

نروپاتی محیطی ناشی از دیابت وروش‌های جدید درمان آن



دکتر سیدمجتبی میرجلیلی، دکتر حسین خلیلی
گروه فارماکوتراپی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

خلاصه

تدبیر امکان وجود دارد: متعادل کردن قند و $(Hb)_{A1C}$ و نیز استفاده صحیح از ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای. اثربخشی هیچکدام از مواد مختلفی که برای PDN تست شده‌اند اثبات نشده است. مشخص شده گانگلیوزیدها^۲ مهارکننده‌های آلدوز ردوکتاز و آنتی‌اکسیدانها اثربخشی کم و اثرات جانبی زیادی دارند. به نظر می‌رسد نگهداری تعادل قند در سطح نزدیک به میزان نرمال بهترین راه نه تنها برای پیشگیری بلکه برای درمان PDN باشد.

مقدمه

طبق گزارش San Antonio Conference (۱۹۸۸) نروپاتی دیابتی واژه‌ای برای اختلالات توصیف شده است، بود که می‌تواند تظاهرات کلینیکی یا سواب کلینیکی داشته باشد و در دیابت

۱/۳ از بیماران دیابتی مبتلا به نروپاتی محیطی (PDN)^۱ هستند. به نظر می‌رسد مهمترین عامل پاتوژنیک این عارضه وجود مقادیر زیاد گلوکز در خون و سیستم عصبی باشد. نتیجه تحقیقات درازمدت، از قبیل (DCCT)^۲ بوضوح نشان داده که حفظ گلوکز خون در سطح نرمال و نیز هموگلوبین $(Hb)_{A1C}$ زیر ۷/۵ درصد همراه با روش دقیق درمانی توسط انسولین^۳ بهترین راه برای پیشگیری از عوارض دیر رس دیابت مثل PDN می‌باشد. پس از گذشت ۵ سال از این روش درمانی طبق گزارش DCCT پیشرفت کلینیکی PDN، ۶۴٪ کاهش یافته بود. از طرف دیگر مشکلات زیادی در شناسایی عوامل اصلی دخیل در PDN وجود دارد. طبق دانش ما برای درمان این گرفتاری دو

قندی (البته بدون علت دیگری برای نروپاتی) ظاهر کند. نروپاتی دیابتی شامل تظاهراتی در قسمت‌های غیر خودکار و خودکار سیستم اعصاب محیطی می‌شود. تعریف سازمان بهداشت جهانی روی جنبه کلینیکی پلی نروپاتی تأکید می‌کند. چون نروپاتی دیابتی بیماری است که با نقص فزاینده فیبرهای عصبی مشخص شده و منجر به فقدان حس، زخم پا و... می‌شود. طبق این تعریف تاریخچه طبیعی زخم در نروپاتی دیابت مهم بوده و پزشک باید پیشگیری‌های لازم را انجام دهد تا از آسیب به پا خصوصاً قطع آن جلوگیری کند.

تحقیقات جدید نشان می‌دهند که شیوع نروپاتی دیابتی در بیماران وابسته به انسولین IDDM^۵ با بیماران غیر وابسته به انسولین NIDDM^۶ تفاوتی ندارد. و اختلاف ۱۵ الی ۵۰ درصد بیشتر مربوط به مدت زمان ابتلاء فرد به دیابت، سن فرد و نیز کنترل متابولیکی فرد که توسط $(Hb)_{A1C}$ ارزیابی می‌شود، می‌باشد. طبق گزارش انجمن دیابت امریکا (ADA)^۷ در سالهای ۱۹۹۱-۱۹۹۸ حدود ۶٪ از کل بیماران دیابتی بدلیل نروپاتی در بیمارستان بستری شده‌اند.

۱- مکانیسم‌های پاتوژنیک آسیب عصب در دیابت

مطالعات آزمایشی و کلینیکی بوضوح ثابت کرده‌اند که علت اصلی نروپاتی دیابتی، مانند سایر عوارض دیررس دیابت، افزایش طولانی مدت سطح گلوکز پلاسما است و نیز هیپرگلیسمی، می‌تواند تخریب اعصاب را القاء کند. مطالعه روی حیوانات ثابت کرده که بدنبال ایجاد هیپرگلیسمی، در بعضی از اعصاب

آنومالی مشاهده می‌شود. اگر افزایش قند خون ادامه یابد این آنومالیها که در فاز اولیه برگشت پذیر بوده و عمل عضورا تحت تأثیر قرار می‌دهند غالباً برگشت ناپذیر شده و به اشکالات ساختمانی منتهی می‌شوند. با درمان اولیه توسط انسولین و داروهای پایین آورنده قند خون و یا جلوگیری از افزایش سوربیتول در اعصاب توسط مهارکننده‌های ویژه چرخه Polyol می‌توان به طور کامل از این عیوب جلوگیری کرد. داده‌های اپیدمیولوژیکی و کلینیکی رابطه تنگاتنگی بین هیپرگلیسمی و پلی نروپاتی دیابتی مطرح می‌کنند. مشخص شده که اختلال عملی و ساختمانی عصب نه تنها به طول مدت ابتلای فرد به دیابت بلکه به سطح گلوکز پلاسما و $(Hb)_{A1C}$ وابسته است. جدول ۱ بعضی از مهمترین مکانیسم‌هایی که هیپرگلیسمی می‌تواند سبب آسیب عصب شود را نشان می‌دهد. همچنین مشخص می‌کند که نه تنها یک عامل بلکه چند فاکتور و یا تمام آنها منجر به درگیری عصب می‌شوند.

چرخه Polyol توسط غلظت زیاد گلوکز در عصب القا می‌شود. آنزیم آلدوز ردوکتاز در حضور کوآنزیم NADPH گلوکز را به سوربیتول تبدیل می‌کند. تجمع سوربیتول در داخل سلول منجر به خروج میواینوزیتول از سلول می‌شود. در نتیجه این امر سبب اختلال متابولیسم فسفوااینوزیتید و کاهش فعالیت دی اسکیل گلسیرول، پروتئین کیناز C و $Na^+ / K^+ ATPase$ می‌گردد.

در مرحله اتصال غیر آنزیماتیک گلوکز به اعصاب، ساختمان پروتئینی عصب مثل میلین، توبولین و نروفیلاننت تحت تأثیر قرار گرفته و

جدول ۱ - مکانیسم پاتوژنتیک پیشنهادی
در آسیب به عصب

- افزایش فعالیت چرخه Polyol با افزایش سوربیتول در عصب که متابولیسم میواینوزیتول و فسفواینوزیتید را تحت تأثیر قرار می‌دهد.
- گلیکوزیله شدن غیر آنزیماتیک پروتئینهای ساختمانی با تشکیل محصولات نهایی گلیکوزیله شده پیشرفته: AGE
- نقص در متابولیسم اسیدهای چرب آزاد
- حالت‌های استرس
- تغییرات عروقی با هیپوکسی اعصاب
- نقص در فاکتورهای رشد یا تروفیک

ساختمان و عمل آن را با تولید محصولات نهایی گلیکوزیله شده پیشرفته (AGE) دگرگون می‌کند. هیپرگلیسمی و هیوانسولینمی باعث فعالیت 6-desaturase و اختلال در تشکیل لینولنیک و آراشیدونیک اسید از لینولنیک اسید می‌شود که ممکن است منجر به کاهش سنتز PGI_2 و نیز تغییر نسبت $(PGI_2) / (TXA_2)$ و کاهش سنتز اسیدهای چرب اشباع نشده در سطح غشای عصب بشود.

در دیابت ملیتوس مدارکی دال بر افزایش تولید رادیکالهای آزاد اکسیژن 9(OFR) و کاهش فعالیت آنتی اکسیدانها وجود دارد. عامل ایجاد این فشار اکسیداتیو، اتواکسیداسیون گلوکز، گلیکوزیله شدن پروتئینها و تشکیل AGE، میکرو و ماکرو آنژیوپاتی مرتبط با هیپوکسی و مصرف شدن NADPH با کاهش تولید گلوکاتیون احیا شده توسط فعالیت زیاد چرخ Polyol

می‌باشد.

بر طبق فرضیه هیپوکسیک، نروپاتی دیابت با کاهش جریان خون بافت همبند عصب، ناشی از آنژیوپاتی یا فعالیت زیاد چرخه Polyol، تغییر متابولیسم اسیدهای چرب ضروری و فشارهای اکسیداتیو رابطه دارد. این مکانیسمها می‌توانند جریان پلاسمای نرونی را تحت تأثیر قرار داده و فراهمی نیتریک اکساید و PGI_2 را نیز تغییر دهند.

۲ - پیشگیری از نروپاتی دیابتی

بر اساس اطلاعات بدست آمده، پیشگیری بهترین و مؤثرترین استراتژی علیه نروپاتی دیابتیک می‌باشد. نقش پیشگیری در تحقیقات طولانی مدت توسط DCCT مشخص شده است. بر طبق این مطالعات در صورت درمان دیابت به صورت دقیق پیشرفت کلینیکی نروپاتی بعد از ۵ سال به میزان ۶۴٪ کاهش می‌یابد. در مطالعات DCCT شیوع انتقال‌های عصبی غیر عادی و نیز عمل غیر عادی سیستم عصبی خودکار ۴۴ الی ۵۳ درصد کاهش یافت. مطالعات آزمایشگاهی اثرات محافظت کننده چند ماده مختلف را نشان داده است از جمله این مواد که به حیوانات تجویز شده‌اند، می‌توان از مهار کننده‌های آلدوزردوکتاز، گانگلیوزیدها، اسید چرب ضروری w-6 آنتی اکسیدانها و... نام برد. در اثر تجویز این مواد در دیابت القا شده توسط استرپتوزوسین ظاهراً می‌توان از ناهنجاریهای نروفیزیولوژیکال جلوگیری کرد. صرف نظر از اطلاعات حاصل از حیوانات آزمایشگاهی، در انسان تحقیقات بالینی طولانی مدت دیده نشده است.

پس در حال حاضر تنها راه پیشگیری از

نروپاتی دیابتی نگهداری قند خون به میزان نرمال و نیز حفظ HbA_{1C} زیر ۷/۵ درصد است. از سایر پیشگیریها می‌توان جلوگیری از فاکتورهای خطرناک که ریسک نروپاتی دیابت را زیاد می‌کنند مثل الکل، سیگار، پرفشاری خون و دیس لیپیدمی نام برد.

اگر یک بیمار دیابتی نروپاتی علامت دار داشته باشد، پزشک باید یک پروتکل درمانی را هم برای درمان و هم برای کنترل درد و آسیب ساختمانی به عصب ارائه کند.

۳- درمان درد

درد در خیلی از موارد نروپاتی دیابت موجود است. طبق مطالعات انجام شده ۲ روش در درمان درد به کار می‌رود: کنترل متابولیک و کاربرد صحیح ضد دردها. در حقیقت پس از انفوزیون مداوم انسولین و متعاقب نرمال شدن قندخون پس از چند هفته احساس درد تخفیف می‌یابد. این اثرات بدین علت است که هیپرگلیسمی با علت تداخل با رسپتورهای اپیوئیدی تحمل به درد را کاهش می‌دهد. پس افرادی که نروپاتی دیابتی دارند باید بهترین کنترل متابولیک را داشته باشند. در درمان توسط ضد دردها پزشک، می‌تواند یک یا چند دارو را به صورت ترکیبی تجویز کند. قدم اول تجویز ضد دردهایی مثل آسپرین و استامینوفن است گرچه نتایج رضایت بخشی نبوده ولی از بعضی NSAIDها از قبیل ایبوپروفن و ناپروکسن نتایج خوبی گرفته شده است. همچنین گزارش شده که ضد تشنج‌ها و فنوتیازین‌ها در تخفیف درد بیماران دیابتی مفیدند. فرضیه رایج این است که اثرات ضد دردی ضد افسردگیها از

طریق مهار برداشت مجدد نور آدرنالین توسط نرونهای پیش سیناپسی اعمال می‌شود. طبق نظر Young و Clarke برای تخفیف درد نروپاتی دیابت اگر درمان با ضد درد ساده شکست خورد ۵۰ mg ایمی پرامین تجویز شده و در صورت نیاز مقدار مصرف را به ۱۵۰ mg می‌رسانیم. اگر بیمار نتواند ایمی پرامین را تحمل کند ۳۰ mg از mianserin در شب تجویز شده و کم کم مقدار مصرف را به ۹۰ mg افزایش می‌دهیم. اگر ایمی پرامین کافی نبود درمان با آمی تریپتیلین ۱۵۰ mg- ۵۰ mg در شب با یا بدون کلرپرومازین ۱۰۰- ۵۰ یا فلنوفنازین ۶- ۱ mg هر روز درمان ادامه می‌یابد. کلونازپام ۰/۵ تا ۳ mg ممکن است در ساق پای بی‌قرار و یا حالاتیکه درمان شکست خورده باشد استفاده شود. درمان می‌تواند پس از ۶ ماه از گرفتن حداکثر پاسخ قطع شود.

جدول ۲- داروهای مؤثر در درمان درد نروپاتی

ضد دردها	آسپرین، استامینوفن، بروفن و...
ضد تشنج‌ها	کاربامازپین، فنی توئین
سه حلقه‌ایها	ایمیپرامین، آمی تریپتیلین
ضد افسردگیها	ترازودون، کلومیپرامین، فلوکساتین و پاروکستین
فنوتیازینها	فلوفنازین کلرپرومازین
بنزودیازپین‌ها	دیازپام کلونازپام
سایرین	آمفتامین، لیدوکائین، مگزیتلین و کاپسایسین

اخیراً مگزیتلین و کاپسایسین برای درمان نروپاتی دیابت پیشنهاد شده‌اند. مگزیتلین یک آنالوگ لیدوکائین است ولی اثرات قویتری

به‌ویژه در بیماران با دردهای سوزاننده دارد. استعمال موضعی کاپسیاسین (ماده‌ای که گونه‌های مختلف از فلفل کاپسیکوم می‌گیرند) باعث حساسیت زدایی نسبت به محرکهای شیمیایی و مکانیکی است. گروه تحقیق نشان داده که کاپسیاسین ۰.۰۷۵٪ در تخفیف درد حاصل از نروپاتی دیابت مفید است. ولی باعث عوارضی مثل برافروختگی و اریتم می‌شود.

۴- درمان ریشه‌ای نروپاتی دیابتی

قطع نظر از تنظیم قند خون با انسولین از میان سایر داروهای موجود در جدول ۲ هیچکدام رضایتبخش نیستند. در DCCT، ۵ سال درمان دقیق با انسولین به‌طور قابل ملاحظه‌ای ریسک نروپاتی دیابت را کاهش داده است. نقش کنترل متابولیک در درمان دیابت توسط نتیجه موفقیت‌آمیزی که پس از چند سال از پیوند موفق پانکراس و کلیه‌ها حاصل شد اثبات گشت. پیوند کلیه و پانکراس در حقیقت به این علت باعث بهبودی شد که سبب حذف اورمی و در نتیجه ترمیم عصب و ساخت مجدد آن در شرایط قند نرمال می‌شود پس از گزارشات اولیه مبنی بر این‌که مهار آدوززدوکتاز می‌تواند از بعضی تظاهرات عصبی مربوط به دیابت جلوگیری کند عوامل زیادی پیشنهاد شدند. متأسفانه مفید بودن هیچکدام از آنها در نروپاتی دیابت انسان اثبات نشده است. اخیراً به‌نظر می‌رسد تولرستات^{۱۰} داروی بسیار مفید در پیشگیری نروپاتی دیابتی باشد. این دارو ایمنی خوبی داشته و در طول ۵۲ هفته درمان با آن ریسک پیشرونده فقدان عمل عصب در مقایسه با پلاسیبو کاهش یافته است.

گانگلیوزیدها اجزای حیاتی غشای اعصاب هستند که برای درمان نروپاتی دیابتی پیشنهاد شده‌اند. داده‌های آزمایشگاهی نشان داده که درمان با گانگلیوزیدها نقص القای عصب را در حیوانات دیابتی تصحیح کرده و از پیشرفت ضایعه و تخریب Na^+/K^+ ATPase و نقصان در بازسازی عصب سیاتیک جلوگیری می‌کند.

پیشنهاد درمان نروپاتی دیابتی با گشاده‌کننده‌های عروق و داروهای ضد فشار خون بدین منظور بود که این داروها می‌توانند با تصحیح جریان خون اعصاب از ایسکمی آنها جلوگیری کنند. آنالوگهای PGE_1 نیز برای درمان نروپاتی دیابت پیشنهاد شدند.

بر اساس فرضیه نقش "w-6-EFA در نروپاتی دیابتی، γ -لینولنیک اسید برای درمان نقص عصبی بیماران دیابتی پیشنهاد شده است. Levacecamine (استیل-ال-کارنیتین) استفاده از آن در حیوانات از کند شدن سرعت القای عصبی پیشگیری کرده و از نقصان فعالیت Na^+/K^+ ATPase و دی‌اسیل‌گلیسرول جلوگیری کرده و نفوذپذیری آلبومین را در عروق زیاد می‌کند، بنابراین می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد.

Pimagedine (Aminoguanidiniene) دارویی است که قادر به بلوک کردن گلیکوزیله شدن غیر آتریماتیک پروتئینها می‌شود و در حیوانات اثرات مفیدی در بهبود جریان خون و سرعت هدایت عصب به‌صورت وابسته به دوز نشان داده است و بعد از این نتایج دوز برای درمان نروپاتی دیابتی پیشنهاد شده است. کاربرد آنتی‌اکسیدانها در حیوانات برای درمان نروپاتی دیابتی بسیار مفید واقع شده است.

جدول ۳: درمان پیشنهادی برای نروپاتی دیابتی

- نگهداری قند خون در حالت طبیعی (انسولین در صورت لزوم)
- مهار کننده‌های آلدوز ردوکتاز
- کانگلیوزیدهای مغزی
- اسیدهای چرب ضروری
- γ - linolenic acids (W - 6 - EFA)
- عوامل وازودیلاتور (PGE₁)
- آنتی اکسیدانها: پروبوکل - توکوفرول - گلوتاتیون - تیوکتیک اسید
- مهار کننده‌های گلیکوزیله شدن پروتئین‌ها: آمینوگوانیدین
- فاکتور رشد (فاکتور رشد عصبی)

نروپاتی دیابتی که اتفاق افتاده را درمان کند. اگر چه مواد زیادی پیشنهاد شده هیچ کدام نتوانسته‌اند صلاحیت لازم را برای استفاده در انسان پیدا کنند.

دلایل عمده فقدان درمان قطعی را می‌توان مربوط به فقدان دانش کافی در مورد علت اساسی نروپاتی دیابتی، کیفیت پایین متدولوژی، کم بودن مطالعات، متفاوت بودن نقص عصبی و انتخاب شاخص لازم برای تشخیص می‌باشند. در آینده پیشنهاد می‌شود تا اثر بخشی داروها را در بیماران مبتلا به نروپاتی دیابتی با در نظر گرفتن عوامل فوق بررسی شود.

زیر نویس:

1. Peripheral Diabetic Neuropathy
2. Diabetes control and complication Trial
3. Intensive Insulin treatment
4. Gangliosides
5. Insulin dependent diabetic Melitus
6. Non - Insulin - dependent diabetic Melitus
7. American Diabetic Association
8. Advanced Glycosilated End - Product
9. Orygen Free Radicals
10. Tolrestat
11. Essential Free - Fatty Acid

منابع:

1. Domenico fedele and Dario Giugliano. Peripheral Diabetic Neuropathy. Drugs 1997, 54(3): 414 - 421
2. Max MB, Lynch SA, Muir J, etal. Effects of desipramine, amitriptyline and fluoxetine on pain In diabetic neuropathy. N Engl J Med. 1992; 326: 1250 - 6
3. Levy DM, Abraham RR, Tomlinson DR. Topical capsaicin In the treatment of painful neuropathy. N. Engl J Med. 1991; 324: 776

آنتی اکسیدانهای butylated hydroxy toluen (BHT)، پروبوکل Probuocol و توکوفرول (vit E) اثرات حفاظتی در سرعت هدایت عصب داشته، باعث مقاومت به ایسکمی شده و از کاهش جریان خون عصب جلوگیری می‌کنند. تنها داروی مورد مطالعه در انسان آنتی اکسیدان α -لیپوئیک اسید (THIOCTIC ACID) است که تجویز ۵۰۰ mg از آن بدون این‌که عوارض بارزی داشته باشد سبب کاهش نشانه‌های نروپاتی دیابتی می‌شود.

۵- نتیجه‌گیری

پزشک می‌تواند از نروپاتی دیابتی در بیماران دیابتی فقط با استفاده از روشهای ابتدایی و کنترل ثبات و متابولیسی جلوگیری کند. متأسفانه قطع نظر از داروها برای درمان علامتی و کنترل قند تا امروز هیچ دارویی نتوانسته