

糖腳保衛戰一

糖尿病神經病變的預防與治療選擇

馬偕紀念醫院 家庭醫學科 羅悅心 馬筱淇

前言

糖尿病周邊神經病變(Diabetic Peripheral Neuropathy, DPN)是糖尿病最常見的併發症之一，約50%的糖尿病患者會受到影響。最常見的表現為遠端對稱性多發性神經病變(Distal Symmetric Polyneuropathy, DSPN)，呈典型的“手套與襪套”分佈(stocking-and-glove distribution)。臨床症狀可能包括疼痛、麻木、刺痛或燒灼感，嚴重者進一步可引發足部潰瘍、感染，甚至組織壞死。由於目前尚無根治方法，對於糖尿病患者，早期辨識、預防及延緩病程進展成為治療的核心目標（圖一）。

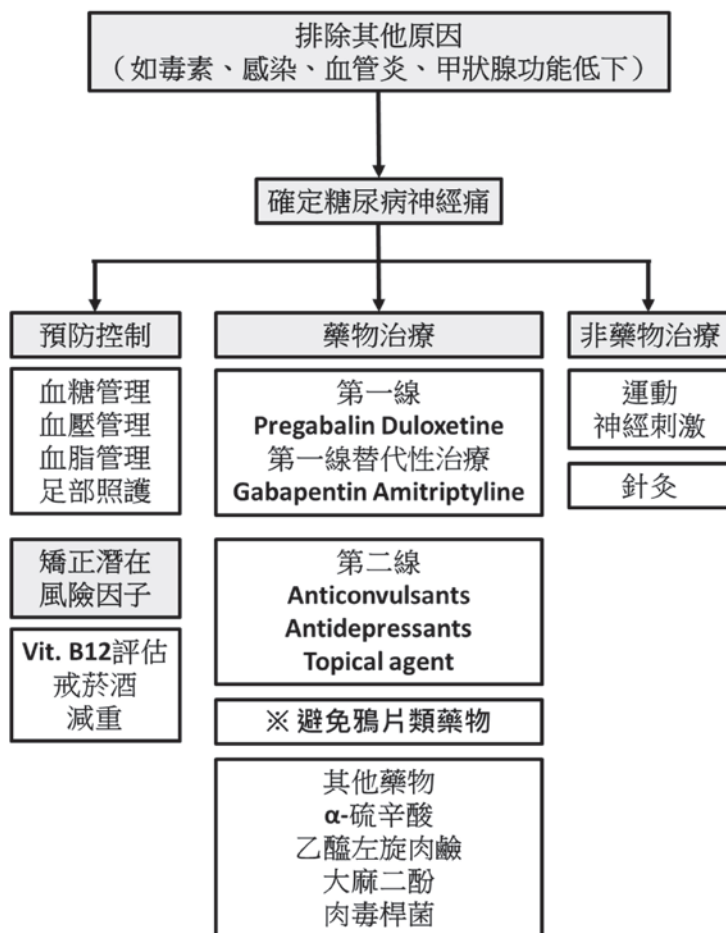
篩檢與診斷

篩檢與評估方式

根據美國糖尿病協會(American Diabetes Association, ADA)所制定的《2024年糖尿病照護標準》臨床實踐建議，所有糖尿病患者應進行DPN的篩檢（建議等級B）。第一次篩檢應在第2型糖尿病診斷時或第1型糖尿病診斷後5年進行，之後每年至少進行一次²。

對於DPN的評估，應包括病史評估及症狀變化（包括小纖維及大纖維受損症狀的評估）、小纖維功能測試、大纖維功能測試及保護性感覺測試（建議等級B）²。病史評估及症狀變化中，小纖維受損的常見早期症狀

包括疼痛及感覺異常（Dysesthesia，如灼熱感或刺痛感）；而大纖維受損可能導致麻木及保護性感覺喪失，為糖尿病足潰瘍的風險因子²。小纖維功能測試可採用針刺及溫度感覺測試，分別用神經學檢查針或牙籤輕刺皮膚、冰冷的金屬湯匙或音叉等工具接觸皮膚，讓患者描述刺痛感及區分溫度感覺有無減弱。大纖維功能測試包括下肢反射（觀察膝反射及踝反射有無下降）、震動感覺（使用128 Hz音叉接觸骨性部位，讓患者描述震動感有無及持續時間）及



圖一 糖尿病神經病變的預防、診斷與治療

10克單絲測試（10g Monofilament Testing，用10克單絲輕壓足底特定部位，詢問患者是否能感知壓力）。保護性感覺測試以10克單絲測試為主³。

診斷

DPN為排除性診斷^{1,3}

在糖尿病患者中，可能同時伴隨非DPN的神經病變，且部分具可治療性。在中華民國糖尿病學會中，對於DPN的定義為糖尿病患者經排除其他會導致周邊神經病變的病因，以理學檢查或電生理檢查後，仍呈現周邊神經功能異常的徵兆和症狀，即可診斷之³。

維生素B12評估^{1,2}

缺乏維生素B12會增加神經病變風險，導致DPN的錯誤診斷。因此，建議在以下高風險族群中測量初始維生素B12：有吸收問題患者（如接受減重縮胃手術後）、自身免疫性疾病者、嚴格素食者、使用二甲雙胍(metformin)病人，此類型神經病變可藉由補充維生素B12改善。

治療：預防與控制

初級預防

積極血糖控制

對於第1型糖尿病，早期控制血糖效果最佳；將糖化血色素(HbA1c)維持在約7%，可將症狀性神經病變的風險降低多達60%（建議等級A）^{2,4}。對於第2型糖尿病，積極血糖控制對降低神經病變風險的效果較為有限，但仍能在一定程度上減少疾病進展（建議等級C）。

根據《2024年糖尿病照護標準》，糖化血色素的建議目標值為低於7.0%，空腹血糖目標為80-130 mg/dL，餐後血糖目標為160 mg/dL以內。然而，需注意患者在快速且顯著改善血糖後，可能會出現短期疼痛增加的現象，稱為治療誘發性糖尿病神經病變(Treatment-Induced Neuropathy of Diabetes, TIND)。疼痛增加的症狀通常在血糖控制顯著改善的6至8週內出現，特別是HbA1c每月下降超過1%的情況。這種疼痛增加可能與神經的快速代謝調整有關，治療包括疼痛控制及調整血糖控制策略——逐步控制血糖，以降低相關風險⁶。

積極血壓及血脂控制（建議等級B）^{1,2}

根據《2024年糖尿病照護標準》及《2024年美國家庭醫學學會》指引，建議將收縮壓維持在140mmHg以下，將低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)維持在100 mg/dL以下^{1,5}。

矯正潛在風險因子

DPN潛在風險因子包括維生素B12缺乏、肥胖、菸酒。對於維生素B12缺乏患者，補充治療具有幫助；但對於B12水平正常者則沒有效果。因此，不應常規使用維生素B治療DPN，除非存在維生素B缺乏的情況。

次級預防

足部照護^{1,2,3}

DPN可達一半沒有症狀，若未被發現或未執行預防性足部照護，糖尿病患者可能面臨受傷、糖尿病足潰瘍及截肢風險。因此，所有糖尿病患者皆應接受預防性足部自我照護教育，

教導如何適當檢查、照顧與清潔足部。此外，每年須至少進行一次全面性足部評估，以識別潰瘍及截肢風險因子（建議等級A）。檢查包括皮膚狀況、足部畸形、神經學評估（包括10克單絲測試，並且配合至少一項其他評估，如針刺、溫度或震動覺）、血管評估（包括腿部與足部的脈搏檢查）。

若有感覺喪失、潰瘍病史或截肢病史的病人，每次就診均需檢查足部（建議等級A）。針對高風險患者（包括透析患者、Charcot足、足部潰瘍或周邊動脈疾病患者），應轉介至足部護理專家進行專業照顧，並建議高潰瘍風險患者使用專用治療鞋。

疼痛控制^{1,2}

神經性疼痛可嚴重影響患者生活品質、限制行動能力，並增加憂鬱及社交功能障礙風險。對於患有疼痛性糖尿病周邊神經病變(Painful DPN)的患者，應制定多重模式治療計畫，包括藥物以及非藥物治療。目前美國FDA已批准Duloxetine、Pregabalin、Tapentadol、Capsaicin patch，四種藥物用於Painful DPN治療；此外，還有許多其他藥物可以使用。非藥物治療包括運動和神經調節療法。治療的主要目標是減輕疼痛，因為現有治療無法逆轉已發生的神經損傷。根據《2024年糖尿病照護標準》及《2024年美國家庭醫學學會》指引，建議以下藥物做為Painful DPN的起始藥物治療（建議等級A）：Gabapentinoids、SNRIs、TCAs、Sodium Channel Blockers。^{1,2}

疼痛控制－藥物治療（表一）

一、抗癲癇藥物(Anticonvulsants)

第一線藥物：Gabapentinoids

Gabapentinoids包括Pregabalin、Gabapentin和Mirogabalin，均為鈣離子通道 $\alpha 2$ - δ 亞基配體，作用於神經傳導過度活化，減輕疼痛訊號。

1. Pregabalin在高品質研究中已證實其在治療Painful DPN的有效性^{1,2,8,9}。其效果具有劑量依賴性（每日劑量為300 mg時，約31%的患者疼痛減少達50%；每日劑量提高至600 mg時，約41%的患者疼痛減少達50%）⁹。與Gabapentin相比，Pregabalin在減少睡眠障礙以及整體改善評估方面表現更佳⁸。
2. Gabapentin在治療Painful DPN中，整體研究數據品質略低於Pregabalin，但療效相似。在高劑量（ ≥ 1200 mg/天）下，約有38%的患者疼痛減少達50%¹⁰。
3. Mirogabalin在中等品質研究中，顯示對Painful DPN的效果有限，僅輕微改善²。

使用Gabapentinoids建議從低劑量開始，逐步增加以減少不良反應，特別是老年患者或腎功能不全者。服用時間應安排在睡前，以降低過度鎮靜的風險。

一項回顧性研究(n = 210,064)指出，長期使用Gabapentin或Pregabalin可能增加心血管事件風險，包括肺栓塞(HR = 1.50)、周邊血管疾病(HR = 1.37)、中風(HR = 1.31)、心肌梗塞(HR = 1.25)、心臟衰竭(HR = 1.14)⁷。然而，該研究可

表一 Painful DPN的疼痛控制藥物統整表¹

藥物名稱	起始劑量 / 天	目標劑量 / 天	50% 疼痛緩解	常見副作用
抗癲癇藥				
Pregabalin	75–150 mg	300–600 mg	NNT = 8	視力模糊、頭暈、嗜睡、口乾、疲勞、周邊水腫、體重增加
Gabapentin	300 mg	1,200–3,200 mg	NNT = 7	共濟失調、頭暈、嗜睡、疲勞、周邊水腫
Carbamazepine	200–400 mg	600–1,200 mg	NNT = 2	共濟失調、便秘、頭暈、嗜睡、噁心、嘔吐
Oxcarbazepine	300–600 mg	600–1,800 mg	NNT = 6	腹痛、共濟失調、頭暈、嗜睡、低鈉血、噁心
抗憂鬱藥				
Duloxetine	60 mg	60 mg	NNT = 5	食慾下降、頭暈、嗜睡、口乾、疲勞、頭痛、噁心
Amitriptyline	10–25 mg	50–150 mg	未評估	混亂、便秘、頭暈、口乾、疲勞、頭痛、失眠、尿液滯留、體重增加
Bupropion	150 mg	150–300 mg	未評估	視力模糊、便秘、頭暈、口乾、頭痛、失眠、噁心、嘔吐、體重減輕
Nortriptyline	10–25 mg	50–100 mg	未評估	混亂、便秘、頭暈、口乾、疲勞、頭痛、失眠、尿滯留
Venlafaxine	37.5–75 mg	150–225 mg	未評估	厭食、無力、頭暈、嗜睡、口乾、失眠、噁心
局部治療				
Capsaicin	0.075% 乳膏（每日4次） 8% 貼片（每三個月一次）		未評估	應用部位灼熱疼痛感、紅腫
Lidocaine	4% 乳膏（每日至多3次） 5% 貼片（每日至多3次）		未評估	應用部位灼熱疼痛感、水泡

註：

1. Number needed to treat, NNT（治療所需人數）：為了使一位患者疼痛減少50%，需要治療的患者數量。
2. 未評估：表示該藥物在相關試驗中未有足夠數據支持其療效評估。

能受到多重混雜因素影響，需進一步研究以確認長期安全性。

第二線藥物：Carbamazepine、Oxcarbazepine

屬於鈉離子通道阻斷劑，用於對一線治療無反應的患者。Carbamazepine較常引發嚴重肝毒性、血液異常（如白血球減少）及罕見但危及生命的過敏反應（如Steven-Johnson Syndrome），使用前宜考慮檢測是否帶有

HLA-B 1502基因。Oxcarbazepine雖肝毒性風險較低，但更容易引起低血鈉，可能導致意識混亂或癲癇。因耐受性差、不良反應嚴重，需謹慎使用並密切監測，特別是有肝病史或高風險患者。

其他抗癲癇藥物

包括Lacosamide、Lamotrigine、Topiramate、Valproic Acid和Zonisamide。雖

曾研究其在神經病變中的應用，但未顯示足夠療效。因此，目前不建議使用¹。

抗癲癇藥物總結

1. 一線治療：Pregabalin和Gabapentin，其中Pregabalin略占優勢。長期使用需謹慎，特別是心血管高風險患者。
2. 二線治療：一線治療無效者，可考慮Carbamazepine或Oxcarbazepine，但需密切監測並評估耐受性。
3. 其他抗癲癇藥物不建議作為常規治療選項。

二、抗憂鬱劑(Antidepressants)

1. 血清素-正腎上腺素回收抑制劑(SNRIs)

包括Duloxetine、Venlafaxine和Desvenlafaxine，透過抑制血清素和正腎上腺素再吸收，減輕疼痛訊號的傳遞。

Duloxetine在治療Painful DPN中具有良好效果，在兩項高品質及五項中品質研究中支持其療效明確²。2023年Cochrane研究顯示，在12週治療中，Duloxetine能使疼痛減少50%以上的風險比(RR)達1.73(95% CI, 1.44–2.08)¹¹。最佳劑量為每日40-60 mg，超過此劑量（如120 mg/天）無額外效益，而每日20 mg則無效¹²。在效果比較中，與Pregabalin相比，12週研究中服用Duloxetine的患者疼痛減少50%以上的比例為38%，高於Pregabalin的26%(RR = 1.46, 95% CI, 1.19–1.80)¹²；與Amitriptyline相比，6週交叉研究顯示Duloxetine的有效率為59%，與

Amitriptyline的55%相似¹²，但Duloxetine的口乾副作用顯著較少(Duloxetine 24% vs. Amitriptyline 55%)¹⁵。需注意的是，Duloxetine可能加重未控制的高血壓及心血管疾病，腎功能不全患者需調整劑量或避免使用。此外，老年人使用SNRIs可能出現較嚴重不良反應，建議從低劑量開始使用，並緩慢調整以減少副作用。

Venlafaxine在治療Painful DPN中，目前僅有一項高品質研究證實有效，其相關數據相對有限^{2,17}。Desvenlafaxine則僅有一項中品質研究顯示其可能對Painful DPN具有輕微效果，整體證據仍不足以提供強烈支持²。

2. 三環類抗憂鬱劑(TCAs)

包含Amitriptyline、Nortriptyline、Imipramine。在高品質與中等品質研究中，Amitriptyline顯示在治療Painful DPN中有效，但整體證據品質不如Duloxetine^{15,16}。2015年Cochrane回顧指出其研究方法存在偏差風險，但仍建議Amitriptyline作為一線治療選項¹⁶。在療效上，Amitriptyline的效果(55%)與Duloxetine(59%)相似¹²，但其副作用更為顯著，特別是抗膽鹼作用（例如口乾、便秘）¹⁵。這些不良反應在65歲以上患者中更為明顯，需特別注意使用安全性。

相比之下，Nortriptyline和Imipramine在治療Painful DPN中，研究的證據力皆不高且目前療效不明確，應謹慎使用^{19,20}。

3. 其他抗憂鬱藥物

Bupropion目前僅有一項低品質6週研究顯

示可能改善疼痛，證據不足²¹。Milnacipran亦證據品質薄弱、療效有限，僅適用於對其他治療無效的患者¹⁸。

抗憂鬱藥總結

1. 一線治療：Duloxetine為最具證據支持的SNRIs，可作為Painful DPN的首選藥物，特別適合合併憂鬱或睡眠障礙的患者。Amitriptyline雖療效相近，但副作用更為顯著，適合較年輕或對抗膽鹼作用耐受較好的患者。
2. 二線治療：Venlafaxine、Desvenlafaxine和其他抗抑鬱藥（如Nortriptyline和Bupropion）因證據力不高，應保留為對一線治療無效或不耐受的患者使用。
3. 老年患者及合併心血管或肝腎功能障礙者需密切監測並調整劑量。

三、局部用藥(Topical Medications)

適合不能使用口服藥物或偏好局部治療的患者，需注意不可塗抹於破損皮膚。用藥包含Capsaicin或Lidocaine的乳膏及貼片等選擇。

1. Capsaicin（辣椒素，分為貼片或乳膏兩種劑型）

8%辣椒素貼片(Qutenza)：每三個月使用一次於疼痛部位。一項高品質試驗(n = 468)顯示，與一般標準照護相比，約一成患者在8-12週內疼痛有顯著改善²²；已獲美國FDA批准治療Painful DPN，然而台灣目前尚未引進FDA核准之貼片劑型。

0.075%辣椒素乳膏：每天使用4次。一

項中等品質證據顯示其療效較弱^{1,2}。雖效果有限，但價格較低廉。

2. Lidocaine貼片或乳膏

一項中等品質研究(n = 204)比較Lidocaine 5%貼片與Pregabalin對Painful DPN患者的療效，發現兩者達到至少50%疼痛緩解的比例相近(40.4% vs. 37.2%)²³。

四、鴉片類藥物(Opioids)^{1,2}

2013年Cochrane回顧分析了14項研究(n = 845)²⁴，顯示接受鴉片類藥物治療的患者中，57%疼痛有所改善，相比安慰劑者僅34%。然而，多數研究存在高機率的研究誤差、證據品質低。一項針對Tramadol為期12週的雙盲隨機試驗中，35%的患者疼痛減少50%(P < 0.01)^{25,26}。根據此研究，FDA進而批准緩釋型Tapentadol（品牌名：Nucynta Extended-Release）治療Painful DPN。長期使用

風險包括成癮、呼吸抑制、耐受性下降、痛覺過敏(Hyperalgesia)，長期使用可能反而導致疼痛敏感度增加。基於上述考量，美國神經科學會(AAN)及美國糖尿病協會(ADA)等多項指南明確建議避免使用鴉片類藥物（包括Tramadol和Tapentadol）作為Painful DPN的治療選擇（證據等級：C）^{1,2}。

鴉片類藥物總結

鴉片類藥物雖在短期內可緩解疼痛、FDA批准亦緩釋型Tapentadol作為治療選擇，但因潛在成癮風險和其他嚴重不良反應，在多項指南已明確建議避免使用鴉片類藥物。

五、其他藥物

1. α -Lipoic Acid (α -硫辛酸)

α -硫辛酸作為抗氧化劑，可能藉由減少氧化反應來改善神經功能。根據2022年的系統性回顧，包含8項研究($n = 1,500$)顯示其療效結果不一，口服形式益處較少，對於改善疼痛的效果有限；而靜脈注射的效果較為一致²⁷，但仍需進一步的高品質研究支持。此藥具有良好的耐受性和相對安全性、副作用少，雖尚未被批准用於治療Painful DPN，但可作為潛在治療選擇。

2. Acetyl-L-Carnitine (乙酰左旋肉鹼)

2019年Cochrane回顧分析4項研究($n = 907$)顯示，現有證據不足以支持其減少DPN疼痛的效果²⁸。

3. Onabotulinum toxin A (肉毒桿菌毒素A，品牌名：Botox)

初步研究^{1,29}顯示可能對神經病變疼痛有效，但需更多高品質證據支持。

4. Cannabidiol (大麻二酚)

初步研究^{1,29}顯示可能具有益處，但同樣缺乏高品質研究證據。

其他藥物總結

1. α -硫辛酸可作為Painful DPN的輔助治療，尤其是對於不耐受其他治療的患者。若考慮使用，口服益處有限，靜脈給藥較為有效。
2. 其他新興療法包括乙酰左旋肉鹼、肉毒桿菌毒素、大麻二酚，目前仍需更多高品質研究來確定其療效。

疼痛控制—非藥物治療^{1,2}

運動

運動可改善DPN患者的疼痛和功能；有氧運動、阻力運動及平衡運動均顯示益處³⁰。

神經調節技術(Neuromodulatory Strategies)

一、脊髓電刺激(Spinal Cord Stimulation)

僅有病例對照研究顯示潛在益處。然而，高成本及手術相關併發症、不良反應風險可能限制其臨床應用³¹。

二、經皮電神經刺激(Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation, TENS)

中等品質的前瞻性試驗顯示，相較於電磁神經刺激，TENS的效果適中且無嚴重不良反應³²。安全性高且成本低，因此相較其他神經調節技術更為理想。

三、針灸(Acupuncture)

現有研究主要評估針灸對神經傳導速度的影響³³，但缺乏以患者為中心的臨床相關結果（疼痛緩解、功能改善）研究。

參考文獻

1. Bragg S, Tucker Marrison S, Haley S: Diabetic Peripheral Neuropathy: Prevention and Treatment. Am Fam Physician 2024; 109(3): 226-32.
2. American Diabetes Association Professional Practice Committee: 12. Retinopathy, neuropathy, and foot care: standards of care in diabetes—2024. Diabetes Care 2024;

- 47(Suppl 1): S231-43.
3. 社團法人中華民國糖尿病學會：糖尿病臨床照護指引2018：第一章－糖尿病周邊神經病變概論(P5)、第三章－篩檢與診斷。
 4. Nathan DM, Genuth S, Lachin J, et al: Diabetes Control and Complications Trial 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(14): 977-86.
 5. Bashir M, Elhadd T, Dabbous Z, et al: Optimal glycaemic and blood pressure but not lipid targets are related to a lower prevalence of diabetic microvascular complications. *Diabetes Metab Syndr* 2021; 15(5): 102241.
 6. Gibbons CH, Freeman R: Treatment-induced neuropathy of diabetes: an acute, iatrogenic complication of diabetes. *Brain* 2015; 138(pt 1): 43-52.
 7. Pan Y, Davis PB, Kaebler DC, et al: Cardiovascular risk of gabapentin and pregabalin in patients with diabetic neuropathy. *Cardiovasc Diabetol* 2022; 21(1): 170.
 8. Arvinth A, Suganya E: Comparison of efficacy of gabapentin versus pregabalin in patients of painful diabetic peripheral neuropathy—a randomized, open label, and parallel group study. *Natl J Physiol Pharm Pharmacol* 2022; 12(11): 1901-06.
 9. Derry S, Bell RF, Straube S, et al: Pregabalin for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 1(1): CD007076.
 10. Wiffen PJ, Derry S, Bell RF, et al: Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 6(6): CD007938.
 11. Birkinshaw H, Friedrich CM, Cole P, et al: Antidepressants for pain management in adults with chronic pain: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2023; 5(5): CD014682.
 12. Lunn MPT, Hughes RAC, Wiffen PJ: Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2014(1): CD007115.
 13. Kaur H, Hota D, Bhansali A, et al: A comparative evaluation of amitriptyline and duloxetine in painful diabetic neuropathy: a randomized, double-blind, cross-over clinical trial. *Diabetes Care* 2011; 34(4): 818-22.
 14. Moore RA, Derry S, Aldington D, et al: Amitriptyline for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (7): CD008242.
 15. Kaur H, Hota D, Bhansali A, et al: A comparative evaluation of amitriptyline and

- duloxetine in painful diabetic neuropathy: a randomized, double-blind, cross-over clinical trial. *Diabetes Care* 2011; 34(4): 818-22.
16. Moore RA, Derry S, Aldington D, et al: Amitriptyline for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2015(7): CD008242
 17. Gallagher HC, Gallagher RM, Butler M, et al: Venlafaxine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2015(8): CD011091.
 18. Derry S, Phillips T, Moore RA, et al: Milnacipran for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2015(7): CD011789.
 19. Derry S, Wiffen PJ, Aldington D, et al: Nortriptyline for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 1(1): CD011209.
 20. Hearn L, Derry S, Phillips T, et al: Imipramine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2014(5): CD010769.
 21. Semenchuk MR, Sherman S, Davis B. Double-blind, randomized trial of bupropion SR for the treatment of neuropathic pain. *Neurology* 2001; 57(9): 1583-8.
 22. Derry S, Rice AS, Cole P, et al: Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 1(1): CD007393.
 23. Baron R, Mayoral V, Leijon G, et al: 5% lidocaine medicated plaster versus pregabalin in post-herpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy: an open-label, non-inferiority two-stage RCT study. *Curr Med Res Opin* 2009; 25(7): 1663-76.
 24. McNicol ED, Midbari A, Eisenberg E: Opioids for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2013(8): CD006146.
 25. Duehmke RM, Derry S, Wiffen PJ, et al: Tramadol for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 6(6): CD003726.
 26. Hagedorn JM, Engle AM, George TK, et al: An overview of painful diabetic peripheral neuropathy: diagnosis and treatment advancements. *Diabetes Res Clin Pract* 2022; 188: 109928.
 27. Abubaker SA, Alonazy AM, Abdulrahman A: Effect of alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic neuropathy: a systematic review. *Cureus* 2022; 14(6): e25750
 28. Rolim LC, da Silva EM, Flumignan RL, et al: Acetyl-L-carnitine for the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 6(6): CD011265.
 29. Mu A, Weinberg E, Moulin DE, et al:

Pharmacologic management of chronic neuropathic pain: review of the Canadian Pain Society consensus statement. *Can Fam Physician* 2017; 63(11): 844-52.

30. Hernández-Secorún M, Vidal-Peracho C, Márquez-Gonzalvo S, et al: Exercise and manual therapy for diabetic peripheral neuropathy: a systematic review. *Appl Sci* 2021; 11(12): 5665.
31. Enders J, Elliott D, Wright DE: Emerging nonpharmacologic interventions to treat diabetic peripheral neuropathy. *Antioxid Redox Signal* 2023; 38(13-15): 989-1000.
32. Zeng H, Pacheco-Barrios K, Cao Y, et al: Non-invasive neuromodulation effects on painful diabetic peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2020; 10(1): 19184.
33. Yu B, Li M, Huang H, et al: Acupuncture treatment of diabetic peripheral neuropathy: an overview of systematic reviews. *J Clin Pharm Ther* 2021; 46(3): 585-98. 🇹🇼

