

Diyabetik Nöropati: Tedavide Son Durum

Ersin Akarsu

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi

Endokrinoloji ve Metabolizma BD

Olgu...

- 40y, K, 30 yıldır T1D
- Semptom: Şiddetli bacak ağrısı
- Glisemik regülasyon: dökümanente değil
- FM: alt extremitte arter muayenesi normal..

Yaklaşım nasıl olmalıdır?

- ENG:?.
- Gerekli tetkikler: ?
- Diğer Otoimmün hastalık var mı?
- Komplikasyonlar?

Olgu...

- 40y, K, 30 yıldır T1D
- Semptom: Şiddetli bacak ağrısı
- Glisemik regülasyon: dökümanente değil
- FM: alt extremitte arter muayenesi normal..
- ENG: gerekirse yapılabilir..
- Gerekli tetkikler: A1c, B12, TSH ve idrar mikroalbümin
- T1D'de diğer otoimmün hastalıklar sık görülür.. araştırılmalıdır
- Diğer komplikasyonlar taranır
- **Tedavi Yaklaşımı nasıl olmalıdır:**
 - Nonfarmakolojik...Ayak bakımı, ayakkabı, ayak ekzersizleri
 - Farmakolojik:.....

- **TURNEP Çalışması**
- 14 üniversite hastanesi, 1113 hasta
 - Klinik DPNP %40.4
 - Elektrofizyolojik çalışma ile ---- %62.2
 - Ağrılı nöropati %16 --- LANSS

Prevalence of Peripheral Neuropathy and Painful Peripheral Neuropathy in Turkish Diabetic Patients.
Erbas Tomris; Ertas Mustafa ; Yucel Aysen; Keskinaslan Abdulkadir; Senocak Mustafa; TURNEP Study Group

DPN

Risk
Reduction

NEUROPATHY

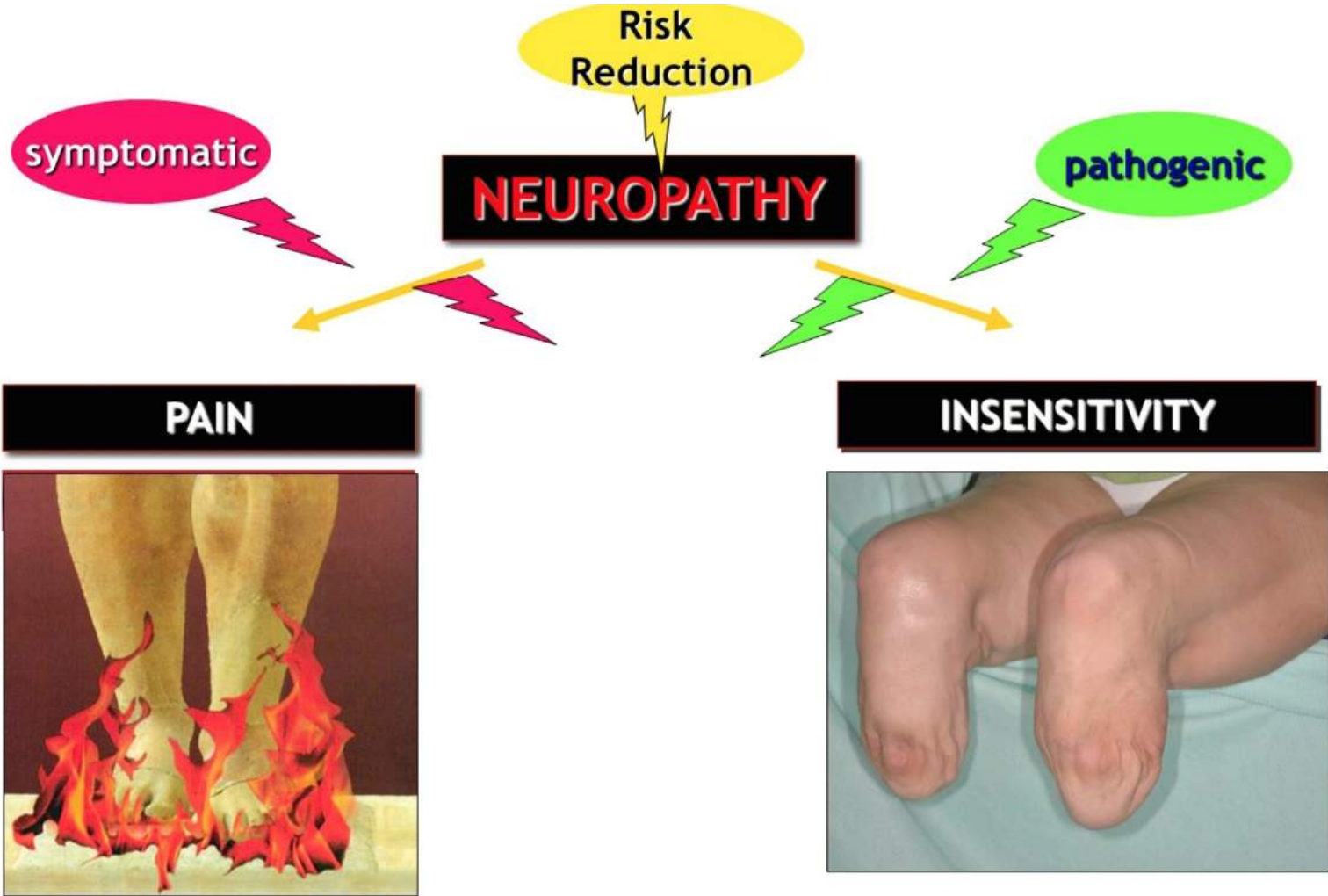
PAIN



INSENSITIVITY



DPN'de tedavi yaklaşımı



DPN'de tedavi esasları

- Metabolik kontrol ve yaşam tarzı değişikliği
- Hastalık modifi edici “**patogenetik**” tedaviler
 - Sinir lifi kaybını önlemek
- Semptomatik tedavi: **Ağrı'nın farmakolojik tedavisi**
- Muldisipliner tedavi yaklaşımı:

Nöropatide ayak bakımı

eğitim, bakım, ayakkabı

- Ayak ve ayakkabının inspeksiyonu
- Ayaklar temiz ve kuru tutulmalı
- Isı hasarına maruz kalmaya bakım
- Sempatik disfonksiyonun kuruluđundan kaçınmak için emollients...
- Padli çoraplar.



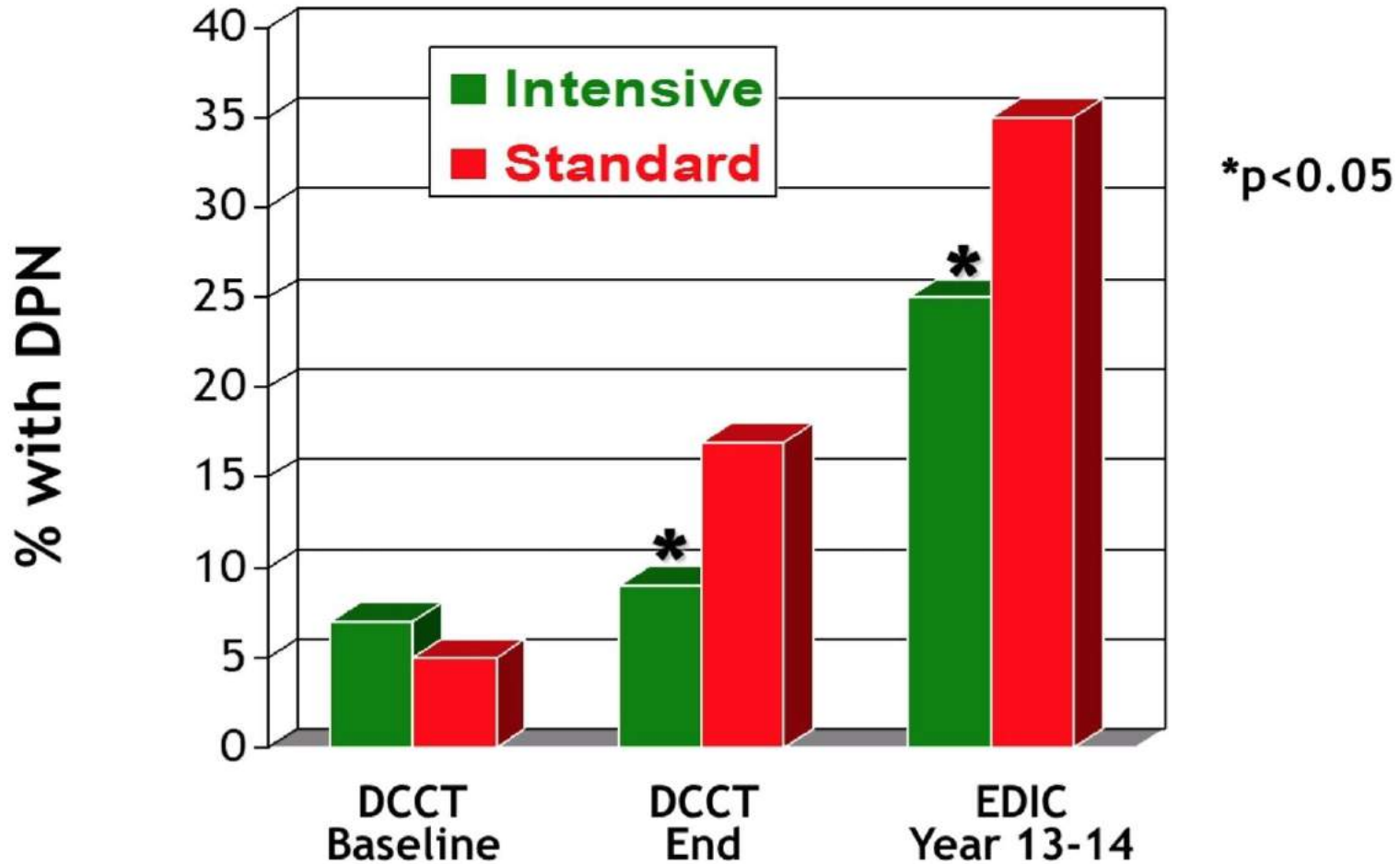
Uygun ayakkabı belirlenir...

Patogenetik tedaviler

- Glukoz kontrolü
- *Pankreas transplantasyonu.*
- *α -Lipoik asid.*
- *Aldose reduktaz inhibitörleri*
- *Benfotiamine.*
- *Diğer tedaviler*
 - C-peptide
 - Angiotensin-konverting enzim (ACE) inhibitörü (trandolapril)
 - Lipid-düşürücü ilaçlar



DCCT/EDIC Önceden intensif tedaviyi takiben DPN insidansında azalma (“metabolik hafıza”)



Albers et al., Diabetes Care, 2010

Standart:: %17→%35 İntensif: %9→% 25

T2D diyabette periferik nöropatinin gelişimi veya progresyonu intensif tedavi ile konvansiyonel tedavi arasında fark yok

New or worsening neuropathy

Veterans Affairs ²⁶	12/75	12/78		0.3	1.04 (0.40 to 2.73)
UKPDS ²⁷	381/2437	167/1014		5.7	0.95 (0.76 to 1.18)
ADVANCE ⁶	2353/5571	2311/5569		56.0	1.02 (0.96 to 1.08)
ACCORD ⁷	1277/2815	1338/2791		32.5	0.95 (0.88 to 1.02)
VADT ⁸	202/464	218/498		5.1	0.99 (0.82 to 1.20)
HOME ³⁰	19/196	18/194		0.4	1.04 (0.47 to 2.34)
Total (99% CI)	4244/11 558	4064/10 144		100.0	0.99 (0.95 to 1.03)

Test for heterogeneity: $\chi^2=4.33$, df=5,
P=0.50, $I^2=0\%$

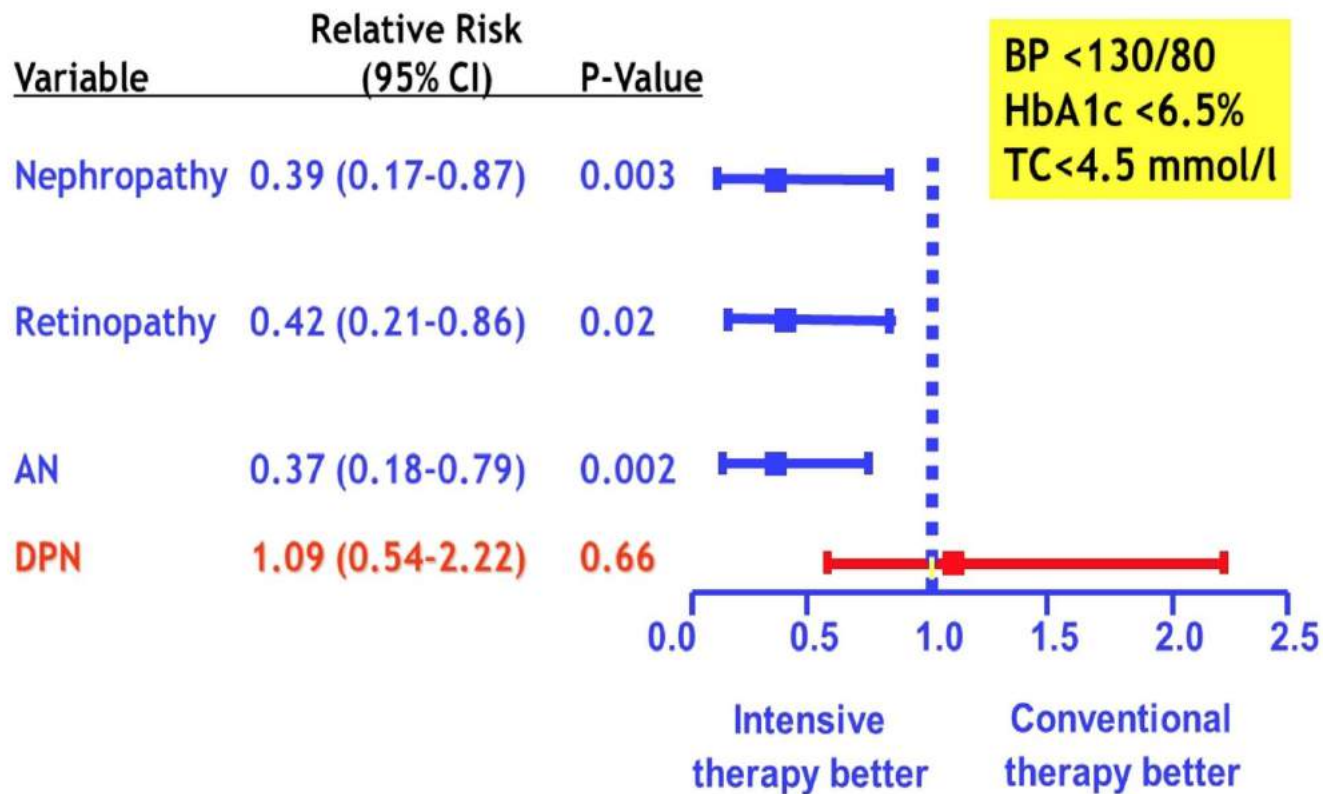
Test for overall effect: z=0.62, P=0.54

Boussageon R et al. 2011 Jul 26;343:d4169. doi: 10.1136/bmj.d4169

Ang L et al . *Curr Diab Rep* 2014

Steno Tip 2 Çalışması: 7.8 yıl izlem

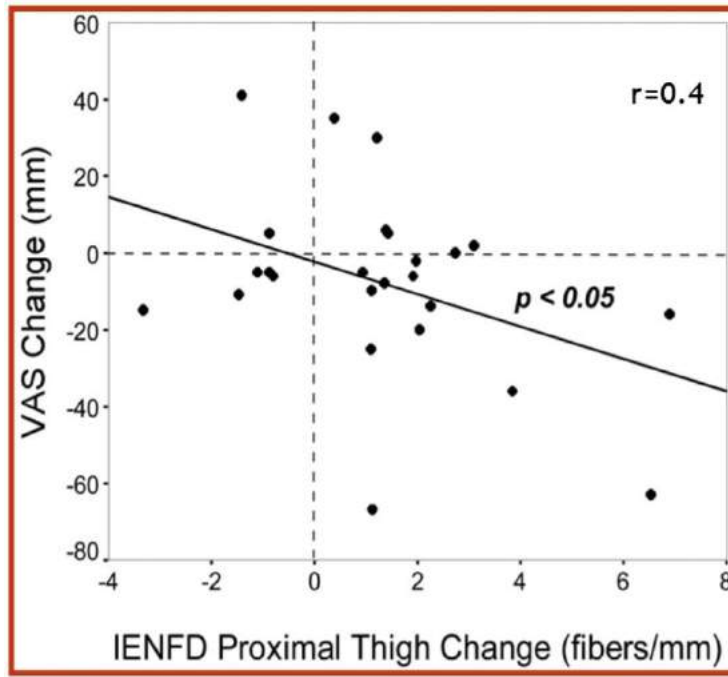
Effects of multifactorial intervention on progression of neuropathy and microangiopathy



IGT'de yaşam tarzı değişikliğinin ağrılı PN üzerine etkisi

Epidermal "reinnervation" after 1 year (n=32)

Correlation between improvement
in intraepidermal nerve fiber density
(IENFD) and improvement in pain



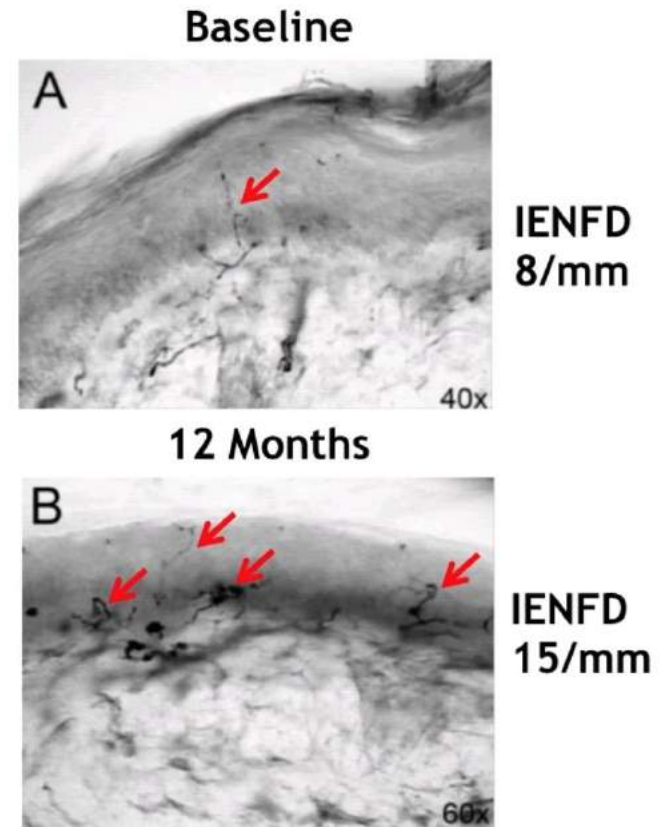
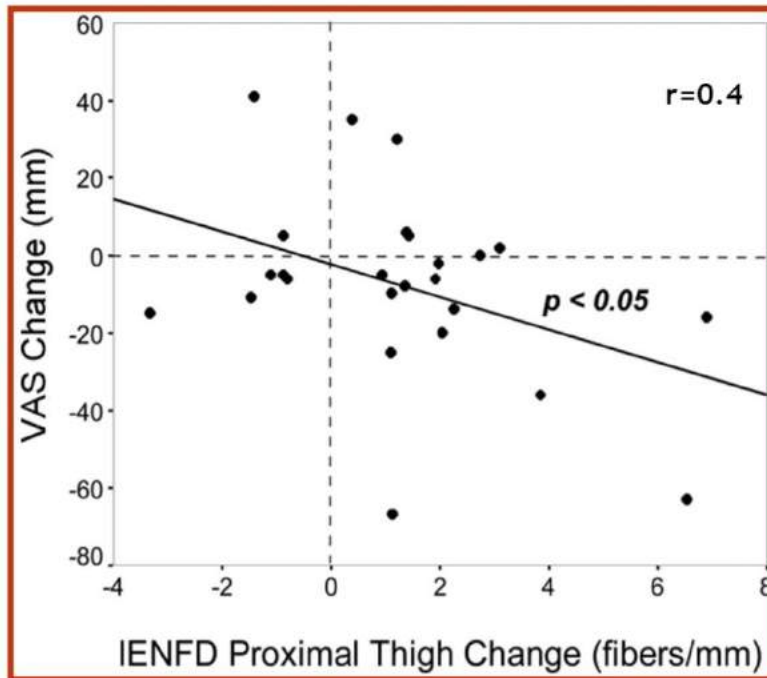
Smith et al., Diabetes Care 2006; 29: 1294-9

IENFD: intraepidermal sinir lifi dansitesi
VAS visual analog ağrı skalası

IGT'de yaşam tarzı değişikliğinin ağrılı PN üzerine etkisi

Epidermal "reinnervation" after 1 year (n=32)

Correlation between improvement
in intraepidermal nerve fiber density
(IENFD) and improvement in pain



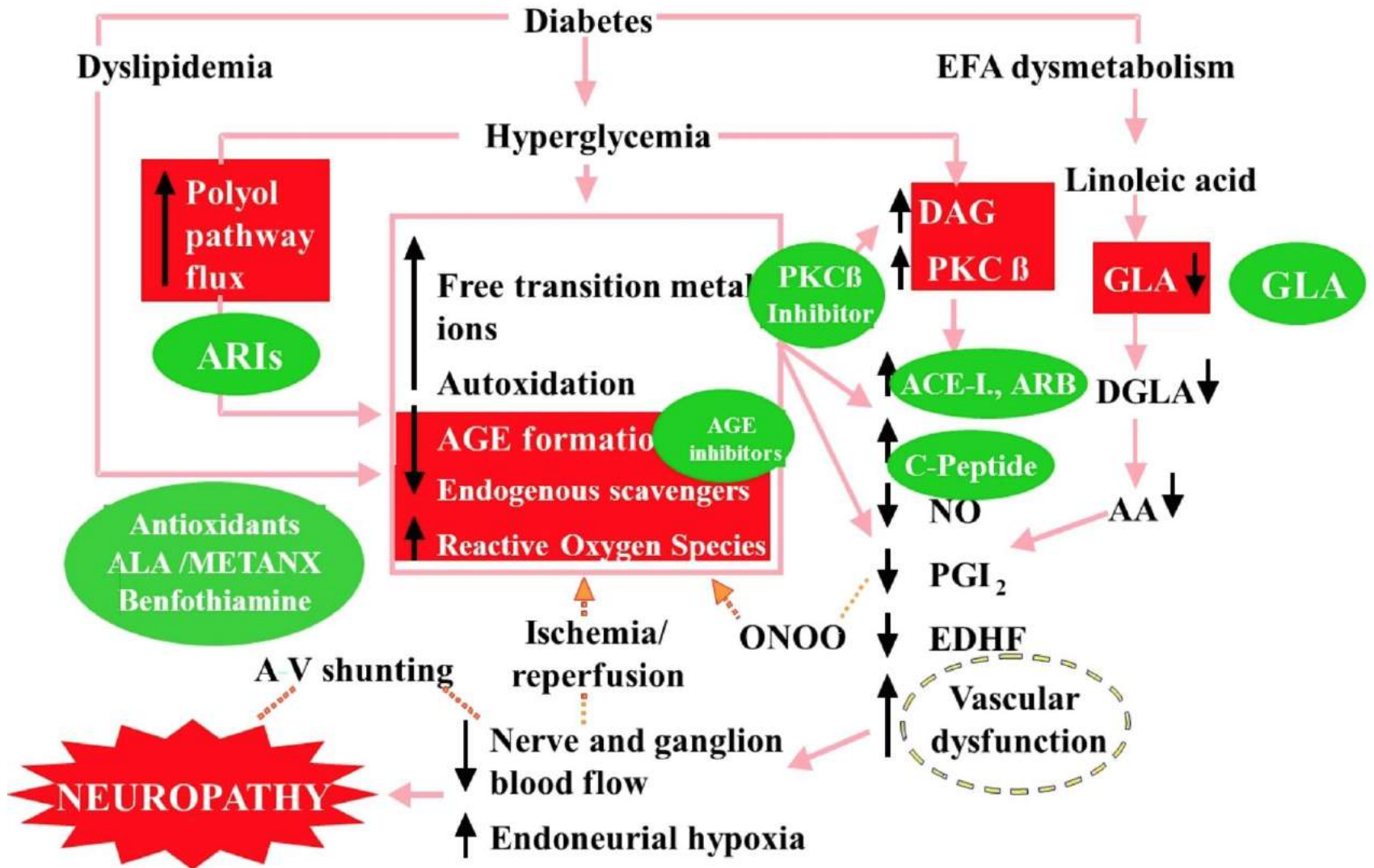
Sıkı glisemik kontrolün etkisi

- Tip 1 diyabette DSPN insidansını azaltır ve T1 diyabette DSPN önlenmesinde önerilir. **A**
- Tip 2 diyabette multiple risk faktörleri nedeniyle DSPN'yi önlemede hafifçe etkilidir, hasta merkezli amaçlara odaklanılmalıdır. **B**
- Yaşam tarzı değişiklikleri, prediyabetli/metabolik sendromlu ve tip2 diyabetli hastalarda DSPN prevansiyonu için önerilir. **B**

DN'de hastalık modifie edici tedaviler

- **Major sebep:** Hiperglisemi ve hiperlipidemiye bağı oksidatif stress
- **Sinir perfüzyonu azalmış ve endonöral hipoksi vardır..**
- Endotelyal vazodilatörlerde kayıp vardır
 - nitrik oksit, prostasiklin, endolten derive olan hiperpolarizasyon faktörü
- **Metabolik değişiklikler →vasküler disfonksiyona yol açıyor.**
“potansiyel tedavi yaklaşımlarına ışık tutar”

DN'de hastalık modifiye edici tedaviler



Pankreas transplantasyonu...sonuçlar

Tx'den 10 yıl sonra nöropati düzelmiştir..

NCV 1 yıl sonra iyileşmiştir.

Motor ve duysal fonksiyon iyileşmiştir

Deri biyopsisinde sinir lifi yoğunluğu artmamıştır

Çalışmalarda sonlanım noktaları farklı.....

Deri biyopsisinde düzelme yok, nörofizyolojik bulgularda iyileşme

α -Lipoik asid (ALA)

α -Lipoik asid (ALA) antioksidandır

Almanya'da DPN tedavisinde onaylıdır

600mg/gün 3 hf uygulama, **semptomlarda anlamlı iyileşme** (Ziegler al. 2004)

ALA, 4 yıl tedavi, randomize çift kör çalışma (Dyck et al. 2007)

Değerlendirme: kantitatif testler...nörofizyoloji...

Sonuç: Etkisiz

Aldoz redüktaz inhibitörleri(ARI)

- DPN'de polyol yolağında AR aktivitesi artmıştır
- ARI patogenetik tedavi olarak dikkati çekmiştir, etkisi kısıtlı

Epalrestat

- 12 hf, plasebo kontrollü çift kör; n=196
- nöropati semptomlarını iyileştirdi.
- Uzun dönemde toleransı iyi..

Ranirestat

- plasebo-kontrollü çalışma, n=549
- hafif/orta DPN, motor sinir fonksiyonunu iyileştirdi.

Benfotiamine.

- **Lipitte çözünür tiamin türevidir.**
- Hiperglisemiyle indüklenen vasküler hasar patogenezindeki üç yolağı inhibe eder..

Çalışmalar: Çelişkili sonuçlar var..

- Periferik sinir fonksiyonu üzerine faydalıdır(BENDIP)
- Doza bağılı olarak DSPN'de faydalıdır

Diğer patogenetik tedaviler..

C-peptide

Endotelyal NO sentezini ve Na⁺,K⁺ ATP'az aktivitesini artırır
6 ay tedavi, NCV'de iyileşme görülmüş

Actovegin

biyolojik aktif (sığır kanı ultrafiltratı) madde, nöroprotektif etkili
poli(ADP-riboz) polimeraz(PARP) aktivitesi inhibe eder...
Glukoz MB'da iyileşme ve nöron yaşam süresinde artma

Lipid düşürücü tedavi*

Statinler nöroprotektif etkiye sahiptir

Trigliserid düzeylerinin diyet ve ekzersizle düşürülmesi
BGT'li kişilerde IENFD'de artış sağlamıştır

Diabetes Care 33:1090–1096, 2010

**Ther Adv Chronic Dis* 2015, Vol. 6(1) 15–28

Ağrılı DPN'de tedavi

.

Ağrılı periferik nöropatide güncel tedaviler

- **Antidepresanlar:**
 - TSA
 - SSRI/SNRI
- **Antikonvülsanlar**
 - Birinci jenerasyon
 - **İkinci jenerasyon**
- Antiaritmikler
- Topikal ilaçlar
- NMDA reseptör antagonistleri
- Opiat ve atipik opiat analjezikler

Ağrılı nöropatide güncel tedavilerin etki yerleri



Supraspinal:
carbamazepine,
gabapentin,
duloxetine,
pregabalin,
opioids

Spinal cord:
carbamazepine,
gabapentin,
duloxetine,
pregabalin,
opioids

Nerve terminals:
Capsaicin

Ağrılı diyabetik nöropatide ilaç dozları

Antidepresanlar

TSA

- Amitriptyline 25 to 100 gece
- Nortriptyline 25 to 100 mg gece
- Doxepin 25 to 100 mg gece

SNRI

- **Duloxetine 60 to 120 mg/gün**
- Venlafaxine 75 to 225 mg/gün

Antikonvülsanlar

- **Pregabalin 300 - 600 mg/gün**
- Sodyum valproat 500-1200 mg/g

Diğer ilaçlar

- Capsaicin topikal krem 0.075
- Lidocaine patch
- Alfa-lipoik acid 600 mg/gün
- Isosorbide dinitrate sprej
- Transkutan elektriksel sinir stimülasyonu (TENS)

FDA onayı: Pregabalin, duloksetin ve tapentadol

Pregabalin

- Alfa-2 delta ligandıdır, ama GABAerjik ve benzodiazepin benzeri etkileri yoktur
- **Presinaptik eksitatör nörotransmitter inhibitörü:**
 - glutamat, substans P ve CGRP
- **Doz:** 2x50mg başla, 2x150 mg/gün doza ulaşılabilir.
- FDA, maksimum doz 300 mg/gün
- Doz artışı ile hem etkisi hem de yan etkisi artar.
- **En sık yan etki:** sersemlik uyku hali ve periferal ödemdir.

Duloksetin

dual seratonin ve nöradrenalin geri alım inhibitörü

- **Diyabetik nöropati ağrı tedavisinde etkilidir**
- Terapötik etki gösterme süresi 3 ila 12 hafta
- **Doz:** 60 veya 120 mg / gün dozunda ağrı/gece ağrısında etkili
- Ağrıda hissedilir iyileşme ise ilk hafta içinde görüldü.
- Uzun dönem etki ?
- **Yan etkiler:** ; bulantı, uykusuzluk, sersemlik hali, artmış iştah ve kabızlıktır. Ayrıca sıcak basmaları ve erektil disfonksiyon da bildirilmiştir.
- Duloksetin diğer SSRI' lar ile kombinasyonda tercih edilmemelidir.

Tapentadol

m-opioid reseptor agonisti ve noradrenaline reuptake inhibitörü

- Santral etkili opioid analjeziktir.
- Uzun süreli salınımlı tapentadol ağrılı DNP tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır
- **Ama diyabetik nöropatik ağrıda birinci ve ikinci seçenek ilaç olarak önerilmemektedir(ADA 2017)**
- Çünkü nöropatik ağrıyı azaltıcı etkisi bazı değerlendirmelerde ikna edici bulunmamıştır(*).

*Lancet Neurol 2015;14:162–173

Curr Med Res Opin 2011;27:151– 162

Diabetes Care 2014;37:2302–2309

Gabapentin

- Ca kanalı alfa-2 delta ligandıdır
- **Ağrılı diyabetik nöropatide etkisi sorgulanmaktadır**
- Klinik tecrübelerle dayalı olarak kullanılıyor
- **Tedavi dozu 300-600 mg günde 3 kez olarak başlanıp, günde 4 kez 900 mg'a kadar çıkılabilmektedir.**
- **Yan etkileri:** uyku hali, sersemlik ve ataksi

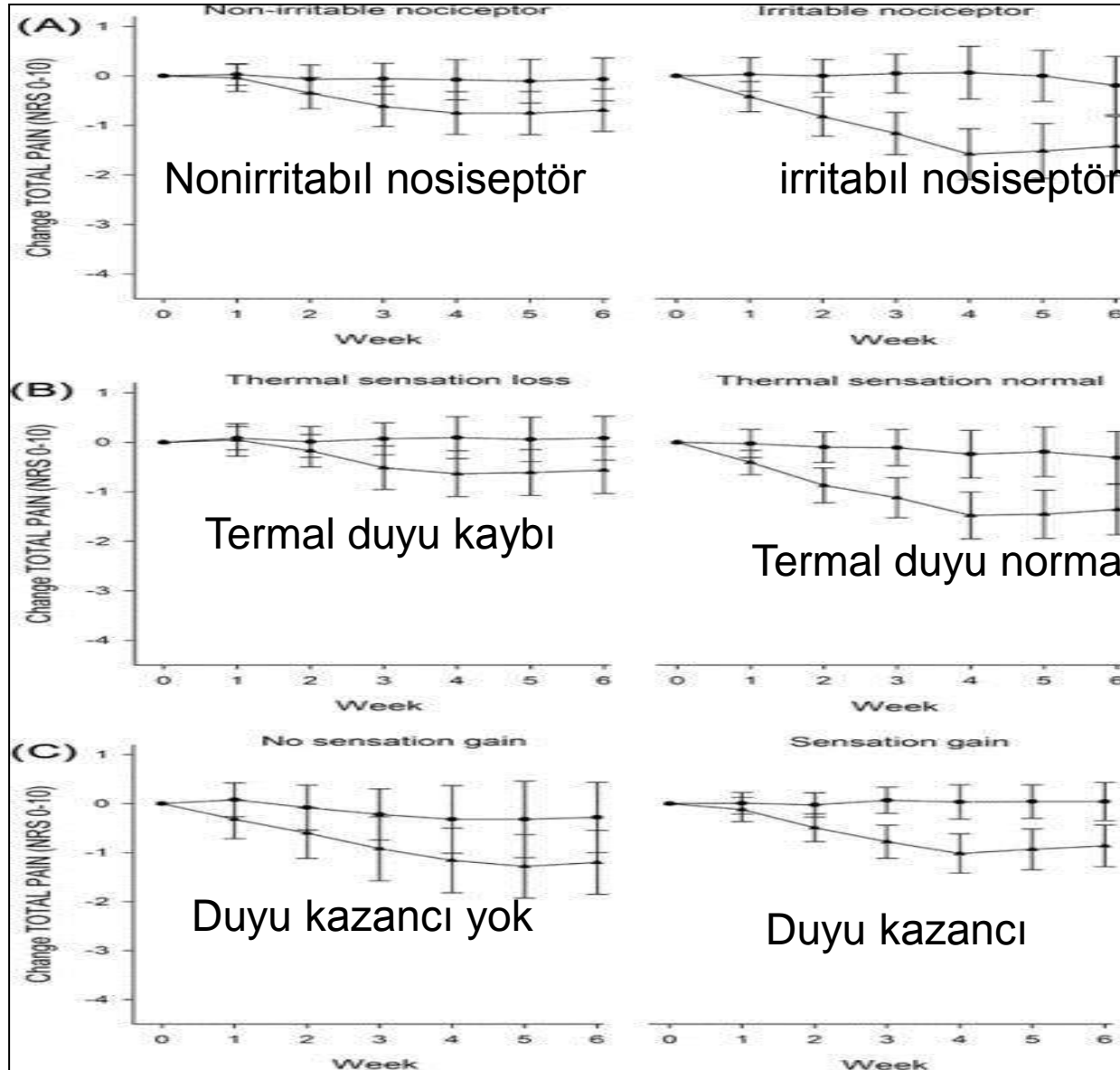
İkinci jenerasyon antikonvülsanlar

- A_2 - δ subunit ligandları
 - Gabapentin*
 - Pregabalin*
- **Topiramate***: Dört çalışmadan 1'ı pozitif, kilo kaybı avantajı
- **Lamotrigine***: etkili, devam eden çalışmalar
- **Oxcarbazepine*** etkilidir, yeni çalışmalar gerekiyor..
- Diğer:Levetiracetam, Tiagabine, Zonisamide

***Ağrılı DPN'de klinik çalışmalar**

Ağrılı DPN'de oxcarbazine'nin etkisi ağrı fenotipine bağlıdır

İrritabil(n=31) ve nonirritabil(n=52) nosiseptör'lü nöropatik ağrı



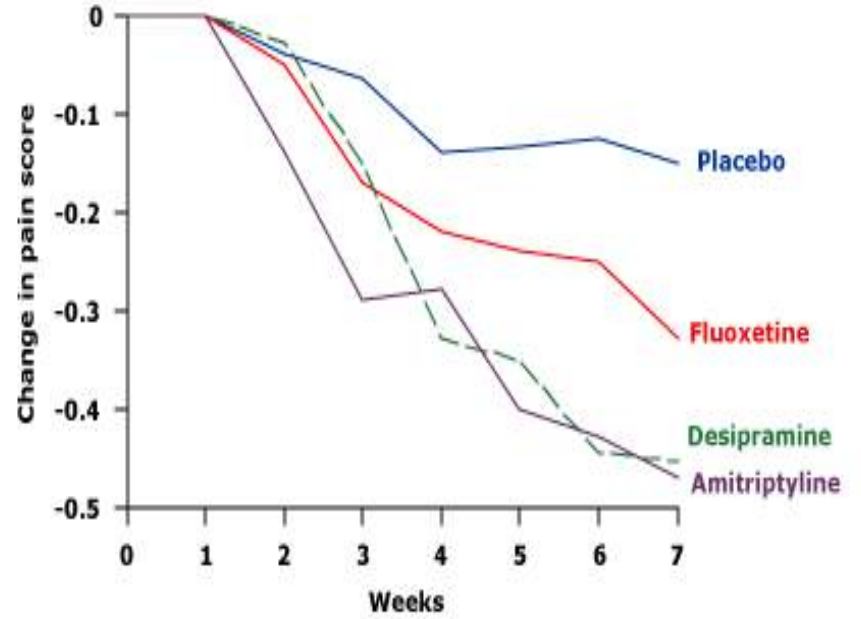
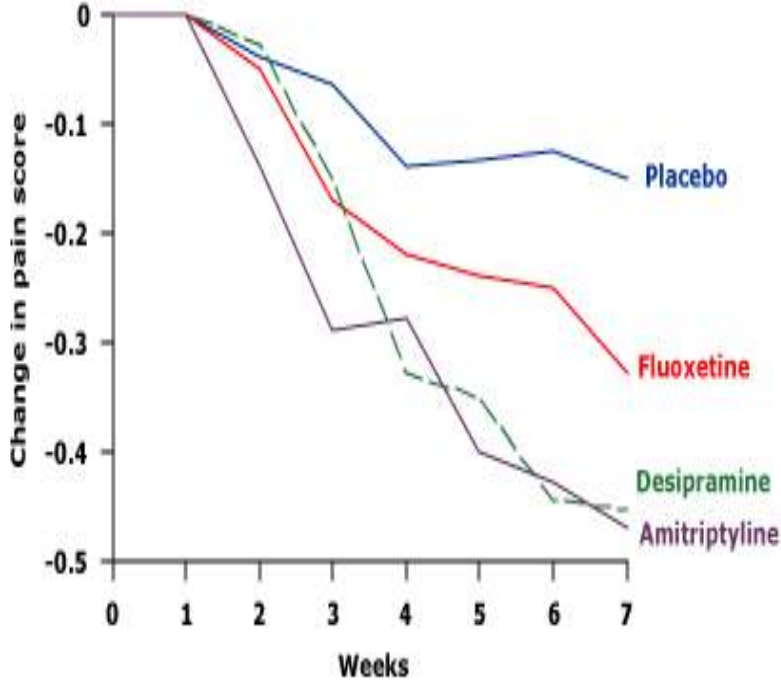
Demant, D
Pain.
2014;155(11):226
3-2273.

Trisiklik ilaçlar

nortriptilin----desipramine

- Başlangıç dozu:10-25mg
- Doz artışı: 10-25mg/hafta
- Maksimum doz: 100 mg/gün
- Yaşlılarda tercih edilmemeli, ilaç seviyeleri izlenmelidir.

TSA ilaçlar diyabetik nöropatide ağrıyı iyileştirir*

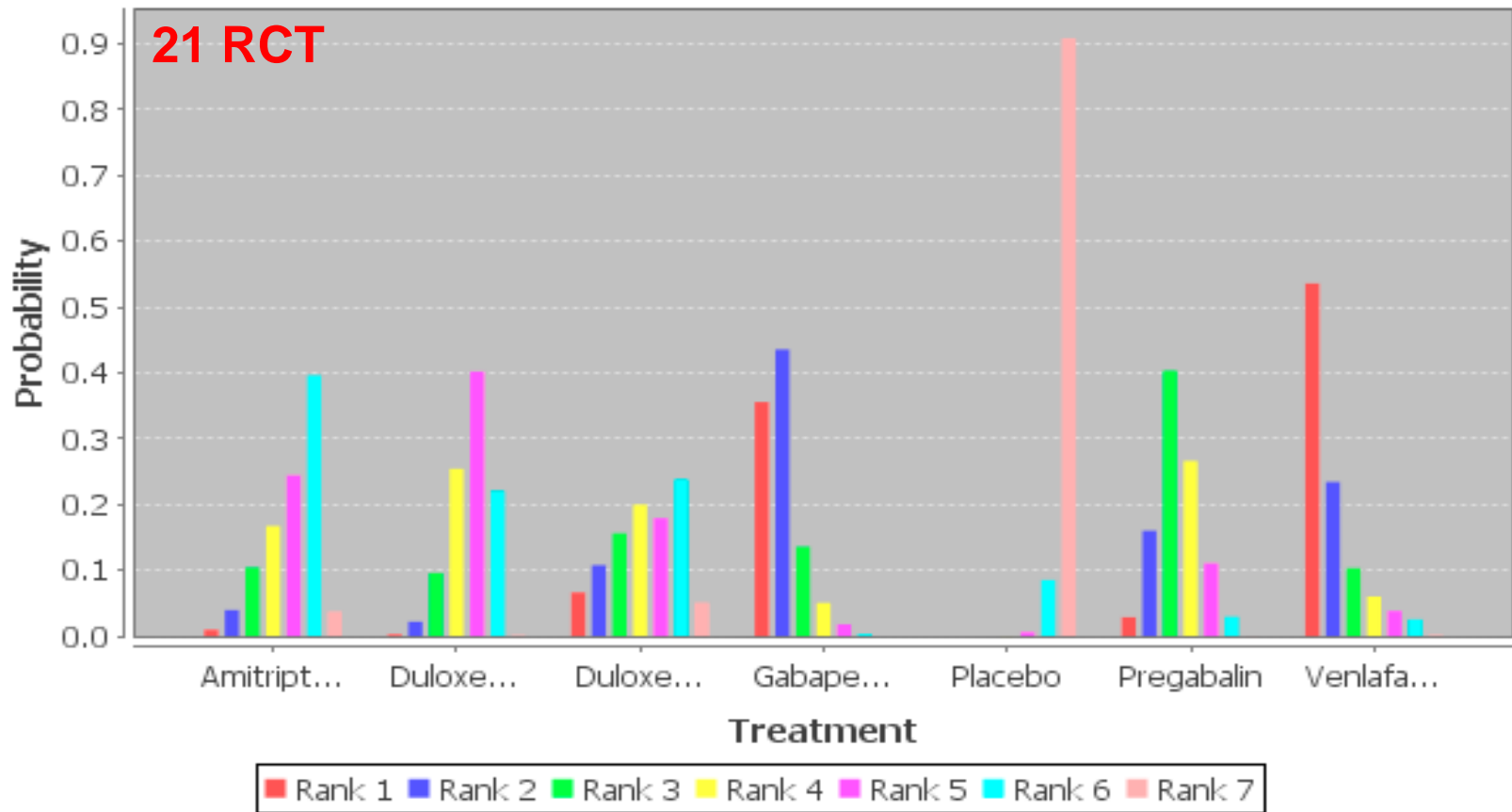


Max MB, Lynch SA, Muir J, et al, N Engl J Med 1992; 326:1250.

*%30 olguda ağrıda %50 azalma sağlıyor..

DPN ağrı tedavisinde ilaçların etkinliği

Rank Probability
Rank 1 is best, rank N is worst.

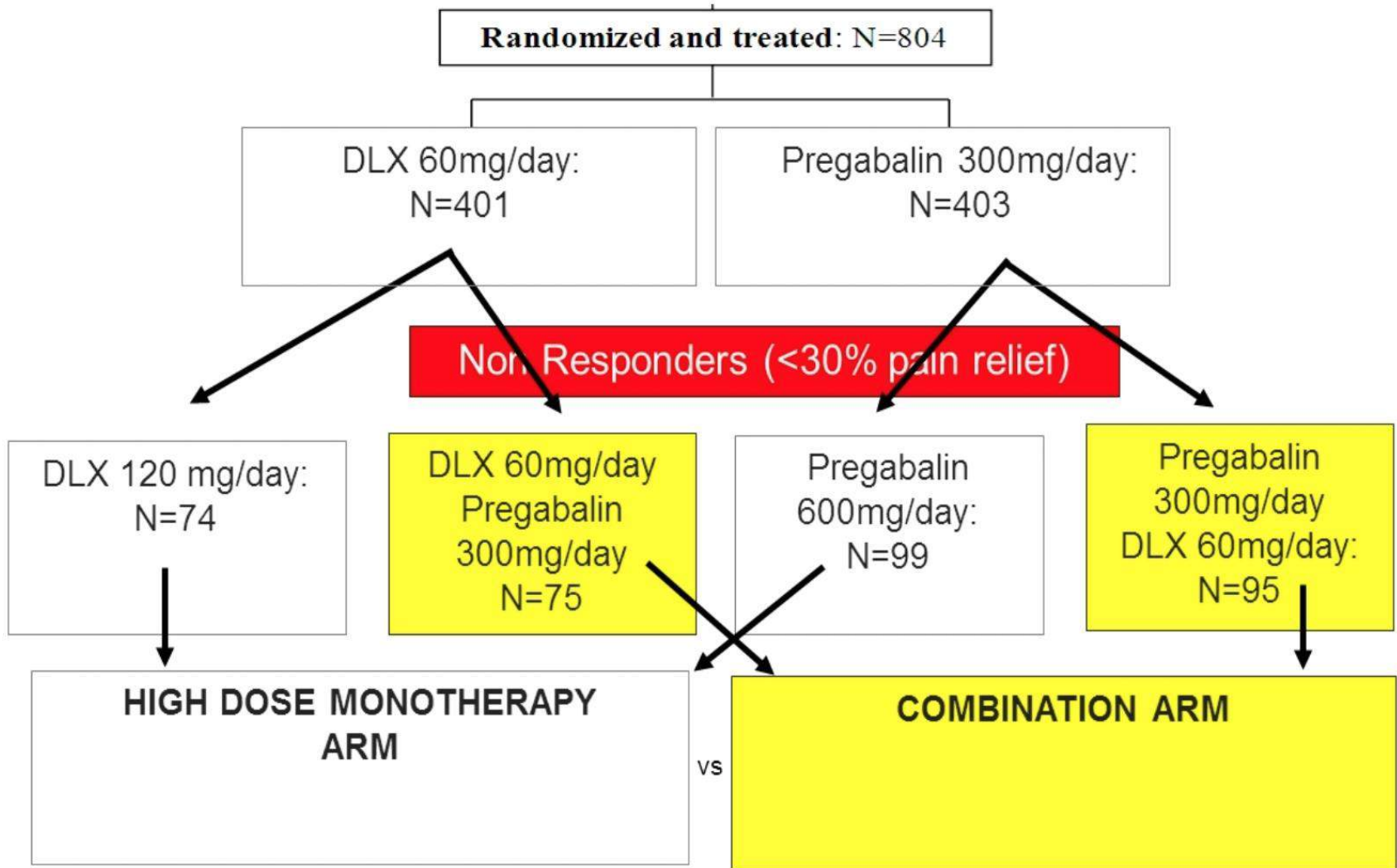


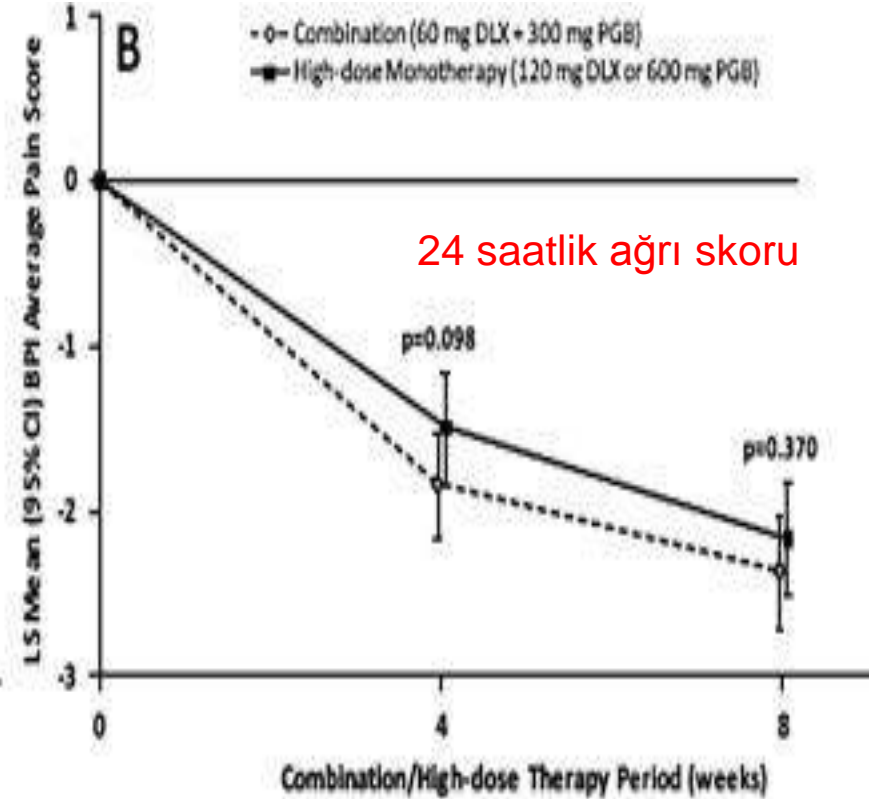
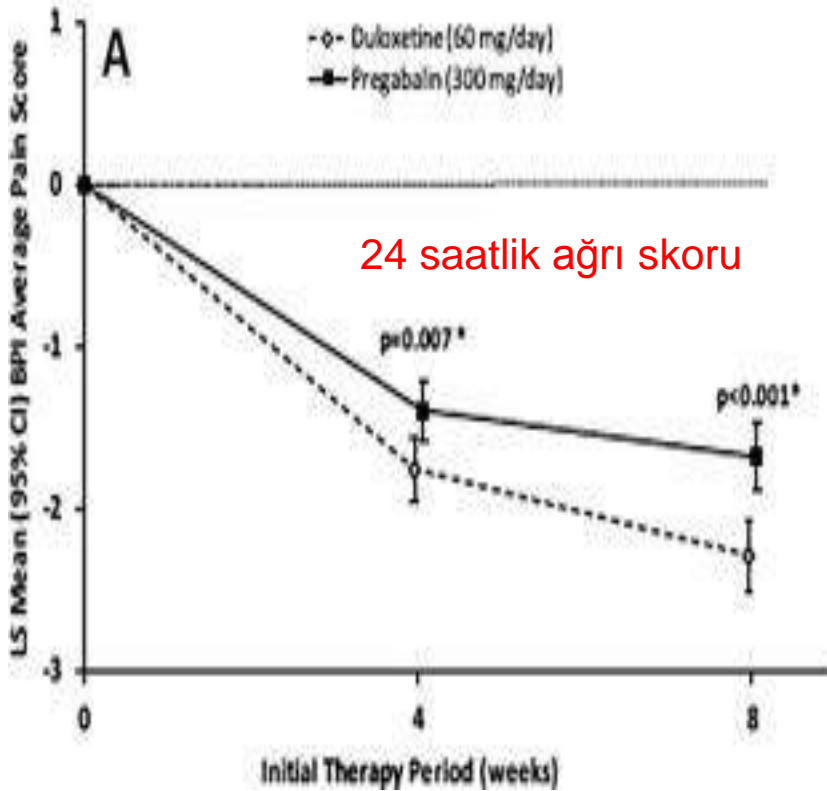
PAIN[®]

Duloxetine and pregabalin: High-dose monotherapy or their combination? The “COMBO-DN study” – a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain

Solomon Tesfaye, Stefan Wilhelm, Alberto Lledo, Alexander Schacht, Thomas Tölle, Didier Bouhassira, Giorgio Cruccu, Vladimir Skljarevski, Rainer Freynhagen

Combo DN çalışması





Combo DN çalışması:

Başlangıç tedavisi

DLX 60mg Pregab 300mg

Yüksek doz monoterapi

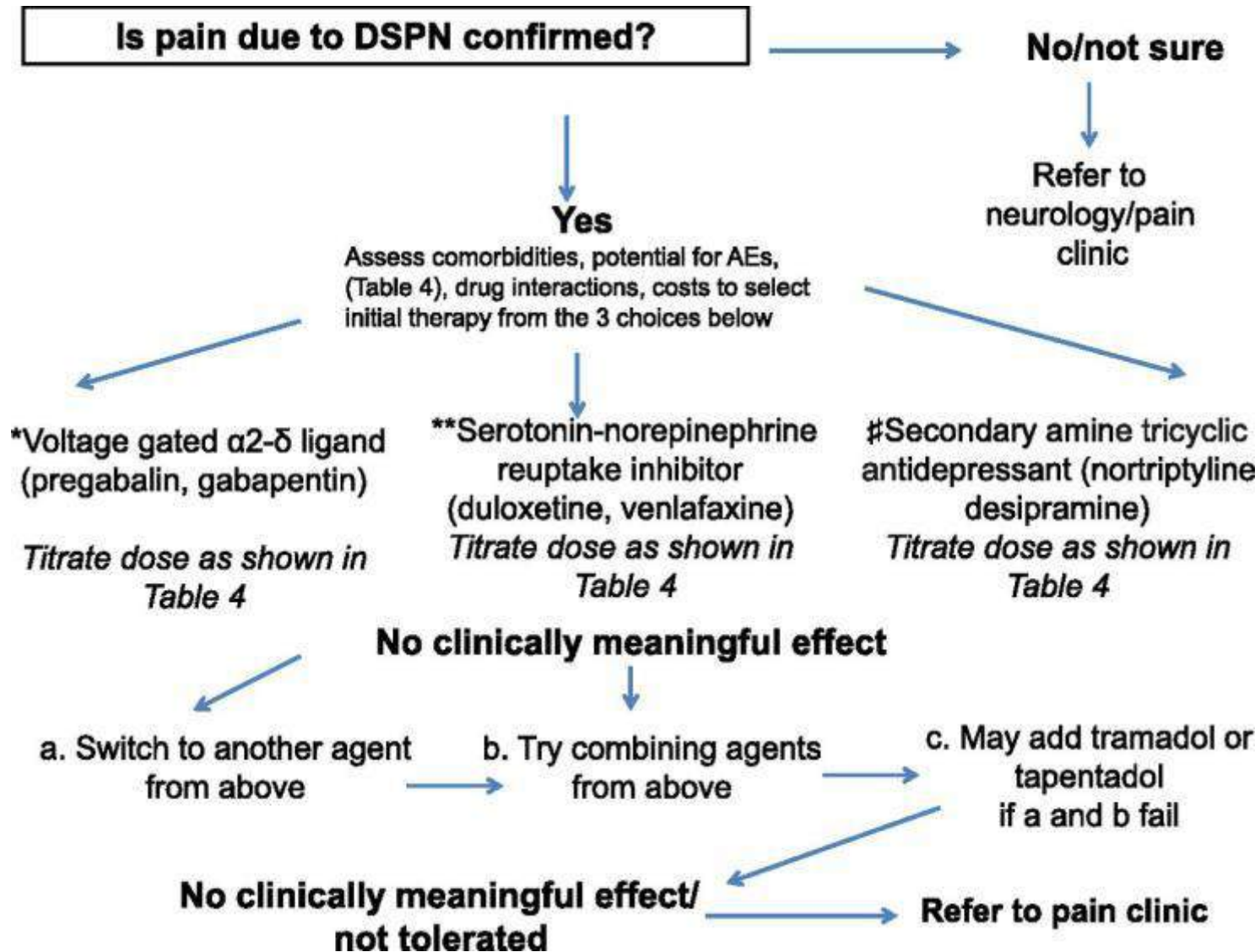
DLX120mg Pregab 600mg

Kombinasyon

DLX 60 + Pregab 300

DSPN nedeniyle ağrılı hastanın tedavi algoritmi

*Pregabalin is ağrılı DSPN için FDA onaylıdır, gabapentin onaylı değildir.
Duloksetin FDA onaylıdır, venlafaksin değildir.



Ağrı tedavisi

- Diyabette nöropatik ağrının semptomatik tedavisi için ilk yaklaşım olarak **pregabalin veya duloksetin** düşünülür. **A**
- **Gabapentin**, hastanın sosyoekonomik durumu, komorbidiler ve potansiyel ilaç etkileşimlerini dikkate alarak etkili başlangıç tedavisi olarak kullanılabilir. **B**
- FDA onayı olmamasına rağmen, **trisiklik antidepresan ilaçlar da nöropatik ağrı tedavisinde etkilidir.**, fakat önemli yan etkileri nedeniyle dikkatle kullanılmalıdır. **B**
- Bağımlılık ve diğer komplikasyon risklerini yüksek oluşu nedeniyle **tramadol veya tapentadol** gibi opioidlerin kullanımı DSPN'ye bağlı ağrı tedavisinde ilk ve ikinci seçenek olarak önerilmez. **E**

TEMĐ YAKLAŞIMI VE ÖNERİLER

- *Diyabetik nöropatiyi önlemek veya ilerlemesini geciktirmek için optimal glisemi kontrolü sağlanmalıdır [tip 1 diyabetliler için: Sınıf A, Düzey 1A kanıt (2,3); tip 2 diyabetliler için: Sınıf B, Düzey 2 kanıt (4)].*
- *Ağrılı diyabetik nöropati tedavisinde:*
 - *Antidepresan [Sınıf A, Düzey 1A kanıt (5,6)]*
 - *Antikonvülzan [Sınıf A, Düzey 1A kanıt (7-10)]*
 - *Opioid analjezik [Sınıf A, Düzey 1A kanıt (9)] grubu ilaçlar tek başlarına veya kombinasyon halinde kullanılmalıdır.*

ağrısız nöropati unutulmamalıdır



ağrısız nöropati unutulmamalıdır



Sonuç ve öneriler

Glisemik kontrol önemlidir, ama sürekliliği zor...

Patofizyolojiye dayalı tedavi çalışmaları sınırlıdır..

α -lipoik acid, Aktovegin gibi tedaviler, DPN için ümit vericidir.

Nöropatik ağrı için etkili ilaçlar var..

Yeni mekanizmalar ve bunlara yönelik ilaçlara ihtiyaç var..

İlaç seçimi; farmakokinetik özellik, etkinlik, yan etki, komorbidite ve ilaç etkileşimlerine göre yapılmalıdır.

Teşekkür ederim....