنگام رنگ‌آمیزی نگهداری شدند.

از نمونه‌های بافتی، مقاطعی به قطر ۳ µm و با فاصله حداقل ۲۰۰ µm تهیه شد که باروش (PAS) Periodic Acid-Schiff و hematoxylin-Eosin رنگ‌آمیزی شدند. به طور متوسط ۳۶ (حداقل ۳۰) مقطع در هر نمونه مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین حجم گلومرولی، حجم قسمتهای مختلف تشکیل دهنده گلومرول (شامل بخش جامد، لومن مویرگها و هسته‌ها) به طور جداگانه و تعداد هسته‌ها در مقطعی از گلومرول فرضی با حجمی معادل میانگین حجم گلومرولی که ازقطر آن بگذرد (mean glomerular-cross section) و تعداد لومن‌هایی که مساحتشان بیش از ۱۰ µ باشد در mean glomerular cross sectional area و امتیاز گسترش مزانژیم (mesangial expansion score) در هر نمونه اندازه‌گیری شد. منظور از گلومرول در اینجا کلافه گلومرولی، بدون در نظر گرفتن فضا و کپسول بومن، می‌باشد. برای اندازه‌گیری حجم گلومرول و قسمتهای مختلف آن، از یک مقیاس با تراکم

۱۶ نقطه در هر μ ۱۰ بزرگنمایی ۱۰۰× با عدسی شیئی Leitz 100/1.25 که به روش عدسی چشمی ۱۰× سوار شده بود، استفاده شد. برای محاسبه میانگین حجم گلومرولی، از روش Weibel-Gomez استفاده شد (۱۵). در این روش تنها با اندازه‌گیری سطح مقطع متوسط گلومرولی می‌توان میانگین حجم گلومرولی را از فرمول زیر محاسبه کرد:

$$V_G = Area^{3/2} \times \frac{B}{K}$$

کد در آن:

(V_G) میانگین حجم گلومرولی، (Area) سطح مقطع متوسط گلومرولی، (B) ضریب شکل برای کره است و معادل (۱/۳۸) و (K) ضریب پراکندگی اندازه با فرض ضریب واریاسیون ۱۰ درصد و معادل (۱/۰۱) هستند. از آنجایی که حجم نسبی هر جزء در فضا برابر سطح نسبی آن در مقطع می‌باشد، حجم مطلق بخش جامد (شامل سلولهای موجود در گلومرول و مواد خارج سلولی)، لومن مویرگها و هسته‌ها با ضریب کردن سطح نسبی آنها در میانگین حجم گلومرولی بدست آمد. برای تعیین لومن‌های با سطح مقطع بزرگتر از $۱۰\ \mu m^3$ از مقیاسی با تراکم ۲ نقطه در هر ۳μ با بزرگنمایی ۱۰۰۰× استفاده شد (لومن‌هایی که بیش از ۷ نقطه در آنها جای می‌گرفت سطح مقطع بیش از ۱۰μ داشتند). برای تعیین امتیاز گسترش مزانژیوم، از معیار نیم کمی Raij استفاده شد (۱۶). در این معیار، ابتدا به وسعت گسترش مزانژیم، امتیاز از ۰ تا ۴+ تعلق می‌گیرد و به این ترتیب که ۱+ نمایانگر ۲۵ درصد و ۲+ نمایانگر ۵۰ درصد و ۳+ نمایانگر ۷۵ درصد و ۴+ نمایانگر درگیری ۱۰۰ درصد گلومرول می‌باشد. امتیاز گسترش مزانژیم برابر است با میانگین امتیازات تمام گلومرول‌ها در یک نمونه. تمام اندازه‌گیریهای فوق توسط یک نفر انجام شد.

در نهایت، تغییرات وزنی، وزن کلیه‌ها، میانگین حجم گلومرولی و اجزاء آن، تعداد هسته‌ها در mean glomerular cross section و تعداد لومن‌های با مقطع بزرگتر از $۱۰\mu m^2$ در mean glomerular cross sectional area و امتیاز گسترش مزانژیم در ۴ گروه به وسیله ANOVA با هم مقایسه و هر جا اختلاف معنی‌داری وجود داشت rangetest multiple Duncan's استفاده شد. از آنجایی که توزیع حجم‌ها عموماً لگاریتم بر پایه ده هستند مقایسه حجم‌ها بین ۴ گروه بصورت تغییر متغیر لگاریتمی صورت گرفت (میانگین‌های محاسبه شده از توزیع لگاریتم بر پایه ده معادل میانگین هندسی مقادیر اولیه هستند). P< ۰/۰۵ معنی‌دار تلقی شد.

کلیه محاسبات آماری توسط نرم‌افزا Statistica Release 4.3 انجام شد.

یافته‌ها

میانگین افزایش وزن رت‌ها؛ ۶۷/۹۳±۳/۹۴، ۶۳/۸۹ ±۴/۴۵، ۶۶/۶۲±۴/۵۷ و ۶۳±۳/۶۸ گرم به ترتیب برای گروههای A، B، C و D بود (P< ۰/۰۵). با انجام تست LSD معلوم شد که رت‌های گروه‌های D و B، به طور معنی‌داری کمتر از گروه A وزن گرفته‌اند (P< ۰/۰۵).

میانگین وزن کلیه‌ها به ترتیب: ۰/۵۷±۰/۰۸، ۰/۶۱±۰/۱، ۰/۶۹ ±۰/۱۵ و ۰/۷۴±۰/۰۸ گرم به ترتیب برای گروه‌های A، B، C و D بود (P< ۰/۰۵).

میانگین وزن کلیه‌ها در گروه D به طور معنی‌داری بیش از گروه‌های B و A بود (P< ۰/۰۵). با وجود اینکه، میانگین وزن کلیه‌ها، در گروه C کمتر از گروه D بود؛ ولی اختلاف بین آن دو معنی‌دار نبود.

پارامترهای مرفومتریک گلومرول در جدول (۱) نشان داده شده است. میانگین حجم

جدول ۱) مشخصات مرفومتریک گلومرولی در هر یک ا زگروه‌های آزمایشگاهی

گروه	حجم گلومرولی (μm^3)	حجم بخش جامد گلومرول (μm^3)	حجم لومن‌های گلومرول (μm^3)
A	۴۳۰±۱۳/۱×۱۰^۳	۲۲۶ ±۱۱۵ ×۱۰^۳	۱۰۵ ±۷۱×۱۰^۳
B	۳۹۲±۱۰/۵ ×۱۰^۳	۲۱۹ ±۱۰۶ ×۱۰^۳	۹۲±۵۹×۱۰^۳
C	۵۵۹±۱۶/۷ ×۱۰^۳	۳۹۱±۱۷۷ ×۱۰^۳	۱۱۸ ±۸۳×۱۰^۳
D	۴۹۷±۱۲/۴ ×۱۰^۳	۲۹۶±۱۴۷ ×۱۰^۳	۱۲۰±۸۵×۱۰^۳

A: کنترل نرمال

B: رت‌های نرمال با کلروکین

C: رت‌های دیابتی با انسولین

D: رت‌های دیابتی با انسولین و کلروکین

* اعداد بصورت میانگین ±انحراف معیار هستند.

گلومرولی برای گروه‌های A، B، C و D به ترتیب: ۴۳۰±۱۳/۱×۱۰^۳ μm^3 و ۳۹۲ ±۱۰/۵×۱۰^۳ μm^3 و ۵۹۹ ±۱۶/۷×۱۰^۳ μm^3 و ۴۹۷ ±۱۲/۴×۱۰^۳ μm^3 بود (P<۰/۰۵)؛ با Duncan's multiple range test معلوم شد که نه تنها میانگین حجم گلومرولی در گروه‌های C و D به طور معنی‌داری بیش از گروه‌های A و B می‌باشد (P= ۰/۰۰۰۱)؛ بلکه این پارامتر در گروه C نیز به طور معنی‌داری بزرگتر از گروه D است (P= ۰/۰۰۰۱).

میانگین حجم بخش جامد گلومرول به ترتیب: ۲۲۶ ±۱۱۵ ×۱۰^۳ μm^3، ۲۱۹ ± ۱۰۶ ×۱۰^۳ μm^3، ۳۹۱±۱۷۷×۱۰^۳ و ۲۹۶ ±۱۴۷×۱۰^۳ μm^3 به ترتیب برای گروه‌های A، B، C و D بود که که نتایج مشابه مقایسه میانگین حجم گلومرول بود؛ یعنی میانگین حجم بخش جامد گلومرولی در گروه C و D به طور معنی‌داری بیش از گروه‌های A و B (P =۰/۰۰۰۱) و در گروه C بیش از گروه D (P=۰/۰۰۰۱) بود.

میانگین حجم لومن‌های گلومرول (انحراف معیار± میانگین) ۱۰۵ ±۷۱×۱۰^۳ μm^3، ۹۲ ± ۵۹ × ۱۰^۳ μm^3، ۱۱۸ ± ۸۳ × ۱۰^۳ μm^3 و ۱۲۰±۸۵×۱۰^۳μm^3 به ترتیب در گروهها ی A، B، C و D بود (P<۰/۰۵)؛ میانگین حجم لومن‌های گلومرول، در گروه‌های دیابتی در مقایسه با غیردیابتی افزایش از خودشان دادند (P<۰/۰۵)، در حالی که بین گروه C و D تفاوتی مشاهده نشد.

بحث

نتایج این مطالعه در مورد کاهش معنی‌دار در میانگین وزن‌گیری در دو گروهی که کلروکین دریافت

می‌کردند، نسبت به گروه کنترل نرمال، فعلاً قابل توجیه نیست؛ تاکنون مورد مشابهی گزارش نشده است. اگر این بدین معنی باشد که کلروکین مانع وزن‌گیری رت‌های در حال رشد شده است، در این صورت بررسی و تعیین اهمیت این عارضه و مکانیسم آن نیاز به تحقیقات بیشتری دارد.

افزایش وزن کلیه رت‌های دیابتی نسبت به رت‌های شاهد امری است قابل انتظار (۱۷-۲۰). وزن کلیه رت‌های دیابتی که کلروکین می‌گرفتند بیش از دو گروه شاهد بود، ولی وزن کلیه رت‌های دیابتی که کلروکین نمی‌گرفتند تفاوت معنی‌داری با گروه‌های شاهد نداشت. اگر این یافته را مهم تلقی کنیم و با توجه به آنکه میزان افزایش وزن کلیه با شدت دیابت رابطه مستقیم دارد (۱۹)؛ شاید بتوان این گونه نتیجه‌گیری کرد که کلروکین سبب تشدید نفروپاتی شده است ولی از طرفی، تفاوت وزن کلیه‌ها در دو گروه دیابتی (با و بدون کلروکین) معنی‌دار نبود. و در ضمن نتیجه‌گیری فوق با یافته‌های حاصل از بررسی استرئولوژیک هم مطابقت ندارند. بنابراین، به نظر نمی‌رسد یافته فوق از اهمیت چندانی برخوردار باشد؛ مگر آنکه کلروکین با مکانیسمی غیر از هیپرتروفی گلومرولی- مثل تاثیر بر توبولها یا نسج انترستیسیوم - سبب افزایش وزن کلیه شده باشد که البته بررسی آن نیازمند تحقیق بیشتر است.

در بررسی پارامترهای مرفومتریک تفاوت معنی‌دار در میانگین حجم گلومرولی بین گروههای دیابتی و نرمال بیانگر پیشرفت نفروپاتی دیابتی در دو گروه دیابتی است (۲۱-۲۳). میانگین حجم گلومرولی در گروه دیابتی بدون کلروکین در این مطالعه که از نظر زمانی متوسط است کمتر از یک مطالعه مشابه با همین مدت زمان است ($۵۹۹ \times ۱۰^{۳}\ \mu m^3$ در برابر $۷۰۰ \times ۱۰^{۳}\ \mu m^3$) (۲۳) که احتمالاً به دلیل کنترل قندخون با انسولین در این پژوهش است (۲۴). کاهش معنی‌دار میانگین حجم گلومرولی در گروه دیابتی که کلروکین دریافت می‌کردند نسبت به گروه دیابتی بدون کلروکین، این احتمال را مطرح می‌کند که ممکن است کلروکین از پیشرفت نفروپاتی دیابتی جلوگیری کند. نتایج مقایسه بین میانگین بخش جامد گلومرولی در ۴ گروه، مشابه میانگین حجم گلومرولی است، که در مورد افزایش آن در گروههای دیابتی، با مطالعه‌ای دیگر مطابقت دارد (۲۲). و در مورد کاهش معنی‌دار آن در گروه دیابتی با کلروکین نسبت به گروه دیابتی بدون کلروکین، این احتمال را مطرح می‌کند که کلروکین با جلوگیری از گسترش بخش جامد (مجموع سیتوپلاسم سلولی و غشاء پایه)، از افزایش حجم گلومرول می‌کاهد. مشابهت نتایج حاصله از مقایسه امتیاز گسترش مزانژیم در ۴ گروه با نتایج فوق، عیناً همین مطلب را تائید می‌کند. یکسان بودن حجم هسته‌ای گلومرول و تعداد هسته‌ها در میانگین سطح مقطع کلرومرولی در تمام گروه‌ها، با مطالعات قبلی مطابقت داشته و در کنار افزایش حجم بخش جامد گلومرولی در رت‌های دیابتی، بیانگر فرآیند هیپرتروفی سلولی (و نه هیپرپلازی) در جریان نفروپاتی دیابتی می‌باشد (۲۲). افزایش معنی‌دار میانگین حجم لومنی گلومرول در گروههای دیابتی در مقایسه با گروههای غیردیابتی با مطالعات قبلی مطابقت دارد (۲۲). این افزایش حجم ممکن است به دلیل افزایش GFR و فشار درون مویرگی و در نتیجه باز شدن پیچ و خم‌های کلافه مویرگی و یا به علت افزایش تعداد مویرگ‌ها باشد؛ ولی با در نظر گرفتن عدم تفاوت بین حجم هسته‌ای گلومرول در گروههای دیابتی با غیردیابتی، به نظر می‌رسد فرضیه اول بیشتر مطرح باشد. افزایش معنی‌دار تعداد لومن‌های با سطح مقطع بزرگ در میانگین سطح مقطع گلومرولی نیز دلیل

دیگری برای تقویت این فرضیه است.

با توجه به شواهد فوق، در مجموع این گونه می‌توان نتیجه گرفت که احتمالاً کلروکین می‌تواند مانع پیشرفت افزایش حجم گلومرول بعنوان یکی از ملاک‌های نفروپاتی دیابتی شود و خصوصاً این کار را با ممانعت از گسترش مزانژیم انجام می‌دهد. البته باید در نظر داشت که در این مطالعه از روش‌هایی نظی اندازه‌گیری قطر غشاء پایه گلومرولی و اندازه‌گیری آلبومین ادرار استفاده نشده است؛ به هر حال برای نتیجه‌گیری قطعی باید مطالعات بیشتری انجام گیرد.

برای توضیح اثر مهاری کلروکین بر نفروپاتی دیابتی فرضیه‌های زیر را می‌توان مطرح کرد:

۱) کلروکین بر فعالیت IL-1 اثر مهاری دارد (۲۵) و بدین ترتیب اثر IL-1 بر فیبروبلاست را مهار و سنتز فیبرونکتین (که در جریان نفروپاتی دیابتی افزایش می‌یابد) (۲۶) را کاهش می‌دهد.

۲) کلروکین سبب مهار سنتز پروستاگلاندین‌ها می‌شود (۲۷) و به این ترتیب- همانند برخی مطالعات بر روی آسپرین- مانع افزایش GFR و قطور شدن غشاء پایه گلومرول می‌شود (۲۸).

۳) کلروکین بر روی شدت فیبروبلاست‌ها اثر مهاری دارد (۲۹).

۴) کلروکین سبب کاهش قندخون می‌شود که البته این اثر در این مطالعه در مقایسه با گروه دیابتی دیگر حذف شده است.

میانگین حجم هسته‌های گلومرول (انحراف معیار± میانگین) μm^3 ۱۰^۳ × ۶۹ ± ۹۹، ۱۰^۳ × ۵۷ ± ۸۱، μm^3 ۱۰^۳ × ۵۹ ± ۹۰ و μm^3 ۱۰^۳ × ۶۳ ± ۸۱ به ترتیب برای گروه‌های A، B، C و D بود (P> ۰/۰۵).

میانگین تعداد هسته‌ها، در مقطع مرکزی گلومرول کروی فرضی، با حجمی معادل میانگین حجم گلومرولی، ۲۷/۹۲±۸۸/۱۹، ۲۸/۵۹ ± ۹۶/۸۹، ۸۲/۴۵ ± ۹۶/۸۰ و ۲۶/۲۸ ± ۸۹/۷۵ به ترتیب در گروههای A، B، C و D بود (P> ۰/۰۵).

میانگین تعداد لومن‌های با سطح مقطع بیش از ۱۰ μm^2، در مقطع مرکزی گلومرول کروی فرضی، با حجمی معادل میانگین حجم گلومرولی ۳/۳۷±۳/۷۱، ۳/۱۲±۴/۱۶ و ۴/۸۰±۱۰/۹۳ و ۶/۰۷ ± ۱۰/۹۴، به ترتیب در گروههای A، B، C و D (P< ۰/۰۰۱). پس از انجام Dancan's maltiple range test معلوم شد که تعداد این لومن‌ها در دو گروه C و D به طور معنی‌داری بیش از A و B بود ولی تفاوتی بین دو گروه D و C وجود نداشت.

میانگین امتیاز گسترش مزانژیم (انحراف معیار±میانگین) ۰/۱۴ ± ۰/۵۸، ۰/۲۵ ± ۰/۷۴، ۰/۳۱±۲/۹۴ و ۰/۴۱ ± ۲/۵۸ میانگین امتیاز گسترش مزانژیم، نه تنها در رت‌های دیابتی در مقایسه با غیردیابتی از خود افزایش نشان دادند (P< ۰/۰۱)، بلکه در گروه C نیز در مقایسه با گروه D، این افزایش مشاهده می‌شود (P< ۰/۰۱).

همبستگی معنی‌داری، بین امتیاز گسترش مزانژیم و حجم بخش جامد گلومرول، وجود داشت (P< ۰/۰۰۱ و r= ۰/۳۵).

تشکر و قدردانی

بخشی از هزینه این مطالعه توسط معاونت پژوهشی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی تامین شد. همچنین مساعدت مسئولین انستیتو کانسر و کارکنان آزمایشگاه غدد بیمارستان ولی‌عصر قابل تقدیر بود. از آقایان فرشاد مرادی، بهداد قریب، مجید کاظمی و کاظمی که مرا در امور اجرائی تکنیکی یاری کردند و

آقای دکتر اعتمادی از مرکز مبارزه با بیماریهای واگیر که آمپولهای کلروکین را اهدا نمودند، سپاسگزاریم.

مراجع

1) Quatraro G, et al. Is there a role for chloroquine treatment in diabetes? A three case report. Diabetes Metabol 1988; 14:666-667.
2) Desbuquois B. Degradation of insulin in isolated rat liver endosomes is functionally linked to ATP-dependent endosomal acidification. Eur J Biochem 1990; 193:501-512.
3) Asamoah KA, et al. Attenuation of streptozotocin-induced diabetes in rats by pretreatment with chlopoquine. Clin Sci 1989; 76:137-141.
4) Bamber MG, et al. Choroquine and hypoglycemia. Lancet 1987; 1:1211.
5) Blazar BR, et al. In vivo chloroquine-induced inhibition of insulin degradation in a diabetic patient with a severe insulin resistance. Diabetes 1984; 33:1133-1137.
6) de Vries CP, et al. Effect of the insulin degradation inhibitors bacitracin and chloroquine on insulin binding data to H35 rat hepatoma cells. Diabete Metabol 1990; 16:70-76.
7) Quatraro G, et al. Hydroxychloroqine in decompensated, treatment refractory noninsulin-dependent diabetes mellitus. Ann Int Med 1990; 112:678-681.
8) Mauer SM. Structural-functional correlations of diabetic nephropathy. Kidney Int 1994; 45:612-622.
9) Taft JL, et al. Clinical and histological correlations of decline in renal function in diabetic patients with proteinuria. Diabetes 1994; 43: 1046-1051.
10) Gundersen HJG, et al. Glomerular size and structure in diabetes mellitus. ii.Late abnormalities. Diabetologia 1977; 13:43-48.
11) Mauer SM, et al. Structural functional relationships in diabetic nephropathy. J Clin Invest 1984; 74:1143-1155.
12) Osterby R, et al. Glomerular structure and function in diabetic nephropathy: early to advanced stages. Diabetes 1990; 39:1057-1063.
13) Steffes MW, et al. Mesangial expansion as a central mechanism for loss of kidney function in diabetic patients. Diabetes 1989; 38:1077-1081.
14) Bader R, et al. Structure and fuction of the kidney in diabetic glomerulosclerosis correlation between morphological and functional parameters.
15. Weibel ER. Stereological methods: Practical methods for biological morphometry, London, Academic Press, 1979, vol.1, 1-415.
16) Reij L, et al. Mesangial immune injury. Hypertension, and progressive glomerular damage in Dahl rats. Kidney Int 1984; 26:137-143.
17) Mogensen CE, et al. Increased kidney size and glomerular filtration rate in early juvenile diabetes. Diabetes 1973; 22:706-712.
18) Ross J, et al. Effect of streptozotocin-induced diabetes on kidney weight and compensatory hypertrophy in the rat. Edocrinology 1971; 88:1079-1082.
19) Seyer-hansen K. Renal hypertrophy in experimental diabetes: Relation to severity of diabetes. Diabetologia 1977; 13:141-143.
20) Kahn CB, et al. Kidney size in diabetes mellitus. Diabetes 1974; 23:788-792.
21) Butcher D, et al. Size and weight of glomeruli isolated from human diabetic and nondiabetic kidneys. J Lab Clin Med 1977; 89:544-553.
22) Osterby R, et al. Glomerular size and structure in Diabetes Mellitus. Diabetologia 1975; 11:225-229.
23) Hirose K, et al. Development of glomerular lesions in experimental long-term diabetes in the rat. Kidney Int 1982; 21:689-695.
24) Bangstad H, et al. Improvement of blood glucose control in IDDM patients retards the progression of morphological changes in early diabetic nephropathy. Diabetologia 1994; 37: 483-490.
25) Reinsford KD, et al. Effects of anti-inflammatory drugs catabalin-induced cartilage destruction in vitro.Int J Tissue React 1985; 7:123.
26) Pugliese G, et al. Mechanisms of glucose-enhanced extracellular matrix accumulation in rat glomerular mesangial cells. Diabetes 1994; 43:478-490.
27) Greaves MWS. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and antipyretic drugs on prostaglandin biosynthesis by human skin.J Invest Dermatol 1973; 61:127.
28) Moel DI. Effect of aspirin on experimental diabetic nephropathy. J Lab Clin Med 1987; 110:300-307.
29) Clarke AK. Assessment of anti-inflammatory drugs in the rat using subcutaneous implants of polyurethane foam impregnated with dead tubercle bacilli. Ann Rheum Dis 1975: 34:326.