

دراسة العلاقة ما بين الألبين وعدد من المعايير الكيموحيوية لدى المرضى المصابين بأمراض الكلى

موسى جاسم الحميش¹، عبد المنعم حمد مجيد السامرائي²، نور إبراهيم صالح السامرائي³

¹ جامعة سامراء، سامراء، العراق

² كلية التربية، جامعة سامراء، سامراء، العراق

³ كلية العلوم، جامعة تكريت، تكريت، العراق

الملخص

تضمنت الدراسة التي اجريت في جامعة سامراء/ كلية العلوم التطبيقية وكلية التربية 57 مريضاً مختلفي الاعمار مصابين بأمراض الكلى المختلفة والذين تم تشخيصهم من قبل المختصين في مستشفى سامراء العام، وتم مقارنتها مع مجموعة السيطرة التي تضمنت 25 عينة من الاشخاص الاصحاء وعند قياس تركيز الألبين تبين ان هناك انخفاض معنوي ($P \leq 0.01$) في تركيز الألبين لدى الاشخاص الذين يعانون من أمراض الكلى مقارنة مع مجموعة السيطرة التي كان تركيز الألبين فيها ضمن المعدلات الطبيعية حيث يعمل كنظام حماية للجسم، وتم قياس مجموعة من المتغيرات الكيموحيوية وابعاد العلاقة الارتباطية احصائياً بين تراكيزها وتركيز الألبين وكانت نتائج الدراسة كالتالي: تراكيز المركبات النيتروجينية وعلاقتها بمستويات الألبين: وجد ارتفاع معنوي ($P \leq 0.01$) في تركيز كل من اليوريا وحامض البوليك والكرياتينين في دم الاشخاص الذين يعانون من أمراض الكلى المختلفة مقارنة مع مجموعة السيطرة التي كانت ضمن التراكيز الطبيعية للمتغيرات الكيموحيوية. وكانت علاقتها الارتباطية مع تركيز الألبين علاقة عكسية حيث كلما ارتفع تركيز هذه المتغيرات الكيموحيوية بالمقابل انخفض تركيز الألبين وزاد تأثير المركبات النيتروجينية على وظائف الكلى في حين ان ارتفاع تركيز الألبين يقلل من تأثيرات هذه المركبات على وظائف الكلى. تركيز البروتينات في مصل الدم و علاقتها بتراكيز الألبين: وجد ارتفاع معنوي ($P \leq 0.01$) في تركيز كل من البروتين الكلي وجلوبولين الدم عند الاشخاص الذين يعانون من امراض الكلى المختلفة مقارنة مع مجموعة السيطرة التي كانت ضمن التركيز الطبيعية التي تتواجد بها البروتينات في الدم، في حين لم نجد فروقات معنوية في تركيز الالبومين بين مجموعة المرضى والسيطرة، وكانت علاقتها بتركيز الألبين علاقة عكسية حيث تزيد باستمرار مع الانخفاض بتركيز الألبين وبالتالي فإن ذلك يؤثر على وظائف الكلى ويخل بعملية الترشيح الكبيبي، بالمقابل فإن ارتفاع تركيز الألبين يحسن من وظائف الكلى و يقلل من زيادة تركيز البروتينات في مصل الدم.

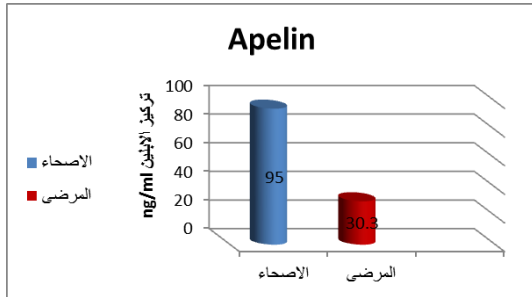
المقدمة

Cardiovascular والجهاز الهضمي Gastrointestinal والوظائف المناعية Immune functions كذلك له دور في فسلفة العظام Bone physiology وتوازن السوائل Fluid homeostasis والتطور الجنيني للقلب والاعوية الدموية وله تفاعلات مناعية في الخطوط العرضية للعضلة مما يدل على المشاركة في تمركز المستقبلات مع T-tubules [8]، كما اظهرت الدراسات ان له ادواراً كبيرة في فسلفة الكلية حيث إنه من الممكن ان يصبح علاجاً لأمراض الكلية [9] هناك مجموعة متنوعة من الوظائف الفسيولوجية للألبين ظهرت منذ اكتشافه، حيث يعمل على تنظيم القلب والاعوية الدموية كذلك النبض النسقي للقلب ويخفض ضغط الدم عن طريق توسيع الاعوية الدموية [10، 11، 12، 13، 14، 15]، له دور ايضا في تقلص الاوردة الحشوية وشرابين الغدد اللببية [16]، يؤثر الألبين بشكل مباشر على الاعوية الدموية الدقيقة للكلية microvasculature [2]، كما يعمل على تثبيط فعالية الهرمون المضاد للإيالة ADH العصبي ويقلل تحرره بالتالي ينخفض تركيزه في البلازما ويزداد طرح البول [17]، كما يعبر عن الألبين في مزارع الخلايا الدهنية حيث يتحرر منها كما ينظم مستوى الألبين في الانسجة الدهنية التي تعتبر مصدره في البلازما بعدد من العوامل منها الصوم، إعادة التغذية، الانسولين [18]، نقص الاكسجين hypoxia [19، 20]، هرمون النمو [21]، عامل التنخر السرطاني Tumor necrosis factor

تهدف الدراسة الحالية إلى معرفة العلاقة ما بين التغيرات الحاصلة في تركيز الألبين والامراض التي تصيب الكلى، ودراسة التأثير الايجابي لزيادة تركيز الألبين في حماية الجسم من الامراض وذلك من خلال التعرف على العلاقة ما بين تركيز الألبين في مصل الدم والتغيرات الحاصلة في تركيز المركبات النيتروجينية (اليوريا، حامض البوليك، الكرياتينين) وبروتينات الدم لدى المرضى المصابين بأمراض الكلى المختلفة.

اكتشف العالم O'Dowd وجماعته (1993) الجين المسؤول عن تصنيع المستقبل G-protein coupled مع 380 من الاحماض الامينية Amino acids سمي هذا المستقبل بال APJ الذي يشابه الى حد بعيد الانجيوتنسين Angiotensin II Type 1 (AngII- II AT1) الموجود في الانسان، بقي هذا المستقبل وحيدا الى ان قام العالم Tatemoto وجماعته في عام (1998) [1] بعزل 36 حامض اميني من خلاصة معدة الابقار، ينشئ بشكل طبيعي في الجسم endogenous وترتبط مع مستقبل ال APJ وسميت هذه الاحماض الامينية بالألبين Apelin، وعثر عليه في انواع واسعة من الانسجة بما في ذلك الجهاز العصبي المركزي Central nervous system (CNS)، القلب Heart، الرئتان Lungs والكلية Kidney [2، 3، 4، 5، 6]. كما أظهرت الدراسات السابقة ان نظام ال Apelin/APJ يشارك في تنظيم القلب والاعوية الدموية

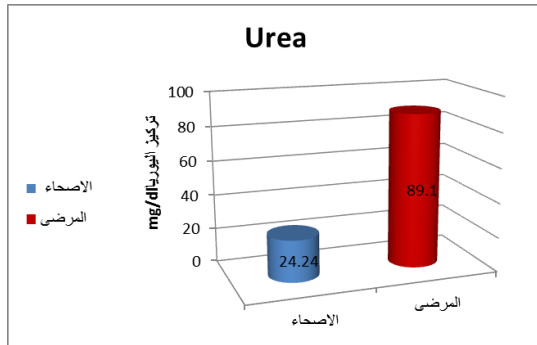
أظهرت نتائج الدراسة انخفاضاً معنوياً ($P \leq 0.01$) في تركيز الألبين لمجموعة المرضى كما موضح في الشكل (1) حيث كان تركيزه 30.3 ± 83.3 ng/ml مقارنة مع مجموعة السيطرة (95 ± 265) ng/ml واتفقت هذه النتائج مع نتائج كل من [29,30]، يعود السبب في انخفاض تركيز الألبين في المرضى نتيجة لحدوث تلف في الخلايا البطانية الموجودة في الأوعية الدموية حيث يقل إنتاج أكسيد النترية Nitric Oxide الذي يعمل على منع ترسب الدهون الضارة في بطانة الأوعية الدموية وبالتالي تتوسع الأوعية الدموية وينخفض ضغط الدم [2]، كذلك تنشيط نظام الرنين-انجيوتنيسين يعمل على التقليل من تركيز الألبين لكونهما نظامين متعارضين [31].



شكل (1) يوضح تركيز الألبين في مجموعتي المرضى و الإصحاء (السيطرة)

2.4- تركيز اليوريا و علاقته بتركيز الألبين

أظهرت النتائج ارتفاعاً معنوياً ($P \leq 0.01$) في تركيز اليوريا لمجموعة المرضى 89.1 ± 68.3 mg/dl كما مبين في الشكل رقم (2) مقارنة مع مجموعة السيطرة 24.24 ± 6.76 mg/dl و توافقت النتائج مع نتائج كل من [32,33] و يعود سبب ارتفاع اليوريا الى زيادة تركيز الهرمون المضاد للإبالة في البلازما الذي يؤدي الى زيادة إعادة امتصاص اليوريا في القنوات الجامعة و بالتالي يزيد من تركيز اليوريا في الدم [34, 35]، او قد يعود السبب الى انخفاض معدل تدفق البول [34,36]، كما يتأثر تركيز اليوريا في الدم بكمية البروتينات المتناولة و عملية هدمها [37]، كذلك فإن الإصابة بأمراض الفشل الكلوي تؤدي الى انخفاض بشكل ثابت و مستمر لمعدل الترشيح الكبيبي و لعملية التخليص مما يؤدي الى تجمع اليوريا في الدم و زيادة تركيزها عن التركيز الطبيعي [38,39].



شكل (2) يوضح تركيز اليوريا في الدم لدى مجموعتي المرضى و الإصحاء (السيطرة)

[22] α يعمل الألبين على تنظيم السمعة حيث يقلل منها بواسطة التنظيم العالي لفك البروتينات وزيادة صرف الطاقة [23]، كما يعمل على حماية الجسم من الإصابة بفيروس نقص المناعة Human immunodeficiency virus (HIV) حيث يعمل مستقبله كمستقبل مساعد Co-receptor لإصابة مستقبلات الخلايا المناعية $CD4^+$ ويثبط الإصابة من خلال إيقاف المستقبل المساعد APJ حيث يمتلك apelin-16 قوة كبيرة في منع الإصابة بهذا الفيروس [24,25]، ويساهم الألبين بشكل واسع وواضح في زيادة العمليات الفسيولوجية، يزداد التعبير وبشكل عالٍ عن مستقبل APJ في الخلايا البطانية لأوعية الأجنة وفي الطبقة الداخلية للشرايين والأوردة التي تسمى الغلالة Tunica intima لأوعية شبكية العين هذه التفاصيل اعطت دعماً قوياً لفكرة أن الألبين يلعب دوراً رئيسياً في انتشار الخلايا البطانية خلال مرحلة التطور الجنيني والحالات الفسيولوجية مثل الأورام الخبيثة Malignant neoplasms واعتلال شبكية العين السكري Diabetic retinopathy، من المحتمل استخدامه في المستقبل كعلاج ضد تحفيز نمو الأوعية الدموية مثل نقص التروية الدموية وكمضاد وعائي المنشأ للسيطرة على نمو الأورام واعتلال شبكية العين السكري، الدراسات المبكرة التي جرت على الألبين ومستقبله APJ وتوزيعهما في الأنسجة تشير إلى تعبير عالي عن mRNA في القلب والأوعية الدموية لكل من الجرذان والانسان [26] يكون التعبير عن APJ عالي بشكل خاص في قلب الجرذ [27].

المواد و طرائق العمل

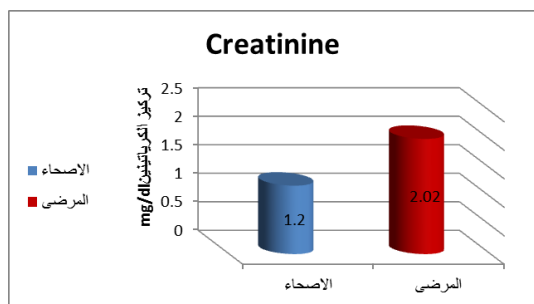
تم جمع 57 عينة دم من المرضى الذين يعانون من أمراض الكلى المختلفة وتم مقارنة هذه العينات مع مجموعة الأشخاص الأصحاء التي كانت تضم 25 شخصاً سليماً من وأجريت عليهم مجموعة من التحاليل من ضمنها تحاليل حساب تراكيز اليوريا، الكرياتينين، حامض البوليك، البروتين الكلي، الألبومين و الجلوبيولين و استخدمت العدد الجاهزة المجهزة من شركة Biomaghreb المصنعة في تونس في قياس تراكيز كل من اليوريا urea، حامض البوليك uric acid، البروتينات الكلية Total protein و الألبومين Albumin، أما الجلوبيولين فقد تم حسابه من المعادلة الآتية Total protein- Albumin [28]، وتم قياس الكرياتينين باستخدام العدة الجاهزة المجهزة من شركة Randox المصنعة في بريطانيا، أما الألبين فقد تم قياسه باستخدام العدة الجاهزة المجهزة من شركة Raybio الأمريكية.

التحليل الاحصائي

حللت البيانات احصائياً باستخدام البرنامج الاحصائي minitab.ver.11 لتطبيق اختبار "ت". T-test AAOBA anov. تم مقارنة المتوسطات الحسابية لتطبيق اختبار Dital لتعدد الحدود بمستوى معنوية 0.05 و 0.01.

النتائج و المناقشة

1- تركيز الألبين



شكل (3) يوضح تركيز الكرياتينين لدى مجموعتي المرضى والأصحاء (السيطرة)

وأظهرت البيانات الاحصائية ان العلاقة بين تركيز الكرياتينين المرتفع وتركيز الابلين المنخفض علاقة عكسية يؤدي ارتفاع تركيز الكرياتينين الى انخفاض تركيز الابلين ويحدث العكس في حال ارتفاع الابلين وجاءت هذه النتائج متوافقة مع نتائج كل من [44,32]، حيث اظهرت دراسات اجريت على فئران مصابة بمرض نقص التروية الدموية كانت تراكيز الكرياتينين في مصل الدم مرتفعة ومعدل الترشيح الكبيبي منخفض وبالتالي حدوث نقص في البول الناتج مقارنة مع مجموعة السيطرة وعند معالجتها بالابلين انخفض تركيز الكرياتينين وارتفع معدل الترشيح الكبيبي [48]، وأشار [42] الى ان هذه النتائج تدعم دور الابلين الوقائي والوظيفي في حماية الكلية من الامراض المزمنة والحادة، وفي دراسة اخرى جرت على المرضى الراقدين في المستشفى يعانون من امراض الكلى المختلفة اكد [44] ان انخفاض مستويات الابلين مرتبط بزيادة امراض الكلية وهذا الانخفاض يكون مرتبط بتطور المرض الى المراحل الاخيرة، وان زيادة تراكيز الابلين يحسن من وظيفة الكلية ويقلل من خطر اصابتها [49] ، لذلك من الممكن استخدامه مستقبلا لعلاج امراض الكلية المزمنة و الحادة.

4.4- تركيز حامض البوليك و علاقته بتركيز الابلين

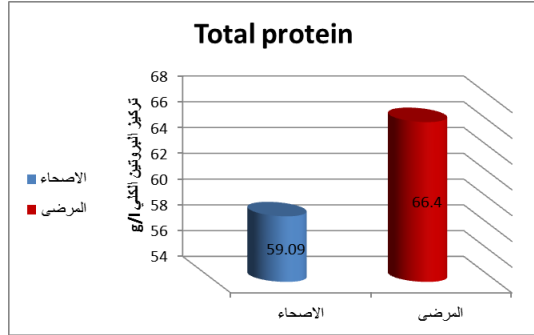
أظهرت النتائج ارتفاعا معنويا ($P \leq 0.01$) في تركيز حامض البوليك لمجموعة المرضى في مصل الدم كما مبين في الشكل (4) حيث كان تركيزه $(6.92 \pm 2.63) \text{mg/dl}$ مقارنة بمجموعة السيطرة $(4.10 \pm 1.10) \text{mg/dl}$ ، وتوافقت هذه النتائج مع كل من [50,51]، ذكر كل من [52] و [53] و [54] ان السبب في ارتفاع حامض البوليك هو حدوث قصور في الكلى حيث يتم تثبيط الاستفادة الحيوية من اوكسيد النترية في الخلايا البطانية، وتؤدي الزيادة المفرطة من حامض البوليك الى حدوث تقدم سريع في امراض الكلى حيث تتكون حصى الكلى نتيجة لاتحاد املاح الكالسيوم مع الاوكسالات [55]، إن ازدياد تركيز حامض البوليك في مصل الدم يؤدي الى تفعيل نظام الرنين- انجيوتنيسين الذي يعمل على تقليص الاوعية الدموية وبالتالي رفع ضغط الدم لدى المصابين [56,57].

وكانت العلاقة بين تركيز اليوريا المرتفع وتركيز الابلين علاقة عكسية حيث كلما زاد تركيز اليوريا في الدم انخفض تركيز الابلين ويحدث العكس عند انخفاض تركيز اليوريا في الدم وكانت النتائج متوافقة مع [37,32] حيث اظهرت نتائج الدراسات عند معالجة الفئران بالابلين حدوث انخفاض في تركيز اليوريا وزيادة معدل الترشيح الكبيبي مقارنة بمجموعة السيطرة والمجموعة الاخرى غير المعالجة بالابلين حيث يكون تركيز اليوريا اعلى بقليل من مجموعة السيطرة واقل بكثير من المجموعة غير المعالجة بالابلين، يعمل الابلين على توسيع الاوعية الدموية وانخفاض ضغط الدم وزيادة في معدل طرح البول من خلال التأثير على الجهاز العصبي المركزي وايقاف نظام الرنين-انجيوتنيسين الذي يكون فعله مضاد لفعل الابلين [39,37] ، حيث ان ارتفاع تركيز اليوريا يؤدي الى تنشيط الجهاز العصبي الودي بالتالي حدوث زيادة في عملية اعادة امتصاص اليوريا/أو تنشيط نظام الرنين- انجيوتنيسين ذات التنظيم العالي [41,40,33] هذا التحفيز يؤدي الى ارتفاع ضغط الدم وقد يؤدي الى تلف الاوعية الدموية في الكلى وتزداد الاعراض حدة خاصة عند الاصابة بمرض الفشل الكلوي [38,42,43]، كما ان زيادة تركيز اليوريا تعمل على تثبيط بناء اوكسيد النترية [33,42] الذي ينتج في الخلايا البطانية للأوعية الدموية ويعمل على توسيعها وبالتالي انخفاض ضغط الدم عند وجود الابلين ويحدث العكس في حال تثبيط بنائه عند غياب الابلين وارتفاع تركيز اليوريا [9, 38]، وبالتالي اثبتت هذه الدراسات امكانية استخدام الابلين في معالجة امراض الكلى والسيطرة عليها كخطوة علاجية مستقبلية.

3.4- تركيز الكرياتينين و علاقته بتركيز الابلين

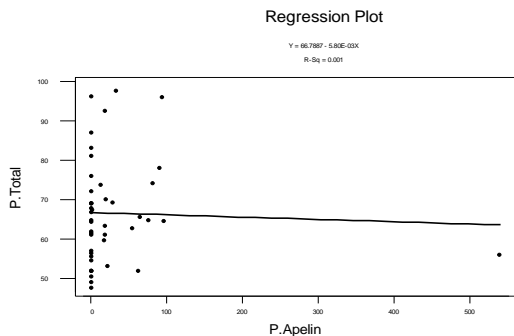
بينت النتائج ارتفاعا معنويا ($P \leq 0.01$) في تركيز الكرياتينين لمجموعة المرضى $(2.02 \pm 1.35) \text{mg/dl}$ كما مبين في الشكل (3) مقارنة بمجموعة السيطرة $(1.200 \pm 0.464) \text{mg/dl}$ وقد توافقت النتائج مع نتائج كل من [45,44]، يعود السبب في ارتفاع الكرياتينين في مصل الدم الى الاصابة بأمراض الكلية التي تؤدي الى انخفاض ثابت ومستمر في معدل الترشيح الكبيبي وتخليص الكرياتينين [41] حيث يعتبر تركيز الكرياتينين في مصل الدم مقياس لمعدل الترشيح الكبيبي وكمؤشر على وظائف الكلية [46] وذلك لكون الكرياتينين يتم ترشيحه في الكبيبة بشكل كامل ولا يعاد امتصاصه ولا يخضع لعملية الافراز الانبوبي [34,36]، حيث تؤدي زيادة الكرياتينين الى حدوث تقليل في معدل الترشيح الكبيبي وتدفق الدم الى الكلية وحدوث زياده في عملية اعادة امتصاص الصوديوم والماء وبالتالي حدوث ارتفاع في ضغط الدم نتيجة لتقلص الاوعية الدموية في الكلية بسبب تحفيز افراز الانجيوتنيسين والغدة الكظرية [34,47].

حاد حيث يعتبر من العوامل التي تزيد من سرعة تطور المرض الى المراحل الاخيرة [64,65]، نتيجة لحدوث خلل في الغشاء الذي يتم عبره الترشيح او نتيجة لفقدان الشحنة السالبة على السطح الذي يتم عبره الترشيح نتيجة لزيادة حجم تقوبه [66].

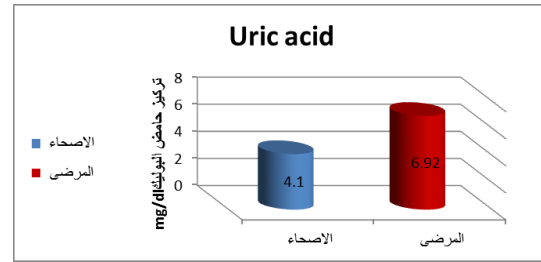


شكل (6) يوضح تركيز البروتين الكلي في مجموعتي المرضى والاصحاء (السيطرة)

وكانت العلاقة بين تركيز البروتين الكلي المرتفع وتركيز الألبين علاقة عكسية كما مبين في الشكل (7) حيث اوضحت معادلة التوقع المبينة ادناه انخفاض تركيز الألبين كلما ارتفع تركيز البروتين الكلي ويحدث العكس في حال ارتفاع تركيز الألبين وجاءت هذه النتائج متوافقة مع كل من [67,68] ففي دراسة اجريت على المرضى الراقدين في المستشفى والذين يعانون من تراكيز مرتفعة في البروتين الكلي وجد ان الألبين وخاصة الألبين -13 يعمل على تنظيم تركيز البروتين في المرضى الذين يعانون من الفشل الكلوي [68] ويعاد امتصاص البروتين نتيجة للمعالجة بالألبين في الاثيوبية الملثوية البعيدة وبالتالي يحافظ على تركيز البروتين [69,70] ويرافق ارتفاع تركيز البروتين الكلي ارتفاع في مستوى ضغط الدم الانتقاضي نتيجة لتحفيز نظام الرنين- انجيوتنسين الذي يعمل على تقليص الاوعية الدموية ورفع مستوى ضغط الدم وعند المعالجة بالألبين يثبط هذا النظام ويؤدي الى توسع الاوعية الدموية وانخفاض ضغط الدم [46,71,72]

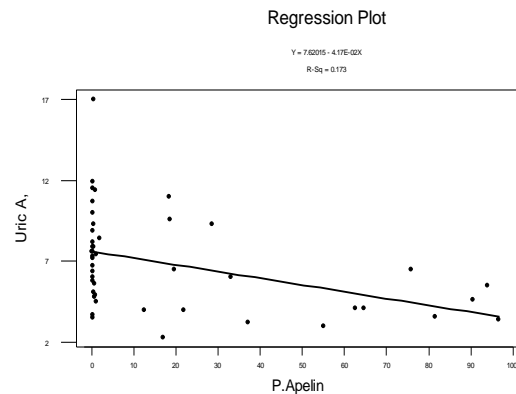


شكل (7) يوضح العلاقة العكسية بين تركيز البروتينات الكلية وتركيز الألبين 6.4- تركيز الألبومين و علاقته بتركيز الألبين: من خلال اجراء العمليات الاحصائية على بيانات بروتين الألبومين تبين أنه لا توجد فروق معنوية بين مجموعتي المرضى والسيطرة حيث كان تركيز الألبومين في المرضى $g/l (39.04 \pm 7.85)$ وفي مجموعة السيطرة $g/l (41.14 \pm 5.89)$ ، كما مبين في الشكل (8).



شكل (4) يوضح تركيز حامض البوليك لدى مجموعتي المرضى والاصحاء (السيطرة)

أما عن العلاقة بين تركيز حامض البوليك وتركيز الألبين فهي علاقة عكسية كما مبين في الشكل (5) حيث كلما ارتفع تركيز حامض البوليك في الدم انخفض مستوى الألبين ويحدث العكس على تركيز حامض البوليك عند ارتفاع تركيز الألبين وفقا لمعادلة التوقع، وانفقت هذه النتائج مع نتائج [58] حيث اجريت هذه الدراسة على مجموعة من المرضى الذين يعانون من قصور في الكلى فوجد ان زيادة تركيز حامض البوليك ترتفع وتركيز الألبين ينخفض نتيجة لحدوث خلل في غشاء الترشيح، كما يزداد تركيز حامض البوليك نتيجة لزيادة الجذور الحرة حيث ذكر كل من [59] و [1] ان الألبين يعمل على كبح تكون الجذور الحرة التي تعمل على تدمير الخلايا والانسجة وحمايتها من الامراض المختلفة مثل ارتفاع ضغط الدم، وفي دراسة اخرى اجريت على المرضى الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم الانتقاضي بسبب حدوث زيادة بحامض البوليك وجد انه يترابط بشكل طردي مع ارتفاع ضغط الدم وتنشيط نظام الرنين - انجيوتنسين حيث خلصت الدراسة الى إنه عند خفض مستويات حامض البوليك في الدم يؤدي الى تحسين الوظيفة الانبساطية للخلايا البطانية [60]، لذلك من الممكن استخدام الألبين كعلاج ضد هذه الزيادة لعمله المعاكس لكل من الجذور الحرة و نظام الرنين-انجيوتنسين.



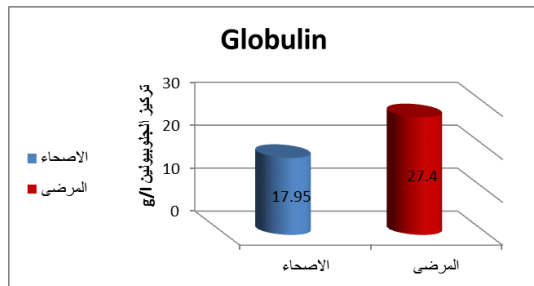
شكل (5) يوضح العلاقة العكسية بين تركيز حامض البوليك وتركيز الألبين

5.4- تركيز البروتين الكلي وعلاقته بتركيز الألبين

أظهرت النتائج ارتفاعا معنويا ($P \leq 0.01$) في تركيز البروتين الكلي في مصف الدم لمجموعة المرضى حيث كان تركيزه $g/l (66.4 \pm 12.7)$ كما مبين في الشكل (6) مقارنة بمجموعة السيطرة $g/l (59.09 \pm 7.78)$ وكانت النتائج متوافقة مع كل من [61,62,63]، ويعود السبب في ارتفاع تركيز البروتين الكلي الى حدوث قصور كلوي

7.4-تركيز الجلوبيولين وعلاقته بتركيز الألبين

بينت النتائج ارتفاعا معنويا ($P \leq 0.01$) في تركيز الجلوبيولين في مصل الدم لمجموعة المرضى كما مبين في الشكل (10)، حيث كان تركيزه $(27.4 \pm 13.4)g/l$ مقارنة مع مجموعة السيطرة $(17.95 \pm 6.09)g/l$ وانتقلت هذه النتائج مع نتائج كل من [77,78] ويعود السبب في ارتفاع تركيز بروتين الجلوبيولين الى حدوث اصابات كلوية تسبب خللا في الخلايا القدمية podocyte التي تعمل على منع خروج البروتينات من خلال حجم حاجز الترشيح الذي تسيطر عليه وشحنة الحاجز الى البروتين ونتاج عوامل النمو في الخلايا البطانية للأوعية الدموية لذلك فإن الزيادة في تركيز البروتينات تنذر بوجود خلل في الخلايا القدمية نتيجة لإصابة الكلية بأمراض مختلفة [74,75].



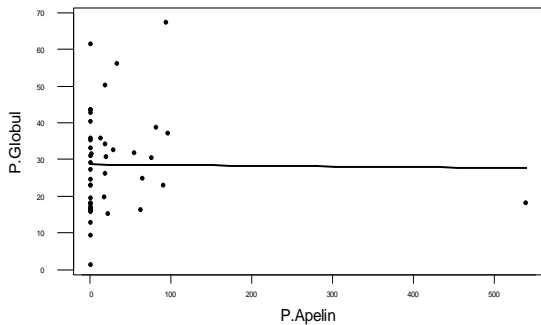
شكل (10) يوضح تركيز الجلوبيولين لدى مجموعتي المرضى والاصحاء (السيطرة)

أما عن العلاقة بين تركيز الجلوبيولين وتركيز الألبين فهي علاقة عكسية كما مبين في الشكل (11) حيث كلما ارتفع تركيز الجلوبيولين في مصل الدم انخفض تركيز الألبين ويحدث العكس في حال ارتفاع تركيز الألبين وفقا لمعادلة التوقع حيث اجريت الدراسة على فئران تعاني من اعتلال الكلية السكري الذي يكون مصحوب بزيادة في تركيز البروتينات وعند معالجة الفئران بالألبين-13 أظهرت استجابة للعلاج وانخفضت تراكيز الجلوبيولين وتحسن الاداء الوظيفي للكلية، من خلال اعادة امتصاص الجلوبيولين في الاثنية الملتوية البعيدة حيث يعاد امتصاص البروتينات بشكل عام فيها [69]، لذلك من الممكن التوجه نحو اتخاذ الألبين كهدف لعلاج امراض الكلى.

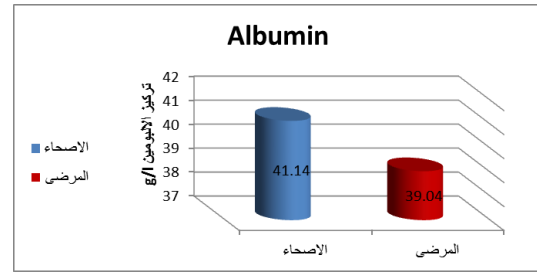
Regression Plot

$$Y = 28.6863 - 1.96E-03X$$

$$R-Sq = 0.000$$



شكل (11) يوضح العلاقة العكسية بين تركيز الجلوبيولين وتركيز الألبين



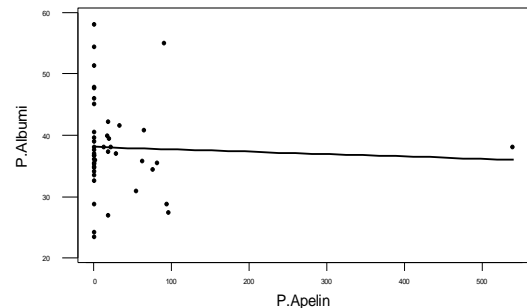
شكل (8) يوضح تركيز بروتين الألبومين لدى مجموعتي المرضى والاصحاء (السيطرة)

أما عن العلاقة بين تركيز بروتين الألبومين وتركيز الألبين فهي علاقة عكسية كما مبين الشكل (9) حيث كلما زاد تركيز الألبومين انخفض تركيز الألبين ويحدث العكس في حال ارتفاع تركيز الألبين وفقا لمعادلة التوقع الاحصائية وتظهر العلاقة واضحة في المرضى المصابين بأمراض الكلية المختلفة وتتفق هذه النتائج مع كل من [69,67]، حيث أشار [72] في دراسة اجراها على مرضى الفشل الكلوي ووجد ان تركيز الألبين يتناسب تناسباً عكسياً مع تركيز الألبومين، حيث تعتبر زيادة تركيز الألبومين مؤشر على تلف الكلية وذلك لان الخلايا البطانية المسماة الخلايا القدمية Podocyte تمنع الألبومين من المرور عبر حاجز الترشيح الكبيبي وعند حدوث خلل في الخلايا القدمية الموجودة في جدران النبيبات الكلوية يؤدي ذلك الى تسرب الألبومين الى الدم [73,74,75]، وقد ذكر كل من [76] و [78] ان عدد الخلايا القدمية podocyte تتناسب طردياً مع الألبين للحد من ظهور الألبومين في مصل الدم مما يشير الى دور الألبين في حماية الكلية من التلف، وبيّن Day وجماعته (2013) في دراسة اجريت على الفئران المصابة بارتفاع تركيز الألبومين Albuminuria عند معالجتها بالألبين-13 تحدث الاستجابة بعد ستة اشهر من المعالجة وبينت ان الألبين يعمل كمضاد للالتهابات الكلوية anti-inflammatory. لاحقاً بينت دراسات اخرى ان زيادة تركيز الألبومين يترابط مع ارتفاع في ضغط الدم بسبب تنشيط نظام الرنين-انجيوتنيسين الذي يعمل على تقليص الاوعية الدموية وبالتالي ارتفاع ضغط الدم وعند المعالجة بالألبين-12 وجد ان الألبومين وارتفاع ضغط الدم يتناسب عكسياً معه بالإضافة الى كبح فعالية نظام الرنين-انجيوتنيسين [29].

Regression Plot

$$Y = 38.1024 - 3.06E-03X$$

$$R-Sq = 0.002$$



شكل (9) يوضح العلاقة العكسية بين تركيز الألبومين وتركيز الألبين

المصادر

- 1-Zeng XJ, Zhang LK, Wang HX. *et al* (2009). Apelin protects heart against ischemia/reperfusion injury in rat. *Peptides* 30:1144–1152.
- 2-Hus-Citharel A, Bouby N, Frugiè re A, Bodineau L, Gasc JM, Llorens-Cortes C. (2008). Effect of apelin on glomerular hemodynamic function in the rat kidney. *Kidney Int* .74(4):486-94.
- 3-Kleinz MJ, Davenport AP. (2004). Immunocytochemical localization of the endogenous vasoactive peptide apelin to human vascular and endocardial endothelial cells. *Regul Pept*. 118(3):119-125.
- 4-Kleinz MJ, Skepper JN, Davenport AP. (2005). Immunocytochemical localization of the apelin receptor, APJ, to human cardiomyocytes, vascular smooth muscle and endothelial cells. *Regul Pept*. 126(3):233-40.
- 5-Medhurst AD, Jennings CA, Robbins MJ, Davis RP, Ellis C, Winborn KY. (2003). Pharmacological and immunohistochemical characterization of the APJ receptor and its endogenous ligand apelin. *J Neurochem*. 84(5):1162-72.
- 6- Lee DK, Cheng R, Nguyen T. *et al* (2000). Characterization of apelin, the ligand for the APJ receptor. *J Neurochem* 74(1):34-41.
- 7-O' Carroll AM, Selby TL, Palkovits M, Lolait SJ. (2000). Distribution of mRNA encoding B78/apj, the rat homologue of the human APJ receptor, and its endogenous ligand apelin in brain and peripheral tissues. *Biochim Biophys Acta*. 1492(1):72-80.
- 8-Kleinz MJ, Davenport AP. (2005). Emerging roles of apelin in biology and medicine. *Pharmacol Ther*.107(2):198-211.
- 9-Nishida M, Hamoaka K. (2013). The apelin-APJ system: its role in renal physiology and potential therapeutic applications for renal disease. *OA Nephrology* . 01; 1(1):7.
- 10- Jia YX, Pan CS, Zhang J. *et al* (2006) Apelin protects myocardial injury induced by isoproterenol in rats. *Regul. Pept.*, 133 (1-3): 147-54.
- 11- Ishida J, Hashimoto T, Hashimoto Y, Nishiwaki S, Iguchi T, Harada S. (2004). Regulatory roles for APJ, a seven-transmembrane receptor related to angiotensin-type 1 receptor in blood pressure in vivo. *J Biol Chem*. 279(25):26274-9.
- 12- El Messari S, Iturrioz X, Fassot C, De Mota N, Roesch D, Llorens-Cortes C. (2004) Functional dissociation of apelin receptor signaling and endocytosis: implications for the effects of apelin on arterial blood pressure. *J. Neurochem.*, **90** (6): 1290-301.
- 13-Cheng X, Cheng XS, Pang CC. (2003) Venous dilator effect of apelin, an endogenous peptide ligand for the orphan APJ receptor, in conscious rats. *Eur J Pharmacol.*, **470**: 171-175.
- 14-Berry MF, Pirolli TJ, Jayasankar V. *et al*. (2004) Apelin has in vivo inotropic effects on normal and failing hearts. *Circulation.*, 110: II187-II193.
- 15- Atluri P, Morine KJ, Liao GP. *et al*. (2007) Ischemic heart failure enhances endogenous myocardial apelin and APJ receptor expression. *Cell. Mol. Biol. Lett.*, 12 (1): 127-38.
- 16-Maguire JJ, Kleinz MJ, Pitkin SL, Davenport AP. (2009) [Pyr1] apelin-13 identified as the predominant apelin isoform in the human heart: vasoactive mechanisms and inotropic action in disease. *Hypertension*, 54 (3): 598-604.
- 17- De Mota N, Reaux-Le Goazigo A *et al*(2004). Apelin, a potent diuretic neuropeptide counteracting vasopressin actions through inhibition of vasopressin neuron activity and vasopressin release. *Proc Natl Acad Sci. USA*;101(28):10464-9.
- 18- Boucher J, Masri B, Daviaud D. *et al*. (2005) Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology*, 146 (4): 1764-71.
- 19- Glassford AJ, Yue P, Sheikh AY. *et al* (2007) HIF-1 regulates hypoxia- and insulin-induced expression of apelin in adipocytes. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 293 (6): E1590-6.
- 20- Kunduzova O, Alet N, Delesque - Touchard N. *et al*. (2008) Apelin/APJ signaling system: a potential link between adipose tissue and endothelial angiogenic processes. *FASEB J.*, 22 (12): 4146-53.
- 21- Kralisch S, Lossner U, Bluher M. *et al* (2007) Growth hormone induces apelin mRNA expression and secretion in mouse 3T3-L1 adipocytes. *Regul. Pept.*, 139 (1-3): 84-9.
- 22-Daviaud D, Boucher J, Gesta S. *et al*. (2006) TNF α up-regulates apelin expression in human and mouse adipose tissue. *FASEB J.*, **20** (9): 1528-30.
- 23- Higuchi K, Masaki T, Gotoh K. *et al* (2007) Apelin, an APJ receptor ligand, regulates body adiposity and favors the messenger ribonucleic acid expression of uncoupling proteins in mice. *Endocrinology*, 148 (6): 2690-7.
- 24- Cayabyab M, Hinuma S, Farzan M. *et al*. (2000) Apelin, the natural ligand of the orphan seven-transmembrane receptor APJ, inhibits human immunodeficiency virus type 1 entry. *J Virol.*, **74**: 11972-11976.
- 25- Zou MX, Liu HY, Haraguchi Y. *et al* (2000) Apelin peptides block the entry of human immunodeficiency virus (HIV). *FEBS Lett.*, 473: 15-18.
- 26- Devic E, Rizzoti K, Bodin S, Knibiehler B, Audigier Y.(1999). Amino acid sequence and embryonic expression of msr/apj, the mouse homolog of Xenopus X-msr and human APJ. *Mech Dev*. 84 (1-2): 199-203.
- 27-Hosoya M, Kawamata Y, Fukusumi S, Fujii R, Habata Y, Hinuma S, *et al*. (2000). Molecular and functional characteristics of APJ: tissue distribution of mRNA and interaction with the endogenous ligand apelin. *J Biol Chem*. 275 (28): 21061-7.
- 28- Tietz N.W. (1987). Fundamentals of clinical chemistry. 3rd ed. W.B. Saunders company, USA.

- 29-Zhuo L. (2013). Correlation of plasma apelin-12 with blood renal pressure and early renal damage in hypertensives. *R.544.1*.
- 30-Zhu P.; Huang F.; Yan Y.; Chen F.; Li Q. (2013). Plasma apelin level, blood pressure and cardiovascular risk factors in coastal Chinese population. *Annals of Medicine* 45:494-498
- 31-Fukushima H, Kobayashi N, Takeshima H, Koguchi W, Ishimitsu T. (2010). Effects of olmesartan on Apelin/APJ and Akt/eNOS pathway in Dahl rats with end-stage heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* .55(1):83-8.
- 32-Sagiroglu T, Torun N, Yagci M, Yalta T, Sagiroglu G, Oguz S. (2012). Effects of apelin and leptin on renal functions following renal ischemia/reperfusion: An experimental study. *Exp Ther Med*. 3(5):908-14.
- 33-Ostfeld R., Spinelli M., Mookherjee D., et al. (2010). The association of blood urea nitrogen levels and coronary artery disease.
- 34-Schrier RW. (2008). Blood urea nitrogen and serum creatinine not married in heart failure. *Circ Heart Fail*; 1:2-5.
- 35-Schrier RW, Abraham WT. (1999). Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med*.;341:577–585.
- 36-Berl T, Schrier RW. (2002). Disorders of water metabolism. Chapter 1. In Schrier RW, ed. *Renal and Electrolyte Disorders*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins:1– 63.
- 37-Karadag S.; Ozturk S.; Gursu M. et al (2014). The relationship between apelin and cardiac parameters in patients on peritoneal dialysis: is there a new cardiac marker?. *BMC Nephrology* 15:18.
- 38-Ui Amine N.; Mahmood T. R.; Asad M.J.; Zafar M. and Raja A.M. (2014). Evaluating urea and creatinine levels in chronic renal failure pre and post dialysis a prospective study. Vol2.No2.
- 39-Levey A S, Eckardt U and Tsukamoto Y. (2005). Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease. *Kidney International*; 67: 2089–2100.
- 40-Ostfeld, R., Mookherjee, D., Spinelli, M., et al. (2006). A triglyceride/high-density lipoprotein ratio or = 3.5 is associated with an increased burden of coronary artery disease on cardiac catheterization. *JCMS* 1:13-5.
- 41-Kirtane, A.J., Leder, D.M., Waikar, S.S., et al. (2005). Serum blood urea nitrogen as an independent marker of subsequent mortality among patients with acute coronary syndromes and normal to mildly reduced glomerular filtration rates. *J Am Coll Cardiol* 45:1781-86.
- 42-Santulli G, Cipolletta E, Sorriento D, et al (2012) Cam MK4 gene deletion induces hypertension. *Journal of American Heart Association*; 1(4): e001081.
- 43-Santulli G, Trimarco B and Iaccarino G. (2013). G-protein-coupled receptor kinase 2 and hypertension: molecular insights and pathophysiological mechanisms *High Blood Pressure Cardiovascular Prevention*; 20(1): 5-12.
- 44-Silva A.P.,Fragoso A., Silva C. et al. (2013). What is the role of apelin regarding cardiovascular risk and progression of renal disease in type 2 diabetic patients with diabetic nephropathy? 247649.
- 45-Angelova P., Kamenov Z., Tsakova A. (2014). Apelin and testosterone levels in men with metabolic syndrome. 4,35-43.
- 46-Perrone R.D., Madias N.E., Levey A.S. (1992). Serum creatinine as an index of renal function : new insight into old concepts. Vol. 38 no. 10.
- 47-Suki WN. (1989). Renal hemodynamic consequences of angiotensin-converting enzyme inhibition congestive heart failure. *Arch Intern Med*. 149:669–673.
- 48-Medeiros PJ, Villarim Neto A, Lima FP, et al. (2010). Effect of sildenafil in renal ischemia/reperfusion injury in rats. *Acta Cir Bras*. ;25:490–495
- 49-El-Shehaby A.M., El-Khatib M.M., Battah A.A., and Roshdy A. R. (2010). Apelin: a potential link between inflammation and cardiovascular disease in end stage renal disease patients, *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, vol. 70, no. 6, pp. 421–427.
- 50-Kuroczycka-Saniutycz E., Porowski T., Protas P.T. et al (2014). Does obesity or hyperuricemia influence lithogenic risk profile in children with urolithiasis? *Pediatr nephrol* 30: 797-803.
- 51-Banakdaran S., Hami M., Shakeri M.T. (2011). Hyperuricemia and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus. *IJKD* 5:21-4.
- 52-Cirillo P., Sato W., Reungui S. et al. (2006). Uric acid the metabolic syndrome and renal disease. *J Am Soc Nephrol* 17: S 165-S-168.
- 53-Amin ul-Haq. et al. (2010). Association of serum uric acid with blood urea and serum creatinine. *Pak j physiol*,6(2).
- 54-Khosla U, Zharikov S, Finch JL. et al (2005). Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Int* 67: 1739–1742.
- 55-De Oliveira E.P.&Burini R.C.(2012). High plasma uric acid concentration: causes and consequences. *Metabolic syndrome* 4:12.
- 56-Nguedia Assob J.C., Ngowe M.N., Nsagha D.S. et al (2014). The relationship between uric acid and hypertension in Adults in Fako division, SW region Cameroon.*J. Nutr food Sci*. 4:1.
- 57-Zhang W, Sun K, Yang Y, Zhang H, Hu FB, et al. (2009) Plasma uric acid and hypertension in a Chinese community: prospective study and metaanalysis. *Clin Chem* 55: 2026-2034.
- 58-Alisheikh S., Lanyan G., Cheng X.K. et al. (2011). Clinical significance of plasma Adiponectin and Apelin in coronary heart disease patients accompanied with abnormal glucose metabolism. *Journal of Clinical Cardiology*. R541.4.
- 59-Tham A.;Zhang X.; Khee-shing Leow M.;et al. (2014). Apelin attenuates oxidative stress in human

- adipocytes. *The journal of biological chemistry*. Vol 289 No.6 pp
- 60-Saravi M., Alizadeh R. (2005). Elevated serum uric acid levels are association with diastolic dysfunction in patients with congestive heart failure. *Diastolic function*.
- 61-Peterson J.C., Adler S., Burkart J.M. *et al.* (1995). Blood pressure control, proteinuria and progression renal disease: the modification of diet in renal disease study. 123(10): 754-754.
- 62-Jafar T.H., Stark P.C., Schmid C.H. *et al.* (2003). Progression of chronic kidney disease : the role of blood pressure bcontrol, proteinuria and Angiotensin-converting enzyme inhibition. Vol. 139 No.4.
- 63-Iseki K., Ikemiya Y., Iseki C. and Takishta S. (2003). Proteinuria and risk of developing end-stage renal disease. *Kidney International* Vol. 63, pp. 1468-1474.
- 64-Sarafidis P.A., Ruilope L.M. (2013). Blood pressure targets for patients with chronic kidney disease. *ESH 14*: No. 55.
- 65-Szu Y.L., Chiao L.C. Wu C.Y., Shing J.L. (2014). Proteinuria predicts postcardiotomy acute kidney injury in patients with preserved glomerular filtration rate. 10.1016.
- 66- العبد الله، شتيوي (2012). علم وظائف الاعضاء. الجامعة الاردنية، قسم العلوم الحياتية. الطبعة الاولى. دار المسيرة للنشر و التوزيع و الطباعة، عمان، الاردن. ص309-382-385-397.
- 67-Yavuz Y.C.; Sevinc C.; Deniz M.S. *et al* (2015). The role of apelin-13 in prpgression of chronic kidney disease. 9: 369-73.
- 68-Gekle M. Renal tubule albumin transport. (2005). *Annu Rev Physiol* 67: 573–594.
- 69-Day RT, Cavaglieri RC, Feliens D. (2013). Apelin retards the progression of diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol*; 304(6):F788-800.
- 70-Akcilar R, Turgut S, Caner V. *et al.* (2013). Apelin effects on blood pressure and RAS in DOCA-salt-induced hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens* 35, 550–557.
- 71-Yuste C, Barraca D, Aragoncillo I, *et al.* (2013). Factors related with the progression of chronic kidney disease. *Nefrologia*. 33:685-91.
- 72-Dogan I. (2014). The relationship between serum of apelin-13 and inflammation in peritoneal dialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant*.
- 73-Barahimi H., Najafi I., Esmailian R. *et al.* (2011). Distribution of Albuminuria and low glomerular filtration rate in a Rural area shahreza Iran. *Ijkd* 5:374-9.
- 74-Brinkkoetter P.T., Ising C. and Benzing T. (2013). The role of the podocyte in albumin filtration. *Nephron* 9,328-336.
- 75-Baldan-Martin M., Cuesta F.D., Alvarez-Llamas G., *et al.* (2015). Prediction of development and maintenance of high albuminuria during chronic renin-angiotensin suppression by plasma proteomics. *International journal of cardiology* Vol. 196 pp170-177.
- 76-Marshall SM. (2005). The podocyte: a major player in the development ofdiabetic nephropatohy? Hrmone and metabolic research. *Hormon Stoffwechselforschung* 37, Suppl 1: 9–16.
- 77-Ljubicić N., Bilić A., Babić Z., Roić D., Banić M. (1992). The significance of low levels of total proteins, albumins, globulins and complement factors in ascitic fluid and the development of spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis. *Lijec Vjesn.* 114(9-12):213-5.
- 78-Adamu K.M. and Kori-Siakpere O. (2011). Effects of Sublethal Concentrations of Tobacco (*Nicotiana Tobaccum*) Leaf Dust on Some Biochemical Parameters of Hybrid Catfish (*Clarias garipepinus* and *Heterobranchus Bidorsalis*). *Braz. Arch. Biol. Technol.* Vol.54 No.1: pp. 183-196.
- 70-Ljubicić N., Bilić A., Babić Z., Roić D., Banić M. (1992). The significance of low levels of total proteins, albumins, globulins and complement factors in ascitic fluid and the development of spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis. *Lijec Vjesn.* 114(9-12):213-5.
- 79-Shankland S.J. (2006). The podocyte's response to injury: Role in proteinuria and glomerulosclerosis. *Kidney International*. 69,2131-2147

Study the relationship between Apelin and some biochemical parameters in patients with kidney diseases

Mousa J. Humaish¹, Abdul-Monaim H.M. AL-Samarrai², Noor I. AL-Samarrai³

¹ Samarra University, Samarra, Iraq

² College of Education, Samarra University, Samarra, Iraq

³ Science College, Tikrit University, Tikrit, Iraq

Abstract

The study aimed to determine the effect of the lack of peptide apelin in the pathogenesis of kidney patients and the positive impact when increasing its concentration in the body and protect the body from various diseases. The study included 57 patients of different ages and were compared with the control group, which included 25 samples. Through the study, which was conducted and when measuring the concentration of Apelin show that there is a significant decrease ($P \leq 0.01$) at a concentration of Apelin in people who suffer from kidney disease compared with the control group, which was Apelin concentrations with in the normal range, and it has been Measuring range of biochemical variables to find a statistically significant correlation between their concentrations and the concentrations of Apelin and results of the study follows :The concentration of nitrogen compounds and their relationship with Apelin levels: found high significant ($P \leq 0.01$) at each concentration of urea, creatinine and uric acid in people who are suffering from various kidney diseases compared with the control group, which was within normal of biochemical variables. And their relationship was a correlation with the concentration of Apelin is an inverse relationship. The concentration of proteins in the blood serum concentrations and their relationship Apelin: found a significant increase ($P \leq 0.01$) in the concentration of each of the total protein and globulin in people suffering from various kidney disease compared with the control group, which was within normal concentrations of the protein that resides in the body, While the results did not show any significant differences in the concentration of albumin between patients and control group. and their relationship with apelin concentration is an inverse.