

Diabetik Nöropati Tedavisine Güncel Yaklaşım

Armağan TUĞRUL¹

ÖZET

Diabetik nöropati tedavisi semptomatik yapılmaktadır. Oysa son zamanlarda etyopatogenezinde yer alan faktörlere göre tedavi uygulamasının etkin olacağı düşünülmektedir. Henüz birçoğu deneme aşamasında olan çalışmaların sonuçları derlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Diabetes mellitus, nöropati, tedavi.

SUMMARY

CURRENT APPROACH TO TREATMENT OF DIABETIC NEUROPATHY

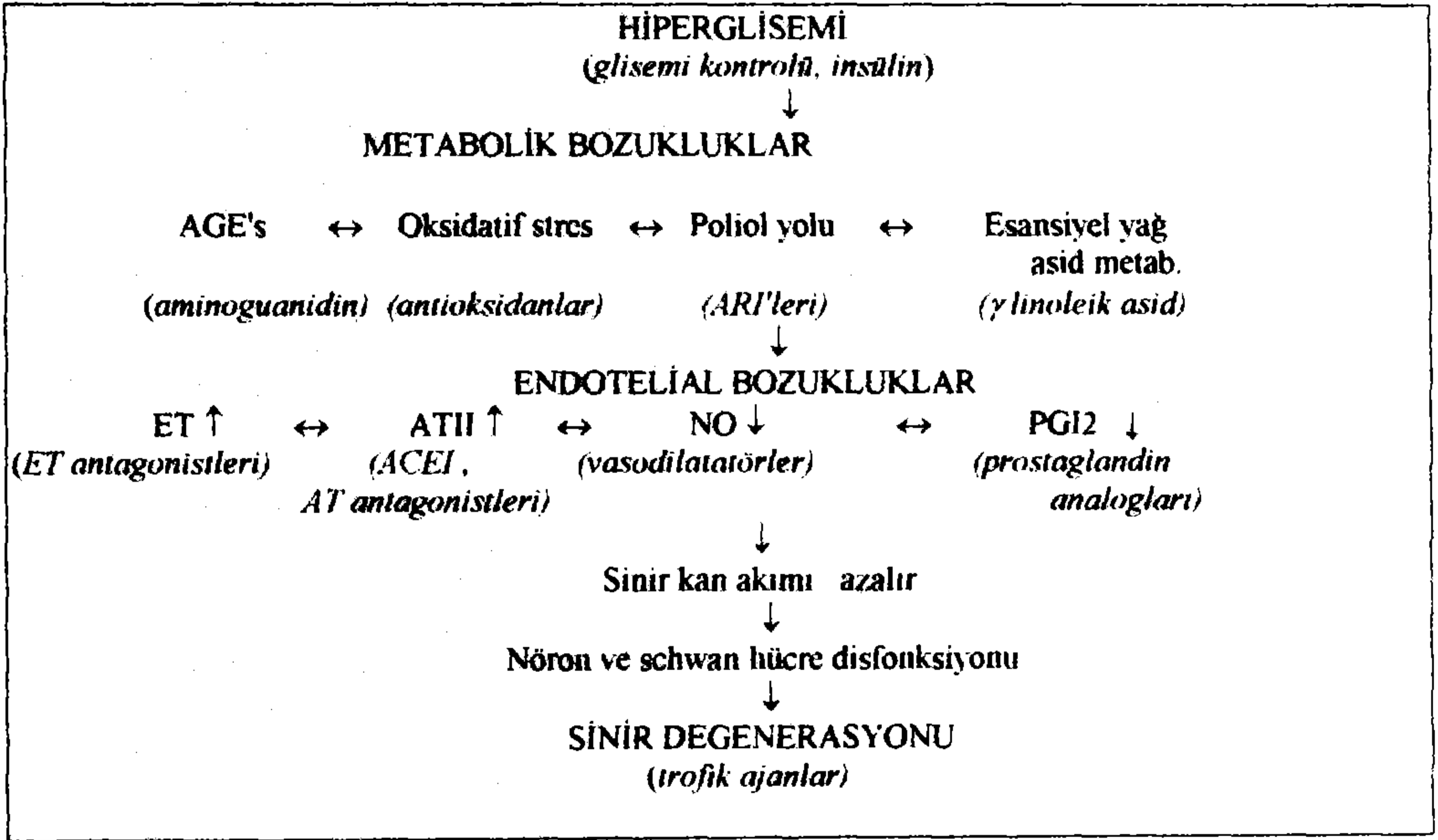
Diabetic neuropathy treatment has been carried out symptomatically. But recently, it has been considered that the treatment applications that are related to factors of etiopathogenesis of neuropathy are effective. Here, the results of studies which are still in experimenting stages are collected.

Key words: Diabetes mellitus, neuropathy, treatment.

GİRİŞ

Diabetin komplikasyonlarından birisi olan nöropatinin kesin tedavisi, geçtiğimiz 25

yılda hala bulunamamıştır (1). Etiopatogenezde birçok faktörün yer alması konuyu zorlaştırmaktadır. (Şekil 1)



Şekil 1: Diabetik nöropati fizyopatolojisi ve bu mekanizmalara yönelik multipl tedavi yolları (2)

Nöropati tedavisini 3 başlık altında toplayabiliriz:

- Etyoloji ve fizyopatolojiye yönelik tedavi
- Polinöropatinin semptomatik tedavisi
- Otonom nöropati tedavisi

Burada, gelecek vaat etmesi açısından önemli olan etyoloji ve fizyopatolojiye yönelik tedavideki gelişmeler özetlendikten sonra, polinöropati ve otonom nöropatinin kullandığımız mevcut tedavileri kısaca özetlenecektir.

A) ETYOLOJİYE YÖNELİK TEDAVİ:

a-) İYİ GLİSEMİ KONTROLÜ:

Hiperglisemi, uyarılmış olduğu çeşitli mekanizmalar [poliol yolunun aktive olması, oksijen radikallerinin ve AGE's(glikozillenme ürünlerinin) artması, esansiyel yağ asidi ve karnitin metabolizmasında ve sinir kan akımında azalma] nedeniyle, öncelikle tedavi edilmesi gerekir (2).

DCCT çalışmasında IDDM'da primer önlemede (başlangıçta hiçbir nöropatisi olmayanda) yoğun insülin tedavisi ile 5 yıl içinde nöropati görülme sıklığı % 3 iken, konvansiyonel tedavi görenlerde % 10'dur. Sekonder önlemede (nöropatilerde) ise klinik nöropati sıklığı 5 yıl içinde yoğun insülin tedavisi ile % 16'dan % 7'ye düşmüştür (3).

UKPDS çalışmasında NIDDM'de nöropati riski, iyi glisemi kontrolü ile birkaç yılda azalmıştır. İleri derecede sinir harabiyeti olanlarda bile normogliseminin etkinliği saptanmıştır (3).

b-)POTANSİYEL İLAÇLAR:

1-a) ALDOZ REDÜKTAZ İNHİBİTÖRLERİ (ARI):

Poliol yolundaki artışın, nöropati ve diğer komplikasyonların gelişmesindeki rolü uzun süredir tanımlanmıştır. ARI'lerinin etkileri(3):

- Poliol yolu aktivitesini azaltır ve sinir ileti defektinde düzelmeler yapar veya önler ve kardiyak otonom nöropatide faydalıdır (4,5).
- Kısmen de olsa , sinir lifi dejenerasyonundaki morfolojik değişiklikleri önler.
- Fosfoinozitol metabolizmasında değişiklik yapar.
- NA-K-ATPaze defisitini düzeltir.
- Glutasyon seviyesini arttırır.
- Sinir kan akımında NO salınımını arttırarak vasodilatasyonla iyileşme yapar (1,2).

Bu olumlu etki profiline karşın, insanlardaki çalışma sonuçları, hayvanlardaki sonuçlardan daha az yüz güldürücüdür. Çünkü insanlardaki diabet süreleri daha uzun, sinir harabiyeti daha fazla, ARI'lerinin dozu hayvanlara göre daha düşüktür (anksiyete yaptığı için).

Büyük popülasyon çalışmalarında ağrı daha iyi, sinir ileti hızı (NCV) daha iyidir, oysa kontrol gruplarında bu parametreler kötüleşmektedir.

ARI'leri ile yapılan , 2511 olguyu kapsayan distal simetrik polinöropatinin incelendiği 32 çalışmanın % 59'unda ARI etkili bulunmuş, NCV'de 1-2m/sn artış olduğu ve iyileşmenin duysal sinirlerde daha belirgin olduğu ve % 22'sinde semptomların azaldığı saptanmıştır. 674 olguyu kapsayan , otonom nöropatilerin incelendiği 15 çalışmanın sadece 3'ünde (% 40) olumlu sonuçlar saptanmış, postural hipotansiyonun sadece 1 çalışmada iyileştiği bildirilmiştir (6).

Klinikte daha uzun süreli (4-5 yıl), yüksek sayıda hasta ve standardize edilmiş elektrofizyolojik çalışmalar gerekmektedir.

1-b)Nöropatide endonöral L-CARNİTİN seviyesi azalmıştır. poliol yolu ile birlikte patogeneze rolü olduğu düşünüldüğü için, karnitin ve analogları denenmektedir (7,8). Sorbitol miktarını etkilemeden miyoinositol düzeyinde artma yaparak nöropatide iyileşme yapar. Ancak uzun süreli çalışmalar yoktur (1).

2) ESANSİYEL YAĞ ASİTLERİ:

Diabette linoleik asidin , γ linoleik aside desatürasyonunda bozukluk vardır. Bu olay birçok biyolojik öneme sahip prostaglandin E1-2, prostasiklin gibi önemli eikosanoidlerin sentezi için önemlidir (3). Prostanoidlerin artması ile sinir dolaşımında artma gelişiyor olması önemlidir.

Çuha çiçeği yağı içeren (total kalorinin %5-10'unu) ağır diyetlerin , diabetik ratlarda sinir anormalliklerini hem engellediği, hem geri çevirdiği saptanmıştır. Ancak klinik çalışmalarda belirgin iyileşme saptanmamıştır. γ linoleik asidin daha yoğun, daha uygun preparatlarının gelişimini beklemek ve uzun süreli çalışmalar yapmak gerekmektedir (1).

Hayvan çalışmalarında γ linoleik asit ile ARI'lerinin sinir fonksiyonlarını normale getirmede sinerjistik etkisi olduğu saptanmıştır (9).

3) VASODİLATATÖR İLAÇLAR:

Diabetik nöropatinin vasküler patogeneze etkilerinden dolayı, çok yararlı olduğu düşünülmektedir. İnsanlarda sinir kan akımının azalmasına yol açan endonöral vasküler bozuklukların, diabetik nöropatinin ciddiyeti ile paralel seyretmekte olduğu gösterilmiştir (3). Vasodilatatör ilaçlar hem insan, hem hayvan çalışmalarında kullanılmışlardır (10).

Vasodilatatör ilaçlar (2):

-Noradrenerjik antagonistler (alfa bloker, guanetidin)

Kalsiyum kanal blokerleri (nifedipin)
 -Renin angiotensin sistem inhibitörleri (ACE inhibitörleri, Angiotensin II antagonistleri)
 -Endotelin I antagonistleri
 -Nitratlar (NO donörü)
 -Prostanoid analogları
 -Fosfodiesteraz inhibitörleridir.

Prostaglandin I 2 analogu ile düz kas hücre relaksasyonu sonucu, sinir fonksiyonlarında iyileşmeler saptanmıştır (1).

Cameron ve ark. ile, birçok çalışma grupları, ACE inhibitörleri ile tedavide vasodilatasyona sekonder, belki de antioksidan etki ile, sinir iletiminin iyileştiğini (1), normotensif diabetlerde periferik nöropati testlerinin önemli ölçüde düzeldiğini saptamışlardır (11).

Aydoğ ve ark. 23 NIDDM polinöropati hastasında 6 ay lisinopril kullanmışlar ve myelinizasyonu gösteren ileti hızı ve distal latanslarda iyileşme, diabetik polinöropati için en hassas ölçüt olarak kabul edilen ve aksonal patolojileri gösteren uyarılmış cevap amplitüdlerinde özellikle duysal sinirlerde iyileşme olduğunu elektrofizyolojik çalışmalarında göstermişlerdir (12).

c) DENEYSEL AŞAMADAKİ TEDAVİLER:

1) GLİKOZİLLENMENİN İNHİBİSYONU:

Kazanılmış glikozillenme ürünleri diabetin kronik komplikasyonlarında önemli roller oynarlar. Nöropatide de aksonal transportun yavaşlamasına neden olurlar (3). AMİNOGUANİDİNLER nonenzimatik glikozillenme inhibitörleridirler ve eksperimental diabette yararlıdır (3). Aldoz redüktaz enzimini de inhibe ederler (13,14) Ayrıca vasküler kan akımında iyileşme yaparlar (1)

2) ANTİOKSİDANLAR: Diabetik dokularda keza sinirde de, lipidlerin peroksidasyonunun artması, sinir iskemisi ve hiperglisemi sonucunda, oksidatif stress artar. Sinir dokusunda antioksidan enzimler de azalır (15).

Antioksidan droglar serbest radikal temizleyicisi olarak N-ACETİLSİSTEİN ve PENTOKSİFİLİN ile GLUTATYON'un diabette faydaları saptanmasına rağmen, insan diabet nöropatisindeki engelleyici veya iyileştirici etkileri tam kesin değildir (15,16).

İnvivo olarak yapılmış α LIPOİK ASİT (lipid peroksidasyonunu engeller) çalışma sonuçlarında yüksek doz (600-800mg/gün) kullanımlarda NIDDM de, kardiyak otonom

nöropati (DEKAN=Deuch Kardiale Autonomia Neuropathia çalışması, 800mg/gün/oral ,4 ay süreli) ve periferik nöropati (ALADIN=Alfa Lipoik Acit Diabetic Neuropathy çalışması, 600mg/ gün/IV, 3 hafta süreli) semptomlarının azaldığı saptanmıştır (17). Deneysel diabetik nöropatide α lipoik asit ve γ linoleik asit kombinasyonu ile de iyileşme sağlanmıştır (18). Tip II diabetes mellitusta E VİTAMİNİ tedavisi ile de hafif ve orta derecede periferik nöropati iyileşmesi saptanmıştır (19).

PROBUKOL ve L-CARNİTİN de güçlü radikal temizleyicileridir

3) SİNİR GELİŞİMİ VE TAMIRI:

Birçok mekanizma sonuçta sinir harabiyetine, regenerasyonun bozulmasına yol açmaktadır. Erken dönemde sinir zedelenmesinin ortadan kaldırılması, nöropati gelişimine yol açar. İnsan sural sinir biopsilerinde sinir regenerasyonu defektiftir (3). Ayrıca diabetlilerde semptomlarda duysal defektler ön planda olduğu halde, myelinli ve myelinsiz liflerin etkilendiği sural sinir biopsileriyle gösterilmiştir (20). Periferik nöropatide aksonal kayıp, segmental demyelinizasyon ve bozulmuş aksonal regenerasyonun olduğu morfolojik olarak saptanmıştır (21). NGF (sinir growth faktör) ve belki de ILGF-1 (insulin like growth faktor) ile nöronal gelişim uyarılabilir (3).

NGF verilmesi azalmış olan nörotransmitterleri normale getirir. deneysel diabette miyelinsiz liflerde ve myelinli liflerde yapılan NGF tedavisi ile duysal sinir fonksiyonlarında ve morfolojisinde düzelmeye yapar, insanlarda da ciddi nöropatik semptomları azalttığı ve duyu oranını arttırdığı saptanmıştır (20,22). Ayrıca yoğun insülin tedavisinin NGF düzeyini, böylece regenerasyonu iyileştirdiği de saptanmıştır (23).

Deneysel olarak düşük doz IGF tedavisinin ratlarda hiperaljeziyi önlediği saptanmıştır (24).

Kortikotropin (ACTH) analogu ve gangliozidlerin (nöronal membranın normal yapılarıdır) gelişme ve regenerasyonu sağladığı bilinmektedir. Ancak henüz çalışmalar yetersizdir (3).

4) YENİ DÜŞÜNCELER:

Sinir biopsilerinde belirgin inflamasyon ve diabetik nöropatili hastaların % 56'sında (nondiabetiklerin % 13'ünde) anti-GAD 65 antikörlerinin ve antifosfolipid antikörlerinin saptanması nedeniyle antiinflamatuvarların.

kortikosteroidlerin ve diğer immün modülatörlerin kullanımı gündeme gelmiştir (3,25-27). Diabetlilerde kronik inflamatuvar demyelinizan polinöropati (CIDP) grubu denilen, sensorimotor polinöropati, sinir ileti defektleri, serebrospinal sıvıda protein artışı, proksimal kaslarda belirgin zayıflama ve güçsüzlük ile tanımlanan grupta, sitostatikler ve immün modülatör tedavi ile çok olumlu sonuçlar da bildirilmektedir (28). Ancak konu yeni olup, daha pek çok çalışmaya gereksinimi vardır.

B) DİABETİK POLİNÖROPATİNİN SEMPTOMATİK TEDAVİSİ (3):

Polinöropatinin çeşitli semptomları vardır.

1) Akut ağrılı polinöropati ve mononöropati 18 aydan daha uzun sürede kaybolur. Aspirin, parasetamol gibi basit analjezikler ile başlayarak, orta derecede opioid maddeler (kodein) veya kombinasyonların kullanılması önerilmektedir.

2) Yanıcı ağrı için: -Trisiklik antidepresanlar (imipramin, amitriptilin, desipramin vs) noradrenalinin reuptake'inin blokajını etkilerler, analjezik etkisi de vardır. -Mianserin (nörotransmitter reuptake'ini bloke etmez). -Fluoksetin (serotonin reuptake'ini bloke eder). -Capsaicin (sinir uçlarından çeşitli peptid nörotransmitterlerin salınmasını sağlar. Sinapslarda geçişi engeller ve uçlarda peptidlerin azalmasına yol açar).

3) Dokunma ağrısı: Mekanik uyarıların cinsi değiştirilerek veya özel mekanik önlemler konarak önlenir.

4) Saplanıcı ağrı (Sancı): -Antikonvülsan ilaçlar (carbamazepin, fenitoin, valprote). -Membran stabilize edici ilaçlar (lidokain, mexiletine)

5) Ağrılı pareteziler: İlaçlara oldukça dirençlidir. Trisiklik antidepresanlar ve antikonvülsanlar etkilidir.

6) Restless leg: Gece gevşemeyi engelleyen bu durumda en etkili ilaçlar benzodiazepinler ve clonazepamdır.

7) Kramplar: Yaşlılarda daha sıktır. Metabolik kontrolü ve kas elektrolit bozukluğu olanlarda sıktır. Kinin sülfat ve lokal masajlar gerekebilir.

C) OTONOM NÖROPATİ TEDAVİSİ (3):

GASTROPAREZİ.

1) Hiperglisemi tedavisi

2) Prokinetik droglar: Motiliteyi artırır.

-Metoclopramid (kolinerjik ve dopaminerjik antagonist)

-Domperidone (selektif dopamin antagonisti)

-Cisapride (myenterik plexusu uyarır)

-Eritromisin ve diğer makrolidler (motilin için reseptör gibi davranır)

3) Ciddi olgularda parenteral sıvı, nazagastrik drenaj, intravenöz beslenme, gastrostomi ile intrajejunal beslenme.

ALT GASTROİNTESTİNAL

PROBLEMLER:

1) Kabızlık (uyarıcı laksatifler)

2) Diare (gece diareleri ile paroksizmal fekal inkontinans olabilir.)

-Kodein fosfat

-Loperamid

-Oksitetrasiklin, eritromisin, ampisilin

-Clonidin

-Anal sfinkter cerrahisi

POSTURAL HİPOTANSİYON:

-Hafif olanlarda yatağın başını 10cm kadar kaldırmak

-Fludrokortizon

-Bacaklardaki göllenmeyi engelleyici çoraplar.

-Alfa adrenerjik agonistler

MESANE DİSFONKSİYONU:

-Suprapubik masaj ile mesane boşaltılması

-İntermitten kateterizasyon

-Antikolinesteraz ile kolinerjik aktiviteyi uyarmak (distigmin, neostigmin, pridostigmin)

-Enfeksiyonlar için siklik antibiyotik veya uzun etkili tek ajan .

ANORMAL TERLEME:

Yemek yeme ile uyarılan, yüz ve gövdenin üst yarısında gelişen bu terlemeler için henüz bir tedavi yoktur. Clonidin bazen başarılıdır.

KAYNAKLAR

1. Pfeifer MA, Schumer MP: Perspectives in diabetes. Clinical trials of diabetic neuropathy: Past, present and future. Diabetes 1995;44: 1355-1361.

2. Cameron NE, Cotter MA: Metabolic and vascular factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy. Diabetes 1997; 46(Suppl 2): S 31-S37.

3. Young RJ: The management of diabetic neuropathy. In *Textbook of Diabetes*. Edited by Pickup J, Williams G. Blackwell Science, 1997; 51.1-51.13.
4. Fong Ng DT, Lee FK, Song ZT, Calcutt NA, Lee LW, Chung SSM, Chung SK: Effects of sorbitol dehydrogenase deficiency on nerve conduction in experimental diabetic mice. *Diabetes* 1998; 47: 961- 966.
5. Didangelos TP, Karamitsos DT, Athyros VG, Kourtoglou GI: Effect of aldose reductase inhibition on cardiovascular reflex tests in patients with definite diabetic autonomic neuropathy over a period of 2 years. *J Diabetes Complications* 1998; 12(4): 201- 207.
6. Pfeifer MA, Schumer MP, Gelber DA: Aldose reductase inhibitors: The end of an era or the need for different trial designs? *Diabetes* 1997; 46 (Suppl 2): S82-S89.
7. Ido Y, McHowat J, Chang KC, Arrigoni-Martelli E, Orfalion Z, Kilo C, Corr PB, Williamson JR: Neural dysfunction and metabolic imbalances in diabetic rats. *Diabetes* 1994; 43: 1469- 1477.
8. Nakamura E, Koh N, Sakakibara F, Hamada Y, Hara T, Susaki H, Chaya S: Polyol pathway hyperactivity is closely related to carnitine deficiency in the pathogenesis of diabetic neuropathy of streptozotocin diabetic rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 287(3): 897- 902.
9. Horrobin DF: Essential fatty acids in the management of impaired nerve function in diabetes. *Diabetes* 1997; 46 (Suppl 2): S 90- S 93.
10. Cameron N, Cotter M: Effects of a nonpeptide endothelin-1 ET A antagonist on neurovascular function in diabetic rats: Interaction with the renin-angiotensin system. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 278(3): 1262- 1265.
11. Malik RA, Williamson S, Abbot C, Carrington AL, Iqbal J, Schady W, Boulton AJ: Effect of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor trandolapril on human diabetic neuropathy *Lancet* 1998; 352: 1978- 1981.
12. Aydoğ B, Tuğrul A, Aydın N: Diabetik polinöropati tedavisinde lisinoprilin etkisi. *Klinik Gelişim* 1997;10: 296- 299.
13. Thurston JH, McDougal DB, Hauhart RE, Schulz DW: Effects of acute, subacute and chronic diabetes on carbohydrate and energy metabolism in rat sciatic nerve. *Diabetes* 1995; 44: 190- 195.
14. Schmidt RE, Dorsey DA, Beaudet LN, Reiser KM, Williamson JR, Tilton RG: Effect of aminoguanidine on the frequency of neuroaxonal dystrophy in the superior mesenteric sympathetic autonomic ganglia of rats with streptozocin -induced diabetes. *Diabetes* 1996; 45: 284- 290.
15. Low PA, Nickander KK, Tritschler HT: The roles of oxidative stress and antioxidant treatment in experimental diabetic neuropathy. *Diabetes* 1997; 46 (Suppl 2): S 38- S 42.
16. Qiang X, Satoh J, Sagara M, Fukuzawa M, Masuda T: Gliclazide inhibits diabetic neuropathy irrespective of blood glucose levels in streptozotocin induced diabetic rats. *Metabolism* 1998; 47(8): 977- 981.
17. Ziegler D, Gries FA: α -lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral and cardiac autonomic neuropathy. *Diabetes* 1997; 46 (Suppl 2): S 62- S66.
18. Hounsom L, Horrobin DF, Tritschler H, Corder R, Tomlinson DR: A lipoic acid - gamma linolenic acid conjugate is effective against multiple indices of experimental diabetic neuropathy. *Diabetologia* 1998; 41(7): 839- 843.
19. Tütüncü NB, Bayraktar M, Varlı K: Reversal of defective nerve conduction with vitamin E supplementation in type 2 diabetes: a preliminary study. *Diab Care* 1998; 21(11): 1915-1918.
20. Elias KA, Cronin MJ, Stewart TA, Carlsen RC: Peripheral neuropathy in transgenic diabetic mice. *Diabetes* 1998; 47: 1637- 1642.
21. Mohiuddin L, Tomlinson DR: Impaired molecular regenerative responses in sensory neurones of diabetic rats. *Diabetes* 1997; 46: 2057- 2062.
22. Unger JW, Klitzsch T, Pera S, Reitert R: Nerve growth factor (NGF) and diabetic neuropathy in the rat: morphological investigations of the sural nerve, dorsal root ganglion, and spinal cord. *Exp Neurol* 1998;153(1): 23-34.
23. Tomlinson DR, Fernyhough P, Diemel LT: Role of neurotrophins in diabetic neuropathy and treatment with nerve growth factors. *Diabetes* 1997; 46(suppl 2): S 43- S 49.
24. Zhuang H, Wuarin L, Fei Z, Ishii D: Insulin like growth factor (IGF) gene expression is reduced in neural tissues and liver from rats

- with non-insulin-dependent diabetes mellitus and IGF treatment ameliorates diabetic neuropathy. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 283(1): 366-370.
25. Zanone MM, Peterson JS, Peakman M, Mathias CJ, Watkins PJ, Dyrberg T, Vergani D: High prevalence of autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in long-standing IDDM is not a marker of symptomatic autonomic neuropathy. *Diabetes* 1994; 43: 1146-1150.
26. Shigeta H, Yamaguchi M, Nakano K, Obayashi H, Takemura R: Serum autoantibodies against sulfatide and phospholipid in NIDDM patients with diabetic neuropathy. *Diab Care* 1997; 20(12): 1896-1899.
27. Krendel DA, Costigan DA, Hopkins LC: Successful treatment of neuropathies in patients with diabetes mellitus. *Arch Neurol* 1995; 52(11): 1053-1061.
28. Stewart JD, McKelvey R, Durcan L, Carpenter S, Karpati G: Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) in diabetics. *J Neurol Sciences* 1996; 142:59-64.