

مقایسه سطح سرمی تستسترون در مردان دیابتی با و بدون نوروپاتی محیطی

دکتر سید جواد کیانی*، دکتر حمیرا عزیزخانی**، عباس مرادی***، دکتر آرش دهقان****
دکتر علی تجزیه چی*****

دریافت: ۹۲/۵/۲۹، پذیرش: ۹۲/۸/۷

چکیده:

مقدمه و هدف: نوروپاتی محیطی دیابتی یکی از عوارض شایع دیابت ملیتوس می باشد. در کنار عوامل شناخته شده ای چون هیپرگلیسمی فاکتورهای دیگری نیز ممکن است در پیدایش این عارضه دخیل باشند. هدف از این مطالعه ارزیابی نقش تستسترون در بروز نوروپاتی محیطی دیابتی با مقایسه سطح سرمی آن در دو گروه بیماران مبتلا و غیر مبتلا به نوروپاتی محیطی دیابتی بود.

روش کار: در این مطالعه مورد-شاهدی از بین بیماران دیابتی مراجعه کننده به مرکز دیابت شهر همدان تعداد ۳۵ بیمار مرد مبتلا به نوروپاتی محیطی (گروه مورد) با ۳۵ بیمار مرد دیابتی غیر مبتلا به نوروپاتی محیطی (گروه شاهد) از نظر سطح سرمی تستسترون با هم مقایسه شدند. جهت تشخیص نوروپاتی محیطی دیابتی از معیارهای NSS و NDS و تست های هدایت عصبی استفاده شد.

نتایج: با توجه به جورسازی اولیه، دو گروه تفاوت قابل ملاحظه ای در سن، شاخص توده بدنی، طول مدت ابتلا به دیابت و کنترل قند خون نداشتند. میانگین تستسترون سرم در گروه مورد $5 \pm 2/3$ نانو گرم/میلی لیتر و در گروه شاهد $4/5 \pm 2/2$ نانو گرم/میلی لیتر بود که اختلاف آماری معنی دار بین دو گروه مشاهده نشد ($P=0/42$).

نتیجه نهایی: علیرغم اثبات تاثیر تستسترون بر سیستم عصبی، نوروزنیس، فعالیت های شناختی و بیماری آلزایمر در مطالعات قبلی، این مطالعه نتوانست تفاوتی در سطح سرمی تستسترون در مردان دیابتی مبتلا به نوروپاتی محیطی و بیماران فاقد نوروپاتی را به اثبات برساند.

کلید واژه ها: تستسترون / دیابت شیرین / نوروپاتی

مقدمه:

استرس اکسیداتیو، همچنین عوامل عروقی و عوامل رشد در پاتوژنز نوروپاتی دیابتی دخیل دانسته شده اند (۵). عوامل دیگری نیز در این زمینه مطرح شده و نقش آنها قابل بررسی است، یکی از این عوامل کاهش سطح سرمی تستسترون و ارتباط آن با نوروپاتی دیابتی می باشد. از آنجا که وجود رسپتورهای آندروژنی در مغز شناخته شده است و نقش کمبود تستسترون در بیماری آلزایمر (۶) اختلال در شناخت و دمانس (۷) و همینطور اختلال در اعصاب حرکتی تحتانی (۸) نشان داده شده است، نقش آن در پاتوژنز نوروپاتی دیابتی نیز محتمل است. وجود رسپتورهای

دیابت ملیتوس یکی از اختلالات شایع متابولیک بوده (۱) و پلی نوروپاتی ناشی از آن یکی از عوامل موربیدیتی و مورتالیتی در این بیماران می باشد (۲) چراکه علاوه بر ایجاد درد و ناراحتی و افت کیفیت زندگی می تواند زمینه ساز ایجاد عفونت و زخم و در بعضی از موارد آمپوتاسیون اندام تحتانی در این بیماران شود (۳). مطالعات تجربی مکانیسم های مختلفی را در ایجاد نوروپاتی دیابتی مطرح کرده اند (۴). عوامل مختلفی چون هیپرگلیسمی طول کشیده، مسیر پلی اول، محصولات نهایی گلیکاسیون،

* استادیار گروه داخلی - غدد دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان (javadkiani@umsha.ac.ir)

** دکتری حرفه ای پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان

*** عضو هیأت علمی گروه پزشکی اجتماعی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان

**** استادیار گروه پاتولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان

***** متخصص طب فیزیکی و توانبخشی

زخم پا و سابقه مصرف سیگار برای هر بیمار تکمیل شد. قد، وزن و فشار خون بیمار نیز اندازه گیری و ثبت گردید. جهت غربالگری اولیه از نظر ابتلا به نوروپاتی محیطی دیابتی از معیارهای NSS (Neuropathy Symptom Score) و NDS (Neuropathy Disability Score) در جمعیت مورد مطالعه استفاده شد (۱۳، ۱۲) و برای موارد مثبت جهت تأیید تشخیص نوروپاتی محیطی دیابتی از تستهای هدایت عصبی استفاده گردید. تست هدایت عصبی در اعصاب سوزال، پروئال و تیپال در اندام تحتانی انجام شده و دامنه، سرعت هدایت عصب و تاخیر در هدایت اندازه گیری شدند. مقادیر اندازه گیری شده از نظر نرمال یا غیر نرمال بودن با مقادیر طبیعی ذکر شده در منابع علمی (۱۴) مقایسه شدند. بر اساس پروتکل توصیه شده اختلال در هدایت عصبی (بیشتر و مساوی صدک ۹۹ یا کمتر و مساوی صدک یک) در دو عصب جداگانه، که یکی از آنها می بایست عصب سوزال می بود تشخیص نوروپاتی محیطی دیابتی را تأیید می کرد (۱۵).

پارامترهای بیوشیمیایی از جمله کراتینین سرم، هموگلوبین گلیکوزیله و تستسترون اندازه گیری شدند. کراتینین سرم با روش کالریمتری آنزیمی با استفاده از اتوانالیزر (Selectra-2 ساخت ایتالیا) و کیت پارس آزمون ساخت ایران اندازه گیری شد. هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1c) با روش رفلکتومتر رنگی و با استفاده از آنالیزر و کیت NycoCard انگلستان مورد سنجش قرار گرفت. اندازه گیری تستسترون توتال به روش Electrochemiluminescence Immunoassay و با استفاده از کیت Elecsys 2010 ساخت شرکت Cobas انگلستان انجام شد.

در تجزیه و تحلیل داده ها ضمن استفاده از نرم افزار SPSS 16 از آزمون تی جهت مقایسه دو گروه و از آزمون تی مستقل برای مقایسه میانگین تستسترون در دو گروه استفاده گردید. مقدار P کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

نتایج:

مشخصات عمومی و پارامترهای بیوشیمیایی گروه مورد و شاهد در جدول ۱ ارائه شده است. این دو گروه، تفاوت قابل ملاحظه ای در سن، شاخص توده بدنی، طول مدت ابتلا به دیابت و کنترل قند خون نداشتند. تستسترون سرم در گروه مورد در مقایسه با گروه شاهد از

آندروژنی در اعصاب آوران ساکرال و لومبار در موش ها به اثبات رسیده است (۹) همینطور تعداد زیاد این نوع از نوروپاتی ها در موش های نر بالغ به سطوح بالای آندروژن در گردش آنها نسبت داده شده است (۱۰). با استفاده از روش RT-PCR نشان داده شده است بیشترین سلول هایی که رسپتورهای آندروژنی را بروز می دهند، فیبروبلاست های پری نوریال و اندونوریال و سلول های اندوتلیال اعصاب سیاتیک هستند (۱۱).

از آنجا که شناخت عوامل دخیل در نوروپاتی دیابتی اهمیت زیادی در امکان پیشگیری و درمان این عارضه دارد و احتمال دخالت تستسترون در فیزیولوژی اعصاب مرکزی و محیطی در مطالعات انسانی و حیوانی نشان داده شده است، این مطالعه قصد دارد با بررسی سطح سرمی تستسترون در مردان مبتلا به نوروپاتی محیطی دیابتی و مقایسه آن با سطح سرمی تستسترون در مردان فاقد نوروپاتی نقش آن را در بروز این عارضه ارزیابی کند.

روش کار:

در این مطالعه که از نوع مورد-شاهدی بود، پس از کسب مجوز از کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی همدان از جامعه بیماران دیابتی مراجعه کننده به مرکز دیابت شهر همدان، در مرحله اول ۱۲۸ نفر جهت شرکت در این مطالعه انتخاب و پس از در نظر گرفتن معیارهای ورود و خروج ۸۸ بیمار به صورت تلفنی جهت شرکت در مطالعه دعوت شدند. از این تعداد ۷۰ نفر انتخاب شدند، تعداد ۳۵ بیمار مرد مبتلا به دیابت نوع دو دارای نوروپاتی دیابتی محیطی به عنوان گروه مورد و به همین تعداد از بین بیماران مرد فاقد نوروپاتی به نحوی که با گروه مورد جور باشند به عنوان گروه شاهد.

به منظور کنترل متغیرهای مخدوش کننده گروه مورد و شاهد از نظر سن، شاخص توده بدنی، طول مدت دیابت و کنترل قند خون به صورت گروهی همسان سازی شدند. معیارهای خروج عبارت بودند از: سن کمتر از ۳۰ و بیشتر از ۷۰ سال، سایر علل نوروپاتی، سابقه مصرف ترکیبات آندروژنی در گذشته و سابقه اختلال کبدی یا کلیوی (کراتی نین $\leq 1/5$).

پس از توضیح چگونگی انجام طرح برای هر بیمار رضایتنامه آگاهانه توسط وی امضا شد. سپس پرسشنامه ای شامل مشخصات عمومی، طول مدت بیماری، نوع داروی مصرفی (قرص یا انسولین) سابقه فشار خون، سابقه

نظر آماری تفاوت معنی داری نداشت ($5/0 \pm 2/3$) در مقابل $4/5 \pm 2/2$ نانوگرم/ میلی لیتر ($P=0/42$).

جدول ۱: فراوانی متغیرهای زمینه ای و آزمایشگاهی دو گروه بیماران با و بدون نوروپاتی محیطی دیابتی مورد مطالعه

ارزش P	فقد نوروپاتی (گروه شاهد)	مبتلا به نوروپاتی (گروه مورد)	
۰/۷۱	۵۵/۵±۶/۹	۵۶/۱±۶/۶	میانگین سن (سال)
۰/۹۷	۲۶/۷۳±۴/۱	۲۶/۷۶±۴/۱	میانگین شاخص توده بدنی (kg/m^2)
۰/۰۶	۸/۴±۵/۲	۱۱/۰±۶/۳	میانگین طول مدت دیابت (سال)
			نوع دارو مصرفی تعداد (درصد)
		۱۱ (۳۱/۴)	خوراکی
۰/۱۳	۹ (۲۵/۷)	۱۷ (۴۸/۵)	انسولین
	۹ (۲۵/۷)	۷ (۲۰)	هر دو
۰/۰۵۱	۵ (۱۴/۲)	۱۲ (۳۴/۲)	مصرف سیگار
			تعداد (درصد)
۰/۳۹	۲ (۵/۷)	۴ (۱۱/۴)	سابقه زخم پای دیابتی
			تعداد (درصد)
۰/۴۶	۱۳ (۳۷/۱)	۱۶ (۴۵/۷)	سابقه فشارخون
			تعداد (درصد)
۰/۳۸	۱۲۶/۷±۱۹/۴	۱۳۰/۴±۱۶/۰	میانگین فشارخون سیستولیک (mmHg)
۰/۵۲	۷۷/۵± ۱۲/۲	۷۹/۲± ۱۰/۰	میانگین فشارخون دیاستولیک (mmHg)
۰/۱۰	۱/۲±۱/۰	۱/۳± ۲/۰	میانگین کراتینین سرم (mg/dl)
۰/۰۷	۷/۲±۱/۱	۷/۹±۱/۶	میانگین هموگلوبین گلیکوزیله (درصد)
۰/۴۲	۴/۵±۲/۲	۵/۰±۲/۳	میانگین تستسترون (ng/ml)

بحث:

نتایج کلی این مطالعه نشان داد که مردان دیابتی مبتلا به نوروپاتی محیطی از نظر سطح سرمی تستسترون تفاوتی با مردان دیابتی فاقد نوروپاتی ندارند. هر چند اثرات تستسترون بر سیستم عصبی در چند مطالعه حیوانی بررسی شده است ولی بر طبق دانسته های ما و با توجه به محدوده جستجوهای بعمل آمده در پایگاههای اطلاعاتی قابل دسترس، تا به حال مطالعه ای که به نقش تستسترون در نوروپاتی دیابتی در انسان پرداخته باشد وجود ندارد. بررسی های حیوانی گذشته بیشتر به تاثیر تستسترون بر نوروژنیز پرده اند و مطالعات انسانی نقش تستسترون در فعالیت های شناختی و آلزایمر را مورد مطالعه قرار داده اند.

در چند مطالعه تاثیر تستسترون بر نوروژنیز در میان جوندگان نر به اثبات رسیده (۱۶) و یک بررسی نشان داده است که موشهای صحرایی نر اخته شده در مقایسه با موش های سالم دچار کاهش نوروژنیز در هیپوکامپ شده اند و تزریق تستسترون به آنها باعث افزایش نوروژنیز شده است (۱۷). همینطور تزریق تستسترون و متابولیت های آن توانسته تغییرات فیزیولوژیک، مورفولوژیک و بیوشیمیایی ناشی از نوروپاتی دیابتی محیطی در موش های نر را اصلاح کند (۱۸). داده های اخیر نشان می دهند که هورمون تستسترون ممکن است اثرات نورو تروفیک داشته باشد، همینطور فعال شدن مسیرهای آندروژن در سلولهای عصبی کشت داده شده باعث تمایز نورونی و افزایش در رشد آکسونی شده است (۲۱-۱۹). شواهد رو به افزایش نشان دهنده تاثیر آندروژن ها بر نوروژنیز می باشد (۱۷). بررسی ها نشان داده است مردان مسن با سطوح پایین تستسترون در مقایسه با مردان مسن با سطوح بالاتر تستسترون کارکرد ضعیف تری در انجام فعالیت های شناختی داشته و بروز بیماری های نوروژنراتیو در آنها بیشتر بوده است (۲۲) همینطور تزریق تستسترون آگزوزن در مردان مسن خطر ابتلا به آلزایمر را کاهش داده و باعث بهبود فعالیت های شناختی شده است (۲۳).

از نقطه نظر بالینی هر چند عامل اتیولوژیک اصلی در بروز و پیشرفت نوروپاتی دیابتی هیپرگلیسمی و عوارض ناشی از آن می باشد، ولیکن در این میان شناخت سایر عوامل تاثیر گذار می تواند در به تاخیر انداختن روند این عارضه کمک کننده باشد. با توجه به مطالعات قبلی، هورمون تستسترون در مردان می تواند در این پروسه نقش داشته باشد. در این بررسی با توجه به یکسان سازی اولیه شاخص های احتمالی تاثیر گذار بر سطح تستسترون سرم، میزان آن در دو گروه قابل مقایسه می باشد.

از محدودیت های مطالعه حاضر پایین بودن کلی سطح سرمی تستسترون در مردان دیابتی بود (۲۴) که می تواند بر تفسیر نتیجه تاثیر گذار باشد. همینطور مصرف ناآگاهانه ترکیبات آندروژنی در گذشته توسط بیماران می تواند عامل مخدوش کننده نتایج باشد. از نقاط قوت این مطالعه می توان به نوع مطالعه مورد - شاهدهی و استفاده از تستهای الکترودیآگنوستیک به عنوان ابزار استاندارد برای تشخیص نوروپاتی محیطی در بیماران اشاره کرد.

- sion is modulated by androgens in the sciatic nerve of adult male rats. *Mol Brain Res* 1999; 70: 36-44.
12. Young RJ, Zhou YQ, Rodriguez E, Prescott RJ, Ewing DJ, Clarke BF. Variable relationship between peripheral somatic and autonomic neuropathy in patients with different syndromes of diabetic polyneuropathy. *Diabetes* 1986; 35(2): 192-197.
 13. Cabezas-Cerrato J. The prevalence of clinical diabetic polyneuropathy in Spain: a study in primary care and hospital clinic groups. *Diabetologia* 1998; 41(11): 1263-1269.
 14. Pease WS, Lew HL, Johnson EW. *Johnsons practical electromyography*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007: 240-253.
 15. England JD, Gronseth GS, Franklin G, Miller RG, Asbury AK, Carter GT, et al. Distal symmetric polyneuropathy: A definition for clinical research: Report of the American academy of neurology, the American association of electrodiagnostic medicine, and the American academy of physical medicine and rehabilitation. *Neurology* 2005; 64(2): 199-207.
 16. Spritzer MD, Ibler E, Inglis W, Curtis MG. Testosterone and social isolation influence adult neurogenesis in the dentate gyrus of male rats. *Neuroscience* 2011; 195: 180-90.
 17. Spritzer MD, Galea LA. Testosterone and dihydrotestosterone, but not estradiol, enhance survival of new hippocampal neurons in adult male rats. *Dev Neurobiol* 2007; 67(10): 1321-33.
 18. Roglio I, Bianchi R, Giatti S, Cavaletti G, Caruso D, Scurati S, et al. Testosterone derivatives are neuroprotective agents in experimental diabetic neuropathy. *Cell Mol Life Sci* 2007; 64(9): 1158-68.
 19. Beyer C, Green SJ, Hutchinson JB. Androgens influence sex differentiation of developing hypothalamic aromatase neurons in vitro. *Endocrinology* 1994; 135: 1220-1226.
 20. Beyer C, Hutchison JB. Androgens stimulate the morphological maturation of embryonic hypothalamic aromatase-immunoreactive neurons in the mouse. *Dev Brain Res* 1997; 98: 74-81.
 21. Lustig RH. Sex hormone modulation of neural development in vitro. *Horm Behav* 1994; 28: 383-395.
 22. Baum LW. Sex, hormones, and Alzheimer's disease. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005; 60: 736-743.
 23. Cherrier MM, Matsumoto AM, Amory JK, Asthana S, Bremner W, Peskind ER, et al. Testosterone improves spatial memory in men with Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Neurology* 2005; 64: 2063-2068.
 24. Prikhozhan VM, Kuroedova IA. Plasma testosterone levels of diabetic men. *Probl Endokrinol* 1975; 21(5):18-23.

نتیجه نهایی:

علیرغم اثبات تاثیر تستسترون بر سیستم عصبی و نوروزنزیس در مطالعات حیوانی و نقش تستسترون در فعالیت های شناختی و آلازیمر در مطالعات انسانی، این مطالعه نتوانست تفاوتی در سطح سرمی تستسترون در دو گروه بیماران دیابتی مبتلا به نوروپاتی محیطی و بیماران فاقد نوروپاتی را به اثبات برساند. با این وجود مطالعات با حجم نمونه بیشتر در آینده می تواند روشن کننده نقش این هورمون در این عارضه باشد.

سپاسگزاری:

این مقاله برگرفته از پایان نامه دوره پزشکی عمومی می باشد و تصویب و حمایت مالی آن توسط معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی همدان انجام شده است. نویسندگان بر خود لازم می دانند از همکاری صمیمانه آقای دکتر قاسمی بصیر، آقای رضوانجو و کلیه پرسنل آزمایشگاه رازی و همینطور همکاران مرکز دیابت همدان قدردانی نمایند.

منابع:

1. Zimmet P, Alberti KGMM, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001; 414: 782-7.
2. Vinik AI, Park TS, Stansberry KB, Pittenger GL. Diabetic neuropathies. *Diabetologia* 2000; 43(8): 957-73.
3. Vinik AI, Mehrabyan A. Diabetic neuropathies. *Med Clin North Am* 2004; 88(4): 947-999.
4. Malik RA, Veves A. Pathogenesis of human diabetic neuropathy. *Clin Diabetes* 2007; 231-242.
5. Boulton AJM, Malik RA, Arezzo JC, Sosenko JM. Diabetic somatic neuropathies. *Diabetes Care* 2004; 27(6): 1458-86.
6. Bialek M, Zaremba P, Borowicz K, Czuczwar S. Neuroprotective role of testosterone in the nervous system. *Pol J Pharmacol* 2004; 56: 509-518.
7. Moffat SD. Effects of testosterone on cognitive and brain aging in elderly men. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1055: 80-92.
8. Brooks BP, Merry DE, Paulson HL, Lieberman AP, Kolson DL, Fischbeck KH. A cell culture model for androgen effects in motor neurons. *J Neurochem* 1998; 70(3): 1054-1060.
9. Keast JR, Gleeson RJ. Androgen receptor immunoreactivity is present in primary sensory neurons of male rats. *Neuroreport* 1998; 9: 4137-4140.
10. Mills AC, Sengelau DR. Sexually dimorphic neuron number in lumbosacral dorsal root ganglia of the rat: development and steroid regulation. *Neurobiology* 1993; 24: 1543-1553.
11. Magnaghi V, Cavarretta I, Zucchi I, Susani L, Rupprecht R, Hermann B, et al. Pogegen expres-

Original Article

Comparison of Serum Testosterone Level in Diabetic Men with and without Peripheral Neuropathy

J. Kiani, M.D.^{*}; H. Azizkhani, G.P.^{**}; A. Moradi, M.Sc.^{***}; A. Dehghan, M.D.^{****}
A. Tajziehchi, M.D.^{*****}

Received: 20.8.2013

Accepted: 29.10.2013

Abstract

Introduction & Objective: Diabetic peripheral neuropathy is a common side effect of diabetes mellitus. In addition to known factors such as hyperglycemia, other factors may also be involved in the development of this complication. The aim of this study was to evaluate the role of testosterone in diabetic peripheral neuropathy by comparing its level in two groups of diabetic men with and without diabetic peripheral neuropathy.

Materials & Methods: This study was a case - control study and patients were selected from diabetic men attending the Hamadan Diabetes Center. The patients were divided in two groups of diabetic men with and without diabetic peripheral neuropathy, (35 patients in each case and control groups).NSS and NDS criteria and nerve conduction study were used for the diagnosis of diabetic peripheral neuropathy.

Results: The two groups had not significant difference in age, BMI, duration of diabetes and glycemic control. Testosterone level had not significant difference in the case and control groups (5 ± 2.3 vs 4.5 ± 2.2 ng/ml) ($P=0.42$).

Conclusion: While the effect of testosterone was demonstrated on the nervous system, neurogenesis, cognitive function and alzheimer disease, this study could not prove any difference between serum level of testosterone in diabetic men with and without peripheral neuropathy.

(*Sci J Hamadan Univ Med Sci 2014; 20 (4):320-324*)

Keywords: Diabetes Mellitus / Neuropathy / Testosterone

^{*} Assistant Professor, Department of Endocrinology, School of Medicine
Hamadan University of Medical Sciences & Health Services, Hamadan, Iran. (javadkiani@umsha.ac.ir)

^{**} General Practitioner

^{***} Academic Member, Department of Social Medicine, School of Medicine
Hamadan University of Medical Sciences & Health Services, Hamadan, Iran.

^{****} Assistant Professor, Department of Pathology, School of Medicine
Hamadan University of Medical Sciences & Health Services, Hamadan, Iran.

^{*****} Physical Medicine and Rehabilitation Specialist