Нутрициологическая поддержка при нейропатической боли

Ю. Д. Воробьёва, Ал. Б. Данилов, Ан. Б. Данилов

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Поражения или заболевания соматосенсорной нервной системы могут приводить не только к потере её функциональных возможностей, но, как это ни парадоксально, к усилению болевой чувствительности и возникновению спонтанной боли. Причиной может быть нарушение обмена веществ, например, диабетическая нейропатия, нейродегенеративное, сосудистое или аутоиммунное заболевания, опухоль, травма, инфекция, токсическое воздействие или генетическая патология [1–3]. Хроническая боль также возникает при неврологических состояниях неизвестной этиологии, например, при идиопатических невропатиях [2].

Нейропатическая боль (НБ) может быть определена как процесс, возникающий после первичного поражения или заболевания соматосенсорной нервной системы [4]. Такая боль обычно носит хронический характер, то есть, либо сохраняется постоянно, либо проявляется повторяющимися болезненными эпизодами [1]. Как следует из определения, НБ является результатом ряда различных патологических механизмов и обычно описывается на основе анатомической локализации или этиологии основного процесса [3].

При этом даже один и тот же патологический процесс может вызывать совершенно разные по описанию болевые и не болевые проявления [1]. Однако, если НБ присутствует, она часто вызывает серьезные страдания и инвалидность. Терапевтическое лечение — непростая задача. Лекарства, рекомендованные в качестве лечения первой линии, не дают удовлетворительного облегчения многим пациентам [5].

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

НБ является важной проблемой для современного здравоохранения, однако точную распространенность ее посчитать сложно, поскольку НБ может быть вызвана большим спектром расстройств [1, 6, 7]. Согласно данным систематического обзора эпидемиологии хронической боли, распространенность составила от 3 % до 17 %, в то время как частота 3,9–42,0 / 100 000 человеко-лет для постгерпетической невралгии; 12,6–28,9 / 100 000 человеко-лет при невралгии тройничного нерва; 15,3–72,3 / 100 000 человеко-лет для диабетической нейропатии и 0,2–0,4 / 100 000 человеко-лет для языкоглоточной невралгии [8]. Кроме того, НБ чаще встречалась у женщин (60,5 % пациентов), достигала пика в возрасте 50–64 лет, встречалась чаще у работников физического труда и жителей сельской местности [8].

НОВАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ НБ СОГЛАСНО МЕЖДУНАРОДНОЙ КЛАССИФИКАЦИИ БОЛЕЗНЕЙ 11 ПЕРЕСМОТРА (МКБ-11)

Частично истинную распространенность НБ было трудно оценить в связи с отсутствием адекватной системы кодирования [1]. Теперь эта проблема будет решаться использованием новой международной классификации болезней — МКБ-11.

Согласно МКБ-11 НБ подразделяется на центральную, периферическую и смешанную, что отражено на рисунке 1.

В данной публикации мы будем рассматривать нутрициологические подходы в терапии периферической нейропатической боли (ПНБ), поскольку именно в этой области вклад питания наиболее изучен и дает наибольший эффект.

МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ПНБ

Заболевания, вызывающие ПНБ, в основном затрагивают небольшие немиелинизированные волокна С и миелинизированные волокна Aβ и Aδ [2]. ПНБ, вероятно, станет более распространенным явлением из-за старения населения, увеличения заболеваемости сахарным диабетом, увеличения онкологической заболеваемости и, как следствием, применения химиотерапии, оказывающей влияние на все сенсорные волокна (волокна Aβ, Aδ и С) [2, 5]. Наибольшую клиническую значимость имеют болевые генерали-

зованные периферические нейропатии, включая нейропатии, связанные с сахарным диабетом, преддиабетом и другими метаболическими дисфункциями, инфекционными заболеваниями (в основном ВИЧ-инфекцией и проказой), химиотерапией, иммунными (например, синдромом Гийена-Барре) и воспалительными расстройствами, а также наследственные невропатии и канналопатии (например, наследственная эритромелалгия, заболевание, при котором кровеносные сосуды эпизодически блокируются, а затем становятся гиперемическими и воспаленными) (рис. 2) [2].

Периферическая нейропатия приводит к изменению электрических свойства сенсорных нервов, что затем приводит к дисбалансу между центральной возбуждающей и тормозной сигнализацией, так что тормозные вставочные нейроны и нисходящие системы управления нарушаются. На периферии, в спинном и головном мозге, очевидны усиление возбуждения и фасилитации, а также снижение

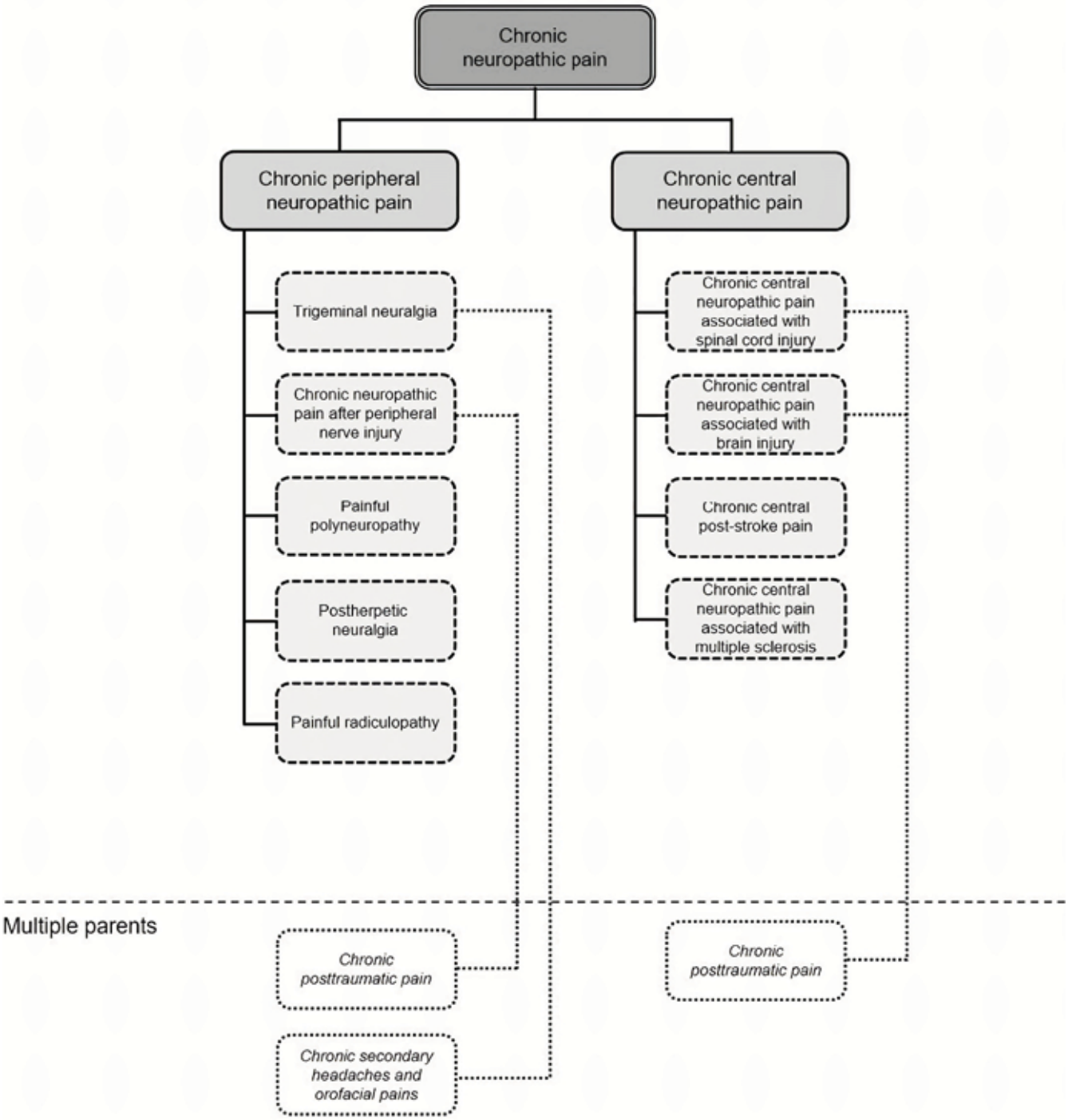

Рис. 1. *Классификация нейропатической боли по МКБ-11*

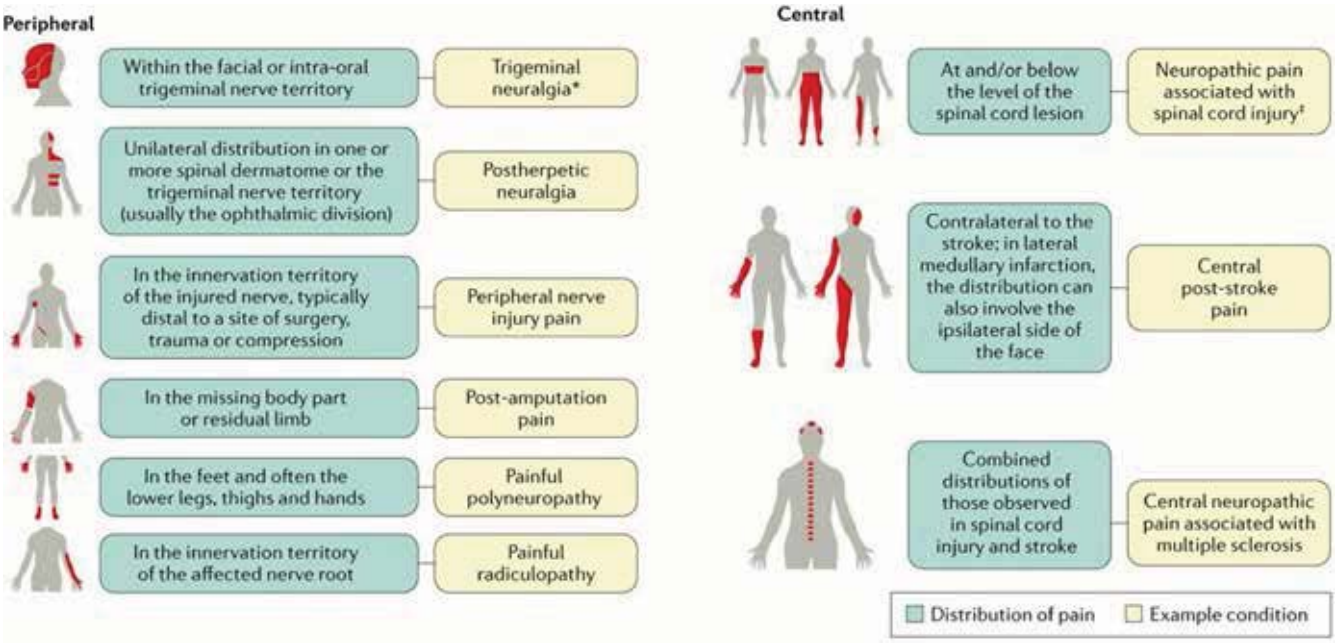

Рис. 2. *Примеры различных вариантов распределения нейропатической боли при различных заболеваниях [2]*

торможения. Эти изменения переводят сенсорные пути в состояние повышенной возбудимости, и последовательность изменений с течением времени может способствовать хронизации боли [2].

ИЗМЕНЕНИЕ В ИОННЫХ КАНАЛАХ

Нейропатия вызывает изменения в ионных каналах (натриевых, кальциевых и калиевых) в пораженных нервах во всех типах афферентных волокон, которые затем влияют на передачу сенсорных сигналов в спинном и головном мозге. Например, повышенная экспрессия и функция натриевых каналов терминалей сенсорных нервов спинного мозга приводят к повышенной возбудимости, передаче сигнала и высвобождению нейромедиаторов [2]. В то же время, очевидна потеря калиевых каналов, которые обычно модулируют нервную активность. Если афферентное волокно отключено от периферии из-за травмы или поражения, произойдет потеря чувствительности. Однако остатки волокон в месте повреждения могут генерировать эктопическую активность, и поэтому возникает боль из «онемевшей» области [9]. Оставшиеся неповрежденные волокна становятся гипервозбудимы, в результате пациент может испытывать постоянную боль, онемение и вызванные боли [10]. Измененные входные сигналы в спинной мозг в сочетании с повышенной функцией кальциевых каналов (за счет более высокой экспрессии в нервных окончаниях) приводят к увеличению высвобождения нейротрансмиттеров и усилению возбуждающей синаптической передачи в ноцицептивной сети [2].

НЕЙРОВОСПАЛЕНИЕ

Как и при хронической первичной боли, нейровоспаление играет роль и в формировании НБ. Нейровоспаление характеризуется активацией периферической глии, в том числе, шванновских клеток нерва, сателлитных глиальных клеток в заднем роге спинного мозга и ганглиях тройничного нерва, центральной глии, включая микроглию, астроциты и олигодендроциты в спинном и головном мозге [11]. Активация микроглии и астроцитов спинного мозга болевым воздействием приводит к секреции глиальных медиаторов, таких как фактор некроза опухоли (ФНО), интерлейкин-1β (IL-1β), хемокины (CCL2, CXCL1), мозговой нейротрофический фактор (BDNF), D-серин, которые могут действовать как нейромодуляторы, вызывая локальную центральную сенсибилизацию в окружающих возбуждающих синапсах (фасилитация) и тормозных синапсах (растормаживание). Во время нейровоспаления глиальные медиаторы также обнаруживаются в спинномозговой жидкости, следовательно, влияют на синапсы в различных сегментах спинного мозга, вызывая центральную сенсибилизацию и экстратерриториальную и широко распространенную боль за пределами исходного места повреждения [12]. В последнее время также накапливаются данные о роли глиальной активации, выявленной в различных областях мозга, в регуляции нейровоспаления и болевой чувствительности. Активация микроглии в мезолимбической цепи вознаграждения приводит к нарушению дофаминергической сигнализации и поведению, характерному для вознаграждения [12, 13]. Таким образом, найден еще один возможный механизм

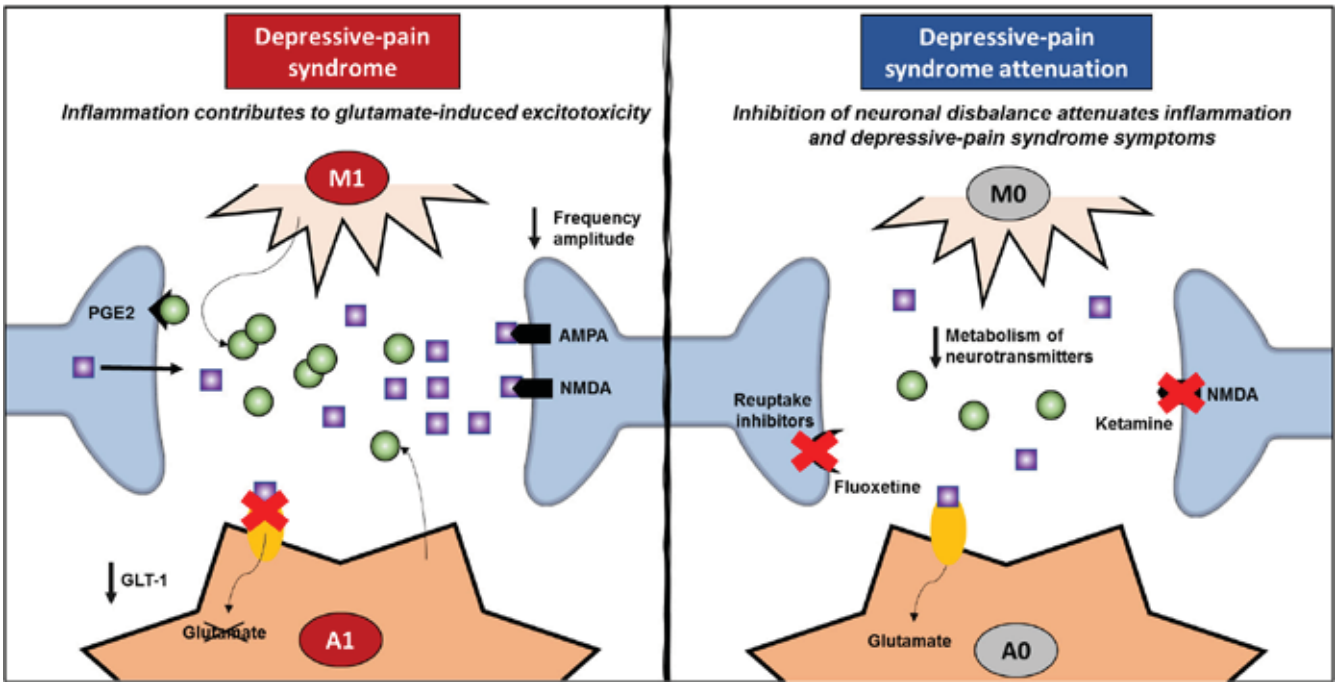

Рис. 3. *Роль нейровоспаления в формировании боли и депрессии [14]*

связи хронической боли с расстройствами тревожно-аффективного спектра, что отражено на рис. 3 [13].

РОЛЬ МИКРОГЛИИ

В последнее время накоплен большой пул данных о важности роли микроглии в возникновении и возможном поддержании НБ, и эти клетки могут представлять собой важную мишень для будущей терапии [15].

Микроглия играет роль «скульптора» для нервных волокон. Микроглия постоянно контролирует окружающую среду и, как было показано, вносит вклад в следующие структурные изменения в центральной нервной системе (ЦНС) (рис. 4):

(a). Удаление и очистка синапсов. Удаление синапсов может зависеть от протеазной активности микроглии для разрушения молекул синаптической адгезии.

(b). Микроглия секретирует факторы, включая BDNF, IL-10 и, возможно, глутамат, способствующие синаптогенезу. Связывание молекул адгезии (NCAM, интегрин) также может способствовать образованию синапсов.

(c). Микроглия вызывает гибель нейрональных клеток за счет секреции ROS, TNFα, глутамата и индукции реактивных астроцитов.

(d). Микроглия способствует выживанию нейронов за счет предоставления нейротрофических факторов и факторов роста и может способствовать синхронной синаптической активности за счет ингибирующего сокращения синапсов [15].

Периферические афферентные нейроны заднего рога переходят в болевой путь, где они подвергаются модуляции со стороны вставочных нейронов, нисходящих волокон головного мозга (нисходящие тормозные и возбуждающие влияния), микроглии и астроцитов после первичного повреждения. Микроглия, предположительно, опосредует структурное ремоделирование возбуждающих и тормозных нейронов болевого пути посредством шести различных механизмов (рис. 5):

(1). Гибель тормозных клеток: гибель вставочных нейронов заднего рога снижает тормозящее воротное влияние при передаче боли.

(2). Сокращение синапсов может изменить баланс возбуждения / торможения в заднем роге.

(3). Синаптическое ремоделирование: изменения в синаптических белках могут способствовать растормаживанию восходящих волокон, опосредующих передачу боли, и опосредовать интеграцию незрелых нейронов в цепи в заднем роге.

(4). Ремоделирование дендритных шипиков: увеличение плотности дендритных шипиков способствует повышенной возбудимости.

(5). Выживание и эктопическое прорастание: выживание и прорастание возбуждающих афферентных волокон и нисходящих нейронов могут способствовать гипервозбудимости и изменениям в связности между нейронами.

(6). Нейрогенез: усиление нейрогенеза может реконструировать нейронные цепи в заднем роге и опосредовать болевую память.

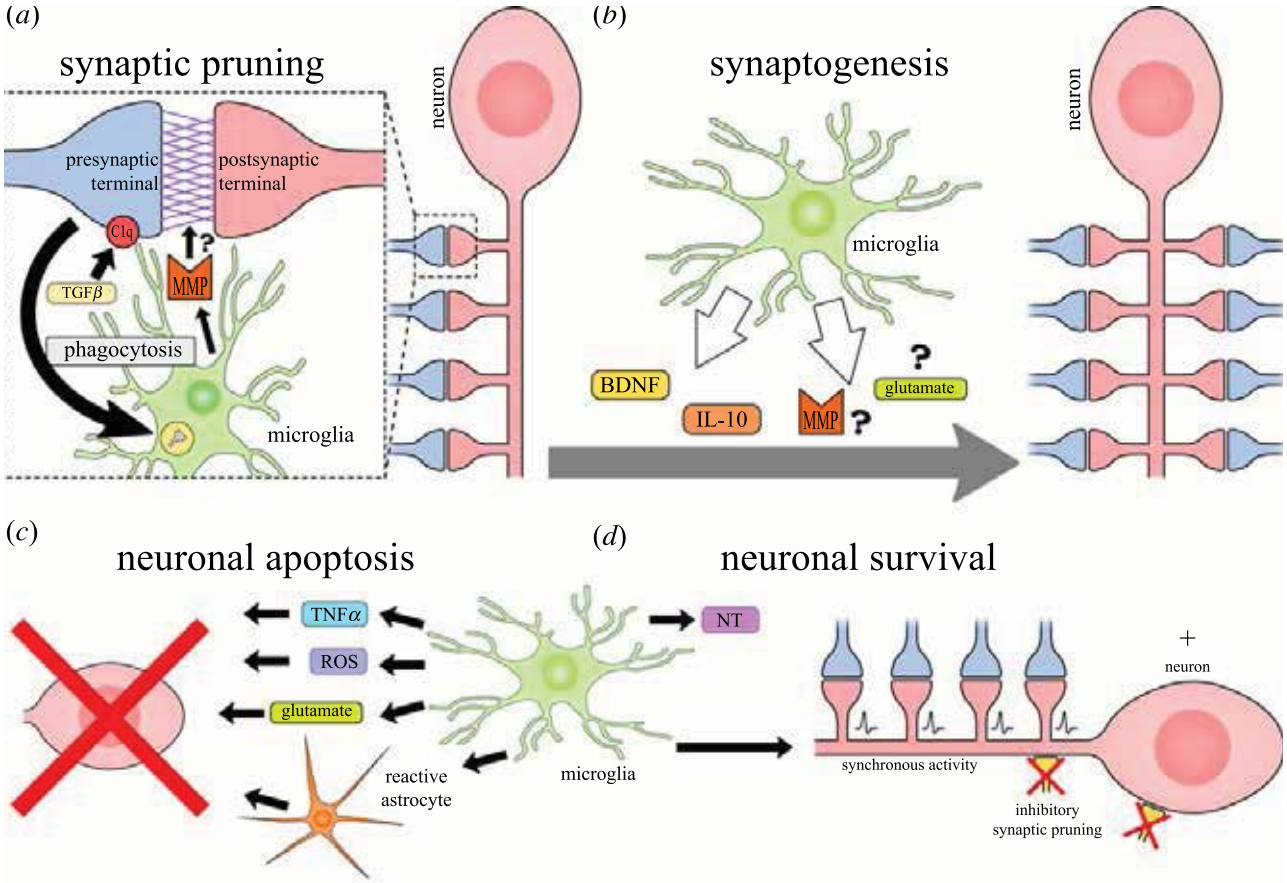

Рис. 4. *Роль микроглии как «скульптора» нервных волокон [15]*

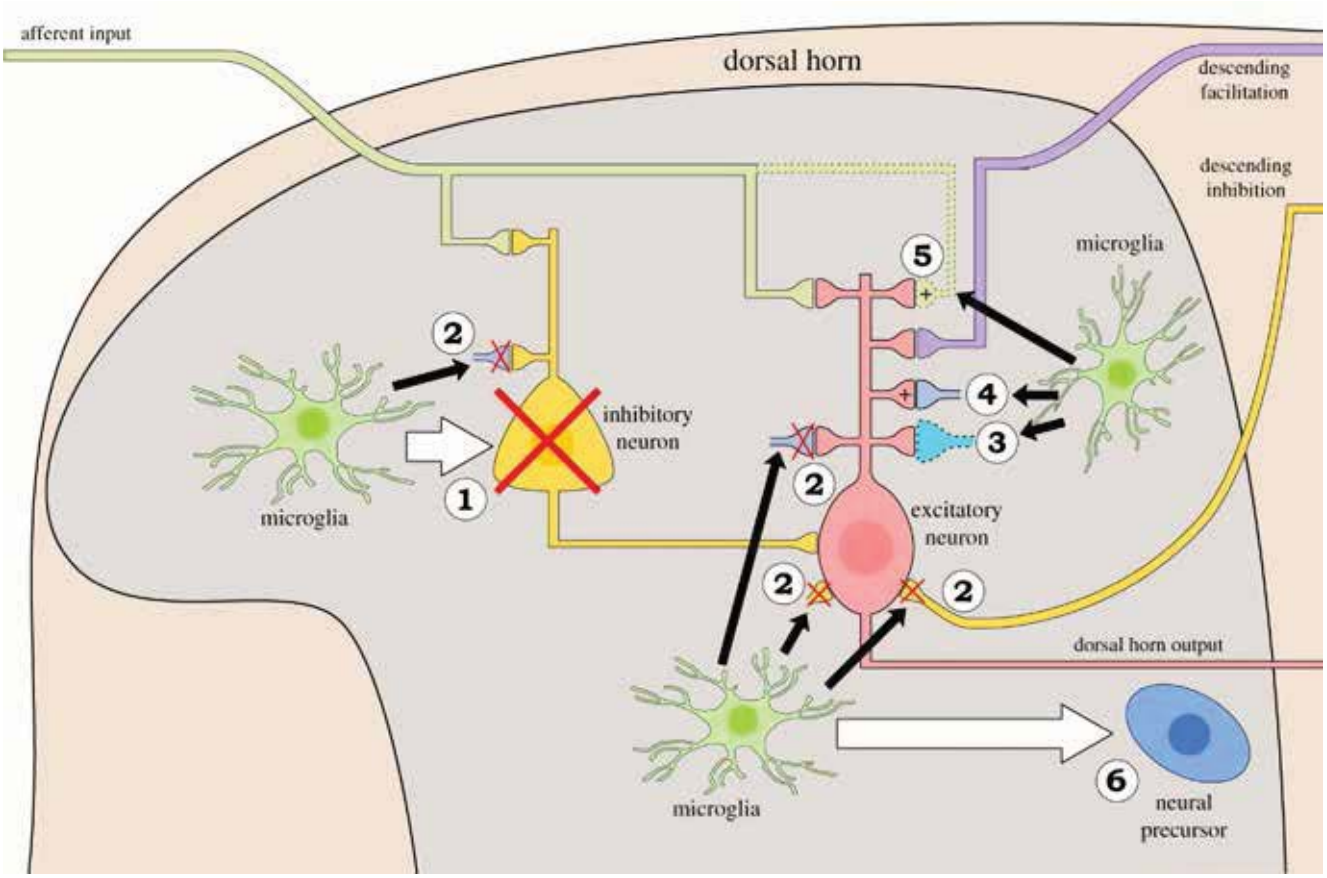

Рис. 5. *Влияние микроглии на формирование нейропатической боли [15]*

Таким образом, микроглия может играть ключевую роль в формировании клинической картины НБ.

РОЛЬ МИКРОБИОТЫ В ФОРМИРОВАНИИ НБ

Не стоит также забывать и о роли микробиоты кишечника в поддержании НБ. Медиаторы кишечной микробиоты участвуют в модуляции НБ тремя путями: липополисахариды и флагеллин действуют на иммунные клетки и макрофаги через TOLL-подобные рецепторы и приводят к высвобождению провоспалительных медиаторов; медиаторы, выделяемые микробиотой кишечника, изменяют возбудимость ноцицепторов путем активации рецепторов, экспрессируемых на нейронах заднего рога спинного мозга; метаболиты микробиоты регулируют активность глиальных клеток напрямую или через рецептор ароматических углеводородов (рис. 6) [16].

Следовательно, микробиота кишечника является еще одной потенциальной точкой приложения терапии НБ, что отражено на рис. 7.

ВЛИЯНИЕ ПИТАНИЯ НА МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ НБ

Диетические рекомендации

С точки зрения патогенеза НБ, наиболее интересным представляется новое направление в диетологии под названием low-FODMAP (ферментируемые олигосахариды, дисахариды, моносахариды и полиолы). Диета с высоким содержанием FODMAP приводит к повышению уровня липополисахаридов в микробиоте, и, как следствие, к дисбалансу микробиоты кишечника. При этом при соблюдении диеты с низким содержанием FODMAP, уровень липополисахаридов остается низким [17]. Значит, диета с низким содержанием FODMAP, способствует защите

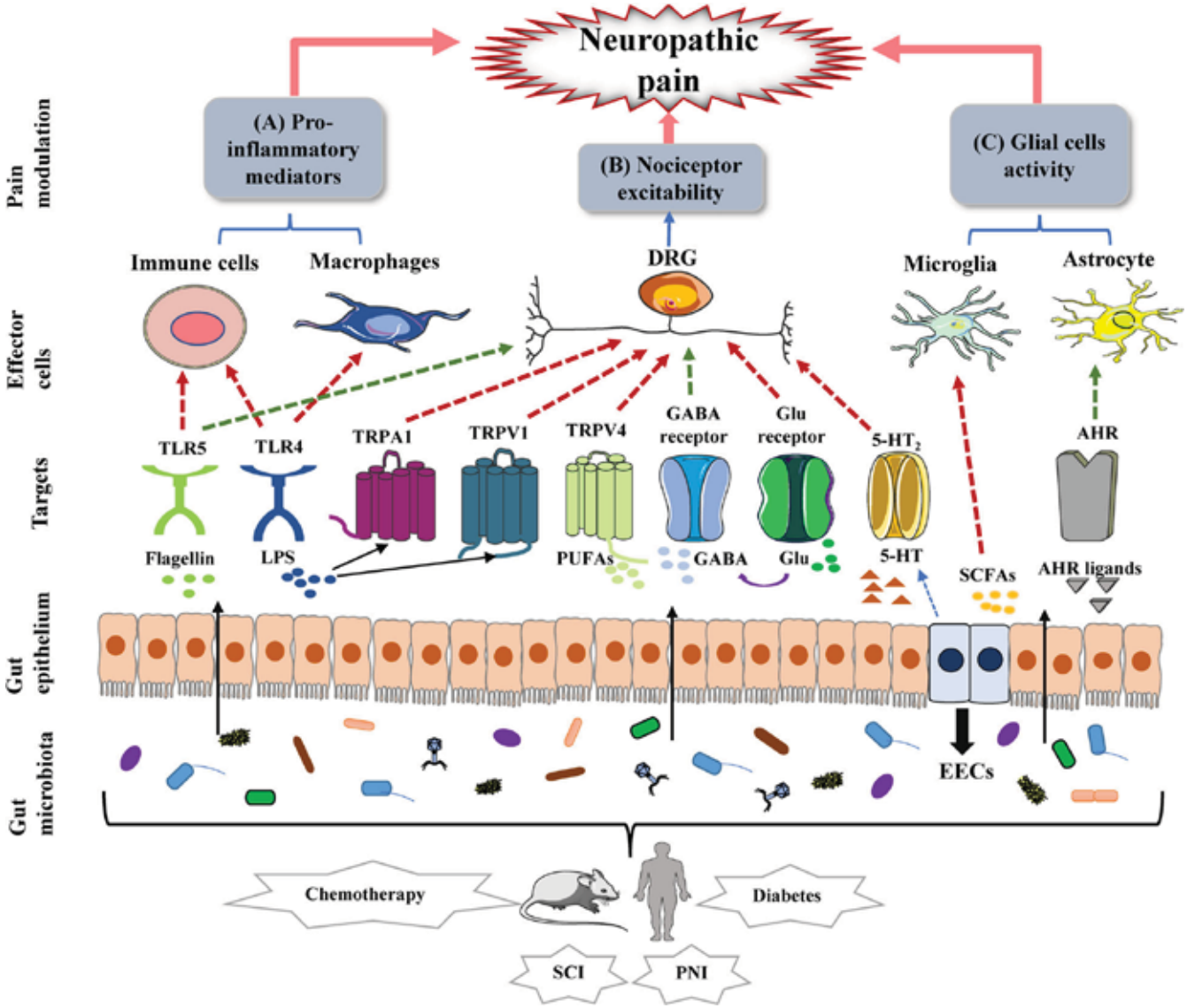

Рис. 6. *Роль микробиоты в формировании нейропатической боли [16]*

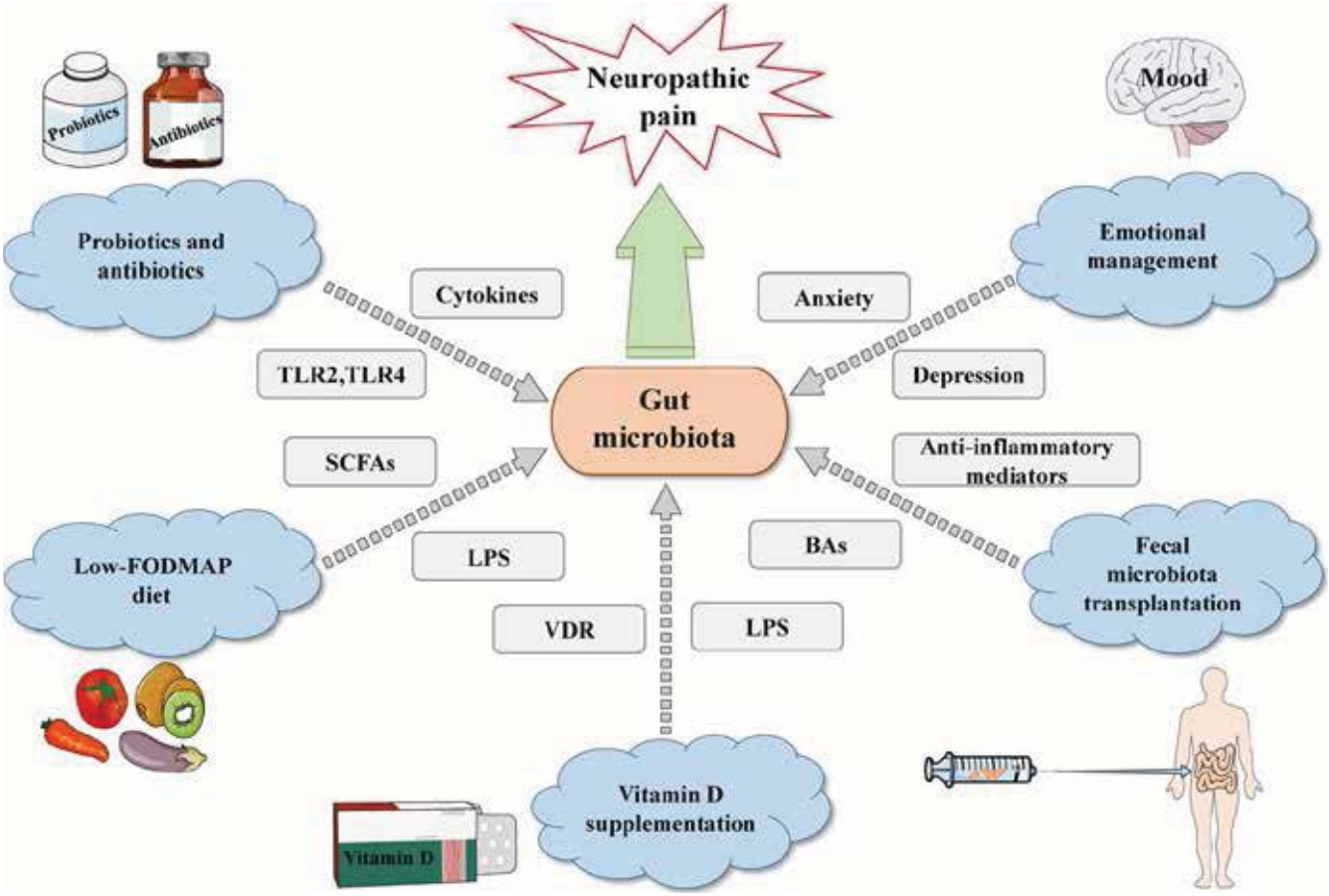

Рис. 7. *Терапевтическая стратегия при нейропатической боли, нацеленная на микробиоту кишечника [16]*

кишечного барьера и уменьшению воспаления слизистой оболочки кишечника путем регулирования уровня липополисахаридов. Кроме того, некоторые исследования показали, что диета с низким содержанием FODMAP также может привести к снижению выработки короткоцепочечных жирных кислот в кишечнике [18]. Несмотря на отсутствие прямых исследований НБ и диеты с низким содержанием FODMAP, большое количество исследований подтвердили эффективность этого диетического вмешательства в лечении синдрома раздраженного кишечника через потенциальные пути, связанные с кишечной микробиотой. Логично предположить, что диетическое вмешательство в сочетании с направленной на микробы терапией, вероятно, станет новым подходом к лечению НБ [16].

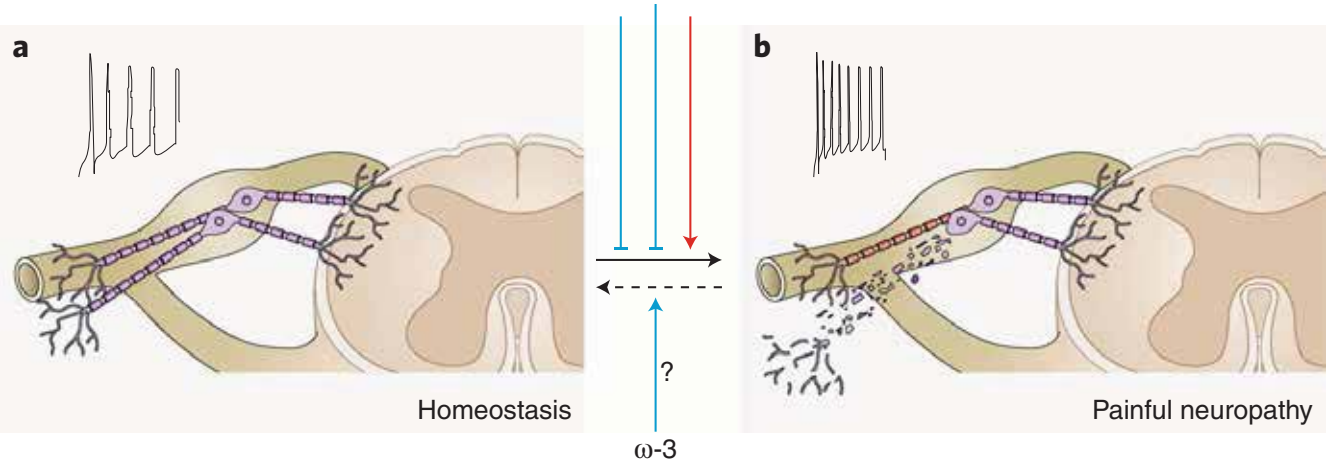

Рис. 8. *Влияние омега-6 и омега-3 ПНЖК на формирование нейропатической боли [19]*

С другой стороны, западная диета, богатая омега-6 полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК), наоборот, способствует травматизации нейронов, и тем самым формированию болевой нейропатии на животных моделях (рис. 8) [19]. При этом, НБ, вызванная омега-6 ПНЖК, уменьшается с заменой на омега-3 ПНЖК на животных моделях. Может ли добавление омега-3 ПНЖК способствовать разрешению болевой нейропатии у людей, еще предстоит выяснить [19].

Зато доказана положительная роль диеты с повышенным содержанием растительных продуктов в терапии болевой формы нейропатии [20]. Ограничение жира до 20–30 г в день, значительное ограничение животных продуктов в течение 20 недель приводило к клинически значимому улучшению у пациентов с болевой диабетической полинейропатией [20].

Еще одной диетой, доказавшей терапевтическое влияние при НБ является средиземноморская противовоспалительная диета, включавшая отказ от различных продуктов, таких как продукты с высоким гликемическим индексом (например, рафинированный сахар), продукты, вызывающие обычную пищевую непереносимость (например, коровье молоко) и те, которые негативно влияют на здоровье сердечно-сосудистой системы (например, гидрогенизированные масла). Пациенты, придерживавшиеся такой диеты на протяжении 3 месяцев и года, отметили значительное уменьшение выраженности боли, а также улучшение фона настроения [21].

Пищевые продукты

Флаваноиды

Флавоноиды — это полифенольные вещества растительного происхождения, которые при попадании в организм человека с пищей активируют работу ферментов. Они содержатся в таких продуктах как яблоки, цедра цитрусовых, облепиха, лук, чай и темный шоколад [22].

Недавно был изучен их вклад при НБ. Было показано, что они снижают уровень активных форм кислорода за счет повышения уровня различных антиоксидантных ферментов, включая глутатионпероксидазу, восстановленную глутатионпероксидазу, супероксиддисмутазу, глутатионредуктазу и каталазу в различных тканях, таких как печень, седалищный нерв и мозг, что, в свою очередь, будет способствовать нормализации инонных каналов [22]. Флаваноиды показали эффективность в снижении механической и температурной аллодинии на животных моделях [23, 24].

Было показано влияние флаваноидов на различные механизмы НБ, включающие блокировку окислительного стресса, торможение активации глиальных клеток и уменьшение митохондриальной дисфункции (рис. 9) [22].

Куркумин

Куркумин содержится в пряной куркуме, члене семейства имбирных, и обладает биологически активными противовоспалительными и антиоксидантными свойствами [25]. Куркумин для лечения НБ изучался на различных мышиных моделях. В результате были получены данные о снижении гипералгезии, механической аллодинии, снижении высвобождения TNF-α и оксида азота, уменьшении НБ, что, вероятно, связано с подавлением образования воспалительных процессов в спинальных астроцитах с сопутствующим снижением уровня IL-1β [26]. Однако, данных о применении куркумина на людях пока недостаточно, чтобы сделать какие-то определенные выводы. Тем не менее, нам представляется рациональным использование приправ с куркумином в качества добавки к различным блюдам для оказания дополнительного терапевтического воздействия.

Пищевые добавки

Витамин D

Витамин D, нейротрофический гормон и нейроактивный стероид, участвует в модуляции различных сигналов, включая боль. В последние годы все больше исследований подтверждают, что гиповитаминоз D является независимым предиктором риска прогрессирования диабетической нейропатии [16]. Уже несколько десятилетий известно, что недостаток витамина D приводит к снижению всасывания кальция и вызывает застой в кишечнике. К сожалению, нарушение перистальтики повышает проницаемость кишечника, что приводит к увеличению высвобождения и переноса эндотоксинов из кишечной микробиоты [27]. Помимо воздействия на кишечный барьер, витамин D может изменять состав сообществ микробиоты посредством активации передачи сигналов через рецептор витамина D [28]. Экспрессированные в мышечной ткани и ЦНС, рецепторы связаны с врожденным иммунным ответом, который в некоторой степени оказывает положительное влияние на сохранение гомеостаза при нарушениях, связанных с невропатией [29]. В нескольких предыдущих работах показано, что высокие дозы добавок витамина D значительно способствуют уменьшению типичных видов патогенов и увеличению численности филотипов микробов в кишечнике [16]. В многочисленных исследованиях сообщалось, что добавление витамина D предотвращает дегенерацию нейронов и улучшает холодовую аллодинию,

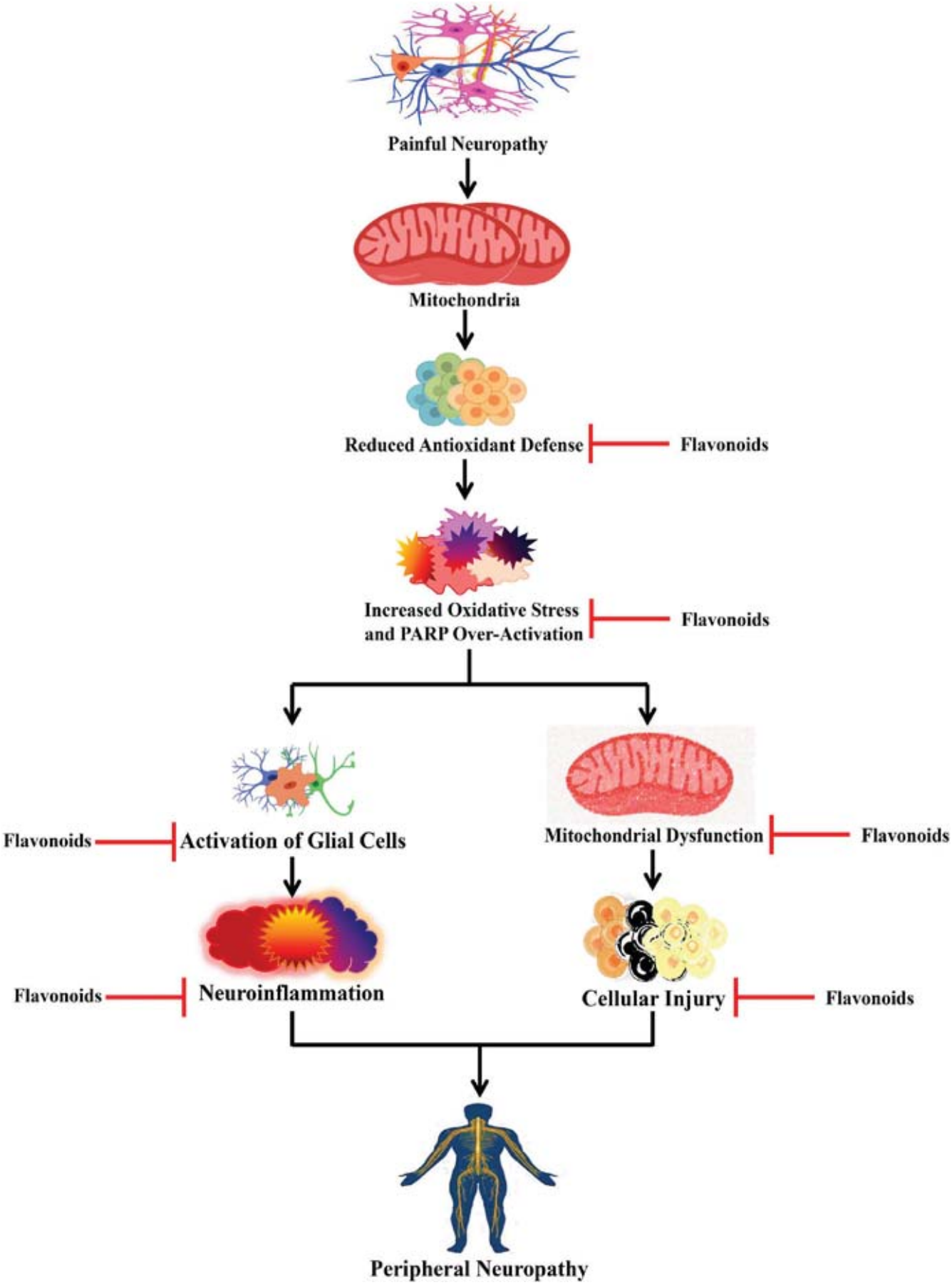

Рис. 9. *Действие флаваноидов на патогенез нейропатической боли [22]*

механическую и тепловую гипералгезию на крысиной модели НБ [30, 31]. Таким образом, восполнение дефицита витамина D может быть патогенетическим методом терапии НБ [16].

Витамины группы В

Витамины группы В, такие как тиамин (B_1), пиридоксин (B_6), фолиевая кислота (B_9) и цианокобаламин (B_{12}), играют решающую роль в различных физиологических процессах, таких как синтез ДНК и РНК, иммунитет и обмен веществ [32]. Комбинация биологически активных форм фолиевой кислоты, витаминов B_{12} и B_6 апробирована в многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании с участием 214 пациентов с диабетической полинейропатией. Через 16 недель наблюдалось значительное улучшение общей оценки симптомов нейропатии (NTSS-6), где четыре из шести компонентов NTSS-6 представляют собой боль [33]. В другом исследовании 48 пациентам с периферической туннельной нейропатией давали ежедневную капсулу, содержащую коктейль монофосфатауридина, фолиевой кислоты и витамина B_{12}, в течение двух месяцев. У пациентов в обсервационном исследовании наблюдалось значительное снижение общей оценки боли и снижение потребности в обезболивающей терапии для снятия боли [34]. Эти данные свидетельствуют о том, что комбинация витаминов группы В может быть эффективной при лечении НБ [26].

Магний

Потенциальное использование магния для лечения НБ представляет интерес, поскольку магний является антагонистом рецептора NMDA, ключевого рецептора в передаче боли. Например, было продемонстрировано, что магний подавляет фосфорилирование рецепторов NMDA спинного мозга у крыс с диабетической нейропатической болью и снижает термическую и тактильную аллодинию у крыс [35]. В исследовании на людях магний продемонстрировал противоречивые результаты, однако в случае рефрактерной к лечению НБ добавление магния может послужить хорошим средством для снижения выраженности болевого синдрома [26].

Агматин сульфат

Агматин сульфат — это особая форма аргинина, полученная из оригинальной аминокислоты при помощи декарбоксилирования (процесс удаления из соединения группы карбоновых кислот). Агматин оказывает благотворное воздействие за счет модуляции рецепторов нейротрансмиттеров, ключевых ионных каналов и мембранных транспортеров; образования оксида азота (NO), участия в метаболизме полиаминов, модулирования сигнальных путей, влияния на матриксные металлопротеазы, ферменты, участвующие в гибели нервных клеток и НБ; и повышения образования конечного продукта гликирования, процесс, являющийся частью патогенеза нейропатии при сахарном диабете и нейродегенеративных заболеваниях [36]. Возможно, агматин может модулировать свои молекулярные мишени как на уровне периферической, так и ЦНС [37]. Пациенты с болевой формой диабетической полинейропатии принимали 2,67 г/день сульфата агматина в течение 2 месяцев. Среднее снижение интенсивности боли составило 26,0 балла, что соответствует уменьшению общей боли на 46,4 % ($p < 0,00001$) [37]. Таким образом, результаты показывают, что добавление сульфата агматина к диете оказывает значительное влияние на снижение интенсивности НБ [37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представляется рациональной следующая нутрициологическая поддержка для пациента, страдающего хронической НБ:

- Диета с низким содержанием FODMAP (ферментируемые олигосахариды, дисахариды, моносахариды и полиолы)
- Средиземноморская противовоспалительная диета
  - Исключение продуктов с омега-6 ПНЖК
  - Исключение продуктов с высоким гликемическим индексом
  - Исключение продуктов, часто вызывающих непереносимость
- Употребление большого числа продуктов, содержащих флаваноиды
- Использование куркумина в качестве пряности
- Рекомендована оценка уровня витамина D и его восполнение при необходимости
- В качестве добавок можно использовать:
  - Магний перорально отдельно или в комбинации с другими веществами, особенно для пациентов, страдающих НБ на фоне онкологического заболевания
  - Витамины группы В, в частности 35 мг пиридоксаль-5-фосфата и 2,0 мг метилкобаламина, и в комбинации уридинмонофосфат, фолиевая кислота + витамин B_{12}, можно использовать на протяжении 2 месяцев
  - 2,67 г/день сульфата агматина в течение 2 месяцев
  - Возможно, существует польза от ежедневного приема пищевой добавки омега-3 ПНЖК из 1800 мг EPA и 1200 мг DHA, однако необходимо проведение дальнейших исследований в этой области

Литература

1. Scholz J, Finnerup NB, Attal N, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain. Pain. 2019;160(1):53-59. doi:10.1097/j.pain.0000000000001365
2. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, et al. Neuropathic pain. Nature reviews Disease primers. 2017;3:17002. doi:10.1038/nrdp.2017.2
3. Cavalli E, Mammana S, Nicoletti F, Bramanti P, Mazzon E. The neuropathic pain: An overview of the current treatment and future therapeutic approaches. International journal of immunopathology and pharmacology. 2019;33:2058738419838383-2058738419838383. doi:10.1177/2058738419838383
4. Jensen TS, Baron R, Haanpää M, et al. A new definition of neuropathic pain. PAIN. 2011;152(10). https://journals.lww.com/pain/Fulltext/2011/10000/A_new_definition_of_neuropathic_pain.8.aspx
5. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Neurology. 2015;14(2):162-173. doi:10.1016/S1474-4422(14)70251-0
6. Bang S, Kim YS, Lee S, Park U, Kim TK, Choi Y. Prevalence of common causes of neuropathic pain in Korea: population-based observational study. The Journal of international medical research. 2020;48(7):300060519888102-300060519888102. doi:10.1177/0300060519888102
7. Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. PAIN. 2008;136(3). https://journals.lww.com/pain/Fulltext/2008/06150/Prevalence_of_chronic_pain_with_neuropathic.20.aspx
8. van Hecke O, Austin SK, Khan RA, Smith BH, Torrance N. Neuropathic pain in the general population: A systematic review of epidemiological studies. PAIN. 2014;155(4). https://journals.lww.com/pain/Fulltext/2014/04000/Neuropathic_pain_in_the_general_population__A.4.aspx
9. Tesfaye S, Boulton AJM, Dickenson AH. Mechanisms and management of diabetic painful distal symmetrical polyneuropathy. Diabetes care. 2013;36(9):2456-2465. doi:10.2337/dc12-1964
10. Fields HL, Rowbotham M, Baron R. Postherpetic Neuralgia: Irritable Nociceptors and Deafferentation. Neurobiology of Disease. 1998;5(4):209-227. doi:https://doi.org/10.1006/nbdi.1998.0204
11. Ji RR, Berta T, Nedergaard M. Glia and pain: is chronic pain a gliopathy? Pain. 2013;154 Suppl 1(01):S10-S28. doi:10.1016/j.pain.2013.06.022
12. Ji RR, Nackley A, Huh Y, Terrando N, Maixner W. Neuroinflammation and Central Sensitization in Chronic and Widespread Pain. Anesthesiology. 2018;129(2):343-366. doi:10.1097/ALN.0000000000002130
13. Taylor AMW, Castonguay A, Taylor AJ, et al. Microglia disrupt mesolimbic reward circuitry in chronic pain. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience. 2015;35(22):8442-8450. doi:10.1523/JNEUROSCI.4036-14.2015
14. Campos ACP, Antunes GF, Matsumoto M, Pagano RL, Martinez RCR. Neuroinflammation, Pain and Depression: An Overview of the Main Findings. Frontiers in Psychology. 2020;11:1825. https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpsyg.2020.01825
15. Ward H, West SJ. Microglia: sculptors of neuropathic pain? Royal Society open science. 2020;7(6):200260. doi:10.1098/rsos.200260
16. Lin B, Wang Y, Zhang P, Yuan Y, Zhang Y, Chen G. Gut microbiota regulates neuropathic pain: potential mechanisms and therapeutic strategy. The Journal of Headache and Pain. 2020;21(1):103. doi:10.1186/s10194-020-01170-x
17. Zhou SY, Gillilland 3rd M, Wu X, et al. FODMAP diet modulates visceral nociception by lipopolysaccharide-mediated intestinal inflammation and barrier dysfunction. The Journal of clinical investigation. 2018;128(1):267-280. doi:10.1172/JCI92390
18. Staudacher HM, Whelan K. The low FODMAP diet: recent advances in understanding its mechanisms and efficacy in IBS. Gut. 2017;66(8):1517. doi:10.1136/gutjnl-2017-313750
19. McGinnis A, Ji RR. Can a Western high-fat diet lead to painful neuropathy? Nature Metabolism. 2021;3(6):735-736. doi:10.1038/s42255-021-00411-w
20. Bunner AE, Wells CL, Gonzales J, Agarwal U, Bayat E, Barnard ND. A dietary intervention for chronic diabetic neuropathy pain: a randomized controlled pilot study. Nutrition & Diabetes. 2015;5(5):e158-e158. doi:10.1038/nutd.2015.8
21. Allison DJ, Ditor DS. Maintenance of diet participation in individuals with spinal cord injury: effect on mood and neuropathic pain. Spinal cord series and cases. 2018;4:97. doi:10.1038/s41394-018-0131-2
22. Uddin MdS, Mamun A al, Rahman MdA, et al. Exploring the Promise of Flavonoids to Combat Neuropathic Pain: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Implications. Frontiers in Neuroscience. 2020;14:478. https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnins.2020.00478
23. Shahid M, Subhan F, Ahmad N, Sewell RDE. The flavonoid 6-methoxyflavone allays cisplatin-induced neuropathic allodynia and hypoalgesia. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2017;95:1725-1733. doi:https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.09.108
24. Bertozzi MM, Rossaneis AC, Fattori V, et al. Diosmin reduces chronic constriction injury-induced neuropathic pain in mice. Chemico-Biological Interactions. 2017;273:180-189. doi:https://doi.org/10.1016/j.cbi.2017.06.014
25. Choi Y, Kim W, Lee JS, Youn SJ, Lee H, Baik MY. Enhanced Antioxidant Capacity of Puffed Turmeric (Curcuma longa L.) by High Hydrostatic Pressure Extraction (HHPE) of Bioactive Compounds. Foods (Basel, Switzerland). 2020;9(11):1690. doi:10.3390/foods9111690
26. Abdelrahman KM, Hackshaw K v. Nutritional Supplements for the Treatment of Neuropathic Pain. Biomedicines. 2021;9(6):674. doi:10.3390/biomedicines9060674
27. Ghareghani M, Reiter RJ, Zibara K, Farhadi N. Latitude, Vitamin D, Melatonin, and Gut Microbiota Act in Concert to Initiate Multiple Sclerosis: A New Mechanistic Pathway. Frontiers in immunology. 2018;9:2484. doi:10.3389/fimmu.2018.02484
28. Kanhere M, Chassaing B, Gewirtz AT, Tangpricha V. Role of vitamin D on gut microbiota in cystic fibrosis. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology. 2018;175:82-87. doi:10.1016/j.jsbmb.2016.11.001
29. Sari A, AkdoğanAltun Z, ArifogluKaraman C, Bilir Kaya B, Durmus B. Does Vitamin D Affect Diabetic Neuropathic Pain and Balance? Journal of pain research. 2020;13:171-179. doi:10.2147/JPR.S203176
30. Poisbeau P, Aouad M, Gazzo G, et al. Cholecalciferol (Vitamin D3) Reduces Rat Neuropathic Pain by Modulating Opioid Signaling. Molecular Neurobiology. 2019;56(10):7208-7221. doi:10.1007/s12035-019-1582-6
31. Banafshe HR, Khoshnoud MJ, Abed A, Saghazadeh M, Mesdaghinia A. Vitamin D supplementation attenuates the behavioral scores of neuropathic pain in rats. Nutritional Neuroscience. 2019;22(10):700-705. doi:10.1080/1028415X.2018.1435485
32. Zarabian K, Wannon A, Chin M, Kogan M. The intersection between integrative medicine and neuropathic pain: A case report. EXPLORE. Published online 2021. doi:https://doi.org/10.1016/j.explore.2021.01.004
33. Fonseca VA, Lavery LA, Thethi TK, et al. Metanx in Type 2 Diabetes with Peripheral Neuropathy: A Randomized Trial. The American Journal of Medicine. 2013;126(2):141-149. doi:https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2012.06.022
34. Negrão L, Nunes P. Uridine monophosphate, folic acid and vitamin B12 in patients with symptomatic peripheral entrapment neuropathies. Pain Management. 2015;6(1):25-29. doi:10.2217/pmt.15.60
35. Brill S, Sedgwick PM, Hamann W, di Vadi PP. Efficacy of intravenous magnesium in neuropathic pain. British Journal of Anaesthesia. 2002;89(5):711-714. doi:https://doi.org/10.1093/bja/aef266
36. Piletz JE, Aricioglu F, Cheng JT, et al. Agmatine: clinical applications after 100 years in translation. Drug Discovery Today. 2013;18(17):880-893. doi:https://doi.org/10.1016/j.drudis.2013.05.017
37. Rosenberg ML, Tohidi V, Sherwood K, Gayen S, Medel R, Gilad GM. Evidence for Dietary Agmatine Sulfate Effectiveness in Neuropathies Associated with Painful Small Fiber Neuropathy. A Pilot Open-Label Consecutive Case Series Study. Nutrients. 2020;12(2):576. doi:10.3390/nu12020576