

Faculdades Integradas de Patos  
 Curso de Medicina  
 v. 2, n. 3, out/dez 2017, p. 701-711  
 ISSN: 2448-1394



## **BASES MOLECULARES DA PATOGÊNESE E TRATAMENTO DA NEUROPATIA DIABÉTICA**

*MOLECULAR BASES OF PATHOGENESIS AND TREATMENT OF DIABETIC NEUROPATHY*

Lucas dos Santos Leite  
 Faculdades Integradas de Patos – FIP – Patos – Paraíba - Brasil  
[lucasleitemed@gmail.com](mailto:lucasleitemed@gmail.com)

Paula Regina Rodrigues Salgado  
 Faculdades Integradas de Patos – FIP – Patos – Paraíba - Brasil  
[paulasalgado@fiponline.edu.br](mailto:paulasalgado@fiponline.edu.br)

Diogo Vilar da Fonseca  
 Universidade Federal do Vale do São Francisco – UNIVASF – Paulo Afonso – Bahia - Brasil  
[diogo.vilar@univasf.edu.br](mailto:diogo.vilar@univasf.edu.br)

### **RESUMO**

**Objetivo:** O presente artigo visa analisar as bases moleculares da patogênese e tratamento da neuropatia diabética.

**Métodos:** Foi realizado um estudo descritivo de revisão bibliográfica durante os meses de fevereiro e março de 2016, utilizando os artigos científicos indexados no SciELO e PubMed.

**Resultados:** A neuropatia diabética é uma complicação do diabetes mellitus intensamente estudada pela comunidade científica. Vários canais iônicos estão envolvidos na patogênese da doença que, atualmente, é tratada com antidepressivos.

**Conclusões:** O entendimento da fisiopatogênese da neuropatia diabética permite o descobrimento de novos fármacos que previnam ou atrasem o início da doença, uma vez que os tratamentos atuais agem apenas nos sintomas.

**Palavras-Chave:** Neuropatia diabética. Patogênese. Tratamento.

### **ABSTRACT**

**Objective:** This article aims to analyze the molecular basis of the pathogenesis and treatment of diabetic neuropathy.

**Methods:** The descriptive review was carried out during the months of February and March of 2014, using scientific articles indexed in SciELO and PubMed.

**Results:** Diabetic neuropathy is a complication of diabetes mellitus intensely studied by the scientific community. Various ion channels are involved in the pathogenesis of the disease.

**Conclusions:** The understanding of the pathophysiology of diabetic neuropathy allows the discovery of new drugs that prevent or delay the onset of the disease, since the current treatments act only on the symptoms.

**Keywords:** Diabetic neuropathy. Pathogenesis. Treatment.

## 1. Introdução

A neuropatia diabética (ND) é uma complicação do diabetes mellitus, a qual se caracteriza pela degeneração dos nervos somáticos e/ou autonômicos, podendo acometer qualquer nervo do corpo humano<sup>1</sup>. A ND pode ser classificada de maneira geral em: neuropatia difusa e focal. A ND difusa é a mais comum, geralmente crônica e progressiva, compromete todo o organismo, pois danifica as pequenas e grandes fibras nervosas. Já a ND focal é aguda e acontece em pacientes mais idosos. Nesse tipo de ND, ocorrem danos a um único ou múltiplos nervos periféricos, provocando vários sintomas como dores de cabeça, ptose e diplopia<sup>2</sup>.

Embora bastante relevante, estudos epidemiológicos envolvendo a ND não têm diferenciado se a dor relatada pelo paciente diabético é decorrente da neuropatia ou de outra etiologia. A prevalência de ND aumenta com a idade e está mais presente em pacientes com diabetes tipo 2 do que aqueles com diabetes tipo 1<sup>2</sup>.

A dor neuropática é a complicação mais frequente no diabetes, ocorrendo em um quarto dos pacientes diabéticos<sup>3</sup>. Cerca de 60% a 70% das pessoas com diabetes possuem danos leves ou graves no sistema nervoso central. Em pesquisa realizada pela Associação Americana de Diabetes, 75% dos entrevistados tinham sintomas de ND, porém esta condição não tinha sido diagnosticada<sup>4</sup>. Em pacientes diabéticos, a ND é a principal causa de úlceras no pé, representando cerca de 50-70% do número de amputações não traumática do membro inferior nos países ocidentais<sup>5</sup>. Estima-se que 15% dos diabéticos apresentarão úlceras no pé<sup>5,6</sup>.

A neuropatia juntamente com a retinopatia e disfunção vestibular correspondem aos três maiores riscos de quedas em pacientes diabéticos<sup>7</sup>. O diabetes afeta severamente a qualidade de vida, pois estudos mostram que pacientes diabéticos têm quinze vezes mais chances de terem complicações do que pessoas sem diabetes<sup>6</sup>. A ND está associada a um quarto de todos os gastos relacionados aos tratamentos de pacientes diabéticos nos Estados Unidos. O rígido controle da glicemia pode reduzir a incidência e progressão da ND<sup>2</sup>.

Os sinais e sintomas clínicos da ND podem ser atribuídos a alterações estruturais funcionais nos nervos periféricos<sup>8</sup>. As manifestações clínicas usualmente encontradas por paciente com ND são fortes dores e fraqueza. Geralmente, esses sintomas são simétricos, iniciando pelo pé e se espalhando de maneira comprimento dependente. Os pacientes com ND possuem alterações sensoriais marcadas por insensibilidade e intensa sensibilidade ao mesmo tempo. Frequentemente, os pacientes desenvolvem alodínia (resposta nociceptiva a estímulos normalmente inócuos) e hiperalgesia (sensibilidade excessiva à dor)<sup>1</sup>. O motivo pelo qual alguns pacientes não desenvolvem esse quadro

doloroso ainda é incerto, porém acredita-se que outras doenças concomitantes ou transtornos psíquicos podem alterar a expressão dos sintomas<sup>9</sup>.

A avaliação e o diagnóstico da ND são um grande desafio devido às inúmeras possibilidades etiológicas. O correto diagnóstico da neuropatia reduz os gastos com a saúde, pois evita a solicitação de exames desnecessários<sup>9</sup>. Embora a ND seja frequente em pacientes diabéticos, várias outras enfermidades podem mascarar ou contribuir para os sintomas da ND<sup>8</sup>.

Diante da importância do tema, o presente artigo visa analisar as bases moleculares da patogênese e tratamento da neuropatia diabética.

## **2. Metodologia**

Foi realizado um estudo descritivo de revisão bibliográfica durante os meses de fevereiro e março de 2014, utilizando os artigos científicos indexados no SciELO e PubMed, compreendendo o período de janeiro de 2010 a março de 2016. Foram inseridas também publicações anteriores que serviram de referência para trabalhos atuais. As palavras-chave utilizadas na pesquisa foram diabetes, neuropatia diabética e patogênese.

## **3. Resultados e discussão**

A etiologia da ND é bastante complexa com vários fatores implicados. O estresse metabólico crônico provocado pela hiperglicemia devido a baixa produção de insulina no diabetes tipo 1 ou diminuição da sensibilidade periférica da insulina no diabetes tipo 2, afeta a homeostasia celular<sup>10</sup>. Os mecanismos principais para os danos funcionais e estruturais do tecido nervoso incluem estresse oxidativo, ativação da via do poli-ol no metabolismo da glicose e variações na expressão de diversos tipos de canais iônicos<sup>10</sup>.

O paciente diabético sem controle glicêmico apresentam elevados níveis de glicose dentro das células, resultando em um acentuado metabolismo que estimula a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e aumento do stress oxidativo<sup>11</sup>. As enzimas NAD(P)H oxidase endotelial, xantina oxidase e óxido nítrico sintetase também contribuem para a formação das EROs<sup>12</sup>. Os radicais livres formados, tais como íons superóxidos, peróxido de hidrogênio e radical hidroxila reagem modificando estruturas celulares de proteínas, ácido nucléico e membrana lipídica por meio de reações de oxidação que causam necrose celular e ativação de genes responsáveis por danos neuroanais<sup>13</sup>. No diabetes ocorre um aumento na produção de EROs como também diminui a efetividade das defesas antioxidantes. O organismo dispõe de mecanismos químicos e enzimáticos de neutralizar esses EROs. As enzimas superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutathione peroxidase possui uma função bastante importante

nesse processo, porém em indivíduos com diabetes tipo 2 a atividade dessas enzimas encontram-se diminuídas<sup>1</sup>. Em animais diabéticos, observa-se uma disfunção do nervo ciático e redução do fluxo sanguíneo endoneural influenciada pela produção das EROs<sup>14,15</sup>.

A diminuição da atividade da Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase também está implicada na fisiopatogênese da ND. Vários estudos relatam o papel da Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase nos tecidos nervosos e cérebro para o desenvolvimento da ND<sup>16,17</sup>. A bomba de sódio-potássio, uma vez com a atividade diminuída, ocasiona um acúmulo de Na<sup>+</sup> intracelular, provocando uma dissipação do potencial de ação e a célula despolariza. No nervo ciático dos animais diabéticos, a redução da atividade dessa enzima retarda a condução nervosa do nervo<sup>18,19</sup>.

As mudanças metabólicas provocadas pelo diabetes modificam a via do poliol. A glicose, poliol acíclico, ao sofrer ação da aldose-redutase se transforma em sorbitol que é re-oxidado pela sorbitol-desidrogenase, dando origem a frutose. Em condições normoglicêmicas, a glicose é oxidada pela via glicolítica, no entanto, em estado hiperglicêmico, o excesso de glicose é convertido em sorbitol pela aldose-redutase. O fator complicador é o fato de que a aldose redutase compete com o óxido nítrico redutase pelo NADPH<sup>20</sup>. Nesse contexto, o consumo de NADPH como uma coenzima debilita a produção de óxido nítrico e reduz os níveis de glutatona, resultando em insuficiência vascular e super produção de EROs<sup>21</sup>.

Vários canais e receptores estão implicados na fisiopatogênese da neuropatia diabética. Os canais de sódio dependente de voltagem (Nav) são fundamentais na propagação do estímulo doloroso. Na ND, ocorre aumento na expressão dos canais de Nav1.3 e Nav1.7 nos neurônios do gânglio da raiz dorsal (DRG)<sup>22,23</sup>. Segundo KHARATMAL et al.<sup>24</sup>, os neurônios do DRG isolados de ratos diabéticos apresentam uma diminuição na expressão dos canais de Nav1.8 e aumento da fosforilação desses canais pela proteína cinase A (PKA) o que contribui para neuropatia diabética. A administração sistêmica ou local de A803467, bloqueador seletivo dos canais Nav1.8, foi mais efetivo do que a lidocaína, bloqueador não específico dos canais de Nav, no alívio dos sintomas de hiperalgesia e alodínia em animais diabéticos, sugerindo que estes canais podem ser alvo para o tratamento clínico<sup>25,26</sup>.

Os canais de Nav podem ser modulado por várias enzimas como proteína cinase A (PKA) e proteína cinase C (PKC)<sup>27</sup>. Estudos mostram o importante papel da família da proteína cinase ativada por mitogêno (MAP cinase) nos mecanismos de hiperalgesia, por meio da fosforilação direta de canais de sódio específicos. A p38 e ERK1/2, membros da família MAP cinase, contribuem para a manutenção da dor neuropática<sup>28,29</sup>. No animal diabético, a entrada do íon cálcio através da ativação do receptor NMDA ou de outros receptores são responsáveis pela ativação inicial da MAP cinase, resultando em uma

sensibilização espinhal e no DRG com consequente hiperalgesia<sup>29</sup>. Além do mais, a PKC e p38 aumenta a quantidade da proteína Nav1.7 no DRG que pode ser evitada por meio da ativação tanto dos receptores opioides  $\delta$  pelas encefalinas quanto dos receptores GABAB pelo ácido gama-aminobutírico (GABA)<sup>30</sup>.

O homeostasia do íon cálcio neuronal tem sido implicada em numerosas doenças, entre as quais se destaca a ND, devido a variações na expressão e funcionamento dos canais de cálcio. Nos neurônios de animais diabéticos observa-se aumento na concentração de cálcio intracelular e diminuição da atividade de transportadores de cálcio<sup>31</sup>. O influxo de  $\text{Ca}^{2+}$  para o citoplasma ocorre, principalmente, por meio de canais de cálcio dependente de voltagem (Cav) que incluem os canais de baixo limiar (tipo T) e alto limiar (tipo N- e L-)<sup>32</sup>. A densidade desses canais encontra-se aumentada nos animais diabéticos em 40-100%<sup>26</sup>. Estudos relatam que os canais de cálcio tipo T presentes nos neurônios do DRG são fundamentais na hiperalgesia da ND, pois, principalmente, os canais de Cav3.2 tipo T estão super-expressos nos neurônios sensoriais, sendo responsáveis pela hipersensibilidade térmica da ND<sup>33</sup>.

Os receptores de potencial transiente (TRP) são expressos pelos neurônios sensoriais primários mediam a termosensibilidade e a resposta patofisiológica sensorial<sup>34</sup>. Os variações na expressão do receptor TRPV1, membro da família TRP, estão diretamente relacionadas as mudanças entre o estado hiper-, hipo- e normalgésico em animais diabéticos. No estado de hiperalgesia, os receptores TRPV1 estão super-expressos, porém no estado hipoalgésico observa-se uma diminuição na expressão desses receptores<sup>35,36</sup>.

Os receptores purinérgicos (P2XR) são canais catiônicos ativados por ligantes expressos em nos neurônios da DRG. Esses receptores possuem papel fundamental na transmissão do estímulo nociceptivo e estão envolvidos na sinalização periférica em ratos diabéticos<sup>37</sup>. Nos neurônios sensoriais primários encontra-se uma grande densidade de receptores P2X3 que estão presentes em fibras de pequeno diâmetro relacionadas a nocicepção<sup>37,38</sup>.

As principais classes de medicamentos utilizados para o tratamento da ND são os antidepressivos tricíclicos, anticonvulsivantes, inibidores da receptação de serotonina e noradrenalina e opioides<sup>39</sup>. No entanto, esses fármacos reduzem a dor em apenas 30 a 50% em pacientes que tomam a dose máxima da medicação<sup>40,41</sup>.

Os antidepressivos tricíclicos (ADTs) são recomendados como drogas de primeira escolha para o tratamento da ND. Os ADTs mais prescritos são a amitriptilina e nortriptilina, apesar de não serem aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento de neuropatias. Pacientes diabéticos com problemas cardíacos, incluindo arritmias, insuficiência cardíaca ou infarto do miocárdio não devem ser tratados com os ADTs devido aos efeitos anticolinérgicos desses fármacos<sup>39</sup>.

Caso o paciente com ND não possa ser tratado com ADTs em virtude dos efeitos colaterais, será utilizado como tratamento de primeira escolha a gabapentina e o pregabalina que são classificados como anticonvulsivantes<sup>40</sup>. Ambos se ligam a subunidade  $\alpha_2\delta$  dos canais de cálcio, modulando a liberação de neurotransmissores<sup>40-42</sup>.

A gabapentina tem sido usada como droga de primeira escolha no tratamento de várias neuropatias como a ND, pois não interfere nas enzimas hepáticas, possui pouca interação com outras drogas e geralmente é melhor tolerado do que os ADTs<sup>43</sup>. Em animais diabéticos com hiperalgesia, a administração crônica de gabapentina, além de diminuir a densidade dos canais de cálcio também reduziu a expressão de Nav1.7 nos neurônios do DRG e minimizou a ativação de ERK1/2, podendo tais mecanismos explicar parcialmente o efeito analgésico do fármaco<sup>44,45</sup>. Em pacientes com NAD que apresentam problemas cardíacos decorrentes do diabetes, demonstrou-se que em doses terapêuticas, a gabapentina alivia os sintomas da neuropatia como também melhora a função autônoma cardíaca<sup>46</sup>.

A pregabalina é um dos dois medicamentos aprovados pela FDA em virtude da sua eficácia no tratamento da ND<sup>47</sup>. Embora apresente estrutura semelhante à gabapentina, exibe algumas vantagens como farmacocinética linear em doses terapêuticas com baixa variabilidade entre pessoas<sup>48</sup>.

Estudos sugerem que a ND está relacionado ao desequilíbrio na liberação de noradrenalina e serotonina pelos neurônios<sup>39,49</sup>. O tratamento com inibidores seletivos da recaptação de noradrenalina e serotonina como a duloxetina e venlafaxina tem um efeito promissor no controle da ND, pois esses neurotransmissores suprimem a transmissão do estímulo periférico doloroso para os neurônios do corno dorsal da medula espinhal<sup>50</sup>. Vários estudos clínicos confirmam a eficiência da duloxetina contra a dor em pacientes diabéticos e o seu uso tem sido aprovado pelo FDA<sup>50,51</sup>. No tratamento com a duloxetina em pacientes depressivos que sofrem com a ND, observou-se uma melhora significativa dos sintomas dolorosos, porém não houve mudanças no quadro depressivo, sugerindo que o mecanismo da dor e depressão são diferentes (BRANNAN et al., 2005). Vale a pena ressaltar que a interação entre ADTs e inibidores de recaptação de serotonina e noradrenalina pode resultar em uma síndrome serotoninérgica com sintomas neurológicos e autônomos<sup>49</sup>.

Os analgésicos opioides estão na segunda linha de tratamento, podendo ser selecionados como primeira linha se o tratamento com outras terapias não provocarem alívio da dor<sup>52</sup>. Apesar dos efeitos colaterais, tolerância e dependência, em virtude do uso crônico, os opioides diminuem a dor em pacientes com ND<sup>39</sup>.

O tratamento tópico para ND incluem a capsaicina e a lidocaína. O primeiro estimula as fibras C a liberarem a substância P, causando dor e hiperalgesia inicial com subsequente diminuição dos sintomas. A lidocaína é um bloqueador dos canais de sódio,

utilizado na forma de emplastro para diminuição das dores decorrentes da ND<sup>53</sup>.

O uso da medicina alternativa e complementar pode melhorar a qualidade de vida de pacientes com ND como o uso do ácido lipoico e acupuntura<sup>39</sup>. O ácido lipoico é um natural antioxidante que em paciente diabéticos diminui as disfunções vasculares e a produção de EROs e aumenta a sensibilidade a insulina. O tratamento diário por via endovenosa do ácido lipoico a 600mg por 3 semanas reduziu os sintomas de dor e formigamento em pacientes com ND. Estudos mostram que o uso da acupuntura por 6 meses reduz o uso de outros analgésico utilizados no tratamento da ND, porém mais pesquisas devem ser realizadas para comprovar esses efeitos<sup>54</sup>.

#### **4. Conclusão**

As bases moleculares da neuropatia diabética apresentam várias linhas de pesquisas que devem ser mais bem exploradas para um melhor tratamento e prevenção da enfermidade. O entendimento do motivo pelo qual pacientes com diabetes tipo 2 mesmo com a glicemia controlada ainda continuam desenvolvendo neuropatia ainda é incerto e essencial para o descobrimento dos fatores que levam a doença. Atualmente, não há um tratamento efetivo para reparar ou reverter os danos aos nervos dos pacientes com ND. O descobrimento de novos fármacos que previnam ou atrasem o início da ND é muito importante, pois os tratamentos atuais agem apenas nos sintomas da doença.

#### **Referências**

1. Papanas N, Ziegler D. Emerging drugs for diabetic peripheral neuropathy and neuropathic pain. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2016.
2. Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, Feldman EL. Diabetic neuropathy: mechanisms to management. *Pharmacol Ther*. 2008;120(1):1-34.
3. Quattrini C, Tesfaye S. Understanding the impact of painful diabetic neuropathy. *Diabetes Metab. Res. Rev*. 2003;19 Suppl 1:S2-8.
4. Javed S, Alam U, Malik RA. Burning through the pain: treatments for diabetic neuropathy. *Diabetes Obes. Metab*. 2015;17(12):1115-25.
5. Zhang P, Lu J, Jing Y, Tang S, Zhu D, Bi Y. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med*. 2016:1-11.
6. Margolis DJ, Malay DS, Hoffstad OJ, Leonard CE, MaCurdy T, de Nava KL, Tan Y, Molina T, Siegel KL. Incidence of diabetic foot ulcer and lower extremity amputation among Medicare beneficiaries, 2006 to 2008: Data Points #2. 2011.

7. Agrawal Y, Carey JP, Della Santina CC, Schubert MC, Minor LB. Diabetes, vestibular dysfunction, and falls: analyses from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Otol. Neurotol.* 2010;31(9):1445-50.
8. Yagihashi S, Yamagishi S, Wada R. Pathology and pathogenetic mechanisms of diabetic neuropathy: correlation with clinical signs and symptoms. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;77 Suppl 1:S184-9.
9. Kraychete DC, Sakata RK. Neuropatia diabética: diagnóstico e tratamento. Relato de caso. *Revista Dor* 2010;11(3):262-265.
10. Nazıroğlu M1, Dikici DM, Dursun S. Role of oxidative stress and Ca<sup>2+</sup> signaling on molecular pathways of neuropathic pain in diabetes: focus on TRP channels. *Neurochem Res.* 2012;37(10):2065-75.
11. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes.* 2005;54(6):1615-25.
12. Cameron NE, Cotter MA. Effects of antioxidants on nerve and vascular dysfunction in experimental diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1999;45(2-3):137-46.
13. Al-Nimer MS, Al-Ani FS, Ali FS. Role of nitrosative and oxidative stress in neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Neurosci Rural Pract.* 2012;3(1):41-4.
14. Figueroa-Romero C, Sadidi M, Feldman EL. Mechanisms of disease: the oxidative stress theory of diabetic neuropathy. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2008;9(4):301-14.
15. Zherebitskaya E, Akude E, Smith DR, Fernyhough P. Development of selective axonopathy in adult sensory neurons isolated from diabetic rats: role of glucose-induced oxidative stress. *Diabetes.* 2009;58(6):1356-64.
16. Krishnan AV, Lin CS, Kiernan MC. Activity-dependent excitability changes suggest Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> pump dysfunction in diabetic neuropathy. *Brain.* 2008;131(Pt 5):1209-16.
17. Shakeel M. Recent advances in understanding the role of oxidative stress in diabetic neuropathy. *Diabetes Metab. Syndr.* 2015;9(4):373-8.
18. Coppey LJ, Davidson EP, Dunlap JA, Lund DD, Yorek MA. Slowing of motor nerve conduction velocity in streptozotocin-induced diabetic rats is preceded by impaired vasodilation in arterioles that overlie the sciatic nerve. *Int. J. Exp. Diabetes Res.* 2000;1(2):131-43.
19. Pop-Busui R1, Marinescu V, Van Huysen C, Li F, Sullivan K, Greene DA, Larkin D, Stevens MJ. Dissection of metabolic, vascular, and nerve conduction interrelationships in experimental diabetic neuropathy by cyclooxygenase inhibition and acetyl-L-carnitine administration. *Diabetes.* 2002;51(8):2619-28.
20. Silva NR, Costa CEM. A hiperglicemia e os mecanismos envolvidos nas disfunções vasculares do Diabetes Mellitus. *Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR.* 2008;12(3): 265-70.



21. Rahimi-Madiseh M, Malekpour-Tehrani A, Bahmani M, Rafieian-Kopaei M. The research and development on the antioxidants in prevention of diabetic complications. *Asian Pac J Trop Med.* 2016 Sep;9(9):825-31.
22. Cummins TR, Dib-Hajj SD, Waxman SG. Electrophysiological properties of mutant Nav1.7 sodium channels in a painful inherited neuropathy. *J Neurosci.* 2004 Sep 22;24(38):8232-6.
23. Sun W, Miao B, Wang XC, Duan JH, Wang WT, Kuang F, Xie RG, Xing JL, Xu H, Song XJ, Luo C, Hu SJ. Reduced conduction failure of the main axon of polymodal nociceptive C-fibres contributes to painful diabetic neuropathy in rats. *Brain.* 2012;135(Pt 2):359-75.
24. Kharatmal SB, Singh JN1, Sharma SS. Comparative evaluation of in vitro and in vivo high glucose-induced alterations in voltage-gated tetrodotoxin-resistant sodium channel: Effects attenuated by sodium channel blockers. *Neuroscience.* 2015;305:183-96.
25. Mert T, Gunes Y. Antinociceptive activities of lidocaine and the nav1.8 blocker a803467 in diabetic rats. *J. Am. Assoc. Lab. Anim. Sci.* 2012;51(5):579-85.
26. Huang Q, Chen Y, Gong N, Wang YX. Methylglyoxal mediates streptozotocin-induced diabetic neuropathic pain via activation of the peripheral TRPA1 and Nav1.8 channels. *Metabolism.* 2016;65(4):463-74.
27. Cantrell AR, Catterall WA. Neuromodulation of Na<sup>+</sup> channels: an unexpected form of cellular plasticity. *Nat Rev Neurosci.* 2001;2(6):397-407.
28. Zhuang ZY, Gerner P, Woolf CJ, Ji RR. ERK is sequentially activated in neurons, microglia, and astrocytes by spinal nerve ligation and contributes to mechanical allodynia in this neuropathic pain model. *Pain.* 2005;114(1-2):149-59.
29. Wang L, Yuan D, Zhang D, Zhang W, Liu C, Cheng H, Song Y, Tan Q. Ginsenoside Re Promotes Nerve Regeneration by Facilitating the Proliferation, Differentiation and Migration of Schwann Cells via the ERK- and JNK-Dependent Pathway in Rat Model of Sciatic Nerve Crush Injury. *Cell Mol. Neurobiol.* 2015;35(6):827-40.
30. Chattopadhyay M1, Zhou Z, Hao S, Mata M, Fink DJ. Reduction of voltage gated sodium channel protein in DRG by vector mediated miRNA reduces pain in rats with painful diabetic neuropathy. *Mol. Pain.* 2012;8:17.
31. Rolyan H, Liu S, Hoeijmakers JG, Faber CG, Merkies IS, Lauria G, Black JA, Waxman SG. A painful neuropathy-associated Nav1.7 mutant leads to time-dependent degeneration of small-diameter axons associated with intracellular Ca<sup>2+</sup> dysregulation and decrease in ATP levels. *Mol Pain.* 2016 Nov 7;12.
32. Nilius B, Talavera K, Verkhratsky A. T-type calcium channels: the never ending story. *Cell Calcium.* 2006;40(2):81-8.
33. Messinger RB, Naik AK, Jagodic MM, Nelson MT, Lee WY, Choe WJ, Orestes P, Latham JR, Todorovic SM, Jevtovic-Todorovic V. In vivo silencing of the Ca<sub>v</sub>3.2 T-type calcium

channels in sensory neurons alleviates hyperalgesia in rats with streptozocin-induced diabetic neuropathy. *Pain*. 2009;145(1-2):184-95.

34. Facer P, Casula MA, Smith GD, Benham CD, Chessell IP, Bountra C, Sinisi M, Birch R, Anand P. Differential expression of the capsaicin receptor TRPV1 and related novel receptors TRPV3, TRPV4 and TRPM8 in normal human tissues and changes in traumatic and diabetic neuropathy. *BMC Neurol*. 2007;7:11.

35. Khomula EV, Viatchenko-Karpinski VY, Borisyuk AL, Duzhy DE, Belan PV, Voitenko NV. Specific functioning of Cav3.2 T-type calcium and TRPV1 channels under different types of STZ-diabetic neuropathy. *Biochim. Biophys. Acta*. 2013;1832(5):636-49.

36. Shaqura M, Khalefa BI, Shakibaei M, Zöllner C, Al-Khrasani M, Fürst S, Schäfer M, Mousa SA. New insights into mechanisms of opioid inhibitory effects on capsaicin-induced TRPV1 activity during painful diabetic neuropathy. *Neuropharmacology*. 2014;85:142-50.

37. Shi L, Zhang HH, Hu J, Jiang XH, Xu GY. Purinergic P2X receptors and diabetic neuropathic pain. *Sheng. Li. Xue. Bao*. 2012;64(5):531-42.

38. Ursu D, Ebert P, Langron E, Ruble C, Munsie L, Zou W, Fijal B, Qian YW, McNearney TA, Mogg A, Grubisha O, Merchant K, Sher E1. Gain and loss of function of P2X7 receptors: mechanisms, pharmacology and relevance to diabetic neuropathic pain. *Mol. Pain*. 2014;10:37.

39. Lindsay TJ1, Rodgers BC, Savath V, Hettinger K. Treating diabetic peripheral neuropathic pain. *Am Fam Physician*. 2010;82(2):151-8.

40. Callaghan BC, Feldman EL. Painful diabetic neuropathy: many similarly effective therapies with widely dissimilar costs. *Ann Intern Med*. 2014;161(9):674-5.

41. Griebeler ML, Morey-Vargas OL, Brito JP, Tsapas A, Wang Z, Carranza Leon BG, Phung OJ, Montori VM, Murad MH. Pharmacologic interventions for painful diabetic neuropathy: An umbrella systematic review and comparative effectiveness network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;161(9):639-49.

42. Snyder MJ, Gibbs LM1, Lindsay TJ. Treating Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: An Update. *Am. Fam. Physician*. 2016;94(3):227-34.

43. Javed S, Alam U, Malik RA. Treating Diabetic Neuropathy: Present Strategies and Emerging Solutions. *Rev. Diabet. Stud*. 2015;12(1-2):63-83.

44. Quintero JE, Dooley DJ, Pomerleau F, Huettl P, Gerhardt GA. Amperometric measurement of glutamate release modulation by gabapentin and pregabalin in rat neocortical slices: role of voltage-sensitive Ca<sup>2+</sup> α<sub>2</sub>δ-1 subunit. *J Pharmacol Exp Ther*. 2011 Jul;338(1):240-5.

45. Zhang JL, Yang JP, Zhang JR, Li RQ, Wang J, Jan JJ, Zhuang Q. Gabapentin reduces allodynia and hyperalgesia in painful diabetic neuropathy rats by decreasing expression level of Nav1.7 and p-ERK1/2 in DRG neurons. *Brain Res*. 2013;1493:13-8.

46. Ermis N, Gullu H, Caliskan M, Unsal A, Kulaksizoglu M, Muderrisoglu H. Gabapentin therapy improves heart rate variability in diabetic patients with peripheral neuropathy. *J. Diabetes Complications*. 2010;24(4):229-33.
47. Mimenza Alvarado A1, Aguilar Navarro S1. Clinical Trial Assessing the Efficacy of Gabapentin Plus B Complex (B1/B12) versus Pregabalin for Treating Painful Diabetic Neuropathy. *J Diabetes Res*. 2016;2016:4078695.
48. Ogawa S, Arakawa A, Hayakawa K, Yoshiyama T. Pregabalin for Neuropathic Pain: Why Benefits Could Be Expected for Multiple Pain Conditions. *Clin. Drug. Investig.* 2016;36(11):877-888.
49. Sultan A, Gaskell H, Derry S, Moore RA. Duloxetine for painful diabetic neuropathy and fibromyalgia pain: systematic review of randomised trials. *BMC Neurol*. 2008;8:29.
50. Hossain SM, Hussain SM, Ekram AR. Duloxetine in Painful Diabetic Neuropathy: A Systematic Review. *Clin. J. Pain*. 2016;32(11):1005-1010.
51. Irving G1, Tanenberg RJ, Raskin J, Risser RC, Malcolm S. Comparative safety and tolerability of duloxetine vs. pregabalin vs. duloxetine plus gabapentin in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Int. J. Clin. Pract.* 2014;68(9):1130-40.
52. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, Kalso EA, Loeser JD, Miaskowski C, Nurmikko TJ, Portenoy RK, Rice AS, Stacey BR, Treede RD, Turk DC, Wallace MS. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain*. 2007;132(3):237-51.
53. Cornell RS, Ducic I. Painful diabetic neuropathy. *Clin. Podiatr. Med. Surg.* 2008;25(3):347-60.
54. Dvir Y, Smallwood P. Serotonin syndrome: a complex but easily avoidable condition. *Gen Hosp Psychiatry*. 2008 May-Jun;30(3):284-7.