

Uzun Dönem Oral Antidiyabetik ve İnsülin Kullanımında Nöropatik Ağrı Seyrinin Karşılaştırılması

Damla Yürük*, İsmet Murat Melek

DOI: 10.17944/mkutfd.750407

Damla Yürük: Uzm Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dişkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Algoloji bilim dalı, Ankara
Email: damlayuruk@hotmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0799-3434>

İsmet Murat Melek: Prof. Dr., Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi, Nöroloji anabilim Dalı, Hatay
Email: ismetmelek@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0599-4695>

Bildirimler/Acknowledgement

* Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Çıkar Çatışması/Conflict of Interest

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.
The authors declare that they have no conflict of interests regarding content of this article.

Maddi Destek/Financial Support

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir finansal destek bildirmemişlerdir.
The Authors report no financial support regarding content of this article.

Etik Beyan/Ethical Declaration

Bu çalışma, birinci yazarın "Uzun dönem oral antidiyabetik ve insülin kullanımında nöropatik ağrı seyrinin karşılaştırılması" başlıklı tıpta uzmanlık tezinin yeniden düzenlenmesi ile oluşturulmuş olup o tarihte etik kurul izni alınmamış, ancak çalışmanın yürütülmesinde Helsinki Bildirgesi kriterleri göz önünde bulundurulmuştur.

This study was prepared by rearrangement of the specialty thesis by the first author, entitled as "Comparison of Neuropathic Pain Course in Long-Term Oral Antidiabetic and Insulin Use", no ethical approval obtained at that time, but Helsinki Declaration rules were followed to conduct this study.

Geliş/Received: 15.06.2020

Düzeltilme/Revised: 12.08.2020

Kabul/Accepted: 06.09.2020

e-ISSN: 2149-3103

Web: <http://dergipark.org.tr/mkutfd>

Öz

Uzun Dönem Oral Antidiyabetik ve İnsülin Kullanımında Nöropatik Ağrı Seyrinin Karşılaştırılması

Amaç: Bu çalışmada uzun dönem oral antidiyabetik ve insülin kullanan tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda nöropatik ağrının diğer risk faktörleri ile birlikte karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Amerikan Diyabet Cemiyeti kriterlerine göre Tip 2 diyabetes mellitus olan 100 hasta çalışmaya alındı. Hastalara nörolojik muayene yapıp, LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs) ve McGill Melzack Ağrı Sorgu Formu uygulandı. LANSS ≥ 12 olan hastalar Nöropatik Ağrılı grup ve LANSS < 12 olan hastalar Nöropatik Ağrısız grup olarak ayrıldı. Gruplar demografik özellikler, diyabet süresi, kullanılan antidiyabetik tedavi, serum glukoz ve HbA1c değerleri, hipertansiyon ve hiperlipidemi varlığı açısından karşılaştırıldı. **Bulgular:** Hastaların %51'inde nöropatik ağrı saptandı. Nöropatik Ağrılı grupta ileri yaş, uzun diyabet süresi, yüksek serum glukoz ve HbA1c düzeyleri, hipertansiyon varlığı Nöropatik Ağrılı grupta karşılaştırıldığında anlamlı fark bulundu. ($P < 0.05$) Her 2 grup arasında cinsiyet, hiperlipidemi varlığı, kullanılan antidiyabetik tedavi açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($P > 0.05$). Hastalarda nöropatik ağrı lokalizasyonu en sık alt ve üst ekstremitelerde distalde, paterni paroksizmal ve spontan, tanımında en sık kullanılan ifadeler 'sıcaklık veren' 'diken diken' ve en sık tetikleyen faktör anksiyeteydi.

Sonuç: Tip 2 diyabetes mellitus hastalarında nöropatik ağrı gelişiminde; ileri yaş, uzun diyabetes mellitus süresi, kötü glisemik kontrol ve hipertansiyon varlığı önemli rol oynamaktadır. Cinsiyet, hiperlipidemi varlığı, kullanılan antidiyabetik tedavi ise nöropatik ağrı gelişiminde farklılık yaratmamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Nöropatik Ağrı, Diyabetes Mellitus, İnsülin, Oral Antidiyabetik

Abstract

Comparison of Neuropathic Pain Course in Long-Term Oral Antidiabetic and Insulin Use

Objective: It was aimed to compare neuropathic pain with other risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus using long-term oral antidiabetic and insulin.

Materials and Methods: According to the American Diabetes Society criteria, 100 patients with Type 2 diabetes mellitus were included in the study. Patients underwent neurological examination, Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS) and McGill Melzack Pain Questionnaire Form were applied. Patients were divided into two groups as Neuropathic Pain group (LANSS ≥ 12) and Non-neuropathic Pain group (LANSS < 12). Groups were compared in terms of demographic characteristics, duration of diabetes, antidiabetic therapy, serum glucose and HbA1c values, presence of hyperlipidemia and hypertension.

Results: Neuropathic pain was detected in 51% of the patients. Advanced age, long diabetes duration, high serum glucose and HbA1c levels, presence of hypertension in the Neuropathic Pain group, compared with the Non-neuropathic Pain group significant difference was found. ($P < 0.05$) There was no significant difference between the groups in terms of gender, presence of hyperlipidemia, and antidiabetic therapy. ($P > 0.05$) Neuropathic pain localization was most commonly distal to the lower and upper extremities, pattern was paroxysmal and spontaneous, the most commonly used phrases in the definition was 'warmth', 'thorn bumps' and the most common trigger was anxiety.

Conclusion: In the development of neuropathic pain with type 2 diabetes mellitus; advanced age, long diabetes duration, poor glycemic control and presence of hypertension play an important role. Gender, presence of hyperlipidemia, and antidiabetic therapy don't make difference in the development of neuropathic pain.

Keywords: Neuropathic Pain, Diabetes Mellitus, Insulin, Oral Antidiabetic.

1. GİRİŞ

Nöropatik ağrı tip 2 diyabetes mellitusta (DM), hastayı hekimle buluşturan ilk semptomlardan biridir. Diyabetik nöropati (DN) otonomik değişikliklerden, diyabetik ayak ülserlerine kadar çok geniş spektrumda yer alan sorunlara neden olur. Distal simetrik sensori-motor polinöropati ve buna bağlı gelişen nöropatik ağrı, DN'nin en sık rastlanan klinik şeklini oluşturmaktadır (1). DM hastalarında polinöropati tanısı klinik, muayene bulguları ve elektrofizyolojik testlerin birlikte kullanımı ile yapılır (2).

Patogeneze yönelik tedavi yaklaşımları içinde en etkili olanı kuşkusuz glisemik kontrolün sağlanmasıdır. Ancak tek başına glisemik kontrol DN'nin başlamasını ve

ilerlemesini önlemek için yeterli değildir çünkü DN'de pek çok metabolik anormallik bir aradadır (3). İdeal bir antidiyabetik ajan plazma glukoz düzeyini normal sınırlara çekerken yan etkileri en az olmalı aynı zamanda poliol yolu aktivasyonunu inhibe etmeli ve antioksidan savunmayı arttırarak mikro-makrovasküler komplikasyonların gelişimini engellemelidir.

Biz bu çalışmamızda; Tip 2 DM hastalarında kullanılan oral antidiyabetik (OAD) ve insülinin nöropatik ağrı varlığına ve semptomlarına etkisini karşılaştırarak incelemeyi amaçladık. Bunun yanı sıra diyabetik nöropatik ağrıya; yaş, cinsiyet, diyabet süresi, hipertansiyon ve hiperlipidemi varlığı, serum glukoz ve glikolize hemoglobinin (HbA1c) düzeyi gibi faktörlerin etkisini de inceledik.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Verilerin Toplanması

Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi, Nöroloji anabilim Dalı polikliniğinde Şubat-Mayıs 2010 tarihleri arasında Amerikan Diyabet Cemiyeti kriterlerine (4) göre Tip 2 DM olan 100 hasta çalışmaya alındı.

Tüm hastaların nörolojik muayeneleri yapıldı. Hastalara nöropatik ağrıyı nosiseptif ağrıdan ayırmak için beş değerlendirme sorusu, 23 numara enjektör iğnesi ile uygulanan bir duyu ölçümü ve pamuk ile yapılan allodini araştırması şeklinde iki klinik test içeren, Türkçe geçerliliği ve güvenilirliği olan LANSS (Leeds Assesment of Neuropathic Symptoms and Signs) uygulandı (5). Toplam 24 puan üzerinden LANSS ≥ 12 nöropatik ağrı mekanizmalarının ağırlıklı rol aldığı, LANSS < 12 ise nöropatik ağrı mekanizmalarının rol almadığı şeklinde belirlendi. Ek olarak hastalara ağrının yeri, özelliği, zamanla ilişkisi ve şiddetini belirlemeye yönelik tanıtıcı bilgiler içeren ve dört bölümden oluşan Mc Gill Melzack Ağrı Soru Formu (6) uygulandı. Hastalar, LANSS ≥ 12 olanlar Nöropatik Ağrılı grup ve LANSS < 12 olanlar Nöropatik Ağrısız grup olarak ikiye ayrıldı.

Hastaların yaş, cinsiyet, diyabet süresi, kullanılan antidiyabetik tedavi, hipertansiyon ve hiperlipidemi varlığı, serum glukoz ve HbA1c düzeyleri kaydedildi. Üremi, malnutrisyon, karaciğer yetmezliği, alkolizm ve vitamin eksikliği gibi nöropatiye neden olabilecek başka hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı. Ayrıca Tip 1 DM öyküsü olanlar ve nöropatiye neden olabilecek ilaç kullanan hastalar da çalışmaya dahil edilmedi. Grupların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri karşılaştırıldı.

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Özellikler	Tip 2 DM hastası (n=100)
Yaş (yıl)	58,7 \pm 9,9
Cinsiyet	Kadın n= 36, %56
	Erkek n=15, %45
Diyabet süresi (yıl)	13,8 \pm 4,7
Antidiyabetik tedavi	OAD n=23, %46
	İnsülin n=28, %56
Hipertansiyon	n=40,%78
Hiperlipidemi	n=4,%7
Glukoz (mg/dL)	259,8 \pm 68,6
HbA1c (%)	9,4 \pm 2,07
LANSS ≥ 12	n=51,%51
LANSS < 12	n=49, %49

Veriler ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir. Oral antidiyabetik; OAD.

Tablo 2. Nöropatik ağrı ile Tip 2 diyabetes mellitus hastalarının klinik özellikleri arasındaki ilişki

Özellikler	Nöropatik Ağrılı Grup (n=51)	Nöropatik Ağrısız Grup (n=49)	P değeri
Yaş (yıl)	58,7 \pm 9,9	52,81 \pm 11,1	0,23
Cinsiyet	Kadın (n= 36), %70,5	Kadın (n=33), %67,3	0,75
	Erkek (n=15), %29,4	Erkek (n=16), %32,6	
Diyabet süresi (yıl)	13,8 \pm 4,7	9,6 \pm 4,9	0,04
Antidiyabetik tedavi	OAD (n=23), %46	OAD (n=27), %54	0,31
	İnsülin (n=28), %56	İnsülin (n=22), %44	
Hipertansiyon	(n=40), %78	(n=19), %38	0,01
Hiperlipidemi	(n=4), %7	(n=3), %6	0,21
Glukoz (mg/dL)	259,8 \pm 68,6	138,6 \pm 20,9	0,04
HbA1c (%)	9,4 \pm 2,07	6,5 \pm 0,62	0,06

Veriler ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir. Oral antidiyabetik; OAD.

Etik Beyan

Bu çalışma, birinci yazarın "Uzun dönem oral antidiyabetik ve insülin kullanımında nöropatik ağrı seyrinin karşılaştırılması" başlıklı tıpta uzmanlık tezinin yeniden düzenlenmesi ile oluşturulmuş olup o tarihte etik kurul izni alınmamış, ancak çalışmanın yürütülmesinde Helsinki Bildirgesi kriterleri göz önünde bulundurulmuştur.

2.3. İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS versiyon 13.0 paket programı ile analiz edilmiştir. Kesikli değişkenlerin grup karşılaştırmaları için Ki- Kare, insülin ile oral antidiyabetik tedavi alanların verilerinin uyumu için McNemar, ölçüm değerlerinin grup karşılaştırması için Wilcoxon ve Fischer Exact Test, korelasyon analizinde Spearman korelasyon testleri uygulanmıştır. P < 0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 3. Nöropatik ağrılı ve Nöropatik Ağrısız guruplarda Mc Gill Melzack Ağrı Soru Formu sonuçlarının karşılaştırılması

Mc Gill Melzack Ağrı Soru Formu		Nöropatik Ağrılı Grup (n=51)	Nöropatik Ağrısız Grup (n=49)
Bölüm 1: Ağrı lokalizasyonu		El ve Ayak (n=24)	El ve Ayak (n=18)
		Sadece Ayak (n=11)	Sadece Ayak (n=14)
		Bacak ve kol (n=10)	Bacak ve kol (n=11)
		Baş (n=5)	Baş (n=4)
		Sırt (n=0)	Sırt (n=1)
		Göğüs (n=1)	Göğüs (n=1)
Bölüm 2: Ağrıyı tanımlayan kelimeler		Sıcaklık veren (n=35)	Sıcaklık veren (n=28)
		Diken diken (n=30)	Diken diken (n=27)
		Rahatsızlık veren (n=26)	Rahatsızlık veren (n=25)
Bölüm 3: Ağrının zamanla seyri		Sabit (n=33)	Sabit (n=29)
		Aralıklı (n=42)	Aralıklı (n=40)
		Geçici (n=27)	Geçici (n=34)
Bölüm 4: Ağrıyı etkileyen faktörler	Arttıran	Bilmiyor (n=18)	Bilmiyor (n=36)
		Anksiyete (n=14)	Anksiyete (n=28)
		Yorgunluk (n=9)	Yorgunluk (n=18)
	Azaltan	Bilmiyor (n=16)	Bilmiyor (n=32)
		Dinlenmek (n=12)	Dinlenmek (n=24)
		Masaj (n=11)	Masaj (n=22)
Bölüm 5: Ağrı şiddeti	Şu anki	1 (n=37), 2 (n=8), 3 (n=4)	1 (n=42), 2 (n=6), 3 (n=1)
	Ağrının en kötü hali	1 (n=8), 2 (n=12), 3 (n=21), 4 (n=6), 5 (n=5)	1 (n=14), 2 (n=12), 3 (n=16), 4 (n=5), 5 (n=2)

3. BULGULAR

Hastaların yaş ortalaması 55,84±10,9, kadın/erkek oranı 64/36, ortalama diyabet süresi 11,7±5,2 yıl, ortalama serum glukoz 200,4±79,3 mg/dL, ortalama HgbA1C 8,0 ± 2,13'dü. 59 hastanın hipertansiyonu, 7 hastanın hiperlipidemisi mevcuttu. 50'si OAD (metformin ve sülfanilüre kombinasyonu) ve 50'si insülin olmak üzere hastaların tamamı antidiyabetik tedavi almaktaydı. Toplam 51 hastada nöropatik ağrı saptanırken (LANNS≥12), 49 hastada nöropatik ağrı saptanmadı (LANSS<12). Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Nöropatik Ağrılı ve Nöropatik Ağrısız guruplar arasında yaş, diyabet süresi, hipertansiyon varlığı, serum glukoz ve HbA1c düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (P<0.05) (Tablo 2). Nöropatik Ağrılı guruptaki hastalar daha ileri yaşta 58,7 ± 9,9, diyabet süresi daha uzun 13,8 ± 4,7 yıl, daha fazla oranda hipertansiyon n=40, %78, serum glukoz 259,8 ± 68,6 mg / dL ve HbA1c %9,4 ± 2,07 düzeyleri daha yüksek bulundu. Nöropatik Ağrılı ve Nöropatik Ağrısız guruplar arasında cinsiyet, hiperlipidemi varlığı ve antidiyabetik tedavi açısından istatistiksel olarak

anlamlı fark bulunmadı (P>0.05) (Tablo 2).

Hastalara uygulanan Mc Gill Melzack Ağrı Soru Formu sonuçlarına göre hastaların ağrı lokalizasyonu; %43 el ve ayak, %24 sadece ayak, %22 bacak ve kol, %9 baş, %1 sırt, %1 göğüs bölgesindeydi. Ağrıyı duyuşsal ve algısal değerlendirme yönünden inceleyen 20 takım kelime içinde tespit edilen en sık kelimeler; 'sıcaklık veren', 'diken diken' ve 'rahatsızlık veren', ağrının zamanla seyrini tanımlayan en sık kelimeler; 'sabit', 'aralıklı' ve 'geçici', ağrıyı azaltan ve arttıran faktörler; çoğu hasta tarafından bilinmemekle beraber, en sık azaltan faktör dinlenmek, en sık arttıran faktör ise anksiyete, ağrı şiddetini belirlemeye yönelik kelime gurubundan şuan ki ağrı en sık 1, ağrının en kötü hali 3 olarak bulundu. (Tablo 3) Mc Gill Melzack Ağrı Soru Formu sonuçları Nöropatik Ağrılı ve Nöropatik Ağrısız guruplar arasında benzerdi.

4. TARTIŞMA

Diyabetle ilişkili en sık görülen komplikasyonlardan biri olan DN sinir üzerinde biyokimyasal, morfolojik, fonksiyonel ve yapısal değişikliklere neden olur (7). Fazla glikoz

pasif olarak sinir hücrelerine difüze olur ve aldooz redüktaz yoluyla sorbitol ve diğer poliollere metabolize edilir. Hücre içi sorbitol ve fruktoz birikimi ozmotik stresi artırır ve sinir hücrelerinde Na⁺/K⁺ATPaz aktivitesini bozar (8), oksidatif stres sonucu reaktif oksijen ürünleri ortaya çıkar (9). Poliollu yolu aktivasyonu kaynaklı oksidatif stres muhtemelen DN gelişiminde en önemli faktörlerdendir (10).

Kullanılan antidiyabetik tedavilerin temel amacı glisemik kontrolün sağlanmasıdır ancak yapılan çalışmalarda bunların pek çok sistemik etkilerinin olduğu bildirilmiştir. Sülfonilüre gurubu andiyabetik ajanlar tip 2 DM'da yaygın olarak kullanılmaktadır ve çeşitli çalışmalarda antioksidan özelliklere sahip olduğu, sıçanlarda diyabet kaynaklı poliollu yolu aktivasyonunu ve oksidatif stres artışını inhibe ederek periferik sinir fonksiyon bozukluğunu azalttığı bulunmuştur (11). Metforminin ise inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu inhibe ederek, sinir hücrelerindeki anjiyojenik ve nörotrofik faktörleri arttırdığı periferik sinir hasarını önlediği veya geciktirdiği bildirilmiştir (12).

İnsülinin periferik sinirler üzerinde ortamdaki glikoz ve oksijen varlığına göre doz bağımlı etkileri olduğunu bildiren bir çalışmada; vasküler hastalığı olmayan genç tip 1 DM'da insülinin periferik sinirler üzerinde olumlu ancak vasküler hastalığı olan tip 2 DM'da olumsuz etkileri olduğu dolayısıyla anoksinin insülinin etkisini olumsuz kıldığı bildirilmiştir (13). Başka bir çalışmada sürekli insülin infüzyonunun aksonal fonksiyonu iyileştirdiği, gün boyunca birden fazla insülin dozu alan veya insülin bolusu alan hastalarda hem insülin hem de glikozun gün içinde sıkça artan ve azalan düzeyleri sonrası sinir hasarına neden olduğu bildirilmiştir (14).

Antidiyabetik tedavilerin kendilerinin nöropatik ağrının bir nedeni olduğu iatrojenik ağrılı bir nöropati olan Tedaviye bağlı DN hastaların %10'unda görülebilir (15). Tedaviye bağlı DN insülin, oral antidiyabetik ilaçlar veya diyabeti kontrol etmek için uygulanan diyeti takiben kan şekeri seviyelerinde hızlı bir düşüşle tetiklenebilir (16). Kronik hiperglisemili bireylerde HbA1c'de 3 ayda 3 puandan fazla azalma Tedaviye bağlı DN gelişme riskini artırır (17).

Çalışmamızda, antidiyabetik kullanımının nöropatik ağrı gelişiminde anlamlı bir fark yaratmadığı bulundu. İnsülin tedavisinin, oral antidiyabetiklere yanıt alınmadığı veya mikro-makroanjyopatik komplikasyonların geliştiği diyabetin ileri evrelerinde başlanması sonuçlar üzerinde etkili olabilir. Ayrıca çalışmamızda DN tanısı için klinik ve muayene bulguları kullanılmış, elektrofizyolojik inceleme değerlendirmeye katılmamıştır. Bu konudaki farklı sonuçların nedeni çalışmaların bir kısmının da nöropatik ağrı tanısının sadece klinik bulgulara dayalı olması, elektrofizyolojik bulguları içerenlerin ise amplitud, sinir iletim hızı gibi farklı parametreleri kullanmaları nedeniyle olabilir. Çalışmamızda ileri yaş, uzun DM süresi, kötü glisemik

kontrol ve hipertansiyon varlığı DN ile ilişkili bulunmuştur. Cinsiyet, hiperlipidemi varlığı DN ile ilişkili bulunmamıştır. Pek çok çalışma DN'de ileri yaş, uzun DM süresi, kötü glisemik kontrolün önemli risk faktörleri olduğu konusunda hemfikir (18). Literatürde cinsiyetin DN'ye etkisi ile ilgili farklı sonuçlar vardır. Çalışmamızdaki gibi cinsiyetin fark oluşturmadığını bildiren (20) ya da erkeklerde DN'nin daha fazla olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (19).

DN'de ağrı özellikle geceleri artış gösterir, uyuşma gibi his kaybı ile ilişkili negatif semptomlar olabileceği gibi yanma, iğnelenme, elektrik çarpması, parestezi, allodini ve hiperaljezi gibi pozitif semptomlar da olabilir (21). Semptomların birkaçı aynı hastada birlikte ya da farklı zamanlarda görülebilir. Nöropatik ağrı bir uyarın varlığında ya da spontan olarak ortaya çıkabilir (22). DN'de ağrı uzun aksonların nöropatik hasara daha duyarlı olması nedeniyle sıklıkla: eldiven çorap tarzı ekstremit distallerinde, şapka giyilmiş tarzda başta ve göğüste lokalizedir (23). Çalışmamızda Mc Gill Melzack Ağrı Sorgu Formu sonuçlarına göre literatürdeki bulgulara benzer şekilde ağrı lokalizasyonu; en sık el ve ayakta, paterni; paroksizmal ve spontan, tanımlayıcı kelimeler; 'sıcaklık veren', 'diken diken' ve en sık tetikleyen faktör anksiyeteydi.

5. SONUÇ

Tip 2 DM'da DN gelişiminde; ileri yaş, uzun DM süresi, kötü glisemik kontrol ve hipertansiyon varlığı önemli rol oynamaktadır. Cinsiyet, hiperlipidemi varlığı, kullanılan antidiyabetik tedavi ise DN gelişiminde farklılık yaratmamaktadır. DN'de risk faktörlerini belirlemek ve önlemek nöropatik ağrıyı azaltmaya katkı sağlayarak yaşam kalitesi artışına neden olacaktır.

Kaynaklar

1. Ertekin C. Diyabetik noropatiler. Ertekin C, editor. Santral ve periferik EMG 1. Baskı. İzmir: 2006; s.212-213.
2. England JD, Gronseth GS, Miller RG, Asbury AK, Carter GT, Cohen JA, Fisher MA, Howard JF, Kinsella LJ, Latov N, Lewis RA, Low PA, Sumner AJ. 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; 64:199-207. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000149522.32823.EA>
3. Farmer K.L., Dobrowsky R.T. Diabetic peripheral neuropathy: should a chaperone accompany our therapeutic approach? *Pharmacol. Rev.* 2012. 880-900 <https://doi.org/10.1124/pr.111.005314>
4. American Diabetes Association. Position statement: standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2002; 25:33-49. <https://doi.org/10.2337/diacare.25.2007.S33>

5. Yücel A, Senocak M, Kocasoy Orhan E, Cimen A, Ertas M. Results of the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs pain scale in Turkey: a validation study. *J.Pain*2004;5:427-32. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2004.07.001>
6. R Melzack. The McGill Pain Questionnaire: Major Properties and Scoring Methods. *Pain*.1975Sep;1 (3):277-99. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(75\)90044-5](https://doi.org/10.1016/0304-3959(75)90044-5)
7. J.W. Albers, R. Pop-Busui. Diabetic neuropathy: mechanisms, emerging treatments, and subtypes. *Curr.Neurol.Neurosci*.2014. pp.473-485 <https://doi.org/10.1007/s11910-014-0473-5>
8. Sima A.A., Sugimoto K. Experimental diabetic neuropathy: an update. *Diabetologia*,1999.pp.773-788. <https://doi.org/10.1007/s001250051227>
9. Morre D.M., Lenaz G., Morre D.J. Surface oxidase and oxidative stress propagation in aging. *J.Exp.Biol*,2000.pp.1513-1521.
10. Chung S.S.M., Ho E.C.M., Lam K.S.L. Contribution of polyol pathway to diabetes-induced oxidative stress. *J.Am.Soc. Nephrol.*,2003,pp.233-236. <https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000077408.15865.06>
11. Hongping Y., Juanyi F., Qiaowei Z., Youxia W., Shixiang W., Weiyi F. The effects of gliclazide, methylcobalamin, and gliclazide + methylcobalamin combination therapy on diabetic peripheral neuropathy in rats, *Sciences* 2016. Volume 161, Pages 60-68. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2016.07.019>
12. Lósa D.B., Oliveira W.H., Duarte-Silvac E., Wyllie W. Preventive role of metformin on peripheral neuropathy induced by diabetes. *International Immunopharmacology* .2019. 74:105672. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.05.057>
13. Stecker M., Stevenson M. Effects of insulin on peripheral nerves. *Journal of Diabetes and its Complications*,2016,Volume 30,Issue 5, Pages 770-777. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2016.03.009>
14. Kwai N., Arnold R., Poynten A., Lin C.S., Kiernan M.C., Krishnan, A.V. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) preserves axonal function in Type 1 diabetes mellitus. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*,2014. 31 (2). <https://doi.org/10.1002/dmrr.2583>
15. Gibbons CH, Freeman R. Treatment-induced neuropathy of diabetes: an acute, iatrogenic complication of diabetes. *Brain*. 2015;138 (Pt 1):43-52. <https://doi.org/10.1093/brain/awu307>
16. Gibbons CH, Freeman R. Treatment-induced diabetic neuropathy: a reversible painful autonomic neuropathy. *Ann Neurol*,2010;67 (4): 534-41. <https://doi.org/10.1002/ana.21952>
17. Gibbons CH. Treatment induced neuropathy of diabetes-long term implications in type 1 diabetes. *J Diabetes Complicat*. 2017;31 (4):715-20. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2017.01.010>
18. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, Zochodne DW, Wright DE, Bennett DL, Bril V, Russell JW, Viswanathan V. Diabetic Neuropathy . *Nat Rev Dis Primers*. 2019.13;5 (1):41. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0092-1>
19. Tamer A, Yıldız S, Yıldız N, Kanat M, Gunduz H, Tahtacı M, Celebi H. The prevalence of neuropathy and relationship with risk factors in diabetic patients: a single-center experience. *Med Princ Pract*. 2006; 15:190-194. <https://doi.org/10.1159/000092180>
20. Barbosa AP, Medina JL, Ramos EP, Barros HP, The DPN in Porto Study Group. Prevalence and risk factors of clinical diabetic polyneuropathy in a Portuguese primary health care population. *Diabetes Metab* 2001; 27:496-502.
21. International Association for the Study of Pain . pain terminology . In; Merskey H, Bogduk N, eds . *Classification of Chronic pain IASP Press, Seattle* 1994 : 209 - 214
22. Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain, aetiology, symptoms, mechanisms and management . *Lancet*,1999 .353 : 1959 - 1964. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)01307-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)01307-0)
23. Devor M, Selzer Z, Patophysiology of damaged peripheral nerves in relation to chronic pain. In *textbook of pain*. Wal PD, Melzak R, Edinburg : Churchill Livingstone 2002 : 129 - 165.