

## La insulino terapia intensificada más antineuríticos es superior a antineurítico puro en neuropatía diabética dolorosa

M Juliana Bastías A, Luis Toro C<sup>a</sup>, Pablo Olmos C.

*Intensified insulin therapy plus antineuritic medication is more effective than antineuritics alone in painful diabetic neuropathy*

**Background:** The basis of the treatment of painful diabetic neuropathy is the use of drugs that block the transmission of pain (antineuritics) and a good metabolic control of underlying disease. **Aim:** To describe the outcomes of 17 type-2 diabetics with painful neuropathy, treated between 1988 and 2005 with symptomatic therapy plus intensified insulin. **Material and methods:** Review of medical records of 17 type-2 diabetic patients, aged  $63 \pm 11$  years and a duration of diabetes of  $15 \pm 8$  years. All patients received intensified insulin therapy with 0.35 units/kg of NPH insulin (2/3 before breakfast and 1/3 evening meal), plus capillary glucose measurements and regular insulin (with sliding-scale centered in  $-0.1$  units/kg) before the 3 main meals. All patients were also treated with gabapentin, nortriptyline or clomipramine. Pain was assessed using a visual analog score of 10 points. **Results:** After 1 year, glycosilated hemoglobin decreased from  $10.0 \pm 1.4\%$  to  $7.7 \pm 1.2\%$  ( $p = 0.003$ ). Pain decreased from 10 to  $5.1 \pm 3.3$  at one month,  $2.3 \pm 3.2$  at six months, and  $3.1 \pm 3.6$  at 1 year ( $p < 0.01$ ). There was a direct statistical correlation between the reduction of HbA1C and pain decline ( $r = 0.736$ ;  $p = 0.037$ ). Pain scores were lower than those reported elsewhere for Pregabalin ( $n = 76$ ;  $p = 0.05$ ), Lamotrigine ( $n = 27$ ;  $p < 0.0005$ ), Topiramate ( $n = 208$ ;  $p < 0.005$ ), and Gabapentin ( $n = 84$ ;  $p < 0.025$ ). The lack of difference to Sodium Valproate ( $n = 21$ ;  $p = 0.07$ ) had borderline significance. **Conclusions:** The addition of intensified insulin therapy to the symptomatic treatment of painful neuropathy in type-2 diabetics, significantly enhanced the reduction of pain. The lowering of glycosilated hemoglobin was a significant predictor of success in pain reduction (Rev Méd Chile 2006; 134: 1507-15). **(Key words:** Diabetic neuropathies; Gabapentin; Hemoglobins; Insulin, long-acting)

Recibido el 13 de enero, 2006. Aceptado el 4 de mayo, 2006.

Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

<sup>a</sup>Alumno de Medicina.

*Correspondencia a:* Dr. Pablo Olmos Coelho. Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Alameda 340, Santiago 6513492, Santiago. Fono: 56-2-3543863; Fax: 56-2-6338298. E mail: polmos@med.puc.cl

La neuropatía diabética es una complicación frecuente de la diabetes mellitus tanto en pacientes tipo 1 como tipo 2, estimándose su prevalencia cercana a 50% en aquellos pacientes con más de 25 años de duración. De los pacientes con neuropatía, 11,6% de los diabéticos tipo 1 y 32,1% de los tipo 2 tienen dolor neuropático, estimándose además que entre 10% y 20% de los pacientes con neuropatía tienen dolor severo<sup>1,2</sup>.

La neuropatía dolorosa incluye la polineuropatía distal (dolor de piernas, lo más frecuente), amiotrofia dolorosa (dolor de muslos, asociada a atrofia muscular), meralgia parestésica (mononeuropatía dolorosa de muslo) y radiculopatía (dolor quemante en un dermatomo de tórax o abdomen).

La neuropatía dolorosa aumenta con la edad y duración de la diabetes, así como también con el mal control metabólico.

Su manejo y tratamiento es complejo, existiendo numerosas drogas antineuríticas disponibles, pero que no logran resultados satisfactorios, lo que influye directamente en la calidad de vida de estos pacientes, que pueden presentar dolor invalidante por años. Por medicamento antineurítico, en general, se entiende drogas antiepilépticas (asociadas a veces a antidepresivos tricíclicos) como pregabalina, valproato sódico, gabapentina, lamotrigina y topiramato, los que actuarían inhibiendo los impulsos dolorosos traídos por fibras A- $\delta$  y C hasta el asta posterior de la médula espinal, mediante el bloqueo a este nivel de canales de sodio, potenciación de la activación del ácido gamma amino butírico (topiramato), bloqueo de canales de calcio (lamotrigina y topiramato) y antagonismo del glutamato (topiramato)<sup>3</sup>. En el fondo, se trata de una terapia netamente funcional, orientada al bloqueo de la transmisión de los síntomas dolorosos.

Está demostrado que el mejor control glicémico a través de insulino terapia intensificada previene y reduce las complicaciones crónicas de las diabetes tipos 1 y 2, incluyendo la neuropatía<sup>4,5</sup>. El mejor control glicémico, con o sin insulina, también logra este efecto en diabéticos tipo 2<sup>6</sup>. En este sentido, existen dudas si al tratamiento sintomático de la neuropatía en los diabéticos tipo 2 sería o no necesario agregar insulino terapia intensificada a los medicamentos antineuríticos ya mencionados.

En este trabajo describimos la evolución longitudinal-retrospectiva de 17 diabéticos tipo 2 con neuropatía dolorosa tratados con insulino terapia intensificada más antineuríticos, entre 1998 y 2005, comparando nuestra serie con la de varios autores que sólo utilizaron medicamentos antineuríticos, sin modificar su control metabólico.

En el fondo, nuestra hipótesis fue que agregar, al tratamiento sintomático habitual, una mejoría rápida del control glicémico (en este caso, mediante insulino terapia intensificada), permitiría una mejoría más precoz y significativa de los síntomas dolorosos en este tipo de neuropatía.

#### PACIENTES Y MÉTODOS

Se revisaron las fichas clínicas de 23 pacientes diabéticos tipo 2 derivados por neuropatía dolorosa y que fueron tratados por nosotros con insulino terapia intensificada más antineuríticos entre 1998 y 2005. De ellos, en 17 casos se pudo obtener información suficiente para ser analizada.

De estos 17 diabéticos tipo 2, doce se encontraban en tratamiento con hipoglicemiantes orales y cinco con insulina convencional (es decir, 1 ó 2 dosis de insulina NPH diarias) antes del inicio de la insulino terapia intensificada. La edad de estos pacientes fue  $63,1 \pm 11,1$  años, la duración de su diabetes  $14,8 \pm 7,9$  años, la creatinina plasmática  $0,94 \pm 0,26$  mg/dl y la microalbuminuria  $136,8 \pm 235,3$  mg/24 h. En cuanto a la neuropatía dolorosa, el tiempo de evolución previo al tratamiento fue de  $1,15 \pm 1,09$  años, y el tipo de neuropatía se distribuyó de la siguiente forma: 1 paciente con meralgia parestésica, 5 con polineuropatía dolorosa distal (dolor bajo la rodilla), 3 con radiculopatía (torácica, abdominal, o ambas) y 8 con amiotrofia dolorosa.

La hemoglobina glicosilada A<sub>1c</sub> inicial (previa al inicio de insulino terapia intensificada) fue de  $10,02 \pm 1,45\%$  (rango normal: 4-6).

Todos los pacientes iniciaron esquema de insulino terapia intensificada basado en 0,35 U/kg de peso de insulina NPH administrada en 2 dosis (2/3 matinal y 1/3 antes de la cena), además de 3 dosis de insulina cristalina centrada en 0,1 U/kg de peso con tabla de ajuste según glicemia capilar antes de desayuno, almuerzo y cena.

Se utilizaron diferentes antineuríticos orales (ya sea como monodroga o asociados) además de

la insulinoterapia intensificada: gabapentina (600-900 mg/día), nortriptilina (10-20 mg/día) y clomipramina (20-75 mg/día). En 7 casos, debido a la gran intensidad del dolor, fue necesario utilizar clomipramina endovenosa (25 mg dos o tres veces al día, disuelta en 100 ml de suero fisiológico pasado en 2 h) durante 24-48 h al iniciar el tratamiento.

*Diseño experimental.* Estudio longitudinal retrospectivo, comparado con 5 estudios que utilizaron antineuríticos puros. Se graduó el dolor en nuestros pacientes en escala de 0 a 10 (cero =ausencia de dolor y 10 =dolor al inicio del tratamiento). Las escalas de dolor de los estudios comparativos fueron normalizadas a una escala similar de 0-10 puntos, donde el dolor inicial se fijó en 10 puntos. El análisis estadístico incluyó análisis actuarial (más Log rank-Test y Cox Proportional Hazards), comparación de medias con test de Mann-Whitney, y estudio de regresión-correlación de Par-

sons. Se consideró como significativo un valor de  $p < 0,05$ .

### RESULTADOS

La Tabla 1 muestra las características clínicas de nuestros 17 pacientes, y la Tabla 2 resume las características de los pacientes de los 5 estudios que usaron antineuríticos puros, citados para comparación. En estos últimos, la edad de los pacientes, de  $55,7 \pm 8,7$  años, no se diferencia significativamente de los  $63,1 \pm 11,1$  años de nuestros pacientes ( $p > 0,2$ ). Tampoco encontramos diferencias significativas entre nuestros pacientes y los 5 estudios respecto de duración de la diabetes ( $14,8 \pm 7,9$  años versus  $10,87 \pm 6,9$ ;  $p > 0,1$ ).

Nuestros 17 pacientes tuvieron una microalbuminuria de  $136,8 \pm 235,3$  mg/24 h [rango 0 a 700], y una duración del dolor de  $1,15 \pm 1,09$  años [rango: 0,08 a 3,0].

**Tabla 1. Características de los 17 pacientes estudiados**

Sexo (m/f)	Edad (años)	DM (años)	Terapia DM*	Dolor (años)	Clomipramina Endovenosa	Antineurítico oral Gabapentina**	Nortriptilina <sup>¶</sup>	Clomipramina <sup>§</sup>
m	73	18	HO	3,0	no	si	no	si
m	42	6	IC	0,33	si	si	no	si
m	77	30	IC	0,17	si	si	no	si
m	44	12	HO	0,50	no	si	si	no
m	64	25	HO	0,50	si	si	no	si
m	72	8	HO	2,0	si	si	no	si
m	52	10	HO	0,33	no	no	no	si
m	69	7	HO	0,17	no	si	si	no
m	71	11	IC	2,0	si	si	no	si
m	55	15	HO	1,0	no	si	si	no
m	69	30	HO	2,0	no	si	si	no
m	68	16	IC	3,0	no	si	si	no
m	47	11	HO	0,67	si	si	no	si
m	64	19	HO	3,0	no	si	si	no
m	70	10	HO	0,33	no	si	si	no
m	62	12	HO	0,50	no	si	si	no
m	74	18	IC	0,08	si	si	no	no

\*HO =Hipoglicemiantes Orales. IC =Insulinoterapia Convencional (1-2 inyecciones de insulina NPH).

\*\*Dosis de Gabapentina: desde una cápsula de 300 mg tres veces al día, hasta 600 mg 3 veces al día.

¶Dosis de Nortriptilina: un comprimido diario de 10 mg en la noche (asociado a flufenazina 0,5 mg).

§Dosis de Clomipramina: un comprimido diario de 75 mg de liberación sostenida.

**Tabla 2. Estudios con antineuríticos puros con los que comparamos nuestros pacientes**

Antineurítico Usado	Dosis (mg/día)	Número pacientes*	Edad (años)	HbA <sub>1c</sub> (por ciento)	Duración diabetes (años)	Duración dolor (años)	Referencia
Pregabalina	300	76	59,2±12,3	≤11,0 <sup>§</sup>	9,3±10,5	1-5 <sup>¶</sup>	(1)
Lamotrigina	50-400	27	52,7±2,0	8,2±0,3	13,9±1,7	3,6±0,7	(7)
Topiramato	25-400	208	59,4±9,9	7,7±1,2	10,3±8,3	3,2±2,5	(8)
Valproato	500	21	54,3±8,7	8,78±1,26	8,85±4,18	>0,25 <sup>¶</sup>	(9)
Gabapentina	900-3.600	84	53,0±10,5	≤11,0 <sup>§</sup>	12,0±9,6	1-5 <sup>¶</sup>	(10)
Media de los 5 estudios			55,7±8,7	9,33±1,5	10,87±6,9	2,46±1,6 <sup>†</sup>	

\*En los estudios controlados con placebo, sólo se reporta el número de pacientes que recibió medicamento. <sup>§</sup>En estos dos estudios los autores reportaron la HbA<sub>1c</sub> media sino que se limitaron a mencionar el rango de HbA<sub>1c</sub> aceptable para la inclusión de pacientes. <sup>¶</sup>En estos tres estudios los autores no reportaron la duración media del dolor sino que se limitaron a mencionar el rango aceptable para la inclusión de pacientes. <sup>†</sup>Para estimar esta media (la menos exacta de las cuatro), el rango «1-5» se hizo igual a 2,5, y el límite «>0,25» se hizo igual a 0,5.

La hemoglobina glicosilada A<sub>1c</sub> bajó de 10,0±1,45% a 7,7±1,2% al año de seguimiento (p =0,003).

El dolor bajó desde los 10 puntos iniciales hasta 5,06±3,25 puntos al primer mes, 4,75±3,33 al 2º mes, 4,68±3,68 al 3º mes, 2,3±3,2 al 6º mes y 3,1±3,6 puntos al año de insulino terapia intensificada más antineuríticos (p <0,0001) [Figura 1]. Estas cifras fueron significativamente inferiores a las reportadas para distintos antineuríticos puros: pregabalina (Figura 1-A<sup>1</sup>; n =76; 1º mes =6,6±3,46; 2º mes =6,2±3,46 puntos, p =0,05), lamotrigina (Figura 1-B<sup>7</sup>; n =27; 1º mes =8,4±0,43; 2º mes =6,6±0,43 puntos; p =0,0005), topiramato (Figura 1-C<sup>8</sup>; n =208; 1º mes =7,8±2,7; 2º mes =7,0±4,5; 3º mes =6,8±4,5 puntos; p <0,005), valproato sódico (Figura 1-D<sup>9</sup>; n =21; 1º mes =6,8±3,76 puntos; p =0,07), y gabapentina (Figura 1-E<sup>10</sup>; n =84; 1º mes =6,7±1,35; 2º mes =6,1±1,35 puntos; p <0,025). Como puede observarse, en el único caso donde no hubo diferencia significativa fue con valproato sódico, pero con una potencia estadística (Power= 1-β) de sólo 52%. En nuestros 17 pacientes, el tiempo medio para que el dolor se redujera a 5 puntos o menos fue de 2,4±3,0 meses.

En esta etapa, al observar la efectividad del tratamiento combinado de insulino terapia intensificada más antineuríticos, nos preguntamos cuáles

serían las variables que podrían estar influyendo en el mayor o menos éxito de la terapia. En este sentido, la adhesividad a la insulino terapia fue fundamental para la reducción del dolor. En los pacientes en que hubo disminución significativa del dolor (entendiéndose por tal la caída en tres puntos o más), no hubo abandono de insulino terapia (0%), en cambio, en los pacientes en que en ningún momento hubo una reducción del dolor de 3 puntos o más, el abandono fue de 50% y en forma precoz (durante los primeros 2 meses) (Figura 2; Log-Rank  $\chi^2$  =7,487; p =0,0062).

También nos preguntamos si la magnitud de la mejoría del control glicémico pudiese haber influido en la respuesta al tratamiento. En este caso, encontramos correlación directa y significativa entre la caída de la hemoglobina glicosilada A<sub>1c</sub> y la disminución del dolor (Figura 3: r =0,736; p =0,037).

Una vez que nos aseguramos que tanto la adherencia a la terapia como la caída de la HbA<sub>1c</sub> se habían revelado como importantes predictores de éxito en el combate del dolor, decidimos investigar otras covariables. En esta ocasión, exploramos con *Cox Proportional Hazards* la curva actuarial de disminución de dolor bajo 5 puntos (Figura 4). Estas covariables (y sus significación estadística) fueron las siguientes: tipo de neuropatía dolorosa (p =0,898),

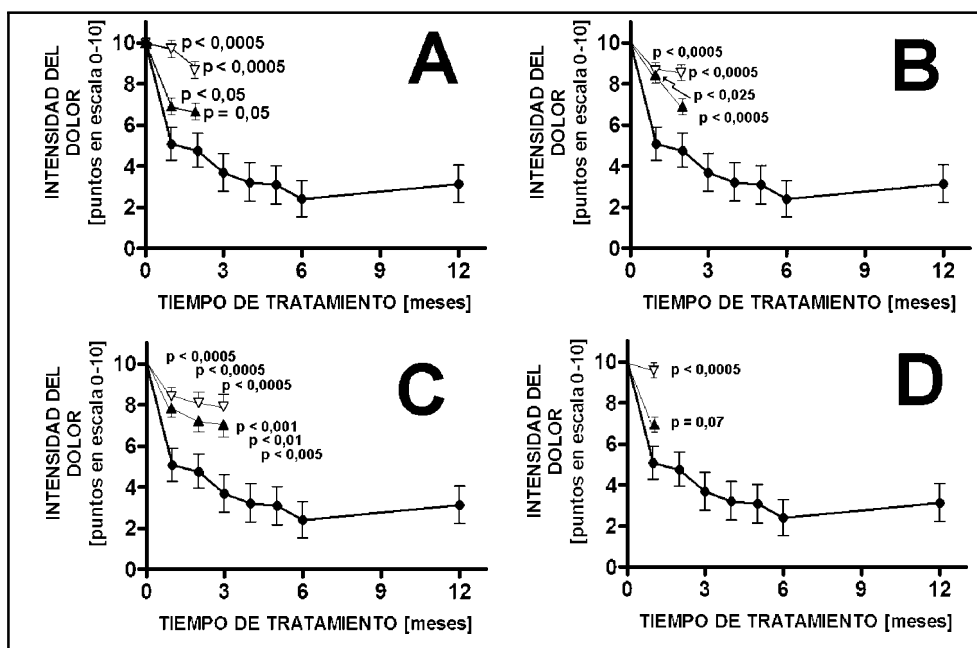


Figura 1. Caída de la intensidad del dolor versus tiempo de tratamiento de la neuropatía dolorosa. Los círculos (●) representan nuestros 17 pacientes. Los triángulos negros (▲) son los pacientes de otros estudios que no recibieron insulino terapia intensificada, entre los que se cuentan pacientes que recibieron: (a) pregabalina (n =76)<sup>1</sup>; (b) lamotrigina (n =26)<sup>7</sup>; (c) topiramato (n =208)<sup>8</sup>; (d) valproato (n =28)<sup>9</sup>; (e) gabapentina (n =82)<sup>10</sup>. Los triángulos abiertos (▽) representan a pacientes del mismo estudio citado que recibieron placebo.

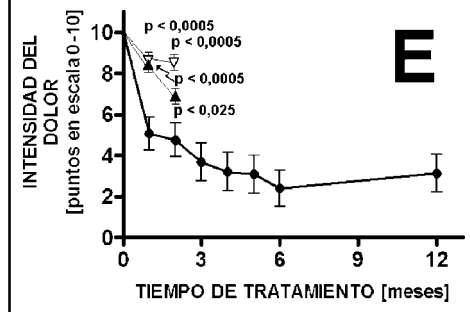


Figura 2. Este análisis actuarial representa la probabilidad de continuar en insulino terapia intensificada sin abandonarla, en dos grupos de pacientes. La línea continua (—) muestra aquellos en que el dolor disminuyó significativamente durante el seguimiento ( $\geq 3$  puntos), entre los cuales el abandono fue cero. La línea punteada (— — —) representa a los pacientes en los que el dolor disminuyó menos que lo considerado como significativo ( $< 3$  puntos). En estos últimos el abandono fue de 50 por ciento y, tal como se aprecia en la Figura, ocurrió durante los primeros 2 meses.

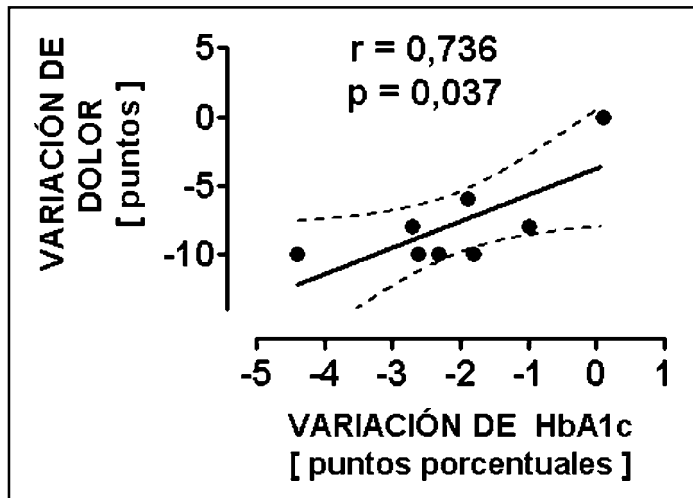


Figura 3. Con la adición de insulino terapia intensificada, a mayor disminución de la hemoglobina glicosilada, mayor fue la disminución del dolor.

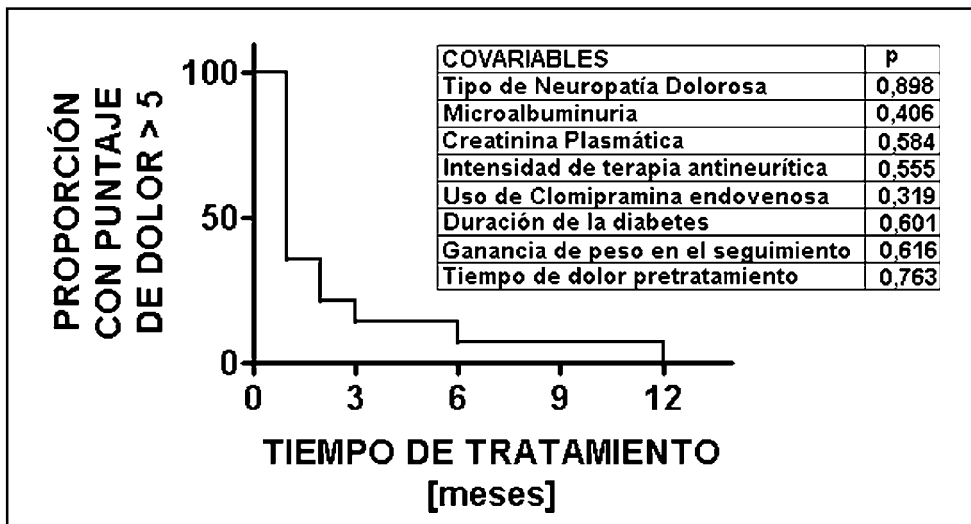


Figura 4. Otras covariables (aparte de la adherencia a la insulino terapia y de la caída de la HbA<sub>1c</sub>) no tuvieron influencia significativa en la curva actuarial de disminución de dolor neuropático por debajo de 5 puntos (ver texto).

microalbuminuria (p =0,406), creatinina plasmática (p =0,584), intensidad de terapia antineurítica (dosis y número de medicamentos) (p =0,555), uso de clomipramina endovenosa (p =0,319), duración de la diabetes (p =0,601), ganancia de peso en el seguimiento (p =0,616) y tiempo de dolor pretratamiento (p =0,763).

#### DISCUSIÓN

Nuestros datos indican que al agregar una mejoría rápida y significativa del control glicémico (en este caso, mediante insulino terapia intensificada), al tratamiento habitual con antineuríticos puros, se obtiene una reducción más precoz y significativa

del dolor en pacientes con neuropatía dolorosa. Del mismo modo, los resultados en nuestros pacientes reafirman que la adhesividad al tratamiento combinado, más la cuantía de la caída de la hemoglobina glicosilada son los principales predictores de éxito en la reducción del dolor en esta forma de neuropatía. Como se ve en la correlación de la Figura 3, es la mayor magnitud de la caída de la hemoglobina glicosilada (como índice de mejoría del control glicémico), la que

llevaría a una más pronunciada disminución del dolor, lo que está en concordancia con los grandes estudios de prevención de complicaciones diabéticas<sup>4-6</sup> y con la patogenia bioquímica de la neuropatía (Figura 5).

El estudio de pregabalina con el que comparamos nuestros datos se limitó a un seguimiento de dos meses, sin embargo ya al primer mes se aprecia que la reducción de dolor en nuestros pacientes fue significativamente mejor.

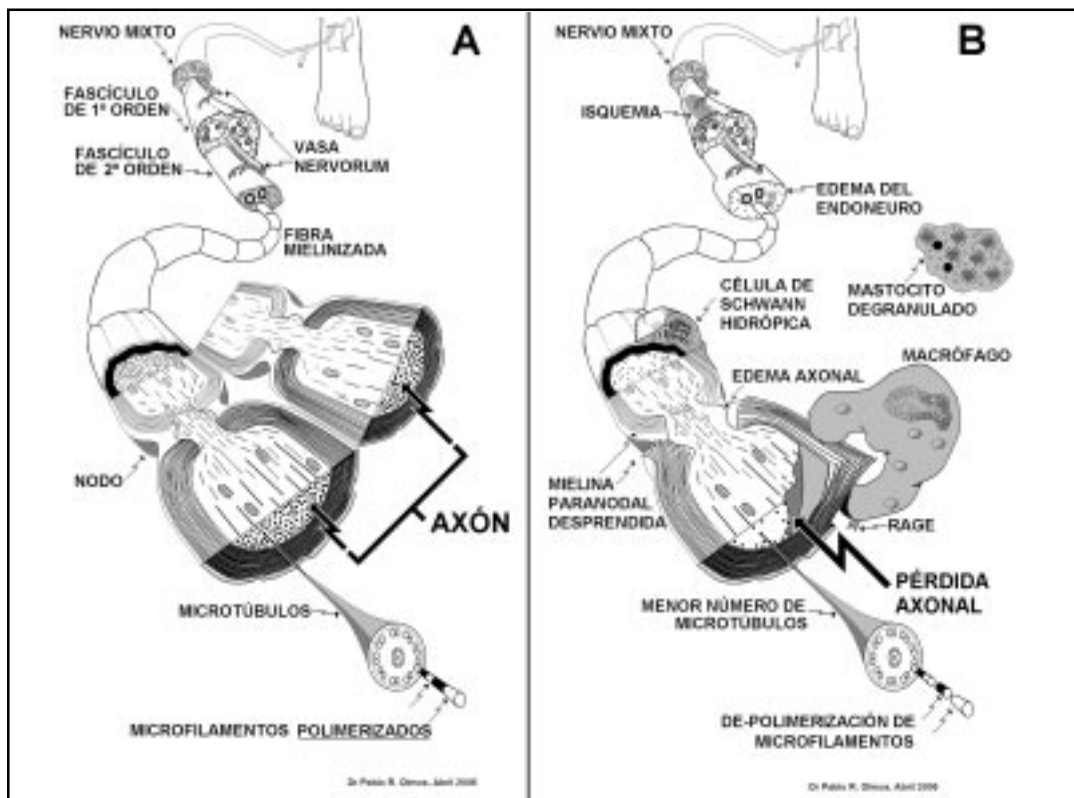


Figura 5. La ilustración de la izquierda (A), esquematiza la estructura de un nervio mixto, y la ultraestructura de una fibra mielinizada. Observe el axón cortado por la mitad. La ilustración de la derecha (B) muestra los diferentes niveles de daño que la hiperglicemia crónica ocasiona sobre las fibras del sistema nervioso periférico. Para mayor claridad, se muestra sólo el daño sobre una fibra mielinizada, en el entendimiento que fenómenos similares ocurren en fibras no mielinizadas. Observe que el edema del axón se hace más evidente a nivel del nodo. Las células de Schwann, normalmente productoras de mielina, se ven hidrópicas (acumulación de agua intracelular) y muy ricas en gránulos de glucógeno. Los mastocitos del tejido circundante se observan degranulados. La vaina de mielina se desprende del axón en el área vecina al nodo. Además, la mielina glicosilada es activamente fagocitada por macrófagos que expresan receptores RAGE. Hay una disminución del número de microtúbulos y una depolimerización de los microfilamentos, también debida a glicosilación proteica. Finalmente, el grave daño estructural y molecular de la fibra nerviosa lleva a la pérdida axonal<sup>12,14</sup>. (Las ilustraciones son originales por Dr. Pablo R Olmos).

De un modo similar, el estudio de lamotrigina duró solamente dos meses, y tuvo una reducción de dolor significativamente inferior a la observada en nuestros pacientes.

El estudio de topiramato fue el que tuvo mayor número de pacientes (n =208) y mayor duración entre aquellos con antineuríticos puros (3 meses), mostrando una reducción media máxima de dolor de 3,2 puntos, significativamente inferior a la reducción en nuestros pacientes (5,32 puntos). El estudio de topiramato también evidenció otro importante fenómeno. Al observar la curva con topiramato, puede verse que ésta muestra una clara tendencia a la estabilización del dolor a pesar de la continuación del medicamento. Por contraste, el dolor en nuestros pacientes continuó reduciéndose en el lapso de 3-6 meses de tratamiento combinado.

El estudio con valproato es el único cuya disminución de dolor al mes de tratamiento no fue significativamente diferente de la observada en nuestros pacientes. Sin embargo, la baja potencia estadística (Power =52%) indica que no se puede descartar la superioridad de la adición de insulino-terapia intensificada. Para poder negar la superioridad del tratamiento combinado, la potencia estadística debiera haber sido de 80% o más.

Nosotros proponemos que la mayor magnitud de la mejoría del dolor en nuestros pacientes se debería a la patogenia de la neuropatía. Se sabe que la hiperglicemia crónica daña al sistema

nervioso periférico a través de dos mecanismos bioquímicos. Por un lado, la glucosa en alta concentración es transformada en sorbitol por la enzima aldosa-reductasa y luego en fructosa por la sorbitol-deshidrogenasa. Por diversos mecanismos, que incluyen la inhibición de la ATPasa sodio/potasio, esto lleva a la acumulación de agua en la fibra nerviosa (edema). Por otro lado, la hiperglicemia produce glicosilación no enzimática, llevando a la acumulación de productos de glicosilación avanzada (AGE, *Advanced Glycosylation Endproducts*) del componente proteico<sup>11</sup> de la mielina, la que es fagocitada, a su vez, por macrófagos que tienen receptores de AGE (RAGE)<sup>12</sup>. La glicosilación también afecta a los microtúbulos y microfilamentos de las fibras nerviosas, alterando el transporte axonal<sup>13</sup>. El resultado, como puede verse en la Figura 5, es la desmielinización y la pérdida de axones.

En resumen, el daño que produce la hiperglicemia en el sistema nervioso periférico no es funcional, sino que molecular e histológico. Por lo tanto, el tratamiento de la neuropatía dolorosa no debiera limitarse a medidas funcionales dirigidas a bloquear síntomas, sino que también debiese incluir una terapia antihiperglicémica agresiva, dirigida a frenar el daño y a permitir la necesaria reparación. Creemos que esa es la razón que explica los mejores resultados con el agregado de insulino-terapia intensificada.

#### REFERENCIAS

1. 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: 628-38.
2. OYIBO SO, PRASAD YDM, JACKSON NJ, JUDE EB, BOULTON AJM. The relationship between blood glucose excursions and painful diabetic peripheral neuropathy: a pilot study. *Diabet Med* 2002; 19: 870-3.
3. VINIK A. Clinical Review: Use of antiepileptic drugs in the treatment of chronic painful diabetic neuropathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4936-45.
4. The DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-86.
5. OHKUBO Y, KISHIKAWA H, ARAKI E, MIYATA T, ISAMI S, MOTOYOSHI S ET AL. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: A randomized prospective 6-year study. *Diab Res Clin Pract* 1996; 28: 103-17.
6. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylu-



- reas or insulin compared to conventional treatment and risk of complications in patients with type-2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-53.
7. EISENBERG E, LURIE Y, BRAKER C, DAOUD D, ISHAY A. Lamotrigine reduces painful diabetic neuropathy: A randomized, controlled study. *Neurology* 2001; 57: 505-9.
  8. RASKIN P, DONOFRIO PD, ROSENTHAL NR, HEWITT DJ, JORDAN DM, XIANG J ET AL. Topiramate vs placebo in painful diabetic neuropathy: Analgesic and metabolic effects. *Neurology* 2004; 63: 865-73.
  9. KOCHAR DK, JAIN N, AGARWAL RP, SRIVASTAVA T, AGARWAL P, GUPTA S. Sodium valproate in the management of painful neuropathy in type 2 diabetes-A randomized placebo-controlled study. *Acta Neurol Scand* 2002; 106: 248-52.
  10. BACKONJA M, BEYDOUN A, EDWARDS KR, SCHWARTZ SL, FONSECA V, HES M ET AL. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: A randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 1831-6.
  11. PORTE D JR, SCHWARTZ MW. Diabetes complications: why is glucose potentially toxic? *Science* 1996; 272: 699-700.
  12. HUDSON BI, STICKLAND MH, GRANT PJ. Identification of polymorphisms in the receptor for advanced glycation end products (RAGE) gene: prevalence in type 2 diabetes and ethnic groups. *Diabetes* 1998; 47: 1155-7.
  13. MISUR I, ZARKOVIC K, BARADA A, BATELIA L, MILICEVIC Z, TURK Z. Advanced glycation endproducts in peripheral nerve in type 2 diabetes with neuropathy. *Acta Diabetol* 2004; 41: 158-66.
  14. KALICHMAN MW, POWELL HC, MIZISIN AP. Reactive, degenerative and proliferative Schwann cell responses in experimental galactose and human diabetic neuropathy. *Acta Neuropathol* 1998; 95: 47-56.