

## Respuesta al tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa

Dr. José Alonso Betancourt-Sandoval,\* Dr. Uriah Guevara-López,\*\* Dr. Alfredo Covarrubias-Gómez,\*  
Dra. Mirna M Delgado-Carlo,\* Dr. José R Hernández-Martínez,\* Dra. Alma V Cardona-Cordero\*

\* Departamento de Medicina del Dolor y Paliativa. Instituto Nacional de Nutrición "Salvador Zubirán".

\*\* Profesor Titular y Jefe del Servicio.

### Solicitud de sobretiros:

Dr. José Alonso Betancourt-Sandoval  
Departamento de Medicina del Dolor y Paliativa.  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y  
Nutrición "Salvador Zubirán".  
Vasco de Quiroga Núm. 15,  
Tlalpan 14000 México DF.  
Teléfono 5480900 Ext. 5008.  
E-mail: alonsobeta@hotmail.com

Recibido para publicación: 24-01-05

Aceptado para publicación: 04-07-05

### RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar la respuesta al tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa, en los pacientes de la consulta externa de la clínica del dolor del INCM-NSZ en el período de enero de 1999 a diciembre de 2003. **Material y métodos:** Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo en el que se revisaron 158 expedientes de pacientes con diagnóstico de neuropatía diabética. Incluyéndose 119 y excluyéndose 39 por diversas causas. Se evaluó respuesta al tratamiento mediante la escala visual análoga (EVA), comparándose los valores iniciales a la mitad y final del período estimado, así como el tratamiento, correlacionándose con los distintos tratamientos aplicados. **Resultados:** Se observaron diferencias significativas entre los valores medio y finales respecto al basal  $p < 0.05$ ; así como con todos los fármacos empleados ( $p < 0.05$ ). Sin embargo, no se observaron diferencias significativas entre ellos. **Discusión:** Los resultados obtenidos sugieren que todos los medicamentos empleados fueron útiles para el control del dolor, disminuyendo éste en diversos grados.

**Palabras clave:** Neuropatía diabética, dolor neuropático, terapéutica antiálgica.

### SUMMARY

**Objective:** To assess the response to treatment for painful diabetic neuropathy in outpatients at a pain clinic, from January 1999 through December 2003. **Materials and methods:** A descriptive, retrospective study of the medical files of 158 patients with diabetic neuropathy; 39 of them were excluded for various reasons. The response to treatment was assessed using an visual analogue scale (VAS), comparing the grades at the beginning, middle and end of the treatment. A correlation was also made with the drugs used for treatment. **Results:** Significant differences were observed between the response at the middle and the end of treatment compared to the beginning ( $p < 0.05$ ), as well as with all the drugs used for treatment ( $p < 0.05$ ). However, no significant differences were observed between drugs. **Discussion:** The findings suggest that all the drugs used were effective for the treatment of diabetic neuropathy, achieving varying degrees of pain control.

**Key words:** Diabetic neuropathy, neuropathic pain, analgesic treatment.

### INTRODUCCIÓN

Se estima que en el mundo hay entre 110 y 120 millones de diabéticos; de éstos, aproximadamente 62 millones viven en paí-

ses subdesarrollados del continente Americano. Anualmente 2.8 millones de muertes se atribuyen directamente a la diabetes<sup>(1)</sup>.

La causa más común de neuropatía en el mundo es la diabetes mellitus<sup>(2)</sup>. La neuropatía está asociada a gran mor-

bilidad y mortalidad<sup>(3)</sup>. Tiene una incidencia anual del 2%<sup>(4)</sup>. Más de 14 millones de personas en Estados Unidos padecen diabetes. Se ha observado un incremento en su prevalencia de un 4.9% en 1990 a 6.9% en 1999<sup>(5)</sup>.

En un estudio de 132 pacientes se encontró que a 10 años de seguimiento, 20% de los diabéticos y 3% del grupo control presentaron neuropatía<sup>(6)</sup> y que más del 60% de los diabéticos pueden desarrollar polineuropatía diabética<sup>(7)</sup>.

La neuropatía diabética es definida como la presencia de signos y síntomas de disfunción nerviosa periférica en un paciente con diabetes después de la exclusión de otras causas<sup>(8)</sup>.

El factor de riesgo primario para la neuropatía diabética es la hiperglicemia<sup>(9)</sup>. Dentro de la patogenia de la neuropatía destacan: a) el acúmulo del sorbitol dentro de la célula nerviosa, b) disminución del mioinositol, c) menor actividad de la ATPasa de Na-K, d) mayor glucosilación no enzimática en el nervio, e) isquemia-hipoxia del nervio, f) factores neurotróficos, g) mecanismos inmunológicos y h) las prostaglandinas<sup>(1)</sup>.

Existen diversas clasificaciones para la neuropatía diabética. Thomas la clasifica en: a) Neuropatías rápidamente reversibles (neuropatía hiperglicémica), b) Polineuropatías generalizadas simétricas (sensoriomotoras, sensorial aguda, autonómica). c) Neuropatías focales y multifocales (craneal, radiculoneuropatía toracolumbar, focalizada a extremidades, motora proximal o amiotrofia)<sup>(10)</sup>.

Boulton estatifica la severidad de la polineuropatía como sigue: a) N0: No evidencia objetiva de neuropatía diabética, b) N1: Polineuropatía asintomático (N1a: No signos ni síntomas de neuropatía pero anormalidades en las pruebas neurológicas, N1b: Anormalidades en velocidades de conducción más anormalidades en el examen neurológico), c) N2: Neuropatía sintomática (N2a: Signos, síntomas y anormalidades en las pruebas, N2b: N2a más significativa dorsi-flexión de la rodilla), d) N3: Polineuropatía inhabilitante<sup>(11)</sup>.

El riesgo de neuropatía y otras complicaciones se pueden disminuir por un buen control de glicemia tanto en tipo 1 y 2<sup>(12)</sup>. En cuanto al tratamiento se han utilizado fármacos como los inhibidores de la aldosa reductasa con el objeto de reducir la actividad de la vía de los polioles<sup>(13)</sup>. De éstos el *sorbinil* no ha mostrado eficacia; sin embargo, el *tolrestat* y *statil* parecen ser prometedores<sup>(14)</sup>. Estos últimos han demostrado regresión de los hallazgos anatómicos a nivel nodal, regeneración de fibras nerviosas y disminución del dolor<sup>(15)</sup>.

Gran número de tratamientos han mostrado ser eficaces, entre ellos se encuentran: a) antidepresivos tricíclicos, b) inhibidores de la recaptura de serotonina, c) anticonvulsivos, d) mexiletina, e) tramadol, f) levodopa, g) ácido gamma-linoleico, h) ácido alfa lipoico, i) dextrometorfan, j) capsaicina tópica, k) estimulación nerviosa eléctrica transcutánea y l) acupuntura<sup>(16)</sup>. Lamotrigina demostró ser más efectiva

que placebo<sup>(17)</sup>. Gabapentina es la única con licencia para uso en dolor neuropático en el Reino Unido<sup>(18)</sup>.

Al compararse diversos tratamientos no se encontró diferencia significativa entre gabapentina y amitriptilina<sup>(19)</sup> y entre carbamacepina, nortriptilina y flufenacina<sup>(20)</sup>, de igual forma se han encontrado inconsistentes resultados con la fenitoína<sup>(21)</sup>. En el caso del topiramato se ha observado una considerable disminución del dolor pero un 28% de los pacientes se retiraron del estudio por efectos adversos<sup>(22)</sup>.

En el caso neuromoduladores como la pregabalina se ha encontrado buen alivio del dolor, mejoría en el sueño y del estado de ánimo<sup>(23)</sup>. La lidocaína intravenosa a dosis de 5 mg/kg fue significativa para la reducción del dolor al compararse con solución salina<sup>(24)</sup>. Fármacos como la mexiletina también han sido empleados, siendo escasos los reportes<sup>(25)</sup>.

Se ha sugerido para el grupo de los antidepresivos tricíclicos, anticonvulsivantes y capsaicina un nivel de recomendación A, para la lidocaína en parches un nivel B, y a los inhibidores de la recaptura de serotonina un nivel C<sup>(26)</sup>.

El tramadol demostró clínica y estadísticamente una disminución del dolor al ser comparado con placebo<sup>(27)</sup>. El dextrometorfan a dosis altas reduce el dolor pero su empleo se limita debido a los efectos secundarios observados<sup>(28)</sup>.

Con base en lo anterior, el objetivo del presente estudio es evaluar la respuesta al tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa, en pacientes de la consulta externa de la clínica del dolor del INCMNSZ durante el período comprendido de enero de 1999 a diciembre de 2003.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo del período de enero de 1999 a diciembre de 2003; se revisaron 158 expedientes de pacientes con diagnóstico de neuropatía diabética dolorosa que acudieron a la consulta externa de la clínica del dolor.

Se incluyeron los expedientes de los pacientes que acudieron a consulta de la clínica del dolor con diagnóstico de neuropatía diabética dolorosa. Se excluyeron los pacientes que fallecieron en dicho período, que abandonaron el tratamiento por más de un año, con mala adherencia al tratamiento, o que desertaron del hospital.

Se evaluó la respuesta al tratamiento con la escala visual análoga (EVA), considerando como EVA basal la asentada en la primera nota de dicho período, como EVA intermedia a los valores a la mitad del tratamiento y como EVA final la que aparece en la última nota del período estudiado.

Comparamos las calificaciones de los tres momentos entre sí; así como los distintos tratamientos empleados y la eficacia entre éstos. En los pacientes que presentaron diferentes tratamientos en el período estudiado se consideró para la evaluación el fármaco que permaneció más tiempo.

Se evaluó: edad, sexo, tipo de diabetes y su relación con la presentación de la neuropatía, tiempo de evolución de la enfermedad desde su diagnóstico hasta el inicio de la atención en la clínica del dolor, región corporal afectada, simetría, valores de la hemoglobina glucosilada y su relación con la EVA en los distintos tiempos de medición.

A los datos obtenidos se les aplicó estadística descriptiva, regresión lineal múltiple para variables continuas, y  $\chi^2$  para las variables cualitativas.

## RESULTADOS

De un total de 158 expedientes, se incluyeron para su evaluación 119 y se excluyeron 39; de éstos, 5 por fallecimiento en el período del estudio y 34 se consideraron como expedientes incompletos.

La edad promedio fue de 63.2 (DE  $\pm$  12.81 años). Setenta y ocho femeninos y 41 masculinos. El mayor número de pacientes con neuropatía diabética corresponde a diabéticos del tipo 2 con un 96% ( $p < 0.05$ ).

En comorbilidades por orden de frecuencia se observó: Hipertensión arterial sistémica con un 20.2%, osteoartritis degenerativa con un 11.8% y más de una enfermedad en 26.2%.

En cuanto a los diagnósticos algológicos, el más frecuentemente encontrado fue dolor neuropático con un 71.8% ( $p < 0.05$ ). Siendo el quemante el más reportado 62.2% ( $p < 0.05$ ).

En relación al tiempo de evolución de la diabetes y el inicio de tratamiento por neuropatía diabética dolorosa se encontró con más de 10 años de evolución con un 57.1% ( $p < 0.05$ ), de 6 a 10 años 32.8% y de 1 a 5 años un 10.1%.

Con respecto a la región afectada se encontró una mayor frecuencia en las extremidades inferiores con un 82.4% ( $p < 0.05$ ) y el 60.5% de los pacientes presentaron una distribución del dolor asimétrica ( $p < 0.05$ ) (Cuadro I).

La intensidad del dolor según la escala visual análoga (EVA) presentó diferencias estadísticamente significativas en los valores basales, respecto a los obtenidos en la valoración intermedia y final  $p < 0.05$ . (Figura 1).

Todos los fármacos encontrados para el manejo de la neuropatía diabética dolorosa mostraron una reducción del dolor significativa, en los valores de la EVA a la mitad y final del tratamiento; con respecto a los valores de la EVA basal ( $p < 0.05$ ) (Cuadro II).

Cuando se analizó la efectividad de los fármacos entre sí, no se observaron diferencias significativas. La evolución del dolor según la disminución de los valores de la EVA con los fármacos analizados se muestran en el cuadro I, la distribución y número de pacientes tratados con los diferentes fármacos se muestran en el cuadro III y las combinaciones de los diferentes grupos de medicamentos se muestran en el cuadro IV.

**Cuadro I.** Características de los pacientes.

Variable	Número de pacientes	%
<b>Sexo</b>		
Masculino	41	34.4
Femenino	78	65.6
<b>Tipo de diabetes</b>		
Tipo 1	5	4
Tipo 2	114	96
<b>Comorbilidades</b>		
OAD	14	11.8
HAS	24	20.2
CA	1	0.5
Depresión	1	0.5
Más de una	31	26.2
<b>Diagnóstico algológico</b>		
Neuropático	86	71.8
Más de uno	33	27.4
<b>Evolución de la diabetes</b>		
> 10 años	68	57.1
6 a 9 años	39	32.8
1 a 5 años	12	10.1
<b>Región afectada</b>		
Extremidades inferiores	98	82.4
Extremidades superiores	12	10.1
Tronco	8	6.7
Más de una	1	0.8
<b>Características del dolor</b>		
Urente	74	62.2
Toque eléctrico	17	14.3
Alodinia mecánica	10	8.4
Más de uno	18	15.1
<b>Simetría</b>		
Simétrica	72	60.5
Asimétrica	47	39.5

OAD: Osteoartritis degenerativa, HAS: Hipertensión arterial sistémica, CA: Cáncer.

Las características encontradas en los pacientes se expresan en número de pacientes y porcentaje.

## DISCUSIÓN

Los resultados muestran una disminución significativa del dolor a la mitad y final con respecto a la basal, lo cual sugiere que en general, los fármacos indicados tuvieron un considerable efecto analgésico, estos datos son concordantes a lo descrito por Simons y colaboradores<sup>(16)</sup>.

En el caso de los opiáceos se observó una disminución significativa de la EVA. Estos datos son similares a lo reportado por Harati y colaboradores para tramadol<sup>(27)</sup>. De igual forma, observamos que los pacientes tratados con dextropropoxifeno y tramadol presentaron una reducción significativa del dolor. Llama la atención, que esta reducción en la

**Cuadro II.** Evolución de la EVA con los diferentes fármacos.

Fármaco	Eva inicial	Eva mitad	Eva final	Significancia
Tramadol	6.93 ± 2.10	4.18 ± 2.13	3.26 ± 2.22	p < 0.05
Dextropropoxifeno	6.06 ± 2.20	3.50 ± 2.22	2.43 ± 1.99	p < 0.01
Amitriptilina	6.53 ± 1.98	3.38 ± 1.85	2.69 ± 1.88	p < 0.01
Gabapentina	6.53 ± 2.17	3.94 ± 2.16	2.93 ± 2.20	p < 0.01
Carbamacepina	7.18 ± 2.11	4.04 ± 2.32	3.32 ± 2.34	p < 0.05

EVA, Escala visual análoga.

Los datos se expresan en medias y desviación estándar.

La significancia se obtuvo aplicando correlación de Pearson.

**Cuadro III.** Número de pacientes tratados con los diferentes fármacos.

Fármaco	Número de pacientes	Porcentaje
Tramadol	98	81.66
Dextropropoxifeno	17	14.16
Amitriptilina	14	11.66
Carbamacepina	44	36.66
Gabapentina	77	64.16

Los datos se expresan en número de pacientes y porcentaje.

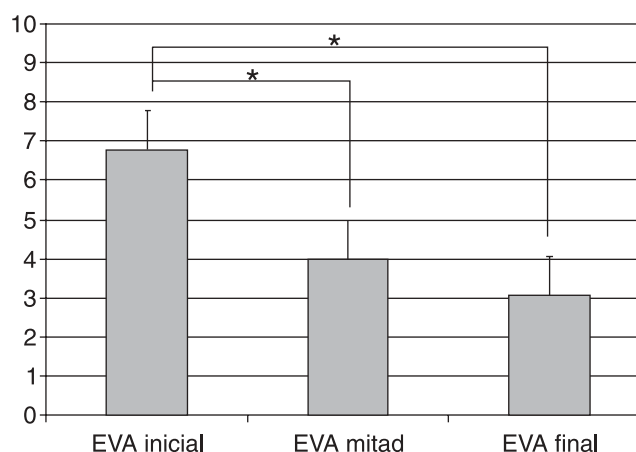
Representa todos los fármacos empleados en el período estudiado.

**Cuadro IV.** Combinaciones de grupos de medicamentos encontrados en los pacientes.

Combinaciones	Número de pacientes	Porcentaje
Tramadol-gabapentina	66	55.4
Tramadol-carbamacepina	27	26.6
Dextropropoxifeno-gabapentina	7	5.8
Dextropropoxifeno-carbamacepina	6	5.0
Tramadol-carbamacepina-amitriptilina	3	2.5
Tramadol-gabapentina-amitriptilina	7	5.8
Dextropropoxifeno-carbamacepina-amitriptilina	2	1.6
Dextropropoxifeno-gabapentina-amitriptilina	1	0.8

intensidad del dolor se presentara con fármacos considerados como opiáceos débiles.

Respecto a los antidepresivos tricíclicos; encontramos que la amitriptilina fue el único de este grupo utilizado para el manejo de la neuropatía diabética. Se observó buen efec-



EVA: Escala visual análoga.

\* Significancia (p < 0.05). La significancia se obtuvo aplicando correlación de Pearson.

**Figura 1.** Evolución del dolor en los distintos tiempos de medición representados con la escala visual análoga (EVA).

to analgésico, el cual probablemente se deba a la inhibición de la recaptura de monoaminas, así como al antagonismo del receptor N-Metil-D-Aspartato. Ambos mecanismos se han asociado al control de la hiperalgesia y alodinia. Así mismo, Max y colaboradores reportaron una disminución significativa de la EVA con amitriptilina y otros antidepresivos<sup>(29)</sup>.

Los anticonvulsivantes han sido utilizados para el control del dolor neuropático. Existen reportes del manejo farmacológico con fenitoína y carbamacepina para neuropatía diabética<sup>(30,31)</sup>. En esta serie los pacientes tratados con carbamacepina mostraron una disminución significativa del dolor.

La gabapentina es un anticonvulsivante estructuralmente relacionado al neurotransmisor GABA, ha mostrado alivio del dolor por neuropatía diabética, además de presentar una disminución de los trastornos del dormir. Para tal efecto, la dosis diaria es de 900 a 3,600 mg<sup>(32)</sup>. Nuestros pacien-

tes tratados con este fármaco mostraron esa tendencia, sin observarse diferencias significativas con el resto a los anti-comiciales.

A pesar de que ninguno de nuestros pacientes recibió anticonvulsivantes de reciente introducción y que han demostrado una reducción significativa del dolor que acompaña a la neuropatía diabética dolorosa; mencionaremos a la pregabalina. Este fármaco es un ligando alfa2-delta con actividad analgésica, anticonvulsiva y ansiolítica. Reduce la entrada de calcio a las terminales nerviosas y la liberación de neurotransmisores (glutamato, noradrenalina y sustancia P). Ha mostrado reducción del dolor con dosis de 300 mg/día escalándola en 1 ó 2 semanas, comparándola con placebo<sup>(33,34)</sup>.

De igual forma, la oxcarbacepina en un estudio abierto demostró ser eficaz en el tratamiento de neuropatía diabética simétrica y bien tolerada a dosis de 900 a 1,200 mg al día<sup>(35)</sup>.

Otro de los recursos empleados para el alivio de este dolor es la capsaicina, la cual es ubicada en un nivel de recomendación A para manejo de neuropatía diabética<sup>(26)</sup>. En este estudio ninguno de los pacientes recibió este fármaco dentro del manejo para la neuropatía, lo cual podría deberse a que para el tiempo de corte estos recursos no estaban disponibles o bien que los clínicos tienen marcadas preferencias por el manejo de determinados fármacos.

Lo mismo ocurre con el empleo de los anestésicos locales, la literatura describe la utilidad de la lidocaína al 5% en parches la cual ha mostrado que después de 3 semanas de tratamiento disminuye un 30% del dolor en 2 tercios de los pacientes tratados, además de mejorar la calidad de vida<sup>(36)</sup>.

Pirat (1997) describió que a mayor tiempo de evolución de la enfermedad, se presenta un incremento en la frecuencia y prevalencia de neuropatía diabética; la serie revisada mostró la misma tendencia ya que los pacientes con mayor tiempo de diabéticos tuvieron mayor dolor neuropático<sup>(37)</sup>.

Las extremidades inferiores son las más frecuentemente afectadas por la neuropatía y la distribución asimétrica fue

la que más se presenta en nuestra población, lo cual concuerda con lo descrito por Ziegler y colaboradores<sup>(38)</sup>.

Se sabe que un estricto control de la glicemia puede disminuir el riesgo de neuropatía tanto en pacientes tipo 1 y 2<sup>(39)</sup>. En este estudio no se encontró esta relación, respecto a la hemoglobina glucosilada, la cual permaneció alta durante las mediciones.

Los reportes coinciden en que para ambos tipos de diabetes (1 y 2) la progresión de la neuropatía diabética depende del control glicémico<sup>(5)</sup>. En esta serie observamos que los diabéticos tipo 2 presentan neuropatía con mayor frecuencia; lo cual traduce que el número de pacientes diabéticos tipo 2 los que se atienden en este hospital es alto o que el tipo 2 desarrolla mayor neuropatía; esto último, podría demostrarse con un estudio diseñado con ese objetivo.

Dentro de las comorbilidades, en esta serie se encontró con cierta frecuencia a la hipertensión arterial, sin poderse concluir que ésta sea factor de riesgo para la neuropatía como lo refiere Adler y colaboradores (1997), los que consideran a otros factores como de riesgo para la neuropatía diabética como son el consumo de cigarro, alcohol y la hipercolesterolemia<sup>(40)</sup>. Estos últimos no fueron investigados es nuestro reporte pero sin duda resultaría interesante demostrar su asociación.

Por otro lado, la neuropatía autonómica cardiovascular es causa de morbimortalidad en diabetes, la incidencia es de 15% en el tipo 1 y 20% en el tipo 2 y la mortalidad es del 27% a los 10 años de presentarla, debido a la asociación de enfermedad de arterias coronarias y neuropatía autonómica cardiovascular<sup>(41)</sup>. Llama la atención que ninguno de los pacientes en este estudio presentaba enfermedad de arterias coronarias.

Finalmente, las características de este estudio no permiten concluir categóricamente la correlación de los fármacos, intensidad del dolor y evolución del padecimiento, sugiriéndose realizar estudios placebo controlados, ciegos y aleatorizados para establecer estas relaciones, lo cual permitiría sin duda orientarnos para un manejo eficiente del dolor.

## REFERENCIAS

1. Aguilar-Rebolledo F. Neuropatía Diabética. 2ª edición, Editorial Distribuidora y Editora Mexicana S.A. de C.V. México. 2000;1,47.
2. Yung MJ, Boulton AJM, Macleod AF. A multicenter study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetology* 1993;36: 150-154.
3. Vinik AI, Park TS, Stansberry KB. Diabetic neuropathies. *Diabetology* 2000;43:957-973.
4. Diabetes control and complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-986.
5. Kenneth E, Schmader R. Epidemiology and impact in quality of life of postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy. *Clin J Pain* 2002;18:350-354.
6. Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J. Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995;333:89-94.
7. Spruce J, Potter DV. The pathogenesis and management of painful diabetic neuropathy. *Diabet Med* 2003;20:88-98.
8. Boulton AJM, Gries FA, Jervell J. Guidelines for the diagnosis and out patient management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med* 1998;15:917-931.
9. Shaw JE, Zimmet PZ. The epidemiology of diabetic neuropathy. *Diabetes Rev* 1999;7:245-252.

10. Thomas PK. Classification, differential diagnosis and staging of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes* 1997;46(Suppl. 2): 554-557.
11. Andrew JM, Boulton AJM. Diabetic somatic neuropathies. *Diabetes Care* 2004;27:1458-1486.
12. Duby JJ, Campbell RK, Setter SM, White JR, Rasmussen KA. Diabetic neuropathy: an intensive review. *Am J Health-Syst Phar* 2004;61:160-176.
13. Clarck CM, Lee DA. Prevention and treatment of diabetic neuropathy. *Pharmacotherapy* 1994;14:689-607.
14. Gill JS. The efficacy of aldose reductase inhibitor, ponalrestat on diabetic neuropathy. *Diabetes Metab* 1990;16:246-302.
15. Van Gerven JM. The efficacy of aldose reductase inhibitors in the management of diabetic complications. Comparison with intensive insulin treatment and pancreatic transplantation. *Drugs Aging* 1995;6:9-28.
16. Simons Z, Feldman EL. Update on diabetic neuropathy. *Curr Opin Neurol* 2002;15:595-603.
17. Eisenberg E, Lurie Y, Braker C. Lamotrigine reduces painful diabetic neuropathy: a randomized, controlled study. *Neurology* 2001;57:505-509.
18. Rosner H, Rubin L, Kestenbaum A. Gabapentine adjunctive therapy in neuropathic pain states. *Clin J Pain* 1996;12:56-58.
19. Morello CM, Leckbraund SG, Stoner CP. Effect of gabapentin compared to amitriptyline on pain in diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes* 1998;47:134.
20. Gómez-Prez FJ, Hoza R, Rios JM. Nortriptyline fluphenazine vs carbamazepine in the symptomatic treatment of diabetic neuropathy. *Arch Med Res* 1996;27:525-529.
21. Collins SL, Moore A, McQuay HJ, Wiffen P. Anti-depressants and anticonvulsants for diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: a quantitative systemic review. *J Pain Symptom Manag* 2000;20:449-458.
22. Edwards K, Glantz MJ, Button J. Efficacy and safety of topiramate in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind placebo-controlled study. *Neurology* 2000;54:81.
23. Iacobellis D, Allen R, Lamoreaux L. A double-blind, placebo-control trial of pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy. *Neurology* 2000;54:177.
24. Kastrup J, Petersen P, Dejad A, Angelo H, Hilstead J. Intravenous lidocaine infusion: a new treatment of chronic painful diabetic neuropathy. *Pain* 1987;28:69-75.
25. Jarvis B, Couked AJ. Mexiletine a review of its therapeutic use in painful diabetic neuropathy. *Drugs* 1998;56:691-707.
26. Newton WP, Collins L. What is best treatment for diabetic neuropathy? *J Fam Pract* 2004;53:403-407.
27. Harati Y, Gooch C, Swenson M. Double-blind randomized trial tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology* 1998;50:1842-1846.
28. Nelson KA, Park KM, Robinovitz E. High-dose oral dextromethorphan versus placebo in painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia. *Neurology* 1997;48:1212-1218.
29. Max MB, Lynch SA, Muir J, Shaof SE, Smoller B, Dubner R. Effects of desipramine, amitriptyline and fluoxetine on pain relief in diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 1992;326:1250-1256.
30. McQuay H, Carroll D, Jadad AR, Wiffen P, Moore A. Anticonvulsant drugs for the management of pain: a systematic review. *BMJ* 1995;311:1047-1052.
31. Boulton AJM. Current and emerging treatments for the diabetic neuropathies. *Diabetes Rev* 1999;7:279-386.
32. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, Schwartz SL, Fonseca V, Hes M, LaMoreaux L, Garofaldo E. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280:1831-1836.
33. 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.
34. Sharma U, Iacobellis D, Glessner C, Moore J, Yung JP, LaMoreaux L, Poole RM. Pregabalin effectively relieves pain in two studies with painful diabetic peripheral neuropathy. *Am Pain Soc Atlanta*, 2000.
35. Beydoun A, Kobetz SK, Carrazana EJ. Efficacy of oxcarbazepine in the treatment of painful diabetic neuropathy. *Clin J Pain* 2004;20:174-178.
36. Barbano RL, Herrmann DN, Hart-Gouleau S, Pennella-Vaughan J, Lodewick PA, Dworkin RH. Effectiveness, tolerability, and impact on quality of life of the 5% lidocaine patch in diabetic polyneuropathy. *Arch Neurol* 2004;61:914-918.
37. Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes Metab* 1977;3:97-107.
38. Ziegler D, Gries FA, Spuler M. The epidemiology of diabetic neuropathy. *J Diabetes Comp* 1992;6:49-57.
39. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998;352:837-853.
40. Adler AI, Boyko EJ, Ahroni JH. Risk factors for diabetic peripheral sensory neuropathy. *Diabet Care* 1997;20:1162-1167.
41. Ziegler D. Cardiovascular autonomic neuropathy: Clinical manifestations and measurement. *Diabetes Rev* 1999;7:342-357.

