

Efek kombinasi vitamin B1, B6, B12 untuk menurunkan intensitas nyeri pada penderita neuropatik diabetes

The effect of combination vit B1, B6, B12 to converging pain intensity of neuropathy diabetic patient

Rizaldy Taslim Pinzon, Jেসিসca

Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana

ABSTRACT

Background: Neuropathy diabetic pain are common symptom in patient with diabetic melitus. The combination of vitamin B1, vitamin B6, and vitamin B12 usually used for treatment the pain, the result of previous studies are limited and conflicting. **Objective:** The aim of the study to measure the converging of intensity of pain in diabetic neuropathy. **Method:** The method of study using quase experimental design with pre and post treatment patient were selected by conservative sampling method from Bethesda Hospital, Yogyakarta. There are 68 patient diabetic neuropathy to follow in the study. Fact patient received combination of vitamin B1 100 mg, vitamin B6 100 mg, and vitamin B12 5000 mcg once a day for 3 month. Pain intensity measured using visual analog scale (VAS) on the first initial visited after 30th day and 90th day. **Results:** The 68 patient consist of 27 (39,7%) male and 41 (60,3%) women. The mean age 58,32±6,72 years. The mean duration of diabetic 4,32±2,86 year. The study showed that the pain intensity lower significantly after received vitamin B ($p < 0,001$). The mean pain intensity in first VAS 43,68±12,32 lower to 20,42±11,24 and in the end of study lower to 12,23±8,39. **Conclusion:** The combination of vitamin B1, B6, B12 significantly lower pain intensity of patient diabetic neuropathy.

KEY WORDS: combination vitamin B1, B6 and B12; neuropathy peripherol diabetic; pain intensity

ABSTRAK

Latar belakang: Nyeri neuropatik merupakan komplikasi saraf tersering pada pasien diabetes mellitus (DM). Kombinasi vitamin B merupakan obat yang sering digunakan untuk gejala neuropati. Penelitian sebelumnya masih sangat terbatas dengan hasil bervariasi. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengukur penurunan skala nyeri pasca pemberian kombinasi vitamin B1, B6, dan B12 pada pasien neuropati diabetik. **Metode:** Penelitian quasi eksperimental dengan desain *pre and post treatment* yang bersifat prospektif pada 68 pasien yang terpilih berdasarkan *consecutive sampling* di Poli Saraf dan Poli Penyakit Dalam Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta. Pasien mendapat terapi kombinasi yaitu 100 mg vitamin B1, 100 mg vitamin B6, dan 5.000 mcg vitamin B12 selama 3 bulan. Skala nyeri diukur dengan *visual analog scale for pain* (VAS) pada hari pertama sebelum minum vitamin, hari ke-30, dan hari ke-90. **Hasil:** Penelitian dilakukan pada 68 pasien yang terdiri dari 27 pasien laki-laki (39,7%) dan 41 pasien perempuan (60,3%). Rerata usia pasien yang diamati 58,32±6,72 tahun dengan rerata durasi menderita DM selama 4,32±2,86 tahun. Hasil penelitian menunjukkan adanya penurunan skala nyeri dengan rerata VAS sebesar 43,68±12,32 pada hari pertama menjadi 20,42±11,24 pada hari ke-30, dan 12,23±8,39 pada hari ke-90. Penurunan skala ditemukan berhubungan dengan pemberian kombinasi vitamin B1, B6, dan B12 ($p < 0,001$). **Simpulan:** Penurunan skala nyeri neuropatik diabetika secara signifikan ditemukan pada pemberian kombinasi vitamin B1, B6, dan B12.

KATA KUNCI: kombinasi vitamin B1, B6 dan B12; neuropati perifer diabetik; intensitas nyeri

PENDAHULUAN

Nyeri neuropati diabetika adalah masalah utama yang dihadapi oleh pasien diabetes mellitus (DM). Jumlah penderita diabetes yang semakin hari semakin meningkat menyebabkan naiknya prevalensi nyeri neuropati diabetika. Jumlah penderita diabetes di Indonesia pada

tahun 2000 adalah 8,4 juta yang meningkat menjadi 9,1 juta pada tahun 2013 dan diperkirakan pada tahun 2030 akan mencapai 21,2 juta (1).

Korespondensi: Rizaldy Taslim Pinzon, Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana, Jl. Dr. Wahidin Sudirohusodo 5-25, Yogyakarta 55224, Indonesia, e-mail: drpinzon17@gmail.com

Lima puluh persen penderita diabetes akan mengalami komplikasi neuropati perifer diabetik (NPD) (2). Neuropati perifer diabetik memiliki manifestasi klinis yang khas ditandai dengan rasa nyeri. Rasa nyeri memiliki dampak yang besar pada kehidupan penderitanya. Nyeri akan mengganggu aktivitas, suasana hati, mobilitas, produktivitas kerja, hubungan sosial, dan tidur sehingga menyebabkan penurunan kualitas hidup sehari-hari penderita (3).

Saat ini, pengobatan untuk nyeri neuropati diabetik lebih bersifat simptomatik. Salah satu alternatif untuk mengurangi nyeri adalah dengan melakukan penanganan terhadap neuropati. Kajian terdahulu menunjukkan bahwa penelitian pemberian vitamin neurotropik yang mengandung vitamin B1, B6, dan B12 masih terbatas. Dengan demikian, tujuan penelitian ini adalah untuk mengukur pengurangan skala nyeri pasca pemberian kombinasi vitamin B1, B6, dan B12 pada pasien neuropati diabetika.

BAHAN DAN METODE

Desain penelitian ini adalah penelitian quasi eksperimental dengan pendekatan *pre and post test*. Penelitian ini membandingkan intensitas sebelum dan sesudah diberi kombinasi vitamin B1, B6, dan B12 pada pasien yang terdiagnosis nyeri neuropatik diabetika di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta. Subjek penelitian ini adalah pasien nyeri neuropatik diabetika yang didiagnosis neuropati melalui pemeriksaan *Michigan Neuropathy Screening Instrument* (MNSI) (4) atau *Toronto Clinical Neuropathy Score* (TCNS) (5). Kriteria eligibilitas subjek penelitian ini adalah pasien berusia 18-65 tahun tanpa gangguan fungsi ginjal dan hati berat, serta pasien baru terdiagnosis neuropati perifer diabetik yang belum pernah mendapat terapi sebelumnya sehingga obat lain yang dapat menurunkan nyeri telah direstriksi sejak awal penelitian.

Kriteria eksklusi meliputi subjek yang diketahui memiliki reaksi alergi terhadap vitamin B1, B6, dan B12; tidak mampu memberi informasi yang dapat disebabkan oleh gangguan jiwa atau tidak dapat membaca, menulis atau terdapat gangguan komunikasi; serta kemungkinan *lost of follow up* karena bertempat tinggal di luar kota.

Besar sampel diukur dengan rumus analisis numerik *one group pretest-posttest*. Berdasarkan hasil perhitungan diperoleh besar sampel yang diperlukan untuk penelitian sebesar 62 subjek dan untukantisipasi kemungkinan terjadinya *drop out* yang diperkirakan sebesar 10% sehingga total sampel penelitian berjumlah 68 subjek.

Variabel bebas dari penelitian ini adalah pemberian kombinasi vitamin B1, B6, dan B12. Variabel tergantung adalah skala nyeri subjek akibat neuropati. Intervensi dilakukan selama 90 hari dengan pemberian kombinasi vitamin B1 (100 mg), B6 (100 mg), dan B12 (5.000 mcg) yang diminum satu kali sehari. Kombinasi vitamin tersebut merupakan dosis tetap dari Neurobion Forte tablet. Kepatuhan minum obat pasien juga diukur dengan menggunakan kuesioner kepatuhan *Morisky Medication Adherence Scale* (MMAS) dan menghitung jumlah obat yang tersisa pada pasien saat kunjungan. Pengukuran nyeri dilakukan dengan pemeriksaan *visual analog scale* (VAS) (6). Pengukuran skala nyeri dilakukan pada hari ke-0, ke-30, dan ke-90 pada semua subjek.

Analisis deskriptif dilakukan untuk karakteristik dasar subjek penelitian dan menggunakan uji *Kolmogorov Smirnov* untuk mengetahui kenormalan data pada prediktor numerik. Analisis statistik pada prediktor dengan jenis data numerik terdistribusi normal dilakukan dengan uji *t student test*. Prediktor numerik yang tidak terdistribusi normal dilakukan dengan uji non-parametrik *Mann Whitney*. Analisis statistik pada prediktor dengan jenis data kategorik dilakukan dengan menggunakan uji *Chi-Square*. Selanjutnya, analisis bivariat menggunakan *t student test* dan analisis multivariat menggunakan uji *Repeted General Linier Model (GLM-repeted)* dengan memasukan variabel yang diduga sebagai perancu. Kemaknaan statistik dinyatakan dengan melihat nilai $p < 0,05$.

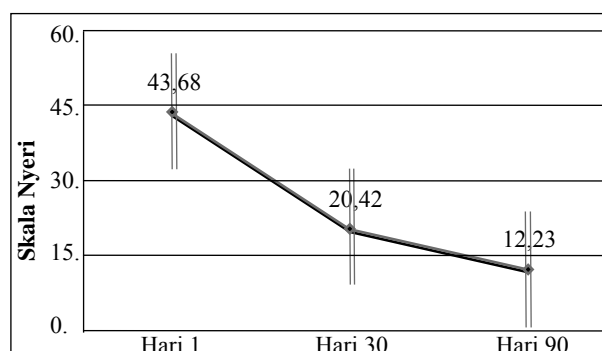
HASIL

Penelitian dilakukan pada 68 pasien neuropati diabetika, yang terdiri dari 27 (39,7%) pasien laki-laki dan 41 (60,3%) pasien perempuan. Pasien yang diamati memiliki rerata usia $58,32 \pm 6,72$ tahun. Rerata durasi pasien menderita DM adalah $4,32 \pm 2,86$ tahun (**Tabel 1**). Hasil penelitian menunjukkan adanya penurunan skala

nyeri pada hari pertama dengan rerata VAS 43,68±12,32 mm menjadi 20,42±11,24 mm pada hari ke-30, dan menurun menjadi 12,23±8,39 mm pada hari ke-90 (**Gambar 1**). Penurunan skala ditemukan berhubungan dengan pemberian kombinasi vitamin B1, B6, dan B12 ($p=0,00$).

Tabel 1. Karakteristik dasar sampel

Karakteristik	n=68	%
Usia (tahun), mean±SD	58,32±6,72	
Durasi DM (tahun), mean±SD	4,32±2,86	
Jenis kelamin		
Laki-laki	27	40
Perempuan	41	60
Morisky		
Tingkat kepatuhan rendah (skor<6)	0	0
Tingkat kepatuhan sedang (skor6-<8)	2	3
Tingkat kepatuhan tinggi (skor 8)	66	97
Terapi OHO		
Ya	67	99
Tidak	1	1
Terapi insulin		
Ya	19	28
Tidak	49	72
Merokok		
Ya	8	12
Tidak	60	88
Hipertensi		
Ya	47	70
Tidak	21	30
Dislipidemia		
Ya	31	45
Tidak	37	55
Ulkus diabetikum		
Ya	4	6
Tidak	64	94



Gambar 1. Penurunan skala nyeri pada pasien neuropati diabetika pada kunjungan hari pertama, 30, dan 90

Dalam perjalanan penelitian, terdapat 3 subjek mengalami efek samping obat yaitu mual, muntah, pusing, dan diare sehingga ketiga subjek tersebut dihentikan dari penelitian. Sejumlah 66 subjek (97%) memiliki tingkat kepatuhan minum obat yang tinggi (skor 8) dan 2 subjek (3%) memiliki tingkat kepatuhan minum obat sedang (skor 6-<8) yang dinilai berdasarkan *the eight-item Morisky Medication Adherence Scale* (MMAS-8) (**Tabel 1**). Semua subjek memiliki kadar gula darah terkontrol dan mengkonsumsi obat hiperglikemik oral (OHO) atau menggunakan insulin. Variabel perancu yang terdapat dalam subjek berupa merokok, hipertensi, dislipidemia, dan ulkus diabetikum.

Ada hubungan yang bermakna secara statistik yaitu usia dan dislipidemia sebagai variabel perancu terhadap skala nyeri subjek ($p<0,05$). Usia juga ditemukan mempengaruhi penurunan skala nyeri pada pertemuan pertama ke ketiga ($p=0,04$). Variabel perancu lainnya seperti durasi DM, jenis kelamin, terapi OHO, terapi insulin, merokok, hipertensi, ulkus diabetikum, dan kepatuhan minum obat tidak terdapat hubungan yang bermakna dengan skala nyeri subjek ($p>0,05$).

Kombinasi vitamin B yang diberikan pada seluruh subjek adalah kombinasi vitamin B1 dengan dosis 100 mg, B6 100 mg, dan B12 5.000 mcg. Pemberian kombinasi vitamin B1, B6, dan B12 berhubungan secara signifikan terhadap penurunan skala nyeri subjek baik dari kunjungan pertama ke kunjungan kedua, kunjungan pertama ke kunjungan ketiga maupun dari kunjungan kedua ke kunjungan ketiga yang diuji menggunakan *Wilcoxon Signed Rank Test* ($p=0,00$).

BAHASAN

Gejala nyeri yang sangat mengganggu merupakan salah satu gejala yang paling signifikan dialami oleh pasien dengan neuropati perifer diabetika. Nyeri adalah pengalaman sensori dan emosional yang tidak menyenangkan akibat dari kerusakan jaringan atau tanda kerusakan jaringan. Nyeri neuropatik adalah nyeri akibat cedera pada sistem somatosensorik (7). Gejala nyeri khas pada pasien neuropati diabetes dapat berupa rasa kesemutan, nyeri tumpul, nyeri tajam, rasa terbakar, dan mati rasa. Terdapat sekitar 50% pasien neuropati perifer

diabetika mengalami gejala nyeri tersebut dan hal ini berdampak pada kualitas hidup terutama karena adanya gangguan tidur.

Pada penelitian ini, setelah pemberian kombinasi vitamin B1, B6, dan B12 diperoleh hasil berupa penurunan skala nyeri pada pasien dari kunjungan pertama, kedua dan ketiga. Hasil ini sesuai dengan teori bahwa vitamin B1, B6, dan B12 sebagai neurotropik berperan dalam sintesis selubung mielin dan neurotransmitter. Perbaikan demielinisasi dapat memperbaiki hantaran kecepatan saraf dan memperbaiki gejala negatif akibat neuropati (*numbness* dan *paraesthesia*). Perbaikan sintesis serotonin akan meningkatkan ambang nyeri pada pasien neuropati perifer diabetik. Serotonin berperan besar dalam inhibisi nyeri (8,9). Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa pasien neuropati diabetika yang diberikan vitamin B1, B6, dan B12 menunjukkan penurunan nyeri pada 87,4% subjek (10). Pemberian vitamin B1, B6, dan B12 yang dapat menurunkan skala nyeri juga berhubungan dengan perbaikan kualitas tidur subjek (*visit* ke-1 nilai $p=0,00$; *visit* ke-2 nilai $p=0,00$; *visit* ke-3 nilai $p=0,01$). Penelitian lain menunjukkan adanya korelasi antara nyeri neuropati dan gangguan tidur ($p=0,01$) (11). Penelitian lain juga menyatakan bahwa nyeri neuropati yang sering memburuk pada malam hari menyebabkan kualitas tidur yang menurun (12). Hal ini berarti penurunan gejala nyeri neuropati pada subjek yang disebabkan oleh pemberian vitamin, juga akan mengakibatkan perbaikan pada kualitas tidur.

Rerata usia subjek pada penelitian ini adalah $56,35 \pm 5,82$ tahun. Usia ditemukan bermakna secara statistik terhadap skala nyeri. Beberapa penelitian sebelumnya menyatakan usia dapat mempengaruhi respon nyeri seseorang, tetapi faktor usia memberi hasil yang tidak konsisten terhadap persepsi nyeri. Studi di Amerika menyatakan bahwa orang tua (usia > 65 tahun) akan lebih peka terhadap nyeri ($p < 0,001$) (13). Hal ini sedikit berbeda dengan studi sebelumnya yang menyatakan bahwa orang tua lebih tahan dalam merespon nyeri (14).

Pada penelitian ini rerata durasi DM adalah $4,47 \pm 4,96$ tahun dan memberikan hasil yang tidak signifikan secara statistik. Penelitian sebelumnya menyatakan durasi DM berhubungan dengan derajat keparahan neuropati. Hasil yang signifikan adalah

pada subjek dengan rerata durasi DM sebesar $8,04 \pm 6,9$ tahun ($p=0,01$) (15). Secara teori, lama menderita DM berhubungan dengan hiperglikemia berkepanjangan yang dapat menyebabkan kerusakan saraf dan memperberat gejala neuropati (16).

Proporsi jenis kelamin subjek neuropati diabetik ini didominasi oleh perempuan. Penelitian sebelumnya menyatakan bahwa perempuan lebih peka terhadap nyeri (13). Terapi OHO pada penelitian ini tidak berhubungan signifikan terhadap skala nyeri. Terapi OHO dapat mengoptimalkan kadar gula darah dan akan memperlambat perburukan komplikasi neuropati (17). Teori lain menyatakan bahwa salah satu OHO yaitu metformin justru dapat menyebabkan defisiensi vitamin B12 pada 30% pengguna (18).

Penelitian sebelumnya menemukan bahwa pemberian *Continuous Subcutaneous Insulin Infusion* (CSII) dapat menurunkan gejala nyeri neuropati pada hari ke-10 (19). Pada penelitian ini, terapi insulin tidak memiliki hubungan yang signifikan terhadap skala nyeri. Beberapa studi menjelaskan bahwa merokok dapat mempengaruhi neuropati diabetes secara berbeda sesuai dengan jenis diabetes. Pada pasien diabetes tipe 2, merokok bukan faktor risiko terjadinya neuropati yang didiagnosis berdasar tanda dan gejala (20,21). Hal ini sesuai dengan hasil penelitian terdahulu yang menunjukkan tidak adanya hubungan antara merokok dan skala nyeri. Penelitian tersebut menyatakan bahwa merokok tidak berhubungan dengan keluhan neuropati, dengan menggunakan pemeriksaan elektromiografi didapatkan hubungan yang signifikan antara neuropati dan merokok (22). Demikian juga dengan hipertensi yang pada penelitian ini tidak berhubungan secara signifikan terhadap skala nyeri. Penelitian lain menyebutkan bahwa hipertensi mempercepat komplikasi mikrovaskuler dan makrovaskuler pada pasien diabetes sehingga dapat menyebabkan kerusakan serabut saraf. Deteksi dini hipertensi pada pasien diabetes dan pemberian terapi sejak awal dapat menunda komplikasi (23).

Dislipidemia memiliki hubungan yang signifikan dengan skala nyeri. Teori menyatakan hiperglikemia bersamaan dengan dislipidemia akan menyebabkan pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) yang merusak mielin serta menyebabkan mikroangiopati

di sistem saraf perifer dan dislipidemia sendiri akan menginduksi sitokin inflamasi (24). Kerusakan saraf perifer menyebabkan sensitisasi perifer pada nosiseptor aferen. Sensitisasi perifer akan menyebabkan sensitisasi sentral di ganglion radiks dorsal saraf. Sensitisasi berlebihan akan menyebabkan berkurangnya inhibisi. Ketiga mekanisme tersebut bertanggungjawab terhadap munculnya rasa nyeri neuropati (25).

Lebih lanjut, kepatuhan minum obat pada subjek penelitian ini tergolong tinggi. Pada penelitian ini tidak ada subjek yang menggunakan antioksidan *α-lipoic acid* (ALA). Secara teori, hiperglikemia berkaitan dengan peningkatan produksi dan atau penurun *clearance* ROS. Munculnya ROS berkontribusi dalam kerusakan saraf perifer. Pemberian *α-lipoic acid* (ALA) merupakan antioksidan yang dapat menurunkan stres oksidatif dalam tubuh, merangsang faktor pertumbuhan saraf, dan membantu regenerasi jaringan (26).

SIMPULAN

Terdapat penurunan intensitas nyeri yang signifikan pasca pemberian kombinasi vitamin B1, B6, dan B12 pada pasien neuropati diabetika.

Pernyataan konflik kepentingan

Penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan dengan pihak-pihak yang terkait dalam penelitian ini.

RUJUKAN

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 6th Edition. [series online] 2013 [cited 2015 Oct 29]. Available from: URL: <http://idf.org/diabetesatlas>
2. Purwanti OS. Analisis faktor-faktor risiko terjadinya ulkus kaki pada pasien diabetes mellitus di RSUD DR. Moewardi Surakarta [Thesis]. Jakarta: Universitas Indonesia; 2013.
3. Schmader KE. Epidemiology and impact on quality of life of postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy. *Clin J Pain* 2002;18(6):350-4.
4. Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK, Brown MB, Canal N, Greene DA. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1994;17(11):1281-9.
5. Bril V, Perkins BA. Validation of the Toronto clinical scoring system for diabetic polyneuropathy. *Diabetes Care* 2002;25(11):2048-52.
6. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res* 2011;63(S11):S240-52.
7. International Association for the Study of Pain. IASP Taxonomy. [series online] 2014 [cited 2015 May 25]. Available from: URL: <http://www.iasp-pain.org/Taxonomy>
8. Elson M, Haas MD. Excerpted from staying healthy with nutrition: the complete guide to diet and nutritional medicine in *Wellness Journal*: pyridoxine has a wide variety of metabolic functions in the body. [series online] 2007 [cited 2015 Nov 21]. Available from: URL: <http://www.wellnessjournal.net/>
9. Thakkar K, Billa G. Treatment of vitamin B12 deficiency-methylcobalamine? cyanocobalamine? hydroxocobalamine?-clearing the confusion. *Eur J Clin Nutr* 2014;69(1):1-2.
10. Rizvi A, Ahmad A, Rizvi Z. Efficacy of combination of vitamin B1, B6 and B12 in management of diabetic peripheral neuropathy. [series online] 2013 [cited 2015 Oct 26]. Available from: URL: http://pjmhsonline.com/JulySept2013/efficacy_of_combination_of_vitamin_B1B6,b12.htm
11. Mira W, Eka W, Indrasari U, Oka A. Neuropathic pain correlated with poor sleep quality in the elderly. Bali: Neurology Department, Faculty of Medicine, Udayana University/Sanglah General Hospital; 2015.
12. Swenson R. Disorders of the nervous system. [series online] 2008 [cited 2015 Nov 20]. Available from: URL: https://www.dartmouth.edu/~dons/part_2/chapter_19.html
13. Wandner LD, Scipio CD, Hirsh AT, Torres CA, Robinson ME. The perception of pain in others: how gender, race, and age influence pain expectations. *J Pain* 2012;13(3):220-7.
14. Oberle K, Paul P, Wry J, Grace M. Pain, anxiety and analgesics: a comparative-study of elderly and younger surgical patients. *Canadian Journal on Aging* 1990;9(1):13-22.
15. Davies M, Brophy S, Williams R, Taylor. The prevalence, severity, and impact painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29(7):1518-22.
16. Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I. Buku ajar ilmu penyakit dalam; Jilid III. Edisi V. Jakarta: Interna Publishing; 2009.

17. Cramer JA. A systematic review of adherence with medications for diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:1218-24.
18. Bell DSH. Metformin-induced vitamin B12 deficiency presenting as a peripheral neuropathy. *South Med J* 2010;103(3):265-7.
19. Kesavadev J, Das AK, Unnikrishnan R, Joshi SR, Ramachandran A, Mohan V, et al. Use of insulin pumps in India: suggested guidelines based on experience and cultural differences. *Diabetes Technol Ther* 2010;12(10):823-31.
20. Mitchell BD, Hawthorne VM, Vinik AI. Cigarette smoking and neuropathy in diabetic patients. *Diabetes Care* 1990;13:434-7.
21. Harris M, Eastman R, Cowie C. Symptoms of sensory neuropathy in adults with NIDDM in the U.S. population. *Diabetes Care* 1993;16:1446-52.
22. Tamer A, Yildiz S, Yildiz N, Kanat M, Gunduz H, Celebi H, et al. The prevalence of neuropathy and relationship with risk factors in diabetic patients: a single-center experience. *Med Princ Pract* 2006;15(3):190-4.
23. Schutta MH. Diabetes and hypertension: epidemiology of the relationship and pathophysiology of factors associated with these comorbid conditions. *J Cardiometab Syndr* 2007;2(2):124-30.
24. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes* 2005;54:1615-25
25. Veves A, Backonja M, Malik RA. Painful diabetic neuropathy: epidemiology, natural history, early diagnosis, and treatment options. *Pain Med* 2008;9(6):660-74.
26. Vallianou N, Evangelopoulos A, Koutalas P. Alpha-lipoic acid and diabetic neuropathy. *Rev Diabet Stud* 2010;6(4):230-6.