# Diyabet ve Sinir Sistemi: Periferik ve Otonom Nöropati

## Diabetes and the Nervous System: Peripheral and Autonomous Neuropathy

İnan ANAFOROĞLU[a,b]

[a]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, İstanbul, Türkiye
[b]Maslak Acıbadem Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi/*Correspondence:*
İnan ANAFOROĞLU
Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, İstanbul, Türkiye
ianaforoglu@hotmail.com

**ÖZET** Diabetes mellitusun dünyada yaygınlaşması ile komplikasyonların sayısında da artış olmuştur. Diyabetik nöropati en sık görülen komplikasyondur ve hastaların en az yarısını etkiler. Nöropatiler periferik ve otonom sinir sistemini etkileyen heterojen bir grup hastalıktır, önemli bir mortalite ve morbidite sebebidirler. Hiperglisemi ve diyabet süresi en önemli risk faktörleridir. Diyabetik nöropati akut veya klinik olabilir, kendi kendini sınırlayabilir veya kronikleşebilir, ağrılı veya sessiz olabilir ve başka hastalıkları taklit edebilir. Diyabetik nöropati gelişimini önlemeden tedavisine kadar geçen süreçte kontrollerin yapılması ve gerekli tedbirlerin alınması gereklidir.

**Anahtar Kelimeler:** Diyabetik nöropati; periferik nöropati; otonom nöropati; tanı; tedavi

**ABSTRACT** The global burden of diabetes mellitus has resulted a corresponding epidemic of complications. Diabetic neuropathy is the most prevalent complication of diabetes mellitus affecting at least half of diabetic patients. They are a heterogenous group of disorders affecting peripheral and autonomous nervous system which led to a wide range of clinical problems and are a significant cause of morbidity and mortality. Hyperglicemia and duration of diabetes are the most important risk factors. Diabetic neuropathy may be acute or chronic, self-limiting or chronic, painfull or silent and can mimic other diseases. Efforts should be given to address all aspects of diabetic neuropathy from prevention to treatment.

**Keywords:** Diabetic neuropathy; peripheral neuropathy; autonomous neuropathy; diagnosis; treatment

**KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:**
Anaforoğlu İ. Diyabet ve sinir sistemi: Periferik ve otonom nöropati. Adaş M, editör. Diyabetin Komplikasyonları. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2023. p.40-8.

## EPİDEMİYOLOJİ

Diyabetin en sık görülen komplikasyonu diyabetik nöropatidir (DN), diyabetik hastaların yaklaşık yarısını etkilediği düşünülmektedir. DN proksimal, distal, somatik ve otonomik sinirleri etkileyebilir. Akut ya da kronik seyirli olabilir. Sinsi bir şekilde ilerleyebilir ya da başka pek çok hastalığı taklit edecek şekilde semptomatik olabilir. Bu nedenle tanı koyarken iyi bir anamnez, fizik muayene ve sekonder nedenlerin dışlanması gerekir.[1-3]

DN'nin doğal seyri bu konuda prospektif çalışma çok az sayıda olduğundan pek iyi bilinmemektedir. Bunun bir sebebi de DN tanısını koymada tam olarak standardize edilmiş yöntemlerin eksikliğidir. Tanı koymada halihazırda kullanılan yöntemler yöntemi uygulayan kişiye bağlı olduğundan subjektiftir, hem de tanı ancak hastalık ortaya çıktıktan sonra konulabilmektedir. Nöron fonksiyonlarındaki en erken bozulmalar tip 1 diyabetli (T1DM) hastalarda 2-3 yıl sonrasında

başlarken, tip 2 diyabetli (T2DM) hastalarda en erken görülen sinir ileti hızının azalması tanı anında genellikle mevcut olmaktadır. Tersini gösteren çalışmalar olsa da çalışmaların çoğunluğunda T1DM'li bireylere göre T2DM'li bireylerde DN daha sık görülmektedir. Bunun sebebinin hastalığın başlama yaşı ve altta yatan patofizyolojinin değişik olması gibi sekonder nedenler olabileceği düşünülmektedir.[4] DN prevalansı ilerleyen yaşlarda daha sık bulunmuştur. Hollanda'da nöropati sıklığı 50 yaşın altındakilerde <50 vaka/100000 kişi iken 75 yaşın üzerindekilerde yaklaşık 300 vaka/100000 kişi olarak bulunmuştur. Bu çalışmada vakaların %32'sini DN vakaları oluşturmuştur.[5] DN sıklığı diyabet süresi ile de ilişkilidir. Bir çalışmada başlangıçta %8 olan DN sıklığı 10 yıllık izlemin sonunda %42'ye çıkmıştır.[6] Danish ADDITION çalışmasında yeni tanı almış T2DM hastalarında başlangıçta DN sıklığı %13 iken metabolik kontrol bakımından iyi takip edilen ve uyumlu olan hastalarda 13 yıl sonunda kümülatif insidans %10 olarak bulunmuştur.[7] Bununla birlikte BARI 2D çalışmasında ise ilerlemiş diyabeti olan, bilinen koroner arter hastalığı olan T2DM'li hastalarda çalışma başında DN sıklığı %50 iken, 4 yıllık izlem sonunda başlangıçta DN olmayan hastalarda kümülatif DN sıklığı %66-72 olarak bulunmuştur.[8]

Hatta son yıllarda yapılan çalışmalar DN'nin prediyabet evresindeki hastalarda da mevcut olabileceğini göstermiştir. Almanya'da yapılan bir çalışmada DN prevalansı bilinen diyabeti olan hastalarda %28, bozulmuş glukoz toleransı olan hastalarda %13, bozulmuş açlık glukozu olanlarda %11 ve normal glukoz toleransı olan hastalarda %7 olarak bulunmuştur.[9] DN'nin ne kadar yaygın olduğunu gösteren tüm bu veriler diyabetin taranması, önlenmesi ve tedavisinin ne kadar önem arz ettiğini de ortaya koymaktadır.

## PATOFİZYOLOJİ

### RİSK FAKTÖRLERİ

Diyabetin süresi ve gidişatı diğer bir deyişle hemoglobin A1c (HbA1c) en önemli risk faktörleridir. Bu iki belirleyici unsur genellikle diyabetin diğer komplikasyonlarıyla da ilişkilidir. DN olan hastalarda obezite yaygındır. HbA1c'den bağımsız olarak hipertrigliseridemi, hipertansiyon, abdominal obezite, düşük yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) gibi metabolik sendrom komponentleri de T2DM ve bazı T1DM kohortlarında DN ile ilişkili bulunmuştur. DN gelişmesi için diğer bağımsız risk faktörleri ise sigara içme, alkol bağımlılığı, uzun boy ve ileri yaştır. DN için pek çok gen sorumludur ancak sadece anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) ve metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) gen polimorfizmleri geniş popülasyonlarda çalışılmıştır. Bu konuda daha fazla aydınlatıcı çalışmaya ihtiyaç vardır.[3]

### PATOFİZYOLOJİK MEKANİZMALAR

DN en çok sensor aksonları, otonomik aksonları ve sonrasında daha az sıklıkta olmak üzere motor aksonları tutar.

Spinal kordtaki aksonlar sinyalleri kaslara iletirken dorsal kökteki sensör nöronlar ciltten ve eklemlerden sinyal alırlar. *Schwann* hücreleri periferik sinir sistemindeki aksonlar için destekleyici aksonları sağlar ancak pek çok sensör akson myelinsizdir, bu nedenle hasarlanmaya motor nöronlara göre daha yatkındırlar.

Diyabetik hastalarda sinir lifi hasarı ve tamiri arasındaki denge metabolik ve vasküler faktörler yüzünden hasar lehine bozulmaktadır. Bu durum hasara daha yatkın olan distal sensör ve otonomik fiberleri selektif bir şekilde etkileyerek DN'nin en belirgin klinik bulgusu olan progresif his kaybına neden olmaktadır. DN patogenezinde farklı mekanizmalar enerji yetmezliğiyle mitokondri disfonksiyonu ve oksidatif hasarla da akson hasarına sebep olurlar. DN 'kökten uca' doğru olan bir sinir hasarıdır. Metabolik olarak normal bir insanda sensör nöronlar tüm akson boyunca hareket eden sağlıklı mitokondrilere sahiptir. Diyabette sensör nöronlardaki mitokondri oksidatif hasara uğrar ve iş göremez hale gelir. Aksonal enerji ihtiyacını karşılamak üzere mitokondri sensör nörondan bütün akson boyunca hareket etmek zorunda olduğundan metabolik hasar hem hücre gövdesinde hem de mitokondri hareketinde hasara neden olur; bu da enerji yetmezliği ve özellikle aksonun distal kısmında hasara sebep olur, önce en uzun aksonlar hasar görür. Bu da DN'nin tipik bulgusu olan distalden proksimale (eldiven-çorap tarzı) doğru olan hasara sebep olur.[4]

- Sinir-damar bariyerinin bozulması

Periferik sinirlerin mikrodamarları periferik nöral parenkim etrafında bariyer şeklinde sıralanır. Bu bariyer hem sinirin korunmasında hem de besinlerin taşınması ve enerji sağlanmasında önemlidir. Bu bariyerin bozulması hasarın en erken belirteçlerinden biridir. Permeabilitenin artmasıyla hiperglisemi ile birlikte albümin ve immünglobulin gibi büyük moleküllü proteinlerin geçişi artar, bu durum proteinlerin ve elektrolitlerin düzenlenmesini bozar, perinöral bazal ve eksternal membran kalınlaşır ve sinir hasarı ortaya çıkar.[10]

- Hiperglisemi ve hiperlipidemi

Nöronlarda glukoz ve yağ asitleri glikoliz-trikarboksilik asit siklusu-beta oksidasyonla nikotinamid adenin di-

nükleotid (NADH) ve flavin adenin dinükleotid (FADH2) üretirler, bu kofaktörler enerji kaynağı olarak kullanılmak üzere oksidatif fosforilasyon yoluyla adenozin trifosfat (ATP) üretmek üzere mitokondriye taşınırlar.

Uzun zincirli yağ asitleri *Schwann* hücresine taşındığında trikarboksilik asit siklusunda NADH ve FADH2 yapımında kullanılmak üzere beta oksidasyonla asetil-KoA üretilir. Substrat diyabette olduğu gibi fazla olduğunda transport sistemi satüre olur, asetil-KoA molekülleri açilkarnitinlere dönüşür. Açilkarnitinlerin birikmesi hem *Schwann* hücreleri hem de dorsal kök nöronları için toksiktir; aksonal dejenerasyona ve bozulmuş stres cevabı ile mitokondriyal hasara sebep olurlar.[11]

Oksidatif fosforilasyon sırasında üretilen biyolojik ürünler süperoksit dismutaz, glutatyon ve katalazı içeren reaktif oksijen türleridir (ROS). Düşük miktarda ROS immünite ve kardiyovasküler sağlık için önemlidir. Yüksek glukoz seviyeleri glukoz metabolizmasını artmış ROS ve inflamasyona dolayısıyla mitokondriyal hasara yol açan polyol ve heksozamin yolağına yönlendirir. Artmış ROS bozulmuş endoplazmik retikulum fonksiyonu, proteinlerin yanlış katlanmasına ve selüler hasara neden olur. Artmış ROS direkt olarak mitokondri hasarı yapar, normal selüler sinyalizasyonu bozarak enerji kaybına ve hücresel fonksiyonların bozulmasına yol açar.[12]

Artmış glukoz pek çok yapısal ve fonksiyonel proteinin glikolizasyonuna yol açar ve ileri glikolizasyon ürünleri (AGE) üretimine yol açar. AGE proteinlerin fonksiyon kaybına, gen ekspresyonuna, intrasellüler sinyalizasyonu etkileyerek de pro-inflamatuar moleküllerin ve serbest radikallerin salınımına yol açar.[13] Beta oksidasyonla katabolize edilen yağ asitleri arttığında özellikle *Schwann* hücreleri başta olmak üzere periferik sinir sisteminde ROS üretimi makrofaj aktivasyonu üzerinden sitokin ve kemokinlerle inflamasyonu artırarak hasar verir.[14,15]

■ Bozulmuş insülin sinyalizasyonu

Sinir büyüme faktörü ve insülin arasında moleküler benzerlikler bulunmaktadır. İlk zamanlarda yapılan çalışmalarda insülinin büyüme faktörü olarak etki ederek nöron hasarına sebep olabileceği düşünülmüştür.[16] Daha sonra yapılan çalışmalarda deneysel DN'de intratekal, intranazal verilen ya da sinir yanına enjekte edilen insülinin glukoz seviyelerinden bağımsız olarak DN'de iyileşmeye yol açtığı görülmüştür.[17] Buna rağmen T2DM'de kan şekerini düzeltmek için dışarıdan verilen insülinle böyle bir etki gözlenmemiştir, bunun sebebinin T2DM'li hastalarda DN'nin daha çok metabolik sendrom komponentleri ile ilişkili olmasına bağlanmış, glisemiyi düzeltmenin faydalı olacağı öne sürülmüştür. T2DM'li hastaların tersine T1DM'li hastalarda ise DN'de iyileşme gözlenmiştir.[18]

■ Sinir tamiri

Diyabette periferik sinir tamirinde bozulma olur. Sinir büyüme faktörü, beyin kaynaklı nörotrofik faktör, nörotrofin-3, insülin benzeri büyüme faktörleri, vasküler endotelyal büyüme faktörü gibi normalde sinir tamirini yapan nörotrofik peptidlerin hiperglisemi nedeniyle kaybı sinir tamirini engeller. T1DM'te insülin eksikliği nedeniyle insülinin nörotrofik etkisinden mahrum olunması sinir canlılığının ve tamirinin bozulmasına katkıda bulunur.[19,20,21]

## AĞRILI NÖROPATİ

DN olan bazı hastalarda ağrı görülürken bazılarında görülmemektedir, bunun sebebi tam olarak bilinmemekle birlikte bazı risk faktörleri tanımlanmıştır. Kadın cinsiyet bir risk faktörüdür. Her seviyedeki nöropatide ağrı görülebilmekle birlikte nöropatinin ciddiyeti arttıkça ağrı riski de artmaktadır. Metabolik faktörler de nöropatik ağrı ile ilişkili bulunmuştur; kötü glisemik kontrol, bozulmuş renal fonksiyon, yüksek vücut kitle indeksi gibi.[21,22] Nosiseptörlerin terminal resptörlerindeki iyon kanalları AGE'ler vasıtasıyla glukozillenebilir. Bu durumda bu kanallar fonksiyon kazanır ve nöronal hipereksitabilite meydana gelir. Perikaryonda voltaj bağımlı kanalların artmış ekspresyonu yine hipereksitabiliteye neden olabilir. Myelinli aksonlarda karıştırıcı tipteki potasyum kanallarının ekspresyonu azalarak hipereksitabiliteye katkıda bulunur. Nöronlarda hipereksitabilite olması artmış uyarı cevaplarına ve ektopik nöronal aktiviteye sebep olur, bu da spinal kordta fazladan nosiseptif girdiye neden olur. Spinal kordta mikroglia aktive olur ve eksitabiliteyi dorsal boynuzda artırır. Ağrı hissetmede rol alan diğer asendan yolaklar da spinotalamik yolak (ağrının algılanmasında görevlidir) ve spinoretiküler yolaktır. Desandan yolaklar ise nosiseptif bilginin spinal seviyede iletimini engeller ya da kolaylaştırır. Hipotalamus ve amigdalaya doğru parabrakial nükleus yoluyla dolaşan asendan yolaklar da otonomik fonksiyon, korku ve anksiyete ile ilişkilidir. DN olan hastalarda anksiyete ve uyku bozuklukları daha fazla görülmektedir.[4,11,23]

## SINIFLAMA, TANI VE TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Klinik DN nöropati nörolojik dağılımına göre farklı sendromlar olarak sınıflandırılmaktadır:[3]

**A. Diffüz nöropati**

*1. Distal simetrik polinöropati (DSPN)*

a. Primer geniş lifli nöropati

b. Primer ince lifli nöropati

c. Mikst ince ve geniş lifli nöropati

*2. Diyabetik Otonom nöropati (ONP)*

a. Kardiyovasküler nöropati (CAN)

- Azalmış kalp hızı variabilitesi
- İstirahat taşikardisi
- Ortostatik hipotansiyon
- Ani ölüm (malign aritmi)

b. Gastrointestinal nöropati

- Diyabetik gastroparezi
- Diyabetik enteropati
- Kolonik hipomotilite

c. Ürogenital nöropati

- Diyabetik sistopati
- Erektil disfonksiyon
- Kadın seksüel disfonksiyonu

d. Sudomotor disfonksiyon

- Distal hipohidrozis
- Gustatuvar terleme

e. Hipogliseminin farkına varamama

f. Anormal pupiller fonksiyon

**B. Mononöropati (mononöritis multipleks) (atipik formlar)**

*1. İzole kranial veya periferik sinir*

*2. Mononöritis multipleks*

**C. Radikülopati veya poliradikülopati (atipik formlar)**

*1. Radikülopleksus nöropati (Diyabetik amyotrofi)*

*2. Torasik radikülopati*

**D. Tedaviye bağlı nöropati**

**E. Diğer**

*1. Diyabetik nöropatik kaşeksi*

*2. Diyabetik anoreksi*

**Diyabette yaygın görülen non-diyabetik nöropatiler**

1. Bası felçleri
2. Kronik inflamatuar demyelinize edici polinöropati
3. Radikülopleksus nöropati
4. Akut ağrılı küçük lif nöropatileri

En sık görülen formlar ise distal simetrik polinöropati, ONP, radikülopatiye sebep olan torasik ve lomber kök hastalığı, fokal nöropatilere sebep olan kraniyal ve periferik sinir tutulumları, mononöritis mültiplekse sebep olabilen periferik sinirlerin asimetrik tutulumları şeklinde görülür.[3]

## DİSTAL SİMETRİK POLİNÖROPATİ

DSPN diyabetik nöropatinin en sık görülen formudur ve genellikle DN deyince akla gelen formdur. Sensoryel aksonların hasarıyla distal hissin progresif kaybı ile karakterizedir. Ciddi vakalarda motor güçsüzlük ve motor aksonal kayıp da görülebilir, ince-kalın fiberleri ya da her ikisini birden etkileyebilir. Klasik 'eldiven-çorap' tarzı his kaybı ile karakterizedir.[24]

Başlangıcı genllikle anidir, bir stres sonrası ya da diyabet tedavisinin başlanması sonrası ortaya çıkabilir.[25] Erken semptomları alt ekstremitelerde ağrı ve hiperaljezidir, bunu ısı duyarlılığında azalma ve hafif dokunma veya iğneye karşı hissin azalması izler.[26] Proksimal motor nöropati ile benzer özellikleri taşır, diyabetik hastalarda DSPN ile birlikte olabilir ancak başka klinik durumlarda da görülebilir; kronik inflamatuar demyelinize polinöropati, önemi bilinmeyen monoklonal gamapati (MGUS), dolaşan monosialogangliozid antikorları, nöronal hücrelere karşı antikorlar oluşması, inflamatuar vaskülit, alkolik nöropati, ilaca bağlı nöropatiler, tuzak nöropatileri gibi. Ayırıcı tanının düzgün yapılması gereklidir.[27]

DSPN tanısı hastaların çoğunda klinik olarak konulur. Hastanın hikayesi, tarama skorları ve fizik muayenesi ile tanı konabilir. T1DM olan hastalarda tanıdan itibaren 5 yıldan sonra, T2DM olan hastalarda tanı anından itibaren tara yapılmaya başlanmalıdır. Objektif doğrulayıcı testlere ayırıcı tanı yapmak gereken ya da atipik semptomlarla başvuran hastalarda ihtiyaç duyulur.[4,27,28] DN semptomları genelde ayak parmaklarından başlayarak proksimale doğru ilerleyen, dize ulaştığında da genelde üst ekstremite parmaklarında da başlayan uyuşukluk, karıncalanma, ağrı, güçsüzlük, huzursuzluk şeklindedir. Erken evrelerde hatta prediyabetik evrede ince-lif nöropatisi baskınken ileri evrelerde geniş lif nöropatisi de ortaya çıkar. Muayeneye başlamadan hastaya bazı soruları sormakta fayda vardır:[29]

- Semptomlar nerede başladı: DN semptomları genelde ayak parmaklarında başlar.
- Semptomlar nelerdir: Uyuşma, karıncalanma ve ağrı genelde ilk ve en erken semptomlardır.
- Bu semptomlar geceleri daha kötü oluyor mu? Yatak örtüleri-yorgan dokunduğunda şiddetleniyor mu? Ağrı bıçak sokulur, yanma veya hafifleme şeklinde mi?
- Güçsüzlük var mı: Güçsüzlük daha çok geç dönemlerde ortaya çıkar ve ilk önce ayak parmağı ekstansiyonunu ve bilek dorsofleksiyonunu etkiler.

■ Semptomlar zaman içinde değişti mi: Proksimale doğru yayılma genelde tipiktir.

■ Semptomların ilerleme hızı nasıl: Yavaş ilerleme tipiktir.

■ Ayak parmakları arasında fark var mı: Semptomların bilateral olması tipiktir.

■ Ellerinde semptomları olan hastalar için; eldeki şikayetler başlamadan önce bacakların neresine kadar şikayetler ilerlemiştir: Eller etkilenmeye başlamadan önce genellikle bacaklardaki şikayetlerin dize kadar ilerlemiş olması beklenir.

■ Otonomik semptom (dengesizlik, kabızlık, üriner retansiyon, terleme paterninde değişiklik, bulanık görme, abdominal şişkinlik): Özellikle hastalığın ilk evrelerinde öne çıkan otonomik belirti olması atipiktir.

■ Alkol kullanma hikayesi var mı: Uzun süreli alkol kullanma simetrik polinöropatinin önemli bir sebebidir.

■ Aile hikayesi ya da ailede benzer semptomları olan, ya da ailede çekiç parmak hikayesi var mı: Aile hikayesi herediter bir nöropatiyi işaret edebilir, örneğin Charcot-Marie-Tooth Hastalığı.

■ Diğer sağlık problemleri nelerdir: Diğer sebeplerin ekarte edilmesi gereklidir [örneğin herediter (Charco-Marie-Tooth, ailesel amiloidoz); nutrisyonel (vitamin B12-B6-E eksikliği, bakır eksikliği, gastrik bypass, malabsorbsiyon sendromları); ilaçlar (kemoterapi ilaçları, amiodaron, fenitoin, metronidazol, hidralazin, izoniazid, kolşisin, nitrofurantoin); otoimmün (romatoid artrit, Lupus, Sjögren, sarkoidoz, sekonder amiloidoz); enfeksiyonlar (HIV, hepatit B-C); neoplastik (MGUS, multipl myelom, primer amiloidoz)].[29]

Nörolojik muayenede taramada 10 gr mikroflaman kullanılabilir.

■ İnce lif kontrolü açısından iğne testi, ısı algılaması, dizlerle ayak parmaklarının his karşılaştırması yapılmalıdır.

■ Geniş liflerin kontrolü için vibrasyon, basınç ve propriosepsiyon algılaması kontrol edilmelidir.

■ Bilek ve patellar derin tendon refleksleri kontrol edilmelidir.

■ Motor gücünü kontrol etmek için ayak baş parmağının ekstansiyonu, bilek dorsifleksiyonu, topuk yürümesine bakılmalıdır.

■ Denge ve düşme riskini kontrol etmek için Romberg testi, normal yürüyüş ve tandem yürüyüşe bakılmalıdır.

Laboratuvar testlerine ayırıcı tanı yapma haricinde ihtiyaç yoktur. Elektronörofizyolojik çalışma semptomlar ve bulgular DN için atipikse yapılabilir.

DN tanısını koymak için çeşitli basit tarama testleri de mevcuttur; Michigan Nöropati Tarama Aracı, Utah Erken Nöropati Skalası, Birleşik Krallık Tarama Testi. Bu testlerde her bir semptoma puan verilerek semptomların şiddetine göre tanı konmakta ve DN ciddiyeti ölçülmektedir.[30-32]

Semptom ve bulguların asimetrik olması, başlangıç bulgularının his kusurundan çok motor kayıpla ilişkili olması, hızlı ilerleyen hastalık gibi atipik şikayetleri ya da semptomları olan hastalar için bir uzmandan yardım almak gerekebilir.[3]

Tedavide glisemik kontrol, risk faktörlerinin modifikasyonu, ayak bakımı, düşmenin önlenmesi gibi önleyici tedbirlerin öncelikle uygulanması hastalığın hem önlenmesi hem de tedavisinde son derece önemlidir. Metformin kullanan hastalarda vitamin B12 eksikliği gelişebileceğinden yıllık vitamin B12 taraması önerilmelidir, semptomları kötüleşen hastalarda vitamin B12 ölçülmelidir.[3,4]

DN olan hastaların yaklaşık %10-20'sinde batıcı veya yanıcı şekilde tarif edilen ağrı olabilir. Hastaların yine yaklaşık yarısında tanıdan sonraki bir yıl içinde ağrı kendi kendini sınırlayabilir ve kendiliğinden düzelebilir ancak geri kalanlarda şikayetler devam eder ve ağrıya bağlı sakatlıklar ortaya çıkabilir.[33] Nöropatik ağrı için semptomatik tedavi son derece önemlidir. Ağrı tedavisinde kullanılan ilaçlar uyuşma gibi ağrı olmayan durumlarda etkili değildir. Tedavide ilk önerilen seçenekler duloksetin, veflaksasin, amitriptilin ve diğer trisiklik antidepresanlar gibi antidepresanlardır. Bir diğer seçenek de pregabalin veya gabapentin gibi antiepileptik ilaçlardır. Kapsaisin de tercih edilebilir ancak tolerasyonu genllikle güçtür. Hastanın eşlik eden komorbiditeleri ve semptomlarına göre tedavi bireyselleştirilmelidir.[3,4,27,34]

■ Serotonin-norepinefrin re-uptake inhibtörleri (duloksetin; 1x30-120 mg, venlafaksin; 2x37.5-150 mg) hastada depresyon, anksiyete, fibromyalji bulguları ön planda ise tercih edilmelidir. Hastada huzursuz bacak sendromu, seksüel disfonksiyon (venlafaksin) dar açılı glokom varsa bu ajanlardan uzak durulması önerilir.

■ Trisiklik antidepresanlar (Gece olmak üzere: amitriptilin; 10-100 mg, nortriptirilin; 25-75 mg, imipramin; 25-75 mg) hastada depresyon, anksiyete ve uykusuzluk ön planda ise tercih edilmelidir. Hastada kalp hastalığı, uzamış QT, ortostatik hipotansiyon, seksüel disfonksiyon, üriner retansiyon, dar açılı glokom varsa kullanılmamalıdır.

■ Gabapentinoid antikonvülzif ajanlar (gabapentin; 2-4x300-600 mg, pregabalin; 2x75-300 mg) hastada huzursuz bacak, uykusuzluk ve tremor ön planda ise tercih edilmelidir. Madde bağımlılığına eğilim, periferik ödem, kronik obstrüktif akciğer hastalığında tercih edilmemelidir.

Altı haftanın sonunda monoterapiden fayda görmeyen hastalarda farklı gruplardan ilaçlar kombine edilerek denenebilir (örneğin gabapentin-amitripitin, pregabalin-duloksetin gibi). İlk basamak tedaviye yanıt vermeyen hastalarda topikal ve nöromodülator tedaviler denenebilir.

■ Kapsaisin (%0.075, günde dört kez) topikal bir tedavidir, uygulama bölgesinde lokal yanma ve cilt irritasyonu oluşur, zamanla azalması beklenir. Daha yüksek dozdaki formülasyonları (%8) mevcuttur, bir sağlık personelince uygulanmalı ve hasta 2 saat gözlenmelidir, yamalar 3 ayda bir değiştirilir.

■ Karbamazepin, valproik asit, isosorbid topikal krem, lidokain yama, elektrik sinir stimülasyonu, spinal kord stimülasyonu, akupunktur seçilmiş hastalarda denenebilir.[3,4,27,34]

■ Alfa-lipoik asit (ALA) ilk basamak tedaviden fayda görmeyen hastalarda denenebilir. ALA bir antioksidandır ve nöropatinin fizyopatolojisinde etkili olan oksidatif stresi azaltacağı düşünülmektedir, bu nedenle de ağrı tedavisinin yanında hastalığın önlenmesinde kullanılabileceğini varsayanlar da mevcuttur. Yapılan çalışmalarda ALA'nın ağrı skorlarını azalttığı gösterilmiştir ancak DN gidişatı üzerine uzun dönem çalışmalar mevcut değildir. Çalışmalarda 600-1200-1800 mg olarak kullanılmış, etkinlik bakımından fark bulunmamış ancak 600 mg'ın üzerindeki dozlarda yan etki sıklığı artmıştır. Parenteral kullanımda kan şekeri düşürücü etkinliği göz önünde bulundurulmalıdır.[4,34]

■ Benfotiamin uygulaması, poliansatüre yağ asidi (PUFA) uygulaması, aldoz redüktaz inhibitörleri, protein-kinaz C inhibitörleri, antioksidanlar ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.[4,34]

■ Opioidlerin (tapendatol, tramadol) kullanımı konusunda uzun vadede oluşabilecek bağımlılık ve yan etki potansiyeli nedeniyle son derece dikkatli olunmalıdır.[3]

## DİYABETİK OTONOM NÖROPATİ (ONP)

Diyabetin yaygın komplikasyonlarındandır. Sinsi başlangıcı ve çoklu organ tutulumu nedeniyle gözden kaçabilir, bazen de tek bir organı ciddi bir şekilde etkileyebilir. ONP otonomik sinirleri (parasempatik, sempatik veya her ikisini birden) etkiler. Kötü glukoz kontrolü ve vasküler problemler en önemli risk faktörleridir. Artmış trigliserid düzeyleri, yüksek vücut kitle indeksi, sigara ve hipertansiyon yine diğer risk faktörleridir.[35] DCCT çalışmasında nöropati insidansı iyi glisemik kontrolle %53 oranında azaltılmıştır.[36] Bazı vakalarda glukozu uzun süredir yüksek seyreden hastalarda kan şekerinin çok hızlı düzeltilmesinin de nöropati ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.[37] CAN en çok çalışılan ONP türü olsa da gastrointestinal, genitoüriner ve sudomotor disfonksiyonlar da hatırlanmalı ve değerlendirilmelidir.

### Kardiyovasküler Otonom Nöropati (CAN)

Bu hastalarda klinik kendini istirahat taşikardisi, egzersiz intoleransı, ortostatik hipotansiyon, senkop, intraoperatif kardiyak instabilite, sessiz miyokardiyal infarktüs ve iskemi, artmış mortalite ile belli eder.[38]

Taşikardi ve egzersiz intoleransı en erken bulgulardır genellikle. Artmış nabız sayısı karşılanmamış artmış sempatik aktiviteye bağlıdır. CAN ilerledikçe kalp hızı gittikçe yavaşlar. Egzersiz intoleransı genellikle yetersiz sempatik modülasyona bağlı kardiyak *out-putun* daha da bozulmasından kaynaklanır. Israrcı sinüs taşikardisi olabilir, normalde kalp hızını değiştiren derin nefes alma, Valsavra manevrası gibi aktivitelerde kalp hızında bir varyasyon görülmez. QT uzaması ya da ventriküler repolarizasyon gibi aritmiler görülebileceği gibi kardiyak denervasyon sonucu kalp hızı 80-90/dk civarında sabit kalabilir, bu durum sessiz miyokard infarktüsü ve ani ölümle ilişkilidir.[39]

Ortostatik hipotansiyon supin pozisyondan ayağa kalkıldığında 3 dakika içinde sistolik kan basıncında ≥20 mmHg ya da diyastolik kan basıncında ≥10 mmHg düşmedir. Ortostatik hipotansiyon santral ve periferik sempatik denervasyondan kaynaklanır. Splanknik ve periferik vasküler yataklarda vazokonstriksiyon eksikliğini yansıtır. Mikovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarla 10 yıllık mortalite ile yakından ilişkilidir. Kan basıncı regülasyonunda diurnal ritm kaybolmuştur, geceleri kan basıncı yükselebilir.[38,40] İnsülin tedavisi ile ya da yemeklerden sonra kan basıncında düşme görülebilir, mekanizması tam olarak bilinmemektedir.[41,42]

CAN tanısında çeşitli testler kullanılabilir. Öncelikle hastanın semptomlar yönünden sorgulanması ve ayrıcı tanının yapılması son derece önemlidir. CAN genellikle DSPN ile birliktedir. Kardiyovasküler refleks testlerinde sempatik-parasempatik-kolinerjik fonksiyonları ölçmek hedeflenmelidir.[3] Sempatik fonksiyon için; derin nefes almaya karşı kalp hızı variabilitesi, ayakta kalmaya kalp hızı cevabı, Valsavra manevrasına kalp hızı cevabı ölçülmelidir. Sempatik adrenerjik fonksiyonu ölçmek için; Valsavra manevrasına karşı atımdan atıma kan basıncı ölçümü, tilt masasında sistolik ve diyastolik kan basıncı değişiklikleri

ölçülmelidir. Sempatik kolinerjik fonksiyonu ölçmek için kantitatif sudomotor akson refleks testi (QSART), termoregulatuvar ter testi (TST), sempatik cilt cevabı (SSR) ölçülmelidir. Otonomik integriteyi değerlendirmek için sintigrafik yöntemler kullanılabilir.[3]

Ortostatik hipotansiyon tedavisi zor olabilir, fiziksel aktivite ve egzersiz toleransı artırmak için teşvik edilmelidir. Sıvılar ve tuzla volüm replasmanı son derece önemlidir. Bazı hastalarda düşük doz fludrokortizon tedavisi işe yarayabilir.[3,27] Sempatik nöronlardan nörepinefrin salınımında sorun olduğundan sempatomimetik tedavi önemlidir. Midodrine periferik, selektif, direkt alfa-1 reseptör agonistidir.[43] Droxipa yine kullanılabilecek ajanlardan birisidir.[44] Oktreotid (3x50 mcg) bazı hastalarda işe yarayabilir.[42] Hastalara ayağa kalkarken yavaş hareket etmeleri, kalkarken bacaklarını çaprazlayarak germeleri, kalkarken elleri ile tutunarak destek almaları öğütlenebilir.

### Gastrointestinal Otonom Nöropati

Gastrointestinal nöropati gastrointestinal traktın herhangi bir bölgesini tutabilir. Özefageal dismotilite, erken doyma, şişkinlik, bulantı-kusma, dispepsi, karın ağrısı, gastroparezi, konstipasyon, diyare, fekal inkontinasn gibi semptomlar görülebilir. Mikrovasküler komplikasyonu olan ya da semptomatik olan hastalarda taranmalıdır. Sintigrafi ile mide boşalma zamanı, özefagogastroskopi ile ayırıcı tanı açısından tıkayıcı lezyonlar ya da ülser, gastrit yönünden hastalar tetkik edilebilir. Diğer otonomik semptomların aksine hiperglisemi tedavisi ile gastroparezi semptomlarında düzelme olabilir.[42] Özellikle ilerlemiş hastalığı olanlarda diyare nadiren de steatore görülebilir. Diyare sebepleri anormal ince barsak motilitesi, bakteriyel aşırı çoğalma, anormal kolonik motilite, anorektal disfonksiyon, artmış intestinal sekresyon, ekzokrin pankreas yetersizliği olabilir. Metformin, alfa glukozidaz inhibitörleri, glukagon like peptid-1 analogları, dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri ve tatlandırıcılar da diyare sebebi olabilir. Diyare genellikle suludur ve özellikle geceleri görülür. Altta yatan sebebin düzeltilmesi önerilir.[45] Antidiyareik ajanlar (örneğin loperamid 2-4 mg günde 4 kez, kodein 30 mg günde 4 kez, difenoksilat 5 mg günde 4 kez) kullanılabilir. Klonidin, oktreotid dirençli vakalarda denenebilir.[46,47]

### Ürogenital Otonom Nöropati

Mesane disfonksiyonu, retrograd ejakülasyon, erektil disfonksiyon, disparoni gibi belirtileri bulunur.[3] Erektil disfonksiyon kardiyovasküler hastalıkla ilişkilidir.[48] Mesane disfonksiyonu başlangıçta otonomik afferent disfonksiyon nedeniyle idrarı hissetmeme şeklindedir, bu durum idrara çıkma sıklığını azaltır, efferent sinirlerin de etkilenmesiyle idrarı tam boşaltamama ortaya çıkar. Bu anormallikler diyabetiklerde sıkça görülen idrar yolu enfeksiyonlarına sebep olur. Diyabetik mesane ürodinamik testlerle değerlendirilmelidir. Detrüsitor aktiviteyi (antikolinerjik ajanlar, trisiklik antidepresanlar, kalsiyum kanal blokerleri) ve üretral sifinkter tonüsü (alfa-1 adrenoseptör agonist) etkileyen ilaçlardan kaçınmak gerekir. Sık tuvalete gitme alışkanlığı kazandırılmalıdır, ileri vakalarda aralıklı kateterizasyon gerekebilir.[48] Erektil disfonksiyona sebep olabilecek pek çok sebep (alkol, hormonal bozukluk, depresyon, psikojenik faktörler, vasküler hastalık, ilaçlar gibi) olduğundan tedavide ayırıcı tanı önemlidir. Fosfodiesteraz inhibitörleri tedavide genellikle ilk seçenektir.[3]

### Periferik Sudomotor ve Vazomotor Nöropati

Klinikte kuru cilt, ciltte acıma-kaşınma, kuru cilt, terlememe, sıcak intoleransı, ayak ülserlerini kolaylaştıran periferik ödem, Charcot artropatisi, tırnakların kaybı olarak ortaya çıkabilir.[49] Sudomotor disfonksiyonun bir formu da özellikle yemek yedikten sonra, bazı vakalarda yemek kokusu ile ortaya çıkan özellikle baş-boyun ve gövdenin üst kısmında ortaya çıkan gustatuvar terlemedir.[50] Spesifik bir tedavisi olmamakla birlikte özellikle ayak ülserleri konusunda hastaların eğitilmesi ve gerekli tedbirlerin alınması önemlidir.

ONP'de görülebilecek diğer bozukluklar pupillerde karanlık adapatasyonunda problem ve glukagon ve epinefrin salgılanmasındaki bozukluğa bağlı hipoglisemi cevabının bozulmasıdır.[3]

## MONONÖROPATİLER

Mononöropatiler diyabetik bireylerde olmayanlara göre daha sık görülür. Diyabetle ilişkili kranial ve periferik olmak üzere iki çeşit mononöropati tipi vardır. Kranial mononöropatide en sık III (okülomotor), VI (abdusesens) ve IV (troklear) sinir tutulumu olur. Diyabetik oftalmoplejide tipik olarak ağrı, pitoz, diplopi olur, pupiller fonksiyon korunmuştur. Fasiyal paralizi (Bell paralizisi) de diyabetiklerde daha sıktır. Diyabetik hastalarda en sık görülen periferik nöropati median ve ulnar nöropatidir. Alt ekstremitelerde peroneal nöropati düşük ayağa sebep olabilir. Bir hastada multipl mononöropati aynı anda olduğunda mononöropati mültipleks veya asimetrik polinöropati olarak adlandırılır. Ayırıcı tanıda vaskülit düşünülmelidir.[51,52]

## RADİKÜLOPATİ VEYA POLİRADİKÜLOPATİ (ATİPİK FORMLAR)

Çoğunlukla lumbosakral pleksusu etkiler (diyabetik amyotrofi). Daha çok erkekleri ve yaşlıları etkiler. Şiddetli uyluk ağrısı, kilo kaybı ardından da motor güçsüzlük yaşarlar. Tanı koymak için elektronörofizyolojik çalışma gereklidir. Genellikle kendini sınırlar, medikal tedavi ve

fizyoterapiden fayda görürler. Tedavide belirgin bir ajan yoktur, hastaların bir kısmı immünsupresif tedaviden (metilprednizolon, intravenöz immünglobulin, siklofosfamid ve plazma değişimi) fayda görebilir.[53]

Torasik poliradikülopati diyabetik amyotrofiden daha nadirdir. Etkilenen hastalarda şiddetli karın ağrısı (bazen bant şeklinde olabilir) olabilir.[54]

## TEDAVİYE BAĞLI NÖROPATİ

Bir ismi de insülin nöritidir, özellikle glukoz regülasyonu kötü olan, kronik hiperglisemili hastalarda bazen kan şekerinin çok hızlı düzeltilmesine bağlı olarak ortaya çıkar. İnce lif nöropatisidir. Ciddi tedaviye dirençli ağrı ve otonomik disfonksiyon vardır. Retinopati ve nefropatide kötüleşme eşlik edebilir.[38]

## DİYABETİK NÖROPATİK KAŞEKSİ VE DİYABETİK ANOREKSİ

Diyabetik nöropatik kaşeksi daha çok orta yaşlı, oral hipoglisemik ajanlar kullanan, erkek hastalarda görülür, şiddetli depresyon ve kilo kaybı vardır. Tedavide destek tedavi verilir, hastaların çoğu 12-24 ayda kendiliğinden iyileşir.[3]

Diyabetik anorekside istenmeyen kilo kaybı vardır. Kilo alınınca semptomlar geçer.[3]

Sonuç olarak diyabetin erkenden teşhisi, kan şekerinin düzenli aralıklarla kontrol edilerek hipergliseminin önlenmesi ve hastaların semptomlarının dikkate alınarak zamanında müdahale edilmesi hiç şüphe yoktur ki pek çok hastayı komplikasyonlardan koruyacak ve yaşam kalitelerini iyileştirecektir.

## KAYNAKLAR


1. Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, Feldman EL. Diabetic neuropathy: mechanisms to management. Pharmacol Ther. 2008;120(1):1-34. doi: 10.1016/j.pharmthera.2008.05.005.
2. Elafros MA, Andersen H, Bennett DL, Savelieff MG, Viswanathan V, Callaghan BC, et al. Towards prevention of diabetic peripheral neuropathy: clinical presentation, pathogenesis, and new treatments. Lancet Neurol. 2022;21(10):922-36. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00188-0.
3. 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;40(1):136-54. doi: 10.2337/dc16-2042.
4. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, Zochodne DW, Wright DE, Bennett DL, et al. Diabetic neuropathy. Nat Rev Dis Primers. 2019;5(1):41. doi: 10.1038/s41572-019-0092-1.
5. Visser NA, Notermans NC, Linssen RS, van den Berg LH, Vrancken AF. Incidence of polyneuropathy in Utrecht, the Netherlands. Neurology. 2015;84(3):259-64. doi: 10.1212/WNL.0000000000001160.
6. Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J, Mervaala E, Siitonen O, Uusitupa M. Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1995;333(2):89-94. doi: 10.1056/NEJM199507133330203.
7. Andersen ST, Witte DR, Dalsgaard EM, Andersen H, Nawroth P, Fleming T, et al. Risk factors for incident diabetic polyneuropathy in a cohort with screen-detected type 2 diabetes followed for 13 years: ADDITION-Denmark. Diabetes Care. 2018;41(5):1068-75. doi: 10.2337/dc17-2062.
8. Pop-Busui R, Lu J, Brooks MM, Albert S, Althouse AD, Escobedo J, et al; BARI 2D Study Group. Impact of glycemic control strategies on the progression of diabetic peripheral neuropathy in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Cohort. Diabetes Care. 2013;36(10):3208-15. doi: 10.2337/dc13-0012.
9. Papanas N, Ziegler D. Prediabetic neuropathy: does it exist? Curr Diab Rep. 2012;12(4):376-83. doi: 10.1007/s11892-012-0278-3.
10. Mizisin AP, Weerasuriya A. Homeostatic regulation of the endoneurial microenvironment during development, aging and in response to trauma, disease and toxic insult. Acta Neuropathol. 2011;121(3):291-312. doi: 10.1007/s00401-010-0783-x.
11. Viader A, Sasaki Y, Kim S, Strickland A, Workman CS, Yang K, et al. Aberrant Schwann cell lipid metabolism linked to mitochondrial deficits leads to axon degeneration and neuropathy. Neuron. 2013;77(5):886-98. doi: 10.1016/j.neuron.2013.01.012.
12. Feldman EL, Nave KA, Jensen TS, Bennett DLH. New horizons in diabetic neuropathy: mechanisms, bioenergetics, and pain. Neuron. 2017;93(6):1296-313. doi: 10.1016/j.neuron.2017.02.005.
13. Singh VP, Bali A, Singh N, Jaggi AS. Advanced glycation end products and diabetic complications. Korean J Physiol Pharmacol. 2014;18(1):1-14. doi: 10.4196/kjpp.2014.18.1.1.
14. Padilla A, Descorbeth M, Almeyda AL, Payne K, De Leon M. Hyperglycemia magnifies Schwann cell dysfunction and cell death triggered by PA-induced lipotoxicity. Brain Res. 2011 ;1370:64-79. doi: 10.1016/j.brainres.2010.11.013.
15. Legrand-Poels S, Esser N, L'homme L, Scheen A, Paquot N, Piette J. Free fatty acids as modulators of the NLRP3 inflammasome in obesity/type 2 diabetes. Biochem Pharmacol. 2014;92(1):131-41. doi: 10.1016/j.bcp.2014.08.013.
16. Fernyhough P, Willars GB, Lindsay RM, Tomlinson DR. Insulin and insulin-like growth factor I enhance regeneration in cultured adult rat sensory neurones. Brain Res. 1993;607(1-2):117-24. doi: 10.1016/0006-8993(93)91496-f.
17. Guo G, Kan M, Martinez JA, Zochodne DW. Local insulin and the rapid regrowth of diabetic epidermal axons. Neurobiol Dis. 2011;43(2):414-21. doi: 10.1016/j.nbd.2011.04.012.
18. Kim B, McLean LL, Philip SS, Feldman EL. Hyperinsulinemia induces insulin resistance in dorsal root ganglion neurons. Endocrinology. 2011;152(10):3638-47. doi: 10.1210/en.2011-0029.
19. Kennedy JM, Zochodne DW. Impaired peripheral nerve regeneration in diabetes mellitus. J Peripher Nerv Syst. 2005;10(2):144-57. doi: 10.1111/j.1085-9489.2005.0010205.x.
20. Brussee V, Cunningham FA, Zochodne DW. Direct insulin signaling of neurons reverses diabetic neuropathy. Diabetes. 2004;53(7):1824-30. doi: 10.2337/diabetes.53.7.1824.
21. Tesfaye S, Boulton AJ, Dickenson AH. Mechanisms and management of diabetic painful distal symmetrical polyneuropathy. Diabetes Care. 2013;36(9):2456-65. doi: 10.2337/dc12-1964.

22. Themistocleous AC, Ramirez JD, Shillo PR, Lees JG, Selvarajah D, Orengo C, et al. The Pain in Neuropathy Study (PiNS): a cross-sectional observational study determining the somatosensory phenotype of painful and painless diabetic neuropathy. Pain. 2016;157(5):1132-45. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000491.
23. Vileikyte L, Gonzalez JS. Recognition and management of psychosocial issues in diabetic neuropathy. Handb Clin Neurol. 2014;126:195-209. doi: 10.1016/B978-0-444-53480-4.00013-8.
24. Bastron JA, Thomas JE. Diabetic polyradiculopathy: clinical and electromyographic findings in 105 patients. Mayo Clin Proc. 1981;56(12):725-32.
25. Bird SJ, Brown MJ. The clinical spectrum of diabetic neuropathy. Semin Neurol. 1996;16(2):115-22. doi: 10.1055/s-2008-1040966.
26. Vinik AI, Holland MT, Le Beau JM, Liuzzi FJ, Stansberry KB, Colen LB. Diabetic neuropathies. Diabetes Care. 1992;15(12):1926-75. doi: 10.2337/diacare.15.12.1926.
27. Brownlee M, Aiello LP, Cooper ME, Vinik AI, Plutzky J, Boulton AJM. Complications of diabetes. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, eds. William's Textbook of Endocrinology. 13th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p.1525-47.
28. Galiero R, Caturano A, Vetrano E, Beccia D, Brin C, Alfano M, et al. Peripheral neuropathy in diabetes mellitus: pathogenetic mechanisms and diagnostic options. Int J Mol Sci. 2023;24(4):3554. doi: 10.3390/ijms24043554.
29. Callaghan BC, Price RS, Feldman EL. Distal symmetric polyneuropathy: a review. JAMA. 2015;314(20):2172-81. doi: 10.1001/jama.2015.13611.
30. 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;17(11):1281-9. doi: 10.2337/diacare.17.11.1281.
31. Singleton JR, Bixby B, Russell JW, Feldman EL, Peltier A, Goldstein J, et al. The Utah Early Neuropathy Scale: a sensitive clinical scale for early sensory predominant neuropathy. J Peripher Nerv Syst. 2008;13(3):218-27. doi: 10.1111/j.1529-8027.2008.00180.x.
32. Young MJ, Boulton AJ, MacLeod AF, Williams DR, Sonksen PH. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. Diabetologia. 1993;36(2):150-4. doi: 10.1007/BF00400697.
33. Young RJ, Ewing DJ, Clarke BF. Chronic and remitting painful diabetic polyneuropathy. Correlations with clinical features and subsequent changes in neurophysiology. Diabetes Care. 1988;11(1):34-40. doi: 10.2337/diacare.11.1.34.
34. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. Ankara: Miki Matbaacılık; 2014. https://www.ktu.edu.tr/dosyalar/17_02_15_2b178.pdf
35. Ko SH, Park SA, Cho JH, Song KH, Yoon KH, Cha BY, et al. Progression of cardiovascular autonomic dysfunction in patients with type 2 diabetes: a 7-year follow-up study. Diabetes Care. 2008;31(9):1832-6. doi: 10.2337/dc08-0682.
36. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Diabetologia. 1998;41(4):416-23. doi: 10.1007/s001250050924.
37. Gibbons CH, Freeman R. Treatment-induced neuropathy of diabetes: an acute, iatrogenic complication of diabetes. Brain. 2015;138(Pt 1):43-52. doi: 10.1093/brain/awu307.
38. Vinik AI, Erbas T. Diabetic autonomic neuropathy. Handb Clin Neurol. 2013;117:279-94. doi: 10.1016/B978-0-444-53491-0.00022-5.
39. Zander E, Schulz B, Heinke P, Grimmberger E, Zander G, Gottschling HD. Importance of cardiovascular autonomic dysfunction in IDDM subjects with diabetic nephropathy. Diabetes Care. 1989;12(4):259-64. doi: 10.2337/diacare.12.4.259.
40. Hornung RS, Mahler RF, Raftery EB. Ambulatory blood pressure and heart rate in diabetic patients: an assessment of autonomic function. Diabet Med. 1989;6(7):579-85. doi: 10.1111/j.1464-5491.1989.tb01232.x.
41. Page MM, Watkins PJ. Provocation of postural hypotension by insulin in diabetic autonomic neuropathy. Diabetes. 1976;25(2):90-5. doi: 10.2337/diab.25.2.90.
42. Stevens MJ, Edmonds ME, Mathias CJ, Watkins PJ. Disabling postural hypotension complicating diabetic autonomic neuropathy. Diabet Med. 1991;8(9):870-4. doi: 10.1111/j.1464-5491.1991.tb02127.x.
43. Kaufmann H, Brannan T, Krakoff L, Yahr MD, Mandeli J. Treatment of orthostatic hypotension due to autonomic failure with a peripheral alpha-adrenergic agonist (midodrine). Neurology. 1988;38(6):951-6. doi: 10.1212/wnl.38.6.951.
44. Isaacson S, Shill HA, Vernino S, Ziemann A, Rowse GJ. Safety and durability of effect with long-term, open-label droxidopa treatment in patients with symptomatic neurogenic orthostatic hypotension (NOH303). J Parkinsons Dis. 2016;6(4):751-9. doi: 10.3233/JPD-160860.
45. Petri M, Singh I, Baker C, Underkofler C, Rasouli N. Diabetic gastroparesis: an overview of pathogenesis, clinical presentation and novel therapies, with a focus on ghrelin receptor agonists. J Diabetes Complications. 2021;35(2):107733. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107733.
46. Camilleri M. Gastrointestinal motility disorders in neurologic disease. J Clin Invest. 2021;131(4):e143771. doi: 10.1172/JCI143771
47. von der Ohe MR. Diarrhoea in patients with diabetes mellitus. Eur J Gastroenterol Hepatol. 1995;7(8):730-6.
48. Brown JS, Wessells H, Chancellor MB, Howards SS, Stamm WE, Stapleton AE, et al. Urologic complications of diabetes. Diabetes Care. 2005;28(1):177-85. doi: 10.2337/diacare.28.1.177.
49. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, et al; Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. Diabetes Care. 2010;33(10):2285-93. doi: 10.2337/dc10-1303. Erratum in: Diabetes Care. 2010;33(12):2725.
50. Shaw JE, Parker R, Hollis S, Gokal R, Boulton AJ. Gustatory sweating in diabetes mellitus. Diabet Med. 1996;13(12):1033-7. doi: 10.1002/(SICI)1096-9136(199612)13:12<1033::AID-DIA280>3.0.CO;2-B.
51. Brown MR, Dyck PJ, McClearn GE, Sima AA, Powell HC, Porte D Jr. Central and peripheral nervous system complications. Diabetes. 1982;31(Suppl 1 Pt 2):65-70. doi: 10.2337/diab.31.1.s65.
52. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, Litchy WJ, Klein R, Pach JM, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. Neurology. 1993;43(4):817-24. doi: 10.1212/wnl.43.4.817. Erratum in: Neurology 1993;43(11):2345.
53. Dyck PJ, Windebank AJ. Diabetic and nondiabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathies: new insights into pathophysiology and treatment. Muscle Nerve. 2002;25(4):477-91. doi: 10.1002/mus.10080.
54. Kikta DG, Breuer AC, Wilbourn AJ. Thoracic root pain in diabetes: the spectrum of clinical and electromyographic findings. Ann Neurol. 1982;11(1):80-5. doi: 10.1002/ana.410110114.