



## Terapi insulin menurunkan kejadian nyeri neuropati diabetik dibandingkan dengan oral anti-diabetes pada penderita diabetes melitus tipe 2



Luh Kadek Trisna Lestari, Thomas Eko Purwata, IGN Purna Putra

Bagian/SMF Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah

Denpasar Bali

e-mail: [medicina\\_fkudayana@yahoo.co.id](mailto:medicina_fkudayana@yahoo.co.id)

### Abstrak

Nyeri neuropati diabetik (NND) merupakan salah satu komplikasi yang sering terjadi pada penderita diabetes melitus (DM) tipe 2. Insulin merupakan salah satu terapi DM tipe 2. Insulin memperbaiki status metabolik dengan cepat terutama kadar glukosa darah sehingga kerusakan sel saraf dapat dicegah termasuk kejadian NND. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah terapi insulin dapat menurunkan kejadian NND pada pasien DM tipe II dibandingkan dengan oral anti-diabetes (OAD). Subjek penelitian adalah 80 orang penderita DM tipe 2 yang menjalani pengobatan ke Poliklinik Endokrin dan Poliklinik Saraf RSUP Sanglah selama bulan Januari-Maret 2015. Subjek terdiri dari kelompok kasus 40 orang DM dengan NND dan kelompok kontrol 40 orang DM tanpa NND. Adanya NND ditentukan dengan alat bantu *douleur neuropathique en 4 questions* (DN4). Uji hipotesis menggunakan *Chi-square*, dan regresi logistik dengan tingkat kemaknaan  $P < 0,05$ . Hasil penelitian mendapatkan bahwa terapi insulin pada penderita DM tipe 2 menurunkan risiko NND dibanding terapi OAD dengan  $RO = 0,07$  (IK95% 0,02 sampai 0,26),  $P < 0,0001$ . Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa terapi insulin pada penderita DM tipe 2 dapat menurunkan kejadian NND. [MEDICINA.2016;50(1):67-76]

**Kata kunci:** diabetes melitus tipe 2, terapi insulin, oral anti diabetes, nyeri neuropati diabetik

### Abstract

Painful diabetic neuropathy (PDN) is one of the most common complications that often occur in diabetes mellitus (DM) patient. Insulin is one of the DM treatment can quickly improve metabolic status, especially blood glucose levels, so prevent damage to nerve cells include NND. The purpose of this study was to determine whether insulin therapy can reduce the risk of NND in patients with type II DM compared to oral anti-diabetic (OAD). Subject of study was 80 samples with type 2-DM underwent treatment to Endocrine and Neurology Outpatient Clinic at Sanglah Hospital from January until March 2015. Subjects consist of 40 subjects in case group with PDN and 40 subjects in control group without PDN. The existence of PDN was determined by *douleur neuropathique en 4 questions* (DN4) tools. This study found that insulin therapy reduce incidence of PDN on type 2-DM patients compared to OAD therapy with  $OR = 0.07$  (95% CI 0.02 to 0.26),  $P < 0.0001$ . It was concluded that insulin therapy can reduce incidence of PDN in type 2-DM patient. [MEDICINA.2016;50(1):67-76]

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus, insulin therapy, oral anti-diabetic, painful diabetic neuropathy

### Pendahuluan

Diabetes melitus (DM) adalah penyakit yang ditandai dengan hiperglikemia yang terjadi secara kronis dan dapat menimbulkan berbagai komplikasi kronik seperti retinopati, neuropati, nefropati, komplikasi kardiovaskular, dan ulserasi.<sup>1,2</sup> Enam puluh persen di antaranya mengalami komplikasi berupa kerusakan /disfungsi saraf perifer yang biasa disebut neuropati diabetik (ND).<sup>3-11</sup> Nyeri neuropati diabetik (NND) adalah salah satu komplikasi yang

sering terjadi dan paling menjengkelkan akibat kerusakan /disfungsi saraf perifer yang disebabkan oleh DM. Prevalens NND pada DM tipe 2 bervariasi dari 11% di Rochester, Minnesota, USA sampai 53,7% di Timur Tengah.<sup>3-5,9,12,13</sup> Terapi DM tipe 2 dapat dengan farmakologi dan non-farmakologi. Farmakologi yang digunakan dapat dengan oral anti-diabetes (OAD) atau insulin. Keuntungan penggunaan insulin dibandingkan OAD adalah insulin terdapat di dalam tubuh secara alamiah, dosis dapat diatur sesuai

dengan target gula darah yang diharapkan, dan dapat diberikan sesuai dengan pola sekresi insulin endogen. Insulin juga dapat memperbaiki status metabolik secara tidak langsung dengan mensupresi inflamasi yang terjadi dan radikal bebas atau *reactive oxygen species (ROS)* dan produksi sitokin inflamasi seperti interleukin (IL) -6 menurun sehingga kerusakan sel saraf dapat dicegah dan kejadian NND dapat dicegah.<sup>14-16</sup> Beberapa penelitian menemukan terapi insulin mencetuskan suatu keluhan NND,<sup>17-20</sup> sedangkan beberapa penelitian lain mendapatkan hal yang sebaliknya, terapi insulin malah menurunkan kejadian NND.<sup>5,21-23</sup> Adanya perbedaan pendapat ini yang mendorong peneliti melakukan penelitian untuk mengetahui seberapa besar kejadian NND dapat diturunkan dengan penggunaan terapi insulin dibandingkan dengan OAD pada penderita DM tipe 2.

### Bahan dan metode

Penelitian dilaksanakan di Poliklinik Bagian Penyakit Saraf dan Penyakit Dalam, Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah, Denpasar dari tanggal 1 Januari 2015 sampai dengan 31 Maret 2015. Penelitian ini menggunakan rancangan kasus-kontrol untuk mengetahui rasio odds (RO) pasien DM tipe 2 dengan NND dibandingkan dengan pasien DM tipe 2 tanpa NND dengan pemakaian terapi insulin atau OAD. Populasi penelitian adalah pasien DM tipe 2 yang berobat di Poliklinik Penyakit Dalam/Saraf RSUP Sanglah Denpasar. Kriteria inklusi kasus adalah pasien DM tipe 2 berusia 20-60 tahun yang berobat di Poliklinik Saraf dan Penyakit Dalam RSUP Sanglah, bersedia menjadi subjek penelitian dengan menandatangani surat persetujuan kesediaan sebagai sampel, pasien DM tipe 2 dengan pemeriksaan DN4 memiliki skor  $\geq 4$  (dengan NND), sedang dalam terapi insulin atau OAD lebih dari atau sama dengan 3 bulan. Kriteria inklusi kontrol

adalah pasien DM tipe 2 berusia 20-60 tahun yang berobat di Poliklinik Saraf dan Penyakit Dalam RSUP Sanglah, bersedia menjadi subjek penelitian dengan menandatangani surat persetujuan kesediaan sebagai sampel, pasien DM tipe 2 dengan pemeriksaan DN4 memiliki skor  $< 4$  (tanpa NND), sedang dalam terapi insulin atau OAD, lebih dari atau sama dengan 3 bulan. Penderita DM tipe 2 dengan infeksi, keganasan, kelainan metabolik, paparan toksis, menjalani terapi HIV, TB, kemoterapi, radioterapi, dan anti-nyeri, penyakit autoimun, neuropati jebakan, dan *peripheral arterial disease*, dieksklusi. Perhitungan besar sampel untuk kasus dan kontrol masing-masing 40 orang. Populasi yang memenuhi kriteria penelitian dibagi menjadi 2 kelompok yaitu kelompok kasus (pasien DM tipe 2 dengan NND) dan kelompok kontrol (pasien DM tipe 2 tanpa NND). Kelompok kasus diambil dengan teknik *consecutive sampling*. Kelompok kasus dan kontrol dilakukan *matching* berdasarkan usia dan jenis kelamin. Variabel penelitian yang ada diklasifikasikan menjadi beberapa kelompok yaitu, variabel bebas: terapi insulin, OAD; variabel tergantung: nyeri neuropati diabetik; variabel kendali: variabel yang ikut ditampilkan pada karakteristik data dan dianalisis antara lain lamanya menderita DM, HbA1C, hipertensi, obesitas, dislipidemi.

Nyeri neuropati diabetik ditegakkan dengan alat ukur DN4, skoring  $\geq 4$  menunjukkan suatu nyeri neuropati diabetik. Subjek yang memenuhi kriteria penelitian dilakukan anamnesis dan pemeriksaan neurologis sesuai dengan alat ukur DN4 untuk mengetahui ada tidaknya NND. Kemudian dari wawancara ke pasien, keluarga, dan dilihat dari rekam medis riwayat penggunaan terapi DM (insulin atau OAD) minimal 3 bulan. Analisis data menggunakan program komputer (SPSS versi 16.0). Data yang diperoleh dilakukan analisis bivariat dengan *Chi-square* dan analisis multivariat

dengan regresi logistik dengan tingkat kemaknaan  $P < 0,05$ . Hasil disajikan dalam RO (IK95%). Penelitian ini telah mendapat kelaikan etik dari Komisi Etika Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar.

## Hasil

Total subjek penderita DM yang datang ke Poliklinik Endokrin dan Poliklinik Saraf dari bulan Januari sampai

dengan Maret 2015 sebanyak 187, yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sebanyak 80 subjek. Kelompok kasus adalah 40 subjek DM tipe 2 dengan NND dan kelompok kontrol adalah 40 subjek DM tipe 2 tanpa NND. Karakteristik subjek didapatkan median usia pada kelompok kasus 56 tahun dengan rerata 52,68 (SB 6,580) tahun dan pada kelompok kontrol 50 tahun, rerata 49,82 (SB 6,348) tahun. Detail karakteristik subjek diperlihatkan pada **Tabel 1**.

**Tabel 1** Karakteristik subjek penelitian pada kelompok kasus dan kontrol

Karakteristik	Kasus (N=40)	Kontrol (N=40)
Usia, median (IQR)	56 (14)	50 (10)
- 20-40 tahun	1 (2,5)	1 (2,5)
- 40-60 tahun	39 (97,5)	39 (97,5)
Usia awitan DM, rerata (SB)	45,70 (7,92)	47,20 (6,53)
Jenis kelamin, n (%)		
- Lelaki	22 (55)	22 (55)
- Perempuan	18 (45)	18 (45)
Pendidikan, n (%)		
- Tidak sekolah	0 (0)	1 (2,5)
- SD	9 (22,5)	6 (15)
- SMP	5 (12,5)	9 (22,5)
- SMA	16 (40)	12 (30)
- Diploma/S1	10 (25)	12 (30)
Pekerjaan, n (%)		
- Pegawai negeri	7 (17,5)	15 (37,5)
- Pegawai swasta	11 (27,5)	7 (17,5)
- Wiraswasta	6 (15)	2 (5)
- Buruh/tani	2 (5)	4 (10)
- Lain-lain	14 (35)	12 (30)
Jenis terapi, n (%)		
- Insulin	12 (15)	32 (40)
- OAD		
Metformin	14 (17,5)	3 (3,8)
Glimepiride	1 (1,2)	0 (0)
Glibenclamide	0 (0)	2 (2,5)
Kombinasi	13 (16,2)	3 (3,8)

Hubungan terapi insulin atau OAD dengan NND dinilai dengan analisis bivariat. Selain terapi DM, variabel-variabel lain yang ikut memengaruhi terjadinya NND

seperti lamanya menderita DM, HbA1C tinggi, dislipidemia, obesitas, dan hipertensi juga ikut dianalisis (**Tabel 2**).

**Tabel 2.** Analisis bivariat variabel-variabel yang memengaruhi terjadinya NND

Variabel	Kelompok		RO	IK95%	P
	Kasus (N=40)	Kontrol (N=40)			
Terapi, n (%)					
- Insulin	12 (30)	32 (80)	0,11	0,04	< 0,0001*
- OAD	28 (70)	8 (20)		sampai 0,30	
Lamanya DM, n (%)					
- < 5 tahun	15 (37)	22 (55)	0,49	0,20	0,116*
- ≥ 5 tahun	25 (63)	18 (45)		sampai 1,19	
HbA1C, n (%)					
- Normal	10 (25)	21 (52,5)	0,30	0,12	0,012*
- Tinggi	30 (75)	19 (47,5)		sampai 0,78	
Dislipidemi, n (%)					
- Tidak	16 (40)	21 (52,5)	0,60	0,25	0,262
- Ya	24 (60)	19 (47,5)		sampai 1,46	
Obesitas, n (%)					
- Tidak	20 (50)	23 (57,5)	0,74	0,31	0,501
- Ya	20 (50)	17 (42,5)		sampai 1,78	
Hipertensi, n (%)					
- Tidak	22 (55)	28 (70)	0,52	0,21	0,166*
- Ya	18 (45)	12 (30)		sampai 1,31	

**Keterangan:** \* Variabel yang akan dianalisis multivariat.

Analisis bivariat mendapatkan bahwa terapi insulin dan kadar HbA1C normal mengurangi risiko NND dengan nilai RO=0,11 (IK95% 0,04 sampai 0,30), P <0,0001 dan RO=0,30 (IK95% 0,12 sampai 0,78), P=0,012, beturut-turut.

Analisis multivariat mendapatkan bahwa riwayat terapi insulin [RO=0,07

(IK95% 0,02 sampai 0,26), P <0,0001], lama menderita DM <5 tahun [RO=0,30 (IK95% 0,09 sampai 0,99), P=0,048], dan kadar HbA1C normal [RO=0,14 (IK95% 0,04 sampai 0,54), P=0,004], merupakan faktor proteksi NND (**Tabel 3**).

**Tabel 3.** Analisis multivariat variabel yang memengaruhi terjadinya NND

Variabel	Adjusted OR	IK95%	P
Terapi insulin	0,07	0,02 sampai 0,26	< 0,0001
Lama DM < 5 tahun	0,30	0,09 sampai 0,99	0,048
HbA1C normal	0,14	0,04 sampai 0,54	0,004
Hipertensi	0,91	0,25 sampai 3,32	0,889

### Diskusi

Penelitian memperoleh hasil bahwa penderita DM tipe 2 dengan terapi insulin secara bermakna menurunkan kejadian NND sebesar 93 % dibandingkan dengan penderita DM tipe 2 dengan terapi OAD. Hasil yang sama juga didapatkan pada penelitian potong lintang yang dilakukan Morkrid dkk<sup>21</sup> di Bangladesh, dan Abbott dkk,<sup>22</sup> memperoleh prevalens NND pada kelompok dengan OAD lebih besar dibandingkan dengan kelompok insulin. Karakteristik jenis terapi yang banyak digunakan pada kelompok kasus adalah OAD dalam hal ini adalah metformin baik yang digunakan secara tunggal ataupun kombinasi dengan sulfonilurea.

Insulin merupakan salah satu anti-dibetik yang aman, dosisnya hanya dibatasi oleh keadaan hipoglikemia. Insulin juga dapat memperbaiki fungsi endotel, mencetuskan kondisi vasodilatasi dan profil fibrinolitik.<sup>25</sup> Kerusakan saraf akibat hiperglikemi kronis dapat berupa demielinisasi perifer dan kerusakan akson baik yang bermielin maupun yang tidak bermielin dengan proses yang dinamis antara degenerasi dan regenerasi neuronal. Mekanisme patogenesis mayor meliputi: hiperglikemia kronik, defisiensi insulin, akumulasi osmolit, stres oksidatif, iskemia, defisiensi faktor-faktor neurotropik, dan molekuler imunologi. Hiperglikemi menginduksi perubahan jalur polyol yang menyebabkan akumulasi osmolit seperti sorbitol, taurin, *glycerolphosphoryl choline*, *aldose reductase*, yang menimbulkan aktivitas Na/K ATP, sehingga terjadi

retensi natrium, udem seluler, dan lisis sel. Iskemia saraf lokal menginduksi terjadinya penebalan membran basal, proliferasi sel endotel, anomali kontraktilitas pembuluh darah, hipoksia, dan oklusi. Status redoks dari sel juga mengalami penurunan, seperti NADPH dan *gluthation* sehingga menimbulkan peningkatan ROS sebagai stres oksidatif. *Advanced Glication End Products* (AGEs) memicu proses auto-oksidasi glukosa, perubahan endotel, pengurangan makrofag, meniadakan efek NO dan selanjutnya meningkatkan pembentukan radikal bebas.<sup>26</sup>

Nyeri neuropati diabetik terjadi oleh karena adanya lesi atau disfungsi saraf akibat hiperglikemi kronis melalui mekanisme perifer dan sentral. Pada mekanisme perifer terjadi aktivitas listrik ektopik dan hipereksitabilitas akibat remodeling sel saraf dan akumulasi natrium di neuroma. Kerusakan saraf juga mengakibatkan sensitisasi nosiseptor akibat aktivasi kaskade inflamasi seperti histamin, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1, *chemokine*, *leukotrine*, PGE2, bradikinin, serotonin. Interaksi abnormal antar-sel saraf dan sensitivitas terhadap katekolamin menurun juga menyebabkan timbulnya nyeri neuropatik. Kerusakan kornu dorsalis mengakibatkan nyeri neuropatik melalui mekanisme sentral.<sup>5,27-30</sup>

Insulin dapat memperbaiki status metabolik dengan cepat terutama kadar glukosa darah, secara langsung dan tidak langsung dapat memperbaiki atau mensupresi inflamasi yang terjadi dan ROS. Penurunan ROS akan menurunkan

produksi sitokin inflamasi seperti IL-6 sehingga kerusakan sel saraf dapat dicegah dan kejadian NND dapat dicegah.<sup>14,15,31</sup> Mekanisme penting lainnya adalah ketidakmampuan tubuh menyediakan faktor pertumbuhan yang diperlukan untuk mempertahankan kelangsungan hidup sel saraf tepi. Salah satu faktor neurotropik yang penting untuk menyokong kehidupan sel saraf tepi adalah insulin. Insulin berperan sebagai *nerve growth factor* pada sel saraf sensoris dan dapat melindungi mitokondria selama hiperglikemi.<sup>13,32,33</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Wile dkk,<sup>34</sup> penggunaan metformin lebih atau sama dengan 3 bulan menurunkan kadar mekobalamin yang signifikan dalam serum, peningkatan homosistein, dan *metimalonic acid* (MMA), hal ini dapat memicu timbulnya ND dan perburukan dari ND pada DM tipe 2. Mekanisme penggunaan metformin dapat menurunkan kadar mekobalamin dalam serum masih belum jelas. Dikatakan akibat adanya inhibisi kompetitif atau inaktivasi absorpsi mekobalamin, perubahan di tingkat faktor intrinsik, flora bakteri, motilitas GIT, dan interaksi dengan *cubulin endocytic receptor*. Metformin/biguanid menyebabkan gangguan aktivitas membran ileum terhadap kalsium, meliputi *uptake* kompleks faktor intrinsik mekobalamin. Mekobalamin terlibat pada metabolisme asam nukleat dan protein saraf, juga merupakan faktor yang penting pada pembentukan dan pemeliharaan mielin.

#### Daftar pustaka

1. Bastaki S. Diabetes Mellitus And Its Treatment. Department Of Pharmacology, Faculty Of Medicine & Health Sciences, United Arab Emirates. *Int J Diabetes & Metabolism*. 2005;13:111-34.
2. Feldman EL, Vicent A. The Prevalence, Impact, and Multifactorial Pathogenesis of Diabetic Peripheral Neuropathy, *Advanced Studies in Medicine*. 2004;4(8A):642-49.

Standar untuk mengetahui ada tidaknya kerusakan saraf dengan ENMG *single fiber* tidak dilakukan, karena keterbatasan alat (tidak tersedianya alat ENMG *single fiber*), sehingga penentuan NND dengan menggunakan alat bantu DN4 dengan sensitivitas 83% dan spesifisitas 90%.<sup>35,36</sup> Kekuatan penelitian ini adalah dilakukannya *matching* antara kasus dan kontrol terhadap variabel perancu seperti usia dan jenis kelamin. Penelitian ini juga menggunakan alat ukur DN4 untuk menentukan NND. Alat ukur DN4 ini sudah tervalidasi pada penelitian kohort sebelumnya dengan sampel yang lebih besar, dan memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang cukup tinggi, sehingga hasil yang diperoleh dapat digunakan sebagai acuan dan dapat dibandingkan dengan penelitian sebelumnya.

#### Simpulan dan saran

Berdasarkan penelitian di atas disimpulkan bahwa terapi insulin menurunkan kejadian NND pada penderita DM tipe 2 sebesar 93% dibandingkan penderita DM tipe 2 dengan terapi OAD. Kontrol gula darah yang baik (HbA1C normal) dan lamanya DM tipe 2 kurang dari 5 tahun juga sebagai variabel yang menurunkan kejadian NND pada penderita DM tipe 2. Para klinisi disarankan agar mempertimbangkan pemberian terapi insulin sejak awal ditegakkan diagnosis DM, terutama pada penderita kontrol gula darah yang buruk dan dengan lama DM tipe 2 lebih dari atau sama dengan 5 tahun.

3. Veves A, Manes C, Murray HJ, Young MJ, Boulton AJM. Painful neuropathy and foot ulceration in diabetic patients. *Diabetes Care*. 1998;16:1187-9.
4. Galer BS, Gianas A, Jensen MP. Painful diabetic polyneuropathy: epidemiology, pain description, and quality of life. *Diabetes Res Clin Prac*. 2000;47:123-8.
5. Spruce MC, Potter J, Coppini DV. The pathogenesis and management of painful diabetic neuropathy: a review. Department of Diabetes, Poole General

- Hospital, School of Health Professions and Rehabilitation Sciences, University of Southampton, Southampton, UK. *Diabetic Medicine Journal*. 2002;20:88-9.
6. England JD, Gronseth GS, Franklin G, Miller RG, Asbury AK, Carter GT, dkk. Evidence-based Guideline: Treatment of Painful Diabetic Neuropathy. *American Academy of Neurology*. 2011;76:1-9.
  7. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, Ahmann A, Smith EP, Schafer RG, dkk. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care*. 2004;27:553-91.
  8. Suryamiharja A, Purwata TE, Suharjanti I, Yudiyanta. *Konsensus Nasional I: Diagnostik dan Penatalaksanaan Nyeri Neuropatik*. Kelompok Studi Nyeri Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia. Surabaya: Airlangga University Press; 2011. h.1-33.
  9. Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurology*. 2012;11:521-34.
  10. Usunoff KG, Popratiloff A, Schmitt O, Wree A. *Functional Neuroanatomy of Pain*. Department of Anatomy and Histology Medical University – Sofia. Springer Germany. 2005;2:49-66.
  11. Daousi C, Benbow SJ, Woodward A, MacFarlane IA. The Natural history of chronic painful peripheral neuropathy in a community diabetes population. *Diabetes Medicine*. 2006;23(9):1821-4.
  12. Boulton AJ, Drury J, Clarke D, Ward JD. Continuous subcutaneous insulin infusion in the management of painful diabetic neuropathy. *Diabetes Care*. 1982;5:386-90.
  13. Aslam A, Singh J, Rajbhandari S. Review article: Pathogenesis of painful Diabetic Neuropathy. Hindawi publishing corporation. *Pain research and treatment*. 2014;14:1-8.
  14. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, Ahmann A, Smith EP, Schafer RG, dkk. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care*. 2004;V27:553-591.
  15. Wiryana M. Peranan Terapi Insulin Intensif terhadap Interleukin-6 (Il-6) dan Luaran Klinik pada Penderita Kritis dengan Hiperglikemia. *Bagian/Smf Ilmu Anestesi Dan Reanimasi Fk Unud/Rsup Sanglah Denpasar. Jurnal Penyakit Dalam*. 2008;9:109-19.
  16. PERKENI. *Konsensus pengelolaan diabetes melitus tipe 2 di Indonesia 2011*. Semarang: PB PERKENI; 2011.
  17. Caravati CM. Insulin neuritis: a case report. *Va. Med. Monthly*. 1933;59:745-6.
  18. Tesfaye S, Malik R, Harris N. Arterio-Venous Shunting And Proliferating New Vessels In Acute Painful Neuropathy Of Rapid Glycaemic Control (Insulin Neuritis). *PubMed: 8721779: Diabetologia*. 1996;39:329-35.
  19. DUBY JJ, Campbell RK, Setter SM, White JR, Rasmussen KA. Diabetic Neuropathy an Intensive Review. *Am J Health Syst Pharm*. 2004;61(2):160-76.
  20. Gibbons CH, Freeman R. Treatment induced neuropathy-a reversible painful autonomic neuropathy. *Ann Neurology*. 2010;67:534-41.
  21. Abbott CA, Malik RA, Van Ross ERE, Kulkarni J, Boulton AJM. Prevalence and Characteristics of Painful Diabetic Neuropathy in a Large Community-Based Diabetic Population in the U.K. *Diabetes Care journal*. 2011;3(4):2220-4.
  22. Kiani J, Moghimbeigi A, Azizkhani H, Kosarifard S. The Prevalence and Associated Risk Factors of Peripheral Diabetic Neuropathy in Hamedan, Iran. *Iranian Medicine*. 2013;16:17-9.
  23. Boulton AJ, Drury J, Clarke D, Ward JD. Continuous subcutaneous insulin infusion in the management of painful diabetic neuropathy. *Diabetes Care*. 1982;5:386-90.
  24. Morkrid K, Ali L, Hussain A. Risk Factors and Prevalence of Diabetic



- Peripheral Neuropathy: A Study of Type 2 Diabetic Outpatients in Bangladesh. *Int Journal Diab Dev Ctries.* 2010;30:11-7.
25. Umnikhrisan IR, Anjana RM, Mohan V. Importance of controlling Diabetes Early-The concept of metabolic memory Legacy Effect and The Case for Early Insulinisation. *Supplement To JAPI.* 2011;59:8-12.
  26. Kannan V. Molecular Mechanism of Diabetic Neuropathy. *Int. J. Diab. Countries.* 2000;25:101-3.
  27. Sidall PJ, Cousins MJ. Spinal Pain Mechanism. *Spine.* 1997;22:98-104.
  28. Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanism and management. *Lancet.* 1999;353:1954-64.
  29. Pasero C. Pathophysiology of Neuropathic Pain. *Pain Management Nursing.* 2004;5(1):3-8.
  30. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic Pain: Diagnosis, Pathophysiological Mechanisms, And Treatment. *Lancet Neurology.* 2010;9:807-19.
  31. Pessin JE, Sattiel AR. Signaling pathways in insulin action: molecular targets of insulin resistance. *J Clin Invest.* 2000;106(2):132-9.
  32. Calcutt NA, Backonja MM. Pathogenesis of Pain in Peripheral Diabetic Neuropathy. *Current Diabetes Reports.* 2007;7:429-34.
  33. Francis G, Martinez J, Liu W, Nguyen T, Ayer A, Fine J. Intranasal Insulin ameliorates Experimental Diabetic Neuropathy. *American Diabetes Association. Diabetes Journal.* 2009;58:934-45.
  34. Wile DJ, Toth C. Association of Metformin, Elevated Homocysteine, and Methylmalonic Acid Levels and Clinically Worsened Diabetic Peripheral Neuropathy. *Diabetes Care.* 2010;33(1):155-61.
  35. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesion and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Journal Pain.* 2005;114:29-36.
  36. Bennet MI, Attal N, Backonja MM, Baron R, Bouhassira J . Using Screening Tools to identify neuropathic pain. *Journal Pain.* 2007;127:199-203.