اثر حفاظتی سیمواستاتین در آسیب ناشی از ایسکمی – رپرفیوژن کلیه و نقش کانال‌های پتاسیمی حساس به آدنوزین تری فسفات

*دکتر ناهید ابوطالب I
دکتر حمید رضا پازکی II
دکتر همایون همایونفر III
جهانگیر نوری سماق IV

چکیده

زمینه و هدف: اختلال عملکرد کلیه به دنبال آسیب ناشی از ایسکمی-رپرفیوژن، مشکل شایعی در جراحیهای عروق کلیه یا در پیوند کلیه می‌باشد. مدارکی وجود دارد که استاتین‌ها که مهار کننده HMG-COA ردوکتاز هستند، اثرات حفاظتی برای کلیه در مقابل آسیب ایسکمی-رپرفیوژن دارند اما مکانیسم دقیق اثر محافظتی استاتین‌ها درست شناخته نشده است. در این مطالعه آزمایش شد چطور سیمواستاتین آسیب ایسکمی رپرفیوژن کلیه را کاهش می‌دهد. به علاوه ما با استفاده از گلی بن کلامید که آنتاگونیست اختصاصی کانالهای پتاسیمی می‌باشد، تحقیق کردیم که چگونه اثر محافظتی سیمواستاتین ناشی از فعالیت کانالهای پتاسیمی حساس به آدنوزین تری فسفات می‌باشد.

روش کار: در مطالعه تجربی موش‌های صحرایی بالغ نر نژاد ویستار با وزن ۲۰۰-۱۵۰ گرم بعد از برداشتن کلیه راست در همه نمونه‌ها بصورت اتفاقی به ۵ گروه ۷تایی تقسیم شدند. گروه شاهد جراحی، گروه ایسکمی-رپرفیوژن(I/R)، گروهی که قبل از I/R با سیمواستاتین به مقدار ۲۰mg/kg در هر روز به مدت سه روزتوسط گاواژ درمان شدند، گروهی که قبل از I/R گلی بن کلامید دریافت کردند و گروه سیمواستاتین+ گلی بن کلامید+I/R . ایسکمی-رپرفیوژن با بستن شریان کلیه چپ به مدت ٤٥ دقیقه و خونرسانی مجدد به مدت ۲ ساعت انجام شد. مقایسه آماری با استفاده از تستهای One Way ANOVA، Mann-Whitney Test و Tukey مورد تحلیل قرار گرفت.

یافته ها: در گروه I/R میزان اوره و کراتینین سرم به عنوان شاخصهای آسیب سلولهای کلیوی نسبت به گروه شاهد جراحی افزایش معنی دار نشان داد در صورتیکه درمان با سیمواستاتین بصورت معنی دار این شاخصها را کاهش داد و همچنین سیمواستاتین آسیب بافتی را هم نسبت به گروه ایسکمی رپرفیوژن کاهش داد (P-value <0.05). این اثرات حفاظتی سیمواستاتین توسط گلی بن کلامید به عنوان مهار کننده کانالهای K_{ATP} کاهش نشان داد (P-value <0. 01).

نتیجه گیری: سیمواستاتین مهار کننده HMG-COA ردوکتاز اثر محافظتی برای کلیه در مقابل آسیب ایسکمی رپرفیوژن دارد که این اثر وابسته به خواص کاهنده چربی این ماده نمی باشد. این اثر محافظتی از طریق کانالهای پتاسیمی حساس به آدنوزین تری فسفات صورت می‌گیرد و گلی بن کلامید به عنوان مهار کننده این کانالها اثرات مفید سیمواستاتین را کاهش می‌دهد.

کلیدواژه ها: ۱- ایسکمی-رپرفیوژن ۲- کانالهای K_{ATP} ۳- سیمواستاتین ٤- کلیه

تاریخ دریافت: ۸۶/۱۲/۱، تاریخ پذیرش: ۸۷/۷/۲۲

مقدمه

آسیب ایسکمی رپرفیوژن کلیه یکی از علل اصلی نارسایی حاد کلیه است که همراه با مرگ و میر بالایی می‌باشد. همچنین یکی از دلایل عملکرد تاخیری کلیه پیوندی و افزایش رد پیوند حاد و مزمن در پیوند کلیه می‌باشد.[۱-٤] آسیب ناشی از ایسکمی رپرفیوژن نه تنها نتیجه اجتناب ناپذیر پیوند کلیه محسوب می‌شود بلکه در سایر شرایط از قبیل کلمپ آئورت در جراحی روی این شریان، انفارکتوس میوکارد، شوک، کاهش فشار خون

این مقاله خلاصه‌ای است از پایا ن نامه آقای جهانگیر نوری سماق جهت دریافت درجه کارشناسی ارشد به راهنمایی دکتر ناهید ابوطالب و مشاوره همایون همایونفر با حمایت دانشگاه علوم پزشکی ایران سال ۱۳۸٦.

I) استادیار فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران، تهران، ایران (* مؤلف مسؤول)
II) استادیار فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران، تهران، ایران
III) استاد فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران، تهران، ایران
IV) کارشناس ارشد فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران، تهران، ایران

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]

سیستمیک و ... دیده می‌شود.[۵و۶]

استاتین‌ها بصورت شایع برای کاهش سطح سرمی کلسترول تجویز می‌شوند. در مطالعات اخیر اثرات دیگر این دارو بررسی شده است که اثر ضد التهابی اثرات قلبی عروقی اثر بر سکته مغزی و اثرات کلیوی و اثرات آنابولیک از آن جمله اند.[۷-۱۱] اخیراً اثر استاتین‌ها بر بهبود آسیبهای ناشی از ایسکمی رپرفیوژن در اندامهای مختلف بررسی شده است. در مطالعات روی قلب نشان دادند که استاتین از طریق مسیر سیگنالی وابسته به کانالهای K_{ATP} باعث اثرات محافظتی می‌شود.[۱۲و۱۳] اما تا کنون مدیاتورها و عامل نهایی اثر استاتینها شناخته نشده است. یک بخش مهم و احتمالاعامل نهایی در مسیر اثر استاتین کانالهای پتاسیمی حساس به ATP می‌باشد.[۱۴-۱۶]

در مطالعه حاضر از سیمواستاتین به عنوان یکی از داروهای گروه استاتین و از گلی بن کلامید به عنوان مهارکننده کانال K_{ATP} استفاده شده است تا هم اثر سیمواستاتین روی آسیب ناشی از ایسکمی رپرفیوژن در کلیه نشان داده شود و هم نقش احتمالی کانالهای K_{ATP} به عنوان یکی از مسیرهای سیگنالینگ بررسی شود.[۱۷-۱۹]

روش کار

در یک مطالعه تجربی موشهای سفید صحرایی نر نژاد ویستار با وزن ۲۰۰-۱۵۰ گرم در حیوانخانه دانشگاه در شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. تعداد کل نمونه‌ها در این طرح ۳۵ موش صحرایی نر بود که در تمامی آنها ۲۰ روز قبل از ایسکمی رپرفیوژن، کلیه راست را برداشته (نفرکتومی) و حیوانات در ۵ گروه هفت تایی به صورت تصادفی توزیع شدند. ۱-گروه جراحی شده بدون دریافت دارو ۲- گروه ایسکمی رپرفیوژن (۴۵ دقیقه ایسکمی + ۲ ساعت رپرفیوژن) ۳- گروه ایسکمی رپرفیوژن (۴۵ دقیقه ایسکمی + ۲ ساعت رپرفیوژن) + سیمواستاتین (۲۰ میلی گرم به ازای هر کیلو وزن بدن در روز) به صورت گاواژ ۴- گروه ایسکمی رپرفیوژن (۴۵ دقیقه ایسکمی + ۲ ساعت رپرفیوژن) + سیمواستاتین (۲۰ میلی گرم به ازای هر کیلو وزن بدن در روز) به صورت گاواژ+گلیبن کلامید (۰/۳ میلی گرم به ازای هر کیلو وزن بدن) بصورت تزریق داخل صفاقی ۵- گلی بن کلامید (۰/۳ میلی گرم به ازای هر کیلو وزن بدن)+ گروه ایسکمی رپرفیوژن (۴۵ دقیقه ایسکمی + ۲ ساعت رپرفیوژن) چهار روز قبل از ایسکمی رپرفیوژ ن در دو گروه ۳و۴ سیمواستاتین با دوز ۲۰ mg/kg شروع شد که به صورت گاواژ به آنها داده می‌شد.[۱۷و۱۸] در دو روز بعد نیز همان دوز سیمواستاتین به موشها داده شد سپس بعد از یک روز فاصله ایسکمی رپرفیوژن انجام شد. در بقیه گروهها همین پروسه به وسیله نرمال سالین اجرا شد. در گروههایی که باید گلی بن کلامید دریافت می‌کردند، این دارو با دوز ۰/۳ mg/kg به صورت داخل صفاقی یک ساعت قبل از ایسکمی رپرفیوژن تزریق شد.

یک روز بعد از پایان آخرین دوز سیمواستاتین حیوانات تحت ایسکمی رپرفیوژن کلیه چپ واقع شدند. حیوانات با گزیلوکائین (۱۰mg/kg) بعلاوه کتامین (۵۰mg/kg) با تزریق داخل صفاقی بیهوش شده، حیوان در وضعیت فلانک چپ قرار گرفت و پس از لمس دنده آخر زیر این دنده برش داده شد. کلیه و شریان کلیوی چپ نمایان شد و بعد از مشاهده نبض شریانی، این شریان با کلمپ نرم بسته شد و حیوان گرم نگه داشته شد. بعد از ۴۵ دقیقه، کمی سرم فیزیولوژی روی محل جراحی ریخته و به آرامی کلمپ را برداشته و جریان خون مجدداً برقرار شد. بعد از بخیه زدن محل برش و ضد عفونی کردن آن حیوان در قفس گذاشته شد. بعد از ۲ ساعت حیوانات Decapitate شده و نمونه خون جهت بررسی کراتینین و اوره جمع آوری شد. همچنین بافت کلیه جهت تهیه مقاطع بافتی ومطالعات هیستولوژیکی در فرمالین قرار گرفت. ملاک درجه بندی آسیب کلیوی در نمونه‌های

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]

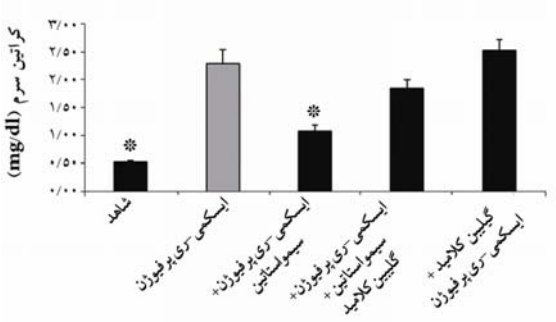
بافتی به شرح زیر می‌باشد: بر اساس نکروز توبولی، ادم فضای میان بافتی، ایجاد Cast و التهاب کورتیکومدولاری. شدت آسیب از درجه (۰) به معنی عدم آسیب تا درجه (+۳) به معنی حداکثر آسیب درجه بندی شد. جهت ارزیابی آماری برای هر نمونه درجه مربوط به تمامی ملاکهای آسیب با هم جمع شد. عدد به دست آمده در محدوده ۱۰-۰ قرار می‌گرفت. در تمام موارد نکات اخلاقی درمورد نگهداری حیوانات و انجام آزمایشات رعایت گردید.

جهت انجام مطالعات آماری از برنامه SPSS استفاده شد و نتایج آماری با استفاده از تستهای ANOVA،OneWay Mann-Whitney Test و Tukey مورد تحلیل قرار گرفت.

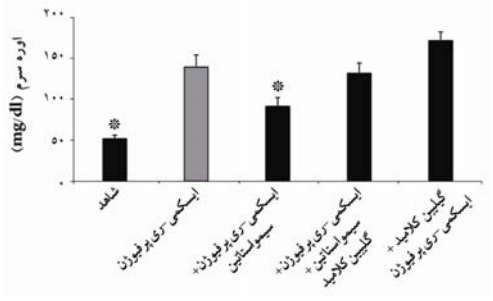
یافته‌ها

همانگونه که گفته شد آزمایش در ۵ گروه انجام شد و میزان اوره و کراتینین سرم وی افته‌های هیستولوژیکی گروه‌ها از نظر آماری با یکدیگر مقایسه گردید.

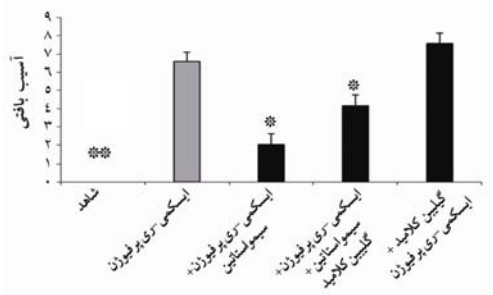
سطح سرمی کراتینین در گروه درمان شده با سیمواستاتین ۱/۰۸mg/dl بود که کاهش قابل مقایسه‌ای با گروه IR داشت. سطح سرمی اوره نیز از ۱۳۹/۱٤ در گروه IR به ۹۱/۱٤ در گروه Simvastatin +IR کاهش یافته است. در همه موارد، کاهش معنی‌دار است (نمودارهای شماره ۱و۲).



نمودار شماره ۱- نتایج مربوط به مقایسه میزان کراتینین سرم متعاقب ایسکمی رپرفیوژن کلیه در گروه ایسکمی رپرفیوژن با سایر گروهها. علامت * نشان دهنده تفاوت آماری معنی‌دار بین گروه مدنظر با سایر گروهها می‌باشد. در این نمودار * نشان دهنده P-value <0.05 می‌باشد.



نمودار شماره ۲- نتایج مربوط به مقایسه میزان اوره سرم متعاقب ایسکمی رپرفیوژن کلیه در گروه ایسکمی رپرفیوژن با سایر گروهها. علامت * نشان دهنده تفاوت آماری معنی‌دار بین گروه مدنظر با سایر گروهها می‌باشد. در این نمودار * نشان دهنده P-value <0.05 می‌باشد.



نمودار شماره ۳- نتایج مربوط به مقایسه آسیب بافتی متعاقب ایسکمی رپرفیوژن کلیه در گروه ایسکمی رپرفیوژن با سایر گروهها می‌باشد. علامت * نشان دهنده تفاوت آماری معنی‌دار بین گروه مدنظر با سایر گروه‌ها می‌باشد. در این نمودار * نشان دهنده P-value <0.05 و علامت ** نشان دهنده P-value <0.01 می‌باشد.

استفاده از گلی بن کلامید به عنوان مهارکننده کانالهای K_{ATP} اثرات محافظتی ناشی از Simvastatin را کاهش می‌دهد. در واقع این پدیده نشان دهنده دخالت کانالهای K_{ATP} در مسیر اثر محافظتی Simvastatin می‌باشد. طبق نمودارهای شماره ۱و۲ کراتینین و اوره سرم در گروهSimvastatin +IR تفاوت معنی‌داری با گروه Gli+Simvastatin+IR دارد در حالیکه هر دو گروه ذکر شده با گروه IR تفاوت معنی‌داری دارند. داد ه‌های پاتولوژی نشان می‌دهد که آسیبهای بافتی در گروه IR+Simvastatin با درجه (۰/۵±۲) نسبت به گروه IR (۰/۵±٦,۵) معنی‌دار است. در گروه Simvastatin + Gli + I/R آسیب بافتی در محدوده (۰/۵±٤) می‌باشد و نسبت به گروهی که فقط سیمواستاتین دریافت کرده افزایش نشان می‌دهد (نمودار شماره ۳).

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]

بحث و نتیجه گیری

گر چه درمان قطعی برای جلوگیری از آسیب ایسکمی رپرفیوژن پیدا نشده ولی اخیرا پاره ای مداخلات جهت کاهش آسیب پیشنهاد شده است. شامل مواردی مثل بلوکه کردن مسیرهای تولید رادیکالهای آزاد، استفاده ازداروهای ضد التهاب، استفاده از مهار کننده‌های آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین، موادی مانند آدنوزین، مورفین و استاتین‌ها و استفاده از روش ایسکمی- پرکاندیشنینگ (IPC) می‌باشد.[۲۰] در پدیده مذکور ایسکمی‌های کوتاه مدت تکراری، قبل از ایسکمی طولانی مدت باعث کاهش آسیب حاصل از ایسکمی رپرفیوژن می‌شود. مسیر سیگنالینگ IPC و دیگر موارد ذکر شده فوق که به عنوان مقلد IPC می‌باشند کاملا شناخته نشده است.[۲۱]

در سال ۲۰۰۶ مطالعه‌ای جهت ارزیابی مسیر سیگنال درگیر در اثر محافظتی Simvastatin روی قلب انجام شد که کانالهای K_{ATP} را مورد ارزیابی قرار داده بود. در این مطالعه اثر درمان با Simvastatin بعد از انفارکتوس را روی بیان پروتئینهای زیر واحدهای کانال K_{ATP} مورد ارزیابی قرار دادند که نشان داد Simvastatin هم باعث محافظت بافت قلب و کاهش آسیب آن شد و هم باعث افزایش بیان زیر واحدهای کانال K_{ATP}٤ هفته بعد از MI در بافت قلب شد که نشان داد اثرات محافظتی سیمواستاتین تا حدودی باید از طریق کانالهای K_{ATP} اعمال شده باشد.[۲۲]

پس از مطالعه انجام شده روی قلب، اثر احتمالی سیمواستاتین روی بافت کلیه مورد آزمایش قرار گرفت که ۳۰ دقیقه قبل ازIR یک دوز واحد از سیمواستاتین ۱ mg/kg به صورت وریدی به رتها تزریق شد و اثر آن روی ایسکمی ٤٥ دقیقه و رپرفیوژن٤ ساعته مورد ارزیابی واقع شد. در این مطالعه ثابت شد که سیمواستاتین تک دوز باعث بهبودی قابل توجه در عملکرد کلیوی می‌شود و میزان کراتینین و اوره سرم را کاهش می‌دهد و از طرفی شاخصهای پاتولوژیک را که در گروه IR ایجاد شده بود از بین می‌برد که شامل کاهش Cast و نکروزتوبولی و کاهش آسیب لبه بروسی و ادم اینترستیشیال بود. تمام شواهد دال بر اثر محافظتی سیمواستاتین بود.[۲۳]

در مطالعه حاضر، اثر محافظتی سیمواستاتین چه در عملکرد و چه در مورد آسیب بافتی ناشی از IR مطابق یافته‌های قبلی دیده شد.

مطالعه ای که توسط Emalaو Lee بر روی بافت کلیه انجام شده، نشان داد که اثر IPC و اثر آدنوزین از طریق رسپتورهای آدنوزینی A_1 توسط گلی بن کلامید مهار نمی شود. در واقع مطالعه آنها نشان دهنده این نکته بود که IPC و آدنوزین اثر حفاظتی خود روی بافت کلیوی را از مسیری غیر از کانالهای K_{ATP} اعمال می‌کنند.[۲٤و۲٥]

در مطالعه حاضر چنانچه اشاره شد کانالهای K_{ATP} به نظر می‌رسد که دخالتی در مسیر عملکرد سیمواستاتین اعمال کرده باشند که مطابق با یافته‌های Lee و Emall نیست و البته استنباط آنها برای این موضوع این بود که IPC در بافت‌های تحریک پذیر مثل قلب، مغز و عضله از مسیر K_{ATP} استفاده می‌کند ولی در بافت‌های پارانشیمی مثل کلیه وکبد زیاد بستگی به این مسیر ندارد.[۲٥]

موضوعی که در مطالعه حاضر و مطالعه انجام شده روی سیمواستاتین تک دوز روی کلیه به نظر می‌رسد این است که یک رابطه وجود دارد و آن اینکه هم سیمواستاتین تک دوز به صورت حاد در ٤ ساعت قبل از IR در مطالعه قبلی و هم سیمواستاتین به شکل استفاده شده در این آزمایش باعث کاهش آسیب ناشی ازIR شده اند. با توجه به این نکته که در مطالعه انجام شده توسط Lee و Emala اثر کانالهای K_{ATP} در فاز حاد IPC بررسی شده بود و در مطالعه حاضر IR بعد از سه روز درمان با سیمواستاتین اعمال شد لذا به نظر میرسد که سیمواستاتین از طریق فعال کردن

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]

مسیرهای تاخیریIPC هم اثر محافظتی خود را اعمال کرده باشد و با توجه به یافته‌های مطالعه حاضر چنین به نظر می‌رسد که کانالهای K_{ATP} در مسیر سیگنالینگ این مرحله دخالت داشته باشند. بدیهی است محدودیت پژوهش حاضر و مطالعات مشابه، انجام آن در نمونه‌های انسانی می‌باشدکه تعمیم این تحقیقات به انسان را مشکل می‌نماید.

آنچه بطور قطعی می‌توان اظهار کرد، اثرات مفید سیمواستاتین در پیشگیری از آسیب ناشی از ایسکمی رپرفیوژن بافت کلیه همانند اثر آن در ارگانهای دیگر مثل قلب می‌باشد و در مورد مسیر سیگنالی سیمواستاتین به نظر می‌رسد که کانالهای KATP در سلولهای کلیه هم در این مسیر دخالت دارند.

فهرست منابع

1- Brenner BM. Text book of the kidney. 6th ed. Philadelphia:Wb Saunders Co; 2000. p. 3-65,1201-1260

2- Star RA. Treatment of acute renal failure. Kidney Int. 1998; 54: 1817–31

3-Perico N, Cattaneo D, Sayegh MH, Remuzzi G. Delayed graft function in kidney transplantation. Lancet. 2004; 364: 1814-27

4-Joosten A. Simone Yvo, Kooten CV, Paul CL. Chronic rejection in renal transplantation. Transplantation Reviews. 2004; 18(2): 86-95

5- Singh D, Chopra K. The effect of naringin, a bioflavonoid on ischemia-reperfusion induced renal injury in rats. Pharmacol Res. 2004; 50(2):187-93

6- Pasupathy SH, Homer-Vanniasinkam SH. Surgical implications of ischemic preconditioning. Arch Sur. 2005; 140(4): 405-9

7- Clio L, Tunon J, Ventara J, Egido J. Anti-inflammatory and immunomodulary effect of statins. Kidney international. 2003; 63:12-23

8- Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal failure: Could it be treated? Nephrol Dial Transplant. 2002; 17(supple 8): 33-8

9- Farlane S, Muniyappa R, Francisco R, Sowers J. Pleiotropic effects of statins : Lipid reduction and beyond. The journal of clinical endocrinology and metabolism. 2002; 84(4):1451-58

10- Fumiaki N, Eri M, Masatomo Y, Kenji K,Tadoshi K,Takahiko O, et al. Direct inhibitory effects of simvastatin on matrix accumulation in cultured murine mesengial cells. Kidney Internation. 1999; 56(71): 198

11- Hitomi U, Kenichi S, Mitsuhiro M, Shinich O, Daisuke O,Tetsuji Y, et al. HMG –COA reductas inhibitor ameliorates diabetic nephropaty by its pleiotropic effects in rats. Nephrol Dial Transplant. 2003; 18: 265-72

12-Gross G, Fryer RM. Sarcolemmal versus mitochondrial ATP-sensitive K+ channels and myocardial preconditioning. Circ Res. 1999; 84(9): 973-79

13- Narentuoya B, Shirnya M, Hiroyuki K, Shinji Y, Itta K , Masamatitsu I, et al. Paravastatin reduces myocardial infarct size via increasing protein kinase c-dependent nitric oxide decreasing oxyradicals and opening the mitochondrial adenosine triphosphate-sensitive potassium channels in rabbits. circ J. 2007; 71: 1622-28

14-Tavackoli S, Ashitkov T, Hu ZY, Motamedi M, Uretsky BF. Simvastatin-induced myocardial protection against ischemia-reperfusion injury is mediated by activation of ATP-sensitive K+ channels. Coron Artery Dis. 2004; 15(1): 53-8

15- Diwan V, Kant R, Jaggi AS, Singh N, Singh D. Signal mechanism activated by erythropoietin preconditioning and remote renal preconditioning-induced cardioprotection. Mol Cell Biochem. 2008; 315(1-2): 195-201

16- Yue Y, Jing Z, Shi Y. Cardioprotective effect of diazoxide and its interaction with mitochondrial. European Journal of Heart Failure. 2007; 9: 30-36

17- Girgis RE, Mozammel S, Champion HC, Li D, Peng X, Shimoda L, et al. Regression of chronic hypoxic pulmonary hypertension by simvastatin. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2007; 292(5): 1105-10

18- Pompermayer K, Souza DG, Lara GG, Silveira KD, Cassali GD, Andrade AA, et al. The ATP-sensitive

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]

potassium channel blocker glibenclamide prevents renal ischemia/reperfusion injury in rats. Kidney Int. 2005; 67(5):1785-96

19- Fang X, Tang W, Sun S, Huang L, Huang Z, Weil MH. Mechanism by which activation of delta-opioid receptor reduces the severity of postresuscitation myocardial dysfunction. Crit Care Med. 2006; 34(10): 2607-12

20- Oldenburg O, Qin Q, Krieg T, Yang XM, Philipp C, Dow JM et al. Bradykinin induces mitochondrial ROS generation via NO, cGMP, PKG, and mitoKATP channel opening and leads to cardioprotection. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2004; 286(1): 468

21- Bonventre JV. Kidney Ischemic preconditioning. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2002; 11(1): 43-8

22- Zhao JL, Yang YJ, Cui CJ, You SJ, Gao RL. Pretreatment with simvastatin reduces myocardial no-reflow by opening mitochondrial K(ATP) channel. Br J Pharmacol. 2006; 149(3): 243-49

23- Zorica N, Zoran T, Radan S, Gordana BJ, Sanja RS, Ruzica V, et al. Single-dose intravenous simvastatin treatment attenuates renal iInjury in an experimental model of ischemia-reperfusion in the rat. J Pharmacol Sci. 2006; 102: 413-17

24- Lee HT, Emala CW. Protein kinase C and G (i/o) proteins are involved in adenosine- and ischemic preconditioning-mediated renal protection. J Am Soc Nephrol. 2001; 12(2): 233-40

25- Lee HT, Emala CW. Protective effects of renal ischemic preconditioning and adenosine pretreatment: Role of A(1) and A(3) receptors. Am J Phsiol Renal Physiol. 2000; 278: 380-87

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]

Simvastatin-Induced Renal Protection against Ischemia-Reperfusion Injury Mediated by Activation of ATP-Sensitive Potassium Channels

***N.Abotaleb,PhD [I] H.R.Pazouki,PhD [II]**
H.Homayoonfar,PhD [III] J.Nouri,MS [IV]

Abstract

Background & Aim: Renal dysfunction due to ischemia-reperfusion (I/R) injury is a common problem following renovascular surgery or kidney transplantation. There is a lot of emerging evidence that statins, which are HMG-COA reductase inhibitors, have renal protective effects against ischemia-reperfusion injury,but the exact mechanism of their protective effect has not been detected properly. This study examined whether simvastatin reduces I/R injury in kidney. In addition, we investigated whether the observed renal protective effect of simvastatin is due to the activation of ATP-sensitive potassium (KATP) channels by using selective antagonist glibenclamide.

Material and Method: In this experimental study, male wistar rats(150-200 g) were randomized into five groups while their right kidneys had been removed 3 weeks prior to the study: sham operated, I/R group, I/R pretreated with simvastatin (20mg/kg/day) for 3 days by gavage, simvastatin + glibenclamide(0.3mg/kg ip) +I/R and glibenclamide +I/R. The I/R injury was induced by clamping the left renal artery for 45 minutes followed by reperfusion for 2 hours. For statistical comparison,one-way ANOVA, Mann-Whitney test and Tukey were used and $p<0.05$ and $p<0.01$ were considered significant.

Results: In I/R group, the level of both BUN and creatinin, as indices of renal cell damage, were significantly increased compared with the sham-operated group. However, these increases were significantly inhibited by the treatment with simvastatin. Simvastatin also improved the renal histological damage compared with the IR group ($p<0.05$). Glibenclamide, the KATP channel inhibitor, significantly decreased the protective effect of simvastatin ($p<0.01$).

Conclusion: Simvastatin, as an HMG-COA reductase inhibitor, has renal protective effects against ischemia-reperfusion injury independent of its lipid–lowering properties.This protective effect is mediated via activation of the adenosine triphosphate-sensitive potassium channels, and glibenclamide as a KATP channel inhibitor reduces this benefical effect of simvastatin.

Key Words: 1) Ischemia-Reperfusion 2) ATP-Sensitive Potassium Channel 3) Simvastatin 4) Kidney

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]

This article is an abstract of Mr.Nouri's thesis advised by Dr.Abotaleb and read by Dr.Homayoonfar in partial fulfillment of an MS degree in physiology.

*I)Assistant Professor of Physiology. Faculty of Medicine. Iran University of Medical Sciences and Health Services.Tehran, Iran. (*Corresponding Author)*
II)Assistant Professor of Physiology. Faculty of Medicine. Iran University of Medical Sciences and Health Services.Tehran, Iran.
III) Professor of Physiology. Faculty of Medicine. Iran University of Medical Sciences and Health Services.Tehran, Iran.
IV) MS in Physiology. Faculty of Medicine. Iran University of Medical Sciences and Health Services.Tehran, Iran.