

Doç. Dr. Emre BOZKIRLI
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Yazışma Adresleri /Address for Correspondence:

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Adana

Tel/phone: +90 322 327 27 27
E-mail: emrebozk@yahoo.com

Anahtar Kelimeler:

Diabetes Mellitus, Diyabetik Nöropati.

Keywords:

Diabetes Mellitus, Diabetic Neuropathies.

Geliş Tarihi - Received
24/09/2018
Kabul Tarihi - Accepted
15/10/2018

“2 Yıldır Ayaklarda Yanma Var ve Alt Ekstremitte Vibrasyon Hissi Azalmış” “Burning sensation on feet and decreased sensation of lower extremity vibration for 2 years”

Öz

Bir tıp yarışmasında olduğunuzu hayal edin... Yarışmacılara iki adet ipucu veriliyor ve doğru tanıyı koymaları isteniyor. Size verilen ipuçları bunlar. Çoğumuzun aklına gelen ilk tanı diyabetik nöropati oluyor değil mi? Nöropati ve bu bulguları yapabilecek birçok hastalık ve durum varken neden ilk diyabetik nöropatiyi düşünüyoruz? Bu derlemede bu sorunun cevabı ile birlikte diyabetik nöropatinin tanımı, epidemiyolojisi, tanısı, tedavisi ve izlemi konularını özetlemeye çalıştım.

Abstract

Imagine that you are in a medical competition... They give two clues to the competitors and want them to find the right diagnosis. These are the clues given to you. The first diagnosis that comes out of your mind is diabetic neuropathy, right? Why do we consider the first diabetic neuropathy, when there are many diseases and conditions that can cause neuropathy and these findings? In this review, I tried to summarize the definition, epidemiology, diagnosis, treatment and follow-up of diabetic neuropathy with the answer to this question.

Bir hekim olarak poliklinik hizmeti verirken ayaklarda yanma şikayeti, hastalarımızın bize en çok yakındıkları durumlardan bir tanesi olarak karşımıza çıkmaktadır. Ayaklarda uyuşma, karıncalanma veya yanma gibi nöropatik şikayetler, herediter veya kazanılmış birçok hastalığa bağlı olarak karşımıza çıkabilir. Bu tür yakınmalara en sık sebep olabilen durumlar; diyabet, vitamin B12 eksikliği, kronik alkol tüketimi, yanlış veya yetersiz beslenme, Guillan-Barresendromu, intoksikasyonlar, amiloidoz, porfiri, enfeksiyonlar, tümörler ve bazı sistemik hastalıklar olarak özetlenebilir (1). Diyabet, toplumda çok sık görülen ve giderek görülme sıklığı artan kronik bir hastalık olması nedeniyle etiolojide bütün bu tablolar içerisinde en sık sebep olarak karşımıza çıkmaktadır. Bir başka açıdan diyabete bağlı komplikasyonlar incelendiğinde de, periferik nöropati değişik çalışmalarda %60'lara varabilen görülme sıklığı ile en sık komplikasyon olarak izlenmektedir (2). Bu sebeple nöropati yapabilecek yüzlerce sebep varken hekimlerin klinik uygulamalarında etiolojide akla en sık gelen diyabetik nöropatidir.

Diyabetik periferiknöropati (DPN) basitçe diyabetik hastalarda diğer nedenler dışlandıktan sonra periferik sinir disfonksiyonunu gösteren semptom ve/veya bulguların varlığı olarak tanımlanabilir. Hastalığın doğasındaki uzun süreli asemptomatik gidişat hastaların geç tanı almalarına neden olmaktadır. Ayrıca sebep olduğu yaşam kalitesinde azalma ve diyabetik ayak gibi diğer komorbiditeler ile birlikte halen tedavideki yetersizlikler periferiknöropatinin önemini arttırmaktadır. Özellikle alt ekstremiteleri tutan distal simetrik duysal polinöropati, enfeksiyon ve iskemi ile birlikte, gelişmiş toplumlarda bile ayak ampütasyonlarının en sık sebeplerinden bir tanesidir.

Diyabetik periferiknöropatinin kesin sebebi bilinmemektedir. Metabolik, nörovasküler, otoimmün faktörlerin yanında mekanik hasar, kalıtsal bozukluklar, aşırı alkol tüketimi ve sigara kullanımı gibi birçok suçlanan unsur olmakla birlikte kontrolsüz hiperglisemiyopatogenezde en önemli faktörlerden bir tanesi olarak ön plana çıkmaktadır. Literatürde HbA1c düzeylerindeki yüzde bir artışın DPN görülme sıklığında %10-15'lik artışa neden olduğu görülmektedir (3). Hipergliseminin nöropati gelişimindeki rolünü açıklayan yollar; oksidatif stres, polyol birikimi, azalmış sinir perfüzyonu, endonöralhipoksi ve endotelyal disfonksiyon olarak düşünülmektedir (3). Hiperglisemi dışında; hasta yaşı, diyabet yaşı, plazma glukoz düzeyinde dalgalanmalar, eşlik eden obezite, hipertansiyon, dislipidemi, insülin direnci varlığı, boy uzunluğu, D vitamini eksikliğine fiziksel aktivite yetersizliği gibi bazı faktörlerin de DPN gelişimi üzerinde etkili olduğu bilinmektedir (4).

Diyabet hastalarının %10-18'inde tanı anında DPN varlığı saptanmaktadır. Diyabet gelişiminden 5 yıl sonra bu rakam %26'ya, on yıl sonra %41'e ulaşmaktadır. Takip eden yıllarda hastaların yarısından fazlasında DPN bulgularına rastlanılmaktadır. Hastalarda prediyabetik evrelerde de DPN izlenebileceğinin gözden kaçırılmaması erken tanı açısından önemlidir (5).

Diyabetik periferiknöropati hastalarda kafa çiftlerinin tutulduğu kraniyalmonöropatiler, sinir kökleri tutulumuna bağlı radikülopatiler ve brakial-lumbosakralpleksusların tutulduğu pleksopatiler şeklinde fokal nöropatiler olarak karşımıza çıkabilir. Ancak distal simetrik duysal polinöropati en yaygın görülen ilerleyici tablodur. Tamamen asemptomatik olabileceği gibi semptomatik olduğunda kendini sınırlayıcı veya ilerleyici bir klinik tablo gösterebilir. Karakteristik eldiven çorap tarzı polinöropati tablosunun gelişimi yıllar alabilir. Hastalar daha ziyade ayaklarda hissedilen yanma, uyuşma ve karıncalanma gibi parestezik yakınmalar ve tipik olarak akşam saatlerinde artan ağrılardan yakınır. Hafif temas ile aşırı hipersensitivite, yüzeysel yanma, zonklayıcı ağrı, kemiklerde hissedilen derin ağrılar gece saatlerinde çok sıkıntı verici hale gelebilir ve birçok hasta bu nedenle uyku problemleri ile karşımıza gelebilmektedir. Bu durum yaşam kalitesinde azalma ile birlikte iş gücünde de

kayıplara yol açmaktadır. Hastalarda el- ayak kaslarında güçsüzlük, proprioepsiyon ve hafif dokunma duyularında azalma ile ilişkili dengesiz-ataksik yürüme görülebilir. Diyabetik ayak ülserlerinin oluşumuna yatkınlık getirmesinin yanında düşme ve kırık sebepleri içerisinde de başlarda gelmektedir (6). Dokunma duyusundaki alodini gibi anormal değişiklikler sonunda duyu kaybına ilerleyebilir. Ayaklarda farkına varılmayan eklem erozyonları, tekrarlayan küçük fraktürler, demineralizasyon defekti ile birlikte ödem, sıcaklık artışı ve şekil bozuklukları ile karakterize "Charcot eklemi-ayağı" adı verilen deformitelere neden olabilir (7).

Diyabetik periferiknöropati tanısında amaç, tanıyı erken koyarak tedaviyi ivedi şekilde düzenleyebilme ve hastayı olası komplikasyonlardan korumaktır. Bu amaçla hastalar ilk değerlendirildiğinde, tüm hastalıklar için geçerli olduğu gibi öykülerinin, öz ve soy geçmişlerinin ayrıntılı olarak alınması, sistemik sorgulamanın dikkatlice yapılması, tüm kullandığı ilaçların sorgulanması gereklidir. Çünkü DPN tanısı bir ekartasyon tanısı olup, hastada varlığından söz edebilmek için polinöropatiye neden olabilecek; üremi, folik asit-vitamin B 12 eksikliği, hipotiroidi, porfiri, ağır metal intoksikasyonları, sarkoidoz, peri arteritis nodoza, sistemik lupus eritematozus, paraproteinemiler, paraneoplastik sendromlar, HIV enfeksiyonu, amiloidoz ve herediter nöropatiler gibi etiyolojide neden olabilecek tüm durumların ekartasyonu gerekmektedir. Sonraki aşamada hastaların tüm vücut sistemik muayenesinin yanında nörolojik muayenelerinin dikkatlice yapılması önemlidir.

Nörolojik muayenede kas gücü ve derin tendon refleksi muayeneleri mutlaka yapılmalıdır. Sonrasında yapılması gereken periferik duyuların muayenesi için geliştirilmiş farklı testler bulunmaktadır. Bunlardan yüzeysel dokunma duyusunun değerlendirilmesinde genellikle pamuk veya peçete gibi bir nesne ile hastanın gözleri kapalıyken ekstremitelere dokunularak hastanın hafif dokunmayı hissedip hissetmediği sorgulanır. İşlemin mutlaka dört ekstremiteye uygulanması ve sağ- sol arasında fark bulunup bulunmadığının da değerlendirilmesi önemlidir. Bundan sonraki aşamada tek kullanımlık bir iğne vasıtasıyla "pin-prick testi" uygulanır. İğne ucu hafifçe dört ekstremiteye batırılarak hastanın ağrı ve temas duyuları değerlendirilir. Bunun haricinde anahtar gibi küçük bir metal obje hastanın dört ekstremitesine temas ettirilerek hastanın metalin soğukluğunu algılaması, bu sayede ısı duyusu kontrol edilir. Piyasada yaygın olarak bulunabilen 10 gr basınç uygulayan monofilamanlar ile hastanın ekstremitelere bastırılarak yüzeysel basınç duyu muayenesi gerçekleştirilir. Derin duylardan vibrasyon duyusunun değerlendirilmesinde 128 Hz'lik titreşim uygulayan diyapozon el ve ayakların küçük eklemlerine değdirilerek hastanın algılaması sorgulanır. Proprioepsiyon duyusunun değerlendirilmesinde, hastanın gözleri kapalı iken el ve ayak interfalangeal eklemlerinden bir tanesi hekimin bir eli ile sabitlenir, diğer el ile parmak ucu yu-

karı-aşağı hareket ettirilerek hastanın eklem pozisyonunu hissetmesi sorgulanır (8-9).

Fizik muayenenin haricinde nöropatiden şüphe edilen hastalarda nöropati varlığının gösterilmesi ve nöropati tipinin tayininde kullanılan önemli bir yöntem de sinir ileti çalışmalarıdır. Bu çalışmalar içerisinde en sık kullanılan ve en duyarlı yöntem elektronöromiyografi (ENMG)'dir. Özellikle duysal sinir ileti çalışmaları erken tanıda önemli ve hassas bir testtir. Diyabetik periferiknöropatide ENMG'de tipik olarak duysal sinir aksiyon potansiyeli ve bileşik kas aksiyon potansiyelleri amplitüdünde düşme izlenebilir. Bunun yanında sinir ileti hızlarında yavaşlama görülebilir. Sadece küçük lif tutulumu ile giden polinöropatilerde ENMG duyarlılığında azalma olabileceği akıldan çıkarılmamalıdır (10).

Diyabetik periferiknöropatinin tedavisinde temel kural tanının erken ve doğru konulmasıdır. İkinci basamakta optimal glisemik kontrolün sağlanması hem DPN gelişiminin önlenmesi hem de DPN gelişmiş hastalarda tedavide başarı sağlanması açısından önemlidir. Çalışmalar sıkı glisemik kontrolün tip 1 diyabetli hastalarda DPN gelişim riskini azalttığını, tip 2 diyabetli bir grup hastada ise gelişim sürecini yavaşlattığını göstermiştir (11-12). "Diyabet kontrolü ve komplikasyonları çalışması" (DCCT), yoğun tedavi alan ve sıkı glisemik kontrolün sağlandığı klinik nöropatisi olan tip 1 diyabetiklerde beş yıllık takip sürecinde sinir ileti hızlarında artma olduğunu göstermiştir (13). Aynı hastaların yedi yıl sonra yeniden değerlendirilmesi ile iyi glisemik kontrolün sinir ileti hızları ve vibrasyon duyusunu iyileştirdiği saptanmıştır (14).

Klinik olarak nöropatisi olmayan ancak ENMG'den nörofizyolojik değişikliklerin saptandığı DPN hastalarında optimal glisemik kontrolün sağlanması yeterlidir (15). Klinik olarak ağrısı olan veya ısı duyusunda azalma, yüzeysel dokunma his kaybı, refleks kaybı gibi bulguları olan DPN hastalarında ise medikal tedaviler vermek gerekebilir. Medikal tedavide başlıca; antidepressanlar, antikonvülzanlar, anestezipler, opioidler, alfa lipoik asit ve topikal tedaviler kullanılmaktadır. Tarihsel olarak ilk kullanılan ilaçlar trisiklik antidepressanlar olup, bunlar içerisinde de en sık amitriptilin, nortriptilin ve imipramin kullanılmaktadır. Ağız kuruluğu ve uyku hali yan etkileri nedeniyle akşam saatlerinde düşük dozlarda başlanıp, yanıtı göre doz arttırımı yapılmalıdır. Etkilerinin altı haftada başladığı bilinmeli ve bu nedenle gereksiz doz arttırımından kaçınılmalıdır. 10-100 mg doz aralığında kullanılabilirler (16). Antidepressanlar içerisinde 5-hidroksitriptamin ve norepinefrin reuptake inhibitörleri duloksetin ve venlafaksin de sırayla 1x30-120 mg ve 2x37.5-150 mg dozlarında özellikle şiddetli ağrı ve depresif semptomların ön planda olduğu hastalarda kullanılabilir (17-18). Günümüzde ağırlı DPN tedavisinde en sık kullanılan ilaç gruplarından bir başkası da antikonvülzanlardır. Bu amaçla karbamazepin 3x200-400 mg, pregabalin 2x75-300mg, gabapentin 2-4x300-600 mg ve valproik asit 2x250-500 mg dozlarında

kullanılabilir. Karbamazepin ve valproikasit interapötik aralıklarının dar olması ve kolay toksisiteye yol açabilmeleri nedeniyle sıklıkla gabapentin ve pregabalin tercih edilmektedir (19). Sık tercih edilen bir başka ilaç da alfa lipoik asit olup, antioksidan etkisi ile oksidatif stresi ortadan kaldırarak nöropatiyi düzelttiği ve ağrıyı azalttığı düşünülmektedir. Ayrıca periferik sinirler için büyüme faktörlerini uyararak sinir liflerinin rejenerasyonunu kolaylaştırır. Nöropatinin etiopatogenezini düzeltmeye yönelik sonuçları umut verici olup, tek başına 1x600 mg olarak veya diğer grup ilaçlarla kombine olarak kullanılabilir (20). Bu üç grup ilacın kombine kullanımına rağmen yanıt alınamayan dirençli olgularda deks-trometorfan, morfin, oksikodon, tramadol gibi opioidler ve substans-P inhibisyonu ile etki gösteren topikal uygulanan kapsaisin %0.075 krem kullanılabilir. Yine dirençli olgularda transkütan elektrik stimülasyonu (TENS tedavisi) ile ağrı yanıtı sağlandığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Ancak bütün bu tedavilere rağmen hastaların %30-40'lık bir kısmında yanıtlar yüz güldürücü olmayabilmektedir (21). Kötü sonuçları açıklamada en çok suçlanan unsurlar; hastaların glisemik kontrolünün sağlanamaması ve psikolojik değerlendirilmelerinin uygun olarak yapılmaması olarak bildirilmektedir. Bu durum DPN'nin erken tanı ve tedavisinin önemini bir kez daha göstermekte olup bir kez daha koruyucu hekimliği ön plana çıkarmaktadır.

Sonuç olarak; özellikle duysal nöropatik yakınmalarla başvuran hastalarda bilinen diyabet öyküsü olmasa dahi hastalar glukoz metabolizması yönünden değerlendirilmelidir. Birçok olguda nöropatik yakınmaların ilk başvuru şikayeti olabileceği ve nöropatinin prediyabetik dönemlerde de görülebileceği akıldan çıkarılmamalıdır. Tip 2 diyabetik hastaların tanı anında, tip 1 diyabetik hastaların tanıdan 5 yıl sonra DPN yönünden dikkatlice taranması, saptanmayan olgularda semptomatik olmasalar dahi en kötü olasılıkla yılda bir kez nöropati yönünden sorgulama ve muayenelerinin tekrarlanması, hem Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği hem de Amerikan Diyabet Cemiyeti tarafından önerilmektedir (15). Diyabetik nöropati sebep olduğu komorbiditeler ile tüm dünyada halen diyabetik hastalar için yaşam kalitesini düşüren ciddi bir sakatlık nedeni olup, ülkeler için de büyük iş gücü ve mali kayıplara yol açmaktadır. Basit sorular ve kısa bir muayene ile çoğu zaman erken tanının mümkün olması nedeniyle tüm hekimlerin DPN yönünden dikkatli olması halk sağlığı açısından çok önemlidir.

Kaynaklar

1. Vas PRJ, Edmonds ME. Early recognition of diabetic peripheral neuropathy and the need for one-stop microvascular assessment. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016 Sep;4(9):723-725.
2. Dimova R, Tankova T, Guerguelcheva V, Tournev I, Chakarova N, Grozeva G, et al. Risk factors for autonomic and somatic nerve dysfunction in different stages of glucose tolerance. *J Diabetes Complications.* 2017 Mar;31(3):537-543.
3. Ziegler D, Papanas N, Vinik AI, Shaw JE. Epidemiology of poly-

- neuropathy in diabetes and prediabetes. *Handb Clin Neurol*. 2014;126:3-22.
4. Papanas N, Ziegler D. Risk Factors and Comorbidities in Diabetic Neuropathy: An Update 2015. *Rev Diabet Stud*. 2015 Spring-Summer;12(1-2):48-62.
 5. Shaw JE, Hodge AM, de Courten M, Dowse GK, Gareeboo H, Tuomilehto J, et al. Diabetic neuropathy in Mauritius: prevalence and risk factors. *Diabetes Res Clin Pract*. 1998 Nov;42(2):131-9.
 6. Morrison S, Colberg SR, Parson HK, Vinik AI. Relation between risk of falling and postural sway complexity in diabetes. *Gait Posture*. 2012 Apr;35(4):662-8.
 7. Boulton AJ. The pathway to foot ulceration in diabetes. *Med Clin North Am*. 2013 Sep;97(5):775-90.
 8. Perkins BA, Olaleye D, Zinman B, Bril V. Simple screening tests for peripheral neuropathy in the diabetes clinic. *Diabetes Care*. 2001 Feb;24(2):250-6.
 9. Callaghan BC, Kerber KA, Lisabeth LL, Morgenstern LB, Longoria R, Rodgers A, et al. Role of neurologists and diagnostic tests on the management of distal symmetric polyneuropathy. *JAMA Neurol*. 2014 Sep;71(9):1143-
 10. Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK, Brown MB, Canal N, Greene DA. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care*. 1994 Nov;17(11):1281-9.
 11. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993 Sep 30;329(14):977-86.
 12. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998 Sep 12;352(9131):837-53.
 13. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on nerve conduction in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ann Neurol*. 1995 Dec;38(6):869-80.
 14. Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, Hughes RA. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jun 13;(6):CD007543. doi: 10.1002/14651858.
 15. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017 Jan;40(1):136-154.
 16. Max MB, Lynch SA, Muir J, Shoaf SE, Smoller B, Dubner R. Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N Engl J Med*. 1992 May 7;326(19):1250-6.
 17. Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy or chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Oct 7;(4):CD007115.
 18. Rowbotham MC, Goli V, Kunz NR, Lei D. Venlafaxine extended-release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Pain*. 2004 Aug;110(3):697-706.
 19. Backonja MM. Use of anticonvulsants for treatment of neuropathic pain. *Neurology*. 2002 Sep 10;59(5 Suppl 2):S14-7.
 20. Ametov AS, Barinov A, Dyck PJ, Hermann R, Kozlova N, Litchy WJ, et al; SYDNEY Trial Study Group. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial. *Diabetes Care*. 2003 Mar;26(3):770-6.
 21. Bril V, England JD, Franklin GM, Backonja M, Cohen J, Del Toro D, et al; American Academy of Neurology; American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine; American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Muscle Nerve*. 2011 Jun;43(6):910-7.