

Diyabetik nöropati tanısında yenilikler, nasıl tedavi edelim?

Prof. Dr. Zeynep Oşar Siva
İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Prevalence of Peripheral Neuropathy and Painful Peripheral Neuropathy in Turkish Diabetic Patients

Tomris Erbas,* Mustafa Ertas,† Aysen Yucel,‡ Abdulkadir Keskinaslan,§ Mustafa Senocak,||
and Turnep Study Group

Abstract: The aim of this study was to determine the prevalence of diabetic peripheral neuropathy (DPN) and neuropathic pain in diabetic patients attending university outpatient clinics in Turkey. In this multicenter cross-sectional study, neurologic examinations and nerve conduction studies along with clinical diabetic neuropathy score, and Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs pain scale were performed on 1,113 patients (46.2% male) from 14 centers. Prevalence of DPN determined only by clinical examination was 40.4% and increased to 62.2%, by combining nerve conduction studies with clinical examination. According to Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs scores, neuropathic pain prevalence was 16.0%. Poor glycemic control, retinopathy, microalbuminuria, hyperlipidemia, diabetic foot, and foot amputation were more commonly observed in patients with DPN. Clinical DPN affected 40.4% of diabetic patients, and neuropathic pain prevalence in diabetic patient population was 14.0%. Clinical examinations and nerve conduction studies are important components for early detection and accurate diagnosis of DPN and painful DPN.

Key Words: Diabetes mellitus, Diabetic neuropathy, Neuropathic pain, Prevalence.

(*J Clin Neurophysiol* 2011;28: 000–000)

Also, many patients and physicians are not aware of the causal relationship of DPN and pain (Park et al., 2004). Periodic clinical examination is essential for all patients, and the modalities should be sensitive for early detection of neuropathic signs (Jensen et al., 2006; Park et al., 2004).

Painful DPN is described as a superficial burning pain associated with other sensory symptoms affecting feet and lower extremities (Kastenbauer et al., 2004; Marchettini et al., 2004; Sibbald et al., 2003; Sommer, 2003). Among patients with diabetes, 10% to 20% experience pain due to neuropathy (Galer et al., 2000; Gordois et al., 2003; Van Acker et al., 2009; Veves et al., 1993).

There are several methods for detection of DPN ranging from quantitative methods, such as nerve conduction studies, vibration sense testing, pinprick test, and thermal tests, to validated questionnaires. The Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS) pain scale, provided by Bennett (2001), is one of the easy and useful tools to identify neuropathic symptoms and signs; however, there is no agreed gold standard for the detection of DPN. Although the pathogenesis of DPN is complex and involves multiple pathways, early detection and accurate diagnosis before the onset of symptoms are most important in delaying or reversing the progression of DPN.

Epidemiyoloji TURNEP

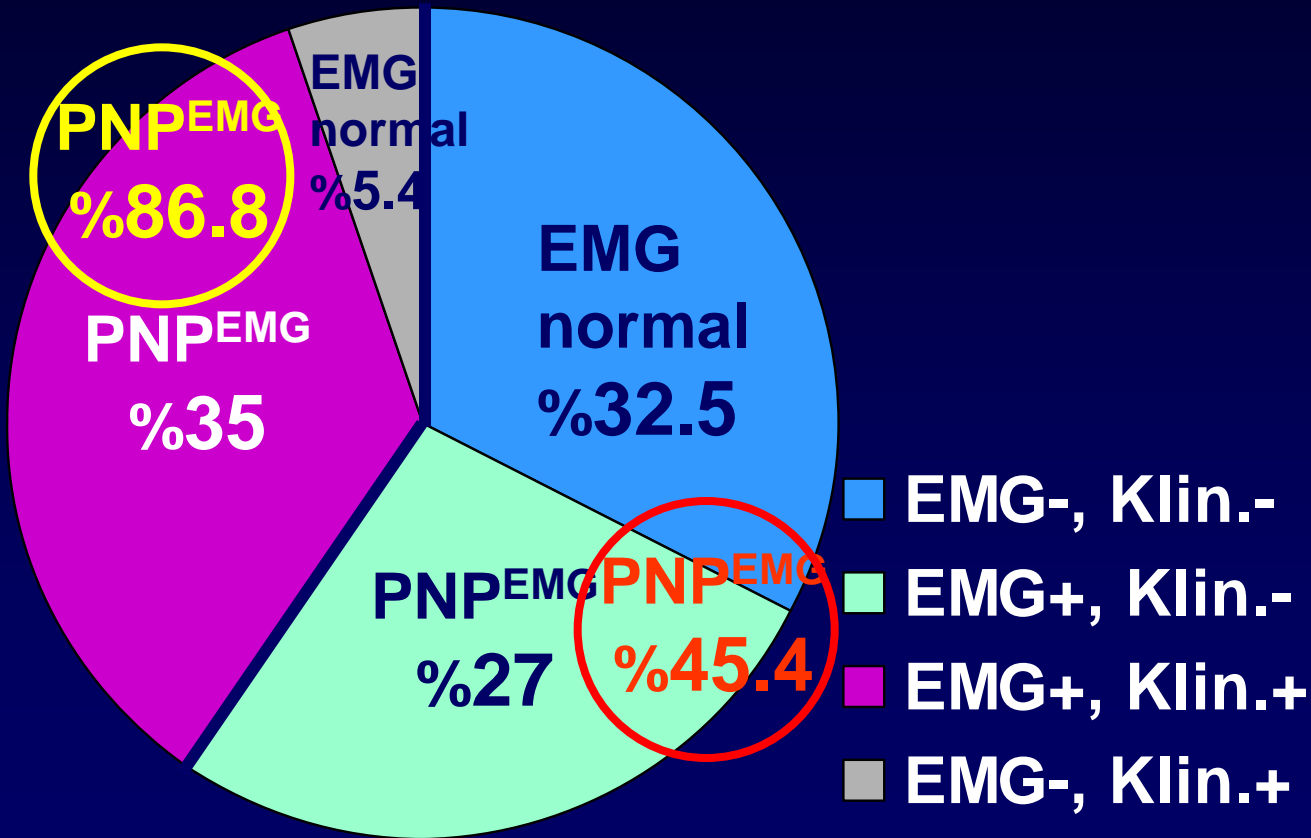
Türkiye (TURNEP)

- 14 diyabet merkezi
- **1113** tip1+2 hasta
- DNS + LANSS
- **%40.4** klinik PNP
- **%14.0** NeP

epidemiyoloji – TURNER...

Klinik PNP X Klinik-EMG PNP (n=1102)

PNP^{EMG}
%62

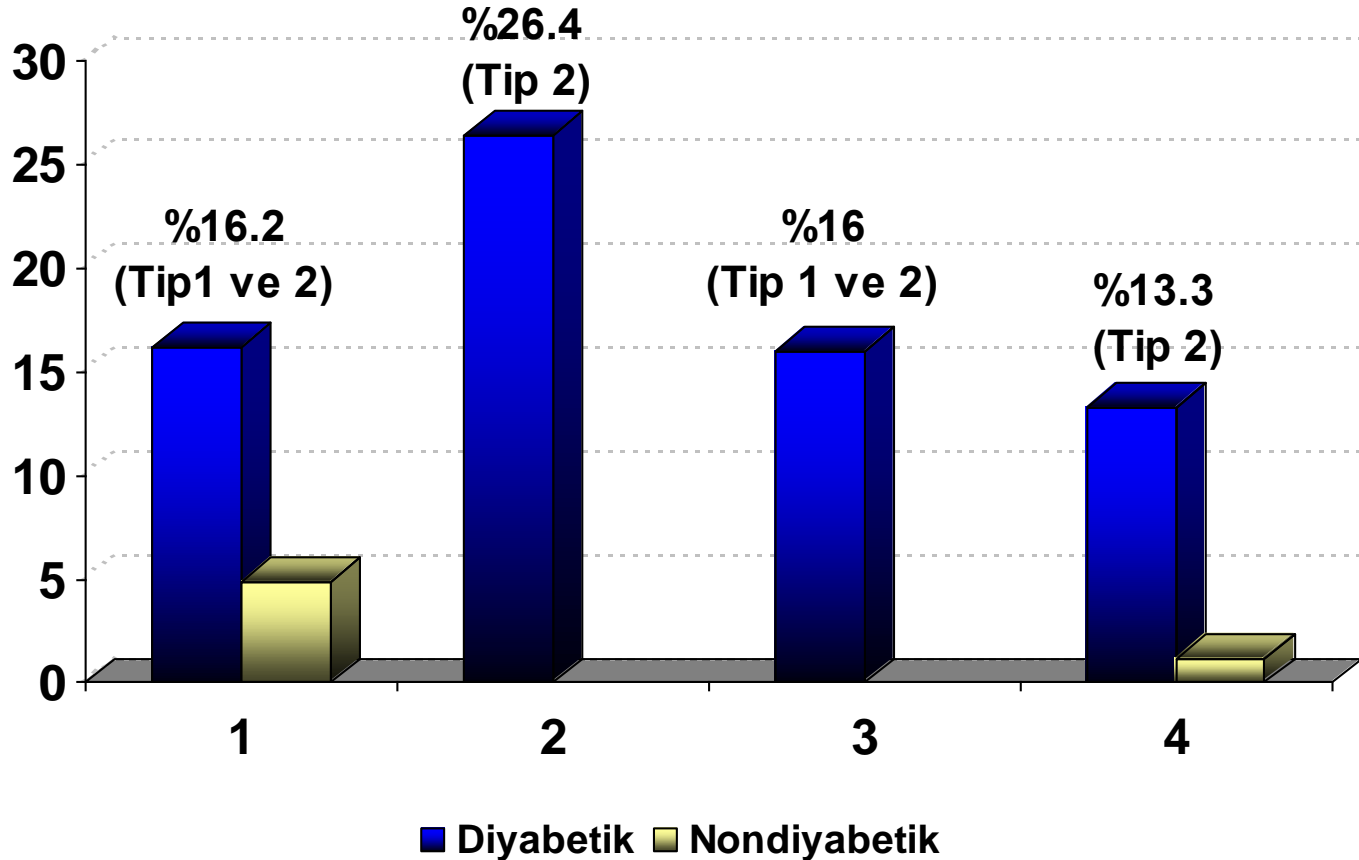


epidemiyoloji – TURNER...

Nöropatik ağrılı olguların:

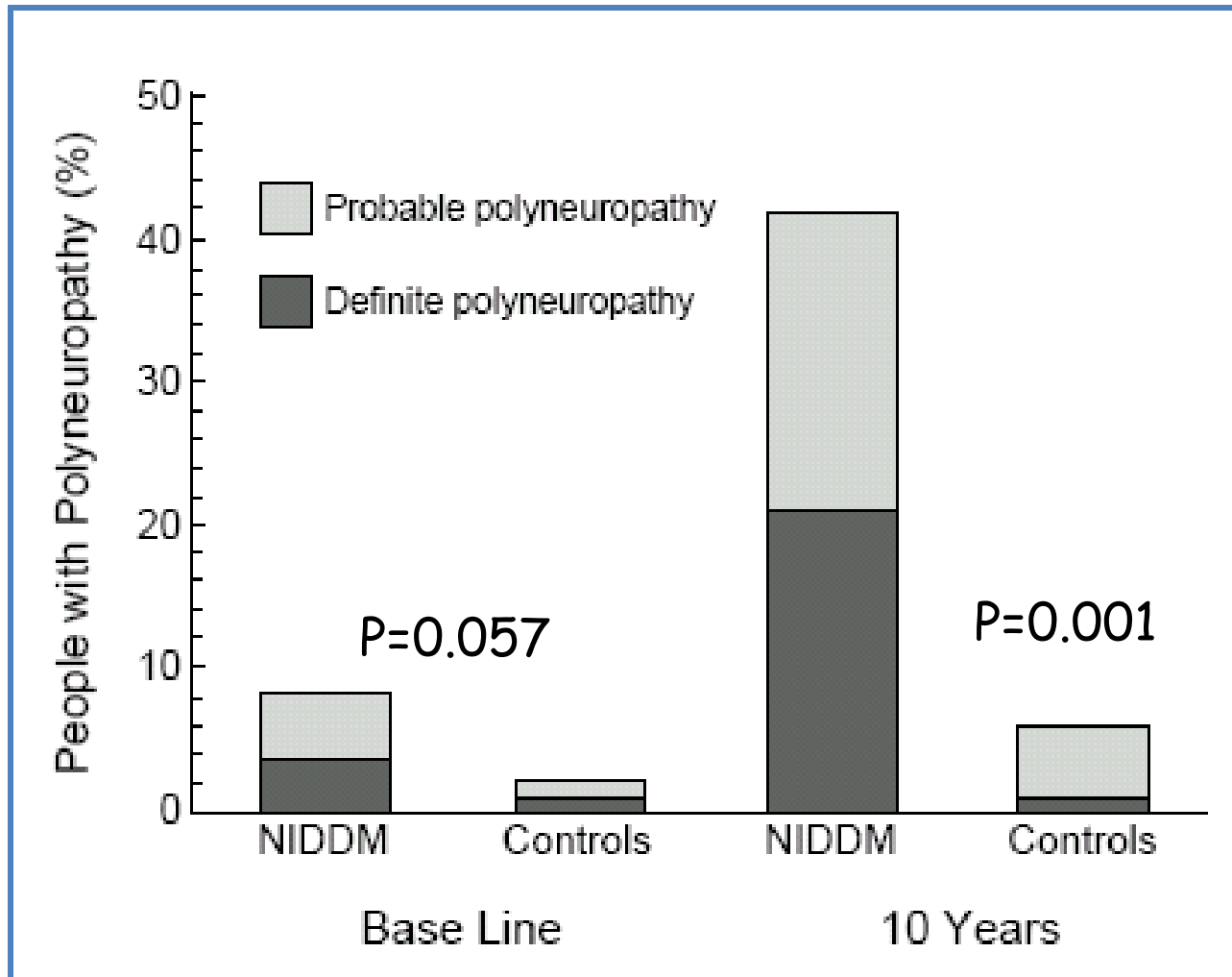
- %37'sinde **Klinik DPN** YOK
- %23'ünde **EMG destekli DPN** YOK

Periferik nöropatik ağrı prevalansı



1. Daousi C et al. Diabet Med 21:976 –982, 2004 (McGill)
2. Davies M et al. Diabetes Care 29:1518–1522, 2006(Neuropathic Pain Scale)
3. TURNEP Çalışması (LANSS)
4. Ziegler D et al. Diabetes Care 29:1518–1522, 2006

Tip 2 DM' ta 10 yıllık takip sonucunda nöropati sıklığı



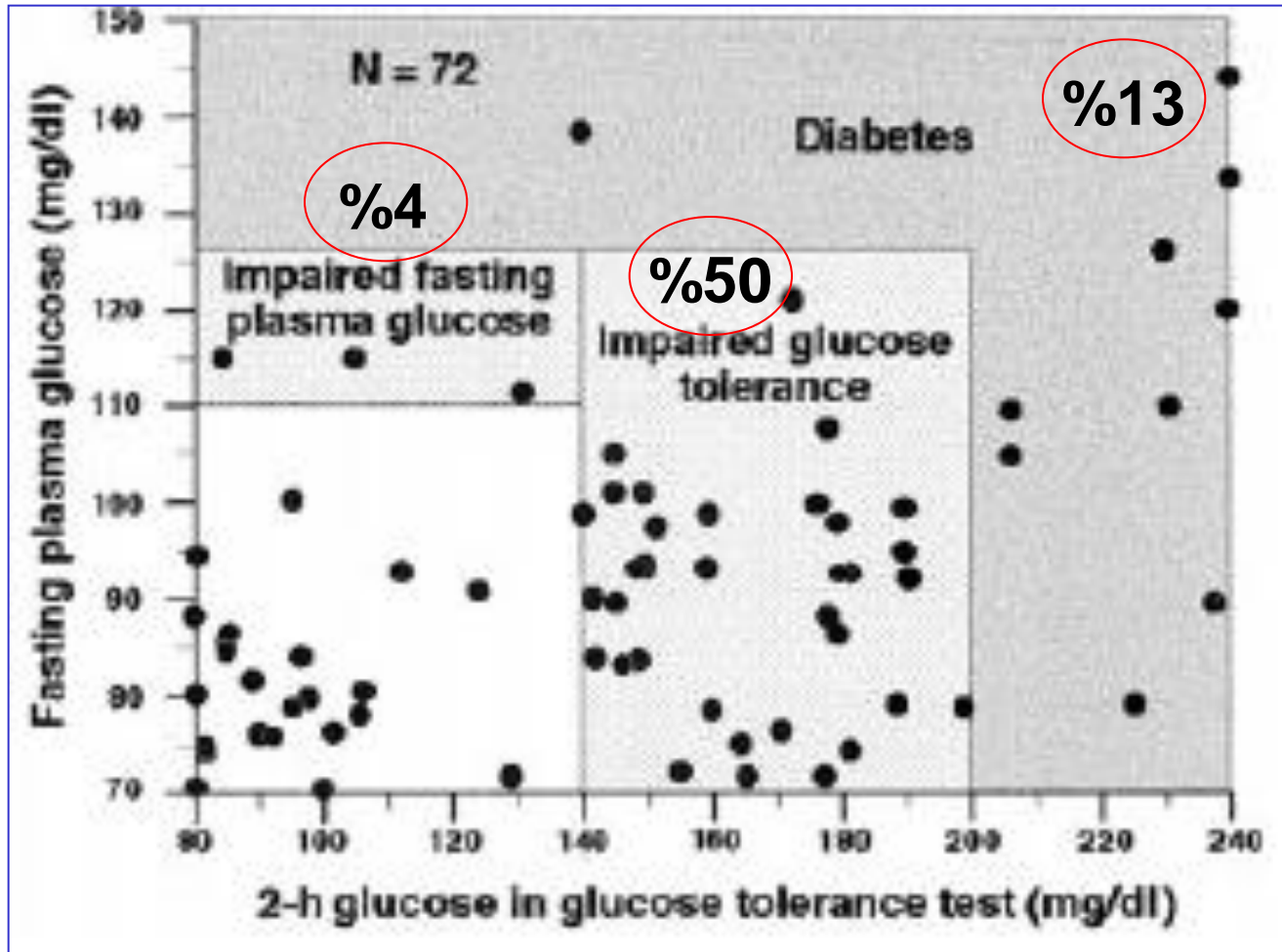
Nöropati-glukoz intoleransı ilişkisi

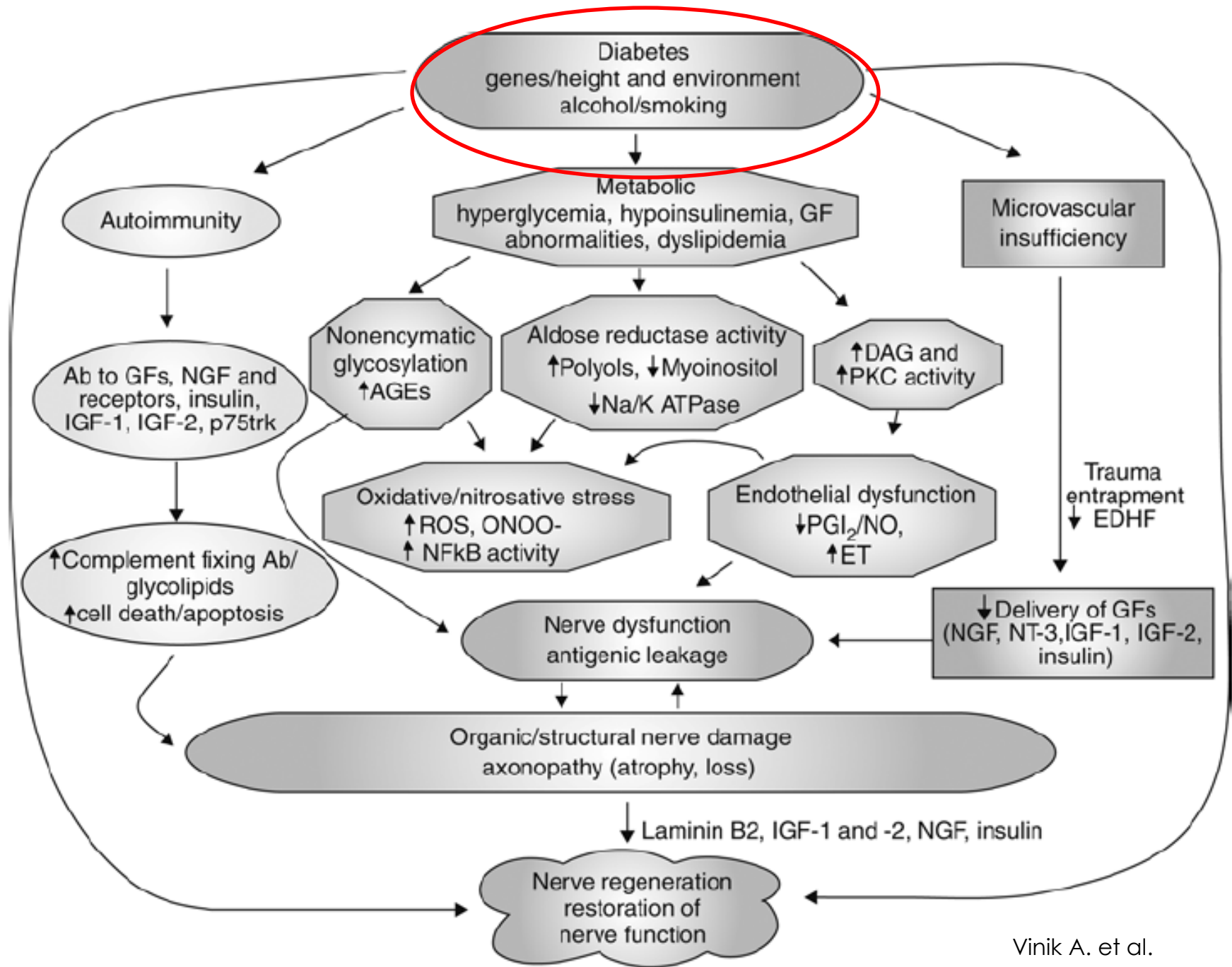
- İdyopatik sensoryel nöropati olgularının **%30-50'sinde** glukoz intoleransı⁽¹⁾
- Nöropati sıklığı⁽²⁾:
 - Tip 2 DM'ta **%26,**
 - Glukoz intoleransında **%11.2** (daha hafif, ince lif tutulumu ön planda)
 - Kontrol olgularında **%3.9.**

1.Singleton JR et al. Diabetes Care 2001; 24:1448

2.Franklin GM et al. Am J Epidemiol 1990; 131: 633

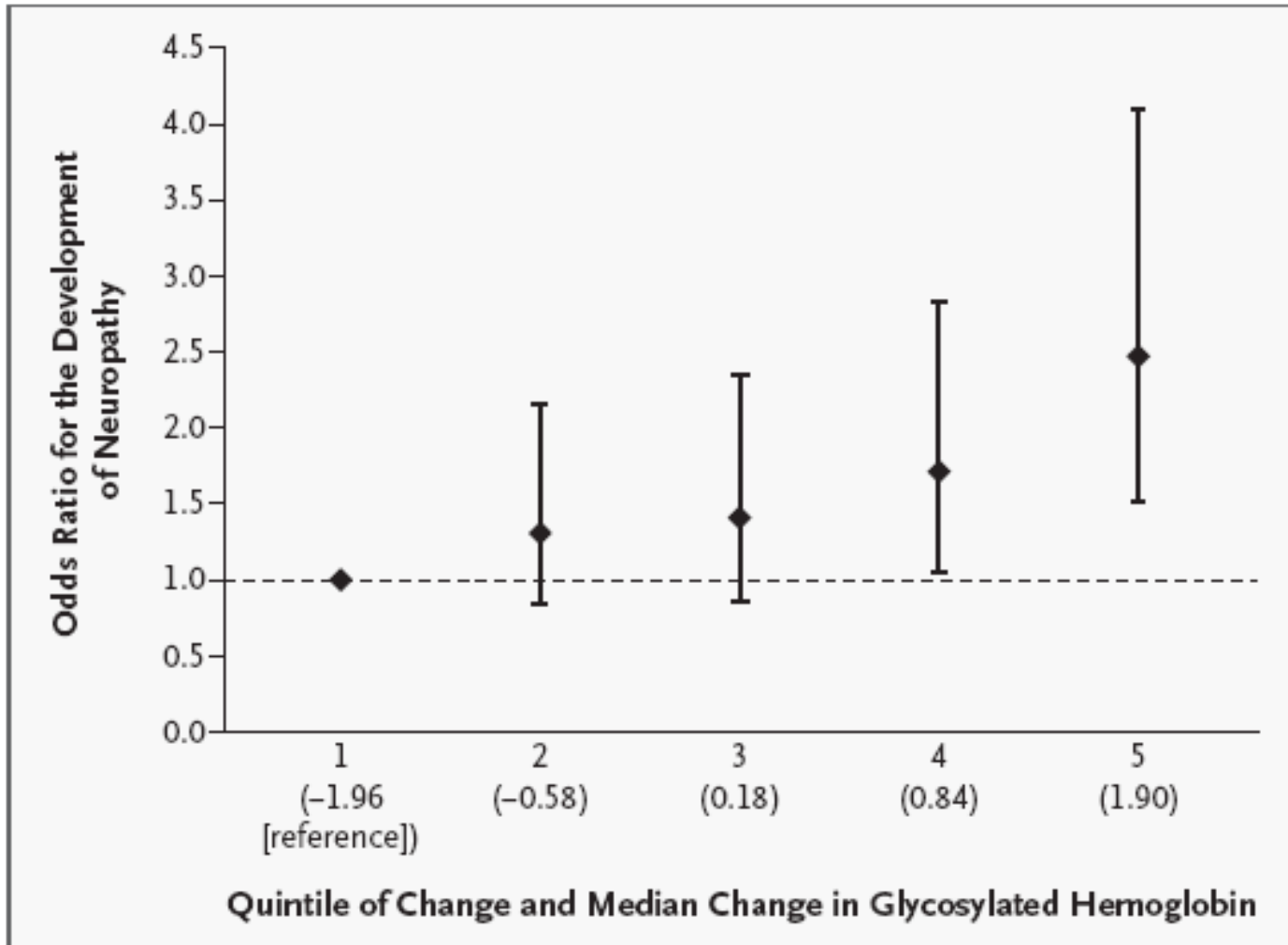
İdyopatik ağrılı sensoryal nöropati olgularında IGT prevalansı





EURODIAB

HbA1c' nin rolü



EURODIAB

Diyabetik nöropati gelişiminde HbA1c dışı risk faktörleri N=1172, süre 7.3±0.6

Variable	Odds Ratio (95% CI)	P Value
Total cholesterol (mmol/liter)	1.26 (1.10–1.45)	0.001
Low-density lipoprotein cholesterol (mmol/liter)	1.22 (1.03–1.45)	0.02
Triglycerides (mmol/liter)	1.35 (1.16–1.57)	<0.001
von Willebrand factor (U/ml) †	1.20 (1.02–1.42)	0.03
Weight (kg)	1.34 (1.17–1.54)	<0.001
Body-mass index	1.40 (1.22–1.61)	<0.001
Waist-to-hip ratio	1.06 (0.93–1.22)	0.4
Estimated glucose disposal rate (mg/kg/min)	1.37 (1.08–1.73)	0.01
Albumin excretion rate (µg/min) †	1.25 (1.10–1.43)	0.001
Insulin dose per kg of body weight (IU)	1.09 (0.95–1.26)	0.2
History of smoking	1.55 (1.17–2.04)	<0.001
Hypertension	1.92 (1.30–2.82)	<0.001
Macroalbuminuria	2.08 (1.11–3.90)	0.02
Microalbuminuria or macroalbuminuria	1.48 (1.07–2.04)	0.02
Proliferative retinopathy	1.54 (0.79–2.98)	0.2
Any retinopathy	1.70 (1.19–2.43)	0.003
Cardiovascular disease	2.74 (1.68–4.49)	<0.001

Risk Factors for Neuropathic Pain

MONICA/KORA Augsburg Surveys S2+S3

Multivariate models

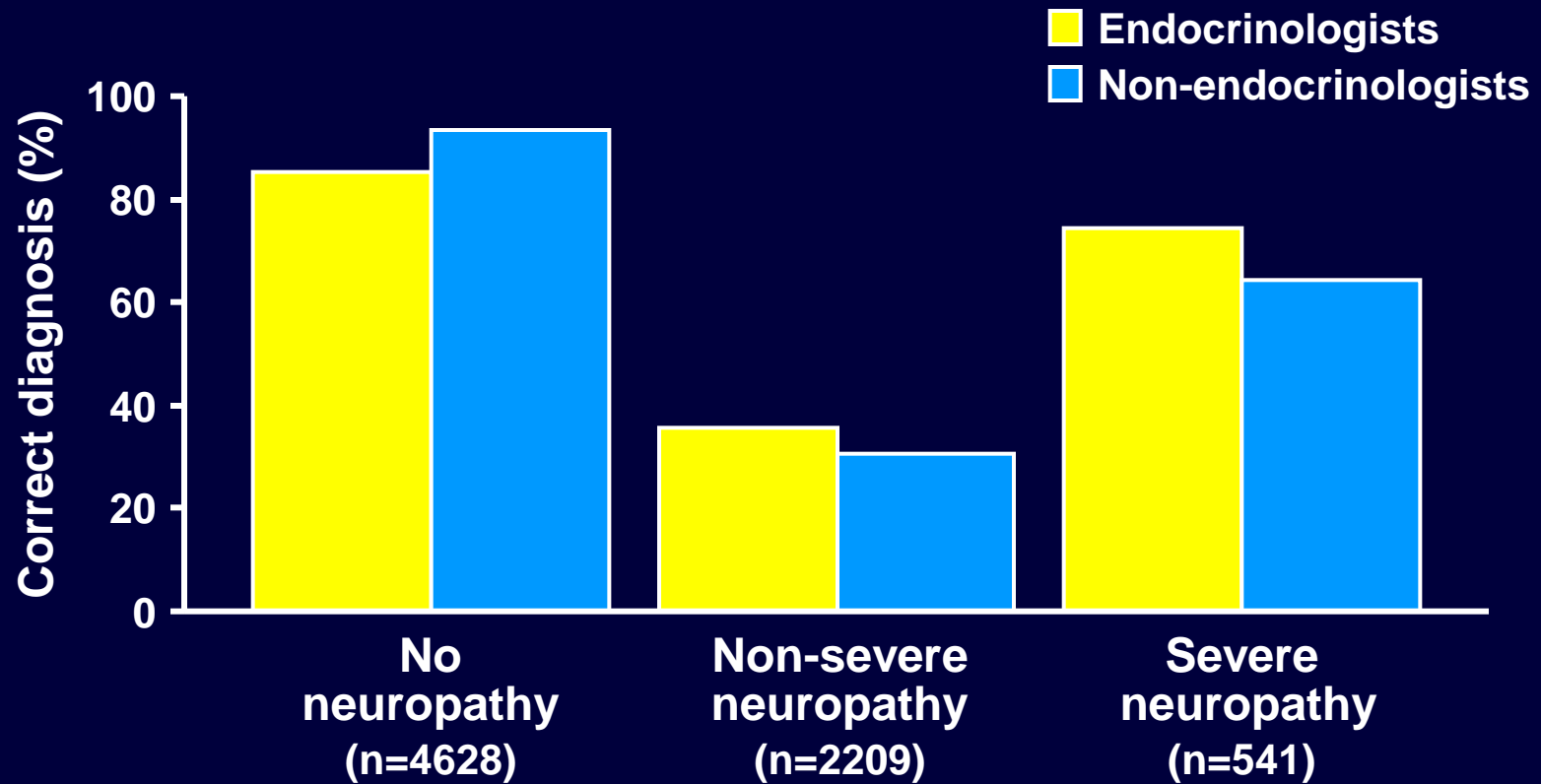
All subjects (n = 393)	OR (95% CI)	P value
Age (years)	1.08 (1.02, 1.14)	.0085
Weight (kg)	1.03 (1.00, 1.05)	.0415
Diabetes	2.61 (1.09, 6.24)	.0305
Peripheral arterial disease (ABI < 0.9)	5.72 (2.44, 13.39)	< .0001

Subjects With Diabetes (n = 195)	OR (95% CI)	P value
Age (years)	1.08 (1.00, 1.16)	.0389
Weight (kg)	1.03 (1.00, 1.06)	.0539
Peripheral arterial disease (ABI < 0.9)	9.27 (3.44, 25.0)	< .0001
Albuminuria (mg/L)	1.19 (0.95, 1.51)	.1378

ABI = ankle brachial index; OR = odds ratio; CI = confidence interval

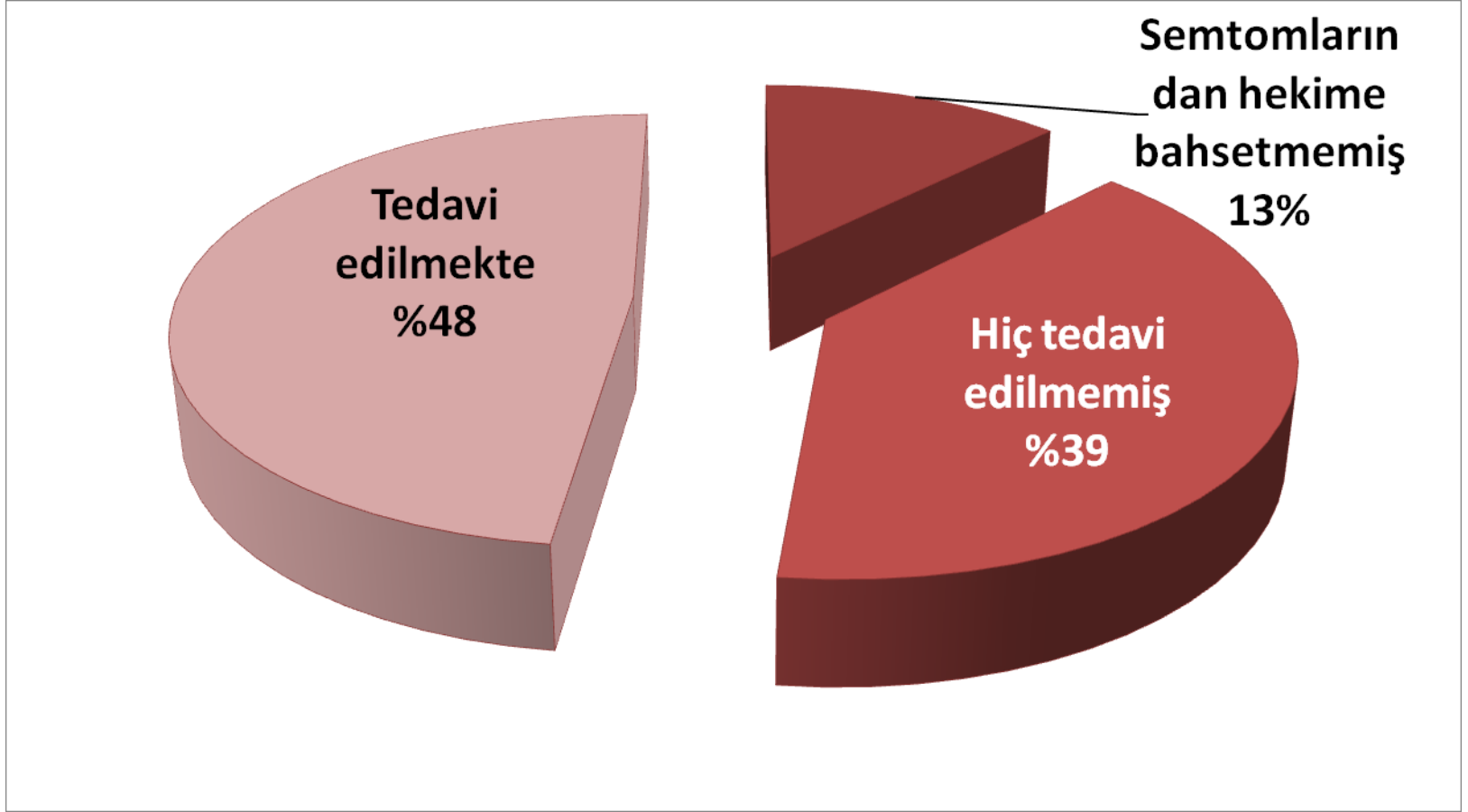
Neuropathy Is Commonly Underdiagnosed

For every mistake made for not knowing, 10 are made for not looking



Herman W et al. Presented at: 63rd Annual Scientific Sessions of the American Diabetes Association. New Orleans, LA; June 13-17, 2003. Abstract 830-P.
Herman et al. *Diabetes Care*. 2005;28:1480.

ADPN :“sık rastlanan, genellikle şiddetli seyreden fakat bildirilmeyen ve yeterince tedavi edilmeyen ”



SINIFLAMA

Diyabetik nöropati sınıflaması

1. Hızlı geri dönüşümlü

Hiperglisemik nöropati

2. Generalize simetrik polinöropatiler

Sensorimotor (kronik)

Akut sensoryel

Otonom

3. Fokal and multifokal nöropatiler

Kranyal nöropatiler

Torakolomber radikülönöropati

Fokal ekstremitte nöropatileri

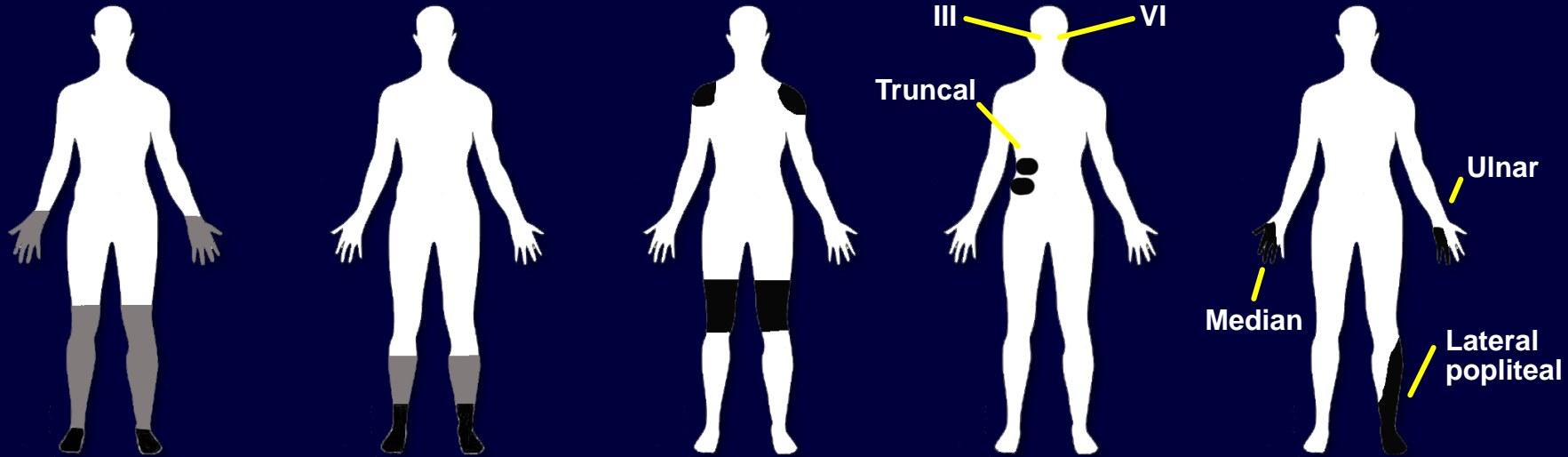
Proksimal motor nöropati (Amyotrofi)

4. Kronik inflammatuar demiyelinizan PNP

Ağrılı diyabetik nöropati tipleri

- **Fokal ve multifokal ağrılı nöropati**
 - Kranyal
 - Fokal ekstremiteler (tuzak nöropatileri)
 - Amyotrofi (proksimal motor)
 - Trunkal radikülönöropatik ağrı
- **Jeneralize simetrik polinöropati**
 - Akut sensoryel
 - Kronik sensorimotor
 - Kronik sensoryel

Diabetic Neuropathies



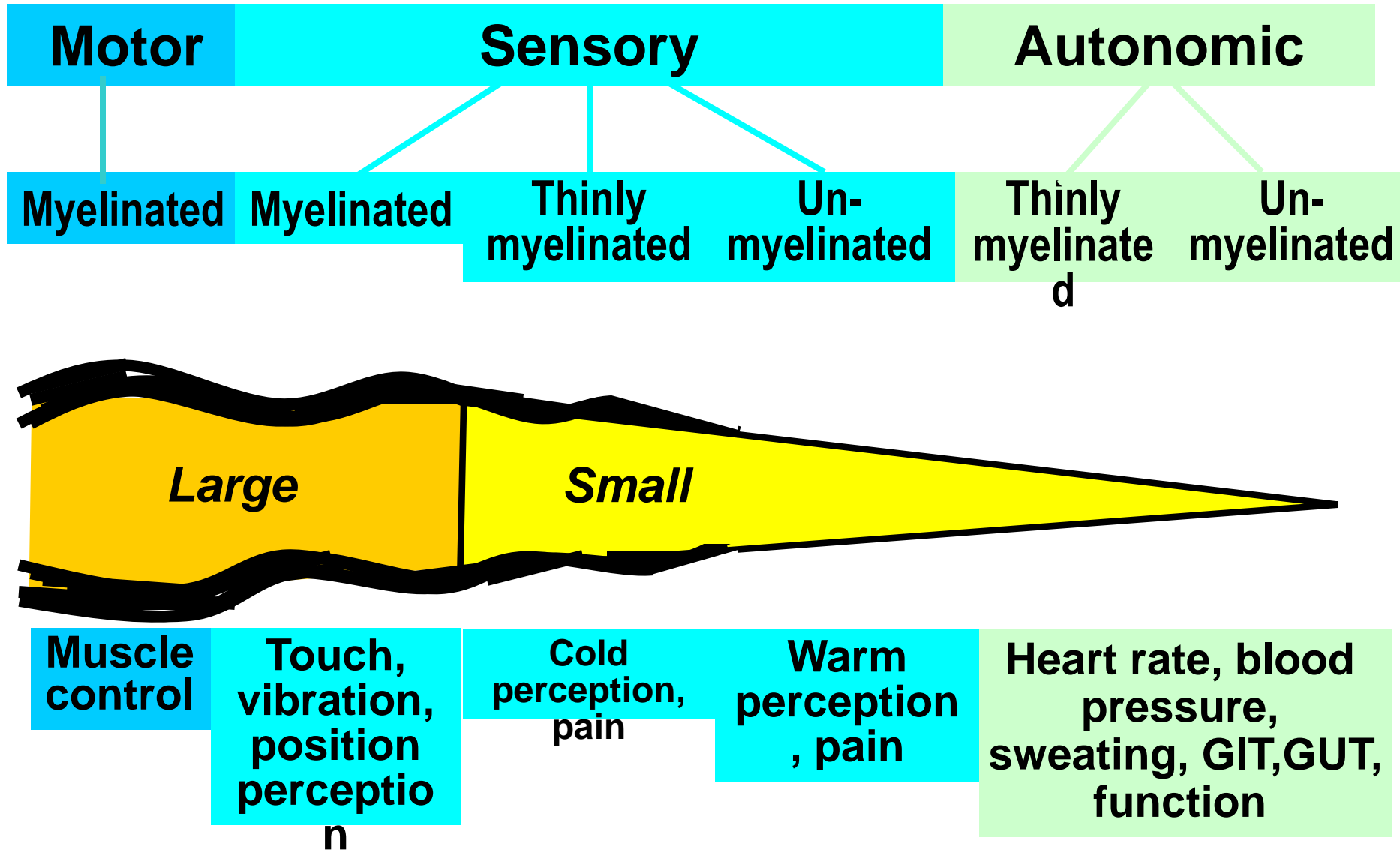
Large-fiber neuropathy	Small-fiber neuropathy	Proximal motor neuropathy	Acute mono neuropathies	Entrapment
Sensory loss: 0 – +++ (touch vibration)	Sensory loss: 0 – + (thermal allodynia)	Sensory loss: 0 – +	Sensory loss: 0 – +	Sensory loss in nerve distribution: + – +++
Pain: + – +++	Pain: + – +++	Pain: + – +++	Pain: + – +++	Pain: + – ++
Tendon reflex: N – ↓↓↓	Tendon reflex: N – ↓	Tendon reflex: ↓↓	Tendon reflex: N	Tendon reflex: N
Motor deficit: 0 – +++	Motor deficit: 0	Proximal motor deficit: + – +++	Motor deficit: + – +++	Motor deficit: + – +++

N, normal

Vinik A et al. *Clin Geriatr Med.* 2008;24:407.

TANI

A Simplified View of the PNS



Nörolojik muayene

- Motor
- Somatosensoryel
- Otonom Sinir Sistemi

Motor sistem

■ İnceleme..

- kas gelişimi ve konturlar iki tarafta da eşit mi ?
 - Tüm kas grupları gözlemlenmeli
 - Atrofi, fasikülasyon, istemsiz hareketler var mı?

Motor sistem

- Kas gücü ve tonusu
 - *Aktif ve pasif hareket ve dirence karşı değerlendirilmeli*
- Derin Tendon Refleksleri

Somatosensoryel değerlendirme

- Aęri
- Dokunma
- Basınç
- Eklem pozisyon
- Vibrasyon



KUTANÖZ DERMATOM HARİTASI MUTLAKA GÖZÖNÜNDE TUTULMALI

Sensoryel testler

Duysal modalite	Lif tipi	Enstrüman
Vibrasyon	A β (kalın)	128 Hz diapozon
Ağrı (pinprick)	C (ince)	Neuro-tips
Basınç	A β , A α (kalın)	1 g and 10 g Monoflaman
Yüzeyel dokunma	A β , A α (Kalın)	Pamuk
Soğuk	A δ (ince)	Soğuk diapozon

otonomik sistem

- Genel ve bölgesel ısı değişiklikleri?
- Vazomotor regölasyon, cilt renk deęişiklikleri?
- Genel ve bölgesel terleme deęişiklikleri?
- Pilomotor Reaksiyonlar
- Trofik değişiklikler (tırnaklar, cilt, kıllar)
- Postural hipotansiyon

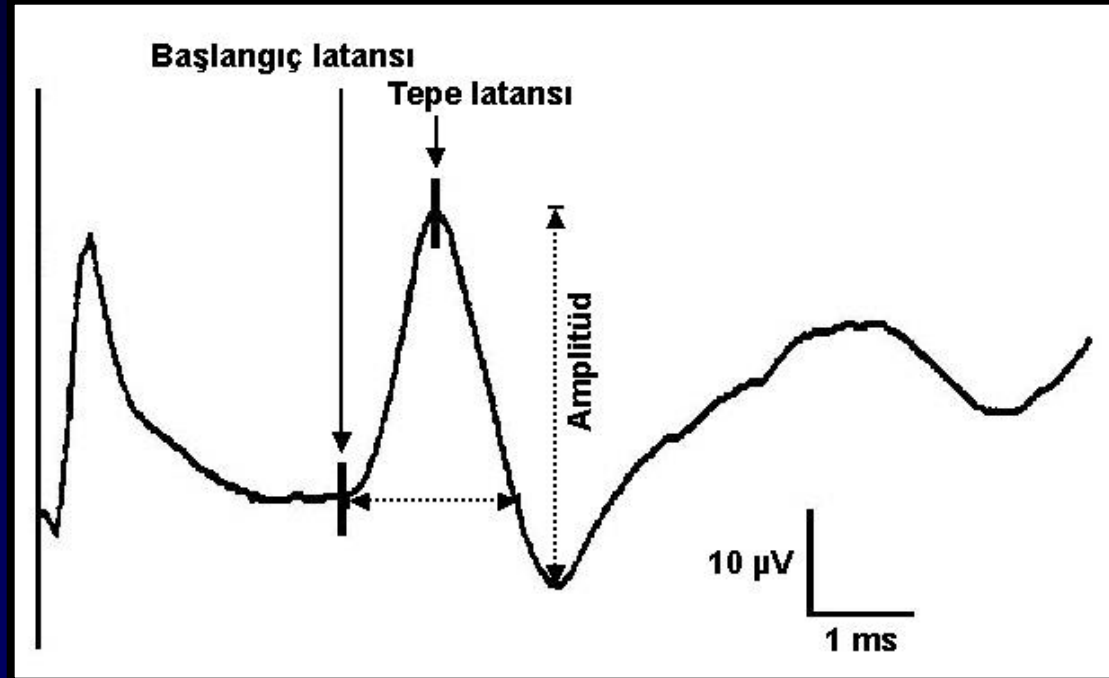
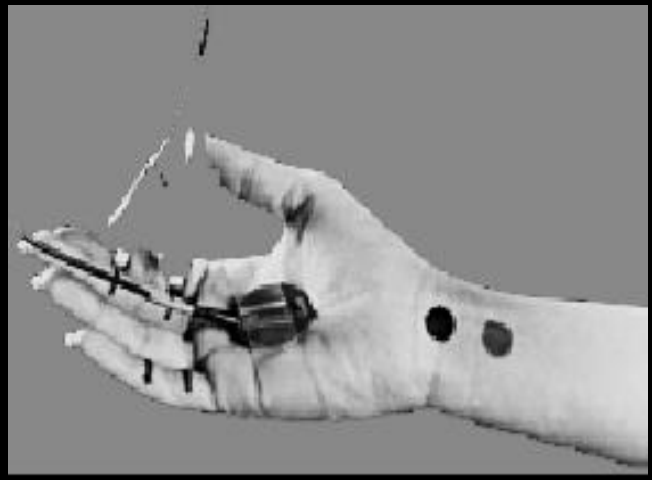
OTONOMİK SİSTEMİN TÜM BİLEŞENLERİ GÖREVLERİNİ
BİR BÜTÜNLÜK İÇİNDE YERİNE GETİRİYOR MU?

TESTLER

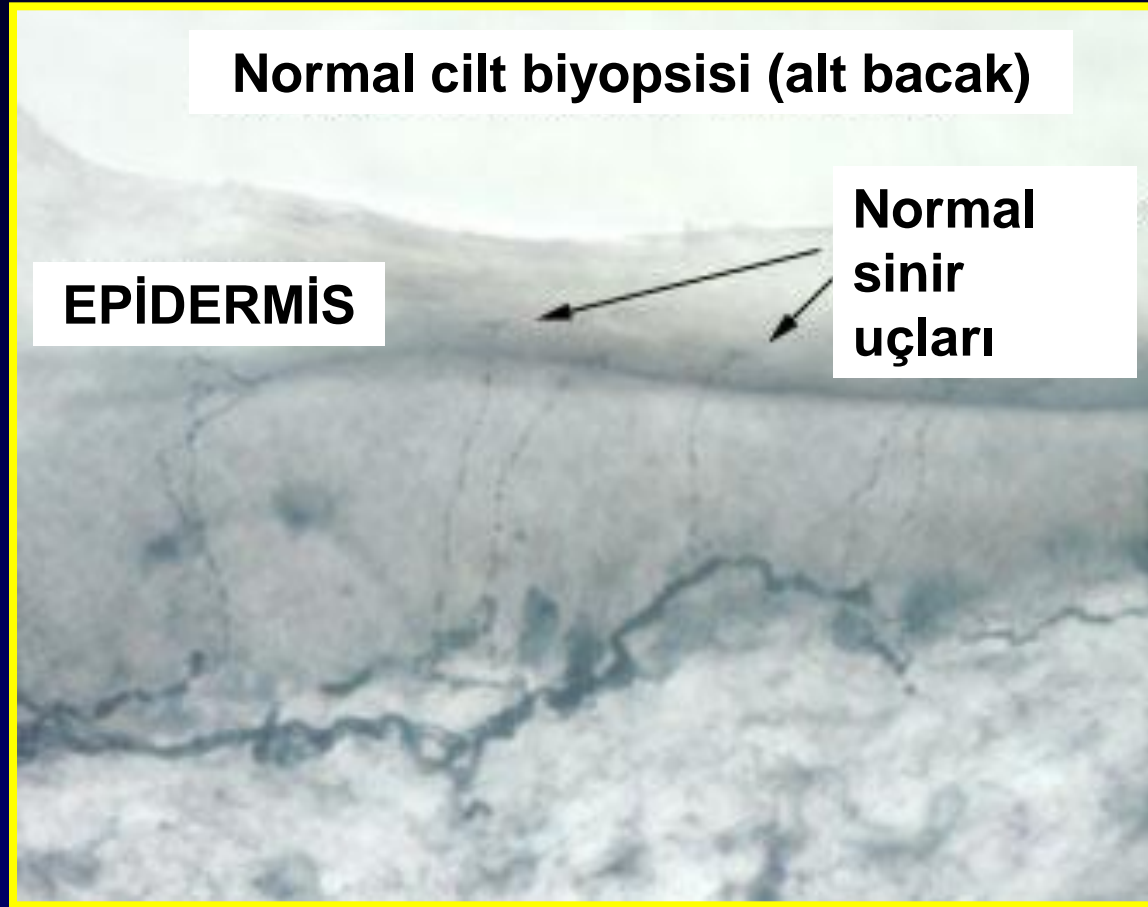
- Periferik:
 - Duysal testler (Von Fray kolları, Algometre)
 - EMG (elektronöromiyografi)
 - Duysal incelemeler
 - Motor incelemeler
 - Mikronörografi
 - Otonomik testler
 - Deri testleri
 - Termografi
 - Elektrofizyolojik testler
 - R-R interval analizi
 - Sempatik Deri Yanıtı
 - Kantitatif Duysal Testler (QST)
 - Sinir, Deri Biyopsileri

elektromiyografi

Duysal ileti



Normal deri biyopsisi



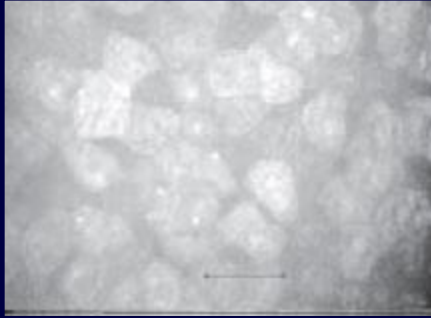
DM PNP'li hastada biyopsi



Korneal Konfokal Mikroskopi



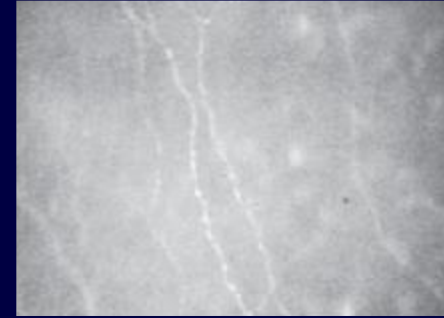
Korneal Konfokal Mikroskopi



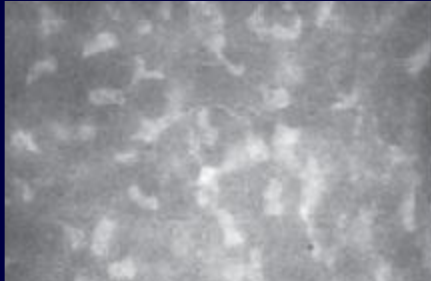
yüzeyel epitel



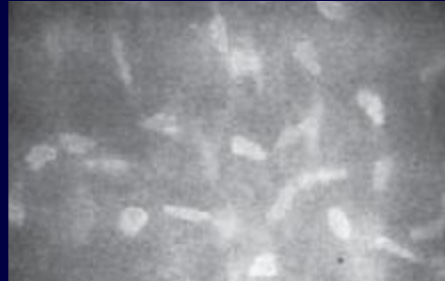
bazal membran



Bowman tabakası



anterior stroma

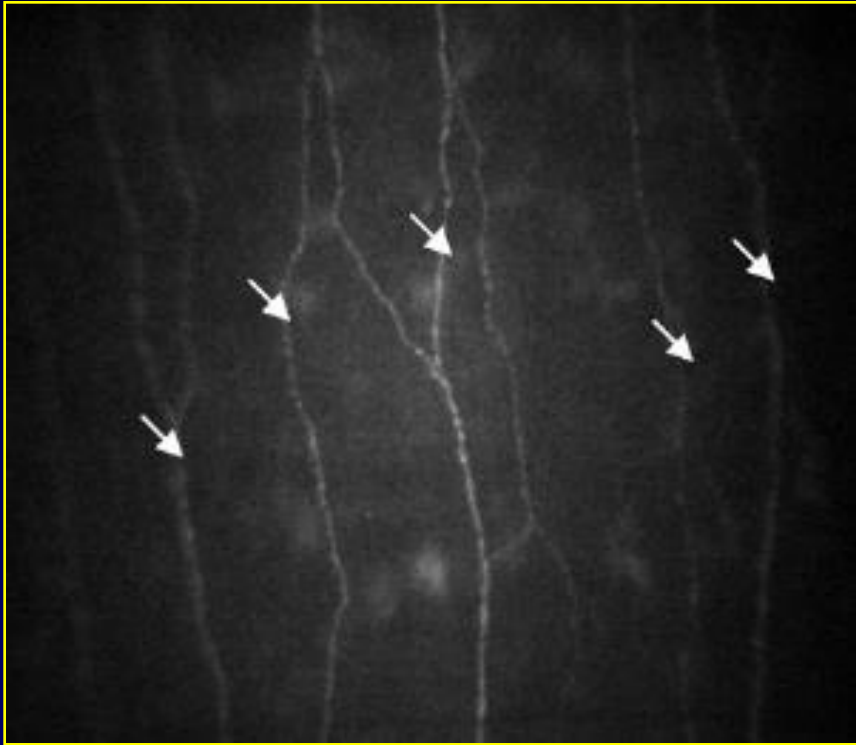


posterior stroma

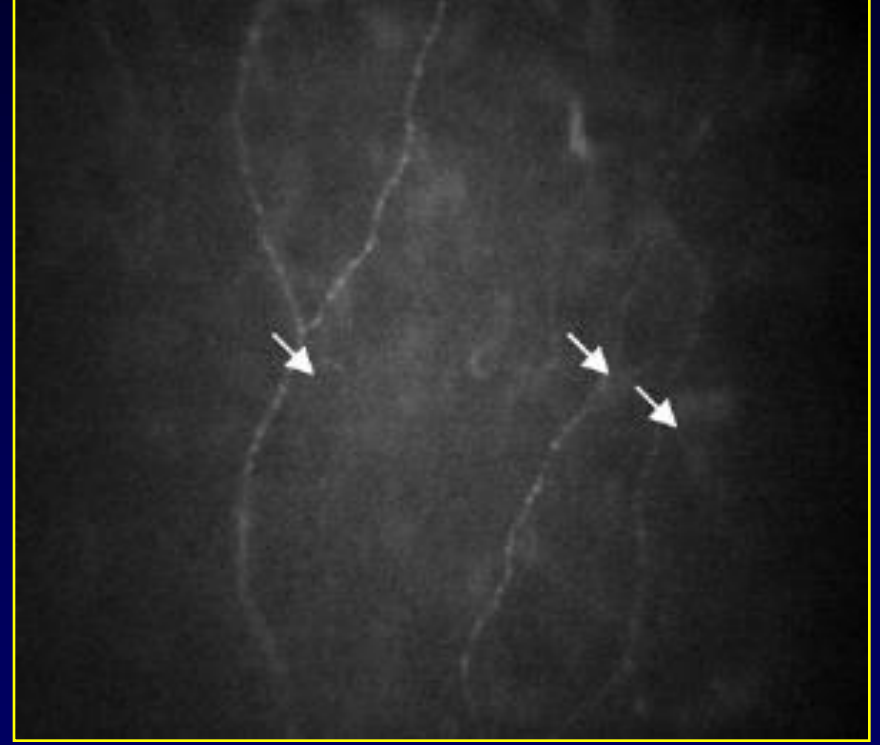


endotel

Korneal Konfokal Mikroskopi (x700 büyütme): Korneal sinirler

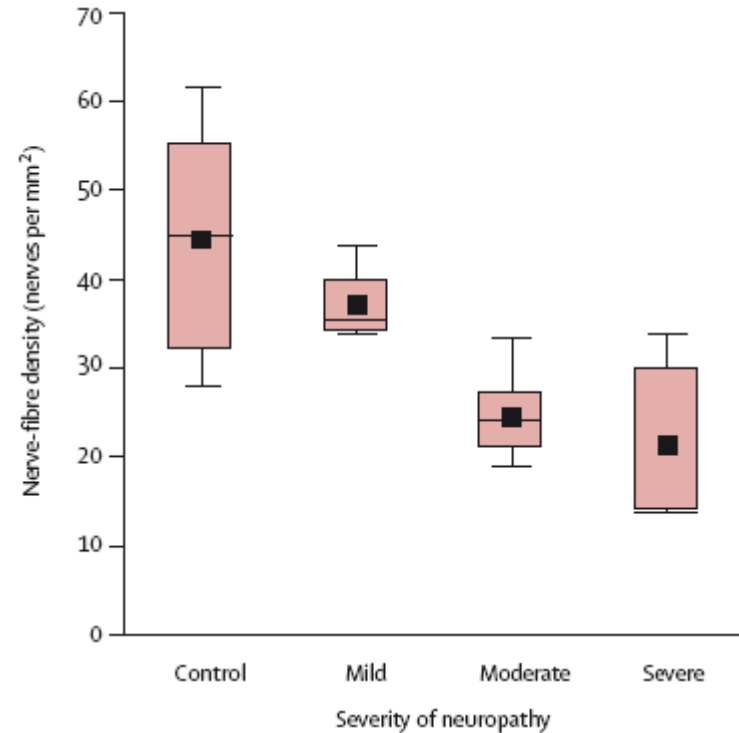
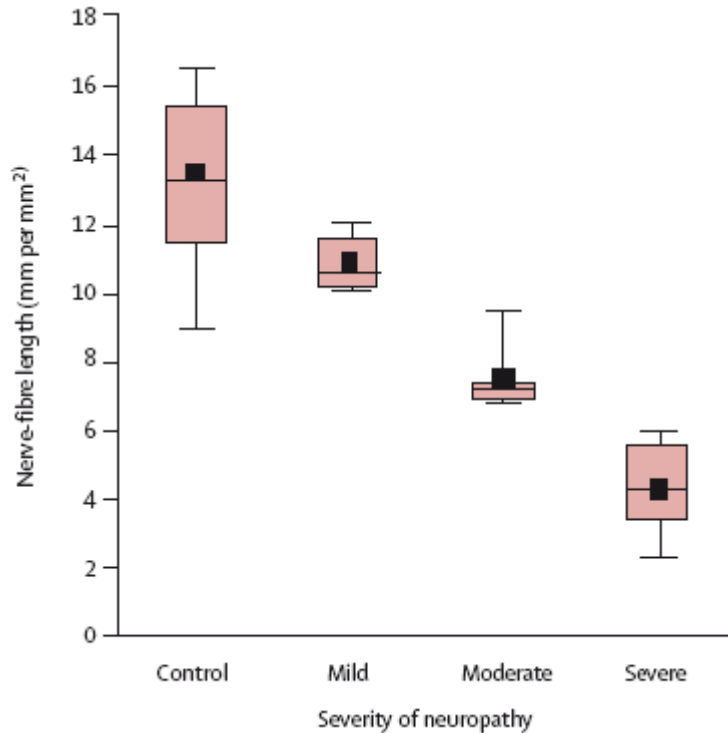


Kontrol



Küçük lif nöropatisi

Korneal Konfokal Mikroskopi (x700 büyütme): Korneal sinirler



TANI ALGORİTMASI

Öykü

Predispozan faktörler

Fizik Muayene

Küçük-lif nöropatisi:

DTR normal

Kas kuvveti normal

Propriosepsiyon ve vibrasyon normal

Distal pinprik ↓ (dokunma değişken)

Büyük lif nöropatisi:

DTR azalmış / yok

Kas kuvveti normal (hafif ↓)

Propriosepsiyon ve vibrasyon ↓

Pinprik ve dokunma duyusu ↓

Elekromiyografi ve sinir iletim çalışmaları

Elektromiyografi ve Sinir İletim Çalışmaları

Küçük-lif nöropatisinde normal

Küçük-lif nöropatisinde otonomik testler, deri biopsisi, veya her ikisi anormal

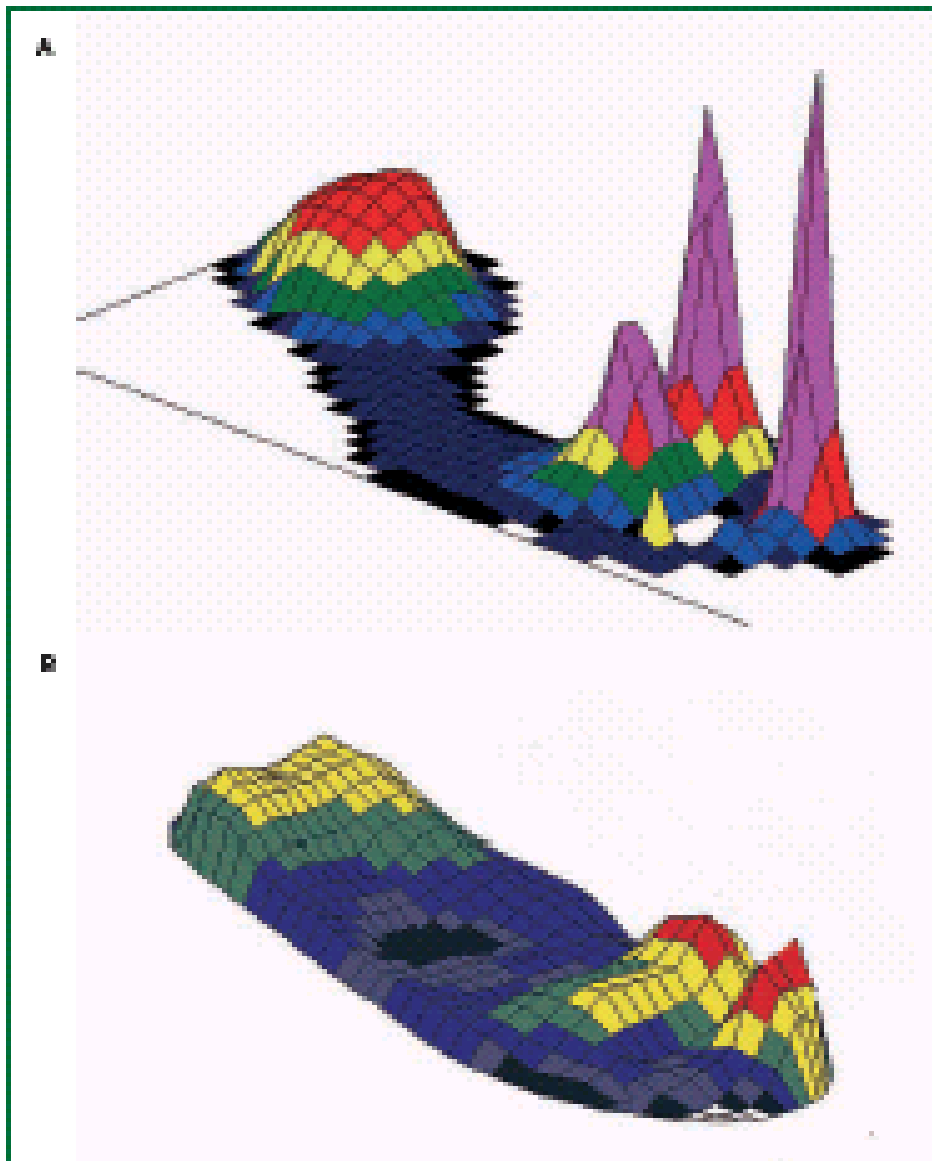
Diyabeti dışlamak için laboratuvar inceleme ve kanser için tarama; sinir biopsisi endike değil

Saf küçük-lif tutulumunda ancak <%10 vakada tanı konabilir; en sık tanılar idiyopatik küçük-lif ağrılı duysal nöropati ve diyabetik nöropati

Elektrodiagnostik bulgular büyük-lif nöropatilerin şu tiplerini ayırt ettirir; demiyelinizan veya aksonal nöropati, multiple nöropati veya polinöropati

Predispozan faktörler, fizik muayene bulguları ve elektrodiagnostik çalışmalar laboratuvar incelemeler yol gösterir; vaskülitik nöropati veya amiloidoz düşünüldüğünde sinir biopsisi endikedir

Büyük-lif tutulumuyla giden ağrılı duysal nöropatilerde tanı koyma şansı yüksektir



**Pedobarografi bulguları:
Yalınayak ve tabanlık ile**

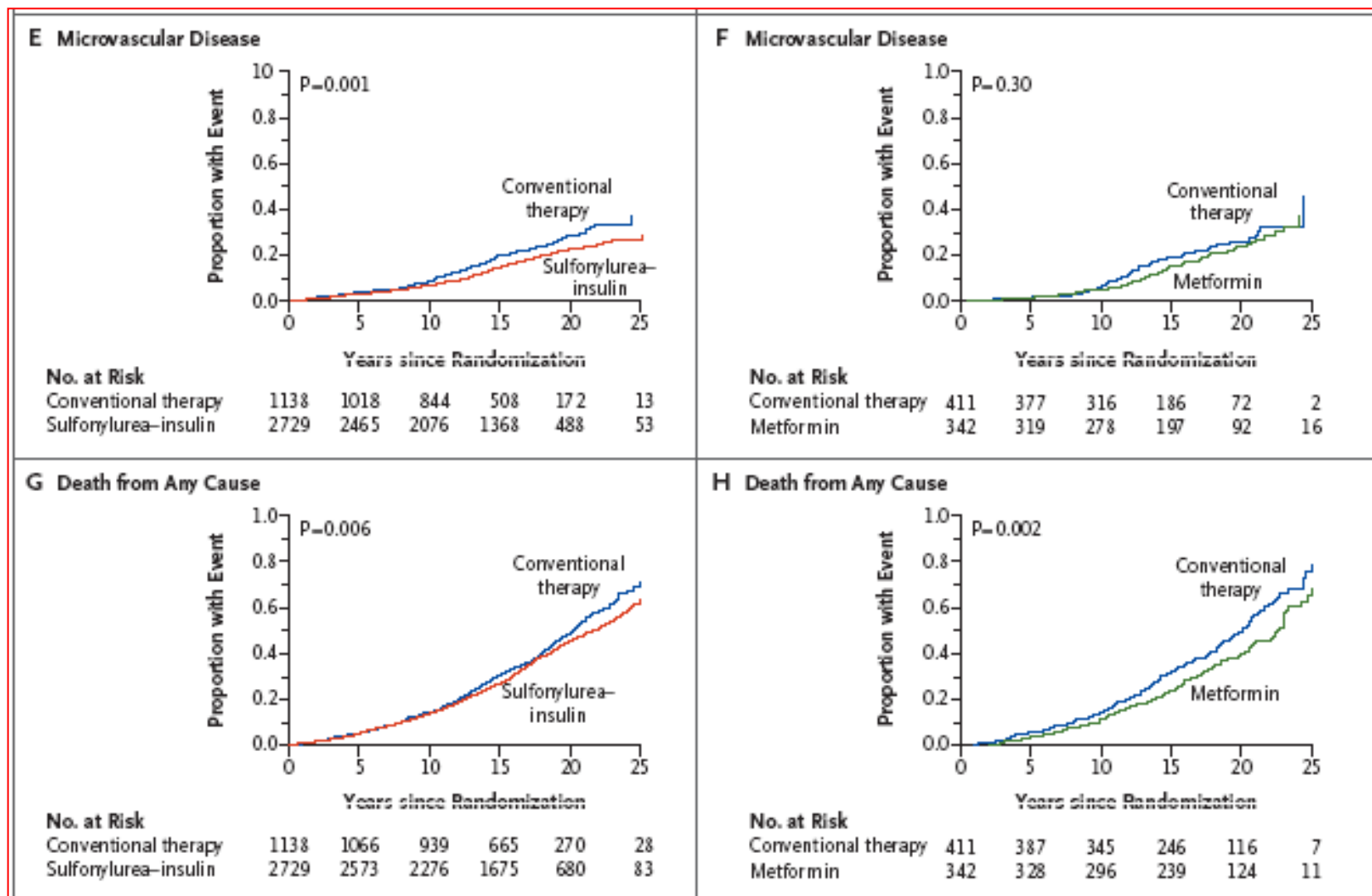
TEDAVİ

Diyabete yönelik yaklaşımlar

- İyi glisemik kontrol
- İyi kan basıncı kontrolü: ACEI
- Dislipidemi tedavisi
- Nöropatik ayak ülserinin önlenmesi
- Diğer olası nöropati nedenlerinin düzenli takibi:
alkol, paraneoplastik sendrom, vaskülitler,
hipotiroidi, vitamin eksiklikleri

Metabolik hafıza ve nöropati seyri
-Tanıdan sonra hızla sağlanan glisemik kontrolün önemi-

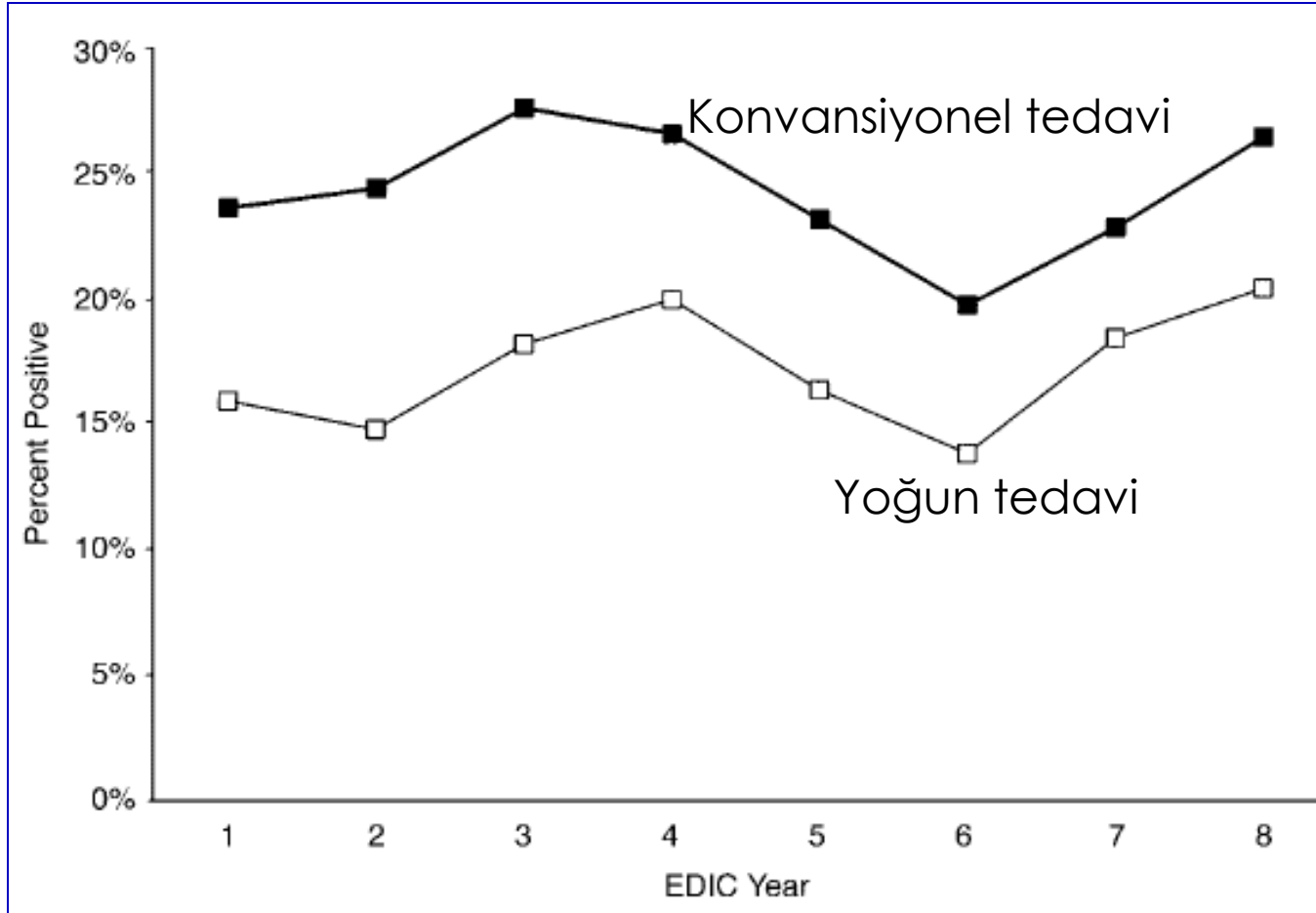
UKPDS sonrası 10 yıllık izlem sonuçları



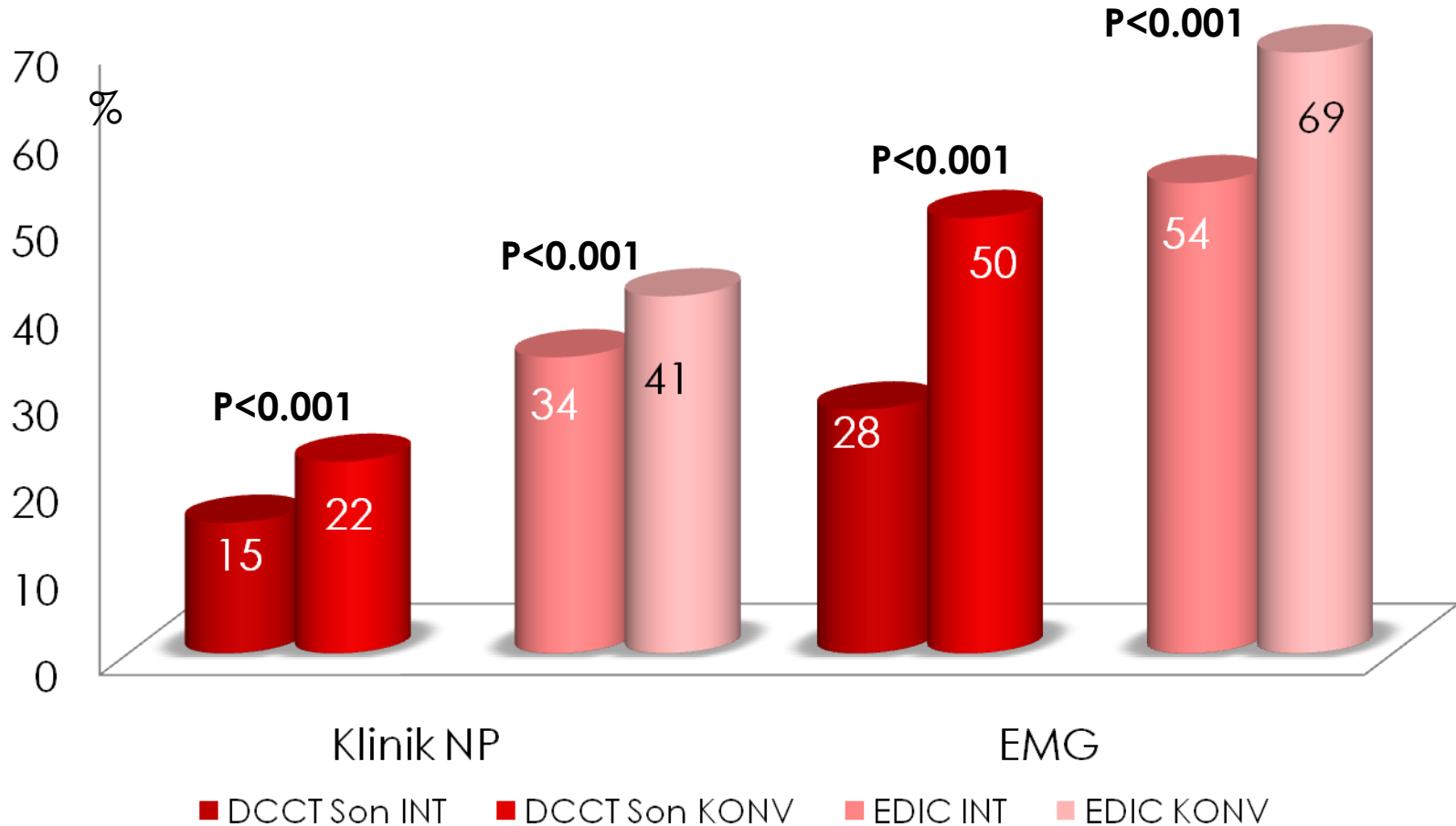
Tip 1 diyabette intensif tedavinin NP seyrine kalıcı etkisi: NeuroEDIC Study

- **N**=1,186; 603 intensif ve 583 konvansiyonel tedavi almış olgu
- **Takip:** DCCT sonlandıktan sonra 13-14 yıl
- **A1c:** DCCT sonunda %7.3 vs. %9.1, EDIC sonunda iki grupta da %7.8
- **Nöropati prevalansı:**
 - İntensif grupta %9 ▶ %25
 - Konvansiyonel grupta %17 ▶ %35
($p < 0.001$)

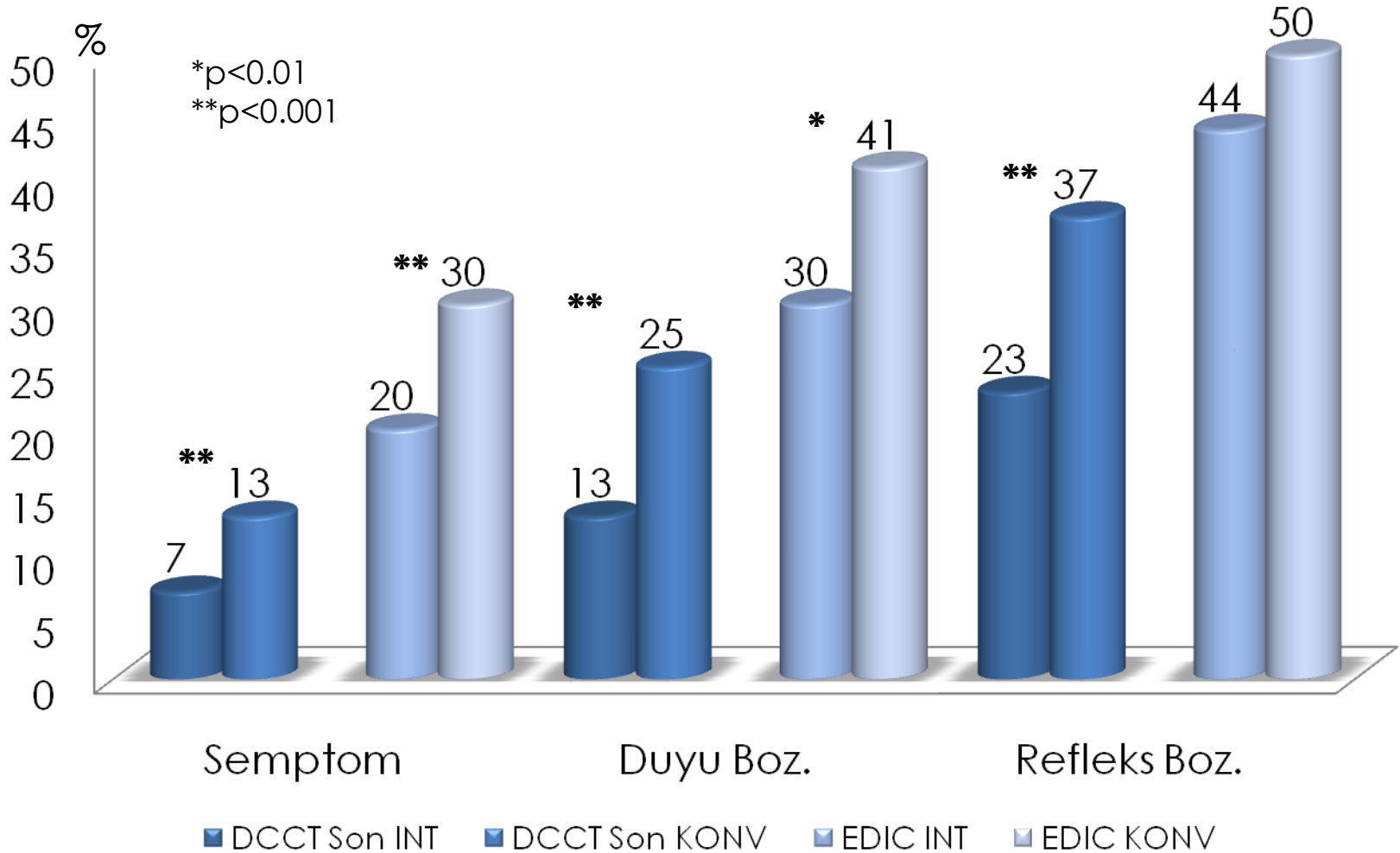
EDIC: Tip 1 diyabette yoğun tedavinin nöropati seyrine etkisi (FM ile tanı)



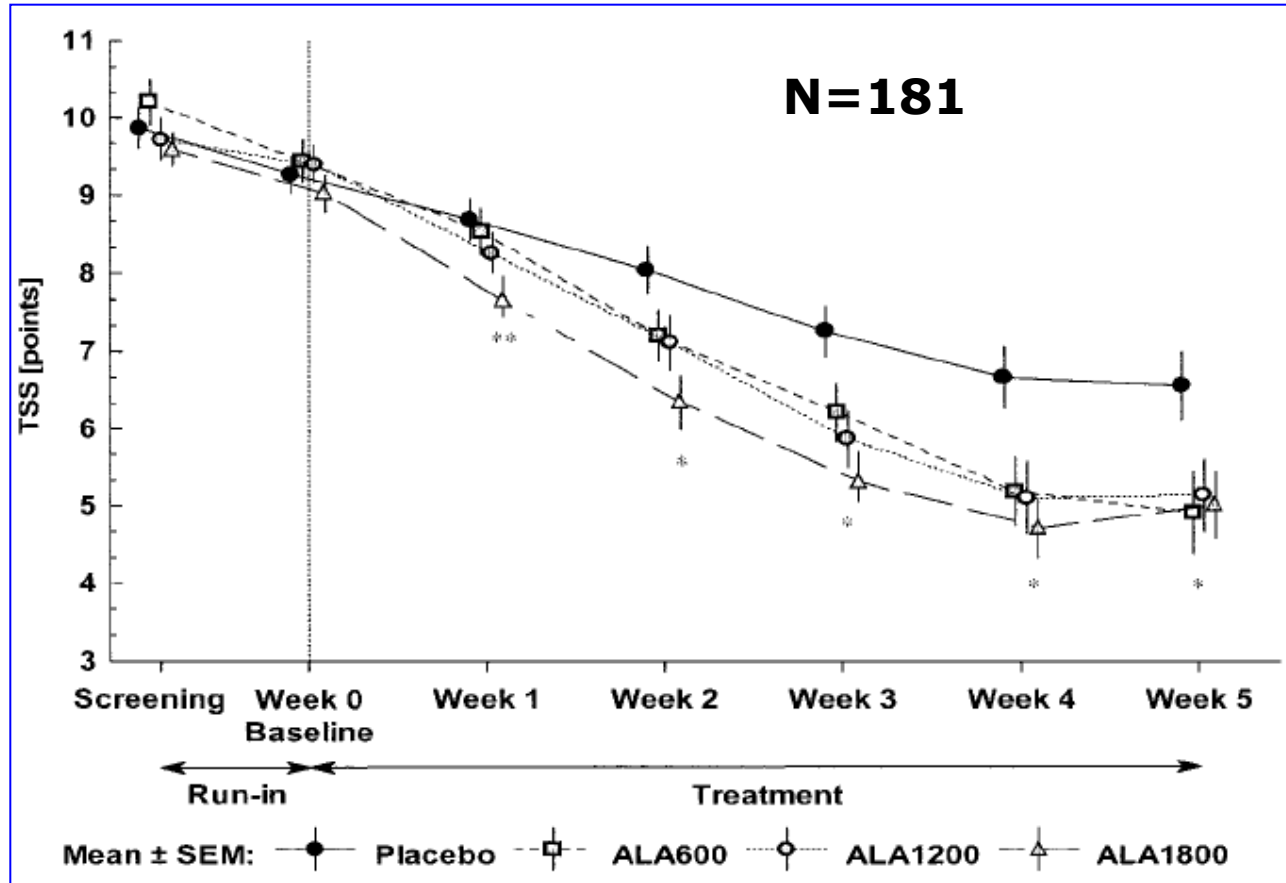
Tip 1 diyabette intensif tedavinin NP seyrine kalıcı etkisi



Tip 1 diyabette intensif tedavinin NP seyrine kalıcı etkisi



Oral alfa lipoik asitin semptomatik diyabetik polinöropatideki etkisi: Sydney II Çalışması TSS değişimi



Nöropatik ağrı tedavisi

Nöropatik ağrı değerlendirme kriterleri

1. Nöroanatomik olarak akla yatkın dağılımı olan ağrı*
2. Periferik veya santral somatosensoriyel sistemi etkileyen hastalık veya lezyonu düşündüren hikaye**
3. Nöroanatomik olarak akla yatkın dağılımın, en az bir doğrulayıcı testle gösterilmesi***
4. Nöropatik ağrı yapabilecek hastalık veya lezyonu en az bir doğrulayıcı testle gösterilmesi****

- Kesin nöropatik ağrı: 4 kriterin birlikte olması
- Olası nöropatik ağrı: 1. ve 2. kriteri ile 3. veya 4. kriterden birinin olması
- Mümkün nöropatik ağrı : 1. ve 2. kriterin olması 3. ve 4. kriterlerin olmaması

Diyabetik hastada ağrılı nöropati tedavisi

- **Ağrının tedavisi**
 - Normogliseminin sağlanması
 - Semptomatik tedavi
 - Standart tedaviye dirençli ağrı tedavisi
- **Nöropatiye bağlı olası komplikasyonların önlenmesi ve tedavisi**
 - **DIYABETİK AYAK** açısından izlem
 - Otonom nöropatinin değerlendirilmesi ve tedavisi

ADN'de tedavi hedefleri

- “Gerçekçi = %50-60” ağrı kontrolü
- Sekonder hedefler:
 - Yaşam kalitesinin yükseltilmesi
 - Yaşam fonksiyonlarının düzeltilmesi
- *Tedavi etkinliğinin arttırılabilmesi ve yan etkilerin en aza indirilebilmesi için “tedavi kişiselleştirilmelidir”.*

Ağrıya yaklaşım

- **Validasyonu yapılmış olan ölçekler ile ağrının değerlendirilmesi:** Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs, Neuropathic Pain Scale, Neuropathic Pain Questionnaire, Pain Detect, **DN4** vb.
- **Ağrının özelliklerinin ortaya koyulması:** Başlangıcı, süresi, lokalizasyonu, yoğunluğu, dağılımı, ağrıyı azaltan ve arttıran faktörler, önceki tedavilere cevabı, yaşam kalitesine etkisi
- **Psikososyal komorbiditenin ele alınması:** Depresyon, anksiyete, madde kullanımı vb.

DN4

- **Ağrı aşağıdaki özelliklerden bir veya daha fazlasına sahip mi?**
 - Yanma Evet Hayır
 - Ağrılı soğuk hissi Evet Hayır
 - Elektrik arpması Evet Hayır
- **Ağrı aynı bölgede aşağıdaki yakınmalarda biri veya daha fazlası ile ilişkili mi?**
 - Karıncalanma Evet Hayır
 - İğnelenme Evet Hayır
 - Hissizlik Evet Hayır
 - Kaşınma Evet Hayır

- **Ağrı fizik muayenenin yapıldığı bir alana lokalize ve aşağıdaki özelliklerden bir veya daha fazlasını açığa çıkarıyor mu?**

– Dokunma hipoestezisi	Evet	Hayır
– İğne hipoestezisi	Evet	Hayır

- **Ağrılı bölgede ağrıya neden olabiliyor ya da arttırabiliyor mu?**

– Fırçalama	Evet	Hayır
-------------	------	-------

Evet cevaplarının toplamı 4 ve üzerinde ise nöropatik ağrı var.

Ağrının takibi

VİZUEL ANALOG SKALA (VAS)

Adınız Soyadınız: _____ Tarih: _____

Ağrı şiddetinizi aşağıdaki ölçek üzerinde işaretleyin.

Hiç ağrı olmaması

En dayanılmaz ağrı



Farmakolojik tedavi seçenekleri

Sınıf	İlaç	Doz (mg/gün)
Trisiklik antidepressanlar	<i>Amiptriplitine</i> <i>Desipramine</i>	75-150
Antiepileptikler	<i>Pregabalin</i>	300-600
	Gabapentin	1800-3600
	Lamotrigine	200-400
	Carbamazepine Oxcarbazine	200-600 1200-1800
	Topiramate	50-100
SNRI	<i>Duloxetine</i>	60
	Venlafaxine	150-225
Opioidler/ Tramadol	<i>Oxycodone</i>	10-120
	Morphine	15-300
	Tramadole	200-400
Topikal ajanlar	Capsaicine %0.7.5	4x1
	Lidocaine %5	

TCA yan etkileri

İlaç	Yan etkileri
Amiptriplitin Imipramin Desipramin Nortriptylin Klomipramin	Sedasyon, baş dönmesi, görme bulanıklığı, aşırı terleme, İdrar retansiyonu Ağızda kuruma, kabızlık Ortostatik hipotansiyon Kilo artışı Konfüzyon, deliryum, QTC uzaması Ani kardiyak ölüm

Klavuzlar

International Diabetes Federation (IDF)

American Diabetes Association (ADA)

**National Institute for Health and Clinical Excellence
(NICE)**

IDF-Global Guideline for Type 2 Diabetes

-Ağrılı nöropati tedavisi

- 1. Trisiklik antidepresanlar: basit analjezi etkisiz ise**
- 2. Diğer tedavi alternatifleri:**
pregabalin/gabapentin ve valproate
- 3. Daha sonraki seçenekler:**
tramadol, duloxetine, and oxycodone.
- 4. Tedavi hala yetersiz ise “ ağrı uzmanı” ekibe yönlendir.**
- 5. Ağrının psikolojik etkisini gözardı etme ve tedavi et (uyku bozukluğu gibi).**

American Diabetes Association

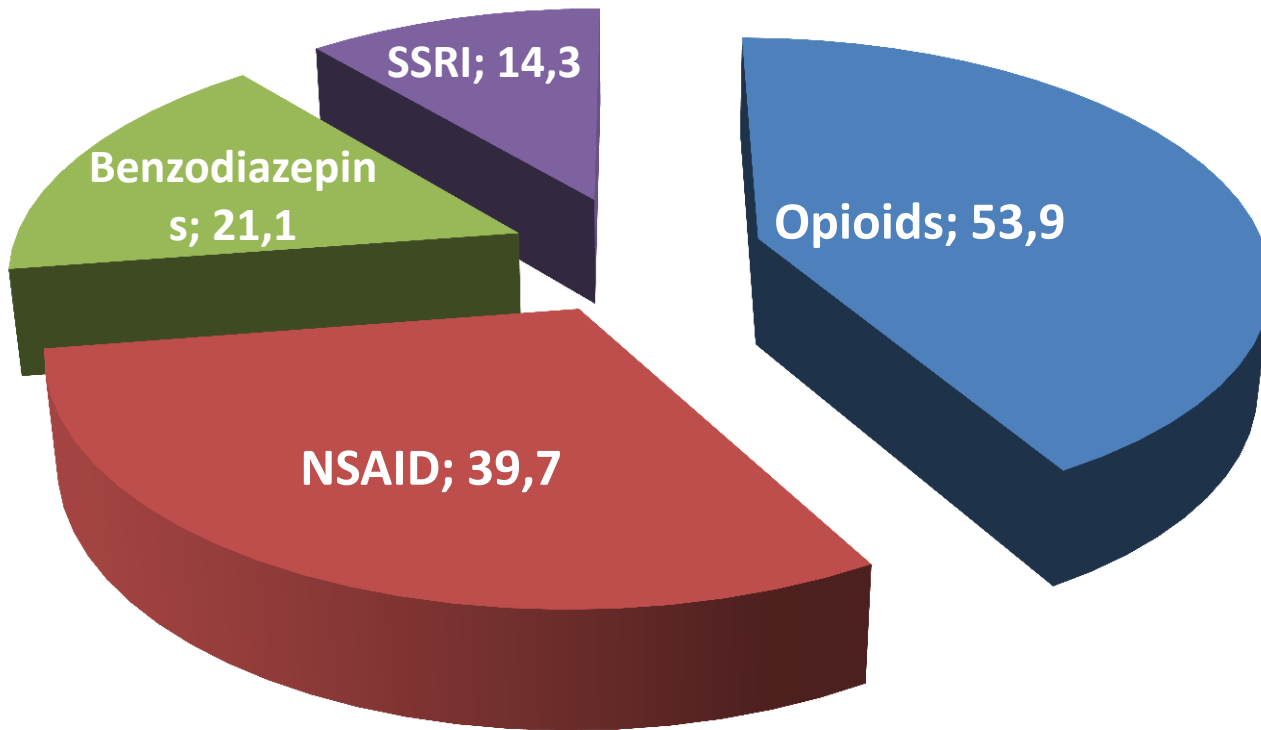
Sınıf	İlaç	Doz
Trisiklik antidepressan	Amiptriplitine Nortriptyline Imipramine	10-75 mg gece 25-75 mg 25-75 mg
Antikonvülzan	Gabapentin Carbamazepine Pregabalin	300-1200 mg t.i.d. 200-400 mg t.i.d. 100 mg t.i.d.
5-Hydroxytryptamine/ norepinephrine uptake inhibitörü	Duloxetine	60-120 mg b.i.d.
Substans P inhibitörü	Capsaicin krem	0.025-0.075% t.i.d.-q.i.d.

NICE

Nöropatik ağrıda farmakolojik tedavi

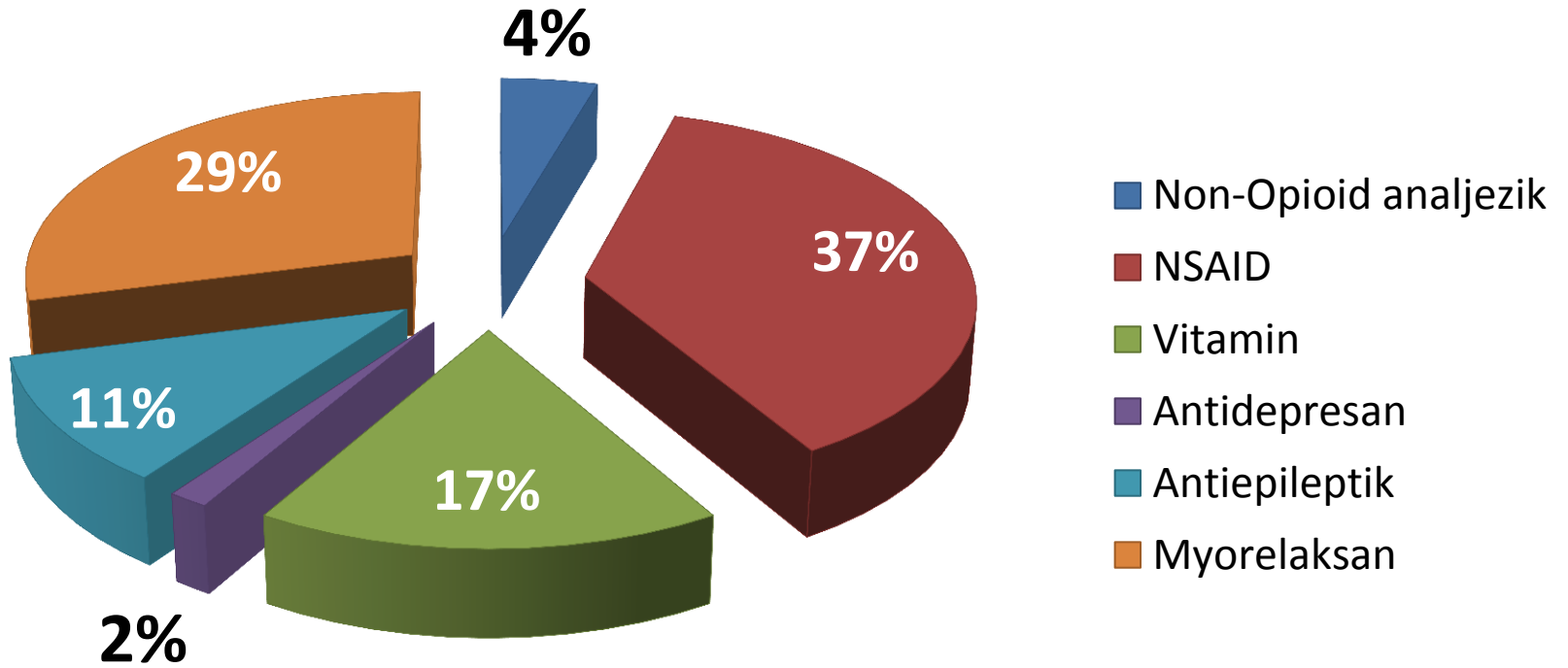
- İlk tercih edilen ilaç **amitriptilin, duloxetine, gabapentin veya pregabalin** olmalı.
- Eğer ilk seçilen ilaç etkisizse veya tolere edilemiyorsa, bir diğer ilaca geçilmeli.
- Tramadol **sadece akut ağrı kontrolünde** kullanılmalı
- Oral tedaviyi tercih etmeyen veya tolere edemeyen olgularda, ağrı lokalize ise capsaicin krem uygulanabilir.
- **Şu ilaçlar kullanılmamalıdır:** Cannabis ekstresi, capsaicin patch, lacosamide, lamotrigine, levetiracetam, morphine, oxcarbazepine, topiramate, tramadol, venlafaxine.

Klinik pratikte ilaç tercihi



N=6000

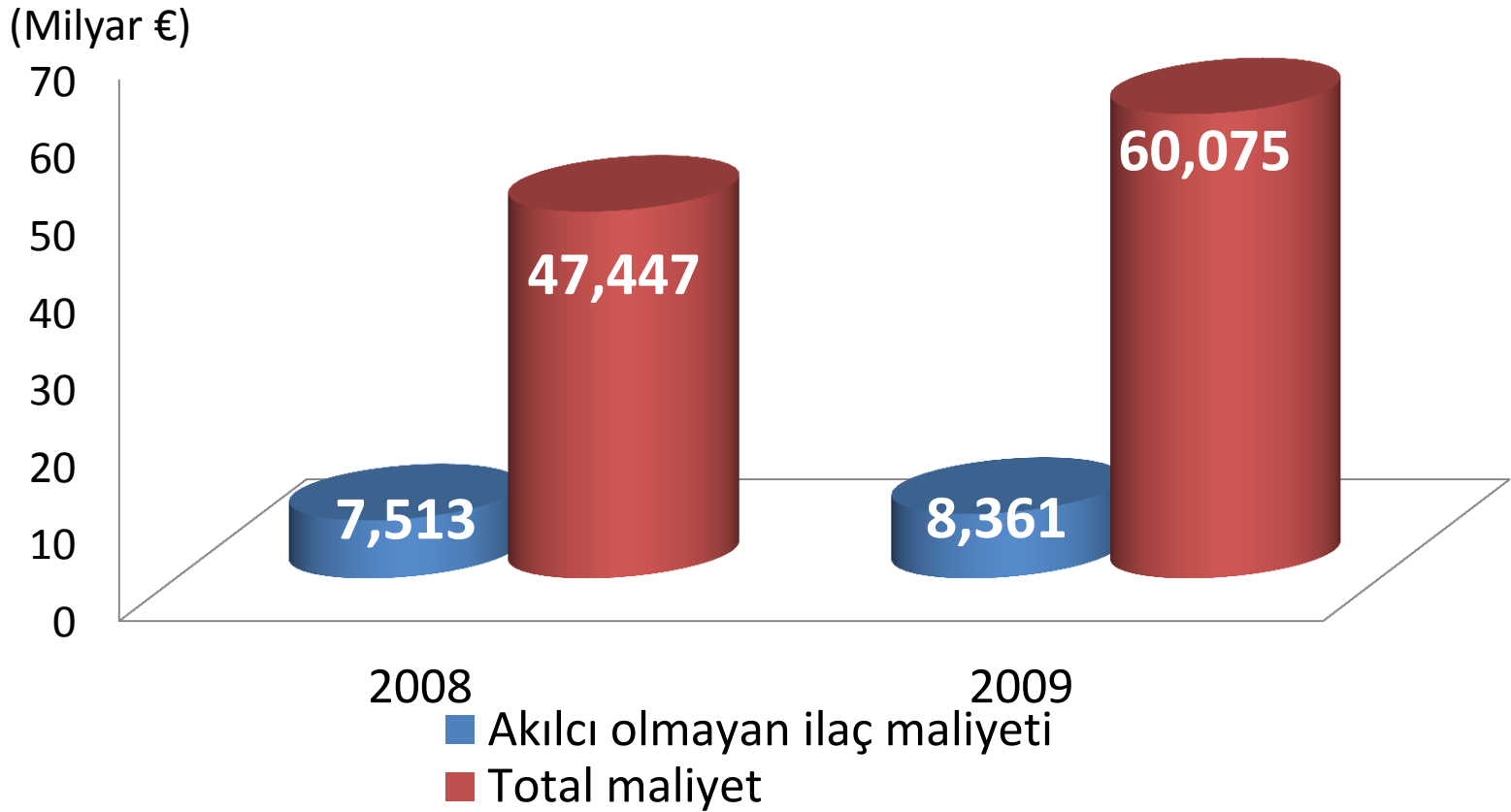
Türkiye'de ilaç tercihleri: 2009 verileri



Kanıtla dayalı ilaç tercihi: %48.3

Deneyime dayalı ilaç tercihi: %51.7

Türkiye’de nöropatik ağrı tedavisinde akılcı olmayan ilaç kullanımının maliyeti



Diğer tedavi yöntemleri

Nonfarmakolojik tedavi yöntemleri

- TENS
- Akupunktur
- Spinal kord stimülasyonu
- Transkranyal manyetik stimülasyon

Yeni ilaçlar

- Glutamat antagonistleri
- Sitokin inhibitörleri
- Vanilloid reseptör agonistleri
- Katekolamin modülatörleri
- İyon kanal blokerleri
- Kannabinoidler
- COX inhibitörleri
- Asetilkolin modülatörleri
- Adenozin reseptör agonistleri, vb....

Deneysel çalışmalar

Allodini ve hiperaljeziyi önleyen/tedavi eden ajanlar

Study	Treatment	Mechanism of action	Behavioral test
Daulhac et al. [53]	U0126	MAPK inhibitor	Mechanical hyperalgesia
Daulhac et al. [53]	SB203580	p38 MAPK inhibitor	Mechanical hyperalgesia
Daulhac et al. [53]	SP600125	JNK inhibitor	Mechanical hyperalgesia
Ilnytska et al. [54]	1,5-isoquinolinediol	PARP inhibitor	Tactile allodynia, thermal hyperalgesia, mechanical hyperalgesia, formalin hyperalgesia
Li et al. [36]	Taurine	Antioxidant	Thermal hyperalgesia, mechanical hyperalgesia
Zhang et al. [34]	GCPII	NAALADase inhibitor	Thermal hyperalgesia
Inkster et al. [55]	Allopurinol	Antioxidant	Tactile allodynia, thermal hyperalgesia, mechanical hyperalgesia
Kumar et al. [56]	Resveratrol	Antioxidant	Thermal hyperalgesia
Ramos et al. [51•]	ICI222155	Aldose reductase inhibitor	Thermal hyperalgesia, formalin hyperalgesia
Stevens et al. [57]	Nicotinamide	Various possibilities	Thermal hyperalgesia, mechanical hyperalgesia

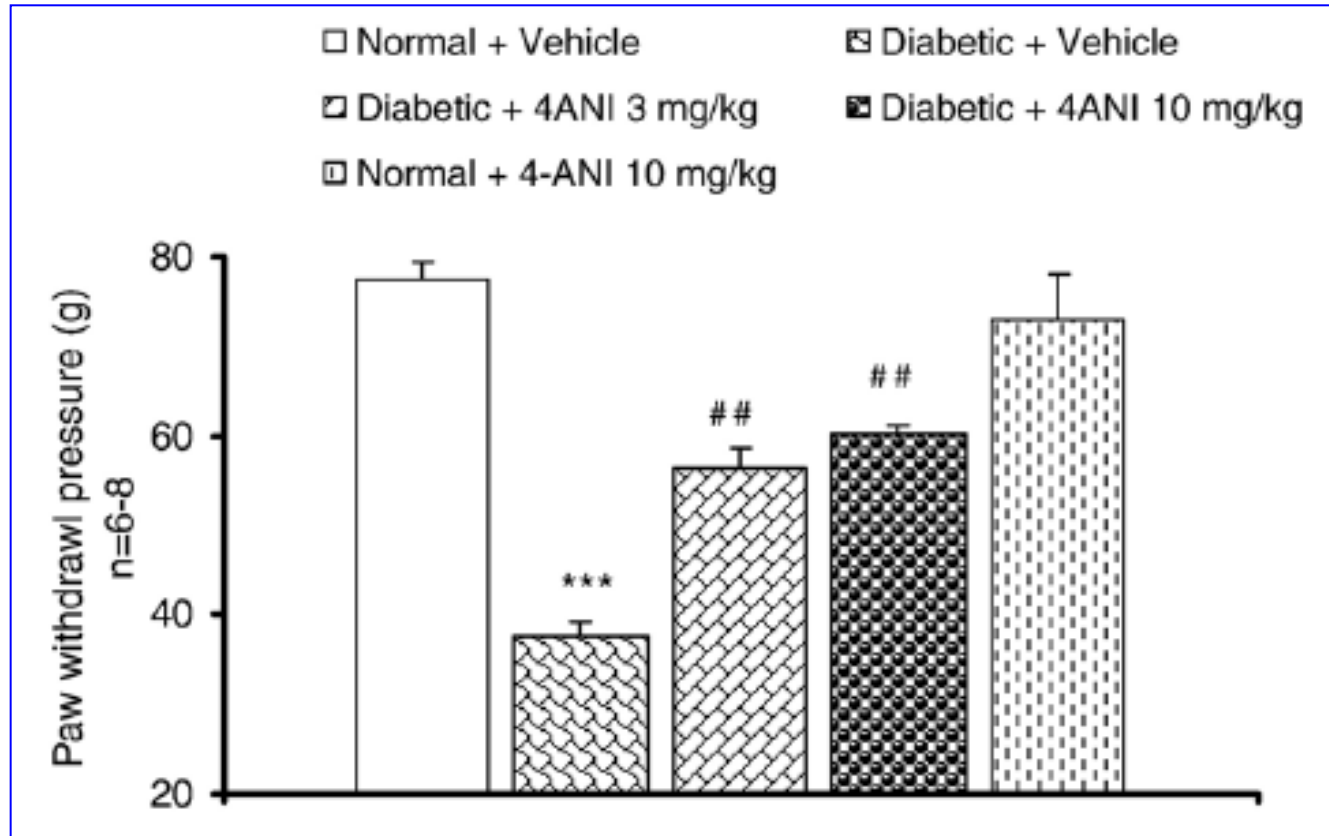
GCPII—glutamate carboxypeptidase II; JNK—c-Jun N-terminal kinase; MAPK—mitogen-activated protein kinase; NAALADase—N-acetylated α -linked acidic dipeptidase; PARP—poly(ADP-ribose)polymerase.

Allodini ve hiperaljeziyi akut ve geçici etkileyen ajanlar

Study	Treatment	Mechanism of action	Behavioral test
Beyreuther et al. [43]	Lacosamide	Various possibilities	Thermal allodynia/hyperalgesia, mechanical hyperalgesia
Jolivalt et al. [44]	Prosaptide TX14(A)	Unknown	Tactile allodynia
Jolivalt et al. [45]	Asimadoline	κ -Opioid receptor agonist	Tactile allodynia, formalin hyperalgesia
Joseph and Levine [46•]	Assorted agents	Inhibition of electron transport and ATP	Mechanical hyperalgesia
Sanchez-Ramirez et al. [47]	Benfotiamine	Various possibilities	Tactile allodynia, formalin hyperalgesia
Aubel et al. [48]	Cizolirtine	Various possibilities	Mechanical hyperalgesia
Khroyan et al. [49]	Syn 1020	NOP receptor antagonist	Tactile allodynia
Matsunaga et al. [50], Ramos et al. [51•]	SC58125	COX-2 inhibitor	Mechanical hyperalgesia, formalin hyperalgesia
Torres-Lopez et al. [52]	Proglumide	CCK receptor antagonist	Formalin hyperalgesia

ATP—adenosine triphosphate; CCK—cholecystokinin; COX-2—cyclooxygenase-2; NOP—nociceptin/orphanin FQ (N/OFQ) peptide.

PARP inhibisyonunun mekanik ağrı eşığıne etkisi (4-ANI (4 amino 1, 8 naftalimid))



Nöropati ile ilişkili araştırılan genler

Gene	Variant	Result	Disease
<i>SOD2</i> and <i>SOD3</i>	Mn-SOD Extracellular-SOD	+	DNu
<i>PON</i>	<i>Q192</i> allele	+	Complications
<i>PON1</i>	55 L/M	+	Complications
<i>PON2</i>	311 C/S	+	Complications
<i>APOE</i>	4/4 2	+	Severity of Nu
<i>PON1</i>	Gln192Arg	Protective allele 192Arg +	DR
Mn-SOD (<i>SOD2</i>)	Ala (-9)Val	+	Neu T1DM
EC-SOD (<i>SOD3</i>)	Arg213Gly	-	Neu T1DM
Neuro D	GCC45ACC Ala45Thr	+	Early-onset T2DM
<i>CAT</i>	T(-262)C	+	Neu T1DM
<i>CAT</i>	C1167T	-	Neu T1DM
<i>GPX1</i>	Pro/Leu	-	Neu T1DM
<i>GSTT1</i>	0/+	-	Neu T1DM
<i>GSTM1</i>	0/+	-	Neu T1DM
<i>SOD2</i> (Mn-SOD)	Ala(-9)Val	+	Neu T1DM
<i>SOD3</i> (EC-SOD)	Arg213Gly	+	Neu T1DM
<i>NOS2</i>	Microsatellite	+	Neu T1DM
<i>SOD2</i>	Ala(-9)Val	+	Neu T1DM
<i>SOD3</i>	Arg213Gly	+	Neu T1DM
<i>APOE</i>	Epsilon4	-	DNu
Endothelial Nitric Oxidase Synthase	Glu 298ASP (G849T)	-	DN (<i>n</i> = 116) DR (<i>n</i> = 71) DNu (<i>n</i> = 103)
Na/K ATPase	A1 Bgl II	+	DNu
G protein β 3 subunit	C825T		DN, DR, and DNu

Gen tedavisi

- Antiapoptotik tedavi
 - Adenoviral X-linked inhibitor of apoptosis protein (XIAP) gene protection
- Nörotrofik faktörler
 - im nörotrofik faktör (VEGF) gen transferi
 - “HSV-vector mediated neurotrophic factor gene delivery” :NGF, VEGF





26.05.2014



76



