

به نام خداوند جان و خرد  
کزین برتر اندیشه برنگذرد



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی قزوین  
دانشکده پزشکی شهید بابایی

پایان نامه جهت اخذ درجه دکترای پزشکی عمومی

عنوان:

مقایسه اثر نورتریپتیلین و ویتامین B12 در بهبود علایم عصبی  
بیماران مبتلا به نوروپاتی دیابتی

استاد راهنما:

دکتر حسین پارسا

استاد مشاور آمار:

مهندس امیر جوادی ۱۳۸۹/۳/۱۷

تعمیرات مازن می یازد  
تعمیرات

نگارش:

ابوالفضل نوری

سال تحصیلی: ۸۸-۱۳۸۷

شماره پایان نامه: ۷۴۶

تقدیم به حضور پر مهر پدر و مادرم

که شوق آموختن را مدیون دست‌های گرمشان هستم

تقدیم به همسر عزیزم

سرکار خانم دکتر سارا باقری وند

که همواره مشوق من در پیشبرد اهداف زندگیم هستند

با تشکر از استاد ارجمند

جناب آقای دکتر حسین پارسا

با امید موفقیت ایشان در تمامی عرصه های زندگی

## فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۱	چکیده
	<b>فصل اول: مقدمه و بیان مسئله</b>
۳	مقدمه و بیان مسئله
۴	تعریف نوروپاتی دیابتی
۴	طبقه‌بندی نوروپاتی دیابتی
۶	اپیدمیولوژی نوروپاتی دیابتی
۷	اتیولوژی و فاکتورهای خطر
۷	پاتوفیزیولوژی
۹	علائم نوروپاتی
۱۳	غربال‌گری
۱۳	خلاصه درمان نوروپاتی دیابتی
۱۵	کنترل قند
۱۵	مراقبت از پاها
۱۶	درمان‌های داروئی فعلی
۱۶	نوروپاتی پری‌فرال
۲۷	نوروپاتی اتونوم
۳۰	داروهای نوپدید

پیشگیری ..... ۳۲

دلایل انتخاب موضوع ..... ۳۳

هدف اصلی ..... ۳۴

اهداف اختصاصی ..... ۳۴

فرضیات ..... ۳۴

### فصل دوم: بررسی متون

بررسی متون ..... ۳۵

### فصل سوم: مواد و روش کار

مواد و روش ها ..... ۳۹

متغیرها ..... ۴۲

### فصل چهارم: یافته‌ها

یافته‌ها ..... ۴۴

### فصل پنجم: بحث و نتیجه‌گیری

بحث و نتیجه‌گیری ..... ۵۹

نتیجه‌گیری نهایی ..... ۶۵

پیشنهادات ..... ۶۶

منابع ..... ۶۷

ضمائم

## فهرست جداول

عنوان	صفحه
جدول ۱- شاخص‌های عددی سن، مدت زمان و ... به تفکیک دو گروه	۴۶
جدول ۲- توزیع فراوانی جنس، نوع داروی مصرفی، سابقه مشکل تیروئیدی ...	۴۷
جدول ۳- درصد بهبودی علایم به تفکیک دو گروه مورد مطالعه	۴۹
جدول ۴- درصد بهبودی درد نوروپاتی به تفکیک گروه درمانی، ...	۵۱
جدول ۵- درصد بهبودی بی حسی اندام به تفکیک گروه‌های درمانی، ...	۵۲
جدول ۶- درصد بهبودی گزگز به تفکیک گروه‌های درمانی، ...	۵۳
جدول ۷- درصد بهبودی ناتوانی جنسی به تفکیک گروه‌های درمانی، ...	۵۴



## فهرست نمودارها

عنوان	صفحه
نمودار ۱- توزیع فراوانی اثر B12 و داروی نورتریپتیلین بر کاهش درد بیماران	۵۵
نمودار ۲- توزیع فراوانی اثر B12 و داروی نورتریپتیلین بر بهبودی بی حسی	۵۶
نمودار ۳- توزیع فراوانی اثر B12 و داروی نورتریپتیلین بر بهبودی گزگز	۵۷
نمودار ۴- توزیع فراوانی اثر B12 و داروی نورتریپتیلین بر ناتوانی جنسی بیماران	۵۸

## فهرست اشکال

صفحه	عنوان
۹	شکل ۱- مکانیسم‌های هایپرگلیسمی در ایجاد اختلال
۱۰	شکل ۲- انواع واژگان مرتبط با درد نوروپاتی
۱۶	شکل ۳- خلاصه‌ای از داروهای خط اول درمان نوروپاتی پری‌فرال دیابتی
۱۷	شکل ۴- مکانیسم‌های اثر داروهای نوروپاتی پری‌فرال دیابتی
۲۵	شکل ۵- دوز مؤثر داروهای خط اول نوروپاتی پری‌فرال دیابتی
۲۷	شکل ۶- انواع علائم اتونوم نوروپاتی دیابتی، نحوه تشخیص و درمان آن
۳۱	شکل ۷- مکانیسم اثر داروهای دسته ARIs

## چکیده

### مقدمه:

دیابت یکی از شایع‌ترین بیماری‌های متابولیک جوامع امروزی است بطوری که اکنون بیش از ۱۰۰ میلیون دیابتی در دنیا زندگی می‌کنند و بیش از ۱/۵ میلیون نفر دیابتی در ایران وجود دارد. شیوع نوروپاتی علامت‌دار در دیابتی‌ها ۱۵ درصد است ولی در بررسی با NCV به ۵۰ درصد می‌رسد. با توجه به این که نوروپاتی یکی از شایع‌ترین و در عین حال مزاحم‌ترین علائم بیماران دیابتی است و موجب کاهش قابل ملاحظه‌ای در کیفیت زندگی بیماران می‌شود و در حال حاضر درمان مؤثری برای آن وجود ندارد و تمام درمان‌های موجود علامت درمانی می‌کنند، لزوم یافتن راه‌های جدید درمانی مطرح می‌باشد.

### روش کار:

یک کارآزمایی بالینی تصادفی بود که در یک دوره ۶ ماهه بر روی بیماران مبتلا به نوروپاتی دیابتی مراجعه‌کننده به درمان جراحی عروق بیمارستان شهید رجایی قزوین در سال ۱۳۸۷ انجام شد. ۱۰۱ بیمار دیابتی بصورت تصادفی انتخاب و به دو گروه ویتامین B12 (مداخله) و نوروتریپتیلین (کنترل) تقسیم شدند و به ترتیب تحت درمان با ۱۰۰۰ میکروگرم ویتامین B12 عضلانی هفته‌ای یکبار و ۳۰ میلی‌گرم نوروتریپتیلین روزانه به مدت ۶ ماه پس از درمان بررسی شد و سرانجام پس از ۶ ماه اطلاعات خام بدست آمده را با نرم‌افزارهای SPSS، T-test و کای اسکوئر آنالیز نمودیم.

### یافته‌ها:

هر دو گروه از نظر سن و جنس و سابقه زخم معده و سابقه مشکل تیروئیدی و سابقه جراحی تحت بیهوشی عمومی اختلاف معنی‌داری نداشته و همگن بودند ولی در گروه B12 بطور معنی‌داری با  $P.Value=0/029$  استفاده از انسولین جهت کنترل قند بیشتر از داروی خوراکی کاهنده قند خون بود و هم‌چنین در گروه B12 بطور معنی‌داری با  $P.Value=0/047$  قند خون تحت کنترل بهتری بود. در گروه B12 در پایان ۶ ماه میزان بهبودی گزگز و ناتوانی جنسی به ترتیب،  $P.V=0/012$  و  $P.V=0/027$

بطور معنی داری بیشتر از گروه نوروتریپتیلین بود ولی هیچ گونه رابطه معنی داری بین بهبودی و نوع داروی کاهنده قند خون مصرفی وجود نداشت.

### بحث و نتیجه گیری:

مطالعه ما نشان داد که با وجود این که دوز ویتامین B12 مصرفی ما کمتر از مطالعات قبلی بود و هم چنین دوز نوروتریپتیلین مصرفی ما بیشتر از مطالعات قبلی بوده در گروه ویتامین B12 گزگز اندام و ناتوانی جنسی بطور معنی داری بیشتر از گروه نوروتریپتیلین بهبودی پیدا کردند که نتایج با مطالعات قبلی هم خوانی داشت و مکانیسم اثر ویتامین B12 هم احتمالاً از طریق کاهش هموسیستئین خون و بهبود زرنراسیون رشته های عصبی می باشد.

**واژگان کلیدی:** نوروپاتی دیابتی، نوروتریپتیلین، ویتامین B12

# فصل اول

مقدمه و بیان مسأله  
..

## مقدمه و بیان مسئله

دیابت یکی از شایع‌ترین اختلالات متابولیک می‌باشد و خودش به دو نوع بزرگ تقسیم می‌شود:

### ۲- دیابت تیپ II

### ۱- دیابت تیپ I

بررسی‌ها نشان می‌دهد که هم اکنون در دنیا بیش از ۱۰۰ میلیون دیابتی وجود دارد که طی ۳۰ سال آینده تعدادشان دو برابر می‌شود (۱). در آمریکا حدود ۲۱ میلیون دیابتی وجود دارد و بطور نگران‌کننده‌ای با سرعت ۵ درصد در سال در حال افزایش می‌باشد (۲).

جمعیت دیابتی ایران بیش از ۱/۵ میلیون نفر است و حدود ۱۰ میلیون ایرانی در معرض خطر مبتلا شدن به دیابت هستند (۱).

شیوع نوروپاتی دیابتی در علائم بالینی ۱۵ درصد و در بررسی NCV به ۵۰ درصد می‌رسد (۳).

در تمام نقاط دنیا بخصوص کشورهای در حال توسعه دیابت به سرعت در حال افزایش است و عمده‌ترین دلیل آن هم شیوع چاقی است.

عوارض خاص میکروواسکولار دیابت شامل رتینوپاتی و نفروپاتی و نوروپاتی می‌باشد که هر فرد دیابتی تا آخر عمر بالاخره به یکی از آن‌ها مبتلا خواهد شد و در عین حال نوروپاتی دیابتی شایع‌ترین عارضه مزمن دیابت می‌باشد و موجب کاهش قابل توجه در کیفیت زندگی بیماران دیابتی می‌شود (۴ و ۵).

صرف این که یک فرد دیابتی علائم عصبی و نوروپاتی داشت نمی‌توان گفت وی نوروپاتی دیابتی دارد، بلکه باید علل دیگر که موجب نوروپاتی می‌شوند را رد کرد (بخصوص که همراهی نوروپاتی‌های دیگر با نوروپاتی دیابتی شایع است و از طرف دیگر این که نوروپاتی‌های دیگری هم هستند که علائم مشابه نوروپاتی دیابتی دارند مثل CIDP، کمبود ویتامین B12، نوروپاتی ناشی از مصرف الکل، علل اندوکراین و ...). (۲)

در ۵۰-۱۰ درصد موارد افراد مبتلا به نوروپاتی دیابتی، همزمان نوروپاتی دیگری هم دارند. (۲)

یک مطالعه آینده‌نگر که در بیماران دیابتی انجام شد نشان داده که شیوع نوروپاتی دیابتی با افزایش طول مدت دیابت و شدت دیابت، افزایش می‌یابد بطوری که ۱۰ درصد بیماران در طی ۵ سال پس از تشخیص دیابت، علائم نوروپاتی دیابتی را بروز می‌دهند (البته برخی مقالات گفته‌اند که در بدو تشخیص شیوع علائم نوروپاتی دیابتی ۱۰ درصد است) ولی طی ۲۵ سال این درصد به ۵۰ درصد می‌رسد. (۶)

شیوع نوروپاتی در دیابتی‌هایی که هم زمان الکل مصرف می‌کنند، بیشتر است و هم‌چنین تنباکو و توتون هم ذکر شده که به احتمال زیاد موجب تسریع بروز و افزایش شدت علائم نوروپاتی دیابتی می‌شوند (۲). بیماران دیابتی که هم‌زمان درگیری عروقی اندام‌های تحتانی هم دارند، علائم نوروپاتی شدیدتری نسبت به بیماران دیابتی بدون درگیری عروقی دارند.

## تعریف نوروپاتی دیابتی

یکی از عوارض مزمن میکروواسکولار دیابت می‌باشد که با وجود علائم یا نشانه‌های اختلال عملکرد اعصاب محیطی یا اعصاب اتونوم و پس از رد کردن علل دیگر نوروپاتی، تشخیص داده می‌شود (۵ و ۴). البته گاهی مواقع هیچ علامت یا نشانه‌ای وجود ندارد و با تست‌های الکتروفیزیولوژیک تشخیص داده می‌شود.

## طبقه‌بندی نوروپاتی دیابتی

طبقه‌بندی‌های گوناگونی ذکر شده ولی انجمن دیابت آمریکا (ADA) طبقه‌بندی زیر را ارائه داده است که مورد توافق اغلب دانشمندان دنیا می‌باشد و عبارت است از (۷ و ۸):

(۱) پل نوروپاتی قرنیه ژنرالیزه:

- حسی حاد

- حسی حرکتی مزمن دیستال

- اتونومیک

۲) نوروپاتی فوکال و مولتی فوکال

- کرانیال

- ترانکال

- فوکال اندامها

- آمیوتروفی

البته انجمن دیابت آمریکا به پزشکان هشدار می دهد که مواظب نوروپاتی های قابل درمان که ممکن است همراه با بیماران نوروپاتی دیابتی رخ دهند باشند؛ مثل: CIDP، گاموپاتی منوکلونال، کمبود ویتامین B12 و ...



## اپیدمیولوژی نوروپاتی دیابتی

برآوردها حاکی از آن است که ۲۱ میلیون آمریکایی دیابت دارند که ۷/۷ میلیون نفرشان نوروپاتی دیابتی دارند (۲).

طی یک مطالعه آینده‌نگر بزرگ روی بیماران دیابتی نوع I و II مشخص شد که شیوع نوروپاتی دیابتی پس از ۵ سال از تشخیص دیابت ۱۰ درصد است و پس از ۲۵ سال به ۵۰ درصد می‌رسد (۶).

نوروپاتی دیابتی در کودکان بندرت رخ می‌دهد (شیوع  $\geq 2$  درصد) (۹).

در کل ۲۰ درصد بیماران دیابتی حداقل یک علامت نشان دهنده نوروپاتی پری‌فرال دیابتی را دارند (۷).

حداقل ۵۰ درصد بیماران با دیابت طولانی مدت درجاتی از گاستروپارزی را دارند و نزدیک به ۷۰ درصدشان حداقل یک علامت نوروپاتی اتونوم دستگاه گوارش را دارند که شایع‌ترین آن یبوست است (۱۰ و ۱۱).

۴۳-۸۷ درصد دیابتی‌ها اختلال عملکرد دستگاه ادراری-تناسلی دارند و ۲۷-۷۵ درصد مردان دیابتی اختلال ایرکشن دارند (۱۲).

مشکلات ادراری زنان دیابتی ۵ برابر زنان غیردیابتی است (۱۲).

## اتیولوژی و فاکتورهای خطر نوروپاتی دیابتی

اتیولوژی اصلی زمینه‌ای ایجاد کننده نوروپاتی در دیابتی‌ها هایپرگلیسمی و هایپوانسولینمی همزمان است که موجب تغییر در چندین مسیر بیوشیمیایی می‌شوند (۱۳).

البته فاکتورهای عروقی و دیگر فاکتورهای متابولیک را هم باید در نظر داشت.

در مطالعات نشان داده شده که هرچه کنترل قند دقیق‌تر صورت پذیرد (با روش‌های تزریق انسولین Intensive) شیوع نوروپاتی دیابتی به شدت کاهش خواهد یافت (۱۴).

ریسک فاکتورهای مازور نوروپاتی دیابتی شامل هایپرگلیسمی و افزایش طول مدت دیابت و سن بیش از ۷۰ سال و قد بلند می‌باشد.

ریسک فاکتورهای مینور نورپاتی دیابتی شامل موارد ذیل می‌باشد:

- HTN
- هایپرلیپیدمی
- چاقی
- سیگار
- اختلال ایمنی

## پاتوفیزیولوژی نوروپاتی دیابتی

در مطالعات فراوانی اثبات شده که هم فاکتورهای متابولیک و هم فاکتورهای عروقی در پاتوژنز نوروپاتی دیابتی دخیل هستند.

در مطالعات آزمایشگاهی بر روی حیوانات انجام شده، چندین مسیر آنزیمی و غیر آنزیمی متابولیسم گلوکز که در شروع و پیشرفت نوروپاتی دیابتی نقش دارند شناسایی شده‌اند که برخی از آن‌ها بدین شرح هستند (۱۵ و ۱۲ و ۱۱)

۱) افزایش استرس‌های اکسیداتیو و نیتروزاتیو (بدلیل اتواکسیداسیون گلوکز و ایجاد رادیکال‌های آزاد)

۲) افزایش فعالیت آنزیم آلدوز ردوکتاز

۳) گلیکوزیلاسیون غیر آنزیمی پروتئین‌های ساختمانی اعصاب

۴) افزایش پروتئین کیناز C و افزایش فعالیت آن

۵) کاهش ساخت آنزیم نیتریک اکسید سنتاز (NOS) و اختلال کارکرد سلول اندوتلیال عروق

۶) اختلال فعالیت سیکلواکسیژناز و به دنبال آن اختلال در عملکرد پروستاگلندین‌ها

۷) کاهش میواینوزیتول اعصاب

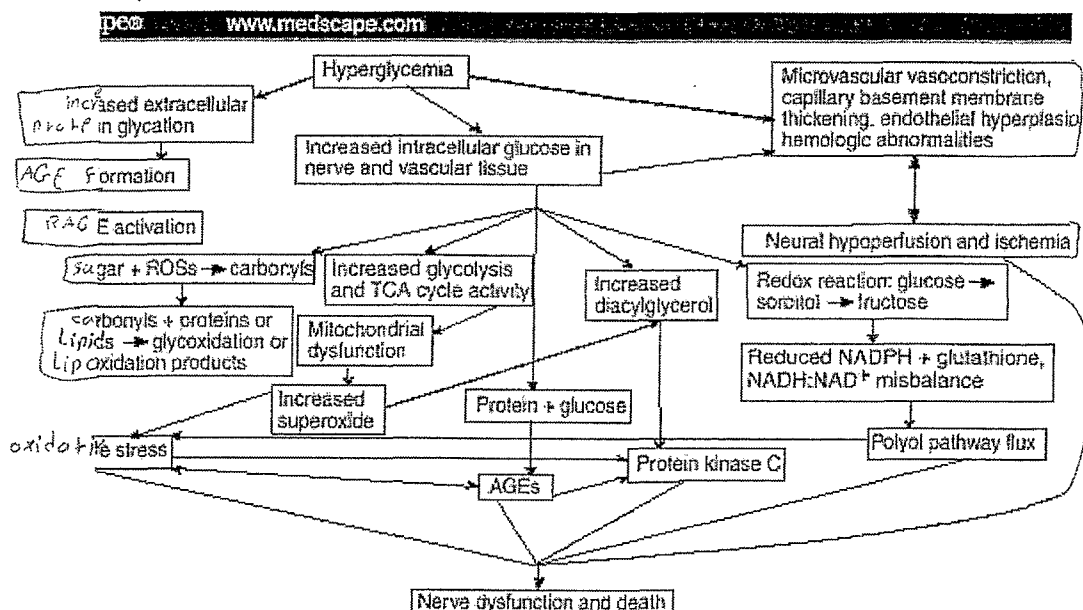
۸) افزایش فعالیت مسیر پلی‌آل در بافت عصبی که منجر به تجمع سوربیتول و فروکتوز در اعصاب می‌شود

۹) کاهش متابولیسم اسیدهای چرب زنجیره بلند

هایپرگلیسمی با ایجاد تغییراتی در عروق موجب افزایش مقاومت عروقی داخل بافت عصبی شده و به این ترتیب جریان خون عصب کم شده و در گانگلیون‌ها و تنه‌های عصبی هایپوکسی ایجاد شده و بدین ترتیب تولید ATP کم شده و انتقال مواد از غشای نورون‌ها و هم چنین فعالیت پمپ سدیم پتاسیم غشای نورون کم شده و موجب آتروفی اکسون می‌شود و در NCV اختلال ایجاد می‌شود.

در شکل ۱ انواع مکانیسم‌هایی که هایپرگلیسمی از طریق آنها موجب بروز نوروپاتی دیابتی می‌شود،

شرح داده شده است.



شکل ۱- مکانیسم‌های هایپرگلیسمی در ایجاد اختلال در فانکشن عصبی

## علائم نوروپاتی دیابتی

هر کدام از زیر گروه‌های نوروپاتی دیابتی علائم خاص خود را دارند که بطور خلاصه به ۹ زیر گروه تقسیم می‌شوند که در زیر بطور خلاصه علائم و نشانه‌های هر کدام ذکر می‌شود ولی در کل باید گفت که درد در نوروپاتی پری فرال دیابتی ناتوان کننده‌ترین علامت است و علت اصلی مراجعه فرد دیابتی جهت درمان نوروپاتی است و در پلی نوروپاتی دیستال قرینه اغلب دیده می‌شود.

انواع واژگان مرتبط با درد نوروپاتیک در شکل ۲ آورده شده است.