بررسی اثر انالاپریل بر نوروپاتی دیابتی در موش صحرائی

اسدالله توکلی[1]، بهرام دلفان[2]، منصور اسماعیلی دهج[3]
۱- مربی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان (گروه فیزیولوژی)
۲- دانشیار، دانشگاه علوم پزشکی لرستان (گروه فارماکولوژی)
۳- دانشجوی دکتری تخصصی فیزیولوژی دانشگاه بقیه‌الله

یافته / دوره هشتم / شماره ۱ / بهار ۸۵ / مسلسل ۲۷

چکیده

دریافت مقاله: ۸۴/۷/۳، پذیرش مقاله: ۸۴/۹/۱۹

★ **مقدمه:** نوروپاتی یکی از عوارض دیابت است که از اهمیت خاصی برخوردار است. کاهش سرعت هدایت عصب که هم در نوروپاتی های دیابتی در انسان و هم در مدلهای حیوانی دیابت بوجود می آید به عنوان یک شاخص مهم نوروپاتی دیابتی در نظر گرفته می شود. در این تحقیق اثر داروی انالاپریل بر کاهش سرعت هدایت عصب، تعداد مویرگهای اندونوریوم و ضخامت غشای پایه مویرگها در عصب سیاتیک حرکتی در موش صحرائی دیابتیک بررسی شده است.

★ **مواد و روش ها:** این تحقیق یک مطالعه تجربی است که در آن از ۵۰ سر موش صحرائی نر (۴۵۰-۳۰۰gr)استفاده شد. موشها به پنج گروه ۱۰تائی (کنترل، شم، دیابتی، پیشگیری و درمان) تقسیم شدند. القای دیابت بوسیله تزریق زیر جلدی آلوکسان (۱۴۰mg/kg) انجام گرفت. وزن بدن و گلوکز خون حیوانات در روز شروع آزمایشات و در پایان هر هفته اندازه گیری شد. به گروههای شم و پیشگیری از روز شروع آزمایشات وبه گروه درمان ازپایان هفته پنجم به بعد به مدت چهار هفته‌روزانه ۵ mg/kg انالاپریل به صورت خوراکی تجویز شد. سرعت هدایت عصب درعصب سیاتیک حرکتی در روزپایان آزمایشات اندازه‌گیری شد، سپس تعداد مویرگ داخل عصب و وضعیت ضخامت غشای پایه مویرگها در گروههای مختلف بررسی گردید.

★ **یافته ها:** دیابت به مدت ۵ هفته باعث کاهش سرعت هدایت عصب به میزان ۴۵٪ گردید (p<۰/۰۵). در گروه پیشگیری تجویز خوراکی وروزانه انالاپریل به مدت ۵ هفته توانست از کاهش سرعت هدایت عصب در موشهای دیابتی شده به میزان ۶۲٪ جلوگیری کند (p< ۰/۰۵). تجویز روزانه انالاپریل به موشهای گروه درمان باعث بهبود کاهش سرعت هدایت عصب به میزان ۶۶٪ (p<۰/۰۵) و همچنین افزایش تعداد مویرگهای اندونوریوم به میزان ۶۷٪ نسبت به گروه دیابتیک گردید(p<۰/۰۵). داروی انالاپریل بر سرعت هدایت عصب و تعداد مویرگهای اندونوریوم در موشهای غیر دیابتی اثری نداشت.

★ **نتیجه گیری:** نتایج این تحقیق نشان می دهد که تجویز خوراکی داروی انالاپریل که یک مهار کننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین می باشد، می تواند نقش مؤثری در پیشگیری و درمان نوروپاتی دیابتی داشته باشد.

★ **واژه های کلیدی:** نوروپاتی دیابتی، مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین، انالاپریل

آدرس مکاتبه: خرم آباد، گلدشت، مجتمع دانشگاه علوم پزشکی لرستان، دانشکده پزشکی

مقدمه

نوروپاتی‌ها جزء شایعترین عوارض طولانی مدت دیابت هستند که بیش از ۵۰ درصد بیماران دیابتی به آن مبتلا می‌باشند (۱). این عوارض یکی از دلایل اصلی بیمار بودن افراد دیابتی است (۲). نوروپاتی دیابتی ممکن است قسمت‌های مختلف سیستم عصبی را مبتلا کند که بوسیله علائم بالینی متفاوت مشخص می‌شود. نوروپاتی مخصوصاً اگر اعصاب اتونومیک قلبی-عروقی را مبتلا کند یک بیماری اساسی است و مرگ‌ومیر را افزایش می‌دهد (۳). نوروپاتی دیابتی محیطی یک عارضه منحصر به فرد ناتوان کننده در دیابت است وبه خاطر آماده کردن زمینه برای زخم شدن پا وقطع قسمت‌های انتهائی آن به عنوان یک بیماری مهم و قابل توجه به حساب می‌آید (۴). کاهش سرعت هدایت عصب[1] (NCV) در نوروپاتی دیابتی ایجاد می‌شود و گزارشات متعددی وجود دارد که این کاهش بعد و یا همراه کاهش جریان خون داخل عصب[2] بوجود می‌آید (۵). تحقیقات بر روی مدلهای حیوانی مشخص کرده که دیابت باعث اختلال در شل شدن عروق وابسته به اندوتلیوم می گردد و همچنین گزارش شده که تجویز آنتی اکسیدانت ها از این اختلال جلوگیری می کند. این مطالعات پیشنهاد می کند که افزایش رادیکالهای آزاد اکسیژن[3] مهمترین عامل در توسعه بیماریهای عروقی (۶، ۷) و همچنین یک فاکتور عمده در توسعه نوروپاتی دیابتی است (۸، ۹). همچنین گزارش شده که کاهش جریان خون داخل عصب و اختلال در شل شدن عروق وابسته به اندوتلیوم و کاهش فعالیت پمپ سدیم – پتاسیم قبل از کاهش سرعت هدایت عصب ایجاد می گردد (۱۰). بنابراین ممکن است کاهش NCV به دنبال اختلال در اعمال عروق اعصاب ایجاد گردد. مطالعات دیگر در مورد سبب شناسی نوروپاتی دیابتی اختلال در عمل اعصاب را به کاهش خون تغذیه کننده عصب و افزایش سطح سوپراکسید در این رگها نسبت می دهد (۵، ۱۱). تحریک الکتریکی و تجویز گوانتیدین[4] که موجب کاهش تونوسیتهٔ رگها می شود می‌تواند کاهش جریان خون و کاهش سرعت هدایت پتانسیل عمل را در عصب سیاتیک حیوانات دیابتی بهبود بخشد (۱۲، ۱۳)، بنابراین احتمال دارد که فاکتورهای عروقی در بیماریزایی نوروپاتی دیابتی مهم باشند. آنژیوتانسینII یک تنگ کننده قوی عروق خونی است که ممکن است در تنظیم تون رگها در بستر خونی اعصاب شرکت کند. فعالیت آنژیوتانسین II احتمالاً در غیاب انسولین افزایش می یابد (۱۴). همچنین افزایش سطح پلاسمایی آنزیم مبدل آنژیوتانسین I (ACE) و نیز افزایش موضعی آن در بعضی از اندامها در دیابت گزارش شده است.

هدف تحقیق حاضر این مسئله است که آیا تجویز مهار کننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین (انالاپریل) می تواند از ایجاد اختلالات عروقی و کاهش سرعت هدایت عصب در موشهای دیابتی جلوگیری کند و آیا قادر است اختلالات ایجاد شده در عروق و سرعت هدایت عصب در اثر دیابت را درمان کند یا خیر؟

مواد و روش ها

در این مطالعه تجربی از ۵۰ سر موش صحرایی نر از نژاد *prague dawely* تهیه شده از انستیتو پاستور تهران استفاده شد. سن موشها در شروع آزمایش ۲۰ هفته و وزن آنها ۳۰۰ الی ۴۵۰ گرم بود. در ابتدا حیوانات به پنج گروه ۱۰ تائی (کنترل، شاهد[5]، دیابتی، پیشگیری، درمان) تقسیم شدند. برای القای دیابت درسه گروه دیابتی، پیشگیری و درمان از آلوکسان تتراهیدرات (تهیه شده از شرکت سیگما) حل شده در بافر سیترات با Ph=۴/۶ استفاده گردید که به صورت زیر جلدی به میزان ۱۴۰mg/kg تزریق شد. قبل از تزریق آلوکسان، حیوانات به مدت ۱۶ ساعت از غذا محروم شدند. با این روش حدود ۷۰٪ حیواناتی که آلوکسان گرفتند

1.Nerve conduction velocity
2.Endoneurium
3.Oxygen free radicals
4. Guanethidine
5. Sham

دیابتی شدند و مرگ و میر در بین حیوانات دیابتی حدود ۴۰٪ بود. برای تشخیص دیابتی بودن، گلوکز خون و وزن بدن همه گروهها در روز شروع آزمایش و در پایان هر هفته اندازه گیری شد. خونگیری در صبح به صورت ناشتا و از گوشه چشم انجام گرفت و قبل از آن حیوانات به مدت ۸ ساعت از غذا محروم شدند. اندازه گیری گلوکز خون به وسیله دستگاه ScanEZ انجام شد. در هر زمان که گلوکز خون یک حیوان دیابتی از mg/dl ۲۰۰ کمتر بود، آن حیوان از بقیه آزمایشات حذف گردید. گروه دیابتی بعد از تزریق آلوکسان و دیابتی شدن به مدت پنج هفته بدون درمان باقی ماندند و سپس اندازه گیری سرعت هدایت عصب و آزمایشات بافت شناسی روی آنها انجام گردید. به گروه پیشگیری بعدازتزریق آلوکسان واز همان روز به مدت پنج هفته، روزانه mg/kg۵ انالاپریل مالئات(تهیه شده از شرکت ریمینگتون) به صورت خوراکی تجویز گردید. حیوانات گروه درمان پس از تزریق آلوکسان و دیابتی شدن به مدت پنج هفته بدون درمان باقی ماندند و سپس به مدت چهار هفته روزانه mg/kg۵ انالاپریل مالئات به صورت خوراکی دریافت کردند. به حیوانات گروه کنترل نه آلوکسان و نه انالاپریل تجویز نگردید و بنابراین دیابتی نشدند؛ ولی در شرایط یکسان با بقیه گروهها به مدت پنج هفته نگهداری شدند و سپس اندازه‌گیری سرعت هدایت عصب وآزمایشات بافت‌شناسی بر روی عصب سیاتیک آنها انجام گرفت. حیوانات گروه شاهد آلوکسان دریافت نکرده و دیابتی نشدند؛ ولی به آنها به مدت پنج هفته روزانه mg/kg۵ انالاپریل به صورت خوراکی داده شد.

اندازه گیری سرعت هدایت عصبی

در این تحقیق در گروههای کنترل، شاهد، دیابتیک و پیشگیری در پایان هفته پنجم و در گروه درمان در پایان هفتهٔ نهم سرعت هدایت پتانسیل عمل در عصب سیاتیک حرکتی اندازه گیری شد. ابتدا با تزریق اورتان به صورت داخل صفاقی حیوان بیهوش گردید سپس پوست پای راست از ناحیه تاندون آشیل تا بالای لگن باز شد و با پس زدن عضلات، عصب سیاتیک از بافتهای اطراف جدا گردید و اعصاب سورال، پرونئال و تیبیال مشخص شد، بخش پروکزیمال عصب نیز از بافتهای اطراف جدا گردید بطوریکه براحتی بتوان الکترودهای تحریکی را در زیر آن قرار داد. در اطراف عصب حفره ای ایجاد شد و برای جلوگیری از دهیدراتاسیون عصب و بافتهای اطراف سرم فیزیولوژی ۳۷ درجه سانتیگراد بر روی آن ریخته، سپس حفره ایجاد شده با روغن معدنی ۳۷ درجه سانتی گراد پر شد، بطوریکه عصب در روغن معدنی غوطه ور گردید و در تمام طول آزمایش دمای این قسمت با استفاده از لامپ مادون قرمز در حدود ۳۴ تا ۳۶ درجه سانتیگراد نگه داشته شده سپس انتهای دیستال عصب سیاتیک بر روی جفت الکترود تحریکی قرار داده شد و با یک موج مربعی با مشخصات ۱/۵V و Duration=۰/۱s که توسط استیمولاتور نارکو ایجاد شد، تحریک گردید. جریان تحریکی همزمان به کانال ۲ اسیلوسکوپ حافظه دار از نوع OS-3060D digital *storage oscilloscope* رفته، مشاهده گردید و همچنین انشعابی از آن بصورت *External triggering* سبب شد که عمل جاروئی اسیلوسکوپ همزمان با تحریک عصب شروع شده، موجهای اسیلوسکوپ آشکار گردند. ثبت پتانسیل عمل مرکب برانگیخته عضلانی[1] از عضله گاستروکنمیوس انجام گرفت. برای این کار از الکترود دو قطبی استفاده شد، پتانسیل گرفته شده از عضله به کوپلر Hi gain که بر روی فیزیوگراف دو کاناله نارکو سوار شده بود فرستاده شد و سپس از آنجا به کوپلر الکترومایوگرافی مدل ۷۰۴-۰۱۲۰ فرستاده شد و بر روی کانال ۱ اسیلوسکوپ رفته و مشاهده گردید. بر روی اسیلوسکوپ زمان تاخیر بین موج تحریکی و اولین خمیدگی موج

1. Evoked compound muscle action potentil(ECMAP)

پتانسیل عمل برانگیخته عضلانی مشخص شد و این منحنی در حافظه اسیلوسکوپ نگه داشته شد و بر روی نمونه داخل قفس مخصوص ثبت فاصله الکترود تحریکی تا الکترود ثبتی اندازه گیری شد. سپس محل الکترود تحریکی را تغییر داده در قسمت پروکزیمال عصب قرار داده شد و عمل تحریک و ثبت تکرار گردید. زمان تاخیر برای پروکزیمال مشخص شد و تفاوت زمان تاخیر برای پروکزیمال و دیستال محاسبه گردید، همچنین تفاوت فاصله الکترود تحریکی تا ثبتی برای پروکزیمال و دیستال که در قفس مخصوص ثبت بر روی نمونه اندازه گیری شده بود مشخص گردید. سرعت هدایت پتانسیل عمل در فیبرهای حرکتی عصب سیاتیک بصورت زیر محاسبه گردید.

$$\text{سرعت هدایت پتانسیل عمل} = \frac{\text{فاصله الکترود تحریکی تا ثبتی برای دیستال} - \text{فاصله الکترود تحریکی تا ثبتی برای پروکزیمال}}{\text{زمان تأخیر برای دیستال} - \text{زمان تأخیر برای پروکزیمال}}$$

برای هر نمونه سه بار سرعت هدایت عصبی محاسبه شد و میانگین آن بعنوان سرعت هدایت عصبی در آن نمونه منظور گردید.

بررسی وضعیت عروق داخل عصب

پس از اندازه گیری سرعت هدایت عصب، از قسمت پروکزیمال تا محل سه شاخه شدن عصب سیاتیک در بخش دیستال جدا گردید و در محلول نرمال سالین قرار داده شد. سپس در آزمایشگاه تشخیص طبی و پاتوبیولوژی از این اعصاب مقاطع بافت شناسی تهیه و با روشهای هماتوکسیلین – ائوزین، گیمسا و PAS[1] رنگ آمیزی شد، سپس تعداد مویرگهای داخل عصب و وضعیت غشای پایه سلولهای اندوتلیال مویرگها با استفاده از میکروسکوپ المپوس با بزرگنمایی ۱۰۰۰ در گروههای مختلف بررسی و مقایسه گردید.

روشهای آماری

تحلیل داده ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS ۱۲ انجام گرفت. برای مقایسه میانگین سرعت هدایت عصب، میزان گلوکز خون، وزن بدن و تعداد مویرگهای داخل عصب در گروههای مختلف از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه و برای مشخص شدن دقیق موارد مورد اختلاف آنها از آزمون دامنه از نوع توکی استفاده شد. برای مقایسه میانگین وزن بدن و گلوکز خون در یک گروه در روز شروع و روز پایان آزمایشات از آزمون T استفاده گردید و برای مقایسه میانگین ضخامت غشای پایه مویرگها در گروهای مختلف از آزمون ویل‌کاکسون[2] استفاده شد.

یافته ها

وزن بدن حیوانات در گروههای مختلف در روز شروع آزمایشات و در پایان هر هفته اندازه گیری شد که نتایج مربوط به روز شروع و روز پایان آزمایشات در جدول شماره ۱ آمده است.

جدول شماره ۱ــ اثر دیابت و داروی انالاپریل بر میانگین وزن بدن در گروههای مختلف (گرم)

گروهها	وزن بدن در روز شروع آزمایشات		وزن بدن در روز پایان آزمایشات	
	وزن بدن	خطای معیار	وزن بدن	خطای معیار
کنترل	۳۳۲/۲۲	۸/۱۹	۳۷۰/۲۰	۱۰/۸۷
شاهد	۳۴۵/۷۱	۱۲/۷۵	۳۸۶/۸۰	۱۵/۳۶
دیابتی	۳۴۳/۷۱	۱۵/۱۲	۲۶۶/۹۵*	۱۹/۹۴
پیشگیری	۳۷۵/۹۹	۱۱/۹۵	۳۰۲/۱۰*	۱۳/۶۵
درمان	۳۵۱/۱۸	۱۱/۴۵	۲۹۳/۰۰*	۶/۳۰

* $p<۰/۰۵$ نسبت به گروه کنترل در همان زمان

بررسی های آماری موارد زیر را مشخص نموده است:

میانگین وزن بدن در گروههای کنترل و شاهد چه در روز شروع و چه در روز پایان آزمایشات اختلاف معنی داری با یکدیگر ندارند بنابراین تجویز خوراکی داوری انالاپریل به میزان روزانه mg/kg ۵ به مدت چهار هفته اثر معنی داری بر وزن بدن حیوانات غیر دیابتی نداشته است.

1. Periodic Acid Schiff 2. Wilcoxon

در گروه دیابتی میانگین وزن بدن در روز پایان آزمایشات نسبت به روز شروع کاهش معنی داری نشان می داد یعنی دیابت باعث کاهش وزن بدن در این حیوانات شده است.

در گروه پیشگیری و درمان وزن بدن در روز پایان آزمایشات با گروههای کنترل و شاهد اختلاف معنی دار داشته، ولی با گروه دیابتی اختلاف معنی دار نداشت، بنابراین تجویز خوراکی داروی انالاپریل به حیوانات گروههای پیشگیری و درمان نتوانسته از کاهش وزن در این حیوانات که به دلیل دیابت ایجاد شده جلوگیری نماید. جدول شماره ۲ غلظت گلوکز خون در گروههای مختلف(mg/dl) را نشان می دهد.

جدول شماره ۲ـ غلظت گلوکز خون در گروههای مختلف(mg/dl)

گروهها	روز شروع آزمایشات		روز پایان آزمایشات	
	میانگین	خطای معیار	میانگین	خطای معیار
کنترل	۸۸/۸۰	۷/۷۸	۸۸/۳۰	۷/۱۸
شاهد	۹۰/۴۰	۵/۳۱	۹۶/۰۰	۳/۶۳
دیابتی	۹۳/۴۰	۵/۱۹	۴۱۹/۱۹*	۳۹/۲۴
پیشگیری	۹۵/۷۰	۹/۱۹	۴۰۷/۳۰*	۲۴/۹۲
درمان	۱۰۱/۱۰	۸/۴۳	۴۰۷/۱۰*	۳۵/۶۷

* P<0.05 نسبت به گروه کنترل در همان زمان

بررسی های آماری موارد زیر را مشخص نموده است:

میانگین غلظت گلوکز خون در گروههای کنترل و شاهد چه در روز شروع و چه در روز پایان آزمایشات با یکدیگر تفاوت معنی دار نداشته اند یعنی داروی انالاپریل بر غلظت گلوکز خون در حیوانات غیر دیابتی اثری نداشته است.

در گروه دیابتی میانگین غلظت گلوکز خون در روز پایان آزمایشات نسبت به روز شروع افزایش معنی دار نشان می دهد یعنی دیابت باعث افزایش غلظت گلوکز خون در این حیوانات شده است.

در گروههای پیشگیری و درمان غلظت گلوکز خون در روز پایان آزمایشات با گروه کنترل اختلاف معنی دار نشان می داد ولی با گروه دیابتی اختلاف معنی دار ندارد بنابراین تجویز خوراکی داروی انالاپریل در این حیوانات نتوانسته از افزایش گلوکز خون که در اثر دیابت ایجاد می شود جلوگیری کند.

در تمام گروهها در روز پایان آزمایشات سرعت هدایت عصبی (NCV) در عصب سیاتیک حرکتی اندازه گیری شد و پس از نمونه برداری از اعصاب سیاتیک و گرفتن مقاطع بافت شناسی تعداد مویرگها در اندونوریوم عصب مشخص گردید (جدول ۳).

جدول شماره ۳ـ سرعت هدایت عصبی و تعداد مویرگهای اندونوریوم عصب سیاتیک حرکتی

گروهها	سرعت هدایت عصبی (m/s)		تعداد مویرگهای اندونوریوم	
	میانگین	خطای معیار	میانگین	خطای معیار
کنترل	#۶۳/۸۳	۲/۳۱	#۱۸/۲۰	۰/۵۷
شاهد	#۶۰/۵۹	۳/۴۶	# *۱۴/۴۰	۱/۱۴
دیابتی	*۳۵/۰۰	۲/۰۰	* ۸ /۱۰	۱/۲۱
پیشگیری	# *۵۳/۱۰	۲/۱۱	*۱۰/۹۰	۰/۶۲
درمان	#۵۳/۹۶	۲/۶۱	# *۱۳/۵۰	۰/۸۵

*p<۰/۰۵ نسبت به گروه کنترل

#p<۰/۰۰۱ نسبت به گروه دیابتی

درگروه دیابتیک میانگین سرعت هدایت عصب به میزان ۴۵٪ نسبت به گروه کنترل کاهش نشان می داد (p<۰/۰۵).

در گروه شاهد میانگین سرعت هدایت عصب با گروه کنترل تفاوت معنی دار نشان نداد، یعنی داروی انالاپریل اثری بر سرعت هدایت عصب در حیوانات طبیعی نداشته است.

در گروه پیشگیری از کاهش سرعت هدایت عصب به میزان ۶۲٪ نسبت به گروه دیابتیک جلوگیری شده است ولی همچنان نسبت به گروه کنترل اختلاف معنی دار نشان می‌دهد.

در گروه درمان کاهش سرعت هدایت عصب به میزان ۶۶٪ نسبت به گروه دیابتیک بهبود یافته ونسبت به گروه کنترل تفاوت معنی دار نشان نداد (p<۰/۰۵).

میانگین تعداد مویرگهای اندونوریوم عصب سیاتیک در گروه دیابتیک نسبت به گروه کنترل به میزان ۵۵٪کاهش نشان داد (p<۰/۰۵).

میانگین تعداد مویرگهای اندونوریوم عصب سیاتیک در گروه درمان نسبت به گروه دیابتیک به میزان ۶۷٪ افزایش نشان می دهد(p<۰/۰۵) که پیشنهاد می کند تجویز خوراکی

داروی انالاپریل به مدت چهار هفته به حیوانات دیابتی توانسته کاهش مویرگها در اندونوریوم عصب را بهبود بخشد اما در گروه پیشگیری میانگین تعداد مویرگهای اندونوریوم اگر چه نسبت به گروه دیابتیک به میزان ۳۵٪ افزایش داشته ولی با تستهای آماری این افزایش معنی دار نبود.

مقاطع اعصاب سیاتیک از نظر ضخامت غشای پایه مویرگهای داخل اندونوریوم مورد بررسی قرار گرفت و ضخامت غشای پایه مویرگهای هر مقطع به صورت نازک (۱) متوسط (۲) و ضخیم (۳) شماره گذاری گردید (جدول ۴).

جدول شماره ۴ـ ضخامت غشای پایه مویرگهای اندونوریوم در گروههای مختلف

گروه	تعداد کل	نازک	متوسط	ضخیم
کنترل	۱۰	۹	۱	۰
شاهد	۱۰	۴	۶	۰
دیابتی	۱۰	۵	۳	۲
پیشگیری	۱۰	۵	۴	۱
درمان	۱۰	۳	۶	۱

با تستهای آماری تفاوت معنی داری بین ضخامت غشای پایه مویرگهای اندونوریوم در گروههای مختلف تشخیص داده نشد.

بحث

در این تحقیق از موشهای ۲۰ هفته ای استفاده شد. در این سن سیستم عصبی مرکزی و محیطی حیوان بطور کامل رشد کرده، با گذشت زمان تغییری از نظر رشد و نمو در آن ایجاد نمی شود(۱۵). آلوکسان که برای القای دیابت در حیوانات مورد استفاده قرار گرفت باعث تخریب سلولهای بتای جزایر لانگرهانس می شود. اثر آلوکسان ممکن است بوسیله غیرفعال شدن سریع در جریان خون از بین برود که این مسئله علی رغم سیستم بافری استفاده شده در تزریق آلوکسان در بعضی از موشها اتفاق افتاد. عصب انتخاب شده برای اندازه گیری سرعت هدایت، محتمل‌ترین عصب حرکتی است که معمولاً در بیماران دیابتی تحت تاثیر پلی‌نوروپاتی قرار می گیرد(۱۶). بطوریکه در بسیاری از تحقیقات که بر روی کاهش سرعت هدایت عصب حرکتی در دیابت تجربی انجام گرفته از عصب سیاتیک به عنوان مدل پلی نوروپاتی دیابتی استفاده شده است (۱۸،۱۷،۱۶). گزارش شده که در مراحل اولیه دیابت غلظت رنین پلاسمائی افزایش می یابد (۱۹) و ممکن است باعث افزایش غلظت آنژیوتانسینII پلاسمائی شود. افزایش غلظت آنژیوتانسین II پلاسما ممکن است در نتیجه افزایش فعالیت آنزیم مبدل آنژیوتانسینI (ACE) باشد که اغلب در بیمارن دیابتی (۲۰) و حیوانات با دیابت تجربی (۲۳،۲۲،۲۱) دیده می شود. علاوه بر این در بعضی از اندامها وبطورمشخص درکلیه آنژیوتانسینII بصورت موضعی ساخته می‌شود و دیابت باعث افزایش موضعی این ماده می‌گردد که می‌تواند در ایجاد نفروپاتی دیابتی عامل مهمی باشد (۲۵،۲۴). لوزارتان که یک آنتاگونیست گیرنده آنژیوتانسینII است می‌تواند در پیشگیری از کاهش تعداد گلومرولها و ایجاد نفروپاتی دیابتی مؤثر باشد (۲۶، ۲۷). بنابراین احتمال ساخته شدن موضعی آنژیوتانسینII در اعصاب نیز به عنوان یک فرضیه وجود دارد و ممکن است افزایش این تولید در دیابت عاملی در ایجاد یا توسعه نوروپاتی باشد. گزارشاتی وجود دارد که ممکن است رتینوپاتی، نفروپاتی و نوروپاتی که از عوارض اختلال در عروق کوچک در دیابت می‌باشند دارای مکانیسم ایجاد مشترکی باشند (۲). بر اساس این مطالعات در تحقیق حاضر اثر داروی انالاپریل که یک مهار کننده آنزیم مبدل آنژیوتانسینI می باشد در پیشگیری و درمان نوروپاتی دیابتی تجربی بررسی گردید.

نتیجه گیری

نتایج بدست آمده نشان می دهد که داروی انالاپریل کاهش سرعت هدایت اعصاب حرکتی (MNCV)[1] که در نتیجه پنج هفته دیابت در موشها ایجاد شده است را بهبود می بخشد. این دارو همچنین باعث پیشگیری از کاهش سرعت هدایت عصب در حیوانات دیابتی گردید. در صورتیکه بر

1. Motor Nerve conduction velocity

MNCV در موشهای غیر دیابتی اثری نداشت. از آنجا که بین میزان گلوکز خون و وزن بدن در گروههای دیابتی، پیشگیری و درمان تفاوت معنی داری وجود نداشت نتیجه می گیریم که انالاپریل بر روی فاکتورهای مربوط به شدت دیابت اثری نداشته و اثرات خودش را از طریق دیگری اعمال نموده است. از طرف دیگر دیابت باعث کاهش تعداد مویرگهای اندونوریوم عصب سیاتیک حرکتی گردید و اختلالاتی را در غشای پایه مویرگها بوجود آورد که ممکن است دلیل کاهش سرعت هدایت عصب و نوروپاتی دیابتی باشد از آنجا که تجویز داروی انالاپریل به حیوانات دیابتی در گروه درمان باعث افزایش تعداد مویرگهای اندونوریوم عصب سیاتیک حرکتی گردید و در گروه پیشگیری از کاهش تعداد مویرگها جلوگیری کرده است، بنابراین می توان پیشنهاد کرد که داروی انالاپریل باعث بهبود وضعیت خونرسانی به عصب سیاتیک شده و از این راه باعث درمان نقص در MNCV گردیده است. جهت به دست آمدن نتایج بهتر استفاده از آنتاگونیستهای گیرنده آنژیوتانسین II و مهارکننده‌های دیگر آنزیم مبدل آنژیوتانسین در مطالعات دیگر پیشنهاد می‌گردد.

References

1. Boulton AJM, Management of diabetic peripheral neuropathy. *Clinical Diabetes* 2005; 23: 9-15
2. Rajbhandari SM, Piya MK. A brief review on the patogenesis of human diabetic neuropathy: Observation and postulations. *Int J Diabetes & Metabolism* 2005; 135-140
3. Boulton AMJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, and et al. Diabetic neuropathies. *Diabetes Care* 2005; 28: 956-962
4. Gordois A, Scuffham P, Shearer A, Oglesby A, Tobian JA. The health care costs of diabetic peripheral neuropathy in the U.S. *Diabetes Care* 2003; 26: 1790-1795
5. Terata K, Coppy LJ, Davidson EP, Dunlap JA, Gutterman DD, Yorek MA. Acetylcholin-iduced arteriolar dilation is reduced in streptozotocin-induced diabetic rats with motor nerve dysfunction. *Br J Pharmacol* 1999; 128: 837-843
6. Obrosova IG, Fathallah L, Greene DA. Early changes in lipid peroxidation and antioxidative defense in diabetic rat retina: Effect of Dlαlipoic acid. *Eur J Pharmacol* 2000; 398: 139-146
7. Cakatay U, Telci A, Kayali R, Sivas A, Akcay T. Effect of αlipoic acid Supplementation on oxidative protein damage in the streptozotocin –diabetic rat. *Res Exp Med* 2000; 199: 243-251
8. Cameron NE, Cotter MA, Horrobin DH, Tritschler HJ. Effect of αlipoic acid on neurovascular function in diabetic rats: interaction with essential fatty acid. *Diabetologia*1998;41:390-399
9. Keegan A, Cotter MA, Cameron NE. Effect of diabetes and treatment with the antioxidant αlipoic acid on endothelial and neurogenic responses of corpus cavernosum in rats. *Diabetologia* 1999;42:343-350
10. Coppey LJ, Gellet JS, Davidson EP, Dunlap JA, Lund DD, Yorek MA. Effect of antioxidant treatment of streptozotocin - induced diabetic rats on endoneurial blood flow, motor nerve conduction velocity and vascular reactivity of epineurial arterioles of the sciatic nerve. *Diabetes* 2001; 50:1927-1937
11. Coppey LJ, Davidson EP, Dunlap JA, Lund DD, Yorek MA. Slowing of motor nerve conduction velocity in streptozotocin- induced diabetic rats is preceded by impaird vasodilation in arterioles that overlie the sciatic nerve. *Int J Exp Diabetes. Res* 2000; 1: 131-143
12. Cameron NE, Cotter MA, Low PA. Nerve blood flow in early experimental diabetes in rats:relation to conduction deficits. *Am J Physiol* 1991;261: E1-E8
13. Cameron NE, Cotter MA, Robertson S. Chronic low frequency electrical activation for one week corrects nerve conduction deficits in rats with diabetes of three months duration. *Diabetologia* 1989; 32: 759-761
14. Yagi S, Takata S, Kiyokawa H. Effect of insulin on vasoconstrictive responses to norepinephrin and angiotensin II in rabbit femoral artery and vein. *Diabetes* 1988; 37: 1064-1067
15. Eliason SG. Nerve conduction changes in experimental diabetes. *J clin Invest* 1964; 43: 2353-2358
16. Julu P. Essential fatty acids prevent slowed nerve conduction velocity in STZ-diabetic rats. *J Diabetic Complications* 1988; 2: 185-188

converting enzyme activity. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1987; 58: 26-34

23. Ustundag B, Cay M, Naziroglu M,Dilsiz N, Crabbe MJC, Ilhan N. The study of renin-angiotensin-aldosterone in experimental diabetes melitus. *Cell Biochem Funct* 1999; 17: 193-198
24. Xiao RH, Wei Y. Chymase is upregulated in diabetic nefropathy: Implications for an alternative pathway of Angiotensin II-mediated diabetic renal and vascular disease. *Am Soc Nephrol* 2003;14: 1738-1747
25. Robert M, Helmy M. The renin angiotensin system and diabetic nephropathy. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2003; 14: 274-281

۲۶-طوافی م، دزفولیان ع، کوچک م ، ممبینی ح، توکلی ا، طراحی مج. اثر درازمدت لوزارتان بر مهار تغییرات تعدادی و حجمی گلومرولهای کلیه در رتهای دیابتی - نفرکتومی یک‌طرفه(مطالعه استریولوژیک). یافته، سال ششم، شماره ۲۳، ۱۳۸۳،ص۳۴-۲۷

۲۷-طوافی م، دزفولیان ع، شمس ع، طباطبائی پ، توکلی ا. اثر مصرف توأم داروهای اورازتان و اکتروتید بر مهار تغییرات پوشش گلومرولی در رت های دیابتی، نفرکتومی یک طرفه. مجلهٔ علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک، سال هشتم، شمارهٔ ۲، ۱۳۸۴، صص: ۴۳-۳۲

17. Cameron NE, cotter MA, Robertson S. Angiotensin converting enzyme inhibition prevents development of muscle and nerve dysfunction and stimulates angiogenesis in streptozotocin–diabetic rats. *Diabetologia* 1992; 35: 12-18
18. Maxfield EK, Cameron NE, Cotter MA. Angiotensin II receptor blockade improves nerve function, modulates nerve blood flow and stimulates endoneurial angiogenesis in streptozotocin–diabetic rats. *Diabetologia* 1993; 36: 1230-1237
19. Brands MW, Fitzgerald SM. Arterial pressure control at the onset of type I diabetes: the role of nitric oxide and the renin–angiotensin system. *Am J Hypertens* 2001; 14: 126-131
20. Van Dyk DJ, Erman A, Erman T, Chen-Gal B, Sulkes J, Boner G. Increased serum angiotensin converting enzme activity in type I insulin-dependent diabetes melitus: Its relation to metabolic control and diabetic complications. *Eur J Ciln Invest* 1994; 24: 463-467
21. Hartmann JF, Szemplinski M, Hayes N. Effect of the angiotensin converting enzyme inhibitor, lisinopril on normal and diabetic rats. *J Hypertens* 1988; 6: 677-683
22. Alentovic MA, Elliot CW, Bell JG. The effect of streptozotocin–induced diabetes and insulin treatment on angiotensin