

당뇨 신경병증

가톨릭대학교 의과대학 여의도성모병원 정형외과학교실

심정인 · 정진화

Diabetic Neuropathy

Jung-In Shim, M.D., Jin-Wha Chung, M.D.

Department of Orthopedic Surgery, Yeouido St. Mary's Hospital, Catholic University of Korea, Seoul, Korea

=Abstract=

Neuropathy is a common complication of diabetes. It is characterized by a progressive loss of peripheral nerve fibers. The development of the neuropathy is linked to poor glycemic control, age, and the duration of diabetes. Peripheral sensory polyneuropathy is the most common type in neuropathy. Diabetic neuropathy is the most significant etiologic factor of the foot ulcer that may lead to amputation. Current treatments in diabetic neuropathy have no definitive effects on repair or reverse the damaged nerve but only to relieve of symptoms, especially on pain. When the focal compressive neuropathy is combined with diabetic neuropathy, the nerve would be more vulnerable and symptoms might get worse. Surgery is indicated for decompression of an entrapped nerve, like posterior tibial nerve in tarsal tunnel, after failure of the initial conservative treatments.

Key Words: Diabetic Neuropathy, Polyneuropathy

서 론

당뇨의 합병증으로 흔하게 발생하는 신경병증(neuropathy)은 지속적으로 진행되는 말초 신경섬유의 손상이 특징이다.¹⁾ 당뇨 환자들의 약 10%에서 신경 증상이 발생되며, 여기에 비록 증상은 없더라도 신경학적 검사 상 이상을 보이는 환자들까지 포함하면 약

48%, 즉 당뇨 환자들의 절반에 이르는 높은 유병률을 보인다.^{2,3)} 이와 더불어 2000년 현재 약 1억 7천만명인 전세계의 당뇨 환자는 2030년 경에는 약 3억 7천만명에 이를 것으로 추정되고 있으며, 우리나라 역시 2009년 현재 당뇨의 유병률은 전 인구의 약 10% 정도로 고혈압과 함께 가장 흔한 만성질환의 하나로 분류되고 있고 점점 그 숫자가 늘어나는 추세이다. 이에 따라, 추후 당뇨 신경병증 환자들의 증가는 범유행할 것으로 예상된다.⁴⁾

한편, 정형외과에서 많이 시행되는 족부나 하퇴부에 대한 절단 역시 당뇨 신경병증이 기저 원인이 되어 족부 궤양이 발생한 후 감염성 괴사에 이르는 경우가 흔하므로 정형외과의로서 당뇨 신경병증에 대한 진단과 치료에 많은 관심과 연구, 치료 경험을 쌓는 것이 필수적이다.

Received: October 30, 2013 Revised: November 2, 2013
Accepted: November 12, 2013

• **Corresponding Author: Jin-Wha Chung**
Department of Orthopedic Surgery, #62 Yeouido-dong,
Yeongdeungpo-gu, Seoul, Yeouido St. Mary's Hospital,
Catholic University of Korea, Seoul, Korea
Tel: +82-2-3779-1192 Fax: +82-2-702-4804
E-mail: koreafoot@gmail.com

본 론

1. 병태 생리

당뇨 신경병증의 병태 생리는 복잡 다양하여 아직까지 정확히 알려진 바는 없지만, 고혈당과 관련된 대사 장애가 중요한 원인으로 여겨진다. 특히, 혈관의 내피 세포나 신경세포와 같이 세포내 당 농도를 조절할 수 없는 곳은 고혈당으로 인한 손상을 받게되며, 이러한 세포에서 무효소 당화과정의 최종 생산물(advanced glycation end products, AGEs)들의 생산이 늘어나고, Polyol과 Hexosamine pathway, Prokinase C 등이 활성화된다.³⁾ 또한, 미세순환계의 혈류 변화 및 자가면역 기전도 신경병증성 통증을 일으키는 원인으로 알려져 있다.

한편, 국소적으로 압박(local entrapment)된 말초신경이 신경증상을 유발하여 감압술이 요구되는 경우가 있는데, 당뇨 환자의 말초신경은 비교적 작은 압박에도 쉽게 신경증상을 나타낸다. 그 이유는 우선, 혈당이 sorbitol로 변환 후 신경에 축적되어 신경 자체의 수분 함량을 증가시키고 이렇게 용적이 커진 신경은 비골두 부근이나 족근관과 같이 해부학적으로 협소한 부위를 지날 때 사소한 외부 압력에도 압박된다. 이어서 압박된 신경은 신경 내 압력 증가에 따른 혈류량의 감소로 인해 허혈상태(ischemia)에 이르고 탈수초화(demyelination)가 진행되어 감각이상(paresthesia), 감각저하 및 저림(tingling) 등의 증상을 유발한다. 또한, AGEs가 계속 축적되어 신경을 경직시킴으로써 관절 주위에서의 활주와 이완이 제한된다. 이와 더불어 손상된 신경의 유지 보수에 필요한 지질단백질(lipoprotein)들을 운반하는 과정인 전방향 축삭운반(anterograde axoplasmic flow)의 속도 역시 감소한다.^{5,6)}

2. 임상 양상

1) 국소 신경병증

국소 신경병증(focal neuropathy)은 갑작스런 통증이 주된 증상이며 노인에게 주로 발생한다. 6주에서 8주 이내에 호전되는 경우가 많으므로 통증 조절 및 물리치료 등의 대증적 방법으로 치료한다. 동안신경(oculomotor nerve)을 침범하여 겹보임(diplopia)을 유발하거나 상

지의 정중신경 또는 요골신경을 침범하여 통증이 방사통처럼 발생할 수도 있으며, 운동기능의 저하나 비정상적인 심부진반사를 보이기도 한다.

2) 원위대칭 다발신경병증

원위대칭 다발신경병증(distal symmetrical polyneuropathy)은 당뇨 신경병증의 가장 흔한 형태이다. 모든 체신경을 침범할 수 있지만, 대개 족부 족관절의 신경을 침범한다. 대부분 초기 증상은 거의 없으나, 신체검사상에서 가벼운 촉각(light touch), 2점 구별(two-point discrimination), 온도감각의 역치에 미세한 이상 소견을 보일 수 있다. 감각신경이 주로 침범되어, 통증과 온도를 전달하는 small unmyelinated C fiber와 촉감, 진동, 고유수용기 감각에 영향을 미치는 larger myelinated A δ /A β fiber 모두에 영향을 미친다. 병이 진행됨에 따라 저림감이나 쑤시는 듯한 감각 이상이 발에서 시작하여 점차 하퇴로 퍼져나가 stocking-glove 양상의 분포를 보이는 것이 특징이다. 발의 통증으로는 작열통(causalgia), 이질통(allodynia), 이상감각(paresthesia), 저리거나 전기가 오는 느낌, 칼로 자르거나 쑤시는 듯한 통증 등이 발생하며 주로 밤에 심해진다. 시간이 지남에 따라 족저부 감각 소실과 운동신경의 침범으로 인한 근육의 소실 등이 복합되어 환자가 자주 넘어지는 증상을 일으키거나 신경병증성 관절(Charcot's joint)을 유발하기도 한다.

3) 근위 운동 신경병증

근위 운동 신경병증(proximal motor neuropathy)은 주로 2형 당뇨병인 고령의 남자에게 많이 발생한다. 통증은 양측 허벅지, 엉덩이에서 시작하며 골반 근위부 근육의 약화 및 위축이 진행된다. 장요근, 폐쇄근, 내전근의 손상이 흔하며, 비교적 슬근과 둔근은 보존되는 편이다. 또한, 체중 감소를 흔히 동반한다.

4) 자율 신경병증

자율 신경병증(autonomic neuropathy)과 같이 자율신경계에 신경병증이 생기는 경우는 예후가 좋지 않으며 다른 당뇨 합병증들과 동반되는 경우가 많다. 심장에서는 빈맥, prolonged QTc, 심경색이 자주 발생한다. 또한, 위장관계에도 영향을 미쳐 변비, 설사, 장마비가 생기며, 방광 기능의 장애와 발기 부전이 동반되기도 한다.

3. 위험인자 및 예후

가장 중요한 위험인자는 고혈당이며, 이와 더불어 당뇨의 이환기간, 환자의 나이, 고혈압, 흡연 등이 알려진 위험인자들이다. 환자의 키, 음주, 고지혈증 등에 대하여는 논란이 있으며, 유전자에 대하여는 아직 밝혀진 바 없다.³⁾

당뇨 신경병증 환자들을 2년간 추적 검사한 결과 대략 10%는 증상이 심해지고, 81%는 변함이 없으며, 나머지 9%에서는 호전이 있다고 한다. 또한, 잘 조절되는 혈당이 1형 당뇨에서는 신경병증의 진행을 늦출 수 있지만, 2형 당뇨에서는 그렇지 않다는 보고들이 있다.⁷⁾

4. 족부 궤양과의 연관성

당뇨 신경병증에 의해 감각신경이 침범되어 족저부 감각이 저하되며, 운동신경 또한 침범되어 족부 내재근들이 위축 또는 강직됨으로써 갈퀴족지(claw toe)가 발생하고 증족골두는 족저로 돌출한다. 이와 더불어 하지 근력의 약화와 함께 인대나 건에서 탈신경화(denervation)가 발생한다. 한편, 결합조직의 콜라젠에도 신경에서 처럼 비당화(non-enzymatic glycation) 과정이 진행되어 족저근막과 아킬레스건이 두꺼워지고 탄력성 또한 소실되어 보행과정 중 중족(mid-tarsal) 관절이 잠겨있는(locking) 시간이 연장되므로 족부는 지나치게 뻣뻣해지고 족저에 과도한 힘을 받게 된다.⁸⁻¹⁰⁾ 이러한 원인들로 인해 족저부로 가해지는 국소적 압력에 의한 궤양이 발생하게 된다. 통계상 당뇨환자의 15%에서 족부 궤양이 발생하며, 이러한 궤양 환자들 중 50%는 결국 족부 또는 하지의 절단을 요하게 된다.⁷⁾

5. 진단

당뇨 신경병증의 가장 흔한 형태인 원위대칭 다발신경병증은 작고 큰 신경다발을 동시에 침범하여 여러가지 증상을 나타내므로 어떤 한가지의 신경검사만으로 진단할 수는 없다. Dyck등은 다양한 임상증상들과 함께 양적(quantitative) 신경검사, 신경전도 검사(nerve conduction study) 등을 종합하면 1형 당뇨에서는 54%, 2형 당뇨에서는 45%의 신경병증의 유병률을 보이며, 선별검사의 종류에 따라 유병률의 차이를 보이며

로 병원에 입원한 환자들 못지않게 일반 외래환자들에 대한 검사 또한 중요하다고 하였다.¹¹⁾

Pirat는 족관절반사의 소실과 진동감각의 이상을 진단 기준으로 삼아 당뇨 환자들을 추적 검사하였는데, 진단 당시의 신경병증의 유병률 7.5%는 25년 후 50%로 증가하였다.¹²⁾ 이와 같은 유병률의 증가는 당뇨를 앓는 기간에 비례하지만, 사실 60세 이상의 환자에서 노화과정의 일환으로 신경병증을 나타내기도 하여 그 원인을 정확히 구별하기는 어렵다.

신경전도 검사에서 속도(velocity)가 당뇨 신경병증에서 감소하며, 혈당조절 상태에 따라 영향을 받는다는 이유로 전기생리적 검사가 과거에는 필수적인 검사였지만, 근래에는 신경병증의 중등도나 진행속도, 임상증상의 유무를 판별하지 못하므로 신경증상이 비특이적이거나 다른 신경병증의 원인을 감별하는 목적으로 선택하여 시행하는 경향이 있다.

6. 치료

1) 혈당 조절

당뇨에 대한 진단이 이루어지는 초기 시점부터 운동, 식이요법, 인슐린 투여 등의 방법으로 당화헤모글로빈(glycosylated hemoglobin, HbA_{1c})의 수치가 7.0 mg/dL 미만이 되도록 혈당을 가능한 정상에 가깝게 유지(euglycemic state)하는 것이 우선이다. 다만, 이는 1형 당뇨에는 5년 동안 69%의 호전을 가져올 정도로 효과적이지만, 2형 당뇨에는 효과가 증명되지 않았다.⁴⁾

2) 약물 치료

당뇨 신경병증의 발현을 사전에 방지하지거나 이미 침범된 신경의 기능을 정상으로 되돌릴 수 있는 약물은 현재까지 없다. 여러가지 약물의 사용은 주된 증상인 통증을 감소시키는데 그 목적이 있으며, 완전한 통증의 소실 역시 불가능하므로 환자에게 이를 미리 설명하여 이해시키는 과정이 필요하다. 또한, 심한 통증을 동반하는 환자에게 우울증이 동반되는 경우가 흔하므로 통증에 대한 평가가 어려울뿐더러 이를 어느 한가지 약물만으로 해결할 수는 없다.

증상이 경미한 환자에게는 처방전없이 구입 가능한 acetaminophen을 통증의 정도에 따라 복용하도록 하며, 다른 비스테로이드성 항염증제는 당뇨에 동반될 수 있

는 신장의 질환을 악화시킬 수 있으므로 주의를 요한다.

당뇨 신경병증에 일반적으로 쓰이는 약물들은 크게 다음과 같은 5가지 군으로 분류할 수 있다(Table 1).

(1) 삼환 항우울제(Tricyclic antidepressants);

Amitriptyline, Nortriptyline

Amitriptyline (Elavil)과 nortriptyline (Aventyl, Pamelor)등의 삼환 항우울제는 1970년대 이후 당뇨 신경병증에 대한 통증을 감소시키기 위해 사용되기 시작하였다. 하루 25 mg에서 150 mg의 amitriptyline을 처방하며 대부분의 환자들에게 약효가 나타나는 시기는 투여 후 2주 이상 소요된다. 진정(sedation), 흐린 시력(blurred vision), 구강 건조, 기립성 저혈압, 부정맥 등의 항콜린작용(anti-cholinergic action)으로 인한 부작용이 문제가 되며, 심장이나 간에 문제가 있는 환자에게 주의를 요한다.

(2) 항경련제(Anticonvulsants); Gabapentin,

Pregabalin

근래에는 삼환 항우울제보다 gabapentin으로 대별되는 항경련제를 당뇨 신경병증에 일차로 사용하는 경향이 있으며, 통증조절의 효과는 서로 차이가 없다는 연구결과들이 많다.^{13,14)} Gabapentin (Neurontin)은 gamma-aminobutyric acid (GABA)의 유사체로서 척수 레벨에서 신경세포막의 calcium channel을 차단하여 substance P, glutamate, norepinephrine 등의 흥분성 신경전달물질을 감소시켜 통증을 조절하는 작용을 한다. 처방용량은 일반적으로 하루에 300 mg부터 시작하여 3일동안 900 mg으로 증량한 후, 환자에 따라 1800 mg에서 3600 mg까지 1일 2회 복용시킬 수 있다.¹³⁾ 약물의 부작용으로는 어지러움, 기면

(somnolence), 두통, 구토 등이 있으며 약물의 용량에 비례하여 유발된다. 한편, Pregabalin (Lyrica) 2005년 이후 당뇨 신경병증의 치료제로서 미국 FDA의 승인하에 사용되기 시작하였으며 하루 300 mg에서 600 mg의 투여가 일반적인 용량이다. 부작용로는 어지러움, 기면, 부종 등이 있으며, 이는 투여를 시작한지 하루 만에도 증상을 나타낼 수도 있지만 시간에 따라 감소하는 경향이 있다.

(3) 세로토닌 재흡수 억제제(Serotonin reuptake

inhibitors); Duloxetine, Venlafaxine, Paroxetine, Citalopram

Duloxetine (Cymbalta)은 항우울제로도 처방되지만 2004년도에 미국 FDA에 의해 당뇨 신경병증에 대한 치료제로서 처음으로 승인된 약물이다. 60 mg을 하루 1회 또는 2회 투약할 수 있으며, 가장 흔하게는 구역(nausea)과 함께 현기증, 기면, 피로감 등의 부작용들을 유발한다. 비슷한 체내 대사작용을 가지는 amitriptyline이나 tramadol 같은 약물과 동시에 투여하지 않으며, 신장과 간에 문제가 있는 환자에게는 주의를 요한다. Duloxetine과 venlafaxine (Effexor)은 serotonin과 norepinephrine의 재흡수를 같이 억제(selective serotonin reuptake inhibitor, SNRI)하는 반면, Paroxetine과 Citalopram은 선택적으로 serotonin의 재흡수를 억제(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)하지만 당뇨 신경병증에 대한 진통 효과는 높지 않으며 상부위장관 출혈의 부작용이 있다.

(4) 아편 유사제(Opioids); Tramadol, Oxycodone

Tramadol (Ultram)을 신경병증 환자들에게 6주 이상 사용하여 만족스러운 결과를 얻었다는 보고들이 있

Table 1. Pharmacologic Treatment Options for Painful Diabetic Neuropathy

Line	Generic Name	Brand Name	Dosage	
First-line	Tricyclic antidepressant	Amitriptyline	(10-) 25~150 mg	
		Nortriptyline	(10-) 25~150 mg	
	Anticonvulsant	Pregabalin	Lyrica	(50-) 300~600 mg
		Gabapentin	Neurontin	(300-) 1800~3600 mg
	Serotonin norepinephrine reuptake inhibitor	Duloxetine	Cymbalta	(30-) 60~120 mg
		Venlafaxine	Effexor	75~225 mg
Second-line				
Opioid	Tramadol	Ultram	50~400 mg	
Local treatment	Capsaicin		q.i.d topically	

지만, 진정(sedation), 변비, 구토 등의 부작용과 중독 증세를 보일 수 있어 사용에 신중을 요한다.¹⁵⁾

(5) 국소성 약물(Topical agents); Capsaicin, Lidocaine 고추에서 추출된 캡사이신이 substance P를 차단하는 기전을 이용하여 국소 도포제로 사용하기도 하며, 진통효과가 증명되었지만 장기간 사용은 피부의 발열감, 발적 및 무감각 등을 조장하므로 6주 이상 사용치 않도록 한다.¹⁶⁾ 5% lidocaine을 이용한 패치(Lidoderm) 또한 같은 목적으로 쓰이고 있다.

3) 예방 교육

약물 치료를 하여 통증을 줄여줄 수는 있어도, 결국 감각저하 등의 신경증상은 남게되므로 환자에게 이를 이해시키는 것이 필요하며, 환자에게 자가관리 요령을 교육하고 가정관리 상담등의 서비스를 권유하는 것이 좋다.

- (1) 미지근한 물과 순한 비누를 이용하여 발을 청결히 유지한다.
- (2) 발가락을 중심으로 하루에도 여러번 발을 관찰하여 물집이나 부종, 발적 등이 있는지 확인한다.
- (3) 보습제를 이용하여 발등과 발바닥의 습기를 유지한다. 단, 발가락들 사이는 반대로 건조시켜야 한다.
- (4) 발톱을 정기적으로 자른다.
- (5) 굳은살은 화산석 같은 도구를 이용해 다듬는다.
- (6) 맨발로 걷지 않는다. 슬리퍼나 두터운 양말을 신는다.
- (7) 발에 맞고 통풍이 잘되며 재질이 부드러운 신발을 선택한다.
- (8) 아킬레스건 스트레칭 운동을 반복하여 족관절의 운동범위를 유지한다.

4) 선행적 감압술(Proactive surgical decompression)

당뇨 신경병증은 어떠한 약물을 사용하더라도 질환 자체가 진행되는 비가역적인 질환이며, 신경질환의 특성상 증상의 모호함으로 인해 대부분의 내과와 신경과 의사들은 물론 정형외과 의사들까지도 수술의 필요성을 못 느끼고 시기를 놓치는 경우가 있다.¹⁷⁾ 모든 당뇨 신경병증 환자들에게 말초신경에 대한 수술적 감압이 필요하지는 않지만, 말초신경에 대한 국소적 압박이 동반된다면 수술을 시행하여 통증을 줄이고 합병증을 예

방할 수 있다. 당뇨환자의 하지에서 가장 흔하게 만성적으로 압박이 발생하는 부위는 경골신경이 족근관에서, 총비골신경이 비골두 부근에서 눌리는 것이다. 수근관이나 족근관 증후군 환자들을 예로 들어보더라도 당뇨병성 신경병증과 만성적인 압박으로 인한 증상은 유사하거나 동일하다.^{18,19)}

족부족관절에서 국소적 압박을 자주 나타내는 곳(anatomical narrowing point)들은 다음과 같다.

- (1) 족근관: 기본적으로는 견인이 원인이며, 기저부에서는 무지외전근의 심부근막과 족저근막의 안쪽 면이, 상부에는 발바닥네모(quadratus plantae)근이 있어서 그 사이로 후경골 신경, 보다 정확히는 외측족저 신경(lateral plantar nerve)과 그의 첫번째 분지(Baxter's nerve)가 눌리게 된다.
- (2) 전방족관: 단무지신전근 아래에서 심부비골 신경이 눌린다.
- (3) 중족골두 사이의 지간신경이 눌린다.

이렇게 당뇨 신경병증 환자에게 국소적으로 신경 압박의 증상이 있더라도 처음부터 수술을 계획하기보다는 물리치료나 신발의 교정을 통한 국소 부종과 염증의 감소 및 압력회피를 유도하는 것이 필수적이다. 또한, 초음파 유도하에 corticosteroid와 lidocaine을 혼합하여 주사하는 것도 진단과 치료를 겸할 수 있는 방법이며 비록 단기간의 증상완화를 환자가 경험하더라도 의사에게 진단에 대한 확신과 치료를 계획할 수 있게 도움을 준다.

결국, Tinel's sign 등의 이상을 보이는 국소적 신경 압박에 의한 포착신경병증이 강력히 의심될 때에는 환자의 상태가 수술에 대한 금기가 아닌한 감압술을 시행하는 것이 도움이 되며, 수술 전 후에도 약물치료가 유지되어야 한다.

결 론

당뇨 신경병증에 대한 다양한 약물 치료로 통증의 경감을 가져올 수는 있지만, 감각 이상을 포함한 신경자체의 변성으로 인한 증상은 호전되지 않는다. 혈당을 정상으로 유지시키기 위한 환자과 의료진의 노력이 절대적이며, 족부 궤양이나 감염 등을 예방하는데 주의를 기울여야 한다. 국소적으로 신경의 압박이 동반된다면

수술적 치료를 통하여 증상을 개선시킬 수 있으므로 세심한 진단이 요구된다.

REFERENCES

1. **Boulton AJ, Malik RA, Arezzo JC, Sosenko JM.** Diabetic somatic neuropathies. *Diabetes Care.* 2004;27:1458-86.
2. **Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H.** Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care.* 2004;27:1047-53.
3. **Galer BS, Gianas A, Jensen MP.** Painful diabetic polyneuropathy: epidemiology, pain description, and quality of life. *Diabetes Res Clin Pract.* 2000;47:123-8.
4. **Rathur HM, Boulton AJM.** Recent advances in the diagnosis and management of diabetic neuropathy. *J Bone Joint Surg Br.* 2005;87:1605-10.
5. **Feng Y, Schlösser FJ, Sumpio BE.** The Semmes Weinstein monofilament examination is a significant predictor of the risk of foot ulceration and amputation in patients with diabetes mellitus. *J Vasc Surg.* 2011;53:220-6.
6. **Sertoz N, Deniz MN, Ayanoglu HO.** Relationship between glycosylated hemoglobin level and sciatic nerve block performance in diabetic patients. *Foot Ankle Int.* 2013;34:85-90.
7. **Tesfaye S, Stevens LK, Stephenson JM, et al.** 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.
8. **D'Ambrogi E, Giacomozzi C, Macellari V, Uccioli L.** Abnormal foot function in diabetic patients: the altered onset of Windlass mechanism. *Diabet Med.* 2005;22:1713-9.
9. **Carlson RE, Fleming LL, Hutton WC.** The biomechanical relationship between the tendoachilles, plantar fascia and metatarsophalangeal joint dorsiflexion angle. *Foot Ankle Int.* 2000;21:18-25.
10. **Duffin AC, Lam A, Kidd R, Chan AK.** Ultrasonography of plantar soft tissues thickness in young people with diabetes. *Diabet Med.* 2002;19:1009-13.
11. **Gondring WH, Shields B.** A touch pressure sensory assessment of the surgical treatment of the tarsal tunnel syndrome. *Foot Ankle Surg.* 2011;17:266-9.
12. **Rader AJ, Barry TP, Stanley OL.** Characteristics of lower extremity pressure sensation impairment in developing diabetic sensory polyneuropathy. *Foot Ankle Spec.* 2008;1:39-45.
13. **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.
14. **Fudin J, Audette CM.** Gabapentin vs amitriptyline for the treatment of peripheral neuropathy. *Arch Intern Med.* 2000;160:1040-6.
15. **Harati Y, Gooch C, Swenson M, et al.** Maintenance of the long-term effectiveness of tramadol in treatment of the pain of diabetic neuropathy. *J Diabetes Complications.* 2000;14:65-70.
16. **Scheffler NM, Sheitel PL, Lipton MN.** Treatment of painful diabetic neuropathy with capsaicin 0.075%. *J Am Podiatr Med Assoc.* 1991;81:288-93.
17. **Baravarian B.** Surgical Decompression for Painful Diabetic Peripheral Nerve Compression and Neuropathy: A Comprehensive Approach to a Potential Surgical Problem. *Clin Pod Med Surg.* 2006;23:621-35.
18. **Dellon AL.** Diabetic Neuropathy: Medical and Surgical Approaches. *Clin Pod Med Surg.* 2007;24:425-48.
19. **Ahmad M, Tsang K.** Tarsal tunnel syndrome: A literature review. *Foot Ankle Surg.* 2012;18:149-52.