

# Venlafaksin'in Diabetik Nöropatinin Semptomatik Tedavisindeki Etkinliği

## THE EFFECTIVENESS OF VENLAFAXINE IN THE SYMPTOMATIC TREATMENT OF DIABETIC NEUROPATHY

Ali Kemal ERDEMOĞLU\*, Sedat ULKATAN\*

\* Yrd.Doç.Dr., Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD, KIRIKKALE

### Özet

**Amaç:** Diabetik nöropati, meydana getirdiği ciddi morbidite ve mortalite sebebiyle diabetes mellitusun önemli bir kronik komplikasyonudur. Semptomları ağrı, kramp, uyuşma, yanma ve dikenlenme şeklinde olup, yaşam kalitesini önemli ölçüde etkiler. Bu çalışmada yeni bir antidepresan ilaç olan venlafaksin'in diabetik nöropatinin semptomları üzerine etkinliği ve güvenilirliği incelendi.

**Materyal ve Metod:** Çalışmaya yaşları 40-76 (ortalama: 56.6±2.2) arasında değişen 23 diabetik nöropatili hasta alındı. Diabetik nöropatinin değerlendirilmesinde Michigan Diabetik Nöropati sorgulama formu kullanıldı. Hastaların semptomatik tedavisi için venlafaksin 75 mg/gün dozda başlandı ve tedavinin üç ayında semptom skorunda meydana gelen değişiklik ile etkinliği değerlendirildi.

**Sonuçlar:** Hastaların ortalama semptom skoru tedavi öncesi 8.5±0.7 iken, tedavi sonrasında 5.2±0.8 olarak değişti (p<0.05). Hastaların %26.1'inin tedavi sonrası semptom skorunda değişme gözlenmezken, %43.5'inde %50'den daha fazla değişme olduğu tespit edildi. Orta ve ağır diabetik nöropatisi olan grupların tedavi öncesi ve sonrası semptom skorlarındaki farklılık istatistiksel olarak belirgin bulundu. Hastaların beşinde venlafaksine bağlı ciddi olmayan yan etkiler görüldü.

**Sonuç:** Çalışmanın sonucunda, venlafaksin diabetik nöropatinin semptomatik tedavisinde etkili ve güvenilir bulundu. Çalışmanın sonuçları, hasta sayısının daha fazla olduğu plasebo kontrollü çalışmaların yapılması gerektiğini ortaya koymaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Diabetik nöropati, Venlafaksin, Tedavi

T Klin Tıp Bilimleri 2002, 22:119-123

### Summary

**Objective:** Diabetic neuropathy is a chronic complication of diabetes mellitus and causing considerable morbidity and mortality. Pain, numbness, burning and tingling sensation are symptoms of diabetic neuropathy, which influence quality of life seriously. In this study, we examined venlafaxine, a new antidepressant drug, for efficacy and safety on diabetic neuropathy symptoms.

**Material and Method:** Twenty-three diabetic patients, whose ages were ranged between 40 and 76 (mean: 56.6±2.2) were screened. Michigan Diabetic Neuropathy questionnaire was performed once at baseline and three months thereafter. Venlafaxine 75 mg/day was initiated and efficacy were assessed according to the change in symptom score in three months of treatment.

**Results:** Baseline symptom score was 8.5±0.7 and 5.2±0.8 after therapy (p<0.05). The difference between first and last score was statically significant. The symptom score changed more than 50% in 43.5 % of patients and no change in 26.1% of patients. The difference between baseline and last symptom severity score was significant in moderate and severe diabetic neuropathy groups. Side effects were noted in five patients but these were not severe to give up drug.

**Conclusion:** Venlafaxine was found to be effective and safe. Further controlled studies are needed to clarify.

**Key Words:** Diabetic neuropati, Venlafaxine, Treatment

T Klin J Med Sci 2002, 22:119-123

Diabetik nöropati, diabetes mellitusun en sık gözlenen komplikasyonlarından birisidir. Diabetik nöropatili hastalar çok geniş bir klinik spektrumda yer alırlar. Hastalar asemptomatik olabilir veya diabetik nöropatinin komplikasyonlarının neden olduğu artmış morbidite ile karşımıza çıkabilirler. Diabetik nöropatili hastaların prevalansı %30 civarındadır (1-3). Semptomatik diabetik nöropatili hastalarda etkilenen ekstremiteler veya dermatomda sıklıkla ağrı, kramp, uyuşma, yanma veya

batma şeklinde parestetik yakınmalar görülür. Ağrı ve parestetik yakınmalar bu hastalarda en sık görülen semptomlardır. Diabetik nöropatide görülen ağrı ve diğer semptomlar günlük hayatı etkileyici olabilir.

Diabetik hastaların yaklaşık olarak %8'inde tanı konulduğunda, %50'sinde ise tanı sonrası 25 yıl içinde diabetik nöropati gelişmektedir. Diabetik nöropatili hastaların yaklaşık olarak % 10-15'inde ise ağrılı diabetik nöropati görülür (4,5). İnsüline bağımlı diabetik hastalarda

ağrılı diabetik nöropati %11.6 sıklığında, insüline bağımsız diabetiklerde ise %37.1 oranındadır (6).

Semptomlar hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde etkiler (2). Bu nedenle diabetik nöropati tedavisi son derece önemlidir. Diabetik nöropati gelişimini önlemeye yönelik radikal bir tedavi yöntemi henüz geliştirilemediği için semptomatik tedaviler uygulanmaktadır (3). Bu amaçla değişik tedavi ajanları kullanılmakta ve yenileri denenmektedir. Bu çalışmada, yeni bir antidepresan ilaç olan venlafaksin diabetik nöropatide gözlenen semptomlar üzerine etkinliği ve güvenilirliğinin incelenmesi amaçlanmıştır.

### Materyal ve Metod

Tip I ve Tip II diabetes mellitus tanısı konulmuş 16'sı kadın, toplam 23 diabetik nöropatili hasta çalışmaya alındı. Diabet tanısı National Diabetes Data Group'un kriterlerine göre ve diabetik nöropati tanısı San Antonia Konferansında önerilen kriterlere uygun olarak konuldu (7,8). Bu kriterlere göre diabetik nöropatili olan hastaların semptom, belirti ve elektrofizyolojik incelemelerinden iki veya daha fazlasında anormallik olması gerekmektedir. Polinöropatiye neden olabilecek diğer hastalıkların varlığında, böbrek veya karaciğer yetmezliği, lumbosakral radikülopati ve periferik vasküler hastalığı olan hastalar çalışma grubu dışında bırakıldı.

Diabetik nöropati tanısı için Michigan Diabetik Nöropati Sorgulama formu kullanıldı (9). Semptom sorgulaması, fizik muayene ve elektrofizyolojik incelemeleri içeren üç bölümden oluşan bu form ile hastaların semptomatik, klinik ve elektrofizyolojik olarak değerlendirilmeleri sonucunda diabetik nöropati tanısı konuldu. Semptomatik sorgulamada ağrı, kramp, parastezik ve dizestezik yakınmalar gibi semptomlar sorgulandı (Tablo 1). Ekstremitelerin görünümü, ülser gelişimi, yüzeysel ve derin duyu, refleksler ve vibrasyon algılamasına yönelik fizik muayene sorgulaması yapıldı.

Hastaların elektrofizyolojik incelemesinde duysal (sural, median ve ulnar sinirler) ve motor (peroneal ve median sinirler) sinir ileti çalışmaları yapıldı. Elektrofizyolojik incelemeler Dantek Keypoint 4C ile yapıldı. Ekstremiteler ısı monitorize edilerek üst 32° C'de ve alt ekstremiteler 30° C'de tutuldu ve elde edilen değerler ortalandı.

Diabetik nöropatinin evrelendirilmesi hastaların semptom skorları, klinik ve elektrofizyolojik bulgularına göre yapıldı. Semptomatik sorgulama toplam 15 puan ve fizik muayene 23 puan üzerinden skorlandı. Diabetik nöropati sorgulama formunda 7-12 arasında puan alan hastalar hafif, 13-29 puan arasındaki hastalar orta ve 30-46 puan arasında alan hastalar ağır diabetik nöropatili olarak evrelendirildi.

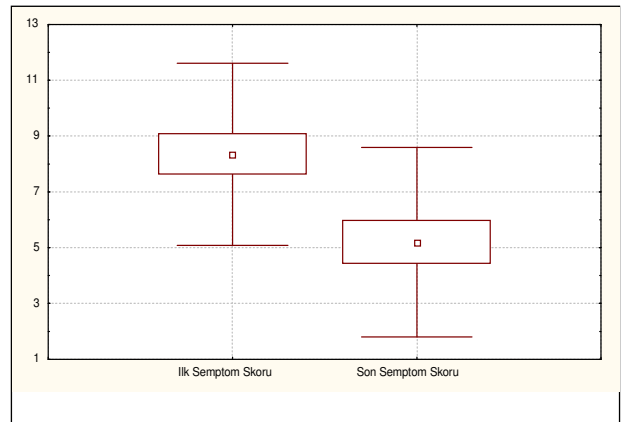
Tedavinin etkinliği, tedavi öncesi ve sonrası semptom ölçek skorunda meydana gelen farklılık ile değerlendirildi. Semptom skorundaki farklılık %50 veya üzerinde ise tedaviye yanıt olarak kabul edildi. Tedaviye 37.5 mg/gün dozda venlafaksin ile başlandı ve ilacın dozu tedrici olarak artırılarak 75 mg/güne çıkarıldı. Üç ay sonunda semptom skorunda meydana gelen değişiklik ile etkinliği değerlendirildi. Venlafaksin semptomatik tedavideki etkinliği ve güvenilirliği diğer parametrelerle beraber ele alındı.

Verilerin istatistiksel analizinde Student's t testi, Paired sample test, One-way Anova, ve Spearman Korelasyon testleri kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık p<0.05 olarak kabul edildi.

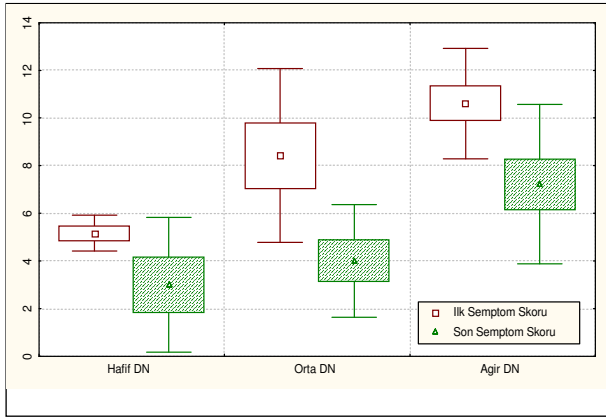
### Sonuçlar

Çalışmaya alınan 16'sı kadın toplam 23 hastanın yaşları 40 ile 76 (ortalama: 56.6±2.1) arasında değişmekte idi. Diabetes mellitus süresi ortalama 7.2±1 yıl idi. Hastaların % 70'i oral antidiyabetik ilaç ve % 30'u insülin kullanmaktaydı. Diabetik nöropatinin evrelendirmesine göre, hastaların % 26.1'i hafif, % 30.4'ü orta ve % 43.5'i ağır derecede diabetik nöropatiye sahipti.

Hastaların tedavi öncesi ortalama semptom skoru 8.4±0.7 iken, tedavi sonrasında 5.2±0.7 olarak değişti (Şekil 1). Tedavi öncesi ve sonrası semptom skorundaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p:0.001). Hastaların % 43.5'inin tedavi sonrası semptom skorunda % 50'den daha fazla yanıt alındı, % 26.1'inde ise herhangi bir değişme gözlenmedi. Orta (p:0.007) ve ağır diabetik nöropatili (p:0.02) hastaların tedavi öncesi ve sonrası semptom skorlarındaki farklılık istatistiksel olarak belirgindi. Hafif diabetik nöropatili grupta ise farklılık olmasına rağmen, farklılığın istatistiksel anlamlığa ulaşmadığı gözlemlendi (p:0.29) (Şekil 2). Tedaviye yanıt veren ile vermeyen hastalar arasında ortalama yaş (p:0.94)



Şekil 1. Tedavi öncesi ve sonrası ortalama semptom skoru. Semptom skorlarında farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi.



**Şekil 2.** Diabetik nöropatinin (DN) evrelerine göre hastaların ilk ve son semptom skorları

ve diabetin süresinde ( $p:0.49$ ) farklılık gözlenmedi (Tablo 1). Hastaların elektrofizyolojik bulguları Tablo 2'de verildi. Tedavi öncesi elektrofizyolojik bulgular ile tedaviye yanıt arasında belirgin bir bağlantı bulunmadı ( $p:0.67$ ) (Tablo 2). Tedavi öncesi ve sonrası ortalama semptom skorlarında oral antidiyabetik ilaç ve insülin kullanan hastalar arasında farklılık saptanmadı. Diabetes mellitus hastalık süresi ile semptom skoru arasında doğrusal bir ilişki olduğu tespit edildi ( $p:0.02$   $r:0.6$ ).

İlacın yan etkileri beş hastada gözlemlendi. En sık gözlenen yan etkiler mide bulantısı (3 hasta), baş dönmesi (2 hasta) ve aşırı uyku hali (1 hasta) idi.

### Tartışma

Diabetik nöropati tedavisinde üç basamaklı bir yaklaşım uygulanmaktadır. Bunlar: Hipergliseminin kontrolü, diabetik nöropati gelişiminin önlenmesi ve ağrı ve parestezik yakınmalara yönelik semptomatik tedavilerdir. Diabetik nöropati gelişiminin önlenmesi için hipergliseminin kontrolü önerilmektedir; ancak etkinliği halen tartışmalıdır (10-16). Diabetik nöropati gelişimini önlemeye yönelik ilaç çalışmaları halen devam etmektedir fakat günümüzde etkin bir tedavi yöntemi henüz geliştirilememiştir (17). Bu amaçla, human nerve growth faktör, aldolaz redüktaz inhibitörleri, alfa-lipoik asit, gammalinolenik asit gibi değişik ajanlar denenmektedir (17-23). Son olarak hastanın semptomlarına, özellikle günlük yaşam kalitesini düşüren ağrı ve parestezik

yakınmalarına karşı farklı etki mekanizmalarına sahip ilaçlar denenmektedir. Bunlar antiepileptikler, nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçlar, antidepresanlar, NMDA antagonistleri, opiat türevi narkotik analjezikler, lokal anestezipler ve antihipertansif ilaçlardır (24-37). Nonsteroidal anti-inflamatuvar grubu (aspirin, asetaminofen, ibuprofen, sulindak gibi) ilk tercih edilebilecek ilaçlardır (24,37). Ancak etkinliklerinin kısıtlı olması ve uzun dönemde potansiyel renal toksisite geliştirmeleri nedeniyle kullanımları sınırlıdır (25,37). Lidokainin infüzyon halinde kullanımı uygun olmamıştır. Meksiletinin etkinliğine dair farklı sonuçlar bildirilmiştir (27,38). Antiepileptik ilaçların kullanımı giderek artmaktadır, ancak yan etkileri nedeni ile kullanımları yaygın değildir (30,31,37,39). Antiepileptik ilaçlardan sıklıkla fenitoin ve karbamazepin kullanılmaktadır. Ancak fenitoinin sedatif ve insülin sekresyonu üzerine inhibitör etkilerinin olması, yanısıra karbamazepinin de uzun dönemde ciddi hematolojik yan etkilerinin bulunması nedeni ile kullanımları kısıtlıdır (40,41). Son yıllarda lamotrijin ve gabapentinin etkinlikleri incelenmektedir (32,33).

Günümüzde, diabetik nöropatinin semptomatik tedavisinde çok sayıda antidepresan ilaçlar da kullanılmaktadır (10). Bu konuda en çok tercih edilen ilaçlardan birisi olan amitriptilin noradrenerjik ve serotonerjik etkileri olan bir ajandır (37). Amitriptilinin antidepresan etkisinden bağımsız olarak etki ettiği çift kör plasebo kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir (36,37). Ancak sedasyon ve antikolinerjik yan etkileri kullanımını kısıtlamaktadır. Bunun yanısıra nortriptilin, doksepin, desipramin, imipramin gibi diğer antidepresanların da klinik çalışmalarla etkinlikleri gösterilmiştir (34,35,37). Desipramin amitriptilin kadar etkin bulunmuştur (35). Selektif serotonin geri alımını inhibitör grubu ilaçların kısmen etkili olduğu, ancak fluoksetinin etkinliğinin plasebodan farksız olduğu bulunmuştur (35-37). Çok sayıda tedavi ajanı olmasına rağmen, diabetik nöropatili bir grup hastada yeterli etkinlik sağlanamamaktadır ve yeni tedavi arayışları devam etmektedir.

Venlafaksin, yeni kuşak antidepresan ilaçlardan birisidir. Serotonin, norepinefrin ve daha az olarak da dopaminin geri alınımını belirgin bir şekilde inhibe ederek etki gösterir. Farmokodinamik olarak tersiyer trisiklik antidepresanlara benzese de, az miktarda muskarinik-

**Tablo 1.** Hastaların Tedavi Yanıtları ve Diğer Parametreler (ortalama±Standard hata)

| Semptomlara Yanıt | İlk Semptom Skoru | Son Semptom Skoru | Hastalık süresi (yıl) | Yaş      |
|-------------------|-------------------|-------------------|-----------------------|----------|
| Yanıtsız          | 7.8±1.6           | 7.8±1.6           | 6.6±2.1               | 56.8±5.9 |
| %50'den az        | 8.7±1.5           | 6.2±0.8           | 10.0±3.7              | 55.3±5.7 |
| %50 ve üstü       | 8.5±1.1           | 3.2±0.7           | 6.6±1.2               | 57.6±3.1 |
| Genel             | 8.4±0.7           | 5.2±0.8           | 7.3±1.1               | 56.6±2.2 |

**Tablo 2.** Duysal ve Motor Sinir İletici Çalışmaları ve Semptom Skorun Tedavi Yanıt Grupları

| Tedavi Yanıt | Duysal İletici Çalışmaları |          |           |              |          |           |             |          |           |
|--------------|----------------------------|----------|-----------|--------------|----------|-----------|-------------|----------|-----------|
|              | Sural Sinir                |          |           | Median Sinir |          |           | Ulnar Sinir |          |           |
|              | L (ms)                     | A (µv)   | V (m/sec) | L (ms)       | A (µv)   | V (m/sec) | L (ms)      | A (µv)   | V (m/sec) |
| Yok          | 5.2±0.65                   | 17.7±5.4 | 32.6±3.7  | 3.7±0.2      | 14.5±2.4 | 35.5±1.1  | 2.9±0.3     | 16.5±2.4 | 38.7±2.8  |
| <50          | 5.4±1.1                    | 11.5±0.5 | 33.8±8.5  | 4.2±0.3      | 6.3±1.0  | 32.0±3.8  | 4.1±1.0     | 26.1±6.7 | 33.8±7.7  |
| 50-75        | 4.8±0.6                    | 7.3±1.9  | 33.5±3.9  | 3.1±0.3      | 8.4±2.7  | 35.4±4.8  | 3.6±0.5     | 17.7±4.8 | 35.2±3.2  |
| Genel        | 5.1±0.4                    | 11.6±2.4 | 33.3±2.7  | 3.5±0.2      | 9.8±1.6  | 34.7±2.4  | 3.5±0.3     | 19.1±2.8 | 36.0±2.3  |

| Tedavi Yanıt | Motor İletici Çalışmaları |         |           |              |         |           |
|--------------|---------------------------|---------|-----------|--------------|---------|-----------|
|              | Peroneal Sinir            |         |           | Median Sinir |         |           |
|              | L (ms)                    | A (µv)  | V (m/sec) | L (ms)       | A (µv)  | V (m/sec) |
| Yok          | 4.3±1.3                   | 3.4±0.4 | 42.5±3.3  | 8.1±1.0      | 4.3±1.3 | 50.9±2.9  |
| <50          | 2.3±0.5                   | 4.1±0.3 | 41.3±3.6  | 3.9±1.4      | 2.3±0.5 | 44.1±8.4  |
| 50-75        | 2.9±1.1                   | 3.8±0.3 | 38.6±1.6  | 8.4±1.5      | 2.9±1.1 | 51.9±2.3  |
| Genel        | 3.2±0.7                   | 3.7±0.2 | 40.4±1.5  | 7.4±0.9      | 3.2±0.7 | 50.1±2.1  |

V- İlet Hızı (m/sec), A-Amplitüd (µv), L- Distal Latans (ms)

### EK

#### KISA SEMPTOMATİK SORGULAMA FORMU

|   |                 |       |
|---|-----------------|-------|
| 1-Bacak ve/veya ayaklarınızda uyuşma olur mu?                     | Evet            | Hayır |
| 2-Ayaklarınızda ve/veya bacaklarınızda hiç yanma hissettiniz mi?  | Evet            | Hayır |
| 3-Ayaklarınız dokunmaya karşı hassas mı?                          | Evet            | Hayır |
| 4-Bacaklarınızda ve/veya ayaklarınızda kas kramptı olur mu?       | Evet            | Hayır |
| 5-Bacaklarınızda veya ayaklarınızda hiç iğnelenme hissettiniz mi? | Evet            | Hayır |
| 6-Yorgan ayağınıza değdiğinde rahatsız ediyor mu?                 | Evet            | Hayır |
| 7-Banyoda ayağınızla soğuk sıcak su ayırımı yapabiliyor musunuz?  | Evet            | Hayır |
| 8-Ayağınızda açık yara oldu mu?                                   | Evet            | Hayır |
| 9-Doktorunuz size diyabetik nöropatiniz olduğunu söyledi mi?      | Evet            | Hayır |
| 10-Genellikle kendinizi kuvvetsiz hissediyor musunuz?             | Evet            | Hayır |
| 11-Şikayetleriniz geceleri artar mı?                              | Evet            | Hayır |
| 12-Yürürken bacağınız ağrır mı?                                   | Evet            | Hayır |
| 13-Yürürken ayağınızı hissedebiliyor musunuz?                     | Evet            | Hayır |
| 14-Ayak deriniz çok kuru ve çatlaklar açılıyor mu?                | Evet            | Hayır |
| 15-Ayak veya parmaklarınızdan herhangi biri ampute edildi mi?     | Evet            | Hayır |
|   | Toplam:...../15 |       |

kolinerjik, histaminerjik ve  $\alpha$ -1 adrenerjik etkileri de bulunmaktadır (42). Venlafaksinın antidepresan olarak önerilen dozu 75-150 mg/gün arasındadır. Bu nedenle çalışma grubundaki hastaların tedavisine 37.5 mg/gün doz ile başlandı ve tedrici olarak 75 mg/güne çıkarıldı. Tedavi öncesi ve sonrası semptom skorlarındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p:0.001$ ). Venlafaksinın 75 mg/gün dozu ile hastaların % 43.5'inin semptom skorlarında % 50 ve üzerinde iyileşme elde edildi. Tedavi sırasında az sayıda ve geçici yan etkiler görüldü.

Literatürde, venlafaksinın diyabetik nöropatide etkili olduğunu bildiren vaka sunumları olmasına karşın, kontrollü bir klinik çalışma henüz yapılmamıştır (43,44). Bu nedenle, çalışmamız venlafaksinın klinik etkinliğinin incelendiği ilk çalışmadır. Çalışmanın sonucunda, venlafaksinın diyabetik nöropatinin semptomatik

tedavisinde etkiliği olduğu saptandı. Sonuçlar hasta sayısının daha fazla olduğu plasebo kontrollü ileri çalışmaların yapılması gerekliliğini ortaya koymaktadır.

### KAYNAKLAR

1. Tesfaye S, Stevens LK, Stephenson JM, et al. and the EURODIAB IDDM study Group: Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM complications study. *Diabetologia* 1996;39:1377-84.
2. Young MJ, Boulton AJ, MacLeod AF, et al. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia* 1993;36:150-4.
3. Maser RE, Steenkiste AR, Dorman JS, et al. Epidemiological correlates of diabetic neuropathy. Report from Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes* 1989;38:1456-61.
4. Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes Care* 1978;1:168-252.

5. Harati Y. Diabetes and the nervous system. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996;25:325-59.
6. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, et al: The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy and nephropathy in a population-based cohort: The Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology* 1993;43:817-24.
7. American Diabetes Association. Report and recommendations of the San Antonio Conference on diabetic neuropathy. *Muscle Nerve* 1988;11:661-7.
8. Proceedings of a Consensus Development Conference on Standardized Measures in Diabetic Neuropathy. *Neurology* 1992; 42:1823-39.
9. Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1994;17:1281-9.
10. Fedele D, Giugliano D. Peripheral diabetic neuropathy: Current recommendations and future prospects for its prevention and management. *Drugs* 1997;54:414-21.
11. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group: Effect of intensive diabetes treatment on nerve conduction in the diabetes control and complications trial. *Ann Neurol* 1995;38:869-80.
12. Morley GK, Mooradian AD, Levine AS. Mechanisms of pain in diabetic peripheral neuropathy: effect of glucose on pain perception in humans. *Am J Med* 1984;77:79-82.
13. Ziegler D. Diagnosis, staging and epidemiology of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Nutr Metab* 1994;7:342-8.
14. DCCT 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;329:977-86.
15. Watkins PJ. Treatment for diabetic neuropathy. *Diabet Med* 1996;13:1007-8.
16. DCCT Trial Research Group: The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Ann Intern Med* 1995;122:561-8.
17. Apfel SC, Kessler JA, Adornato BT, et al. Recombinant human nerve growth factor in the treatment of diabetic polyneuropathy. *Neurology* 1998;51:695-702.
18. Pfeifer MA, Schumer MP, Gelber DA. Aldose reductase inhibitors: The end of an era or the need for different trial designs? *Diabetes* 1997;46(suppl 2):S82-S89.
19. Nicolucci A, Carinci F, Cavaliere D, et al. A meta-analysis of trials on aldose reductase inhibitors in diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med* 1996;13:1017-26.
20. Ziegler D, Hanefeld M, Ruthnau KJ, et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. *Diabetologia* 1995;38:1425-33.
21. Boulton AJM. New treatments for diabetic neuropathy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 1996;3:330-4.
22. Anand P, Terenghi G, Warner G, et al. The role of endogenous nerve growth factor in diabetic neuropathy. *Nat Med* 1996;2:703-7.
23. Dyck PJ. Nerve growth factor and diabetic neuropathy. *Lancet* 1996;348:1044-5.
24. Cohen KL, Harris S. Efficacy and safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the therapy of diabetic neuropathy. *Arch Int Med* 1987;147:1442-4.
25. Harati Y, Gooch C, Swenson M, et al. Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of pain of diabetic neuropathy. *Neurology* 1998; 50: 1842-6.
26. Malik RA, Williamson S, Abbott C, Carrington AL, Iqbal J, Schady W, Boulton AJM. Effect of angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitor trandolapril on human diabetic neuropathy: randomised double-blind controlled trial. *Lancet* 1998;352:1978-81.
27. Oskarsson P, Ljunggren JG, Lins P E, the Mexiletine Study Group. Efficacy and safety of mexiletine in the treatment of painful diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1997;20:1594-7.
28. Kastrup J, Petersen P, Dejgard A, Angelo H, Hilsted J. Intravenous lidocaine infusion-a new treatment of chronic painful diabetic neuropathy? *Pain* 1987; 28: 69-75.
29. Nelson KA, Park KM, Robinovitz E, Constantine T, Max MB. High-dose oral dextromethorphan versus placebo in painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia. *Neurology* 1997;48:1212-8.
30. Chadda VS, Mathur MS. Double blind study of the effects of dipenylhydantoin sodium on diabetic neuropathy. *J Asso Phys Ind* 1978; 26:403-6.
31. Rull JA, Quibrera R, Gonzalez Millan H, Castaneda OL. Symptomatic treatment of peripheral diabetic neuropathy with Carbamazepine (Tegretol): double blind crossover trial. *Diabetologia* 1969;5:215-8.
32. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280:1831-6.
33. Eisenberg E, Alon N, Ishay A, Daoud D, Yarnitsky D. Lamotrigine in the treatment of painful diabetic neuropathy. *Eur J Neurol* 1998;5:167-73.
34. Max MB, Culnane M, Schafer SC, et al. Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. *Neurology* 1987;37:589-96.
35. Max MB, Lynch SA, Muir J, Shoaf SE, Smoller B, Dubner R. Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 1992;326:1250-6.
36. Sindrup SH, Gram LF, Brosen K, Eshoj O, Mogensen EF. The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine is effective in the treatment of diabetic neuropathy symptoms. *Pain* 1990;42:135-44.
37. Boulton AJM, Malik RA. Prevention and treatment of diabetes and its complications. *Medical Clinics North America* 1998;82;(4):909-27.
38. Wright JM, Oki JC, Graves L. Mexiletine in the symptomatic treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Ann Pharmacother* 1997;31:29-34.
39. McQuay H, Carroll D, Jadad AR, Wiffen P, Moore A: Anticonvulsant drugs for management of pain: a systematic review *BMJ* 1995;311:1047-52.
40. Harati Y. Diabetic peripheral neuropathies. *Ann Intern Med* 1987;107:546-559.
41. Chakrabarti AK, Samantaray SK. Diabetic peripheral neuropathy: nerve conduction studies before, during and after carbamazepine therapy. *Aust NZ J Med* 1976;6:565-8.
42. Galer BS. Neuropathic pain of peripheral origin. *Neurology* 1995;45 (supl 9):S17-25.
43. Kiayias JA, Vlachou ED, Lakka-Papadodima E. Venlafaxine HCl in the treatment of painful peripheral diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2000;23(5):699.
44. Davis JL, Smith RL. Painful peripheral diabetic neuropathy treated with venlafaxine HCl extended release capsules. *Diabetes Care* 1999;22(11):1909-10.

---

**Geliş Tarihi:** 10.04.2001

**Yazışma Adresi:** Ali Kemal ERDEMOĞLU  
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Nöroloji AD, KIRIKKALE  
akerdemoglu@yahoo.com