

التقصي عن فعالية حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين II في التخفيف من الاضطرابات الاستقلابية الناجمة عن المعالجة بالقشرانيات السكرية

الدكتورة سوسن الماضي*

الدكتور شريف بركات**

رنا ماخوس***

(تاريخ الإيداع 5 / 5 / 2010. قُبِلَ للنشر في 26 / 8 / 2010)

□ ملخص □

تعد القشرانيات السكرية من المجموعات الدوائية شائعة الاستعمال في معالجة أمراض المناعة الذاتية مثل التهاب المفاصل الروماتويدي. إذ إنها قد تستخدم في المعالجة لفترات طويلة، مما قد يعرض المريض لخطر التعرض للعديد من آثارها الجانبية، مثل زيادة مستويات الغلوكوز والأنسولين والدهون في الدم. ولقد كان هدف هذا البحث هو التقصي عن الفعالية المحتملة لحاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين (losartan) في التخفيف من الاضطرابات الاستقلابية المحرصة بالقشرانيات السكرية (dexamethasone)، وذلك عند جرذان من سلالة Wistar. كما تم التقصي عن هذه الفعالية عند جرذان حققت بـ complete Freund's adjuvant بهدف استحداث مرض التهاب المفاصل الروماتويدي لديها. وقد أثبتت هذه الدراسة أن مشاركة losartan مع dexamethasone قد خففت من المستويات المصلية المرتفعة للغلوكوز والأنسولين وثلاثيات الغليسريد الناجمة عن dexamethasone.

الكلمات المفتاحية: حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين، القشرانيات السكرية، الاضطرابات الاستقلابية.

*أستاذة - قسم تأثير الأدوية - كلية الصيدلة - جامعة دمشق - دمشق - سورية

** مدرس - قسم التشريح المرضي - كلية طب الأسنان - جامعة دمشق - دمشق - سورية

*** طالبة دراسات عليا (دكتوراه) - قسم تأثير الأدوية - كلية الصيدلة - جامعة دمشق - دمشق - سورية

Studying the Effect of Angiotensin II Receptor Blockers in Amelioration of Glucocorticoid-Induced Metabolic Disorders

Dr. Sawsan Madi*
Dr. Shareef Barakat**
Rana Makhose***

(Received 5 / 5 / 2010. Accepted 26 / 8 / 2010)

□ ABSTRACT □

Glucocorticoids are widely used in the treatment of autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis. They have been used for long periods leading the patient to suffer from their side effects such as development of hyperglycemia, hyperinsulinemia, and hyperlipidemia.

In this study, we have investigated the potential effect of angiotensin II receptor blockers (losartan) in attenuation the development of glucocorticoid-induced metabolic disorders (dexamethasone) in Wistar rats. We have also traced this effect in rats injected with complete Freund's adjuvant to induce rheumatoid arthritis.

In this study, we have found that the combination of losartan with dexamethasone reduces the elevated serum levels of glucose, insulin, and triglycerides induced by administration of glucocorticoids.

Keywords: Angiotensin Receptor Blockers, Glucocorticoids, Metabolic Disorders.

* Professor; Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Damascus University; Damascus, Syria.

**Assistant Professor, Department of Histology and Pathology, Faculty of Dentistry, Damascus University; Damascus, Syria.

***Postgraduate PhD Student, Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Damascus University; Damascus, Syria.

مقدمة:

تعد القشرانيات السكرية glucocorticoids (GC) من الأدوية شائعة الاستعمال في معالجة الأمراض المناعية مثل الربو والتهاب المفاصل الروماتويدي (RA) rheumatoid arthritis، إذ يتطلب تحقيق الفائدة المرجوة منها استخدامها إما بجرعة عالية لفترة قصيرة أو بجرعات منخفضة ولكن لفترة طويلة، ويترافق استعمالها عادة مع العديد من الآثار الجانبية المرتبطة بالجرعة ومدة الاستخدام. وأهم هذه الآثار هي ارتفاع ضغط الدم، الاضطرابات الاستقلابية (فرط غلوكوز، أنسولين، وشحوم الدم)، الزرق، وترقق العظام.^[1]

الأمر الذي يستدعي استعمال هذه الأدوية بحذر مع مراقبة لصيقة للمريض لتجنب حدوث هذه الآثار، هذا وقد تم اقتراح عدة استراتيجيات للإقلال من نسبة وشدة حدوث هذه الآثار بحيث يمكن تخفيف الأعراض وتعديل سير المرض من خلال اعتماد أقل جرعة فعالة ممكنة^[1,2]، وتعد الموازنة بين الفائدة العلاجية لهذه المجموعة مع مخاطر حدوث آثارها الجانبية التحدي الأكبر لاستعمال هذه الأدوية لفترات طويلة.^[3,4]

ولعل الاضطرابات الاستقلابية من أهم هذه الآثار، مثل فرط غلوكوز وأنسولين الدم (تطور المقاومة للأنسولين)، لدرجة يكون معها حاجة ملحة للبدء بإعطاء أدوية خافضة لسكر الدم.^[3]

وتعرف المقاومة للأنسولين insulin resistance على أنها حالة مرضية تبدي فيها الخلايا الهدفية للأنسولين (خلايا النسيج الشحمي، العضلات، والكبد) فشلاً في الاستجابة للمستويات السوية للأنسولين في الدوران، وبمجرد أن يحصل ذلك فإن البنكرياس يفرز كميات أكبر من الأنسولين بهدف ضبط مستويات غلوكوز الدم^[5,6]، وعادة تترافق مع زيادة في مستويات الأنسولين والشحوم في الدم، واضطرابات في الجملة القلبية الوعائية.^[7]

وتحدث المقاومة للأنسولين على المستوى الجزيئي بسبب ضعف إشارة الأنسولين الناجمة إما عن الطفرات أو عن الخلل في العمليات التالية لارتباط الأنسولين بمستقبله، إذ إن زيادة فسفرة ثمالات (ser/thr) serine/threonine لبروتينات ركيزة مستقبل الأنسولين (IRS) insulin receptor substrate، تلعب الدور الأساسي في نشوء المقاومة للأنسولين، وذلك يسبب حصر لعملية فسفرة ثمالات tyrosine(Tyr) لبروتينات IRS الضرورية لنقل إشارة الأنسولين.^[6]

وعلى الرغم من ذلك، لا غنى عن اعتماد القشرانيات السكرية في المعالجة، وتشير الإحصائيات إلى أن 44-75% من مرضى RA يعالجون بالقشرانيات السكرية^[3]، إذ إن مرض التهاب المفاصل الروماتويدي من أمراض المناعة الذاتية المزمنة وهو يستهدف بشكل أولي الغشاء الزليلي synovium ويقود إلى تخرب المفصل والعجز، وكثيراً ما يترافق هذا المرض مع العديد من الأمراض التي يكون لها تأثيراً مهماً في زيادة شدة المرض ونسبة الوفيات، وأهمها الأخماج الرئوية، ترقق العظام، والأمراض القلبية الوعائية.^[3,4]

من جهة أخرى، فهناك عدة دراسات بدأت البحث في التأثيرات الجديدة لجملة الرينين أنجيوتنسين الغير مرتبطة بالجملة القلبية الوعائية، مثل التأثيرات في الحدوث الالتهابية، و دورها المحتمل في الآليات المرضية المختلفة مثل السرطان والأمراض الاستقلابية وترقق العظام.^[6,8]

و قد أكدت العديد من الدراسات أن الأنجيوتنسين II يضعف الحساسية للأنسولين^[9,10,11]، كما أن كلاً من فرط شحوم الدم وفرط أنسولين الدم يفعل جملة الرينين أنجيوتنسين وذلك بزيادة التعبير عن الأنجيوتنسينوجين والأنجيوتنسين II.^[9,12]

أهمية البحث وأهدافه:

استناداً لما سبق كان هدف هذا البحث التقصي عن إمكانية أن تسهم مشاركة أحد أفراد مجموعة حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين (ARBs) angiotensin receptor blockers مع أحد أفراد مجموعة القشريات السكرية GC في الإقلال من شدة حدوث الآثار الجانبية لمجموعة GC وخاصة الاضطرابات الاستقلابية. هذا وقد تم التحقق من ذلك عند جرذان أعطيت dexamethasone بجرعة عالية ولفترة شهر، وكذلك عند جرذان حقنت بـ (CFA) complete freund's adjuvant بهدف استحداث مرض التهاب المفاصل الروماتويدي وأعطيت dexamethasone بجرعة منخفضة ولفترة طويلة (أربعة أشهر) وذلك كفرع ثانوي من دراسة هدفت التحقق من فعالية حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين وفعالية مشاركتها مع القشريات السكرية في الوقاية من ترقى هذا المرض بهدف الوصول لاستراتيجية علاجية آمنة لمرض التهاب المفاصل الروماتويدي، وسيما أن مجموعة ARBs المستخدمة أساساً في معالجة ارتفاع ضغط الدم والتصلب العصيدي atherosclerosis من المجموعات الدوائية المعروفة حتى الآن بعدم ترافق استعمالها مع آثار جانبية خطيرة .

طرائق البحث ومواده:

1- حيوانات التجربة:

جرذان ذكور من سلالة Wistar تم الحصول عليها من شركة لين الخاصة بحيوانات التجربة

2- المواد الدوائية:

Losartan potassium, Dexamethasone sodium phosphate ، تم الحصول عليها من معمل أوبري

للصناعات الدوائية

3- عتائد المعايرة:

عتيدة لمعايرة الأنسولين في الدم، تم الحصول عليها من شركة Mercodia السويدية

عتيدة لمعايرة ثلاثيات الغليسريد في الدم ، تم الحصول عليها من شركة Centronic GmbH الألمانية

أشرطة خاصة بجهاز Accu-chek لفحص سكر الدم، من شركة Roche الألمانية

طرق العمل:

في البداية تم حضن الجرذان في أقفاص تسمح لها بتناول الماء والطعام بسهولة وبدرجة حرارة ثابتة 25 م°، وتركت لمدة أسبوع قبل البدء بالتجربة، وذلك كي تتأقلم مع الظروف المحيطية و طرق التعامل معها.

تم إجراء الدراسة على مجموعتين من جرذان ذكور بوزن وسطي (240 غرام)، كل مجموعة مؤلفة من 12 جرذاً.

أعطيت المجموعة الأولى (A) dexamethasone بجرعة 0.5 ملغ/ كغ كل 24 ساعة حقناً عضلياً لمدة أربعة أسابيع (تم اعتماد الجرعة بناء على الأبحاث السابقة بهدف إظهار الآثار الجانبية للقشريات السكرية).^[13,14]

أعطيت المجموعة الثانية (B) مشاركة مابين dexamethasone بنفس الجرعة السابقة مع losartan بجرعة 15 ملغ/ كغ كل 48 ساعة حقناً تحت الجلد. (وكان اختيار جرعة losartan مستمداً من البحث الذي أجراه Price,A

وزملاؤه للتحقق من فعالية losartan في معالجة التهاب المفاصل الروماتويدي التي كانت آمنة ولم تسبب تبدلات في ضغط الدم^[15]

ومن ثم تم التحقق من فعالية مشاركة losartan مع dexamethasone كفرع ثانوي من دراسة أجريت للتحقق من فعالية هذه المشاركة في معالجة التهاب المفاصل الروماتويدي وكان لدينا ست مجموعات من الجرذان الذكور بوزن وسطي (142 غرام) ، كل مجموعة مؤلفة من 15 جرذاً كالتالي:

- 1- مجموعة طبيعية تتناول الطعام والماء الخاص بها فقط، حقنت بسيروم ملحي تحت الجلد في القدم بدلاً من العامل المحرض لحدوث التهاب المفاصل (CFA) complete freunds adjuvant .
- 2- مجموعة تم حقنها بـ CFA بهدف استحداث المرض والمسمى عند الجرذان (AA) adjuvant arthritis وغير معالجة.

- 3- مجموعة تم حقنها بـ CFA و أعطيت losartan بجرعة 15 ملغ/كغ كل 48 ساعة حقناً تحت الجلد .
- 4- مجموعة تم حقنها بـ CFA و أعطيت dexamethasone بجرعة 0.02 ملغ/كغ كل 24 ساعة حقناً عضلياً (تم تحديد الجرعة اعتماداً على مايكافى جرعة prednisone المستخدمة عادة في معالجة التهاب المفاصل الروماتويدي)^[16]

- 5- مجموعة تم حقنها بـ CFA و أعطيت losartan بجرعة 15 ملغ/كغ حقناً تحت الجلد و dexamethason بجرعة 0.01 ملغ/كغ كل 24 ساعة حقناً عضلياً.

- 6- مجموعة تم حقنها بـ CFA و أعطيت dexamethasone بجرعة 0.01 ملغ/كغ كل 24 ساعة حقناً عضلياً. لقد تم إعطاء الأدوية لمدة ثلاثة أشهر قبل تحريض المرض ومن ثم لمدة 28 يوماً بعد تحريضه .

وتم خلال سير العمل قياس أبعاد قطر كاحل الجرذان باستخدام مسطرة vernier كل يومين للتحقق من استحداث المرض وفعالية الأدوية في التخفيف منه، وفي نهاية العمل، وبعد سحب الطعام ليلاً، تم تخدير الجرذان باستعمال الايتر وسحب الدم بطريقة الوخز في القلب heart puncture (وهي طريقة معتمدة جداً في الأبحاث)^[17,18]، وتمت معايرة سكر الدم باستعمال نقطة دم مباشرة باستعمال جهاز Accu-Chek، ووضع الباقي في أنابيب جافة، ومن ثم تم تنقيله (بسرعة 7000 دورة / دقيقة لمدة 10 دقائق) ووضع المصل الطافي في المجمدة بدرجة 80 ° C - لإجراء معايرة لمستويات الأنسولين في الدم الذي تمت معايرته بطريقة الامتزاز المناعي المرتبط بالإنزيم enzyme-linked immunosorbant assay (ELISA)، ولمعايرة مستويات ثلاثيات الغليسيريد في الدم بإجراء معايرة لونية باستخدام مقياس الطيف الضوئي.

معايرة مستويات الأنسولين في المصل:

تمت إضافة العينات والعياريات إلى آبار الصفيحة المكروية، وأضيف لها المحلول الحاوي على أضداد للأنسولين مقترنة بالبيريوكسيداز، وتم حضنها في راحة لمدة ساعتين، ومن ثم تم غسلها وأضيفت الركيزة المولدة للون وحضنت لمدة ربع ساعة، بعدها تمت إضافة محلول الإيقاف وقرأت الامتصاصية عند طول موجة 450 نانومتر.

معايرة مستويات ثلاثيات الغليسيريد في المصل:

تم إضافة العينات والمعياري إلى محلول الكاشف الحاوي على الليبوبروتين ليباز الذي يعمل على حلمهة ثلاثيات الغليسيريد إذ يتشكل في النهاية وبعد عملية المزج والحضن لمدة خمس دقائق بالدرجة 37 ° م المركب

الفينازوني الملون وذلك بتأثير البيروكسيداز، وفي النهاية تم قياس الامتصاصية للعينات والمعياري عند طول موجة 500 نانومتر باستخدام مقياس الطيف الضوئي.

مكان العمل:

تم إجراء العمل في كلية الصيدلة بجامعة دمشق، إذ تم إنجاز العمل على الجرذان في حواضن حيوانات التجربة بجامعة دمشق، وتمت معايرة مستويات ثلاثيات الغليسريد باستعمال مقياس الطيف الضوئي (HitachiU-1800) في مخابر الكيمياء الغذائية في كلية الصيدلة بجامعة دمشق، وتمت معايرة مستويات الأنسولين باستعمال قارئ ELISA (Tecan) في مخابر بنك الدم التابعة لجامعة دمشق.

الدراسة الإحصائية:

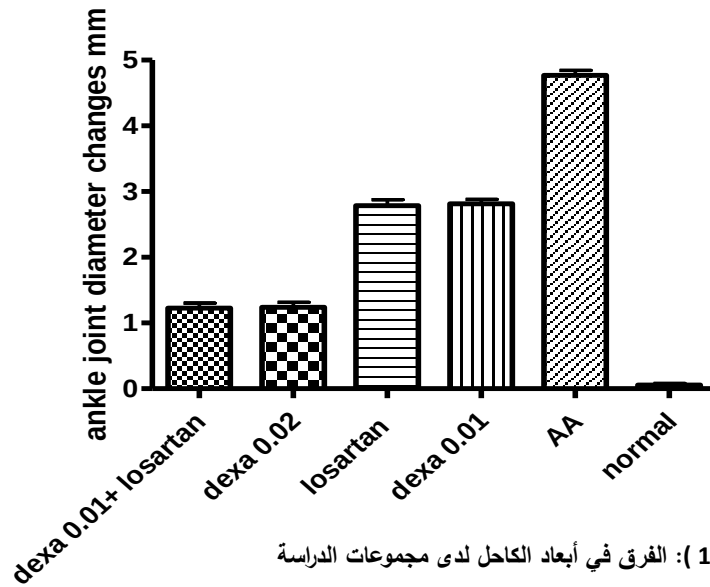
تم التعبير عن القيم كمتوسط حسابي $\pm$ الانحراف المعياري، وتم تقييم الأهمية الإحصائية للفروق بين هذه المتوسطات بتطبيق تحليل التباين أحادي التصنيف ANOVA ومن ثم كاختبار لاحق تم تطبيق اختبار Tukey's Multiple Comparison Test، واعتبرت قيمة $p < 0.05$ مهمة إحصائياً، وتم ذلك باستعمال برنامج (prism 4).

النتائج والمناقشة:

لقد أدى حقن CFA عند المجموعة 2 إلى زيادة هامة في أبعاد الكاحل بالمقارنة مع المجموعة 1 ($p < 0.001$)، كما وقد خفف إعطاء losartan من الزيادة في أبعاد الكاحل مقارنة مع المجموعة 2 التي تم حقنها بـ CFA ولم تعالج بأي دواء ($p < 0.001$)، وقد حققت المشاركة الدوائية بين losartan و dexamethasone 0.01 فعالية مماثلة لما حققه إعطاء dexamethasone 0.02 ($p > 0.05$)، وكانت أفضل وبنسبة مهمة إحصائياً من إعطاء كل منهما بمفرده ($p < 0.001$)، ويوضح الجدول (1) والشكل (1) الفرق في أبعاد الكاحل مابين اليوم 28 واليوم 0 من حقن CFA عند مجموعات الدراسة.

الجدول (1): الفرق في أبعاد الكاحل مابين نهاية التجربة واليوم 0 من حقن CFA

المجموعة	متوسط الفرق في أبعاد الكاحل
مريضة AA	4.77 ± 0.3
طبيعية	0.06 ± 0.09
dexa 0.02	1.24 ± 0.27
Losartan	2.79 ± 0.35
مشاركة	1.23 ± 0.28
dexa 0.01	2.81 ± 0.26



الشكل (1): الفرق في أبعاد الكاحل لدى مجموعات الدراسة

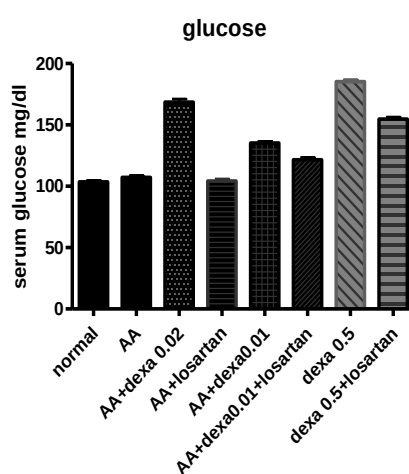
ولقد أظهرت الدراسة السابقة أن إعطاء losartan مع dexamethasone بجرعة 0.5 ملغ/ كغ عند المجموعة B قد خفض من مستويات الجلوكوز، الأنسولين، وثلاثيات الغليسيريد في الدم بنسبة مهمة إحصائياً وذلك بالمقارنة مع المجموعة A التي أعطيت dexamethasone وحده بنفس الجرعة ($p < 0.001$)، ولكنها لم تخفض مستويات جلوكوز الدم والأنسولين وثلاثيات الغليسيريد إلى المستويات الطبيعية.

ولدى معايرة هذه المعالم الحيوية عند مجموعات الدراسة التي حقنت بـ CFA بهدف تحريض التهاب المفاصل الروماتويدي وجدنا أن مشاركة losartan مع الجرعة المخفضة من dexamethasone قد خفضت مستويات الجلوكوز، الأنسولين، وثلاثيات الغليسيريد في الدم وبفرق ذو أهمية إحصائية ($p < 0.001$) بالمقارنة مع المجموعة التي أعطيت dexamethasone بجرعة عالية (0.02)، وبالمقارنة مع المجموعة التي أعطيت dexamethasone بجرعة مخفضة (0.01)، وكانت النتيجة هنا ناجمة عن كل من تخفيض جرعة dexamethasone ودور losartan في ذلك، نظراً لأنها كانت أقل وبنسبة مهمة إحصائياً من مستوياتها عند المجموعة التي أعطيت dexamethasone وحده بجرعة مخفضة، مما يؤكد دور losartan في التخفيف من مستويات هذه المعالم، ولكنها أيضاً لم تخفضها إلى مستوياتها الطبيعية. (الجدول 2، الشكل 2، 3، 4)

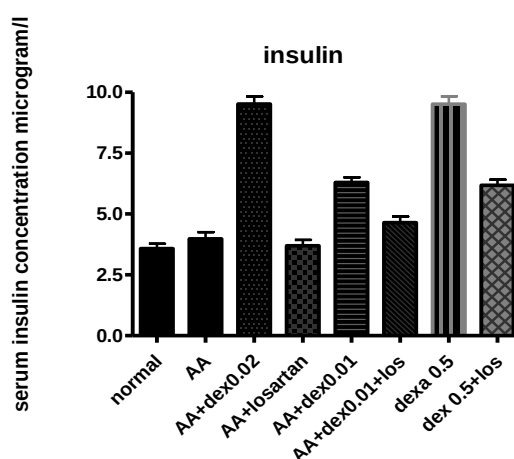
الجدول (2)، متوسط قيم جلوكوز، أنسولين، وثلاثيات الغليسيريد في الدم عند مجموعات الدراسة

المجموعة	متوسط قيم سكر الدم ملغ/دل	متوسط قيم الأنسولين في الدم مكغ/ لتر	متوسط قيم ثلاثيات الغليسيريد في الدم ملغ/ دل
مجموعة طبيعية	103.64±4.33	3.58±0.62	111.32±4.85
مجموعة أعطيت dexta 0.5 ملغ/كغ لمدة 4 أسابيع (A)	185.25±5.36	9.52±0.91	171.45±12.79
مجموعة أعطيت dexta 0.5 ملغ/كغ و losartan لمدة 4 أسابيع (B)	154.76±6.15	6.18±0.67	132.39±9.85
مجموعة حقنت بـ CFA (AA)	107.27±4.92	3.98±0.87	118.74±6.67

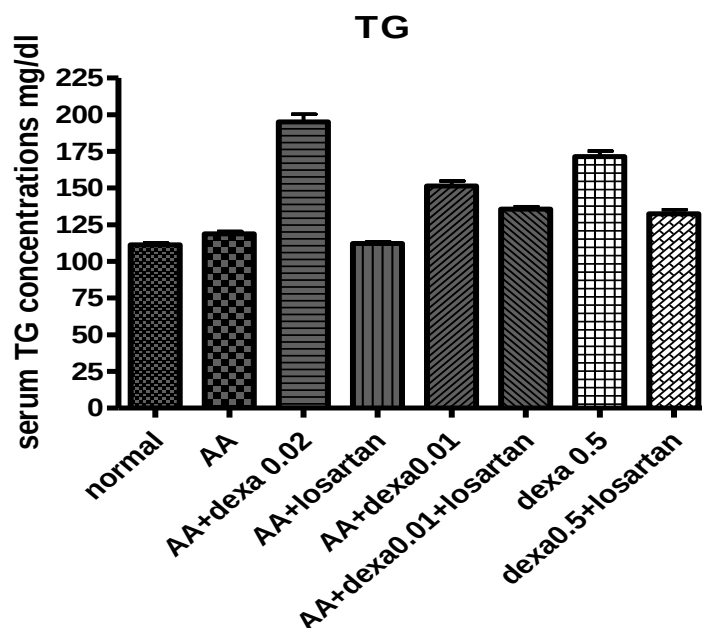
195.07±18.89	9.52±1.07	168.62±8.99	مجموعة أعطيت dexamethasone بجرعة 0.02 ملغ/كغ لمدة 4 أشهر وحقنت بـ CFA (AA)
151.45±12.58	6.3±0.72	135.2±5.21	مجموعة أعطيت dexamethasone بجرعة 0.01 ملغ/كغ لمدة 4 أشهر وحقنت بـ CFA (AA)
135.58±6.86	4.65±0.87	121.64±6.56	مجموعة أعطيت dexamethasone بجرعة 0.01 ملغ/كغ، و losartan لمدة 4 أشهر وحقنت بـ CFA (AA)
112.2±4.39	3.69±0.84	104.27±6.62	مجموعة أعطيت losartan لمدة 4 أشهر وحقنت بـ CFA (AA)



الشكل (2)، قيم غلوكوز الدم لدى المجموعات المدروسة



الشكل (3)، قيم أنسولين المصل لدى المجموعات المدروسة



الشكل (4)، قيم ثلاثيات الغليسيريد في المصل لدى مجموعات الدراسة

ولقد فسرت العديد من الدراسات تطور المقاومة للأنسولين الناجمة عن القشرانيات السكرية بأنه بعد العلاج المزمن بـ dexamethasone، يحدث نقصاً في فسفرة ثملات التيروسين (tyr) لبروتينات ركيزة الأنسولين IRS، وأنه ربما تنقص عملية نقل الجلوكوز في العضلات الهيكلية من خلال إنقاص عملية الانتقال بواسطة GLUT4 glucose (transporter protein 4) المحرزة بالأنسولين^[5]، كما أن القشرانيات السكرية تسبب نقصاً في قبط الخلايا بشكل عام للجلوكوز^[19,20] وتنقص من اصطناع الغليكوجين^[20]، وفي أثناء حدوث المقاومة للأنسولين وبسبب غياب دور الأنسولين المثبط لانحلال الدسم، تسبب القشرانيات السكرية في النهاية حدوث فرط في شحوم الدم.^[5,20]

أما عن الدور المحتمل لحاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين في التخفيف من مشكلة تطور المقاومة للأنسولين الناجمة عن القشرانيات السكرية، فقد يفسر ذلك من خلال ما أكدته بعض الدراسات عن كون أن العديد من الآثار الجانبية للقشرانيات السكرية ناجمة عن زيادة تفعيل جملة الرينين- أنجيوتنسين، وخاصة من خلال زيادة التعبير عن مستقبلات الأنجيوتنسين^[21,22]، كما وأن كلاً من فرط شحوم الدم وفرط أنسولين الدم يفعل جملة الرينين أنجيوتنسين^[6]، وهذا يمكن أن يسهم في حدوث ارتفاع ضغط الدم ويفاقم مشكلة المقاومة للأنسولين من خلال تأثيرات الأنجيوتنسين II السلبية على إشارة الأنسولين^[9]، إذ إنه يعمل على زيادة فسفرة ثملات ser/thr لبروتينات IRS وإن زيادة فسفرة ثملات ser/thr لبروتينات ركيزة مستقبل الأنسولين IRS تلعب الدور الأساسي في نشوء المقاومة للأنسولين.^[6,10]

وبالتالي فإن إعطاء القشرانيات السكرية يفعل جملة الرينين- أنجيوتنسين، وفرط أنسولين الدم الناجم عن إعطائها يفعل هذه الجملة أيضاً.

ومن الجدير بالذكر أنه في دراستنا هذه تم إعطاء losartan كمشاركة مع dexamethasone أي أن ذلك قد يسهم بشكل مبكر في الإقلال من نسبة ظهور أو من شدة الاضطرابات الاستقلابية المرافقة لاستعمال القشرانيات السكرية، ولكنه على الرغم من ذلك فإن هذه المشاركة لم تسهم في منع ظهور هذه الاضطرابات بشكل تام نظراً لأن قيم الجلوكوز والأنسولين وثلاثيات الغليسيريد في الدم لم تنخفض إلى مستوياتها الطبيعية، مما يقترح وجود آليات أخرى في

تطور المقاومة للأنسولين الناجمة عن القشرانيات السكرية التي لا تؤثر فيها مجموعة حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين.

المقارنة بالدراسات العالمية:

لقد وجدنا في هذا البحث أن إعطاء dexamethasone للجردان قد أدى إلى ارتفاع مستويات الجلوكوز، الأنسولين، وثلاثيات الغليسريد في الدم بنسبة مهمة إحصائياً، وهذا يتوافق مع عدة دراسات سابقة أحدث فيها إعطاء dexamethasone للجردان ارتفاعاً في مستويات الجلوكوز والأنسولين وثلاثيات الغليسريد في الدم^[20,23]، لقد تفردت هذه الدراسة في التقصي عن فعالية losartan في التخفيف من تطور المقاومة للأنسولين المحرصة بالقشرانيات السكرية، وجاءت نتائجها متوافقة مع بعض الأبحاث السابقة التي تقصت فعالية حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين ومثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين في نماذج حيوانية أخرى للمقاومة للأنسولين، إذ توافقت مع الدراسة التي أجراها Muracil,B وزملاؤه الذي أكد فيها أن إعطاء losartan لجردان حديثة الولادة حرصت لديها المقاومة للأنسولين ب streptozotocine قد خفضت وبنسبة مهمة مستويات أنسولين وغلوكوز الدم وحسن الحساسية للأنسولين^[24]، وكذلك مع البحث الذي أجراه Ortelepp,J.R وزملاؤه والذي أكد فيه أن مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين و حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين تعاكس حالة فرط أنسولين الدم عند فئران معدلة جينياً مصابة بفرط أنسولين الدم وخاصة في حالة المعالجة طويلة الأمد^[25]، ومع البحث الذي أجراه Sasamura,H على نماذج حيوانية للمتلازمة الاستقلابية الذي أكد فيه أنه يمكن أن تكون حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين ذات فائدة في التخفيف من ترقى المقاومة للأنسولين واضطراب استقلاب الشحوم^[26].

وأكدت الدراسة التي أجراها Sloniger,J.A أن Irbesartan زاد من عملية نقل الجلوكوز المحرصة بالأنسولين في العضلات الهيكلية المعزولة وحسن ولو بنسبة صغيرة ولكنها مهمة من تأثير الأنسولين في اصطناع الغليكوجين في العضلات الهيكلية^[7].

وفي البحث الذي أجراه Schupp,M وجد أن حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين تسهم في تفعيل peroxisome proliferator activated receptor (PPAR γ)، في خطوط خلايا شحمية من الفئران وبالتالي تخفف من المقاومة للأنسولين^[27].

ولقد وجد Fujimoto,M وزملاؤه، أنه في نفس هذه الخطوط الخلوية يمكن Telmisartan أن يزيد من قبط الجلوكوز ويزيد التعبير عن البروتين الناقل للجلوكوز 4 (GLUT4).^[28] ولكن نتائج هذا البحث تعارضت مع البحث الذي أجراه Erbe,D.V وزملاؤه الذي أثبت فيه أن مجموعة حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين لم تحقق فعالية في تخفيض مستويات سكر وأنسولين الدم عند فئران ob/ob بدينة.

[29]

الاستنتاجات والتوصيات:

نستنتج مما سبق أن مشاركة حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين مع القشرانيات السكرية قد تسهم بشكل مهم في التخفيف من الاضطرابات الاستقلابية الناجمة عن المعالجة بالقشرانيات السكرية، وبما أن مرضى التهاب المفاصل الروماتويدي وخاصة الذين يخضعون للمعالجة بالقشرانيات السكرية معرضين للإصابة بشدة بالأمراض القلبية الوعائية التي تكون مسؤولة عن زيادة نسبة الوفيات لديهم ، فإن هذه المشاركة قد تسهم بشكل مهم في الإقلال من اختلاطات المرض بحد ذاته و اختلاطات المعالجة بالقشرانيات السكرية.

المراجع:

- 1- SCHÄCKE, H et al. *Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids* Pharmacology & therapeutics, Germany, Vol. 96, 2002, 23-43.
- 2- LONGUI, C. A. *Glucocorticoid therapy: minimizing side effects*. Journal de pediatria, Brazil, Vol. 83, N°. 5, 2007, 163-171.
- 3-TOWNSEND, H.B; SAAG, K.G. *Glucocorticoid use in rheumatoid arthritis: benefits, mechanisms, and risks*. Clin Exp Rheumatol, USA, Vol. 22, 2004, 77-82.
- 4-ÓDELL, J.R. *Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis*. New England Journal of Medicine, USA, Vol. 350, N°. 25, 2004, 2591-2602.
- 5- QI, D; RODRIGUES. B. *Glucocorticoids produce whole body insulin resistance with changes in cardiac metabolism*. Am Physiol Endocrinol Metab, Canada, Vol. 292, 2007, 654-667.
- 6-OLIVARES-REYES, J.A et al. *Angiotensin II and the development of insulin resistance: implication for diabetes*. Molecular and Cellular Endocrinology, Mexico, Vol. 302, 2009, 128-139.
- 7- SOLINGER, J. A; SAENGSIKISUWAN, V. *Selective angiotensin II receptor antagonism enhances whole-body insulin sensitivity and muscle glucose transport in hypertensive TG (m REN2) 27 rats*. Metabolism Clinical and Experimental, USA, Vol. 54, 2005, 1659-1668.
- 8-SHIMIZU, H; NAKAGAMI, H. *Angiotensin II accelerates osteoporosis by activation of osteoclasts*. The FASEB journal, Japan, Vol. 22, 2008, 2465-2475.
- 9- PRASADA, A; ARSHED, A. *Renin- Angiotensin system and angiotensin receptor blockers in the metabolic syndrome*. Circulation, USA, Vol. 110, 2004, 1507-1512.
- 10-ARELLANO, A; HERNANDEZ, J. *Angiotensin –induced EGF receptor transactivation inhibits insulin signaling in C9 hepatic cells*. Biochemical Pharmacology, Mexico, Vol. 79, 2010, 733-745.
- 11-SAVOIA, C; SHIFFRIN, E.L; *Vascular inflammation in hypertension and diabetes: molecular mechanisms and therapeutic intervention*. Clin. Sci, Canada, Vol. 112, 2007, 375-384.
- 12-SAMUELSSON, A.M; BOLLNO, E. *Hyperinsulinemia effect on cardiac mass/ function, angiotensin II receptor expression and insulin signaling pathway*. Am. J. Physiol, Sweden, Vol. 291, 2006, 787-796.
- 13- SHENGANG, F et al. *Secreted frizzled protein1 modulates glucocorticoid attenuation of osteogenic activities and bone mass*. Endocrinology, USA, Vol. 146. N°. 5, 2005, 2415-2423.

- 14- SHANGHUANG,T et al. *Recovery of dexamethason- induced osteopenia after withdrawal in young female Wistar rats*. The Tohoku Journal of Experimental Medicine, Taiwan, Vol. 204, N°. 4, 2004, 257-266.
- 15- PRICE,A; LOCKHART,J.C. *Angiotensin II type 1 receptor as a novel therapeutic target in rheumatoid arthritis*. Arthritis and Rheumatism, U.K, Vol. 56, N°. 2, 2007, 444-447.
- 16- BUTTGEREIT,F; STRAUB,H.R. *Glucocorticoids in the treatment of rheumatic disease*. Arthritis & Rheumatism, Germany, Vol. 50. N°. 11, 2004, 3408-3417.
- 17- BEWICK,A.G et al. *Mice with hypergherlinemia are hyperphagic and glucose intolerant and have reduced Leptin sensitivity*. Diabetes, U.K, Vol. 58, N°. 4, 2009, 840-846.
- 18- ATKINSON,L.L et al. *potential mechanisms and consequences of cardiac triacylglycerol accumulation in insulin resistsnt rats*. Am J Physiol Endocrinol Metab, Canada, Vol. 248, 2003, 923-930.
- 19-SEERINO, C; BRIZZI, P. *Low dose dexamethasone in the rat: amodel to study insulin resistance*. Am J Physiol Endocrinol Metab, Italy, Vol.283, 2002, 367-373.
- 20-GHAISAS, M; NAVGHRE V. *Effect of Tecton grandis linn on dexamethasone-induced insulin resistance in mice*. Journal of Ethnopharmacology, India,Vol.122, 2009, 304-307.
- 21-VINSON, G.P. *Angiotensin II, corticosteroids, type II diabetes and the metabolic syndrome*. Medical hypothesis, U.K, Vol.68, 2007,1200-1207.
- 22-RHEN, T; CIDLOWSKI, J.A. *Anti-inflammatory action of glucocorticoids, new mechanism of old drugs*. N Engl Med, USA, Vol. 353, 2005, 1711-1723.
- 23-SIVABALAU, SH; RENUKA,S.*Fat feeding potentiates the diabetogenic effect of dexamethasone in Wistar rats*. Int Arch Med, India,Vol.1, N °.7, 2008.
- 24-MURACIL.B; GOYAL.R.A. *Improvement in insulin sensitivity by losartan in non insulin dependent diabetic*. Rats Pharmacological Research, India, Vol. 44, N°. 5, 2001, 385-389.
- 25-ORTLEPP, J.R et al. *Inhibition of thr renin angiotensin system ameliorates genetically determined hyperinsulinemia*. European Journal of Pharmacology, Germany,Vol. 436, 2002,145-150.
- 26- SASAMURA,H; ITOH,H. *Use of angiotensin receptor blockers (ARBs) in the metabolic syndrome*. Nippon Rin Sho,Japan,Vol. 65, N°.2, 2007, 381-388.
- 27- SCHUPP,M; CLEMENZ,M. *Molecular characterization of new selective peroxisome proliferator- activated receptor gamma modulators with angiotensin receptor blocking activity*. Diabetes, Germany, Vol.54, N°.12, 2005, 3442-3452.
- 28- FUJIMOTO,M; MASUZAKI,H. *an angiotensin II At1 receptor antagonists, Telmesartan augments glucose uptake and GLUT4 protein expression in 3T3-L1 adipocytes*. FEBS, Japan, Vol.567, N° 3, 2004, 392-394.
- 29-ERBE, D.V; GARTRELL,K. *Molecular activation of PPAR γ by angiotensin II type - 1- receptor antagonists*.Vascular Pharmacology,USA, Vol. 45, 2006, 154-162.