

당뇨병성 말초신경병증의 진단 및 치료

문성수

동국대학교 의과대학 내과학교실 내분비내과

Diagnosis and Management of Diabetic Peripheral Neuropathy

Seong-Su Moon

Division of Endocrinology, Department of Internal Medicine, Dongguk University College of Medicine, Gyeongju, Korea

Abstract

Diabetic peripheral neuropathy (DPN) is one of the most common complications of diabetes and is diagnosed as the presence of symptoms and/or signs of peripheral nerve dysfunction in people with diabetes. The prevalence of DPN was reported at 33.5% of type 2 diabetes patients by the Korean diabetes neuropathy study group. Early diagnosis is recommended to prevent diabetic foot ulcers, amputation, or disability. A questionnaire asking about symptoms and neurologic examination of feet is commonly used as a screening tool. However, complete diagnostic tests for DPN are not well established because of incomplete understanding of the pathogenetic mechanisms leading to the nerve injury, the various clinical manifestations, and the unclear natural history. Therefore, DPN has not been paid sufficient attention by clinicians. The roles of glycemic control and management of cardiovascular risk factors in the prevention and treatment of neuropathic complications are well known. Pathogenetically oriented or symptomatic agents are other options, though such treatments do not always produce a satisfactory outcome. Therefore, DPN remains a challenge for physicians to screen, diagnose, and treat. There have been recent advances in understanding the mechanisms underlying DPN and in the development of new diagnostic modalities and treatments. In this review, diagnosis and management of DPN will be discussed.

Keywords: Diabetic complications, Diabetic polyneuropathy, Peripheral neuropathies

Corresponding author: Seong-Su Moon

Division of Endocrinology, Department of Internal Medicine, Dongguk University Gyeongju Hospital, 87 Dongdae-ro, Gyeongju 38067, Korea,
E-mail: drmoonss@hanmail.net

Received: Jul. 18, 2018; Accepted: Aug. 13, 2018

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2018 Korean Diabetes Association

서론

당뇨병성 말초신경병증은 당뇨병 환자에서 가장 흔한 합병증으로 알려져 있다. 연구에 따라 다양한 유병률을 보이지만 최근 한국인을 대상으로 한 다기관 연구에서 33.5%의 유병률을 보고하였다[1]. 당뇨병성 말초신경병증의 위험인자로 연령, 당뇨병 유병기간, 혈당조절, 고혈압, 흡연, 이상지질혈증, 비만, 인슐린비능저하, 심혈관계 질환 등이 알려져 있으며[2-4], 대체로 점진적인 진행양상을 보여 임상에서 간과하기 쉬우나 증상의 악화로 인해 환자의 삶의 질을 저하시킨다[5,6]. 당뇨병성 말초신경병증은 결국 족부의 궤양과 절단과 같은 심각한 합병증까지 초래할 수 있어서 정확히 진단하고 초기부터 적절히 치료하는 것이 대단히 중요하다[7]. 그러나 실제 임상에서 당뇨병성 말초신경병증에 대한 관심이 심혈관질환과 같은 다른 당뇨병성 합병증에 비해 상대적으로 부족한 것이 사실이다. 이는 표준화된 진단법의 부재, 혈당조절 및 심혈관 위험인자 관리와 같은 당뇨병의 일반적인 치료가 신경병증치료에도 근간을 이루는 점, 그리고 대증치료에 치중된 치료의 한계점 등과 연결된다. 최근 병인적인 치료에 대한 연구와 임상적 시도가 있어왔으나 아직은 뚜렷한 효과를 보여주는 경우는 드물다. 이런 상황에서 당뇨병성 말초신경병증의 임상적 중요성을 감안하면 진단검사법과 치료에 대한 이해가 당뇨병 환자의 관리에 필수적이라고 할 수 있다. 본 고에서는 최근 당뇨병성 신경병증 소위원회에서 제4판 진료지침을 개정하는 데 맞추어 현재 사용되고 있는 다양한 진단 및 치료법을 고찰하고 정리하고자 한다.

본론

1. 당뇨병성 말초신경병증의 진단

당뇨병성 말초신경병증의 진단은 병력청취로 나타난 임상양상과 신경학적 검사를 통한 신경계 결손을 바탕으로 이루어진다. 당뇨병성 신경병증 환자의 30~40%에서 신경병

증 증상을 호소한다고 보고되고 있고, 가장 흔한 증상은 사지의 통증이며 밤에 악화되는 특징을 나타낸다. 그 중 통증성 말초신경병증은 국내연구에 의하면 전체 당뇨병성 말초신경병증의 43.1%에서 보고되었다[8]. 전체적으로 제2형 당뇨병에서 제1형 당뇨병 환자보다 유병률이 높게 보고된다(17.9% vs. 5.8%) [4]. 전형적인 감각이상은 사지의 원위부로 갈수록 심해지는 “stocking-glove” 형태로 상지보다 하지 말단부의 침범이 더욱 흔하며 운동신경보다는 주로 감각신경의 이상을 호소한다. 혈당조절 정도와 당뇨병 유병기간에 비해 심한 증상을 호소하거나 급격히 진행되는 양상을 보이는 경우, 전형적인 당뇨병성 신경병증의 양상과 다른 경우는 당뇨병 이외의 다른 원인에 의한 신경병증을 배제하여야 한다[9]. 기본적으로 당뇨병성 말초신경병증은 다른 원인에 의한 신경병증이 배제되고 특별한 원인을 찾을 수 없을 경우에 진단될 수 있다[9]. 그러나 신경병증에 의한 통증은 매우 주관적이어서 환자에 따라서 매우 다양하게 호소된다. 환자가 호소하는 증상은 이상감각, 이질통, 통각과민, 저린감, 통증과 같은 양성증상과 통각감퇴, 온도, 진동, 압력에 대한 감각저하, 반사저하, 무감각 같은 음성증상으로 나눌 수 있다[10]. 그러므로 환자가 전형적인 증상을 호소하면 임상증상만으로 진단할 수 있으나 앞서 언급한 바와 같이 호소하는 증상은 환자마다 다르게 표현될 수 있고, 신경병증 증상을 호소하는 경우도 전체 신경병증 환자의 절반 수준에도 못 미치므로 임상증상에만 의존할 경우 진단을 놓칠 수 있다. 한 보고에 의하면 의사들이 통증성 당뇨병성 말초신경병증 환자의 약 36.4%만을 인지하고 있었다[11]. 당뇨병성 말초신경병증의 진단을 좀 더 체계적으로 하기 위해서 토론토 당뇨병성 신경병증 전문가 집단에서는 당뇨병성 말초신경병증의 정의를 아래와 같이 4가지 분류로 제안하였다[12]. 가능(possible) 진단은 환자가 당뇨병성 말초신경병증의 증상 또는 징후 중 한 가지만 보이는 경우로 정의하고, 유력(probable) 진단은 증상과 징후를 동시에 보이는 경우로 정의하고, 확정(confirmed) 진단은 신경전도검사에서 비정상적인 소견이 있고 증상이나 징후가 있으면 정의할 수 있으며, 만약 신경전도검사가 정상일 경우에는 검증

된 소신경섬유 기능 검사가 비정상일 경우도 진단할 수 있다. 불현성(subclinical) 진단은 신경전도검사나 소신경 기능 검사에서 신경결손이 확진되었으나 증상이나 징후가 없는 경우로 정의한다[13]. 증상은 앞서 언급한 양성증상과 음성증상을 포함하고 징후는 주로 신경학적 검사를 통한 소견을 말한다. 신경학적 진찰은 감각기능검사와 운동기능검사이며 감각기능검사가 더 복잡하고 당뇨병성 말초신경병증을 진단하는 데 더 중요하다. 이것은 당뇨병에 의해 감각신경이 운동신경보다 더 손상이 빠르고 심각하며 감각기능은 촉각, 통각, 온도각, 진동, 관절감각을 모두 포함하기 때문이다. 굵은 유수신경섬유의 이상은 가벼운 촉각, 진동감각과 관절감각으로 평가하고, 가는 유수신경섬유나 무수신경의 이상은 통증과 온도감각을 평가하여 알 수 있다. 신경학적 검사 중 10 g 모노필라멘트 검사는 간단한 검사로 임상적으로 가장 많이 사용되고 있다[14]. 발등과 발바닥 등 10군데에 필라멘트가 굽어질 정도로 압력을 가하여 환자가 감각을 느끼는지 알아본다. 감각을 느끼는 곳이 9군데 이상이면 정상이고 3곳 이상에서 감각을 느끼지 못하면 감각기능저하로 판단한다. 통증은 핀이나 핀휠(pinwheel)을 사용하고 진동감각은 128 Hz의 소리굽쇠를 엄지발가락의 등쪽 원위수지관절 부위에 대고 진동감각을 검사한다[14]. 그 외 신경학적 검사로 차갑거나(10℃) 뜨거운(40℃) 물이 있는 시험관으로 온도각 검사와 면봉을 이용하여 촉각을 검사할 수 있다[14]. 앞서 기술한 신경학적 검사는 검사자와 피검자에 의해 결과가 주관적일 가능성이 높다. 이러한 한계점을 보완하고자 정량적 감각신경 검사가 이용될 수 있다. 정량적 감각신경 검사는 자극에 대한 역치를 좀 더 정확하게 측정하고자 시도되며 당뇨병 환자에서 진동 감각, 온도 감각, 통증의 역치를 측정함으로써 불현성 신경병증을 진단하는 데 도움이 되며 대표적으로 전류역치검사가 있다[13]. 하지만 이 검사 방법도 어느 정도 주관적인 면이 있을 수 있다. 신경전도검사는 말초신경의 기능을 가장 정확하게 객관적으로 평가할 수 있는 검사로 임상양상이 비전형적이고 진단이 확실하지 않아 다른 원인을 배제하여야 할 경우 시행할 수 있다[13]. 신경전도검사를 통하여 신경의 손상 부위

와 손상정도, 그리고 탈수초와 축삭변성과 같은 병리적인 소견을 알 수 있다. 그러나 신경전도는 주로 굵은 유수신경의 기능에 의해 결정되므로 가는 유수신경이나 무수신경의 이상을 정확하게 평가할 수는 없으므로 정량적 감각검사를 대신할 수는 없다. 최근에는 각막 다초점 현미경 검사가 각광을 받고 있는데 실제 임상에 적용되는 경우보다는 당뇨병성 말초신경병증의 여러 임상 연구에서 활용되고 있다[15]. 각막 신경 섬유 길이, 밀도, 구불거림, 가지치기 밀도 등이 신경전도검사 및 여러 당뇨병성 말초신경병증 진단과 상호연관성을 보였다. 비침습적으로 신속하게 검사할 수 있고 재현이 가능한 검사이므로 향후 임상적인 활용이 기대된다. 마지막으로, 말초신경병증 검사의 골드 스탠다드(gold standard)는 조직검사이다. 그러나 이 검사는 침습적이며 번거로우므로 임상보다는 연구에 적용되고 있는 실정이다[16].

당뇨병성 신경병증을 선별하기 위해 고안된 설문조사 방법으로 Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI)가 대표적이다[13]. 신경병증의 증상들 중에서 통증, 온도감각, 저린감에 해당하는 간단한 15개 문항으로 이루어져 있으며 설문조사와 신경학적 신체검사로 구성되어 있어서 비교적 외래에서 신속하게 시행할 수 있는 검사이다. MNSI 설문조사는 15개 항목이고 총점은 13점으로 2점 이상이면 신경병증을 의심할 수 있고 7점 이상이면 신경병증이 있음을 시사한다. MNSI 신경학적 신체검사는 발의 외형, 궤양 유무를 확인하고 발목 반사, 128 Hz 소리굽쇠를 이용한 진동각 검사, 10 g 모노필라멘트 검사로 구성되어 총 10점으로 2점을 초과하면 신경병증을 시사한다. 비교적 검사가 쉽고, 일단 숙달되면 신속한 검사가 가능하므로 임상적으로 가장 접근하기 쉬운 검사이다. 통증에 대한 설문조사로는 McGill Pain Questionnaire, Brief Pain Inventory, Neuropathic Pain Scale, Neurology Quality of Life (Neuro-QoL), Total Symptom Score 등이 이용될 수 있으나 실제 진료에서 활용하는 경우는 드물다. 대한당뇨병학회에서는 Fig. 1과 같이 진단적 접근 방법을 요약하여 제시하였다. 당뇨병성 말초신경병증의 진단과 관련된 수

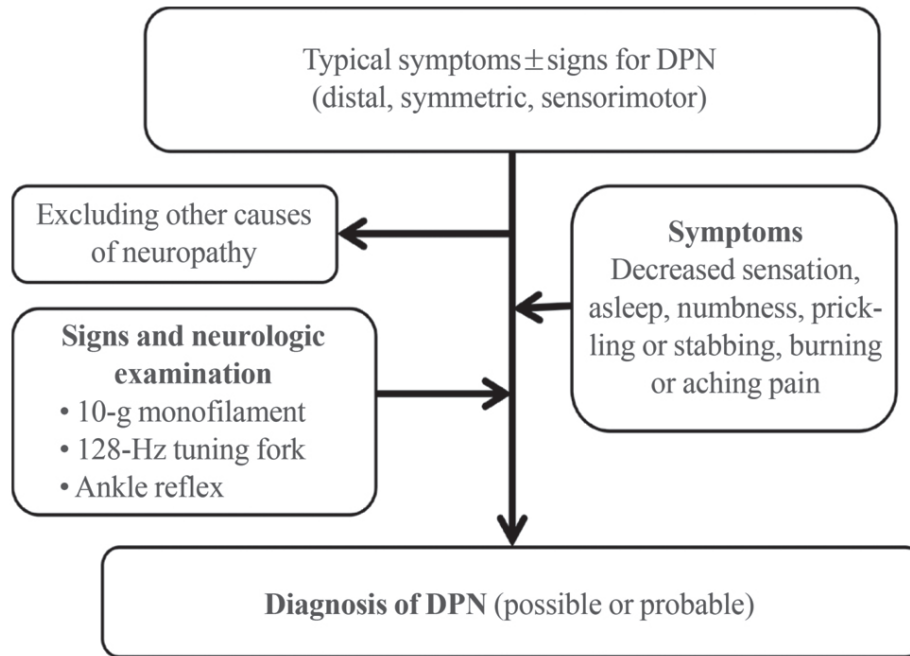


Fig. 1. Diagnostic approach to diabetic peripheral neuropathy (DPN) proposed by the Korean Diabetes Association. Adapted from the book of the Korean Diabetes Association (Treatment guideline for diabetes 2015. 5th ed.) [7] with original copyright holder's permission.

정된 진료지침은 다음과 같다.

라멘트검사를 매년 실시한다. [E]

2. 당뇨병성 말초신경병증의 진단을 위한 진료지침

3. 당뇨병성 말초신경병증의 치료

- 제1형 당뇨병 환자는 진단 후 5년부터, 제2형 당뇨병 환자는 진단과 동시에 말초신경병증 선별검사를 시행해야 한다. [B]
- 당뇨병성 말초신경병증 선별검사로 MNSI 설문조사, 10 g 모노필라멘트검사, 진동감각검사, 발목반사검사, 또는 핀 찌르기 검사, 온도감각검사 등을 고려할 수 있다. [E]
- 진단을 위해 비슷한 증상을 일으키는 다른 원인들을 배제하여야 하고[A] 필요 시 추가 검사를 진행할 수 있다. [B]
- 임상양상이 비전형적이고 진단이 확실하지 않아 다른 원인을 배제하여야 할 경우 전기 생리적 검사를 시행하거나 전문가에게 의뢰할 수 있다. [E]
- 족부 궤양 및 절단의 위험을 평가하기 위해 10 g 모노필

당뇨병성 말초신경병증의 치료의 주요 목적은 통증 및 증상을 완화하여 환자의 삶의 질을 개선하고, 신경의 퇴축을 막아 재생을 돕고, 사지 손상과 같은 심각한 합병증을 막는 것이다[14]. 치료는 크게 신경병증의 원인에 대한 병인론적 치료와 환자의 통증을 치료하는 대증치료로 나눌 수가 있고, 병인론적 치료에는 혈당조절 및 위험요소를 관리하는 치료와 신경병증의 발병 및 병리기전에 대한 치료가 있다[17]. 당뇨병성 말초신경병증의 치료에서는 무엇보다 근본 원인인 혈당을 조절하는 것이 중요하며, 여러 연구들에서 고혈당과 당뇨병성 말초신경병증의 중증도는 서로 밀접한 상관관계가 있고 적극적인 혈당조절이 치료에 중요하다는 것을 보여주었다[18]. 적극적인 혈당조절에 대한 효과는 주로 제1형 당뇨병 환자에서 보고되었다. 제1형 당뇨병 환자를 대상으로 한 Diabetes Control and Complications

Trial (DCCT) 연구에서 적극적인 혈당조절은 이환율을 50% 정도까지 감소시켰다[19]. 반면에 제2형 당뇨병 환자에서는 제1형 당뇨병에 비해서 적극적인 혈당조절의 신경병증에 대한 효과가 뚜렷하지 않아서 제2형 당뇨병에서는 신경병증발병에 보다 복잡한 병인이 작용할 것으로 보인다[20]. 혈당조절 외에도 흡연, 심혈관질환의 과거력, 고혈압, 이상지질혈증 등과 같은 심혈관 위험인자도 당뇨병성 말초신경병증에 중요하게 관여하고 있다고 알려져 있어 이와 같은 위험요소에 대한 관리도 중요하다[2]. 병인론적 치료제를 살펴보면, 알도스 환원효소 억제제는 폴리올 대사물질의 생성을 저하시켜 당뇨병성 신경병증의 병인론적 치료로 주목을 받았다[21]. 그러나 지난 30여 년간 치료제로서 연구가 이루어졌으나 기대와는 달리 대부분의 약제가 높은 부작용의 발현과 미흡한 효과 등으로 아직 당뇨병성 신경병증의 치료제로 허가된 약물은 epalrestat를 제외하고는 거의 없는 실정이다. 알파 리포산은 산화스트레스에 의한 신경내막 혈관의 손상을 저하시키는 약제로 여러 임상연구에서 매일 600 mg의 알파 리포산을 3주간 정맥 투여하였을 때 중요한 부작용 없이 위약군에 비해 신경병증의 주요 증상들을 호전시켰다. 그러나 경구 투여 약물에 있어서는 그 효과의 증명에 더 필요한 상황이다. 그 외 감마 리놀렌산, 비타민 E, 혈관확장제, 신경성장인자에 대해 일부 효과가 있었다는 보고가 있으나 약제의 유효성을 증명하는 연구가 더욱 필요한 상황이다. 마지막으로, 신경병증통증 치료에 임상적으로 가장 많이 사용되고 있는 것이 대증치료이다[22]. 신경병증통증은 환자에게 수면장애, 우울증, 불안 등 삶의 질의 저하를 초래하므로 적극적인 치료가 필요하다. 다양한 관련 학회에서 신경병증통증에 대한 치료를 제시하고 있는데 현재 미국임상내분비학회, 유럽신경과학회, 영국 NICE (The National Institute for Health and Care Excellence), 미국당뇨병학회에서 공통적으로 1차 치료제로 제시하는 약제는 duloxetine과 pregabalin이다[21,22]. 그 외 삼환계 항우울제, 항경련제, 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 등의 경구 약제가 사용될 수 있고 초기 용량부터 서서히 증량하며 증상호전이 없으면 기전이 서로 다른 약물로 변경, 병합요법,

또는 아편유사제를 추가해 볼 수 있다[7,23].

4. 당뇨병성 말초신경병증의 치료를 위한 진료지침

- 제1형 당뇨병 환자에서 철저한 혈당조절은 당뇨병성 신경병증 발생을 예방 및 지연시킨다. [A]
- 제2형 당뇨병 환자에서 철저한 혈당조절은 당뇨병성 신경병증 진행을 예방할 수 있다. [B]
- 대사증후군, 당뇨전단계 및 제2형 당뇨병 환자에서 생활습관개선은 당뇨병성신경병증 발생을 예방하기 위해 권고되어야 한다. [B]
- 당뇨병성신경병증의 치료 목적은 신경의 퇴축을 막고 재생을 증진하여 삶의 질을 높이고 의료비의 부담을 감소시키는 것이다. [E]
- 당뇨병성신경병증의 치료는 당뇨병성 신경병증의 근본적인 원인인 혈당조절, 당뇨병성신경병증의 병인론에 기초한 치료, 당뇨병성신경병증의 통증과 증상에 대한 치료가 있다. [E]
- 당뇨병성말초신경병증 대증치료는 통증을 경감시키며 [A], 삶의 질을 향상시킬 수 있다. [E]
- 병인론에 근거한 당뇨병성신경병증 치료제에는 항산화제, 혈관확장제, benfotiamine, 알도스환원효소억제제 등이 있으며[C], 장기적으로는 신경병증의 임상경과에 도움을 줄 수도 있다. [E]
- 당뇨병성신경병증 통증의 치료는 항경련제, 삼환계항우울제, 선택적 세로토닌/노르아드레날린 재흡수 억제제를 초기 용량부터 서서히 증량하며 약제의 효과가 충분히 발현될 때까지 관찰한다. [A]
- 증상호전이 없으면 기전이 서로 다른 약물로 변경, 병합요법, 또는 아편유사제를 추가해 볼 수 있다. [E]

결론

당뇨병성 말초신경병증은 가장 흔한 당뇨병 합병증이지만 현실적으로 적절히 진단되고 관리되지 않고 있다. 임상

적으로 당뇨병성 말초신경병증에 대한 관심을 가진다면 병력청취와 신경학적 검사를 통해 진단할 수 있다. 간단한 문진과 신체검사에 익숙해져서 제한된 진료실 환경에서 조기에 환자를 진단하고 치료하는 것이 합병증으로 진행되는 것을 예방하고 증상의 개선을 통해 환자의 삶의 질을 개선할 수 있다. 혈당조절을 비롯하여 심혈관 위험인자를 관리하고 병인치료와 대증치료를 적절히 시행하고, 충분한 효과가 없으면 다양한 기전의 약물의 병합치료를 고려하여야 한다.

REFERENCES

1. Won JC, Kwon HS, Kim CH, Lee JH, Park TS, Ko KS, Cha BY. Prevalence and clinical characteristics of diabetic peripheral neuropathy in hospital patients with Type 2 diabetes in Korea. *Diabet Med* 2012;29:e290-6.
2. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, Ward JD, Manes C, Ionescu-Tirgoviste C, Witte DR, Fuller JH; EURODIAB Prospective Complications Study Group. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 2005;352:341-50.
3. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, Meisinger C, Mielck A; KORA Study Group. Neuropathic pain in diabetes, prediabetes and normal glucose tolerance: the MONICA/KORA Augsburg surveys S2 and S3. *Pain Med* 2009;10:393-400.
4. Van Acker K, Bouhassira D, De Bacquer D, Weiss S, Matthys K, Raemen H, Mathieu C, Colin IM. Prevalence and impact on quality of life of peripheral neuropathy with or without neuropathic pain in type 1 and type 2 diabetic patients attending hospital outpatients clinics. *Diabetes Metab* 2009;35:206-13.
5. Costigan M, Scholz J, Woolf CJ. Neuropathic pain: a maladaptive response of the nervous system to damage. *Annu Rev Neurosci* 2009;32:1-32.
6. Won JC, Kim SS, Ko KS, Cha BY. Current status of diabetic peripheral neuropathy in Korea: report of a hospital-based study of type 2 diabetic patients in Korea by the diabetic neuropathy study group of the Korean Diabetes Association. *Diabetes Metab J* 2014;38:25-31.
7. Korean Diabetes Association. Treatment guideline for diabetes 2015. 5th ed. Seoul: Korean Diabetes Association; 2015. pS109-12.
8. Kim SS, Won JC, Kwon HS, Kim CH, Lee JH, Park TS, Ko KS, Cha BY. Prevalence and clinical implications of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes: results from a nationwide hospital-based study of diabetic neuropathy in Korea. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;103:522-9.
9. American Diabetes Association. 10. Microvascular complications and foot care: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018;41(Suppl 1):S105-18.
10. Jensen TS, Backonja MM, Hernández Jiménez S, Tesfaye S, Valensi P, Ziegler D. New perspectives on the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Diab Vasc Dis Res* 2006;3:108-19.
11. Tsuji M, Yasuda T, Kaneto H, Matsuoka TA, Hirose T, Kawamori R, Iseki M, Shimomura I, Shibata M. Painful diabetic neuropathy in Japanese diabetic patients is common but underrecognized. *Pain Res Treat* 2013;2013:318352.
12. Dyck PJ, Albers JW, Andersen H, Arezzo JC, Biessels GJ, Bril V, Feldman EL, Litchy WJ, O'Brien PC, Russell JW; Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity. *Diabetes Metab Res Rev* 2011;27:620-8.
13. Won JC, Park TS. Recent advances in diagnostic strategies for diabetic peripheral neuropathy. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2016;31:230-8.
14. Vinik AI, Nevoret ML, Casellini C, Parson H. Diabetic

- neuropathy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2013;42:747-87.
15. Ahmed A, Bril V, Orszag A, Paulson J, Yeung E, Ngo M, Orlov S, Perkins BA. Detection of diabetic sensorimotor polyneuropathy by corneal confocal microscopy in type 1 diabetes: a concurrent validity study. *Diabetes Care* 2012;35:821-8.
16. Devigili G, Tugnoli V, Penza P, Camozzi F, Lombardi R, Melli G, Broglio L, Granieri E, Lauria G. The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology. *Brain* 2008;131(Pt 7):1912-25.
17. Vinik A, Ullal J, Parson HK, Casellini CM. Diabetic neuropathies: clinical manifestations and current treatment options. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006;2:269-81.
18. Boulton AJ, Kempner P, Ametov A, Ziegler D. Whither pathogenetic treatments for diabetic polyneuropathy? *Diabetes Metab Res Rev* 2013;29:327-33.
19. Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, Hughes RA. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(6):CD007543.
20. Bril V. Treatments for diabetic neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2012;17 Suppl 2:22-7.
21. Iqbal Z, Azmi S, Yadav R, Ferdousi M, Kumar M, Cuthbertson DJ, Lim J, Malik RA, Alam U. Diabetic peripheral neuropathy: epidemiology, diagnosis, and pharmacotherapy. *Clin Ther* 2018;40:828-49.
22. Griebeler ML, Tsapas A, Brito JP, Wang Z, Phung OJ, Montori VM, Murad MH. Pharmacologic interventions for painful diabetic neuropathy: an umbrella systematic review and comparative effectiveness network meta-analysis (Protocol). *Syst Rev* 2012;1:61.
23. Shakher J, Stevens MJ. Update on the management of diabetic polyneuropathies. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2011;4:289-305.