

علل اسهال مزمن در بیماران مبتلا به دیابت قندی و روشهای بررسی جهت تشخیص و درمان آن *

ترجمه از دکتر احمد شفیعی

خلاصه مقاله :

هدف از این بررسی یافتن روشهای علمی جهت درمان بیماران دیابتیکی مبتلا به اسهال میباشد. نوشته های انگلیسی از ۳۰ سال گذشته در مورد پاتوفیزیولوژی و درمان بیماران دیابتیک مبتلا به اسهال، و همچنین تمام بیماران دیابتیکی با اسهال مزمن که در میوکلینیک در سال ۱۹۹۰ بررسی شده اند. برای نشان دادن نمونه ای از اسهال مزمن دیابتیک دو بیمار هم مورد بررسی قرار می گیرند. تاکنون مکانیسمهای ایجاد اسهال در بیماران دیابتی بطور کامل مشخص نشده است. در میوکلینیک علل اسهال بیماران دیابتیکی عموماً اسپرو، افزایش بیشتر از حد باکتریها در روده کوچک با عدم کنترل دفع مدفوع همراه با اختلال عمل ناحیه رکتوانال بود. هر چند در نیمی از بیماران علل دیگر مانند غیر طبیعی بودن حرکات روده و یا ترشح عامل اصلی میبوند. راه عملی جهت بررسی را به ۳ صورت میتوان خلاصه کرد :

- ۱- آزمایشهای خون و مدفوع و سیگموئیدوسکوپی برای بررسی سوء هضم و بیماریهای انتهای کولون.
 - ۲- آسپیراسیون و بیوپسی روده کوچک، هنگامیکه آزمایشهای خون یا مدفوع غیر طبیعی بودند انجام گردید، و در صورت طبیعی بودن آزمایشهای خون و مدفوع تستهای مربوط به عملکرد ناحیه آنورکتال.
 - ۳- اندازه گیری عبور معدی - روده ای و یا بررسی درمانی با opioids، کلونیدین و بندرت با کلستیرامین یا Octreotide acetate (یا هر دو). البته مکانیسمهایی که سبب غیر طبیعی شدن سیستم عصبی می شوند میتوانند به نوبه خود سبب غیر طبیعی شدن هضم، ترشح، جذب و یا اختلال حرکتی گردند.
- علائم گوارشی در بیماران مبتلا به دیابت شایع و متفاوت میباشد. اسهال مزمن در ۸ تا ۲۲ درصد بیماران گزارش شده است. پاتوژنز اسهال مزمن در این بیماران بطور غیر کامل مشخص شده و مکانیسمهای مختلفی در ایجاد آن ممکن است دخالت داشته باشد.
- ۱- غیر طبیعی بودن، عملکرد ناحیه رکتوم و مقعد.
 - ۲- غیر طبیعی بودن حرکات یا ترشح روده.
 - ۳- افزایش بیشتر از حد باکتریها در روده کوچک.
 - ۴- ترشح غیر طبیعی یا جذب غیر طبیعی اسیدهای صفراوی.
 - ۵- نارسائی آنزیمهای لوزالمعده.
 - ۶- بیماری سیلیاک.

نوروباتی عمومی دارند. اسهال دیابتیک بیماری مزمنی است که در بیماران نیازمند به انسولین رخ می دهد. گرچه اسهال در هر زمانی از بیماری آنها ممکن است پیداشودولی معمولاً حداقل ۸ سال از بیماری قند آنها میگذرد. ابتلاء مردها نسبت به زنها ۳ به ۲ بوده و در اکثر بیماران نوروباتی محیطی، و اتونومیک شامل: غیر طبیعی بودن رفلکس مردمک، اختلال در ترشح عرق، هیپوتانسیون ارتواستاتیک، ناتوانی جنسی،

تعریف و اشکال کلینیک :

در دسته ای از بیماران دیابتیک که دچار اسهال مزمن می شوند علت واضحی برای اسهال پیدا نمی شود. و به اسهال آنها " اسهال دیابتیک" میگویند. بیماری قند این بیماران معمولاً خوب کنترل نشده و علائم

درد و (Succusion Splash) شکم بچشم میخورد. فشار داخل رکتوم و فشارهای مقعدچه در حال استراحت وجه با جمع کردن اختیاری طبیعی بودند. یافته های غیرطبیعی آزمایشگاهی عبارت بودند از:

پروتئین کل سرم ۵/۶ گرم در دسی لیتر، آلبومین ۳/۳ گرم در دسی لیتر. پروتئین ادرار ۵۶۴ میلی گرم در ۲۴ ساعت (طبیعی تا ۹۳ میلیگرم). وزن مدفوع ۲۴ ساعته ۹۹۰ گرم با ۷ گرم چربی تستهای رفلکسی انجام شده اختلال در کارسیستم عصبی اتونومیک (Vagal and Sympathetic Cholinergic Dysfunction) را نشان میداد. مانومتري معده و روده ای امواجی دسته ای با آستانه بالا همراه با دوره های خاموشی (سکون) بعد از غذا را هويدا می ساخت.

(Periodic high-amplitude bursts of phasic pressure activity) تخلیه موادجامد از معده در Scintigraphy همراه با تاخیر ولی عبور مایعات و جامدات مارکردار در روده کوچک سریع بود. بطور خلاصه: علت اسهال این بیمار غیر طبیعی بودن حرکات روده کوچک بود.

بیمار سوم: زنی ۲۷ ساله که از سن ۶ سالگی مبتلا به دیابت نیازمند به انسولین بوده. سابقه ۶ ماه اسهال مزمن را میداد. رتینوپاتی دیابتیک، نوروپاتی اتونومیک محیطی و نفروپاتی در سن ۱۹ سالگی برای او تشخیص داده شده بود. بیمار مبتلا به حملات اسهال آبکی شدید ۲ تا ۳ بار در روز بهمراه کرامپ و اتساع شکم (Distention) بوده که ۲ تا ۳ روز ادامه می یافته و بعد برای چند روزی هیچگونه اجابت مزاج نداشته است. در معاینه فیزیکی مردمکهای بیمار به نور جواب نمیداد اما به (Accommodation) جواب مثبت میداد. رفلکسهای زانو و منج پاکاهش نشان می دادند، شکم متسع (طبیعی) و بزرگ گشته نتایج معاینات مانومتريک مقعد و رکتوم و پروکتوسکوپی طبیعی بوده است. نتایج غیر طبیعی آزمایشگاهی عبارت بودند از $MCV=77/3\text{fl}$ ، آلبومین سرم ۲/۹ گرم در دسی لیتر، چربی مدفوع ۳۹/۲ گرم در ۲۴ ساعت. کالسفیکاسیون پانکراس در رادیوگرافی ساده شکم دیده نشد. رادیوگرافی روده کوچک مختصر گشادی همراه با درشتی مخاط را نشان می داد. بیوپسی روده کوچک آتروفی ناکامل ویلوزیته ها همراه با ارتشاح سلولهای منونوکلتر در لامیناپروپریا را نمایان می ساخت، که با تشخیص سیلیاک اسپرو مطابقت داشت. اسپیراسیون روده کوچک از نظر زیاردیا و باکتری منفی بود. بطور خلاصه اسهال مزمن این بیمار به سیلیاک اسپرو برمی گشت.

مکانیسمهای مولد اسهال مزمن در بیماران دیابتیک

علاوه بر عواملی که در افراد غیر دیابتیک موجب اسهال مزمن میگردند. مکانیسمهای متعدد دیگری در اسهال مزمن دیابتیک دخالت دارندمانند غیر طبیعی بودن عملکرد اعصاب اتونومیک و یا بیماریهایی که در دیابتیکها بیشتر از افراد غیر دیابتیک رخ داده و با اسهال مزمن می انجامد. **الف:** مکانیسمهای مربوط به نوروپاتی اتونومیک و اختلالات حرکتی روده

اختلال در عمل مثانه Retrograde Ejaculation شایع است. در بعضی از بیماران علائم اختلال در تخلیه معده مانند تهوع و استفراغ نیز دیده می شود. اسهال غالباً شدید و مدفوع آبکی، حجیم با رنگ قهوه ای و گاهی همراه با دردهای کرامپی شکم میباشد. اسهال در هر زمانی ممکن است رخ دهد ولی غالباً در شب بوده و گاهی باناتوانی کنترل دفع مدفوع همراه است. اسهال غالباً دوره ای بوده و با دوره های بیبوست و دفع طبیعی همراه است. اسهال دیابتیک فقط یکی از علل اسهال مزمن در این بیماران میباشد.

گزارش بیماران:

درد و سه بیمار خاص ذکر شده در ذیل، مکانیسمهای گوناگونی که اسهال مزمن دیابتیک را پدید می آورند مطرح می شود. **بیمار اول:** زنی است ۲۸ ساله مبتلا به دیابت تحت درمان با انسولین برای مدت ۱۲ سال و کندگی تخلیه معده (Gastroparesis)، در ۶ سال گذشته مبتلا به اسهال مزمن دیابتیک و عدم احساس مدفوع در رکتوم و بی اختیاری در دفع آن که مخصوصاً در شب بوده است. مردمکها پاسخ به تست مثبت به تطابق Accommodation می دهند ولی به نور پاسخی نمی دهند، سقوط فشار خون وضعیتی (120/80 mm To 90/60 mm Hg) و کاهش فشار اسفنکتر مقعد داشته است.

مانومتري ناحیه مقعد و رکتوم کاهش فشار در حال استراحت را نشان می داد (ابتدای مقعد ۱۰ میلیمتر جیوه (طبیعی ۶۰-۴۰)، وسط ۲۸ میلیمتر جیوه (طبیعی ۸۰-۵۰) و انتهای آن ۵۰ میلی متر جیوه (طبیعی ۵۰-۳۰). حداکثر فشار با جمع کردن مقعد طبیعی بوده است. رفلکس رکتواسفنکتریک با تزریق ۱۵ میلی لیتر هوا در رکتوم ایجاد شده است که طبیعی آن کمتر از ۱۰ میلی لیتر هوا می باشد. وجود بادکنک (Balloon). در رکتوم با ۳۰ میلی لیتر حجم احساس شده که طبیعی آن کمتر از ۲۰ میلی لیتر میباشد. اندازه گیری حجم رکتوم، زاویه رکتوآنال در حال استراحت، جمع کردن اختیاری رکتوم در حال استراحت و در حال دفع و بیرون راندن ۵۰ میلی لیتر بادکنک از رکتوم به بیرون طبیعی بوده است. بطور خلاصه این بیمار مبتلا به نوروپاتی اتونومیک و کاهش احساس در رکتوم و غیر طبیعی بودن عملکرد اسفنکتر داخلی مقعد بوده که منجر به عدم کنترل دفع مدفوع و در نتیجه تکرر دفع شده است.

بیمار دوم: زنی ۲۲ ساله با سابقه ۱۷ ساله دیابت نیازمند به انسولین بعلت اسهال مزمن، و احساس نفخ و عدم کنترل مدفوع در شب مراجعه کرده بود. در گذشته مبتلا به عفونتهای مکرر ادراری، سرگیجه Vertigo با تغییر وضعیت و خواب رفتگی باها بوده است. از ۶ سال پیش به اسهال آبکی دچار شده که بعد از غذا بدتر میشده است. در معاینه بالینی سقوط فشار خون وضعیتی، نوروپاتی انتهایی باها و اتساع بدون

کوچک : حرکات روده کوچک بستگی به مکانیسمهای کنترل کننده شامل ویژگیهای الکتریکی عضلات صاف ، سیستم عصبی درون جدار (Intrinsic Neural Pathway) ، سیستم عصبی خارجی (بیرونی) (Extrinsic) ، سمپاتیک ، پاراسمپاتیک و پپتیدهای انتقال دهنده ، و واسطه های هورمونی دارد .

گرچه دستگاه گوارش میتواند بدون وجود سیستم عصبی بیرونی فعالیت نسبتاً طبیعی داشته باشد ولی وجود این سیستم عصبی سبب تعدیل رفلکسهای عصبی درونی و هماهنگی فعالیتها در قسمت‌های مختلف میگردد.

بنابراین اختلال در سیستم عصبی بیرونی در سطحی ممکنست به غیرطبیعی شدن حرکات معده و روده ای منجر گردد. برخی شواهد نشان دهنده تاثیر نورویاتی احشایی در اسهال دیابتیک میباشد.

اولاً: اسهال در بیماران دیابتیک معمولاً همراه با اختلال کارکرد سیستم اتونومیک است که در شرایط شناخته شده دیگری که این اختلال وجود دارد مانند آگوتومی ، سمپاتکتومی و تجویز داروهای مهار کننده گانگلیونهای سیستم اتونومیک، امیلونیدوز و نورویاتیهای اولیه احشایی ، نیز دیده میشود.

ثانياً : اکسونهای میلین دار از بین میرود و اکسونهای عصب واگ شکمی باریک ترمی شوند. بعلاوه در این بیماران در سیستم عصبی سمپاتیک دونوع ضایعه دیده شده است ، که یکی از آنها تغییرات هیدروپیک در نورونهای بوده که آنها را بشکل نورونهای بزرگ در میآورد و همچنین در نورونهای Postganglionic در اطراف و مجاور کانگلیونهای تورم دندریت هائیز دیده میشود. تغییر دیگر در اعصاب Splanchnic بصورت کاهش تعداد دانسته رشته های عصبی است.

این نوع بیماران مبتلا به اسهال دیابتیک دارای حرکات غیرطبیعی روده کوچک هنگام ناشتا و بعد از خوردن غذا میباشند، بدین ترتیب که مجموعه های حرکتی مهاجر (Migrating Motor Complexes) زودتر از معمول در مرحله بعد از غذا رخ داده و در فاصله دو غذا نیز مدت و سرعت انتشار آنها غیرطبیعی است .

اصولاً دو نوع تراژیت در روده دیابتیک با غیرطبیعی بودن عمل دفع دیده شده است . یکی عبور آهسته تر مواد در روده و دیگری عبور سریعتر آنها می باشد. در اینکه آیا عامل اسهال در دسته اول رشد بیش از اندازه باکتریها (Bacterial Overgrowth) است، یا ترشح بیش از اندازه مایعات بداخل روده هنوز روشن نیست .

ب : افزایش بیش از اندازه باکتریها در روده کوچک : در شرایطی مانند اسکلوئردرمای سیستمیک و بیماریهایی که سبب اختلال در ایجاد کمپلکس های حرکتی مهاجر در بین دو غذا گشته و در نتیجه تاخیر در عبور غذا در روده را همراه دارند، که به افزایش بیش از حد میکربها در روده کوچک منتهی گشته و تجزیه اسیدهای صفراوی را بهمراه آورد و به سوء هضم چربی و اسهال می انجامد ، علاوه بر آن افزایش غلظت اسیدهای صفراوی در روده بزرگ افزایش ترشح مایعات

در روده بزرگ را در پی خواهد داشت. این شرایط ممکن است بندرت در بیماران دیابتیک با نورویاتی نیز پدیدار شود.

غیر طبیعی بودن حرکات کولون در بیماران با اسهال دیابتیک بررسی نشده اما اتساع کولون در بیماران مبتلا به اسهال شبانه گزارش شده است در روده بزرگ بعضی از بیماران دیابتیک اختلالات حرکتی و میوالکتریکی دیده شده است که در صورت تاخیر یا پاسخ ندادن حرکتی کولون به تحریکات میوالکتریکی بیوست پیش میاید .

ج- اختلالات اتورکتال : این اختلال در بیماران دیابتیک شایع است عدم کنترل مدفوع در ۲۰ درصد دیابتیکهای مزمن به چشم می خورد و این بیماران عموماً از اسهال شکایت می کنند گرچه حجم و حالت مدفوع ممکن است بی تغییر بماند. در یک مطالعه، ۵۰ درصد بیماران دیابتیک مبتلا به اسهال ، ناتوانی کنترل دفع هم داشته اند و در ۱۰ درصد اینها فقط گه گاه ناتوانی کنترل دفع مدفوع بدون اسهال دیده شده است.

عواملی که دفع مدفوع را کنترل میکنند عبارتند از: نواحی با فشار بالا در کانال مقعد (اسفنکترهای داخلی و خارجی) ، زاویه موجود بین رکتوم و کانال مقعدی، رفلکسهای حسی اتورکتال ، قابلیت باز شدن ، فشار و حجم رکتوم و حرکت و چگونگی تخلیه آن ، و حجم حالت مدفوع. در مطالعه مقایسه ای بین بیماران دیابتیک با ناتوانی کنترل دفع مدفوع و گروه شاهد و بیماران دیابتیک بدون اشکال دفع چنین نشان داده شده است که بیماران با دیابت و ناتوانی کنترل دفع دچار اختلال حسی رکتوم بوده اند (آستانه احساس هنگام باد کردن بالون در رکتوم در آنها بالاست) و همچنین میزان متوسط فشار اسفنکتر مقعدی آنها در استراحت پائین تر از گروه شاهد و یا دیابتیکهای توانا در کنترل دفع میباشد ولی فشار جمع کردن اختیاری مقعد طبیعی بوده است . از آنجا که اسفنکتر داخلی مقعد مولد ۸۵ درصد فشار مقعد در استراحت بوده و فشار جمع کردن اختیاری مقعد توسط اسفنکتر خارجی ایجاد میگردد. به این نتیجه میرسیم که ناتوانی کنترل دفع در بیماران دیابتی نتیجه اختلال عمل اسفنکتر داخلی میباشد که به نوبه خود باعث اختلال در کار عصب سمپاتیک است .

د: نارسایی ترشحی شیره گوارش (Exocrine Pancreatic Dysfunction) : آتروفی پانکراس و یا اختلال در رفلکسهای کولینرژیک روده ای پانکراتیک و یا افزایش سطح پپتیدهای مانند گلوکاگون - سوماتوستاتین - پانکراتیک پولی پپتید در سرم سبب کاهش ترشحات آنزیمی و بیکربنات پانکراس و کاهش حجم ترشحات لوزالمعده در صورت تحریک آن میگردد. در مطالعه ترشحات بیرونی پانکراس در ده بیمار مبتلا به دیابت غیر وابسته به انسولین با نورویاتی و اسهال تمام آنها کاهش ترشح نشان داده ولی فقط ۲۰ درصد این بیماران اسهال چرب مبتلا بوده اند که این خود نشانه وجود پانکراس فعال کافی جهت هضم طبیعی میباشد.

ه : ترشحات روده ای Intestinal Secretions اختلال در عبور آب و الکترولیتها بوسیله سلولهای اپیتلیال روده بعنوان انگیزه های اسهال را در بیماران دیابتیک یادآوری شده است . همچنین افزایش ترشح مایعات

در ایلوم بدنبال "غذا" دی گزیلورواب (نشان داده شده است Chang. وهمکارانش اختلال تنظیمی اعصاب ادرنرژیک در عبوریونها و کاهش جذب آب والکترولیتها را در ایلنوم وکولون موشهای دیابتیک نشان داده‌اند.

(Beta2 - Adrenergic Agonist) مانند کلونیدین در درمان ۳ بیمار دیابتیک با اسهال بدون علت مشخص که بدرمانهای متفاوت جواب نداده بودند موثر بوده است واین تاثیر احتمال دخالت عوامل ترشچی در این بیماران را مطرح می کند ، گرچه Beta 2-Adrenergic Agonist وی اعمال حرکتی معدی - روده ای نیز موثر بوده وسبب کاهش حرکات معده وروده کوچک میگرددکه به نوبه خود سبب افزایش ترانزیت روده وباعث طبیعی شدن جذب می گردد. در بیماران دیابتیک اختلال حرکتی وترشح ممکن است بطور هماهنگ رخ داده و به ایجاداسهال منجر شوند.

عوامل غیر دیابتی دخیل در اسهال همراه با دیابت

۱- *سلیاک اسپرو* : همراه بودن سلیاک اسپرو با دیابت شناخته شده است . وجود زمینه ژنتیک در هر دوبیماری پیشنهاد شده است . وجود آنتی ژنهای HLA - DR3, HLA - B8 در اسپرو ۸ و دیابت بیشتر از افراد دیگر است .

۲- *اسیدهای صفراوی* : نقش اسیدهای صفراوی در بیماران دیابتیک مبتلا به اسهال مشخص نیست . ولی بهر صورت در بیماران مبتلا به ترانزیت سریع بعلت عدم فرصت کافی برای جذب آنها در ایلنوم وهمچنین در بیماران مبتلا به افزایش بیش از حد باکتریها در روده کوچک وتجزیه شدن اسیدهای صفراوی ، مقدار زیادتری از آنها وارد کولون شده وایجاد اسهال می نمایند.

۳- *رژیم غذایی* : افزایش مصرف رژیم های غذایی حاوی سوربیتول بعنوان شیرین کننده ممکن است سبب ایجاد اسهال در این بیماران شود واصولا دیابتیکها دربرابرمقدارمعین سوربیتول نسبت به افراد غیر دیابتیک تحمل کمتری نشان می دهند.

مطالعه در حیوانات : در بررسی حیوانات دیابتیک اختلال در حرکات معدی روده ای وغیر طبیعی شدن حرکات روده ای نشان داده است این اختلالات بصورت تاخیر در تخلیه معده ، کندی عبور مواد در روده کوچک ، اتونی معده وروده ومگا کولون بوده است .

اعصاب جداری : در موشهای دیابتی معیوب بودن اعصاب جداری معدی روده ای وتغییرات بیوشیمیک غیر طبیعی در جدار روده مربوط به اعصاب ادرنرژیک وکولینرژیک در Myenteric Plexus ایلنوم مشاهده شده است . افزایش Vasoactive Intestinal Peptide (غظت Immunoreactiviy) در لایه عضلات صاف و Myenteric Plexus ایلنوم وقسمتهای اولیه کولون در موشهای دیابتیک دیده شده، برعکس کاهش غظت Neuropeptide سروتونین ، ماده P وکلسی تونین در اعصاب زیرمخاطی در این موشها یافت شده است این ترکیبات احتمالا

کنترل هدایت مایعات مخاطی ورفلکسهای پرستالتیک را بعهده دارند ، بعلاوه اختلال در تنظیم ادرنرژیک مایعات والکترولیتها در ایلنوم وکولون که همراه با کاهش نوراپینفرین مخاطی میباشد علت پاتوفیزیولوژیک اسهال در موشهای دیابتیک را مطرح می کندوشاید بهمین دلیل Clonidine که یک Alpha 2- Adrenergic Agonist است سبب اصلاح این اختلال در حیوانات می شود .

۲- فونکسیون (عمل کرد) لوزالمعده :

این عملکرد در مدلهای حیوانی دیابتیک تغییر می نماید. اختلال در سنتز آنزیمها ، کاهش تحریک پذیری پانکراس به محرکهای ترشچی مانند کوله سیستوکی نین وسکرتین وافزایش جبرانی آن با تحریک عصب واگ دیده شده است . بطور خلاصه : مدلهای حیوانی دیابت تایید کننده اختلالات حرکتی و ترشچی روده واختلالات ترشچی لوزالمعده میباشد.

علل اسهال مزمن در بیماران دیابتیک در میوکلینیک:

(Mayo Clinic)

در سال ۱۹۹۰ ۳۳ بیمار مبتلا به دیابت واسهال مزمن در میوکلینیک مورد مطالعه قرار گرفتند . دراین بیماران تکرر دفع ۳ هفته وجود داشت. وهیچگونه علل عفونی ویا دلیل دیگری برای آنها مدفوع نرم بمدت بیش ازپیدا نشده بود. ۲۲ بیمار زن و ۱۱ مورد مرد بودند وحد متوسط سن آنها ۵۵ سال (۲-۸۸) بود. متوسط زمان بیماری دیابت آنها ۱۷/۳ سال بود وتمام بیماران غیر از ۵ نفر انسولین مصرف میکردند. این بیماران به ۳ دسته تقسیم شدند:

۱- بیماران با تشخیص قطعی علت اسهال

۲- بیماران با تشخیص احتمالی اسهال

۳- بیماران با تشخیص امکانی اسهال (Possible)

تشخیص قطعی بر پایه نشان دادن مکانیسم وجواب دادن کلینیکی و هیستولوژیکی به درمان تشخیص احتمالی بر پایه جواب دادن به درمان بود تشخیص امکانی در بیماری صورت گرفت که مبتلا به اسپرو بود ومخاط صاف در بیوپسی وجواب به درمان را نشان داد ولی بیوپسی مجددصورت نگرفته بود. تابلوهای شماره ۱ و ۲ چگونگی بررسی علل اسهال را دراین ۳۳ بیمار دیابتیک نشان می دهد . شکل شماره ۱ چگونگی بررسی تشخیصی بیمار دیابتیک مبتلا به اسهال را نمایان میسازد.

۱- گرفتن تاریخچه بیماری اولین قدم است . سوالاتی که احتمال سوء هضم یا عدم کنترل مدفوع را مطرح می کند.(شکل ۱) گرفتن سابقه مصرف داروها ویا مواد غذایی ایجاد کننده اسهال امتحان نورولوژیک کامل جهت روشن شدن ابتلاء به نوروباتی اتونومیک (مانند سقوط فشار خون وضعیتی ، عدم تعریق وغیره) .

آزمایش مقعد ورتکوم از نظر احساس ومقدارفشار مقعد در موقع

استراحت و پس از جمع کردن مقعد، نبود رفلکس جلدی مقعدی (Cutano-Anal). نشان دهنده وجود نوروپاتی Pudendal میباشد

۲- انجام آزمایشهای لازم و سیگمونیدوسکوپی که علل عفونی - انگلی - تورم رکتوم (Inflammatory Bowel Disease) را روشن کند. اندازه گیری چربی مدفوع باید صورت گیرد. گرچه افزایش چربی مدفوع تا ۱۴ گرم در روز بعلت اختلالات حرکتی و ترشحاتی در دیابتیکهای اسهالی دیده شده است.

۳- چنانچه بررسیهای بالا علت را روشن نکند قدم بعدی توجه به عملکرد مقعد - رکتوم با انجام تستهای مربوطه خواهد بود. مانومتری انورکتال روشن کننده طول و سیمتریک بودن کانال مقعدی، فشارهای مقعد در استراحت و جمع کردن ارادی، احساس درون مقعدی، ظرفیت و حجم پذیری رکتوم (Sensation - Compliance - Capacitance) و رفلکس بازدارنده انورکتال میباشد. بیمار دیابتیک با عدم کنترل دفع دچار ضعف اسفنکتر داخلی مقعد و کاهش احساس در رکتوم میباشد. روش های دیگر مانند بررسی زاویه انورکتال، الکترومیوگرافی، تستهای تحریکی عصبی و پروکتوگرافی حین دفع، اطلاعات بیشتری در مورد اناتومی رکتونال و فعالیت الکتریکی عضلات پوبورکتال (Puborectal) و اسفنکتر بیرونی مقعد و هدایت عصبی و چگونگی تخلیه رکتوم را در دسترس میگذارد.

چنانچه بیمار کم خون بود و یا افزایش چربی در مدفوع داشت آزمایشهای تکمیلی جهت تشخیص سوء جذب بایستی صورت گیرد. عوامل مهمی که سبب سوء جذب میگردد عبارتند از:

افزایش بیش از حد باکتریها در روده کوچک بیماری سیلیاک و نارسائی پانکراس. افزایش میکروبها در روده کوچک معمولاً به وسیله اندازه گیری تعداد باکتریها در کشت ترشحات ژژونوم صورت میگیرد و غلظت بیش از صد هزار ارگانیسم در میلی لیتر خواه هوازی یا بی هوازی تعیین کننده است و درمان مربوطه باید تجویز گردد.

همراهی بیماری سیلیاک با دیابت باید مخصوصاً هنگامی در نظر گرفته شود که مدت زمان ابتلاء به دیابت کوتاه باشد. وجود کم خونی و کاهش اسیدفولیک و آلبومین خون به اثبات رسد. در این موارد بیوسپی ژژونوم ضروری میباشد. نارسائی ترشح شیره گوارشی پانکراس بعلت دیابت با انجام تستهای تحریکی با سکرین - کوله سیستوکی نین نشان داده میشود. در بیماری که سابقه خانوادگی دیابت قندی نداشته باشد، چاق نباشد و سابقه مصرف زیاد الکل داشته باشد پانکراتیت مزمن مطرح می شود. این بیماران دچار دردهای شکمی مکرر و اسهال چرب می شوند. چنانچه عدم کنترل دفع مدفوع و سوء جذب، در میان نباشد علل دیگری مانند سوء جذب اسیدهای صفراوی و یا غیر طبیعی بودن حرکات و ترشحات روده ای را باید در نظر گرفت. تشخیص سوء جذب اسیدهای صفراوی مشکل میباشد چنانچه اندازه گیری اسیدهای صفراوی مدفوع و مقدار دفع C 14 Bile Acids در مدفوع ۲۲ ساعته وقت گیر و گران

میباشد. از تست تنفسی یا C 14 Glycocholate که ساده تر است میتوان برای تشخیص استفاده کرد. و موقعی با دقت خیلی بالا همراه است که به همراه آن رادیوآکتیویته مدفوع نیز اندازه گیری شود.

تست Se - Homocholic Acid Taurine Retention (Se - HCAT) روش ساده ای جهت این منظور میباشد که با اندازه گیری اشعه گامای ایزوتوپ Se در نمونه های مدفوع و یا در تمام بدن میتوان به سوء جذب اسیدهای صفراوی پی برد و این تست با مقدار دفع شده اسیدهای صفراوی مدفوع بخوبی مطابقت میکند.

در بیمارانی که اسهالشان مربوط به روده باریک است در اثر نبودن زمان کافی جهت تماس و جذب اسیدهای صفراوی در ایلئوم ممکن است اختلال در این تست را نشان دهند. چنانچه تست Se-HCAT در دسترس نباشد. روش درمانی با ۴ گرم کولسترآمین ۴ بار در روز میتواند جهت تشخیص غیر مستقیم سوء جذب اسیدهای صفراوی بکار رود، گرچه ممکن است جوابها مثبت کاذب باشند.

جهت پی بردن به غیر طبیعی بودن حرکات روده از روشهای مختلفی استفاده می شود. مانومتری، اندازه گیری زمان عبور مواد از دهان تا رکتوم و روشهای رادیوایزوتوپ بدین منظور بکار گرفته شده اند. مانومتری روده کوچک برای یافتن اختلالات اتونومیک احشایی مفید است هر چند اختلالات یافت شده هم در بیماران با عبور کند (مانند گاستروپارزیس) و هم در بیماران با عبور سریع دیده شده و گاهی نیز با هم تفاوتی نمیکند. برای اندازه گیری زمان عبور مواد از دهان تا سکوم (Orocecal) از مواد قندی غیر قابل جذب و تست تنفسی هیدروژن از طریق اندازه گیری هیدروژن آزاد شده از این قند توسط باکتریها و دفع تنفسی آن استفاده میکنند. افزایش یکنواخت هیدروژن تنفسی نماینده رسیدن ماده به سکوم میباشد. گرچه این تست ساده و تقریباً ارزان است ولی نتیجه آن ممکن است بعلت تاخیر تخلیه معده از قند مربوطه و یا افزایش بیش از حد باکتریها در روده کوچک و یا تعداد کم باکتری در کولون با تغییراتی همراه باشد. بهمین جهت باید تست رادیوایزوتوپی را بکار برد که هم تخلیه معده و هم ترانزیت روده کوچک و بزرگ را همزمان نشان دهد. واضح است که دانستن زمان عبور مواد از روده کوچک و بزرگ جهت انتخاب نوع درمان در این بیماری اهمیت دارد. در بیماران با عبور طولانی که معمولاً سبب افزایش باکتریها در روده کوچک نیز میشود می توان از داروهای Prokinetic استفاده کرد و برعکس در بیماران با ترانزیت کوتاه و اسهال باید Octerotide ها را بکار برد. اندازه گیری جذب و ترشح مایعات قابل انجام ولی مشکل است و در همه جا در دسترس نیست، بنابراین جواب به تست درمانی با Clonidine ممکن است نشان دهنده اختلال ترشحاتی باشد.

درمان

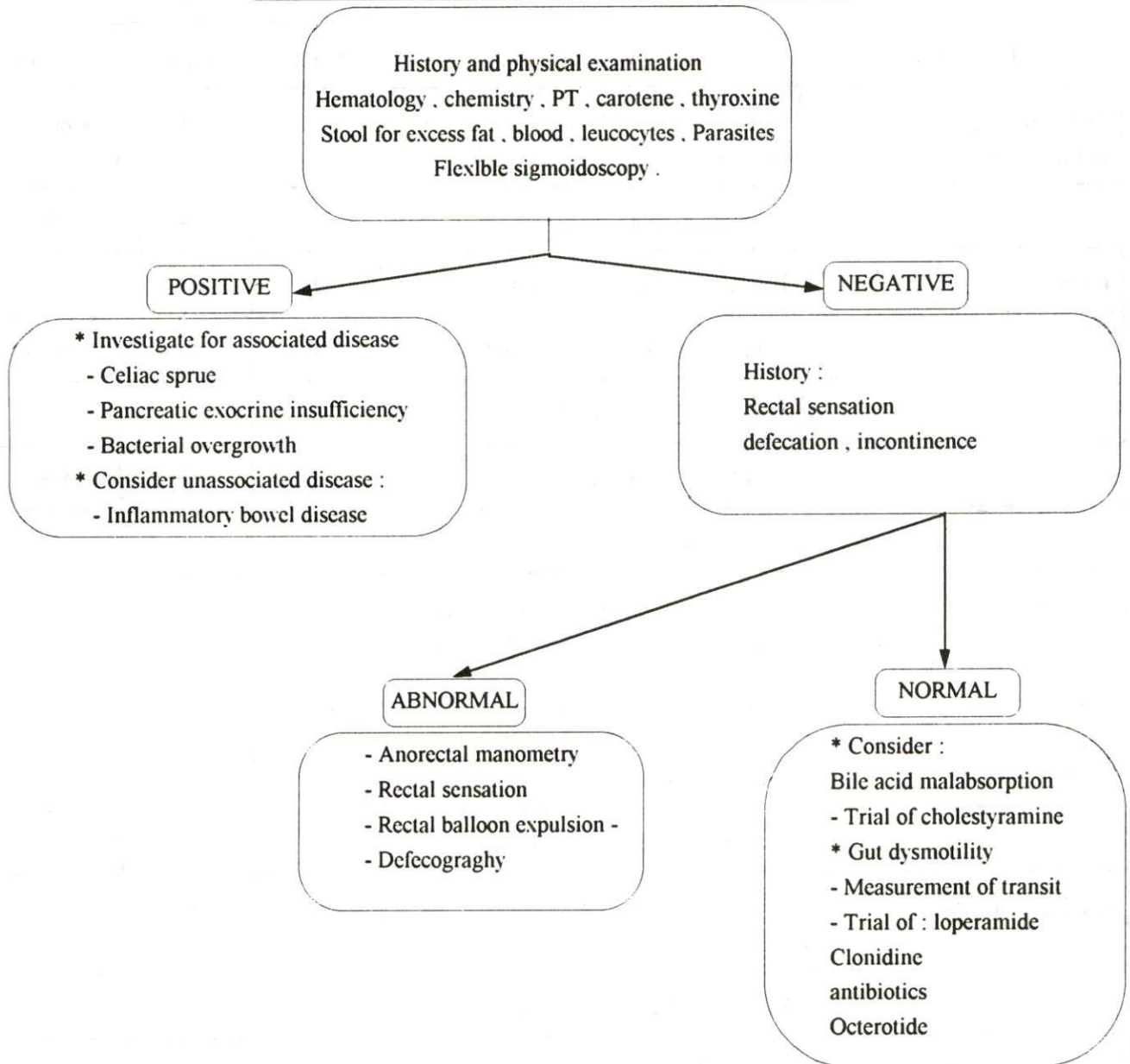
درمان: قدم اول درمان بیماران دیابتیک مبتلا به اسهال اصلاح آب و الکترولیتها و کنترل دیابت و تامین تغذیه آنها میباشد. متخصصین بر این

Table 1 - Criteria for Classification of the Various Mechanisms of Diabetic Diarrhea *

Mechanism	Criterion	Diagnosis		
		Definite	Probable	Possible
Bacterial overgrowth in the small bowel	>10 ⁵ cfu/ ml of bacteria in small bowel aspirate	+	+	- or NA
	Response to antibiotics	+	-	+
Celiac sprue	Flat biopsy of the small bowel	+	+	NA
	Improved biopsy findings after GFD	+	-	NA
	Clinical response to GFD	+	+	+
Bile acid catharsis	Stool bile acids increased	+	+	NA
	Response to cholestyramine	+	-	+
Anorectal dysfunction	Decreased resting pressure or abnormal rectal sensation on anorectal manometry Fecal incontinence	+	-	+
Intestinal motility or secretory disorder	Abnormal results on GI manometry or transit study	+	+	-
	Response to opioids or clonidine	+	-	+
Lactose intolerance	Abnormal results of lactose- hydrogen breath test	+	+	-
	Response to lactose - free diet	+	-	+
Iatrogenic	Intake of medication known to cause diarrhea	+	+	-
	Response to withdrawal	+	-	+

* Cfu = colony - forming units ; GFD = gluten - free diet ; GI = gastrointestinal ; NA = not available ; + = present ; - = absent . Each subject was classified on the basis of at least two criteria for each mechanism .

شکل ۱: راه‌یابی درمان بیماران دیابتی مبتلا به اسهال



متناوب هر ماه از آنتی بیوتیک‌های متفاوت استفاده کرد. جهت درمان اسپرو از غذاهای فاقد گلوتن و برای درمان نارسائی پانکراس از آنزیم‌های پانکراس استفاده میشود. سوء جذب اسیدهای صفراوی با تجویز کلستیرامین (۱۲-۴ گرم در روز) یا هیدروکسید آلومینیوم درمان میگردد. در آن دسته از بیماران با پاتوژنز نامشخص مصرف داروهای ضد اسهال مانند Diphenoxylate Hydrochloride و

باورند که بجای بکار بردن تستهای درمانی در این بیماران بهتر آن است به کشف علل واقعی آن پرداخت . در درمان افزایش بیش از حد باکتریها در روده کوچک آنتی بیوتیک‌هایی با طیف وسیع مانند تتراسیکلین - سفالوسپورین - Quinolones - و مترویندازول موثر میباشند که در هر ماه بمدت ۱۴-۱۰ روز به مصرف می‌رسند. جهت جلوگیری از مقاومت میکروب بهتر است که بطور

Table 2 - Causes of diarrhea 33 in patients with diabetes assessed at a tertiary referral practice

Cause	Diagnosis			
	Definite	Probable	Possible	Total
Associated with autonomic neuropathy Bacterial overgrowth in the small bowel	3	5	8
Anorectal dysfunction	1	6	7
Intestinal motility or secretory disorder	7	7
Associated with diabetes mellitus Celiac sprue Bile acid malabsorption	3	1 1	4 1
Incidental Lactose intolerance Iatrogenic Unknown 2	1	1 2 3

* The condition of two patients treated with cisapride and lovastatin improved after therapy was discontinued .

گوارشی پانکراس شده و ممکن است به سوء جذب بدتری کشیده شود.

نتیجه ونگاهی به آینده :

گرچه پاتوژنز اسهال در دیابت بمقدار زیاد شناخته شده ولی مطالعات بیشتر در رابطه با اختلالات حرکتی و ترشحاتی روده در این بیماران لازم می‌باشد. افزایش بیش از حد باکتریها در این بیماران خیلی شایع نیست. (کوتاه سخن آنکه مطالب بالا به مشخص تر شدن چگونگی مطالعه انگیزه های اسهال در بیماران دیابتی تا رسیدن به درمان پرداخته است).

* Valdovinos M . , Camilleri M . , Zimmermann B . R .
((Chronic diarrhoea in diabetes mellitus : mechanisms and
an approach to diagnosis and treatment))
Mayo Clin Proc 1993 ; 68 : 691 - 702

Loperamide Hydrochloride می‌توانند سبب کاهش تکرر دفع شوند مخصوصاً اگر اسهال با کوتاه شدن زمان عبور همراه باشد. گاهی این داروها سبب کاهش حرکات روده و در نتیجه توقف محتویات و افزایش باکتریهای روده کوچک می‌گردند.

از تکنیکهای Biofeedback جهت درمان عدم کنترل دفع مدفوع استفاده شده است . کلونیدین با دوز ۰/۱-۰/۱۶ میلی گرم دوبار در روز سبب کاهش تکرر دفع و افزایش حجم مدفوع می‌شود ولی عوارض جانبی آن مانند سقوط فشار خون و کندتر شدن تخلیه معده تجویز آن را محدود کرده است ، بکار بردن موضعی کلونیدین (Topical) ممکن است اسهال را بدون ایجاد هیپوتانسیون کنترل نماید.

ترکیبات شبیه سوماتوستاتین (Somatostatin Analogues) مانند Octreotide Acetate را که سبب توقف ترشح آب در روده و افزایش جذب آن می‌گردند و همچنین ترشح هورمونهای معدی- روده ای را که به اسهال می انجامد مهار می کنند. به مقدار ۲۵-۵۰ میکرو گرم در روز بصورت زیر جلدی میتوان تجویز کرد و نمیتوان آنرا تواما با انسولین بکار برد . باید توجه کرد که Octreotide سبب کاهش ترشحات شیره