



ارتباط نوروپاتی دیابتی و فاکتور رشد عصب

دکتر مرتضی ثمینی - دکتر شهرام اجتماعی مهر
گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی تهران

خلاصه

مطالعات آماری نشان می‌دهند که بیماران مبتلا به دیابت شیرین (DM) از نوروپاتی محیطی (PDN) رنج می‌برند. به نظر می‌آید مهم‌ترین مکانیزم اتیوپاتولوژیک این مشکل سطح بالای گلوکز پلاسمایی باشد. نتایج حاصل از مطالعات طولانی مثل DCCT و مطالعه Stockholm به روشنی نشان داده‌اند حفظ سطح گلوکز پلاسما در محدوده مقدار طبیعی و هموگلوبین A_{1c} در کمتر از ۷/۵ درصد، بهترین راه برای پیشگیری اولیه و ثانویه از مشکلات دیسابت از جمله PDN می‌باشند. مشکلات مهم و متنوعی در راه ارائه یک درمان کارآ و علتی برای PDN وجود دارند. در حقیقت با دانسته‌های فعلی دو امکان برای درمان درد در PDN که مهم‌ترین مشکل این بیماران است وجود دارد. در درجه اول کنترل گلوکز پلاسما و هموگلوبین A_{1c} در حد مطلوب و پس از آن مصرف داروهایی مثل ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای و کسارپامازپین و... ستاسفانه هیچکدام از انواع داروهایی که مورد آزمایش قرار گرفته‌اند کارایی لازم را نداشته‌اند. فاکتور رشد عصب (NGF) از عواملی است که در این زمینه تحت بررسی قرار دارد. NGF روی فیبرهای حسی و سمپاتیک اثر تروفیک دارد. مطالعات در مدل‌های تجربی دیابت نشان داده‌اند که مقدار NGF در اعصاب مبتلا به نوروپاتی کاهش می‌یابد و احتمال می‌رود که NGF با منشأ خارجی بتواند در PDN مفید باشد. بطوریکه در مدل‌های تجربی مصرف به موقع و طولانی مدت NGF موجب پیشگیری از این بیماری گردیده است. به نظر می‌آید اطلاعات موجود در مورد NGF در ارتباط با PDN برای صدور مجوز بررسی‌های بالینی فاز II و یا III بالینی کافی باشند. از اقدامات مؤثر دیگر در PDN، استفاده از ACEIs است که در شماره آورماه به آن اشاره شده است.

برای رسیدن به این هدف داشتن درکی عمیق و وسیع از اتیوپاتوژنز این بیماری ضروری است.

مکانیزم‌های مسئول آسیب عصب

مطالعات تجربی و بالینی به روشنی نشان داده‌اند که علت اصلی نوروپاتی دیابتی و نیز دیگر مشکلات دیررس این بیماری بالا بودن طولانی مدت غلظت گلوکز پلاسما می‌باشد. در مورد راههای احتمالی که هیپرگلیسمی موجب آسیب عصب می‌گردد هنوز شک و تردید وجود دارد (۲). مطالعات روی حیوانات آزمایشگاهی نشان داده که ایجاد هیپرگلیسمی تجربی به‌طور اجتناب‌ناپذیری ظهور ناهنجاری‌های زیادی را در عصب به دنبال دارد. اگر مقدار گلوکز پلاسما بالا باقی بماند این ناهنجاری‌ها در فاز اولیه فانکشنال و برگشت‌پذیر هستند ولی بعد از آن ناهنجاری ساختاری و اختلال برگشت‌ناپذیر است. اگر با درمان به موقع توسط انسولین یا عوامل ضد هیپرگلیسمی خوراکی از هیپرگلیسمی اجتناب شده یا اگر مقادیر بالای سوربیتول موجود در عصب با مهار مسیر پلی‌آل (Polyol) به توسط مهارکننده‌های اختصاصی کاهش یابد ناهنجاری‌های عصب به‌طور قابل ملاحظه‌ای قابل پیشگیری است (۴).

داده‌های اپیدمیولوژیک و بالینی ارتباط نزدیک بین هیپرگلیسمی و پلی نوروپاتی دیابتی را تأیید می‌کنند. ناهنجاری‌های موجود در عملکرد و ساختار عصب نه تنها با طول مدت ابتلاء به دیابت بلکه با مقدار بالای گلوکز پلاسما

بر اساس گزارش کنفرانس San Antonio در سال ۱۹۸۸ میلادی نوروپاتی محیطی دیابتی^۱ (PDN) اختلالی قابل اثبات با شواهد بالینی و تحت بالینی است که به دلیل وجود دیابت ملیتوس^۲ (DM) و در غیاب علل دیگر رخ می‌دهد. اختلال نوروپاتی عبارت از تظاهرات سوماتیک همراه با یا بدون تظاهرات اتونومیک در سیستم اعصاب محیطی است (۱). از دیدگاه بالینی تابلوی بیماری شامل از دست رفتن پیشرونده رشته‌های عصبی است که منجر به کاهش حس می‌شود. میزان شیوع PDN بین بیماران دیابتی وابسته به انسولین^۳ (IDDM) و غیر وابسته به انسولین^۴ (NIDDM) متفاوت نیست و در محدوده ۱۵ تا ۵۰ درصد متغیر است و بیشتر با طول مدت ابتلاء به بیماری و سن بیمار و چگونگی کنترل متابولیک بستگی دارد (۲).

مطالعات آماری نشان می‌دهند که ۱/۳ بیماران مبتلا به دیابت شیرین (DM) از PDN رنج می‌برند (۱). علی‌رغم میزان بالای وقوع این مشکل، در مورد هزینه‌های مستقیم و غیر مستقیم که به جوامع تحمیل می‌کند اطلاع کمی در دسترس است. بر اساس آمار اعلام شده توسط انجمن دیابت ایالات متحده آمریکا^۵ (ADA) از سال ۱۹۸۹ تا ۱۹۹۱ حداقل ۵۷۷۰۰۰ بیمار که ۶ درصد از کل بیماران دیابتی بستری در تمام بیمارستان‌ها بودند به علت نوروپاتی محیطی به بیمارستان مراجعه نموده‌اند. لذا مشخص است که توجه به کنترل این مشکل و درمان آن اهمیت دارد (۱) ولی

جدول ۱ - مکانیزم‌های پیشنهاد شده پاتوژنتیک آسیب عصب در بیماران دیابتی

- افزایش فعالیت مسیر پلی‌آل و افزایش سوربیتول درون عصب و تغییر متابولیسم میواینوزیتول و فسفواینوزیتاید
- افزایش glycation غیر آنزیمی پروتئین‌ها و تشکیل AGE
- اختلال در متابولیسم اسیدهای چرب
- استرس اکسیداتیو
- تغییرات عروقی با هیپوکسی اندونوریوم
- اختلال در فاکتورهای تروفیک یا فاکتورهای رشد

و تولید Advanced glycated end - products (AGE) نموده و لذا عملکرد عصب تعدیل شود (۷).

وجود هیپرگلیسمی و هیپوانسولینمی مسئول کاهش دسترسی به Δ^6 -desaturase و اختلال در تشکیل اسید گاما-لینولنیک اسید و اسید آراشیدونیک از لینولنیک اسید می‌گردد که این امر موجب کاهش سنتز پروستاگلاندین ۲ و معکوس شدن نسبت PGI_2/TXA_2 و کاهش تشکیل اسیدهای چرب Polyunsaturated در غشاء عصب می‌گردد (۷).

در دیابت ملتیوس شواهدی دال بر افزایش تولید رادیکال‌های اکسیژن و کاهش فعالیت آنتی‌اکسیدانی وجود دارد. علت این استرس اکسیدان، اتو اکسیداسیون گلوکز و پروتئین‌ها و تشکیل AGE و هیپوکسی مربوط به Micro and Macro angiopathy - related hypoxia و مصرف NADPH با کاهش تشکیل گلوتاتیون احیاء شده به وسیله افزایش فعالیت مسیر پلی‌آل می‌باشد (۸).

و هموگلوبین A_{1c} ارتباط دارند (۵). جدول شماره ۱ بعضی از مکانیزم‌های پاتوژنتیک پیشنهاد شده را که چگونگی اثر هیپرگلیسمی مداوم را روی عصب توضیح می‌دهد معرفی می‌کند به نظر می‌رسد که تمام این عوامل در جهت القاء درگیری‌های عصبی به یکدیگر کمک می‌کنند. فعالیت زیاد مسیر پلی‌آل، که توسط مقدار بالای گلوکز داخل عصب القا می‌شود، در حضور آلدوزردوکتاز با مصرف یک ملکول NADPH به‌عنوان کوآنزیم، موجب تبدیل گلوکز به سوربیتول می‌گردد. تجمع سوربیتول در عصب موجب تخلیه Myo - inositol و در نتیجه کاهش جریان گلوکز در عصب می‌گردد. این امر موجب اختلال در متابولیسم فسفواینوزیتول همراه با کاهش فعالیت دی‌آسیل گلیسرول (DAG) و پروتئین کیناز C (PKC) و پمپ $Na^+ / K^+ ATPase$ می‌گردد (۶). فرایند glycation غیر آنزیمی نیز می‌تواند ساختار پروتئین‌های عصب مثل میلین، توبولین و نوروفیلان‌ها را تحت تأثیر قرار داده

هستند.

شم اکنون پزشکان برای یک بیمار دیابتی مبتلا به نوروپاتی علامت دار برنامه درمانی شامل کنترل درد و مهار کردن و احتمالاً باز گرداندن روند اختلال در عملکرد و ساختار عصب را در نظر می‌گیرند (۱).

درد از مشکلات عمده بیماران دیابتی است که در اشکال مختلف نوروپاتی محیطی مشاهده می‌شود. دو روش برای درمان درد وجود دارد. یکی کنترل متابولیک و دیگری مصرف صحیح ضد دردها. در حقیقت نورموگلیسمی مخصوصاً هنگامی که با انفوزیون مداوم انسولین به دست بیاید بعد از چند هفته موجب بهبودی قابل توجهی در درد می‌گردد. این امر می‌تواند مربوط به تداخل هیپرگلیسمی با گیرنده‌های اپیوئیدی و کاهش آستانه تحمل درد باشد (۱۰) ولی گاهی علی‌رغم این که بیمار مقدار گلوکز مناسب دارد درمان فارماکولوژیک آغاز می‌شود. داروهای زیادی در این زمینه مصرف می‌شوند (جدول ۲). در اولین قدم می‌توان از ضد دردهایی مثل آسپیرین یا استامینوفن استفاده نمود. اما بهترین نتیجه با بعضی ضد التهاب‌های دیگر مثل ایبوپروفن و ناپروکسن به دست می‌آید. داروهای ضد تشنج، ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای، مگزولتین، کاپسائیسین نیز می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد. گانگلیوزیدها هم که از مواد طبیعی غشاء عصبی هستند توصیه شده‌اند (۱۰ و ۱۱). در ضمن امروزه استفاده

در چند سال اخیر دیده شده که در بعضی از حیوانات آزمایشگاهی دیده شده که سنتز فاکتور رشد عصب (NGF) در نوروپاتی کاهش می‌یابد و جریان پسرو (retrograde) آکسونی تغییر کرده و تولید NGF توسط نرون‌ها و سلول‌های شوان مختل می‌شود. همین موضوع محققین را به این فکر واداشته است که میزان دخالت NGF را در پیشگیری و بهبود نوروپاتی محیطی دیابتی مورد ارزیابی قرار دهند (۹).

پیشگیری از نوروپاتی دیابتی

تجربیات آزمایشگاهی زیادی در زمینه پیشگیری از نوروپاتی دیابتی انجام شده و از داروهای مختلفی مثل مهارکننده‌های آلدوزردوکتاز، گانگلیوزیدها، اسیدهای چرب امگا-۶، آنتی اکسیدان‌ها استفاده شده است. در حیوانات دیابتی شده با استرپتوزوسین این مواد قادر به جلوگیری از بروز ناهنجاری‌های نوروفیزیولوژیک بوده ولی هنوز هیچ نوع بررسی بالینی دراز مدت نشان دهنده توانایی این داروها در جلوگیری از این مشکل در انسان باشند در دست نیست. آنچه که تاکنون توسط مطالعات طولانی مدت مثل DCCT⁶ و مطالعه Stockholm محرز شده این است که تنها راه پیشگیری اولیه، حفظ گلوکز پلاسما در نزدیکی مقدار نرمال و هموگلوبین A_{1c} در کمتر از ۷/۵ درصد است. اقدامات دیگر مثل کنترل فاکتورهای خطر مانند مصرف الکل، سیگار، کنترل هیپرتانسیون و لیپیدمی هم مهم

جدول ۲- داروهایی که در کنترل درد ناشی از نوروپاتی دیابتی مؤثر بوده‌اند

دسته دارویی	نوع دارو
ضد داروها	آسپیرین، استامینوفن، ایبوپروفن و سایر NSAIDs
ضد تشنج‌ها	کاربامازپین، فنی توئین
ضد افسردگی‌ها	کلومپیرامین، میانسیرین، ترازودون، فلوکستین، پاروکستین
فنوتیازین‌ها	فلوفنازین، کلرپرومازین
بنزودیازپین‌ها	دیازپام، کلونازپام
داروهای متفرقه	آمفتامین، لیدوکائین، مگزیتین، کاپسائیسین

به دست آمده که سلول‌های شوان بالغ، فاکتورهای رشد را می‌سازند و گیرنده‌های فاکتور رشد را در طول تکامل عصب متجلی می‌کنند. این فاکتورهای رشد شامل NGF، Ciliary neurotrophic factor (CNTF) و IGF-1 می‌باشند (۱۲).

هیپرگلیسمی مداوم موجب کاهش سنتز فاکتورهای رشد توسط ارگان‌های هدف و از هم گسیخته شدن حمل رتروگراد فاکتورهای رشد در نورون‌ها و تغییر در توانایی نورون‌ها یا سلول‌های شوان برای تولید فاکتورهای رشد لازم برای حفظ طبیعی نورون می‌گردد (۱۲).

در بین فاکتورهای رشد درباره NGF بیشترین مطالعات صورت گرفته است. NGF می‌تواند سنتز آنزیم‌های لازم برای تولید نوروترانسمیترها، فسفریلاسیون پروتئین‌ها، میلین دار شدن عصب و تجلی ژن‌های پروتئین‌های (۱۲) ras-Like در نورون‌ها را باعث

از ACEIs برای جلوگیری از PDN توصیه شده است.

موضوع مورد بحث ما نقش NGF در این بیماری می‌باشد. همان طور که ذکر شد با توجه به نقش ایتوپاتوژنتیک NGF در نوروپاتی محیطی دیابتی، در حال حاضر اثر درمانی برای NGF قائل هستند.

فاکتورهای رشد

سردسته عوامل نوروتروفیک NGF است، که توسط Hamburg و Leni - Montancini کشف گردید. NGF توسط اعضاء هدف نورون‌های اتونومیک و حسی تولید می‌شود به طوری که سطح NGF mRNA به موازات افزایش دانسیته عصب دهی نورون‌های حساس به NGF زیاد می‌شود. حمل رتروگراد NGF از عضو هدف به جسم سلولی نورون برای رشد طبیعی، حفظ و نگهداری و بازسازی سیستم عصبی محیطی لازم است. اخیراً شواهد محکمی



هنوز روشن نیست که چه درجه‌ای از نوروپاتی دیابتی توسط حفظ گلوکز در حد طبیعی قابل پیشگیری است و هنوز نمی‌دانیم چه آستانه‌ای از کنترل مقدار گلوکز برای جلوگیری از مشکلات دیابت لازم است و معلوم نشده چه درصدی از بیماران قادر به کنترل گلوکز پلاسمای خود در این حد هستند. همچنین در مواردی euglycemic شدن ممکن نبوده و لذا دارو-درمانی لازم می‌باشد (۱۴).

به‌عنوان یک نتیجه‌گیری از اطلاعات موجود در مورد فیزیوپاتولوژی نوروپاتی دیابتی و نقش NGF در آن، می‌توان گفت که NGF ممکن است در نوروپاتی دیابتی اعصاب کوچک مؤثر بوده و موجب پیشگیری و حتی بهبود آن شود و داده‌های مطالعات نوروبیولوژیک دیابت در مورد NGF برای صدور مجوز فاز II و III بالینی کافی به نظر می‌رسد (۱۳).

1. Preipheral diabetic neuropathy
2. Diabetus melulitus
3. Insulin dependent diabetes mellitus
4. Non - insulin dependent diabetes mellitus
5. American diabetic association
6. Diabetes control and complications Trial
۷. پروتئین‌های ras ماکول‌های مونومریک کوچکی هستند که به GTP متصل بوده و فعالیت GTPase دارند. مدلی که برای عملکرد این‌ها پیشنهاد شده مشابه پروتئین‌های G است. این پروتئین‌ها محصول انکوزن‌ها می‌باشند.

شود. NGF برای عملکرد طبیعی اعصاب سمپاتیک و حسی در جنین، بعد از تولد و دوران بلوغ لازم است و کمبود آن منجر به اختلال در عملکرد آنها می‌شود. اعصابی که NGF را برای فعالیت طبیعی لازم دارند معمولاً در دیابت متأثر شده و نوروپاتی حسی و یا اتونومیک ایجاد می‌گردد.

شواهد گویای نقش NGF در فیزیوپاتولوژی نوروپاتی دیابتی می‌باشند. در انسان نیز مثل مدل‌های حیوانی دیده شده که مقدار NGF در بیمارانی که مبتلا به نوروپاتی دیابتی هستند به طور معنی داری کمتر از افراد سالم می‌باشد (۱۲).

فاکتور رشد عصب از طریق گیرنده‌های متصل به تیروزین کیناز A عمل می‌کند و مشخص شده است که در بیمارانی که پلی نوروپاتی حسی - حرکتی دیابتی دارند عملکردش مختل می‌باشد (۱۲).

مطالعات ارتباط معنی داری بین کاهش NGF و اختلال در عملکرد رفلکس آکسونی گشادی رگ را نشان داده‌اند. با توجه به شواهد فراوان که بخشی از آن ذکر گردید پیشنهاد شده که مصرف به موقع و طولانی مدت NGF به مقدار مناسب می‌تواند راه مناسبی برای پیشگیری از این اختلالات باشد.

اکنون این سؤال مطرح است اگر نوروپاتی دیابتی و نتایج جانبی آن با کنترل گلوکز پلازما قابل پیشگیری است پس درمان اضافی با داروهای دیگر چه ضرورتی دارد؟ در حقیقت



منابع:

1. D. Fedel and D. Ciugliano. Peripheral diabetic neuropathy. *Drugs*. 1997; 54 (3): 414 - 421.
2. Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications, a prospective study of 4400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes care* 1978; 1: 168 - 88, 252 - 63.
3. Nathan OM. The pathophysiology of diabetic complications. how much does the glucose hypothesis explain? *Ann. Intern. Med.* 1996; 124 (1 pt 2): 86 - 89.
4. Yagihashi S - Pathology and pathogenetic mechanisms of diabetic neuropathy. *Diab. Metab. Rev.* 1995; 11 (3): 193 - 225.
5. Reichard p., Nilsson By., Rosenquisit V. The effect of long - term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 304 - 309.
6. Creene DA, Lattimer - Creene S, Sima. AAF. Pathogenesis of diabetic neuropathy: role of altered phosphoinositide metabolism. *Crit. Rev. Neurobiol.* 1989; 5: 143 - 219.
7. Jamal GA. Pathogenesis of diabetic neuropathy: the role of the w - 6 - essen tial fatty acids their eicosanoid derrivatives. *Diabetic. Med.* 1990; 7: 574 - 579.
8. Giugliano D., cerieuo A., Paolisso G. Oxidative stress and diabetic vascdar Complications. *Diabetes Car* 1996: 19 : 257 - 267.
9. Thomas PK. Growth factors and diabetic neuropathy. *Diabetic Med.* 1994: 11 : 732 - 739.
10. Morley CK, Mooradian AD. Levine AS, et al. Mechanism of pain in diabetic peripheral neuropathy: effect of glucose on pain perception in humans. *Am J. Med.* 1984; 77; 79 - 82.
11. Young RJ. Clarke BF. pain relief in diabetic neuropathy, the effectiveness of imipramine and related drugs. *Diabetic Med.* 1985; 2: 363 - 366.
12. M.J. stevens, et al. The Aetiology of Diabetic Neuropathy: the Combined Roles of Metabolic and Vascular Defects. *Diabefic Medicine*, 1995; 12: 566 - 579.
13. P.J. Dyck. Nerve growth factor and diabetic neuropathy. *The Lancet*. 348, october 10, 1996.
14. P. Anand, et al. The role of endogenous nerve growth factor in human diabetic neuropathy. *Nature Med.* 2 (6). 1996, 703 - 707.

