

Diyabetik Ağrılı Nöropatinin Tedavi Seçenekleri: En İyi Güncel Kanıtlar

Treatment Options for the Management of Diabetic Painful Neuropathy: Best Current Evidence

Kate McKEAGE^a

^aWolters Kluwer Health j Adis, Auckland, New Zealand, an editorial office of Wolters Kluwer Health, Conshohocken, Pennsylvania, USA

Yazışma Adresi/Correspondence: Kate McKEAGE
Wolters Kluwer Health j Adis, Auckland, New Zealand, an editorial office of Wolters Kluwer Health, Conshohocken, Pennsylvania, USA

Kısaltmalar

DAN: Diyabetik ağrılı nöropati
RKÇ: Randomize kontrollü çalışma
SNRI: Serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörü

Current Opinion in Neurology 2007, 20:553-557

2007 Lippincott Williams & Wilkins
1350-7540

ÖZET Önemli noktalar: (1) Çok sayıda tedavi seçeneğinin, diyabetik ağrılı nöropatinin tedavisinde orta düzeyde etkili olduğu görülmüştür. (2) Antikonvülzanlar ile birlikte trisiklik antidepresanlar tedavinin temel direğini oluşturmaktadır; opioidler ve serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri de kullanılabilir. (3) Mevcut tedavilerin bire bir karşılaştırılması gerekir. Bu arada tedavi seçimi, her hasta için bireysel özellikler dikkate alınarak yapılmalıdır.

ABSTRACT Key points: (1) A large number of treatment options have shown generally moderate efficacy in the treatment of diabetic painful neuropathy. (2) Tricyclic antidepressants are the mainstay of therapy, with anticonvulsants, opioids and serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors also having a place. (3) Head-to-head trials of current treatments are needed. Meanwhile, selection of therapeutic agents should be individualised.

Türkiye Klinikleri J Neur 2009;4(2):95-100

Nöropati, diyabetli hastalarda %60'a varan oranlarda görülmesi nedeniyle Diabetes mellitus'un en sık rastlanan komplikasyonudur; ancak hastaların tümünde ağrıya neden olmaz.¹ Diyabetiklerde diyabetik ağrılı nöropati (DAN)'nin prevalansının %20 civarında olduğu düşünülmektedir.² Nöropatik ağrı akut duyuşsal ataklara neden olsa da, DAN'ın tipik özelliğinin sürekli duyuşsal-motor nöropati olması, sürekli yönetimi ve ağrının giderilmesini gerektirir. DAN ile ilişkili ağrı sıklıkla yanma, saplanma, karıncalanma, uyuşma veya kaşınma şeklinde tanımlanır ve tipik olarak geceleri artar.³ DAN, hastanın yaşamını, mizaç, hareketlilik, uyku, çalışma ve kişiler arası ilişkiler gibi pek çok yönden etkileyen kronik ve ilerleyici bir durumdur.⁴

DAN'ın nedeni kesin olmamakla birlikte, hiperglisemi ile yakından ilişkili oksidatif strese bağlı nöral dejenerasyon gibi görünmektedir.^{5,6} Tanı için diğer olası nedenlerin (örn., alkolizm, vitamin yetmezlikleri vb.) dışlanması gerekir ve yönetimin ilk basamağı, gliseminin kesin olarak kontrol altına alınmasıdır. Ağrının giderilmesi amacıyla tedavinin temelini farmakoterapi oluşturur; ancak ağrıyı tam olarak giderecek tek ilaçtan söz edilmesi mümkün değildir.³

Copyright © 2009 by Türkiye Klinikleri

Antihipertansifler (örn., klonidin), antiaritmikler (örn., meksiletin), anjiyotensini dönüştüren enzim inhibitörleri (örn., trandolapril), nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar (örn., ibuprofen), seçici serotonin geri alım inhibitörleri (örn., fluoksetin) ve aldoz redüktaz inhibitörleri (örn., fidarestat) gibi pek çok farklı sınıftan ilaç ve deriden elektriksel sinir uyarımı, kızıl ötesi ışınlar ve manyetik alan tedavisi gibi farmakolojik olmayan tedaviler denenmiştir. Diğer deneysel tedaviler arasında α -li-poik asit, asetil-L-karnitin ve sinir büyüme faktörü sayılabilir. Ancak, mevcut tedavi kılavuzlarında önerilen belli başlı ilaç sınıfları, trisiklik antidepresanlar, antikonvülzanlar, serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI)'ler ve opioid veya opioid benzeri ilaçlar ile lokalize nöropatik ağrı için kapsaisin kremidir.^{7,8} Bu derlemede, güncel kılavuzlarda önerilen ilaçlar üzerinde durulmuş ve ümit veren tedaviler tartışılmıştır.^{7,8}

KANITLARIN GÖZDEN GEÇİRİLMESİ

DAN'lı hastaların yönetiminde sık olarak kullanılan tedavilerin ve ümit veren yeni tedavi yöntemlerinin etkinlik ve tolere edilebilirliği konusundaki yayınlar sistematik olarak incelenmiştir. Etkinliğin değerlendirilmesi konusunda, her çalışmada hastalar tarafından bildirilen ağrı şiddeti esas alınmıştır. Çeşitli ilaçların tolere edilebilirliği, istenmeyen olayların sıklığı ve şiddeti ve istenmeyen etkiler nedeni ile çalışmadan çekilme dikkate alınarak değerlendirilmiştir.

ARAŞTIRMA STRATEJİSİ

Mayıs 2007 tarihinde, Medline (1996'dan bu yana), Embase (1980'den bu yana), Cochrane Library ve Odyssey (WK Health'e ait özel bir veri tabanı) kullanılarak İngilizce makaleler aranmıştır. Arama terimleri olarak 'diyabetik nöropatiler' VE 'ağrı' VE ('analjezikler, opioid' VEYA 'antikonvülzanlar' VEYA 'antidepresif ilaçlar, trisiklik' VEYA 'anti-inflamatuar ilaçlar, nonsteroid' VEYA 'serotonin geri alım inhibitörleri' VEYA 'kapsaisin' VEYA 'klonidin' VEYA 'duloksetin' VEYA 'gabapentin' VEYA 'lamotrijin' VEYA 'meksiletin' 'okskarbazepin' VEYA 'topiramet' VEYA 'kızıl ötesi ışınlar' VEYA 'manyetikler' VEYA 'transkütanöz elektriksel sinir uyarımı') kullanılmıştır.

DAHİL EDİLME/DIŞLANMA ÖLÇÜTLERİ

On sekiz yaşından büyük DAN'lı erişkinlerde (n>50) sık kullanılan ilaçları ve farmakolojik olmayan tedavi yöntemlerini değerlendiren plasebo kontrollü, randomize kontrollü çalışma (RKÇ)'lar ve RKÇ'lerin sistematik derlemeleri dahil edilmiştir.

BULGULAR

Dahil edilme ölçütlerine uyan 19 RKÇ saptanmıştır ve bu çalışmalarda, etkinliğe ilişkin temel bulgular Tablo 1'de bildirilmiştir.⁹⁻²⁷ Tüm çalışmalar 1990 yılından sonra yapılmıştır ve en kısa tedavi süresi 6 haftadır. Bunların tümü çift-kör ve paralel gruplu tasarıma sahiptir. Özel öneme sahip, fakat dahil edilme ölçütlerine uymayan birkaç çalışmadan kısaca söz edilmiştir.²⁹⁻³² Sistematik derlemeler, bir meta-analiz ve çift-kör çalışmaların açık etiketli uzatma çalışmaları da tartışılmıştır.³³⁻³⁹

En azından 3^{22,24-26} veya 6^{21,22,23} ay veya 3-18 ay,¹⁸ 3 ay-10 yıl,¹⁴ 6 ay-5 yıl^{10-12,19} veya 1-5 yıl^{9,13,15-17} süreyle DAN'ı bulunan hastalar çalışmalar için uygun bulunmuştur. Etkinlik, ağrı şiddetinin derecelendirilmesiyle değerlendirilmiştir; ağrı şiddeti hastalar tarafından, önce başlangıçta, sonra da çalışma boyunca, 11 puanlık Likert sayısal ölçeği^{9,13,15-21,23,25} veya ağrının olmamasının 0, olabilecek en kötü ağrının ise 10 puanla derecelendirildiği 10 cm (100 mm) görsel analog ölçeği^{10-12,14,22, 24,27} ile puanlanmıştır. Bir çalışmada,²⁶ sayısal derecelendirme ölçeği 0-5 arasında belirlenmiştir. Başlangıçtaki ağrı şiddeti puanının, 4 veya 5'ten fazla olması genellikle kabul görmüştür. Başlıca dışlama ölçütleri, başka şiddetli ağrıların veya etki karışımı yaratacak nörolojik hastalıkların bulunması olarak belirlenmiştir. Çalışma ilacına, başlangıçtaki tarama evresinden sonra başlanmıştır; tarama evresinde, diğer ağrı ilaçları kesilmiş ve çalışmaların çoğunda, bütün veya bazı dozlar, randomizasyondan sonra yavaş yavaş azaltılmıştır.^{9-16,18,19,22-26}

ETKİNLİK

Trisiklik antidepresanlar, DAN'ın tedavisinde ilk seçenek ilaç olarak önerilmektedir (ideal olarak glikemik kontrol sağlandıktan sonra ve basit analje-

TABLO 1: Plasebo kontrollü, çift-kör çalışmalarda (n> 50) diyabetik ağrılı nöropatinin tedavisinde kullanılan çeşitli ilaçların etkinliği.

Çalışma (süre)	Tedavi (mg/gün)	Hasta sayısı	Ağrı puanı ^a (ortalama; TA popülasyon)	
			Başlangıç	Sonlanma noktası
Antikonvülzan ajanlar Backonja ve ark. [9] (8 hf)	GAB ≤ 3600	82	6.4	3.9 ^{**}
	PL	80	6.5	5.1
Beydoun ve ark. [10] (16 hf) ^b	OXC 600	83	7.7	5.1
	OXC 1200	87	7.6	4.8
	OXC 1800	88	7.1	4.5
	PL	89	7.1	5.3
Dogra ve ark. [11] (16 hf) ^b	OXC ≤ 1800	69	7.1	4.8*
	PL	77	7.3	6.0
Grosskopf ve ark. [12] (16 hf)	OXC 1200	71	7.2	5.2
	PL	70	7.1	4.9
Lesser ve ark. [13] (5 hf)	PRE 75	77	6.7	4.9
	PRE 300	81	6.2	3.8 ^{***}
	PRE 600	81	6.2	3.6 ^{***}
	PL	97	6.6	5.1
Raskin ve ark. [14] (12 hf)	TOP ≤ 400	208	6.8	4.6*
	PL	109	6.9	5.4
Rauck ve ark. [15] (8 hf) ^c	LAC ≤ 400	60	6.6	3.7 [*]
	PL	59	6.5	4.5
Richter ve ark. [16] (6 hf)	PRE 150	79	6.5	4.9
	PRE 600	82	6.7	4.3 ^{**}
	PL	82	6.9	5.8
Rosenstock ve ark. [17] (8 hf)	PRE 300	75	6.5	4.0 ^{***}
	PL	69	6.1	5.3
Simpson [18] (8 hf)	GAB ≤ 3600	27	6.4	4.0 [*]
	PL	27	6.5	6.0
Vinik ve ark. [19] (19 hf; 1. çalışma) ^b	LAM 200	91	6.6	4.7
	LAM 300	96	6.0	3.2
	LAM 400	97	6.2	3.7
	PL	94	6.3	4.1
Vinik ve ark. [19] (19 hf.; 2. çalışma) ^b	LAM 200	86	6.0	3.7
	LAM 300	85	6.3	4.0
	LAM 400	84	6.5	3.8 [*]
	PL	84	6.1	4.5
SNRI'ler Goldstein ve ark. [20] (12 hf)	DUL 20	91	5.9	3.5
	DUL 60	88	6.0	3.1
	DUL 120	80	5.9	2.7
	PL	88	5.8	3.9
Raskin ve ark. [21] (12 hf)	DUL 60	113	5.5	3.0 ^{**}
	DUL 120	114	5.7	3.2 ^{**}
	PL	113	5.5	3.9
Rowbotham ve ark. [22] (6 hf)	VEN 75	80	7.0	4.8
	VEN 150-225	82	6.7	3.4 ^{**}
	PL	80	6.9	5.0
Wernicke ve ark. [23] (12 hf)	DUL 60	110	6.1	3.4 ^{**}
	DUL 120	111	6.2	3.4 ^{**}
	PL	106	5.9	4.5
Opioidler Freeman ve ark. [24] (9 hf)	TRA/PAR 37.5/325	160	7.1	4.4 ^{**}
	PL	151	7.1	5.3
Gimbel ve ark. [25] (6 hf)	OXY 10	82	6.9	4.1 ^{**}
	PL	77	6.8	5.3
Harati ve ark. [26] (6 hf) ^{b,d}	TRA ≤ 400	63	2.5	1.3 ^{**}
	PL	64	2.6	2.2
Topikal ajanlar Kapsaisin Çalışma grubu [27] (8 hf)	CAP %0.075 günde 4 kez	119	7.6	4.7 [*]
	PL	131	7.6	5.5

CAP: Kapsaisin; DUL: Duloksetin; GAB: Gabapentin; TA: Tedavi amaçlı; LAC: Lakosamid; LAM: Lamotrijin; OXC: Okskarbazepin; OXY: Oksikodon; PAR: Parasetamol; PL: Plasebo; PRE: Pregabalin; SNRI'ler; Serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri; TRA: Tramadol; TOP: Topiramet; VEN: Venlafaksin.

*P ≤ 0.05, **P ≤ 0.005, ***P ≤ 0.0005; plaseboya göre

^aAğrı puanları, sayısal Likert ölçeği (0-10) veya 10 cm görsel analog ağrı şiddeti ölçeği (0 ağrı olmamasını, 10 en kötü ağrıyı ifade eder) kullanılarak değerlendirilmiştir.

^bAğrı puanları bir şekilden alınmıştır. ^cYürütülen son gözlem analizi

^dAltı puanlık ağrı şiddeti ölçeği (0-5)

ziklerle ağrı yeterince giderilemediyse).⁷ Bu ilaçların etkinliği kanıtlanmıştır; ancak bu ilaçlarla yapılmış olan RKC'lerin hiçbiri, bu derlemenin dahil edilme ölçütlerine tam olarak uymamıştır. DAN'ın tedavisinde kullanılan ilaçlara ilişkin plasebo kontrollü çalışmaların sistematik bir derlemesinde, trisiklik antidepressanların (amitriptilin veya imipramin), DAN'ın giderilmesinde plaseboya göre daha etkili olduğu saptanmıştır.³³

Antikonvülsanlar, DAN'ın tedavisinde ikinci seçenek olarak önerilmektedir; bunlar arasında gabapentin, en sık reçete edilen ilaçtır.⁷ Plasebo ile karşılaştırıldığında, antikonvülzan ilaçlardan gabapentin, okskarbazepin, pregabalin, topiramet, lakosamid ve lamotrijin ile tedaviler sonunda ağrı şiddetinin, başlangıca göre anlamlı ölçüde azaldığı gösterilmiştir (Tablo 1). Ancak, okskarbazepin ile yapılan iki^{10,12} ve lamotrijin ile yapılan bir¹⁹ çalışmada, etkinliğe ilişkin birincil sonlanma noktası açısından çalışma ilacı ile plasebo arasındaki fark, istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır.

Sentetik opioidlerden tramadol veya oksikodon ve SNRI'lerden duloksetin ve venlafaksin de ağrının şiddetinin azaltılmasında plasebodan daha üstün bulunmuş (Tablo 1) olmakla birlikte, duloksetin ile yapılan bir çalışmada, anlamlı bir farklılık gösterilememiştir.²⁰ Topikal kullanılan kapsaisin krem de ağrı şiddetinde plasebo kreme göre daha fazla azalma sağlamıştır.²⁷

Ne yazık ki, DAN'ın tedavisinde kullanılan ilaçlardan çok azı geniş çaplı, iyi tasarlanmış çalışmalarda doğrudan karşılaştırılabilmıştır; çalışmalardaki hasta topluluklarının ve çalışmaların sonlanma noktalarının farklılığı nedeni ile de çalışmalar arasında ilaçları karşılaştırmak mümkün değildir. DAN'lı hastalarda yapılan küçük çaplı (n=29), 6 haftalık bir çapraz geçişli çalışmada, amitriptilin ile desipraminin etkinliği benzer bulunmuştur;²⁸ geniş çaplı (n=235) 8 haftalık bir başka çalışmada da, kapsaisin kremin, ağrının giderilmesinde amitriptilin (25-125 mg/gün) kadar etkili olduğu saptanmıştır.²⁹ Diyabetik nöropatinin tedavisinde antidepressanlara ve antikonvülzanlara ilişkin sistematik bir derlemede, bu iki ilaç sınıfının benzer etkinliğe sahip olduğu bildirilmiştir.³⁴

Tramadol (n=117)³⁹ ve topiramet (n=205)³⁸ ile yapılan iki açık-çalışmasında, 6 haftalık plasebo kontrollü, çift-kör çalışmanın ardından sürdürülen 6 aylık tedavi süresinde ağrısızlık devam etmiştir.^{14,26} Tramadol çalışmasında, tüm hastalara 50-400 mg/gün tramadol verilmiş ve 90. güne gelindiğinde, her iki grupta da ağrı şiddeti puanının ortalama 1.4 düzeyine (5 puanlık sayısal ağrı şiddeti ölçeğinde ölçülmüştür) ulaşmış olduğu görülmüştür; bu düzey çalışma boyunca korunmuştur.³⁹ Topiramet çalışmasında, sonlanma noktasında, mevcut ağrı ve uyku bozukluğu puanları her iki grupta benzer bulunmakla birlikte, en kötü ağrı puanı, daha önce plasebo kullananlarda, her iki çalışma boyunca da 25-60 mg/gün topiramet kullananlara göre daha yüksek bulunmuştur.³⁸

Diyabetik nöropatili hastalarla (n=1258) yapılmış 4 RKC'nin meta-analizinde, 3 hafta boyunca, damar yoluyla (i.v.) 600 mg/gün α -lipoik asit kullanılması, belirtilerin ortalama toplam puanında plasebo ile elde edilenden daha fazla iyileşme sağlamıştır.³⁵ Bir başka çalışmada (n=181), 5 hafta boyunca ağızdan 600-1800 mg/gün α -lipoik asit kullanılması da DAN'ı hafifletmiştir.³⁰ Halen, α -lipoik asit, İngiltere ve Amerika Birleşik Devletleri'nde DAN'ın tedavisi için lisanslı değildir.

Dört aylık bir RKC'de (n=375), multipolar statik manyetik ayakkabı tabanlıkları kullanılarak uygulanan statik manyetik alan tedavisi, plaseboya göre DAN'ı azaltmıştır ve başlangıçta ağrısı şiddetli olan hasta alt grubunda özellikle etkili gibi görünmektedir.³¹ DAN'ı olan tip 2 diyabetiklerde (n=50) üç hafta boyunca haftada üç gün deri yoluyla elektriksel sinir uyarımı (15 ve 30 Hz akımların alternan uygulanması), ortalama ağrı puanlarını, plasebo kullananlara göre anlamlı ölçüde daha fazla azaltmıştır.³²

DAN'ın tedavisi için sık kullanılan yöntemler etkisini 4-8 hafta içinde gösterir ve genellikle dozun dikkatle ayarlanmasını gerektirir. Tedaviye uyumu artırmak için, hastalar etkinin ne zaman görüleceği ve dozun nasıl ayarlanacağı konusunda bilgilendirilmelidir. α -lipoik asit ve deri yoluyla elektriksel sinir uyarımı ile geleneksel tedavilere göre daha kısa sürede etki elde edilir.

TOLERE EDİLEBİLİRLİK

DAN'ın tedavisinde kullanılan tüm ilaç sınıflarında gözlenen istenmeyen olaylar, genellikle hafif ile orta şiddettedir ve şiddet doza bağlıdır. RKÇ'lerde istenmeyen olayların çoğunun doz ayarlaması aşamasında olduğu ve tedavi sürdükçe bunların düzeldiği bildirilmiştir.^{10-12,15,21}

Trisiklik antidepressanlar, ağızda kuruluk ve idrar retansiyonu gibi antikolinergik yan etkilere neden olabildikleri gibi, sedasyon, uyku hali, sersemlik ve postüral hipotansiyon gibi santral etkilere de sahiptir. Antikonvülzanlar ve SNRI'lerde de uyku hali, sersemlik ve bunların yanı sıra halsizlik, baş ağrısı ile bulantı görülebilir.⁹⁻²³ Diğer antikonvülzanlarla karşılaştırıldığında, gabapentinin daha az yan etkiye neden olduğu ve karaciğerde metabolize edilmemesinin, ilaç etkileşimleri riskini azalttığı düşünülmektedir.³ Gabapentinin plasebo ile karşılaştırıldığı RKÇ'lerde, hastaların %7-8'i yan etkiler nedeni ile tedaviyi bırakmışlardır.^{9,18} Topiramatin nedeni olduğu yan etkilerin, özellikle de bilişsel işlev bozukluğunun insidansı, diğer antikonvülzanlara göre daha yüksektir.³ On iki haftalık bir RKÇ'de, topiramat ile tedavi edilen her 4 hastadan birinin tedaviyi bıraktığı ve 6 aylık açık-çalışmada, topiramat ile tedavi edilenlerin %27'sinin, yan etkiler nedeni ile tedaviyi sürdürmediği bildirilmiştir.^{14,38}

Duloksetin, diğer SNRI'lere göre daha az gastrointestinal yan etkilere neden oluyor gibi görünse de, hangi düzeyde olursa olsun karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir.³ Duloksetinin 60 mg/gün ve 120 mg/gün dozlarını plasebo ile karşılaştıran bir çalışmada, hastaların sırasıyla %4.3, %12.1 ve %2.6'sının istenmeyen olaylar, özellikle de bulantı ve uyku hali nedeni ile çalışmadan ayrıldıkları bildirilmiştir.²¹ Bu ayrılmaların büyük bölümü çalışmanın ilk 4 haftası içinde gerçekleşmiştir.²¹ Bu çalışmanın 6 aylık açık-etiketli

uzatma evresinde, hastaların tümü (n= 449) 60 veya 120 mg/gün dozunda duloksetin kullanmış ve yan etkiler, özellikle de bulantı, sersemlik ve kusma nedeniyle ayrılma oranları sırasıyla %20 ve %27 olmuştur.³⁶ On iki aylık ikinci bir açık-çalışmada, duloksetinin tolere edilebilirliği, geleneksel tedavilerle, başlıca da amitriptilin, gabapentin veya venlafaksin ile karşılaştırılmış ve tedavi ile ilintili istenmeyen olayların insidansının, tüm gruplarda benzer olduğu saptanmıştır.³⁷

Opioid tedavisi ile ilintili istenmeyen olaylar, kabızlık, uyku hali, bulantı ve sersemliktir.²⁴⁻²⁶ Opioidlerin uzun süreli kullanımı, tolerans ve bağımlılık gelişmesine yol açabilir. Kapsaisin krem, genellikle iyi tolere edilirse de, geçici yanma, hapşırık, öksürük ve döküntüye neden olabilir.²⁷

SONUÇ

DAN'ın tedavisinde etkinliği gösterilmiş olan bazı ilaçlar ve farmakolojik olmayan yaklaşımlar bulunmaktadır ve semptomların yönetimi, farklı ilaçların veya birden çok ilacın kullanımını gerektirir. Güncel kanıtlar, trisiklik antidepressanların, antikonvülzanların, opioidlerin, SNRI'lerin kullanımını desteklemektedir. Kapsaisin krem ve manyetik tedavi veya deri yoluyla elektriksel sinir uyarımı gibi farmakolojik olmayan yaklaşımlar da tedavide yer almakla birlikte, bu tedavilere ilişkin daha fazla çalışmaya gereksinim vardır.

Ne yazık ki, bire bir çalışmaların bulunmaması, tedavi seçimini zorlaştırmaktadır. Tedavide ilacın seçimi, her bir hastanın ayrıntılı olarak gözden geçirilmesinden sonra, komorbid hastalıklara veya risk faktörlerine göre yapılmalıdır. İstenmeyen etkilerin ortaya çıkma riski, tedaviye düşük dozda başlanıp, daha sonra dozun dikkatlice ayarlanması ile en aza indirilebilir. Glisemik kontrol riski azaltır ve DAN'ın ortaya çıkmasını geciktirir ve hasta yönetiminin önemli bir parçasıdır.

KAYNAKLAR

1. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, 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; 43:817-824.
2. Martin CL, Albers J, Herman WH, et al. Neuropathy among the diabetes control and complications trial cohort 8 years after trial completion. *Diabetes Care* 2006;29:340-344.
3. Huizinga MM, Peltier A. Painful diabetic neuropathy: a management-centered review. *Clinical Diabetes* 2007; 25:6-15.
4. Galer BS, Gianas A, Jensen MP. Painful diabetic polyneuropathy: epidemiology, pain description and quality of life. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 47:123-128.
5. Vincent AM, Feldman EL. New insights into the mechanisms of diabetic neuropathy. *Rev Endocr Metab Disord* 2004; 5:227-236.
6. Chong MS, Hester J. Diabetic painful neuropathy: current and future treatment options. *Drugs* 2007; 67:569-585.
7. National Institute for Health and Clinical Excellence. Type 1 diabetes: diagnosis and management of type 1 diabetes in adults. Available from URL: <http://nice.org.uk> [Accessed 2007 May 10].
8. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes –2007. Available from URL: <http://care.diabetesjournals.org> [Accessed 2007 May 10].
9. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280:1831-1836.
10. Beydoun A, Shaibani A, Hopwood M, Wan Y. Oxcarbazepine in painful diabetic neuropathy: results of a dose-ranging study. *Acta Neurol Scand* 2006; 113:395-404.
11. Dogra S, Beydoun S, Mazzola J, et al. Oxcarbazepine in painful diabetic neuropathy: a randomized, placebo-controlled study. *Eur J Pain* 2005; 9:543-554.
12. Grosskopf J, Mazzola J, Wan Y, Hopwood M. A randomized, placebo-controlled study of oxcarbazepine in painful diabetic neuropathy. *Acta Neurol Scand* 2006; 114:177-180.
13. Lesser H, Sharma U, LaMoreaux L, Poole RM. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2004;63:2104-2110.
14. Raskin P, Donofrio PD, Rosenthal NR, et al. Topiramate vs placebo in painful diabetic neuropathy: analgesic and metabolic effects. *Neurology* 2004; 63:865-873.
15. Rauck RL, Shaibani A, Biton V, et al. Lacosamide in painful diabetic peripheral neuropathy: a phase 2 double-blind placebo-controlled study. *Clin J Pain* 2007;23:150-158.
16. Richter RW, Portenoy R, Sharma U, et al. Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: a randomized, placebo-controlled trial. *J Pain* 2005; 6:253-260.
17. Rosenstock J, Tuchman M, Lamoreaux L, Sharma U. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2004; 110:628-638.
18. Simpson DA. Gabapentin and venlafaxine for the treatment of painful diabetic neuropathy. *J Clin Neuromusc Dis* 2001; 3:53-62.
19. Vinik AI, Tuchman M, Safirstein B, et al. Lamotrigine for treatment of pain associated with diabetic neuropathy: results of two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Pain* 2007; 128:169-179.
20. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, et al. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 2005; 116:109-118.
21. Raskin J, Pritchett YL, Wang F, et al. A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med* 2005; 6:346-356.
22. Rowbotham MC, Goli V, Kunz NR, Lei D. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Pain* 2004; 110:697-706.
23. Wernicke JF, Pritchett YL, D'Souza DN, et al. A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology* 2006; 67:1411-1420.
24. Freeman R, Raskin P, Hewitt DJ, et al. Randomized study of tramadol/acetaminophen versus placebo in painful diabetic peripheral neuropathy. *Curr Med Res Opin* 2007; 23:147-161.
25. Gimbel JS, Richards P, Portenoy RK. Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2003; 60:927-934.
26. Harati Y, Gooch C, Swenson M, et al. Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology* 1998;50:1842-1846.
27. The Capsaicin Study Group. Treatment of painful diabetic neuropathy with topical capsaicin: a multicenter, double-blind, vehicle-controlled study. *Arch Intern Med* 1991;151:2225-2229.
28. Max MB, Lynch SA, Muir J, et al. Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 1992; 326:1250-1256.
29. Biesbroeck R, Bril V, Hollander P, et al. A double-blind comparison of topical capsaicin and oral amitriptyline in painful diabetic neuropathy. *Adv Ther* 1995; 12:111-120.
30. Ziegler D, Ametov A, Barinov A, et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care* 2006; 29:2365-2370.
31. Weintraub MI, Wolfe GI, Barohn RA, et al. Static magnetic field therapy for symptomatic diabetic neuropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2003; 84:736-746.
32. Hamza MA, White PF, Craig WF, et al. Percutaneous electrical nerve stimulation: a novel analgesic therapy for diabetic neuropathic pain. *Diabetes Care* 2000; 23:365-370.
33. Sindrup SH, Jensen TS. Pharmacologic treatment of pain in polyneuropathy. *Neurology* 2000; 55:915-920.
34. Collins SL, Moore RA, McQuay HJ, Wiffen P. Antidepressants and anticonvulsants for diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2000; 20:449-458.
35. Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med* 2004;21:114-121.
36. Raskin J, Wang F, Pritchett YL, Goldstein DJ. Duloxetine for patients with diabetic peripheral neuropathic pain: a 6-month open-label safety study. *Pain Med* 2006; 7:373-385.
37. Raskin J, Smith TR, Wong K, et al. Duloxetine versus routine care in the long-term management of diabetic peripheral neuropathic pain. *J Palliat Med* 2006; 9:29-40.
38. Donofrio PD, Raskin P, Rosenthal NR, et al. Safety and effectiveness of topiramate for the management of painful diabetic peripheral neuropathy in an open-label extension study. *Clin Ther* 2005; 27:1420-1431.
39. Harati Y, Gooch C, Swenson M, et al. Maintenance of the long-term effectiveness of tramadol in treatment of the pain of diabetic neuropathy. *J Diabetes Complications* 2000; 14:65-70.