

Diyabetik Nöropati

Dr. Murat TERZİ, Dr. Nilgün CENGİZ, Dr. Musa K. ONAR

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, SAMSUN

- ✓ Diyabetik nöropati diyabet mellitus'un yüksek sağlık giderlerine eşlik eden yaygın ve rahatsız edici bir komplikasyondur. Diyabetik nöropatinin gelişimindeki majör pathogenetik hipotezler poliyol yolunun aktivasyonu, nonenzimatik glikolizasyondaki artış, vasküler disfonksiyon, lipid metabolizmasının hasarı ve bozulmuş nörotrofizmdir. Nöronları ve aksonları etkileyen yeni nörotrofinler ve büyüme faktörleri veya inflamatuvar mediatörler son zamanlarda aydınlatılmıştır. Diyabetik nöropatinin tanısı, nörofizyolojik ve kantitatif sensoryal testler ile desteklenmiş nörolojik hikaye ve muayene ile etkili ve güvenilirdir. Ada hücreleri veya tüm pankreas transplantasyonu, aldoz redüktaz inhibitörleri, myoinositol ve trofik maddeler gibi diyabetik nöropati için ek tedavilerin ulaşılabilirliğinin artması, hastanın tedaviden faydalanmasının gösterilmesi için ek araştırmalar ihtiyacını hızlandırmıştır.

Anahtar kelimeler: *Diyabet, nöropati, nörotrofizm*

✓ **Diabetic Neuropathy**

Diabetic neuropathy is a common and debilitating complication of diabetes mellitus associated with high health costs. The major pathogenetic hypotheses that have been invoked in diabetic neuropathy include activation of the polyol pathway, increased nonenzymatic glycation, vascular dysfunction, perturbed lipid metabolism and impaired neurotrophism. New neurotrophins and other growth factors or inflammatory mediators that influence neurons and axons have been recently identified. The diagnosis of diabetic neuropathy by neurologic history and examination, supplemented by neurophysiologic and quantitative sensory testing, is efficient and reliable. The increasing availability of additional putative treatments for diabetic neuropathy, such as islet or whole pancreas transplantation, aldose reductase inhibitors, myoinositol and trophic substances accentuates the need to search for additional means to demonstrate patient benefit related to treatment.

Key words: *Diabetes, neuropathy, neurotrophism*

Diyabet Mellitus (DM) anormal karbonhidrat metabolizması ile karakterize bir sendromdur. DM prevalansının 2005'de ABD'de %5.3, Türkiye'de %7.2 olması beklenmektedir^(1,2).

Diyabetik nöropati, diğer periferik nöropati nedenleri dışında, diabetes mellitus seyrinde klinik veya subklinik düzeyde ortaya çıkabilen, periferik sinir tutulumudur⁽²⁾. Diyabet tanısı konduğunda hastaların %10'unda nöropati bulunurken, 20 yılın sonunda bu oran %50 olmaktadır. Tıp 2 diyabet tanısı konduktan sonra 9 yıl içinde nöropati başladığını gösteren çalışmalar vardır⁽¹⁾.

Epidemiyoloji

DM'de nöropati prevalansını %5 ile %60 arasında bildiren çalışmalar vardır⁽¹⁾. Nöropati bulgu ve semptomları olmaksızın sinir ileti anomalikleri katıldığında bu oran %100'e çıkmaktadır⁽³⁾. Yıllık insidans, diyabetin bilinen süresi ile ilgilidir ve plato yapmaya eğilim göstermez. En sık görülen nöropati formu distal duyuşal ve otonomik polinöropatidir. Mononöropatilerden ise en sık olan karpal tünel sendromu (KTS) görülür⁽³⁾. 20 yıldan uzun süreli diyabetiklerde ve diyabet kontrolü kötü olan hastalarda risk iki kat artmaktadır⁽¹⁾. Diyabetik çocuklarda nöropatinin nadir görüldüğü

kabul edilmektedir. Bununla birlikte Türkiye'de yapılan bir çalışmada diyabetik çocuklarda subklinik ya da klinik nöropatinin oranı yüksek bildirilmiştir⁽²⁾. Tip 1 DM'de semptomatik polinöropati prevalansı %15, Tip 2 DM'de %13 olarak bulunmuştur⁽²⁾. Nöropatinin mortaliteye katkısı çok azdır. 1991'de diyabete atfedilen 48951 ölümden sadece 329'unda diyabetin herhangi bir nörolojik komplikasyonu bildirilmiştir⁽⁴⁾. Bununla birlikte, bu çalışmada doğal ölümlle ilgili veriler eksiktir. Tip 1 DM'li ve kesin nöropatisi olanların %44'ünde dizabilite ve Tip 2 DM'si olan ve duysal nöropatisi bulunan hastaların %74'ünde aktivitede kısmi kısıtlanma bildirilmiştir⁽⁴⁾.

Risk Faktörleri

Onsekiz ve daha yukarı yaş grubunda; diyabet süresi, glikozillenmiş HbA1C, sigara içme ve HDL kolesterolün düşüklüğünün nöropati ile birlikteliği saptanmış ve bu 30 yaş ve üstünde daha fazla oranda bulunmuştur. Boy uzunluğu, maksimal vücut kitle indeksi, etanol kullanımı, sigara içme, sistolik ve diastolik kan basıncı, estradiol, kolesterol düzeyleri nöropatili olan ve olmayanlarda farklı bulunmamıştır. Açlık plazma glikoz düzeyi nöropatiyi belirleyen en önemli faktördür⁽³⁾.

Klasifikasyon

Diyabetik nöropatinin tanımından beri çeşitli klasifikasyonlar öne sürülmüştür. En kabul gören ve pratik klasifikasyon Thomas tarafından ileri sürülen, nöropatilerin; simetrik polinöropati, fokal ve multipl fokal nöropatiler olarak ayrılmasıdır⁽⁵⁾.

1- Kronik progresif distal simetrik polinöropati

- A. Miks sensori otonomik motor polinöropati
- B. Miks polinöropati varyantları
 1. Otonomik polinöropati
 2. Küçük lif tipi (ağrılı) sensoryal polinöropati
 3. Büyük lif tipi (ataksik) sensoryal polinöropati
 4. Demiyelinizasyonun hakim olduğu polinöropati

C. Asemptomatik polinöropati

2- Akut aksonal polinöropati

- A. Ağrı, kilo kaybı, kötü kontrolle (kaşeksik nöropati)
- B. Ağrı, kilo kaybı, başarılı kontrol (insülin nöriti)

3- Proksimal motor nöropati (Amiyotrofi)

4- Mononöropatiler, radikülopatiler ve poliradikülopatiler

- A. Kranial nöropatiler
- B. Multisegmental trunkal radikülopati
- C. Ekstremitte mononöropatiler

5- Fokal kompresyon mononöropatiler

- Subklinik diyabetik nöropati
1. Anormal elektrodiagnostik testler
 2. Anormal kantitatif duyu testi
 3. Anormal otonomik fonksiyon testleri

Distal Duysal ve Sensorimotor Polinöropati (DSPNP)

Diyabet olgularında en sık ortaya çıkan sinsisi başlangıçlı nöropati formudur. En erken duyu etkilenmesi ayak baş parmağında ortaya çıkar ve yukarı ilerler. Üst ekstremiteler daha nadir etkilenir. Daha ciddi olgularda abdomeinin anterior orta hattı etkilenir, daha sonra duysal kayıp gövdeye ve laterale yayılır. Sırtın korunduğu saptanmazsa myelopati ile karışabilir. Semptomu olmayan hastalarda bile aşıl refleksi kaybı ve vibrasyon duyusunda azalma vardır. DSPNP'si geniş lif ve küçük lif tipi olarak ikiye ayrılır. Sıklıkla bu iki form birlikte olsa da selektif lif tutulumu olabilir.

İnce Lif Nöropatisi:

Sıklıkla derin ağrı, yanma, burkulma, acı duyusu, spontan şimşekvari ağrı ve hafif dokunmaya aşırı duyarlılık (allodynia) ile birliktedir. Bu nöropatide otonomik dokulara karşı oto antikolar ve aktive T lenfositlerin varlığı ve olguların 1/3'ünde iritis saptanması etiyolojide otoimmün nedeni düşündürmektedir^(1,6).

Akut Ağrılı Diyabetik Nöropati:

Ani ve belirgin kilo kaybını izleyen ciddi, geri dönüşü olmayan yanıcı ağrı ile karakterizedir ve bulgular alt ekstremitenin distalinde-

dir. Sinir biopsisinde bütün lifleri etkileyen akut aksonal bozulma bulgusu vardır.Yeterli diyabetik kontrol ve kilo alımı ile nöropatik semptomlar azaltılabilir. Ağrının kesilmesi tedaviye cevap alındığını göstermeyebilir, sinir lifi harabiyeti artışıyla ağrı duyusu alınmayabilir.

Ataksik ve Akrodistrofik Nöropati:

Büyük çaplı liflerin hasarı dokunma ve basınç duyusunun, vibrasyon ve eklem pozisyon duyusunun, derin tendon reflekslerinin kaybına götürür. Romberg testi pozitif olup, böyle olgularda tablo oldukça sinsi veya hızlı gelişebilir⁽⁵⁾.

Ayak ülserasyonu:

Ülserasyonlar, ayak baş parmaklarda, bazen topuk veya malleollerdedir ve ağrı, ısı duyusunun kaybına bağlı olarak ortaya çıkar, Otonomik nöropati varlığı da ülserasyonun ortaya çıkmasını kolaylaştırır. Nöropatik ülserli ayak sıcaktır. Nabızlar kolayca palpe edilebilir. Lokal arteiovenöz şantın sonucu ayağa giden kan akımının arttığı gösterilmiştir. DM'de amputasyon 15 kat fazladır ve amputasyon sonrası karşı ekstremitede ortalama 4 yılda tekrarı gerekebilir. Periferik nöropati iskemik ağrıyı maskeleyebilir⁽¹⁾.

Nöropatik Artropati (Charcot eklemi)

Nadir görülen bir durumdur. Ağrı duyusu kaybı ile birlikte otonomik nöropati vardır. Duysal ataksi, tendon refleksi kaybı, nöropatik ayak ülserasyonu ve artropati ile otonomik bulguların kombinasyonu diyabetik psödotabes olarak bilinir⁽⁴⁾.

Tedavinin yaptığı nöropati:

İnsülinin tedaviye girmesinden sonra, insüline bağlı duysal nöropatinin arttığı gösterilmiştir (insülin nöriti)⁽¹⁾. Etkilenen hastalarda alt ekstremitede distal duysal semptomlar gelişir. Diyabetik hastalarda normogliseminin sağlanmasında hiperinsülinizmden kaçınmak gerekir. İnsülin arteriovenöz şant akımını artırarak besleyici akımı azaltır, hipoksiyi artırır. İnsülinin atorejen, hipoglisemi üzerinden nöropatiyi hızlandırıcı ve sinire direkt toksik etkisi vardır⁽⁶⁾.

Proksimal Simetrik Motor Nöropati

Kalça ve uyluğu etkileyen rölatif olarak simetrik, kuvvetsizlik ve ağrı vardır. Patella refleksi kayıptır. Gliseminin iyi bir kontrolü ile iyileşme sağlanabilir. Olguların yarısında unilateral başlangıç olur, diğer taraf yaklaşık 8 hafta sonra kuvvetsiz ve ağrılı olur. 'Asimetrik tutulumlar mononöritis multipleks mi, yoksa daha sonra simetrik forma dönüşüm mü olmaktadır?' sorusu, halen cevap bulamamıştır⁽⁵⁾.

Distal Motor Nöropati

Hafif distal kas güçsüzlüğü ile atrofi diyabetik duysal polinöropatiye eşlik edebilir. Progresif motor güçsüzlük bilateral düşük ayağa 'foot drop'a neden olabilir. Hiperozmolar non-ketotik komalı bir diyabetik hastada polinöropatiye bağlı reversibl tetrapleji gösterilmiştir⁽⁶⁾

Otonomik Nöropati

Duysal nöropatinin otonomik anormalliklerle birlikte olması nadir değildir, fakat semptomatik otonom nöropati (ON) nadirdir. Somatik sinir içindeki otonomik lifler organlara giden liferden daha kolay tutulur. ON semptomu olmayan hastalarda kardiovasküler reflekslerde anormallikler saptanabilir ve diyabet tanısından çok kısa bir süre sonra gözlenebilir. Bu klinik tablo subklinik ON olarak tanımlanır. ON diyabetin ilk yılında %4, beşinci yılda %20-30 olup, ortalama %30-40 sıklıktadır⁽⁴⁾.

Pupil çapları küçülmüştür. Işığa cevap yoktur ya da azalmıştır. Karanlıkta pupiller dilatasyonun olmaması sık görülen bir bulgudur, sempatik innervasyonun bozulduğunu gösterir. Diyabete uzun süre maruz kalmış kişilerde topikal midriatik ajanlara yanıtta azalma görülür. Lakrimal gland disfonksiyonuyla göz yaşı sekresyonunda ve kornea sensitivitesinde azalma görülür. Aldoz redüktaz inhibitörleri'nin (ARI) başarıyla uygulandığı en önemli alandır⁽⁷⁾. C lifleri nörojenik inflamasyonun başlangıcında etkilenebilir ve travmaya cevap olarak oluşan nörojenik inflamasyonun

miktarı azalır. Bu da diyabetik ayak lezyonlarının orijinini oluşturabilir⁽¹⁾

Disfaji, özofagial dilatasyon, peristaltizmin azalması veya kaybı olabilir. Midenin atonik dilatasyonu (gastroparezi diabeticorum) sıklıkla asemptomatiktir. Diyabetiklerde peptik ülser prevalansı azdır, vagal denervasyon sonucu azalmış gastrik asit sekresyonuna bağlıdır⁽⁵⁾. Safra kesesinin diyabetik hastalarda genişlediği, kontraktile defekti olduğu ve bu durumun asemptomatik seyrettiği gösterilmiştir. Erken evrelerde afferent duyuşal liflerin etkilenmesine bağlı olarak mesane dolgunluğu hissi, idrara çıkma sıklığı azalır. İleri evrelerde detrüsör aktivitesinin azalmasına ve internal sfinkterin yetmezliğine bağlı olarak mesane boşalması bozulur. Erektilempotans %30-60 oranındadır⁽⁶⁾. Hipogliseminin farkına varılamaması, ani açıklanamayan kardiorespiratuar arrestler ve mesane atonisine sekonder renal infeksiyonlar diyabette yüksek mortalite nedenleridir⁽⁶⁾.

Fokal ve Multifokal Nöropatiler Kranial Sinir Lezyonları

En sık gözlenen bozukluk izole üçüncü sinire ait lezyonlardır. Altıncı sinir lezyonları daha az sıklıkla görülür. Dördüncü sinir ise tek başına nadiren etkilenir. Başlangıç genellikle ani ve ağrısızdır veya birlikte baş ağrısı olabilir. Diyabetik üçüncü sinir hasarı olgularında pupiller inervasyon sıklıkla etkilenmez. İzole üçüncü sinir lezyonunun periferik lezyondan ziyade mezensefalik infarktten olabileceği düşüncesi ileri sürülmüştür⁽⁸⁾. Üçüncü sinir lezyonu 3-6 ayda düzelir, rekürrens nadirdir. 50 yaş altı, pupil tutulumu olsun veya olmasın ek nörolojik bulgusu olan veya karşı tarafta superior oblik kas paralizisi olan hastalarda kranial MR ve anjiyografi yapılmalıdır. Dördüncü kranial sinir felcinin %20 nedeni diyabettir. Fasial paralizili hastaların geniş bir kısmında bozulmuş glukoz tolerans testi saptanmıştır. Diyabetin fasiyal paralizideki rolünün %6-66 arasında olduğunu bildiren çalışmalar vardır⁽⁸⁾.

Ekstremiteler ve Gövde Mononöropatileri

Tuzak nöropatilerden KTS en sık görülür. Normal popülasyonda KTS sıklığı %10 iken,

diyabetiklerde %23'dür⁽⁵⁾. KTS'de ENMG'deki bilek segmenti sinir iletimi belirgin yavaş iken parmak ve önkol segmentlerindeki yavaşlama hafiftir⁽⁶⁾. KTS ve polinöropati birlikteliğinde median ve ulnar sinir elektrofizyolojik bulguları karşılaştırılır. KTS olguları polinöropati olsa da cerrahiden yarar görür düşüncesi ile yapılan dekompresyon uygulamalarında, motor bulgular %44, duysal semptomların %67 düzelme gösterilmiştir^(7,8). Diyabetik trunkal veya torakoabdominal nöropatili olgular genelde yaşlıdır ve prognoz iyidir. Semptom ve bulgular genellikle 6 ile 24 ay içinde kendiliğinden düzelir. Diyabetik radikülopatiyle sadece karın ağrısı olan 4 olgu bildirilmiştir⁽⁶⁾.

Diyabetik Lumbosakral Radikülopleksonöropati

Tip 1 DM'de %0.3, Tip 2'de %1.1 sıklığındadır. Tipik olarak kalçada ve anterior uylukta ciddi ağrı ile başlar, ağrı bazen lomber bölgede veya perinede de olur. Alt ekstremitelerde proksimal kaslarda asimetric kuvvetsizlik ve atrofi vardır. Patella refleksi azalmış ya da kaybolmuştur, fakat duyu kaybı sıklıkla görülmez. Olguların yarısından fazlasında kilo kaybı görülür. İyileşme 24 aya kadar uzayabilir. Birçok olguda hafif ya da orta derecede güçsüzlük kalıcı olabilir. Birlikte distal simetrik polinöropati sıklığı %60'a kadar bildirilmiştir^(6,9). BOS'da protein yüksekliği, oligoklonal band pozitifliği saptanabilir. Sedimentasyon sıklıkla yüksektir. Tipik ENMG bulguları, femoral sinir latanslarının uzaması, torasik ve lomber paraspinal kaslarda belirgin fibrilasyon potansiyelleri ve etkilenen kaslarda aktif reinervasyondur. Destek tedavisi ve diyabetin iyi kontrolü önerilir. Diyabetik amyotrofide bazı hastalarda T hücreli infiltrasyonu gösterilmiştir⁽⁹⁾.

Diyabetik Nöropati'de Patoloji

Ağrılı distal diyabetik polinöropatide küçük myelinli ve myelinsiz liflerin kaybı bulunur ve aktif aksonal rejenerasyon vardır. Bu da anormal impulsların ortaya çıkışına ve nöropatik ağrıya neden olur. Ağrısız distal polinöropatide ise öncelikle geniş lifler etkilenir. Sural sinir

biopsisinde myelinli lif kaybı, akut aksonal dejenerasyon, bir derecede myelinizasyon ve hemen daima vaskülopati bulguları saptanmıştır⁽⁷⁾.

Diyabetik Nöropati Patogenezi:

Metabolik, vasküler, genetik, immün ve nörotropizm gibi birçok faktör patogenezi de rol oynamaktadır. Majör faktörlerin metabolik ve vasküler olabileceği düşünülmektedir.

Vasküler Hipotezler

Yapılan çalışmalarda, kapiller endotel hücrelerinin şişmesi, damar duvarının kalınlaşması ve kapiller lümenin fibrin veya agregasyona uğramış plateletlerle oklüzyonu gösterilmiştir^(7,8). Hidrojen klirens metodu ile periferik kan akımının diyabet oluşturulan ratlarda ilk birkaç günde %80 kadar azaldığı, daha uzun sürede ise %40 kadar azaldığı görülmüştür⁽¹⁰⁾. Diyabetiklerde, fokal nöropatinin klinik bulgularının ani başlangıcı vasküler nedeni destekler. Nitrik oksit yapımında azalma, eicosanoid yapımında anormallikler ve oksidatif yolunda artış, endonöral mikrovaskülarizasyonda vazokonstriksiyona ve sinir hipoksisine neden olur⁽¹⁰⁾.

Metabolik Hipotezler

Hiperglisemi sinirleri birkaç yoldan etkileyebilir. Son zamanlara kadar dikkatler polyol yolu üzerindeydi, fakat bu hipotezle ilgili hayvan deneylerindeki veriler insanlara tamamı ile uygulanamamaktadır. Bununla birlikte metabolitlerin polyol yoluna artmış akışı, indirekt yol ile sinir hasarını etkileyebilir. Hipergliseminin bir sonucu da proteinlerin nonenzimatik glikasyonudur. Hiperglisemi periferik sinirlerde artmış glikoz konsantrasyonlarına neden olur ve sonra aldoz redüktaz'ın aktivitesinin artması ile sorbitol ve fruktozun konsantrasyonları yükselir. Diyabetik hayvanların periferik sinirlerindeki sorbitol ve fruktozun yükselmesi ile myoinozitolun konsantrasyonu azalır ve anormal fosfoinositidler ortaya çıkar. Membran Na-K-ATPase aktivitesi azalır⁽¹¹⁾ Hayvan deneylerindeki bulgular insan diyabetik nöropati patogenezi için uygulanamaz. İn-

sanlarda periferik sinirde sorbitol birikimi ile myoinositolde azalma gösterilememiştir ve diyete myoinositol eklenmesi kesin bir yarar sağlamamıştır⁽¹¹⁾.

Hiperbarik oksijen (HBO) tedavisi ile yeterli endonöral oksijen sağlanması mümkündür. Primaquine bir peroksidan olup, serbest radikal oluşumunu sağlar. Diyabetik ratlarda sinirde kan akımını, intranöral oksijen miktarını ve sinir ileti hızlarını azaltır. Serbest radikal temizleyici probucol, primaquine'nin bu etkilerini engeller⁽⁷⁾. Diyabette diğer bir bozukluk karnitin azalmasıdır. Karnitin, yağlı acyl COA derivelerinin oksidasyonu için mitokondriye taşınmasında rol oynar, karnitin yetmezliği ATP üretimini bozar. Diyabetik ratlara karnitin verilmesi sinir fonksiyonlarını değişik oranlarda düzeltmiştir⁽¹¹⁾. Hiperglisemi, sinir gibi insülininden bağımsız dokularda, intraselüler proteinlerin glikasyonunu artırır. Nöronda glikasyondan en fazla etkilenen proteinler aksonal transport için gerekli olan mikrotübüllerin tübülindir. Tübülünlerin glikasyonu diyabetik sinirde aksonal transportun yavaşlamasına neden olur. Nonenzimatik glikozilasyon inhibitörü olan aminoguanidine'nin deney hayvanlarında endonöral kan damarlarının ve sinir liflerinin fonksiyonunu iyileştirdiği, sinir ileti değerlerini düzelttiği gösterilmiştir⁽¹⁰⁾.

İmmünolojik Mekanizmalar

Diyabetik otonomik ve diyabetik lumbosakral radikülopleksonöropati'de immünolojik faktörler ön plandadır⁽¹⁾. İnsüline bağımlı diyabetik hastalarda, sempatik gangliya karşı otoantikörler gelişmektedir. Diyabetik hastaların sural sinir biopsisinde endonöral veya epinöral lenfositik infiltrasyon gösterilmiştir. Kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati ile diyabetik nöropatinin birlikteliği de immün ve ya sitotoksik faktörleri düşündürür^(1,3).

Nörotrofik Faktörler

Son 15 yılda; brain derived neurotropic faktör (BDNF), neurotrophin 3 (NT-3) ve neurotrophin 4/5 (NT-4/5) adında nerve growth faktör'ün (NGF) yapısal homologu olan 3 büyüme faktörü bulunmuştur. GF'lerin ikinci ai-

lesi olan IGF'nin insüline benzer metabolik aktivitesi vardır (IGF1 ve 2). NGF, NT-3, IGF1 ve IGF2 ile yapılan in vitro ve nöropatili hayvan modelleri ile yapılan çalışmalar bu faktörlerin sinir dejenerasyonunu etkilediğini göstermektedir. Rekombinant human NGF'ün subkutan enjeksiyonu, duyu semptomları ve soğuk tespit eşliğini değiştirmektedir⁽¹²⁾.

Nerve growth faktörün retrograd transportu vardır, Schwann hücresi ve nöronun kendisi tarafından salgılanabilir. NGF'ün diyabetik hayvan modellerinde retrograd transportu bozuktur. NGF'ün insan üzerindeki çalışmalarında faz 1 ve 2 çalışmaları yapılmış ancak faz 3'de yararı gösterilemeyince bırakılmıştır. Çalışmada soğuk ve sıcak algılama ile sinir ileti hızlarına bakılmış ve özellikle faz 2'de plaseboya oranla daha fazla görülen hiperaljezik etkisi çalışmanın bırakılmasına neden olmuştur. Diyabetik ratlarda ilk dönemlerde NGF'ün ilk 1-2 ayda sinirin dejenerasyona bağlı olarak serbest kalıp ortamda artmasıyla, cilt biopsilerinde sinir lif dansitesi artmaktadır. 3-6 ay arasında ise NGF azalmasıyla orantılı olarak sinir liflerinde azalma görülmektedir. Nörotrofik faktörlerle nöropatilerin önlenmesi tedavisini amaçlayan prelinik araştırmalar olumlu sonuçlar vermekle birlikte, bu güne kadar yapılan klinik çalışmalarda birbiri ile uyumsuz sonuçlar elde edilmiştir⁽¹²⁾. Nörotrofinlerin aktif kısımları izole edilememiştir ve dozları azaltılıp oral verilememektedir.

Diğer Faktörler:

Kardiyovasküler otonomik nöropati ile HLA-DR3 ve DR4 haplotipleri arasında birliktelik vardır. Deneysel diyabetiklerde Schwann hücresi ve dorsal kök ganglion hücresinde nükleusun büzüştüğü ve apoptozis gözlenmiştir⁽¹²⁾. Epidemiyolojik çalışmalar, aşırı alkol ve sigaranın diyabetik nöropatiyi kolaylaştırdığını düşündürmektedir⁽³⁾.

Diyabetik Nöropatinin Evreleri

Diyabetik nöropati incelemesinde elektrofizyolojik test uygulanırken en az iki sinire bakılması, vibrasyon algılama eşliği ve ısı ayırımı eşliği ölçümlerinin yapılması zorunludur. Tho-

mas, bu yaklaşımı kullanarak şu evreleme sistemini önermiştir⁽⁵⁾:

Nöropati yok: Semptom yoktur ve otonomikleri de içeren testlerde ikiden daha az sayıda anormallik vardır. **Asemptomatik nöropati:** Semptom yoktur, fakat fonksiyonel testlerde iki veya daha fazla anormallik vardır. **Semptomatik nöropati:** Semptomlar hafif derecededir ve birlikte iki veya daha fazla fonksiyonel anormallik vardır. **Sakatlık yapan nöropati:** Semptomlar sakatlık ile birlikte ve iki veya daha fazla fonksiyonel anormallikler vardır.

Diyabetik Nöropatinin Tanısı

Diyabete özgü polinöropati yoktur. Diyabetik nöropati tanısı için öykü ve fizik muayene bulgularının ve hastanın klasik klinik değerlendirmesinin yanısıra; morfolojik, ve elektrofizyolojik incelemeler, kantitatif sensoryal testlerin yapılması büyük önem taşır. Hastada klinik yakınma, muayene bulgusu, elektrofizyolojik inceleme ve kantitatif duyu testlerinden en az ikisi mevcutsa nöropati var denebilir^(1,2). Sinir iletilerinin anormalliği, derin solumaya kalp atımı cevabının azalması veya valsalva manevrasına anormal cevap en sık ve erken ortaya çıkan bulgularıdır⁽⁵⁾. Sinir ileti anormalliğinden daha sonra veya aynı anda ortaya çıkan klinik bulgular aşıl refleksinin azalması veya kaybı, baş parmakta vibrasyon duyusunun kaybıdır.

Semptomlar iki tipdir; Negatif semptomlar; nöronal hipofonksiyon ile gelişir. Taktil ve diğer mekanoreseptör duyularda kayıp, duyu sal ataksi, termal ve ağrı duyuları kaybı, erkeklerde empotans, gastroparezi, sudomotor kayıp gibi otonomik bozukluklar ve atrofidir. Pozitif semptomlar: Olasılıkla nöronal hiperfonksiyon nedeniyledir. Karıncalanma, sıkıca bastırılma duyusu, parmak ve ayakların altında pamuk varmış hissi veya ağrıdır.

Diyabetik Nöropati Ayırıcı Tanısı:

Diyabetik hastaların %10'unda nöropatinin diyabete bağlı olmayan nedenlerden oluştuğu bildirilmiştir. Nörolojik hastalıklar hakkında yeterli bilgisi olmayanların tanı koymasını, nöropati semptomunun hafif veya nonspe-

sifik olması ve nörolojik olmayan nedenlerin düşünülmesi (özellikle fokal ve multifokal nöropatilerde) yanlış tanıların konulmasına neden olmaktadır.

Rutin testlere (tam kan sayımı ve serum biyokimyası) ek olarak yapılması gereken laboratuvar incelemeleri; serum ve idrar protein elektroforezi (monoklonal protein varsa immuno-elektroforez), tiroid fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, bağ dokusu hastalıkları için; ANA, RF, SS-A vb. ve Vitamin B12 düzeyleridir. Bazı testler her hastada yapılmakla birlikte ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır. İnfeksiyöz ajanlar için seroloji (sifiliz, Lyme, HIV, hepatit), serum lipid profil (Tangier hastalığı, abetalipoproteinemi), göğüs radyografisi, metastatik kemik survey (osteosklerotik myeloma veya metastatik hastalık), idrarda ağır metal taraması bunlardan bazılarıdır.

Öykü ve klinik bulgular spesifik tanıyı düşündürdüğünde, amiloid için abdominal yağ aspirasyonu veya diğer dokulardan biyopsi yapılabilir. Spondiloz, disk herniasyonu veya maliniteyi ekarte etmek için lumbosakral görüntüleme (MRG veya BT, myelografi) yapılabilir. Spesifik kalıtsal hastalıklar için biokimyasal/enzimatik testler yapılır. Moleküler genetik testler (herediter motor ve duyuşal nöropati tip1 ve tip 3, basınca duyarlı herediter nöropati, spinoserebellar ataksi 1 ve 3) yapılabilir.

Hipoglisemik Nöropati

İnsanlarda gliseminin, hipoglisemik epizotların ortaya çıkmasına neden olabilecek şekilde sıkı kontrolü, ağırlı diyabetik nöropati gelişmesine neden olabilir. İnsülinle tedavi edilen diyabetik hayvanlarda, tedavi edilmeyenlere göre daha fazla lif dejenerasyonu saptanmıştır. İnsülinin yaptığı hipoglisemi, aksonal sinir lifi dejenerasyonuna neden olabilir⁽¹⁰⁾

Elektrofizyolojik Bulgular

Sinir kan akımı azlığında ilk olarak elektrofizyolojik etkilenme olmaktadır. Hiçbir elektrodagnostik sonuç diyabet için spesifik değildir. Etkilenmiş kasların ENMG'si denervasyonun beklenen bulgularını gösterir. Buna rağmen klinik olarak diyabetik amyotrofi tanısı al-

mış bir olguda miyopatik tipte bulgular gösterilmiştir⁽¹³⁾. Duyusal sinir ileti bozuklukları diyabetik sinir hasarının erken göstergesidir ve subklinik nöropatinin en sık görülen bulgusudur⁽¹²⁾. Değişiklikler, sinir ileti hızında azalma ile birlikte duyuşal aksiyon potansiyellerinde amplitüd düşmesi ve temporal dispersiyonun artmasını kapsar. Lumbosakral radikülopleksopatiye paraspinal ve interkostal ENMG'den yararlanılır. Polinöropatiye eşlik eden tuzak nöropati varlığında sinirler arasında karşılaştırma yapılmalıdır⁽¹³⁾.

Diyabetik Nöropati Tedavisi

Sinir hasarını engellemek veya düzeltmek için bu hastaların normal yada normale yakın kan glikozu kontrollerinin sağlanması gerekmektedir. Kan şekereğinin yüksekliği kadar, dalgalı seyir göstermesi de önemli bir risktir. Hipersülinizmden kaçınılmalıdır. HgbA1C'nin 7'nin altında tutulması, kolesterolün kontrolü, sigaranın bırakılıp alkolün azaltılması, obeziteden kaçınma, ayak bakımının yapılması nöropati progresyonunu geciktirir. Vücut kitle indeksi arttıkça kan şekeri kontrolü güçleşir.

Farmakolojik tedavinin temel ilkesi patogeneze uygunluk, semptomatik etki sağlanması, nöropati gidişini yavaşlatmak, durdurmak ve hatta geri döndürmektir.

Hipergliseminin kontrolü: Diyabetik nöropatinin spektrumu içindeki bazı sendromlar örneğin, üçüncü kranial sinir lezyonları, asimmetrik proksimal alt ekstremite motor nöropatisi ve akut ağırlı diyabetik nöropati hipergliseminin kontrolüne iyi yanıt verir.

Aldoz redüktaz inhibisyonu: ARI'leri sorbinil tolrestat, alrestatin, ponalrestat, epalrestat ile yapılan hayvan deneylerinde sinir ileti değerlerinin düzeldiği gösterilmiştir⁽⁷⁾.

Diyete myoinositol ilavesi: Diyete myoinositol ilavesinin, sinir ileti değerlerini ve sinir Na-K ATPaz aktivitesini düzelttiği gösterilmekle birlikte insanlarda semptom, bulgu ve elektrofizyolojik parametrelerde düzelme bulunamamıştır⁽⁶⁾. Potansiyel yararları sinir hasarını engelleyebilmeleridir. Bu yüzden en yararlı etki en erken evrede verilmeleri sayesinde olacaktır.

Vasodilatatör ilaçlar: Birçok vasodilatör ilacın, sinir fonksiyonunu ve endonöral kapiller anormallikleri düzelttiği rapor edilmiştir. Bunlar, noradrenerjik antagonistler, kalsiyum kanal blokerleri, renin-anjiyotensin sistem inhibitörleri, çeşitli prostanoid analogları ve nitratlardır^(8,10) Pentoxifylin'in kısmen tıkalı damarlardaki sirkülasyonu düzelttiği ve potansiyel yararları olduğu ileri sürülmektedir⁽⁸⁾.

Acetyl L-carnitine (ALCAR): ALCAR'ın SP'nin aksonal transport ve sentezindeki azalmayı engellediği ve böylece duyuşal nöropatiyi düzelttiği ileri sürülmüştür. Diyabetik ratlarda karnitinin karaciğerde yağ asidlerinin beta oksidasyonunu kolaylaştırdığı ve motor sinir ileti değerlerindeki yavaşlamayı engellediği gösterilmiştir⁽¹³⁾.

Prostaglandinler: PGE1 analoglarının çeşitli hayvan deneylerinde ve diyabetik hastalarda, diyabetik polinöropatide etkili olabileceği gösterilmiştir⁽¹¹⁾.

Alfa lipoik asit: Deneysel ve klinik çalışmalarda alfa lipoik asitin yüksek dozlarının, insülin rezistansında ve diyabetik polinöropati tedavisinde terapötik etkinliği olduğu gösterilmiştir⁽¹¹⁾.

Gama linolenik asit (GLA): GLA'nın askorbat ile kombinasyonu sinir ileti değerlerini ve kan akımını düzeltmede tek başına GLA ve askorbat'dan daha belirgin etki gösterdiği saptanmış ve askorbat GLA'nın diyabetik nöropatinin klinik çalışmalarında daha uygun bir bileşik olabileceği ileri sürülmüştür⁽¹²⁾.

Gangliosidler: Olasılıkla reinervasyonu sağlayarak nöropati belirtilerinde gerilemeye yol açacaklarını gösteren bulgular vardır⁽¹²⁾.

Ginkgo biloba ekstresi: Çeşitli nedenlere bağlı nöropatisi olan hastalarda otonomik disregülasyonun ginkgo biloba ekstresi ile düzeltilmesi ve ağrı parametrelerinde düzelme olduğu gösterilmiştir⁽¹²⁾.

Aminoguanidine: Aminoguanidine tedavisinin, eksperimental nöropatide endonöral mikrosirkülasyonu düzelterek etkili olabileceği gösterilmiştir⁽¹⁰⁾.

Nitrik oksit agonisti: NO, diyabetik periferik nöropatinin patogeneğinde rol oynayan

faktörlerden biridir ve nitrik oksit agonisti L-arginine'nin Na-K-ATPase aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir⁽¹¹⁾.

Vitamin ilavesi: Vitamin tedavisi nöropatilerde sıklıkla nonspesifik tedavidir. Kontrollü çalışmalar thiamin, vitamin B12 veya pantotetik asidin diyabetik nöropatide alınımının yarar sağlamadığını göstermektedir^(11,12). Aynı şekilde pridoksin alınımından da yarar görülmemiştir. Ayrıca yüksek dozlarda pridoksin kullanımının da sinirde toksik etkisi vardır⁽¹²⁾. Vitamin B verilecekse düşük doz verilmelidir⁽¹²⁾.

İmmünsosupresif tedavi: Diyabetik nöropatisi olan hastaların sinir biopsilerinde inflamatuvar vaskülopati görülebilmektedir. Proksimal diyabetik nöropati veya amyotrofi saptanmış olguların patogeneğinde inflamatuvar vaskülopatinin önemli olduğunu düşünülmektedir. Diyabetik amiyotrofinin doğal seyrine uygun, geçerliliği kabul edilen tedavi IVIG veya kortikosteroid gibi immünomodülatör ajanlarla olan tedavidir⁽¹⁴⁾. Kendiliğinden gerileme eğilimi olan bu nöropatilerde uygulanan immünomodülatör tedavilerin etkili olup olmadığı tartışılmakla birlikte, bu tedaviler birçok merkezde ağır seyirli ve yeterli düzelme göstermeyen olgular üzerinde denenmektedir. Kortikosteroid tedavisine iyi cevap alınmakta ve IVIG'e göre tedavi maliyeti az olmaktadır fakat, steroid uygulamalarında kan şekeri regülasyonu güçleşebilmektedir⁽¹⁵⁾. IVIG dozu başlangıçta 0,4 g/kg/5 gün olup, 3-6 ay boyunca aylık 2 g/kg/2 gün şeklinde tedavi devam ettirilir⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. Diyabetik hastalarda yüksek doz IVIG'in kısa sürede verilmesi akut böbrek yetmezliğine neden olabileceğinden yan etkiler açısından dikkatli olunmalıdır.

Pankreas Transplantasyonu: Pankreas transplantasyonu sensoryal, motor ve otonomik bulguları orta derecede düzeltebilmekte ve ilerlemeyi durdurabilmektedir. Hastalarda genellikle nefropati de olup renal ve pankreas transplantasyonunun birlikte yapılmasının tedavide daha etkili olduğu gösterilmiştir⁽¹¹⁾.

Ağrı tedavisi:

Yirmibeş yıllık diyabet süresinde %25-33 ağrı oluşur. Genelde ağrı üç geniş katogoriye

ayrılabilir. Nosiseptif ağrı, ağrı reseptörlerinin aktivasyonuna bağlıdır. Nöropatik ve dizestetik ağrı, sinir sistemi hasarından oluşur, ağrı anormal fizyolojik mekanizmalarla yayılır. Psikojenik ağrı, afektif veya diğer psikiyatrik hastalıklar sonucu oluşur. Nöropatideki ağrı, nosiseptif veya dizestetiktir. Nosiseptör sonlanmalarının sensitizasyonu, aktif aksonal dejenerasyon, A delta ve C liflerinin hasarı, rejenerasyon, aksionlardan oluşan ektojik uyarılar, aksonal atrofi, periferik kan akımındaki değişiklikler, glisemik kontrol, dorsal kök ganglionundaki anormallikler dizestetik ağrının oluşumunda etkilidir⁽¹⁷⁾. Ağrı ısrarlı olduğunda birlikte sekonder depresyon olabilir ve daha sonra ciddi ağrı daha da fazla problem oluşturabilir. Öncelikle iyi bir glisemik kontrol sağlanmalıdır ve birlikte ağrının semptomatik tedavisi basit analjeziklerle düzenlenmelidir. Üçüncü basamakta depresyon eşlik ediyorsa buna yönelik tedavi veya destekleyici tedaviler yapılmalıdır (Tablo). Farmakoterapinin dışında; nöronal blokaj, bölgesel infüzyon, nörostimülasyon, sinir destrüksiyonu ağrı tedavisinde kullanılan yöntemlerdendir.

Farmakoterapiye başlanılacaksa, en düşük dozla başlanılmalı ve etkin doza kadar artırılmalıdır. Mo-noterapiye farklı ilaç eklenecekse, etki mekanizması farklı olmalıdır. Üç aylık ağrısız bir dönem geçirilmişse, ilaç dozu yavaş yavaş azaltılarak kesilmelidir. Eğer belirgin bir hiperestezi varsa, bu tür alanlara topikal tedaviler uygulanması önerilmektedir⁽¹⁷⁾.

Çakıcı, elektrik şoku benzeri ağrılar anti-konvülsan ilaçlara veya lidokain gibi membran stabilizatörü ilaçlara ve onun oral aktif analogu olan meksiletine iyi yanıt verir. Fenitoin nadiren yararlıdır. Karbamazepin büyük bir oranda etkilidir. Günde 3 kez 100 mg dozlarda önerilir. Doz yavaş yavaş artırılır. Karaciğer toksisitesi, anemi ve trombositopeni yapabildiğinden tedavinin başlangıcında hastaların iki ayda bir karaciğer fonksiyon testlerinin, tam kan sayımının yapılması gerekmektedir. Bu antikonvülzan ajanlar muhtemelen Na iletimi üzerine etkili nöronal membranları stabilize ederek etkili olmaktadır⁽¹⁷⁾.

Gabapentin ve lamotrijin ile ilgili çalışmalar varsa da kontrol çalışmaları henüz rapor edilmemiştir. Gabapentin 300 mg ile başlanıp maksimum 3600 mg/gün'e çıkılabilir. GABA'yı artırır, Ca kanalı alfa-2 subünitine bağlanır, 5-HT düzeyinde artışa yol açar^(18,19).

Huzursuz ayak sendromunda, klonozepam 0.5-1 mg dozunda etkilidir. Meksiletin ile ağrıda global bir düzelme olmamakla birlikte yanıcı ağrı, ısı duyusunda yararlı olduğu bildirilmiştir. 450-675 mg arası ve günde üç eşit dozla verilmesi idealdir. Misoprostol (cytotec) diyabetik ağrıda kontrol için ek ilaçtır. NSAİİ, COX-2 inhibitörleri uygulanacaksa bir hafta gibi kısa süreli uygulanmalı, hasta nefrotoksisiteden korunmalıdır⁽¹⁷⁾.

Ağrı tedavisinde antidepresan ilaçlar veya fenotiazinler kullanılabilir. Amitriptilin, imipramin, paroksetin diyabetik nöropati semptomlarını, depresyondan bağımsız olarak giderebilen ilaçlardır. Diyabetik nöropatiye etkileri, depresyondakine kıyasla daha erken (3-8 haftaya karşılık, 1 hafta) başlar^(20,21). MAO'leri ani hipoglisemiye yol açabildiklerinden kullanılmamaktadır⁽²⁰⁾.

Trisiklik antidepresanların nöropatik semptomların düzeltilmesinde spesifik etkileri olup kontrendikasyon olmadığı sürece ilk tercih edilmesi gereken ilaçlardır. Amitriptilin yatma zamanında 25 mg olarak başlanır ve giderek 100 mg'a kadar çıkılabilir. Postural hipotansiyon belirgin otonomik nöropatisi olan hastalarda problem oluşturabilir. Bu tür hastalarda, imipramin veya desipramin tercih edilebilir. Bu ajanların yan etkileri daha azdır ve benzer dozlarda eşit etki gösterebilirler. Transkutanöz elektroterapi ile amitriptilin verilen hastalardaki semptomatik iyileşme yalnız başına amitriptilin alan gruptakilerine göre belirgin oranda iyi bulunmuştur⁽²⁰⁾. Daha az antikolinerjik yan etkileri olması nedeni ile serotonin geri alım inhibitörü fluoksetin kullanılabilir, fakat semptomlar üzerine az etkileri vardır. 60 mg/gün fluoksetin ile semptomlar ve HgA1c'de azalma görülmüştür⁽²¹⁾. Paroksetine günde 40 mg verildiğinde plasebodan

Tablo I. Ağrılı Diyabetik Polinöropatilerde Semptomatik Tedavi.

İlaç	Uygulama yolu	Doz	Dikkat edilmesi gerekenler
İlk seçilecek			
Trisiklik antidepresanlar	po	10-100 mg (gece yatarken)	Mental durum, kan basıncı (ortostatik hipotansiyon), kalp hızı, idrar yapma güçlüğü (erkeklerde)
İkinci sırada seçilecek			
Karbamazepin	po	200-400mg (3-4X)	Mental durum, kan sayımı, drog serum düzeyi
Gabapentin	po	300-800mg (3X)	Mental durum
Tramadol	po	50 mg (3-4X)	Mental durum, baş ağrısı, gastrointestinal semptomlar
Lamotrigine	po	400 mg (2-4X)	Mental durum, gastrointestinal semptomlar
Fluoksetin	po	10 mg (2-4 X)	Gastrointestinal semptomlar
Paroksetin	po	10 mg (2-4 X)	Gastrointestinal semptomlar
Venlafaxine	po	225 mg (3 X)	Gastrointestinal semptomlar
Üçüncü sırada seçilecek			
Meksiletin	po	200-300mg (3X)	Kalp hızı, kan basıncı, kan sayımı, karaciğer enzimleri, drog serum düzeyi
Fenitoin	po	300-400mg (gece yatarken)	Mental durum, gingiva hiperplazisi, drog serum düzeyi
Diğer			
Kapsaisin krem	deri	%0.025-0.075(3-4X)	Deri irritasyonu, göze temasından kaçınılmalı, uygularken eldiven giyilmeli
Lidokain/prilokain krem	deri	%2.5/%2.5(3-4X)	
Transkutanöz sinir uyarımı (TENS)	deri	Günlük (Değişken)	

daha etkin olduğu gösterilmiştir, fakat bu etkileri imipraminden daha azdır. Citalopram günde 40 mg dozda verilmiş, nöropati semptomlarında belirgin azalma yaptığı fakat bu etkinin imipramine göre daha az olduğu ancak, daha iyi tolere edildiği gösterilmiştir⁽²¹⁾. Sertralin 120mg/gün ile 8 hafta kullanılmış, paresteziyi ve ağrıyı azalttığı gösterilmiştir. Norepinefrin diyabetik nöropati semptomlarının giderilmesinde serotoninden daha etkilidir. Venlafaksin norepinefrin ve serotonin geri alınımını engeller. 37.5-75 mg/gün ideal venlafaksin dozu olup, 3-7 günde artırılıp maksimum 225 mg/gün'e çıkılabilir⁽²²⁾. Ca kanal blokörleri, insülin salınımını azaltıcı etkileri olduğundan tercih edilmezler⁽¹⁰⁾.

Otonomik nöropati semptomlarının tedavisi

Ciddi semptomları olan akut gastroparezili olgular hastaneye yatırılmalıdır. İV sıvı alımı sağlanmalı ve elektrolit dengesizliği düzeltilmelidir. Akut gastrik staz için iv eritromisin 3mg/kg, her 8 saatte bir 5-7 gün verilir. Gerekirse daha sonra 250-500 mg/gün oral olarak devam edilir. Kısa etkili insülinin sık verilmesi gerekebilir. Akut gastrik dilatasyon varsa gastrik dekompresyon veya lavaj yapılmalıdır. Tedaviye yeterli yanıt yoksa mide bypass edilir ve jejunal tüp ile beslenme sağlanır. Her öğünde miktar azaltılır. Yağlar ve emilimi zor gıdalardan kaçınılır ve yeterli nutrisyon ile ilave vitamin desteği sağlanır^(22,23).

Cisapride günde dört kez 10 mg, 4 hafta süreyle alındığında oldukça etkilidir. Metaklopramide, periferik ve santral olarak dopamini antogonize eder. Sıklıkla yemekten önce günde 3 kez 10 mg kullanılır. Domperidone, periferik dopamin reseptörlerine etkilidir. Kan beyin bariyerini geçmez, nörolojik yan etkileri nadirdir. 10-20 mg/gün, 4 dozda oral kullanılır^(2,3). Postural hipotansiyonda yatağın başı 10 cm kaldırılır. Fraksiyone tuz önerilir. Fludrokortizon 1000 mikrograma kadar, İndometazin 25-50 mg 3-4 kez, ibuprofen 400 mg 3-4 kez önerilir^(2,3). Varis çorapları ve alfa adrenarjik agonist midodrine kullanılabilir. Mesane disfonksiyonu olanlarda suprapubik basınç veya intermittant self kateterizasyonla boşaltma yapılabilir.

Geliş Tarihi : 04.11.2003

Yayına kabul tarihi : 15.03.2004

Yazışma adresi:

Dr. Murat TERZİ

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Nöroloji Anabilim Dalı

55139 Kurupelit / SAMSUN

KAYNAKLAR

1. Said G. Diabetic Neuropathy: on updata. *J Neurol* 1996; 243: 431-440.
2. Fıçıoğlu C, Aydın A, Hakan M, Kızıltan M. Peripheral neuropathy in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Türk J. Pediatr* 1994; 36: 97-104.
3. Younger DS, Bronfin L. Overview of Diabetic Neuropathy. *Seminers in Neurology* 1996; 16: 107-113
4. Bird SJ, Brown MJ. The Clinical Spectrum of Diabetic Neuropathy. *Seminers in Neurology* 1996; 16: 115-121.
5. Thomas PK. Classification, differential diagnosis, and staging of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes* 1997; 46: 54-8.
6. Said G, Slama G, Selura J. Progressive Centripetal degeneration of axons in small fibre type diabetic poltneuropathy. A clinical and pathological study. *Brain* 1983; 106: 791-807.
7. Malik RA, Tesfaye S, Thompson SD, et al. Endoneurial localization of microvascular damage in human diabetic neuropathy. *Diabetologia* 1993; 36: 454-459.
8. Hopf HC. Diabetic third nerve palsy: Evidence for a mesencephalic lesion. *Neurology* 1990; 40: 1041
9. Chokroverty S, Sander HW. AAEM case report: diabetic amyotrophy. *Muscle and Nerve* 1996; 19: 939-945.
10. Archer AG, Roberts VC. Blod flow patterns in painful diabetic neuropathy. *Diabetologia* 1984; 27: 563.
11. Sima AF. Metabolic Alterations of peripheral Nerve in diabetes. *Seminers in Neurolog.* 1996; 16: 129-137.
12. Zochodne DW. Neurotrophins and other Growth factors in Diabetic Neuropathy. *Seminers in Neurology* 1996; 16: 153-159.
13. Trajaborg W. The Electrophysiologic profile of Diabetic Neuropathy. *Seminers in Neurology* 1996; 16: 123-127.
14. Sander HW, Chakroverty S. Diabetic Amyotrophy: Current concepts. *Seminers in Neurology* 1996; 16: 173-175.
15. Dyck PJ, Novell JE. Mikrovasculitis and ischemia in diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy. *Neurology* 1999; 53: 2113-21.
16. Dyck PJ, Windebank AJ. Diabetic and nondiabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathies: New insights into pathophysiology and treatment. *Muscle and Nerve* 2002; 25: 477-91.
17. Ross EL. The Evolving Role of Antiepileptic Drugs in Treating Neuropathic pain. *Neurology* 2000; 55: 41-46.
18. Neuille MW. Gabapentin in the Treatment of Neuropathic pain. *American J of pain manegement* 2000;10: 6-12.
19. Mao J, Chenn LL. Gabapentin in pain management. *Anathesia Anagesia* 2000; 91: 680-687.
20. Kumar D, Alvaro MS, Julko IS. Diabetic perpheral neuropathy. Effectiveness of electrotherapy and amitriptyline for symptomatic relief. *Diabetes Care* 1998; 8: 1322-1325.
21. Sindrup SH, Bjerre U, Dejgaard A, et al. The selective Serotonin reoptake inhibitor Citalopram relives the symptoms of diabetic neuropathy. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 52: 547-552.
22. Sumpton EJ, Moulin DE. Venlafaksin in the Treatment of Neuropathic pain. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 557-559.
23. Low PA. Diabetic Autonomic Neuropathy. *Seminers in Neurology* 1996; 16: 143-151.