

Обследование, диагностика и лечение диабетической сенсомоторной полинейропатии в клинической практике: согласованные рекомендации международных экспертов

Реферативный перевод

Источник: Diabetes Research and Clinical Practice 2022 Apr; 186:109063. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109063.

Dan Ziegler^{a, b}, Solomon Tesfaye^c, Vincenza Spallone^d, Irina Gurieva^{e, f}, Juma Al Kaabi^{g, h}, Boris Mankovskyⁱ, Emil Martinka^{j, k}, Gabriela Radulian^l, Khue Thy Nguyen^m, Alin O Stirbanⁿ, Tsvetalina Tankova^o, Tamás Varkonyi^p, Roy Freeman^q, Peter Kempler^r, Andrew JM Boulton^s

^a Институт клинической диабетологии, немецкий диабетический центр, центр исследований диабета им. Лейбница при Университете им. Генриха Гейне, Дюссельдорф, Германия

^b Кафедра эндокринологии и диабетологии, медицинский факультет и университетская больница Дюссельдорфа, Университет им. Генриха Гейне, Дюссельдорф, Германия

^c Отдел исследований диабета, университетская больница Шеффилда, целевой фонд Национальной службы здравоохранения, Шеффилд, Великобритания

^d Кафедра системной медицины, секция эндокринологии, Римский Университет Тор Вергата, Рим, Италия

^e Отделение эндокринологии, федеральное бюро медико-социальной экспертизы, Москва, Россия

^f Кафедра эндокринологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

^g Центр медицинских наук Зайед, Университет Объединенных арабских эмиратов, Эль-Айн, Объединенные арабские эмираты

^h Кафедра внутренних болезней, колледж медицины и наук о здравоохранении, Университет Объединенных арабских эмиратов, Эль-Айн, Абу-Даби, Объединенные арабские эмираты

ⁱ Кафедра диабетологии, Национальная медицинская академия последипломного образования, Киев, Украина

^j Национальный институт эндокринологии и диабетологии, Любохня, Словацкая республика

^k Факультет медицинских наук, Университет им. Кирилла и Мефодия в Трнаве, Словацкая республика

^l Национальный институт диабета, питания и метаболических заболеваний им. Н. Паулеску, медико-фармацевтический университет «Кароль Давила», Бухарест, Румыния

^m Медико-фармацевтический университет Хо Ши Мина, Хо Ши Мин, Вьетнам

ⁿ Клиника «Асклепий», Биркенвердер, Германия

^o Кафедра эндокринологии, медицинский Университет, София, Болгария

^p Кафедра внутренних болезней, медицинский факультет, Сегедский Университет, Сегед, Венгрия

^q Кафедра неврологии, Гарвардская медицинская школа, Бостон, Массачусетс, США

^r Кафедра внутренних болезней и онкологии, университет Земмельвайса, Будапешт, Венгрия

^s Факультет биологии, медицины и здравоохранения, Манчестерский университет и общественный фонд манчестерского университета, Манчестер, Великобритания

ВВЕДЕНИЕ

Диабетическая нейропатия — состояние, развивающееся в контексте диабета, которое нельзя объяснить другими причинами периферической нейропатии [1–3]. Оно проявляется в соматических и/или автономных компонентах периферической нервной системы. Диабетическая сенсомоторная полинейропатия (ДСМП) — самая распространенная форма, затрагивающая примерно треть людей с диабетом, годовая заболеваемость составляет примерно 2 % [4]. ДСМП определяется как симметричная сенсомоторная полинейропатия, возникающая вследствие метаболических и сосудистых изменений в результате длительной гипергликемии (диабета) и факторов сердечно-сосудистого риска [5]. Более простое определение ДСМП для клинической практики — наличие симптомов и/или признаков периферической дисфункции нервов у людей с диабетом после исключения других причин [2, 3]. Хроническая периферическая нейропатическая боль определяется как постоянная или рецидивирующая боль, длящаяся >3 месяцев и вызванная повреждением или заболеванием периферической соматосенсорной нервной системы [6]. Нейропатическая боль, обусловленная диабетом, определяется как боль, возникающая как прямое следствие нарушений соматосенсорной системы у людей с диабетом после исключения других причин [7]. От хронической болевой ДСМП страдает до четверти диабетиков [4]. Известно, что параметры ДСМП являются прогностическими показателями смертности по всем причинам и нейропатических язв стопы, а также сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [8–10]. В исследовании DIAD как сенсорные нарушения, так и нейропатическая боль были независимыми прогностическими показателями смерти от сердечных причин или несмертельного инфаркта миокарда [11]. Исследование компактно проживающей группы людей, проведенное в Великобритании, показало, что снижение чувствительности к давлению мононити 10 г является прогностическим показателем сердечно-сосудистой заболеваемости [12]. В исследовании ACCORD наличие ДСМП в анамнезе было наиболее значимым прогностическим показателем повышенной смертности пациентов с диабетом 2 типа, получающих высокоинтенсивное лечение диабета с целью достижения HbA1c < 6,0 % [13]. Ретроспективное когортное исследование показало повышенный риск сосудистых явлений и смертности у больных диабетом 2 типа с болевой ДСМП по сравнению с безболевой [14], а эпидемиологический обзор показал, что периферическая нейропатия — распространенная проблема, независимо связанная

со смертностью среди населения США как с диабетом, так и без [15].

Несмотря на свое значительное влияние на заболеваемость и смертность, ДСМП по-прежнему недооценивается, как врачами, так и пациентами. В исследовании компактно проживающей группы людей в Германии 77 % опрошенных с ДСМП не знали о своем нарушении, так как ответили «нет» на вопрос «Говорил ли вам когда-нибудь врач, что у вас имеется повреждение нерва, нейропатия, полинейропатия или диабетическая стопа?» Примерно четверти людей с известным диабетом никогда не проводился осмотр стоп [16]. В немецкой инициативе в сфере образования установлено, что болевая и безболевая ДСМП прежде не была диагностирована у 57 и 82 % участников с диабетом 2 типа, соответственно [17]. Подобным образом, в единовременном исследовании в Катаре 80 % пациентов с диабетом 2 типа и ДСМП сообщили, что ранее им не диагностировали и не лечили это состояние [18, 19]. Недостаточная диагностика и, следовательно, недооценка ДСМП также часто встречалась в Юго-Восточной Азии, возможно, из-за отсутствия согласия по поводу методов проверки и диагностики [20]. Действительно, недавно обсуждалось, что в большинстве стран этого региона проблемой является то, что даже простые диагностические инструменты, такие как камертон для исследования слуха, доступны только в специализированных учреждениях [20]. Среди терапевтов США, использовавших мононить весом 10 г, всего 31 и 66 % были способны правильно определить ДСМП средней / умеренной и тяжелой степени, соответственно [21].

Обзор, проведенный в Германии среди определенных групп населения, показал, что всего 38 % пациентов с болевой ДСМП (т. е. со средней интенсивностью боли за последние 4 недели > 4 по числовой шкале оценки, на которой 0 соответствует отсутствию боли и 10 соответствует наихудшей боли, которую можно вообразить) получали медикаментозное лечение, которое включало преимущественно нестероидные противовоспалительные препараты, эффективность которых не показана при нейропатической боли [22]. Недостаточная диагностика и недостаточное / неправильное лечение ДСМП в клинической практике может быть связано с недостаточным выполнением рекомендаций руководств. Обзор, проведенный среди семейных врачей в Германии, показал, что всего 51 % имели очевидно положительное мнение по поводу руководств и учитывали их, чтобы лечение приносило их пациентам пользу. Врачи часто воспринимают внедрение клинических руководств как лишнюю сложность и/или ограничение свободы своих действий [23].

Цель настоящей работы, начавшейся с Международной конференции, прошедшей 11 и 12 ноября 2020 г. в ознаменование Всемирного дня диабета для достижения консенсуса по поводу диагностики и лечения диабетической сенсомоторной полинейропатии в клинической практике — представить ясные, сжатые, всеобъемлющие и практичные рекомендации и алгоритмы по обследованию, диагностике и лечению ДСМП в клинической практике.

ЭКСПЕРТЫ

Группа из 15 экспертов состояла из 14 диабетологов и 1 невролога, выбранных за свой вклад и особый опыт в области диабетической нейропатии, включая председателя (DZ) и трех со-председателей (AJMB, PK, ST). Конкретнее, участников выбрали (1) из разных географических регионов в ЕС, Великобритании, Восточной Европе, России, Ближнем Востоке, Азии и США, (2) на основании их позиции как ключевых ведущих специалистов и деятельности в качестве председателей национальных и международных медицинских ассоциаций, и (3) с учетом их предыдущего вклада в международные согласительные комиссии. Примерно половина участников входила в состав согласительной комиссии Торонто по диабетической нейропатии (AJMB, RF, PK, ST, VS, TV, DZ), тогда как три участника были соавторами официальной позиции Американской диабетической ассоциации (AJMB, RF, DZ). Окончательный список приглашенных экспертов согласовывался между председателями до официального приглашения участников.

В процессе достижения согласия эксперты делились своим личным клиническим опытом и обычным ходом диагностики и лечения ДСМП, а также изучали современную литературу и действующие руководства, чтобы представить согласованные рекомендации и определить алгоритмы для обследования, диагностики и лечения ДСМП, актуальные для клинической практики.

Целью экспертного совещания было создание согласованных рекомендаций на основе опубликованных данных, по возможности с использованием иерархического подхода при рассмотрении доказательств из систематических обзоров, метаанализов и единичных РКИ, а также собственного клинического опыта экспертов при отсутствии доказательств из клинических исследований. Чтобы прийти к согласию, использовался дельфийский метод, который представляет собой структурированную технику коммуникации, когда группа экспертов отвечает на вопросы анкет в > 2 раундах [24]. Число раундов голосования не было задано заранее в связи с намерением достичь согласия по каждой теме.

ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ НА ДСМП И ДИАГНОСТИКА

Основная неврологическая оценка включает общий медицинский и неврологический анамнез, осмотр стоп и неврологическое обследование с помощью простых полуколичественных инструментов, применяемых непосредственно в кабинете [2].

Анамнез пациента и оценка неврологических признаков и симптомов

Нейропатические симптомы включают боль, которую обычно описывают как жгучую, болезненный холод, колющую, режущую, покалывающую или стреляющую боль (как от удара электрическим током), а также безболезненные симптомы нейропатии, такие как перестезии (ощущение покалывания, пощипывания или ползания муравьев), дизестезии (неприятное аномальное ощущение, спонтанное или вызванное), чувствительную атаксию (атаксия походка) или онемение (часто описывается как ощущение «завертывания в шерсть» или «ходьбы в толстых носках») [2]. Нейропатическая боль может сопровождаться гипералгезией (усиленной реакцией на болевые раздражители) и аллодинией (боль, вызываемая в норме безболезненными раздражителями, такими как контакт с носками, обувью или постельным бельем). Нейропатическая боль обычно усиливается ночью, может мешать повседневной активности и снижать качество жизни и сна [2]. В дополнение к простым ориентирующим вопросам, полезным инструментом для предварительного обследования на нейропатическую боль при диабете может служить "Douleur Neuropathique en 4 Questions" (опросник DN4), которое можно использовать в качестве компонента для оценки болевой ДСМП в клинической практике [26, 47, 48]. Нейропатические симптомы могут отражать разную патологическую физиологию, а не признаки, например, боль и перестезии могут быть связаны со степенью компенсаторной регенерации, а не степенью повреждения нервных волокон. Кроме того, симптомы могут иметь неоднородное долговременное течение, прогрессируя и ослабевая в сходной степени [49]. Результаты обследования на наличие нейропатической боли при помощи специальных инструментов могут указать направление для дальнейшего диагностического исследования и мер облегчения боли, однако не заменяют клинического суждения [50]. Интенсивность (тяжесть) нейропатической боли и ее течение можно оценить при помощи 11-балльной числовой шкалы (шкалы Ликерта) или визуальной аналоговой шкалы.

Накапливающиеся доказательства показывают повышение риска полинейропатии при преддиабете

те [51]. Среди населения Аугсбурга, Южная Германия, распространенность полинейропатии составила 28 % среди людей с выявленным диабетом, 13 % среди людей со сниженной толерантностью к глюкозе и 11 % среди людей с отклонением концентрации глюкозы натошак от нормы, тогда как среди людей с нормальной толерантностью к глюкозе она была 7 % [52]. Соответствующая распространенность болевой полинейропатии составила 13, 9, 4 и 1 % [53]. Таким образом, в клинической практике рекомендуется обследовать пациентов с преддиабетом, жалующихся на симптомы ДСМП [2].

Чаще всего при ДСМП присутствуют повреждения как мелких, так и крупных нервных волокон. Что касается утверждения о прогрессировании от поражения мелких волокон на ранней стадии (включая боль и/или дизестезии в качестве первых симптомов) до более поздней дисфункции крупных волокон, для него отсутствуют убедительные доказательства из проспективных исследований [45, 49, 54]. В противоположность этому, имеются доказательства в пользу параллельного повреждения мелких и крупных нервных волокон на ранней стадии заболевания у пациентов с недавно диагностированным диабетом 2 типа [55]. Таким образом, одинаково важно оценивать функцию как мелких, так и крупных нервных волокон при помощи методов, подходящих для использования непосредственно в кабинете.

Клиническое обследование на ДСМП включает применение полуколичественных инструментов для использования непосредственно в кабинете [45]. В клинической практике оценка функции крупных чувствительных волокон включает в основном измерение чувства вибрации (камертон Риделя-Сейфера или альтернативный вибрирующий инструмент), восприятия положения (проприоцепции) и восприятия прикосновения / давления (например, с помощью монофиламента 10 г или ипсуичского теста на восприятие прикосновения) [2, 45, 56–58]. Так как способность к восприятию вибрации физиологически снижается с возрастом, важно учитывать зависимые от возраста нормативные значения (более низкие пределы нормальной чувствительности при использовании камертона Риделя-Сейфера на дорсальной поверхности большого пальца ноги: 5/8 для возраста < 39, 4,5/8 для возраста 40–59, 4/8 для возраста 60–74, 3,5/8 для возраста > 75 лет) [56]. Если используется автоматическое устройство, такое как биотезиометр, нейротезиометр, максивиброметр, виброметр, система Vibratron или CASE IV для количественного измерения порога восприятия вибрации [59], можно применять возрастные стандартные значения, предоставленные производителем. Тест с монофиламентом, которым прикасаются к дорсальной поверхности

большого пальца, применяется для идентификации ДСМП. С помощью прикосновения монофиламентом к подошве можно также идентифицировать высокий риск изъязвления [2, 60]. Функцию мелких нервных волокон в клинической практике можно оценить, прежде всего, путем исследования чувства боли / восприятия укола острыми предметами (булавкой) и способности различать температуру [2, 45, 61, 62]. Можно использовать инструменты для оценки функции автономных мелких нервов, такие как индикаторный тест Neuronpad® для определения выработки пота кожей [63] или Sudoscan® для измерения электрохимической проводимости кожи [64], однако эти устройства применялись в клинической практике слишком редко, чтобы сделать достоверное утверждение.

Дифференциальный диагноз

Следующие отклонения должны насторожить терапевта и побудить рассмотреть иные причины ДСМП, чем диабет, а также направить пациента на подробное неврологическое обследование: (1) преимущественно двигательные нарушения, а не чувствительные, (2) выраженная асимметрия неврологических нарушений, (3) быстрое развитие или прогрессирование симптомов или нарушений, (4) мононейропатия и поражение черепно-мозговых нервов, (5) прогрессирование нейропатии несмотря на оптимизацию контроля гликемии, (6) возникновение симптомов и нарушений в верхних конечностях, (7) недиабетическая нейропатия в семейном анамнезе, (8) неврологические отклонения, превышающие типичные для ДСМП и (9) невозможность точно убедиться в диагнозе ДСМП при помощи клинического обследования с использованием вышеупомянутых полуколичественных тестов [63].

Наиболее важные дифференциальные диагнозы с точки зрения общей практики включают нейропатии, вызванные злоупотреблением алкоголем, уреимией, гипотиреозом, моноклональной гаммапатией, недостатком витамина B₁₂, парапротеинемиями, болезнью периферических артерий, раком, воспалительными и инфекционными заболеваниями и нейротоксическими препаратами. При дифференциальной диагностике ДСМП также следует учитывать, что причины могут различаться между странами, а также между городскими и сельскими областями [20]. Метаанализ показал, что у пациентов с диабетом, получающих метформин, повышен риск недостаточности витамина B₁₂ и концентрации витамина B₁₂ в сыворотке снижаются в зависимости от дозы и длительности лечения [65]. Предложено ежегодно оценивать статус витамина B₁₂ у людей с диабетом, получающих метформин [65].

Согласованные рекомендации по алгоритму предварительного обследования и диагностики ДСМП в клинической практике показаны на рис. 1.

Лечение ДСМП и нейропатической боли

Существуют три основных принципа лечения ДСМП: (1) оптимальное лечение диабета включает изменение образа жизни, интенсивный контроль

глюкозы и многофакторные меры по снижению риска сердечно-сосудистых заболеваний, (2) фармакологическую терапию, направленную на патогенез, и (3) симптоматическое облегчение боли.

Лечение, направленное на причину

В крупном исследовании Look AHEAD с участием пациентов с диабетом 2 типа и избыточным

	Симптомы нейропатии	Признаки нейропатии / дефициты / нарушения	
СКРИНИНГ	Анамнез пациента • Особенности нейропатической боли ¹ • Тяжесть боли (ЧОШ или ВАШ) • Безболезненные симптомы (например, перестезии, онемение, искажение чувствительности, неустойчивость, падения)	Функциональная проверка мелких нервных волокон	Функциональная проверка крупных нервных волокон
		• Боль / чувство укола (укол булавкой)*	• Ощущение вибрации (камертон)*
КЛИНИЧЕСКИЙ ДИАГНОЗ	Можно использовать диагностические инструменты для количественной оценки нейропатических симптомов ²	Двухстороннее нарушение восприятия вибрации при исследовании с камертоном (крупные волокна) и/или испытание с булавочным уколом (мелкие волокна)**	
		Дополнительные функциональные исследования мелких волокон	Дополнительные функциональные исследования крупных волокон
		• Температурная чувствительность	• Чувство прикосновения / давления (мониторить 10 г) • Проприоцепция • Ахиллов рефлекс***
		Можно использовать диагностические инструменты для количественной оценки нейропатических признаков ³ Можно использовать количественное исследование чувствительности (QST), если необходимо	
ПОДТВЕРЖДЕННЫЙ ДИАГНОЗ+	Болевая ДСМП: • Наличие нейропатической боли и признаков ДСМП с таким же распределением указывает на возможную болевую ДСМП • Нейропатическая боль с правдоподобным нейроанатомическим распределением, т. е. дистально-симметричным, возможна в отсутствие клинически очевидной ДСМП • Симптомы мешают повседневной деятельности и сну	Подтверждение нейропатии мелких волокон	Подтверждение нейропатии крупных волокон
		• Плотность внутриэпидермальных нервных волокон [#]	• Исследования скорости проведения по нерву (ЭНМГ)

Рис. 1. Согласованные рекомендации по алгоритму обследования и диагностики ДСМП в клинической практике.

Сноски / сокращения: * В целях предварительного обследования может быть приемлем единичный тест. Аномальный результат единичного теста с обеих сторон дает основания предполагать ДСМП и может потребоваться более подробное диагностическое обследование; ** минимальные критерии для диагноза ДСМП в клинической практике; *** ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЕ: у здоровых пожилых людей рефлекс могут отсутствовать; ⁺ Подтвержденный диагноз ДСМП по согласованным критериям Торонто [5], рассмотрите возможность направления к неврологу при необходимости; [#] Обычно ограничено редкими сложными случаями, в которых диагноз неопределенный. ¹ "Douleur Neuropathique en 4 Questions" (опросник DN4) можно использовать для проверки на наличие характеристик нейропатической боли. ² Включает, например, оценку симптомов нейропатии (NSS), общую оценку симптомов (TSS) или общую оценку симптомов нейропатии-6 (NTSS-6). ³ Включает, например, оценку инвалидности вследствие нейропатии (NDS), Мичиганский инструмент для проверки на нейропатию, часть обследования (MNSI-E), модифицированную оценку клинической нейропатии Торонто (mTCNS) или Ютскую шкалу ранней нейропатии (UENS). ДСМП: диабетическая сенсомоторная полинейропатия; СКФ: расчетная скорость клубочковой фильтрации; ЧОШ: числовая оценочная шкала; ВАШ: визуальная аналоговая шкала; ТСГ: тиреостимулирующий гормон; ЭНМГ: электронейромиография.

весом или ожирением в группе, где применялась интенсивная программа изменения образа жизни, сосредоточенная на снижении веса путем ограничения калорийности и повышения физической активности, прогрессирование нейропатических симптомов, но не признаков нейропатии, было менее выраженным, чем в группе, где использовалась программа поддержки и просвещения при диабете [74]. Исследование DCCT/EDIC показало, что интенсивная инсулиновая терапия, направленная на достижение почти нормальной гликемии, необходима для предотвращения, хотя не полностью, или задержки прогрессирования ДСМП у пациентов с диабетом 1 типа. Однако нет убедительных доказательств, что интенсивная терапия диабета у пациентов с диабетом 2 типа благоприятно сказывается на развитии или прогрессировании ДСМП. В исследовании Steno 2 оценивалось влияние многофакторных мер по снижению сердечно-сосудистого риска на осложнения диабета, однако в нем не удалось показать благоприятного воздействия на ДСМП [75–77]. Тем не менее, общепринято, что следует оптимизировать контроль глюкозы для предотвращения или замедления прогрессирования ДСМП у людей с диабетом 1 и 2 типа [2].

Фармакотерапия, направленная на патогенез

Патогенез диабетической нейропатии многофакторный [78]. Гипергликемия и дислипидемия приводят к избытку патологического субстрата в митохондриях, что приводит к дисфункции митохондрий и чрезмерному образованию реактивных форм кислорода (РФК) и карбониллов. Стрессовое повреждение ядерной ДНК под действием РФК и карбонила активирует поли (АДФ-рибозо) полимеразу-1 (PARP1). Ингибирование ключевых гликолитических ферментов на предшествующих стадиях под действием окислительного стресса активирует основные пути, участвующие в развитии диабетической нейропатии: полиоловый путь, гексозамновый путь, активность протеинкиназы С (ПКС) и путь конечных продуктов гликирования (КПГ) [79]. На основании этих патогенетических механизмов была введена фармакотерапия, благоприятно влияющая на лежащий в основе нейропатический процесс, а не просто симптоматически облегчающая боль [80].

Для клинического применения в качестве препаратов лицензированы антиоксидант α -липоевая кислота и бенфотиамин (дериват тиамин и ингибитор КПГ), которые одобрены для лечения ДСМП в нескольких странах [81, 82]. Актовегин, депротенинизированный ультрафильтрат телячьей крови и ингибитор поли (АДФ-рибозо) полимеразы (PARP), разрешен к применению главным образом в России

и странах Восточной Европы, а ингибитор альдозо-редуктазы эпалрестат продается только в Японии и Индии [83, 84]. Несколько метаанализов показали, что инфузии α -липоевой кислоты (600 мг в/в в сутки) облегчали симптомы нейропатии и дефициты через 3 недели. Кроме того, лечение α -липоевой кислотой в дозе 600 мг раз или дважды в сутки внутрь в течение 5 недель и 6 месяцев, соответственно, снижало основные симптомы ДСМП, включая боль, парестезии и онемение [82, 85–94]. В исследовании NATHAN 1 отмечено снижение нейропатических дефицитов через 4 года у пациентов с ДСМП от легкой до умеренной степени, в основном бессимптомной [86]. В противоположность этому, витамин Е (смешанные токотриенолы) — еще один антиоксидант, который не снизил нейропатические симптомы через 1 год лечения [95]. Исследование BENDIP показало, что нейропатические симптомы, с NSS в качестве основной конечной точки, снизились через 6 недель лечения бенфотиамином в дозе 300 мг дважды в сутки, но не 300 мг раз в сутки [96]. Возможно, что дальнейшие долговременные РКИ дадут более прочные обоснования для применения в клинической практике. И α -липоевая кислота, и бенфотиамин обладают благоприятными показателями безопасности даже при длительном лечении. Обзор обычных доз, наиболее частых нежелательных явлений (НЯ) и научных доказательств, представлен в табл. 1 [87–94, 96–107].

Симптоматическое лечение болевой ДСМП

Следующие общие вопросы фармакологической терапии нейропатической боли требуют внимания [108, 109]:

- Необходимо провести пробную терапию и выявить эффективный препарат для каждого пациента путем внимательного титрования дозы с учетом эффективности и побочных явлений.
- Делать вывод об отсутствии эффективности следует только через 2–4 недели лечения в подходящей дозе.
- Снижение боли на 30–49 % можно считать «клинически значимым» ответом. Снижение > 50 % можно считать «устойчивым» облегчением боли со значимым благоприятным воздействием на нарушения сна, утомляемость и депрессию, а также качество жизни, функционирование и работу.
- Поскольку данные из клинических исследований дают основания предполагать максимальный ответ на любую монотерапию 50 %, можно использовать сочетания обезболивающих средств.
- Необходимо учитывать возможные межлекарственные взаимодействия, учитывая, что диабетики часто принимают много лекарств.

Таблица 1. Дозы, нежелательные явления и научные доказательства для способов фармакологической терапии, используемых для лечения ДСМП в клинической практике

Препарат	Класс	Начальная доза (мг/сут)	Поддерживающая доза (мг/сут.)	Режим введения	Макс. разрешенная доза (мг/сут.)*	Очень частые нежелательные явления**	Уровень доказательств
Лечение симптоматической ДСМП, направленное на патогенез							
α-липовая кислота [°]	Антиоксидант	600 (внутри или в/в)	600 (внутри)	За 1 раз	600 (в/в и внутри)	Нет	Метаанализы [87–94]
Бенфотиамин [°]	Производное витамина В ₁	120–600	300	За 1 раз или в течение дня	450	Нет	РКИ [96, 100]
Симптоматическое лечение болевой ДСМП							
Габапентин [°]	α ² δ лиганд кальциевых каналов	300–600	1200–3000	Разделить на 3–4 приема	3600 (при норм. функции почек)	Сонливость, головокружение, атаксия, вирусные инфекции, усталость, лихорадка	Метаанализы [§] [94, 97, 98] кокрановский обзор [99]
Прегабалин ^{#§}	α ² δ лиганд кальциевых каналов	75–150	150–450	Разделить на 2–3 приема	600 (при норм. функции почек)	Сонливость, головокружение, головная боль	Метаанализы [93, 94, 97, 98, 101, 102] Кокрановский обзор [103]
Дулоксетин ^{#§}	ИОЗСН	30	60	1 раз	120	Сонливость, головокружение, тошнота, сухость во рту	Метаанализы [93, 94, 97, 98, 101, 102, 104] Кокрановский обзор [106]
Венлафаксин (замедл. высвоб.)	ИОЗСН	37,5	150–225	Разделить на 2–3 приема	375	Бессонница, головокружение, седация, головная боль, тошнота, сухость во рту, запор, гипергидроз (вкл. ночную потливость)	Метаанализы [93, 94, 98, 101, 104]
Амитриптилин [°]	ТЦА	10–25	25–100	2 дозы	150 (дозы более 100 мг следует использовать осторожно)	Сонливость, головокружение, головная боль, дизартрия, агрессия, сухость во рту, тошнота, запор, набор веса, гипергидроз, тахикардия, сердцебиения, ортостатическая гипотензия, тремор, расстройство аккомодации, заложенность носа, сонливость	Метаанализы [98, 104]
Трамадол ^{°§} (замедл. высв.)	Слабый μ-опиоид, ИОЗС	50–100	100–200	Распределить на день	400	Вертиго, тошнота	Метаанализы [93, 94, 101]
Оксикодон ^{°§} (замедл. высв.)	Сильный μ-опиоид	10–20	20–50	Распределить на день	400 (в отдельных случаях)	Седация (от усталости до сонливости), вертиго, головная боль, тошнота, запор (в отдельных случаях до непроходимости кишечника), рвота, зуд, сонливость	Метаанализы [94, 98] Кокрановский обзор [105]
Талентадол ^{°§} (замедл. высв.)	Сильный μ-опиоид, ИОЗСН	50–100	До 200	Распределить на день	500	Вертиго, головная боль, тошнота, рвота	Метаанализы [93, 94, 101, 102]
Местные обезболивающие средства							
Капсаицин 8 % пластырь ^{#§}	Агонист TRPV1	н/п	н/п	Пластырь накладывается на 30 мин. Каждые 60–90 дней	716 (эквивалент 4 пластырей)	Боль и покраснение в месте наложения	Одно РКИ [107]

Сноски / сокращения: ° Национальное разрешение для лечения ДСМП; #Разрешение Европейского Агентства по лекарственным средствам (ЕМА) для лечения нейропатической боли или болевой ДСМП; § Разрешение Управления по контролю продуктов питания и лекарств США (FDA) для лечения нейропатической боли или болевой ДСМП; * на основании общих характеристик препарата (ОХП) исходных продуктов согласно ЕМА или Федеральному институту лекарств и медицинских устройств Германии (VfArM); ** Частота явления > 1/10 в соответствии с ОХП исходного препарата ЕМА или VfArM; §смешанные результаты; ДСМП: диабетическая сенсомоторная полинейропатия; в/в: внутривенно; н/п: неприменимо; РКИ: рандомизированные контролируемые исследования. TRPV1: ванилоидный канал-1 транзитного рецепторного потенциала; ИОЗС: ингибиторы обратного захвата серотонина; ИОЗСН: ингибиторы обратного захвата серотонина-норадреналина; ТЦА: трициклические антидепрессанты.

ГАБАПЕНТИНОИДЫ

Прегабалин — наиболее часто изучаемый препарат при ДСМП. В отличие от габапентина, он показывает линейное, зависимое от дозы всасывание в терапевтическом диапазоне доз и более быстрое наступление действия [2]. Прегабалин и габапентин можно использовать для пациентов с нарушенной функцией печени и автономной нервной системы, а также в заметно сниженных дозах для пациентов с дисфункцией почек. Однако их применение связано с набором веса, отеком и НЯ со стороны центральной нервной системы, такими как сонливость или головокружение (табл. 1). Их следует применять с осторожностью для пациентов, принимающих пиоглитазон или страдающих застойной сердечной недостаточностью класса III или IV по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации. Обобщенный анализ данных исследований показал, что риск НЯ связан с повышением дозы прегабалина, но не с пожилым возрастом [110]. В раннем метаанализе сообщается, что лечение прегабалином облегчало нейропатическую боль у пациентов с болевой ДСМП в степени, зависимой от дозы, доза 600 мг/сутки была эффективнее, чем 300 мг/сутки [111]. В недавнем кокрановском обзоре сделано заключение, что прегабалин эффективен при болевой ДСМП, при этом некоторым людям прегабалин приносит значительную пользу, тем не менее, у большего числа польза умеренная, и у многих польза отсутствует или они прекращают лечение [103]. Кроме того, в вышеупомянутых недавних систематических обзорах предлагается низкая сила доказательств для прегабалина [93, 101]. В другом кокрановском обзоре сделано заключение, что габапентин в дозах 1800–3600 мг в сутки может обеспечить достаточно эффективное облегчение боли у некоторых людей с болевой ДСМП. Примерно у 3–4 из 10 участников с нейропатической болью удалось добиться облегчения боли > 50 % при помощи габапентина, в сравнении с 1–2 в группе плацебо. В исследовании COMBO-DN прегабалин (300 мг в сутки) был менее эффективен при болевой ДСМП, чем дулоксетин (60 мг в сутки), хотя при максимальных дозах различий не обнаружено (прегабалин 600 мг в сутки и дулоксетин 120 мг в сутки) [112]. Недавний метаанализ дает основания полагать, что неправильное применение и злоупотребление габапентиноидами представляет собой растущую проблему в США и Европе. Таким образом, при применении в популяциях повышенного риска необходима осторожность и внимание к возможным признакам неправильного применения или злоупотребления [113].

ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ (ТЦА)

Предположительные механизмы облегчения боли под действием антидепрессантов включают подавление обратного захвата норадреналина и/или серотонина в синапсах центральной нисходящей системы контроля боли и действие как антагонистов NMDA рецепторов. Среди ТЦА amitriptilin применяется при болевой ДСМП шире, чем нортриптилин, имипрамин и дезипрамин [98, 104]. Наиболее распространенные НЯ ТЦА включают усталость, сухость во рту и набор веса. ТЦА противопоказаны пациентам с ортостатической гипотензией, гиперплазией предстательной железы, закрытоугольной глаукомой, недавним (< 6 месяцев) инфарктом миокарда, сердечной недостаточностью, желудочковыми аритмиями в анамнезе, значительными заболеваниями проводящей системы и синдромом удлинения интервала QT. Антихолинергические побочные явления могут усугубить автономную нейропатию сердечно-сосудистой системы и толстой кишки (табл. 1), и пожилым не следует применять дозы > 100 мг.

ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОГО ЗАХВАТА СЕРОТОНИНА-НОРАДРЕНАЛИНА (ИОЗСН)

Семь РКИ подтвердили, что дулоксетин снижает тяжесть нейропатической боли у пациентов с болевой ДСМП эффективно и в клинически значимой степени. В систематических обзорах неизменно сообщается об эффективности при умеренной силе доказательств [93, 101, 106]. Установлено, что тяжесть боли, но не переменные, относящиеся к диабету, позволяет прогнозировать величину эффекта дулоксетина при болевой ДСМП [114]. Преимущества включают благоприятное воздействие на сопутствующую депрессию, частое сопутствующее заболевание у пациентов с болевой ДСМП [115], и, в отличие от ТЦА и габапентиноидов, препарат не вызывает набора веса. Однако дулоксетин следует избегать пациентам со значительными заболеваниями почек или печени, и наиболее частые побочные явления включают сонливость, головную боль и тошноту (табл. 1). Во время лечения нужно следить за артериальным давлением и учитывать риск кровотечений у пациентов, принимающих антикоагулянты. При прекращении лечения дулоксетином следует учитывать возможность потенциальных симптомов отмены, которые наблюдались в 6–55 % РКИ [116].

ОПИОИДЫ

Наиболее изученные опиоиды при болевой ДСМП — трамадол (слабый опиоидный агонист и ИОЗСН), оксикодон (μ -опиоидный агонист) и тапентадол (μ -опиоидный агонист и ИОЗСН). Однако в кокрановских обзорах сделано заключение, что доступны лишь ограниченные доказательства из мелких иссле-

дований с использованием оксикодона и трамадола при болевой ДСМП [105, 117]. Частые побочные явления включают сонливость, головные боли и тошноту (табл. 1). Так как трамадол и тапентадол обладают свойствами ингибитора обратного захвата серотонина, их не следует комбинировать с серотонинергическими препаратами (предостережение: серотониновый синдром). Согласно недавнему анализу РКИ с участием пациентов с хронической неонкологической болью, доказательства из высококачественных исследований говорят о том, что применение опиоидов связано со статистически значимым, но небольшим облегчением боли и улучшением физической функции, а также повышает риск рвоты по сравнению с плацебо [118]. Сравнение опиоидов с неопиоидными альтернативами дает основания предполагать сходную пользу при боли и нарушении функции, хотя доказательства были получены из исследований от низкого до умеренного качества. В более длительных исследованиях облегчение боли благодаря опиоидам было менее выраженным, возможно, из-за толерантности к опиоидам или индуцированной опиоидами гипералгезии [118]. В европейских рекомендациях для клинической практики по применению опиоидов при хронической неонкологической боли недавно предложено сначала оптимизировать утвержденные способы нефармакологического лечения и неопиоидные обезболивающие средства, и только после этого рассматривать лечение опиоидами, если утвержденные нефармакологические способы или неопиоидные обезболивающие средства неэффективны и/или не переносятся и/или противопоказаны [119]. В ретроспективном популяционном когортном исследовании нежелательные исходы чаще встречались среди пациентов с полинейропатией (68 % с диабетом), получающих длительную (> 90 дней) опиоидную терапию в сравнении с кратковременной (< 90 дней), включая депрессию, нарушение функционального статуса, зависимость от опиоидов и передозировку опиоидов [120], что поддерживает ограничение длительности лечения опиоидами 3 месяцами, если это возможно. Таким образом, предотвращение вреда, связанного с опиоидами — важный вопрос в клинической практике [121].

МЕСТНЫЕ ОБЕЗБОЛИВАЮЩИЕ СРЕДСТВА

Лечение местными обезболивающими средствами может быть альтернативой системной фармакологической терапии, так как связано с меньшей частотой побочных явлений и меньшим риском межлекарственных взаимодействий. Капсаицин, высокоселективный агонист ваниллоидных каналов-1 с транзиторным рецепторным потенциалом (TRPV1), разрешен к применению в форме пластыря 8 % для лечения периферической нейропатической

боли [122], однако его не следует применять при наличии активных повреждений кожи. В одном РКИ с участием пациентов с болевой ДСМП 8 % капсаицин в форме пластыря, который накладывали на 30 минут, обеспечивал умеренное облегчение боли в течение 3 месяцев [107]. Применение требует обученного персонала и подходящей инфраструктуры, и его можно повторять каждые 2–3 месяца при необходимости (табл. 1). В кокрановском обзоре, посвященном местному применению капсаицина в низких дозах (0,025–0,075 %), сообщается, что сделать выводы невозможно из-за недостаточных данных [123].

Лидокаин в форме 5 % пластыря применяется при нейропатической боли вследствие постгерпетической невралгии [124], однако недостаточно изучен у пациентов с болевой ДСМП.

ПРОЧИЕ СПОСОБЫ

Простые обезболивающие средства (например, ибупрофен, диклофенак, парацетамол) не считаются подходящим вариантом лечения болевой ДСМП. Что касается препаратов на основе конопли, потенциальные риски могут перевесить потенциальную пользу при хронической нейропатической боли [125], и лечение нейропатической боли, обусловленной ДСМП, каннабиноидным препаратом Сативекс было неэффективным [126, 127].

Люди с диабетом подвергаются риску развития недостаточности витамина D, витамина B₁₂ и/или других витаминов группы B [65, 128–130]. Пациентам с недостаточностью необходимы добавки этих витаминов. Показано, что добавка витамина B₁₂ пациентам с недостаточностью и ДСМП эффективно снижает нейрофизиологические отклонения, интенсивность боли и судомоторную функцию [131]. Избыток витамина B₆ может вызвать нейротоксичность [132–135]. Магний — естественный антагонист кальция, как известно, способный блокировать возбудимость NMDA рецептора и важный для проведения нервных импульсов [136]. Данные дают основания полагать, что диабет и ДСМП связаны со снижением концентрации магния [137–139]. При недостаточности магния описаны такие симптомы, как парестезии и онемение [140, 141]. Таким образом, добавки магния могут быть актуальны для диабетиков с недостаточностью магния, однако чтобы сделать общие выводы, необходимы дальнейшие исследования.

Комбинированное лечение обезболивающими препаратами

В целом, всего 50 % пациентов с болевой ДСМП отвечает на монотерапию обезболивающими средствами [31, 109]. Таким образом, пациентам с лишь частичным ответом или непереносимыми побочными

явлениями, не позволяющими далее титровать дозу, требуется комбинированная фармакологическая терапия. Это согласуется с тем, что пациентам следует предлагать доступные способы лечения пошагово. Эффективная обезболивающая терапия предполагает благоприятный баланс между облегчением боли и побочными явлениями, не подразумевая максимального эффекта. Синергические взаимодействия сочетаний лекарств могут обеспечить лучшее обезболивание при меньшем количестве побочных явлений, чем монотерапия, за счет воздействия на разные механизмы [31, 109]. Хотя доказательства преимуществ комбинированной терапии по сравнению с монотерапией ограничены [142–144], пациенты, не переносящие высокие дозы или не испытывающие значимого облегчения боли, могут получить пользу от комбинированной фармакологической терапии, в частности, от сочетания габапентиноидов и антидепрессантов [145–147]. В исследовании COMBO-DN титрование монотерапии до высоких доз прегабалина (300 мг дважды в сутки) или дулоксетина (60 мг дважды в сутки) у пациентов с болевой ДСМП, не отвечающих на лечение, было настолько же эффективно, как сочетание обоих препаратов (300 мг/сутки и 60 мг/сутки) в течение 8 недель [112]. В ис-

следованиях OPTION-DM изучалось, обеспечивает ли сочетание двух препаратов (дулоксетина, прегабалина и амитриптилина) дополнительное обезболивание по сравнению с монотерапией (исследования Selvarajah и соавт.). Преимущества и недостатки различных препаратов и классов препаратов, используемых для лечения болевой ДСМП, с учетом различных сопутствующих заболеваний, связанных с диабетом, а также потенциальных межлекарственных взаимодействий, представлены в табл. 2 [148].

Нефармакологическое лечение

Так как полностью удовлетворительной фармакологической терапии болевой ДСМП нет, всегда следует рассматривать нефармакологические способы лечения, такие как психологическая поддержка, физические меры, чрескожная электростимуляция нервов или мышц и иглоукалывание, несмотря на относительно низкий уровень доказательств [91]. У пациентов со стойкой болевой ДСМП стимуляция спинного мозга ведет к выраженному облегчению боли и улучшению качества жизни [149–151]. Такой инвазивный способ лечения следует оставить для пациентов, не отвечающих на комбинированную терапию обезболивающими средствами.

Таблица 2. Дифференциальная терапия ДСМП с учетом сопутствующих заболеваний и взаимодействий (по материалам Ziegler и соавт. [148], с изменениями)

Препарат / класс	Дулоксетин	Габапентиноиды (прегабалин / габапентин)	Трициклические антидепрессанты	Опиоиды	Капсаицин пластырь 8 %	α-липовая кислота / бенфотиамин
Депрессия	+ ^a	± ^a	+	±	±	±
Генерализованное тревожное расстройство	+	+	+	+	±	±
Бессонница	+	+	+	+	+	±
Автономная нейропатия	±	±	↓ ^b	↓ ^c	±	+ ^d
Ожирение	±	↓	↓	±	±	±
Ишемическая болезнь сердца	±	±	↓	±	±	±
Концентрация сахара в крови натощак	(↓)	±	(↓)	±	±	(+) ^d
Печеночная недостаточность	↓	±	Корректировка дозы ^e	Корректировка дозы ^e	±	±
Тяжелая печеночная недостаточность	↓	Корректировка дозы	Корректировка дозы ^e	Корректировка дозы ^e	±	±
Взаимодействия	↓	±	↓	±	±	±
Терапия, направленная на патогенез	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Да

Сноски / сокращения: + благоприятные эффекты, (+) ограниченные доказательства благоприятных эффектов, ↓ неблагоприятные эффекты, (↓) ограниченные доказательства неблагоприятных эффектов; ± отсутствие значимых эффектов; a — дополнительный анксиолитический эффект при генерализованном тревожном расстройстве (ГТР); b — требуется осторожность при расстройствах мочеиспускания или сердечно-сосудистой автономной нейропатии из-за антихолинергических побочных явлений; c — необходима осторожность в связи с замедлением желудочно-кишечного транзита при желудочно-кишечной нейропатии; d — относится только к α-липовой кислоте; e — в зависимости от единичного агента; ДСМП: диабетическая сенсомоторная полинейропатия.



Рис. 2. Согласованные рекомендации по алгоритму выбора способов ДСМП в клинической практике.

Сноски / сокращения: + При доступности. Также уменьшает дефициты / нарушения / признаки; *согласно Pop-Busui и соавт. [2]; ** подробнее см. на рис. 3 (алгоритм комбинирования обезболивающих средств); ССЗ: сердечно-сосудистые заболевания; ДСМП: диабетическая сенсомоторная полинейропатия; СКФ: расчетная скорость клубочковой фильтрации; ТСГ: тиреостимулирующий гормон; КЖ: качество жизни.

На рис. 2 показаны согласованные рекомендации по алгоритму выбора способов ДСМП в клинической практике.

Согласованные рекомендации по алгоритму моно- и комбинированной терапии обезболивающими препаратами и нефармакологического лечения болевой ДСМП в клинической практике показаны на рис. 3.

ВЫВОДЫ

Растущее бремя диабета и его осложнений, включая ДСМП, представляет собой значимую проблему общественного здравоохранения, как на региональном, так и на глобальном уровне. Хотя за последние десятилетия достигнут прогресс в понимании патологической физиологии ДСМП, диагностика и лечение этого состояния по-прежнему недостаточно эффективны. Таким образом, необходимы эффективные стратегии для устранения этих недостатков. Для уменьшения бремени, связанного с ДСМП, и ее последствий, необходимо обдумать и внедрить адекватные стратегии, направленные на раннее обнаружение и предотвращение нарушений. Так как эффективность доступных способов лечения ДСМП ограничена, оптимизация терапевтического арсенала для борьбы с ДСМП остается областью, где есть существенные неудовлетворенные медицинские потребности. Доказательства в пользу способов лечения при ДСМП, полученные

из систематических обзоров, на которых основаны рекомендации, часто не позволяют сделать заключение. Таким образом, терапевтические алгоритмы необходимо упорядочить и непрерывно обновлять, чтобы внедрить соответствующее и эффективное лечение в повседневную работу.

Литература

1. Consensus statement: Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. American Diabetes Association American Academy of Neurology. Diabetes Care 1988; 11: 592–7.
2. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American diabetes association. Diabetes Care 2017;40:136–54.
3. 11. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. Diabetes Care 2020; 43: S135–51.
4. Ziegler D, Papanas N, Vinik AI, et al. Epidemiology of polyneuropathy in diabetes and prediabetes. Handb Clin Neurol 2014;126:3–22.
5. Tesfaye S, Boulton AJM, Dyck PJ, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. Diabetes Care 2010;33:2285–93.
6. Scholz J, Finnerup NB, Attal N, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain. Pain 2019;160:53–9.
7. Tesfaye S, Vileikyte L, Rayman G, et al. Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations on diagnosis, assessment and management. Diabetes Metab Res Rev 2011;27:629–38.
8. Forsblom CM, Sane T, Groop PH, et al. Risk factors for mortality in Type II (non-insulin-dependent) diabetes: evidence of a role for neuropathy and a protective effect of HLA-DR4. Diabetologia 1998;41:1253–62.
9. Coppini DV, Bowtell PA, Weng C, et al. Showing neuropathy is related to increased mortality in diabetic patients – a survival analysis using an accelerated failure time model. J Clin Epidemiol 2000;53:519–23.
10. Abbott CA, Vileikyte L, Williamson S, et al. Multicenter study of the incidence of and predictive risk factors for diabetic neuropathic foot ulceration. Diabetes Care 1998;21:1071–5.
11. Young LH, Wackers FJT, Chyun DA, et al. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. JAMA 2009;301:1547–55.
12. Brownrigg JRW, de Lusignan S, McGovern A, et al. Peripheral neuropathy and the risk of cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus. Heart 2014;100:1837–43.

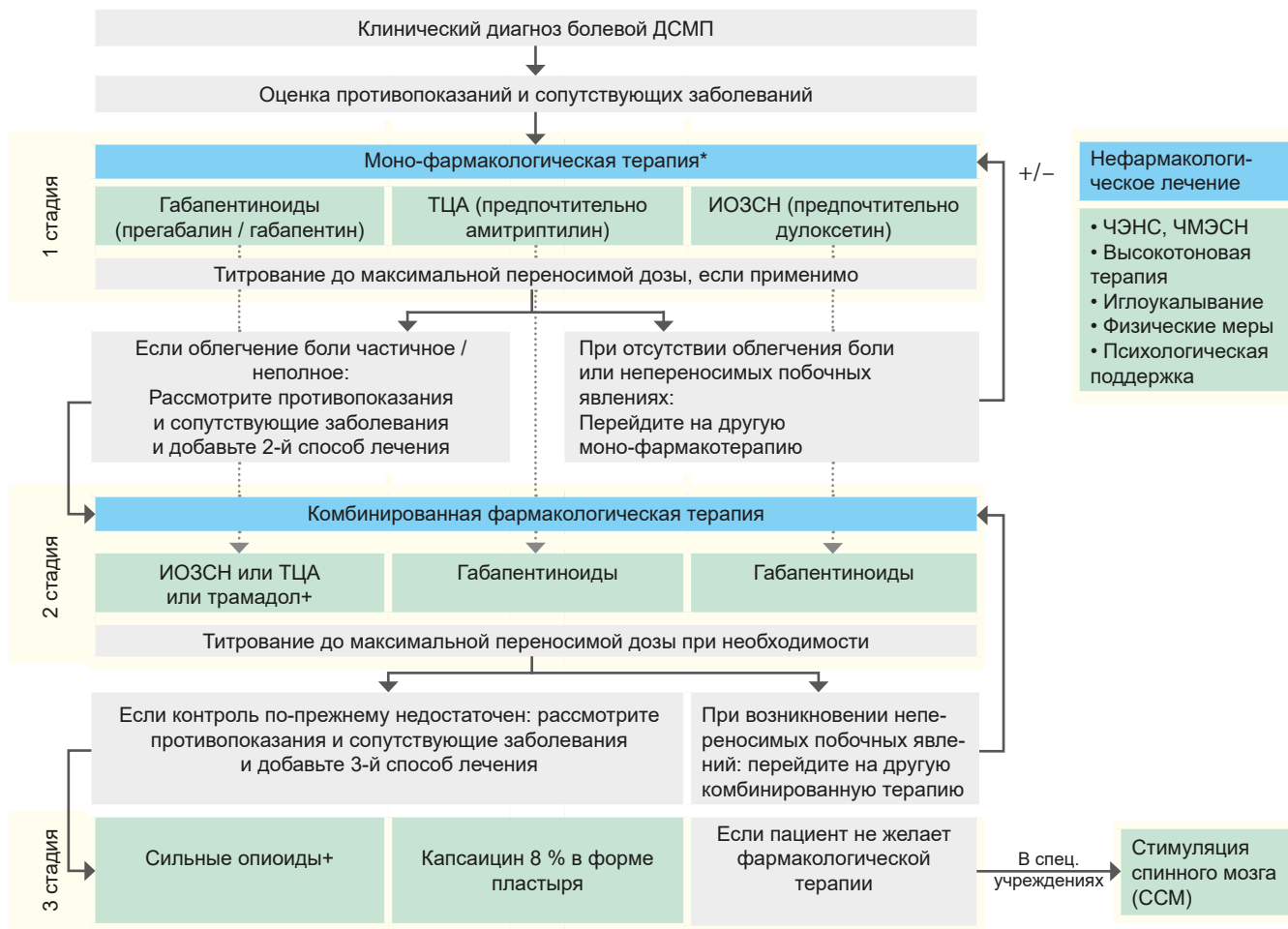


Рис. 3. Согласованные рекомендации по алгоритму фармакологической терапии обезболивающими средствами и нефармакологического лечения болевой ДСМП в клинической практике.

Сноски / сокращения: * Можно также рассмотреть лечение, направленное на патогенез; ДСМП; диабетическая сенсомоторная полинейропатия; ТЦА: трициклические антидепрессанты; ИОЗСН: ингибиторы обратного захвата серотонина-норадреналина; ЧЭНС: чрескожная электронейростимуляция; ЧМЭСН: частотно-модулированная электромагнитная стимуляция нервов; + только для кратковременного применения, если возможно.

- Calles-Escandón J, Lovato LC, Simons-Morton DG, et al. Effect of intensive compared with standard glycemia treatment strategies on mortality by baseline subgroup characteristics: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care* 2010;33:721–7.
- Lapin BR, Pantalone KM, Milinovich A, et al. Pain in Patients With Type 2 Diabetes-Related Polyneuropathy Is Associated With Vascular Events and Mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105:dga394.
- Hicks CW, Wang D, Matsushita K, et al. Peripheral neuropathy and all-cause and cardiovascular mortality in U.S. adults: a prospective cohort study. *Ann Intern Med* 2021;174:167–74.
- Bongaerts BWC, Rathmann W, Heier M, et al. Older subjects with diabetes and prediabetes are frequently unaware of having distal sensorimotor polyneuropathy: the KORA F4 study. *Diabetes Care* 2013;36:1141–6.
- Ziegler D, Landgraf R, Lobmann R, et al. Painful and painless neuropathies are distinct and largely undiagnosed entities in subjects participating in an educational initiative (PROTECT study). *Diabetes Res Clin Pract* 2018;139:147–54.
- Ponirakis G, Elhadd T, Chinnaiyan S, et al. Prevalence and risk factors for painful diabetic neuropathy in secondary healthcare in Qatar. *J Diabetes Investig* 2019;10:1558–64.
- Ponirakis G, Elhadd T, Chinnaiyan S, et al. Prevalence and risk factors for diabetic neuropathy and painful diabetic neuropathy in primary and secondary healthcare in Qatar. *J Diabetes Investig* 2021;12:592–600.
- Malik RA, Andag-Silva A, Dejthevaporn C, et al. Diagnosing peripheral neuropathy in South-East Asia: A focus on diabetic neuropathy. *J Diabetes Investig* 2020;11:1097–103.
- Herman WH, Kennedy L. Underdiagnosis of peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1480–1.
- Meisinger C, Bongaerts BWC, Heier M, et al. Neuropathic pain is not adequately treated in the older general population: Results from the KORA F4 survey. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2018;27:806–14.
- Wangler J, Jansky M. Guideline orientation of family physicians: an exploratory survey of acceptance, attitudes and experiences related to family medicine-based guidelines. *Zeitschrift für Allgemeinmedizin* 2020;96:311–6.
- Diamond IR, Grant RC, Feldman BM, et al. Defining consensus: a systematic review recommends methodologic criteria for reporting of Delphi studies. *J Clin Epidemiol* 2014;67:401–9.
- Shackelton RJ, Marceau LD, Link CL, et al. The intended and unintended consequences of clinical guidelines. *J Eval Clin Pract* 2009;15:1035–42.
- Spallone V. Management of painful diabetic neuropathy: guideline guidance or jungle? *Curr Diab Rep* 2012;12:403–13.
- Ibrahim A. IDF Clinical Practice Recommendation on the Diabetic Foot: A guide for healthcare professionals. *Diabetes Res Clin Pract* 2017;127:285–7.
- Bril V, England J, Franklin GM, et al. Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *PM R* 2011; 3: 345–52, 352.e1–21.
- Bril V, Breiner A, Perkins BA, et al. Neuropathy. *Can J Diabetes* 2018;42(Suppl 1):S217–21.
- Ziegler D, Keller J, Maier C, et al. Diabetic Neuropathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2021 Aug 17. Online ahead of print.
- Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015;14:162–73.

32. Moisset X, Bouhassira D, Avez Couturier J, et al. Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: Systematic review and French recommendations. *Rev Neurol (Paris)* 2020;325–352.
33. National Institute for Health and Care Excellence (Great Britain). Neuropathic pain in adults: Pharmacological management in non-specialist settings. Manchester: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2018.
34. Sumitani M, Sakai T, Matsuda Y, et al. Executive summary of the Clinical Guidelines of Pharmacotherapy for Neuropathic Pain: second edition by the Japanese Society of Pain Clinicians. *J Anesth* 2018; 32: 463–478.
35. Attal N, Cruccu G, Baron R, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010;17:1113–e88.
36. Dosenovic S, Jelacic Kadic A, Miljanovic M, et al. Interventions for neuropathic pain: an overview of systematic reviews. *Anesth Analg* 2017;125:643–52.
37. Dosenovic S, Dujmic A, Nujic D, et al. Reasons and factors associated with inconclusiveness of systematic reviews about interventions for neuropathic pain. *J Comp Eff Res* 2021;10:67–75.
38. Margolis JM, Prinic N, Smith DM, et al. Economic impact of adherence to pain treatment guidelines in chronic pain patients. *Pain Med* 2019;20:1907–18.
39. Tapp RJ, Zimmet PZ, Harper CA, et al. Diabetes care in an Australian population: frequency of screening examinations for eye and foot complications of diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:688–93.
40. Brand SL, Musgrove A, Jeffcoate WJ, et al. Evaluation of the effect of nurse education on patient-reported foot checks and foot care behaviour of people with diabetes receiving haemodialysis. *Diabet Med* 2016:204–7.
41. Lewis JE, Morris K, Powell T, et al. Combining diabetic foot and retinopathy screening: A step in the right direction? – a feasibility study. *SAGE Open Med* 2020; 8: 2050312120946244.
42. Binns-Hall O, Selvarajah D, Sanger D, et al. One-stop microvascular screening service: an effective model for the early detection of diabetic peripheral neuropathy and the high-risk foot. *Diabet Med* 2018;35:887–94.
43. Selvarajah D, Kar D, Khunti K, et al. Diabetic peripheral neuropathy: advances in diagnosis and strategies for screening and early intervention. *Lancet Diab Endocrinol* 2019;7:938–48.
44. Ahmad Sharoni SK, Minhat HS, Mohd Zulkefli NA, et al. Health education programmes to improve foot self-care practices and foot problems among older people with diabetes: a systematic review. *Int J Older People Nurs* 2016:214–39.
45. Gylfadottir SS, Weeracharoenkul D, Andersen ST, et al. Painful and non-painful diabetic polyneuropathy: Clinical characteristics and diagnostic issues. *J Diabetes Investig* 2019;10:1148–57.
46. Apfel SC, Asbury AK, Bril V, et al. Positive neuropathic sensory symptoms as endpoints in diabetic neuropathy trials. *J Neurol Sci* 2001;189:3–5.
47. Spallone V, Morganti R, D'Amato C, et al. Validation of DN4 as a screening tool for neuropathic pain in painful diabetic polyneuropathy. *Diabet Med* 2012;29:578–85.
48. Themistocleous AC, Ramirez JD, Shillo PR, et al. The Pain in Neuropathy Study (PINS): a cross-sectional observational study determining the somatosensory phenotype of painful and painless diabetic neuropathy. *Pain* 2016;157:1132–45.
49. Ma'ā'ā' LL, Charles M, Witte DR, et al. Prospective study of neuropathic symptoms preceding clinically diagnosed diabetic polyneuropathy: ADDITION-Denmark. *Diabetes Care* 2019;42:2282–9.
50. Bennett MI, Attal N, Backonja MM, et al. Using screening tools to identify neuropathic pain. *Pain* 2007;127:199–203.
51. Papanas N, Ziegler D. Prediabetic neuropathy: does it exist? *Curr Diab Rep* 2012;12:376–83.
52. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, et al. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Diabetes Care* 2008;31:464–9.
53. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, et al. Neuropathic pain in diabetes, prediabetes and normal glucose tolerance: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Pain Med* 2009;10:393–400.
54. Spallone V, Greco C. Painful and painless diabetic neuropathy: one disease or two? *Curr Diab Rep* 2013;13:533–49.
55. Ziegler D, Papanas N, Zhivov A, et al. Early detection of nerve fiber loss by corneal confocal microscopy and skin biopsy in recently diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes* 2014;63:2454–63.
56. Martina ISJ, van Koningsveld R, Schmitz PIM, et al. Measuring vibration threshold with a graduated tuning fork in normal aging and in patients with polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psych* 1998;65:743–7.
57. Rayman G, Vas PR, Baker N, et al. The Ipswich Touch Test: a simple and novel method to identify inpatients with diabetes at risk of foot ulceration. *Diabetes Care* 2011;34:1517–8.
58. Schaper NC, van Netten JJ, Apelqvist J, et al. Practical Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev* 2020;36(Suppl 1) e3266.
59. Yang Z, Zhang Y, Chen R, et al. Simple tests to screen for diabetic peripheral neuropathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014.
60. Petkins BA, Olaleye D, Zinman B, et al. Simple screening tests for peripheral neuropathy in the diabetes clinic. *Diabetes Care* 2001;24:250–6.
61. Paisley AN, Abbott CA, van Schie CHM, et al. A comparison of the Neuropen against standard quantitative sensory threshold measures for assessing peripheral nerve function. *Diabet Med* 2002;19:400–5.
62. Viswanathan V, Snehalatha C, Seena R, et al. Early recognition of diabetic neuropathy: evaluation of a simple outpatient procedure using thermal perception. *Postgrad Med J* 2002;78:541–2.
63. Papanas N, Boulton AJM, Malik RA, et al. A simple new noninvasive sweat indicator test for the diagnosis of diabetic neuropathy. *Diabet Med* 2013;30:525–34.
64. Novak P. Electrochemical skin conductance: a systematic review. *Clin Auton Res* 2019;29:17–29.
65. Yang W, Cai X, Wu H, et al. Associations between metformin use and vitamin B12 levels, anemia, and neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis. *J Diabetes* 2019;11:729–43.
66. 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.
67. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid. *Diabetologia* 1995;38:1425–33.
68. Bastyr EJ, Price KL, Bril V. Development and validity testing of the neuropathy total symptom score-6: questionnaire for the study of sensory symptoms of diabetic peripheral neuropathy. *Clin Ther* 2005;27:1278–94.
69. Bril V, Tomioka S, Buchanan RA, et al. Reliability and validity of the modified Toronto Clinical Neuropathy Score in diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Diabet Med* 2009;26:240–6.
70. Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK, et al. A practical twostep quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1994;17:1281–9.
71. Singleton JR, Bixby B, Russell JW, et al. The Utah Early Neuropathy Scale: a sensitive clinical scale for early sensory predominant neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2008;13:218–27.
72. Zilliox LA, Ruby SK, Singh S, et al. Clinical neuropathy scales in neuropathy associated with impaired glucose tolerance. *J Diabetes Complicat* 2015;29:372–7.
73. Herman WH, Pop-Busui R, Braffett BH, et al. Use of the Michigan Neuropathy Screening Instrument as a measure of distal symmetrical peripheral neuropathy in Type 1 diabetes: results from the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications. *Diabet Med* 2012;29:937–44.
74. Look AHEAD Research Group. Effects of a long-term lifestyle modification programme on peripheral neuropathy in overweight or obese adults with type 2 diabetes: the Look AHEAD study. *Diabetologia* 2017;60:980–8.
75. Martin CL, Albers JW, Pop-Busui R. Neuropathy and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care* 2014;37:31–8.
76. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2011;343 d4169.
77. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving H-H, et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N. Engl. J Med.* 2008;358:580–91.
78. Biessels GJ, Bril V, Calcutt NA, et al. Phenotyping animal models of diabetic neuropathy: a consensus statement of the diabetic neuropathy study group of the EASD (Neurodiab). *J Peripher Nerv Syst* 2014;19:77–87.
79. Bonhof GJ, Herder C, Strom A, et al. Emerging Biomarkers, Tools, and Treatments for Diabetic Polyneuropathy. *Endocr Rev* 2019;40:153–92.
80. Boulton AJM, Kempler P, Ametov A, et al. Whither pathogenetic treatments for diabetic polyneuropathy? *Diabetes Metab Res Rev* 2013;29:327–33.
81. Balakumar P, Rohilla A, Krishan P, et al. The multifaceted therapeutic potential of benfotiamine. *Pharmacol Res* 2010;61:482–8.
82. Papanas N, Ziegler D. Efficacy of alpha-lipoic acid in diabetic neuropathy. *Expert Opin Pharmacother* 2014;15:2721–31.
83. Ziegler D, Movsesyan L, Mankovsky B, et al. Treatment of symptomatic polyneuropathy with actovegin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2009;32:1479–84.
84. Hotta N, Akanuma Y, Kawamori R, et al. Long-term clinical effects of epalrestat, an aldose reductase inhibitor, on diabetic peripheral neuropathy: the 3-year, multicenter, comparative Aldose Reductase Inhibitor-Diabetes Complications Trial. *Diabetes Care* 2006;29:1538–44.
85. El-Nahas MR, Elkannishy G, Abdelhafez H, et al. Oral Alpha Lipoic Acid Treatment for Symptomatic Diabetic Peripheral Neuropathy: A Randomized Double-Blinded Placebo-Controlled Study. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2020;20:1531–4.
86. Ziegler D, Low PA, Litchy WJ, et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with alpha-lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. *Diabetes Care* 2011;34:2054–60.
87. Ziegler D, Nowak H, Kempler P, et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med* 2004;21:114–21.
88. McCluff CE, Rutkove SB. Critical appraisal of the use of alpha lipoic acid (thioctic acid) in the treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy. *Ther Clin Risk Manag* 2011;7:377–85.
89. Mijnhout GS, Kollen BJ, Alkhalaf A, et al. Alpha lipoic Acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Endocrinol* 2012;2012 456279.
90. Cakici N, Fakkal TM, van Neck JW, et al. Systematic review of treatments for diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med* 2016;33:1466–76.

91. Amato Nesbit S, Sharma R, Waldfoegel JM, et al. Nonpharmacologic treatments for symptoms of diabetic peripheral neuropathy: a systematic review. *Curr Med Res Opin* 2018;1–11.
92. Nguyen N, Takemoto JK. A Case for Alpha-Lipoic Acid as an Alternative Treatment for Diabetic Polyneuropathy. *J Pharm Pharm Sci* 2018;21:192s–9s.
93. Dy SM, Bennett WL, Sharma R, et al. Preventing Complications and Treating Symptoms of Diabetic Peripheral Neuropathy. Rockville (MD), 2017.
94. Snedecor SJ, Sudharshan L, Cappelleri JC, et al. Systematic review and meta-analysis of pharmacological therapies for painful diabetic peripheral neuropathy. *Pain Pract* 2014;14:167–84.
95. Hor CP, Fung WY, Ang HA, et al. Efficacy of Oral Mixed Tocotrienols in Diabetic Peripheral Neuropathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2018; 75: 444–452.
96. Stracke H, Gaus W, Achenbach U, et al. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): results of a randomised, double blind, placebo-controlled clinical study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008;116:600–5.
97. Quilici S, Chancellor J, Lothgren M, et al. Meta-analysis of duloxetine vs. pregabalin and gabapentin in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *BMC Neurol* 2009;9:6.
98. Liampas A, Reksatna M, Vadalouca A, et al. Pharmacological Management of Painful Peripheral Neuropathies: A Systematic Review. *Pain Ther* 2021;10:55–68.
99. Wiffen PJ, Derry S, Bell RF, et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;6:CD007938.
100. Haupt E, Ledermann H, Köpcke W. Benfotiamine in the treatment of diabetic polyneuropathy—a three-week randomized, controlled pilot study (BEDIP study). *Int J Clin Pharmacol Ther* 2005;43:71–7.
101. Waldfoegel JM, Nesbit SA, Dy SM, et al. Pharmacotherapy for diabetic peripheral neuropathy pain and quality of life: A systematic review. *Neurology* 2017;88:1958–67.
102. Vilar S, Castillo JM, Munuera Marti nez PV, et al. Therapeutic alternatives in painful diabetic neuropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Korean J Pain* 2018;31:253–60.
103. Derry S, Bell RF, Straube S, et al. Pregabalin for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;1: CD007076.
104. Griebeler ML, Morey-Vargas OL, Brito JP, et al. Pharmacologic interventions for painful diabetic neuropathy: An umbrella systematic review and comparative effectiveness network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014;161:639–49.
105. Gaskell H, Derry S, Stannard C, et al. Oxycodone for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;7:CD010692.
106. Lunn MPT, Hughes RAC, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014:CD007115.
107. Simpson DM, Robinson-Papp J, Van J, et al. Capsaicin 8% Patch in Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J Pain* 2017:42–53.
108. Ziegler D, Keller J, Maier C, et al. Diabetic neuropathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2014;122:406–15.
109. Ziegler D, Fonseca V. From guideline to patient: a review of recent recommendations for pharmacotherapy of painful diabetic neuropathy. *J Diabetes Complicat* 2015;29:146–56.
110. Semel D, Murphy TK, Zlateva G, et al. Evaluation of the safety and efficacy of pregabalin in older patients with neuropathic pain: results from a pooled analysis of 11 clinical studies. *BMC Fam Pract* 2010;11:85.
111. Freeman R, Durso-Decruz E, Emir B. Efficacy, safety, and tolerability of pregabalin treatment for painful diabetic peripheral neuropathy: findings from seven randomized, controlled trials across a range of doses. *Diabetes Care* 2008;31:1448–54.
112. Tesfaye S, Wilhelm S, Lledo A, et al. Duloxetine and pregabalin: high-dose monotherapy or their combination? The “COMBO-DN study”—a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain* 2013;154:2616–25.
113. Evoy KE, Sadrameli S, Contreras J, et al. Abuse and Misuse of Pregabalin and Gabapentin: A Systematic Review Update. *Drugs* 2021;81:125–56.
114. Ziegler D, Pritchett YL, Wang F, et al. Impact of disease characteristics on the efficacy of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Diabetes Care* 2007;30:664–9.
115. Ziegler D, Schneider E, Boess FG, et al. Impact of comorbidities on pharmacotherapy of painful diabetic neuropathy in clinical practice. *J Diabetes Complicat* 2014;28:698–704.
116. Fava GA, Benasi G, Lucente M, et al. Withdrawal symptoms after serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor discontinuation: systematic review. *Psychother Psychosom* 2018;87:195–203.
117. Duehmkne RM, Derry S, Wiffen PJ, et al. Tramadol for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;6:CD003726.
118. Busse JW, Wang L, Kamaleldin M, et al. Opioids for chronic noncancer pain: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018;320:2448–60.
119. Hauser W, Morlion B, Vowles KE, et al. European* clinical practice recommendations on opioids for chronic noncancer pain - part 1: role of opioids in the management of chronic noncancer pain. *Eur J Pain* 2021;25:949–68.
120. Hoffman EM, Watson JC, St Sauver J, et al. Association of long-term opioid therapy with functional status, adverse outcomes, and mortality among patients with polyneuropathy. *JAMA Neurol* 2017;74:773–9.
121. Degenhardt L, Grebely J, Stone J, et al. Global patterns of opioid use and dependence: harms to populations, interventions, and future action. *Lancet* 2019;394:1560–79.
122. Bonezzi C, Costantini A, Crucco G, et al. Capsaicin 8% dermal patch in clinical practice: an expert opinion. *Expert Opin Pharmacother* 2020:1–11.
123. Derry S, Moore RA. Topical capsaicin (low concentration) for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD010111.
124. Brix Finnerup N, Hein Sindrup S and Staehelin Jensen T. Chapter 17 - Management of painful neuropathies. In: Said G and Krarup C (eds) *Handbook of Clinical Neurology Peripheral Nerve Disorders*: Elsevier, 2013, pp. 279–290.
125. Mucke M, Phillips T, Radbruch L, et al. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;3:CD012182.
126. Selvarajah D, Gandhi R, Emery CJ, et al. Randomized placebo-controlled double-blind clinical trial of cannabisbased medicinal product (Sativex) in painful diabetic neuropathy: depression is a major confounding factor. *Diabetes Care* 2010;33:128–30.
127. ClinicalTrials.gov. A Study of Sativex/ for Pain Relief Due to Diabetic Neuropathy, <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00710424> (accessed 18 June 2021).
128. Shen L, Zhuang Q-S, Ji H-F. Assessment of vitamin D levels in type 1 and type 2 diabetes patients: Results from metaanalysis. *Mol Nutr Food Res* 2016;60:1059–67.
129. Nix WA, Zirwes R, Bangert V, et al. Vitamin B status in patients with type 2 diabetes mellitus with and without incipient nephropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 2015;107:157–65.
130. Thornalley PJ, Babaei-Jadidi R, Al Ali H, et al. High prevalence of low plasma thiamine concentration in diabetes linked to a marker of vascular disease. *Diabetologia* 2007;50:2164–70.
131. Didangelos T, Karlafti E, Kotzakioulafi E, et al. Vitamin B12 supplementation in diabetic neuropathy: a 1-year, randomized, double-blind. Placebo-Controlled Trial. *Nutrients* 2021;13:395.
132. Ang CD, Alviar MJM, Dans AL, et al. Vitamin B for treating peripheral neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2008: CD004573.
133. Schaumburg H, Kaplan J, Windebank A, et al. Sensory neuropathy from pyridoxine abuse. A new megavitamin syndrome. *N Engl J Med* 1983;309:445–8.
134. Gdynia H-J, Müller T, Sperfeld A-D, et al. Severe sensorimotor neuropathy after intake of highest dosages of vitamin B6. *Neuromuscul Disord* 2008;18:156–8.
135. Kulkantrakorn K. Pyridoxine-induced sensory ataxic neuropathy and neuropathy: revisited. *Neurol Sci* 2014;35:1827–30.
136. de Baaij JHF, Hoenderop JGJ, Bindels RJM. Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiol Rev* 2015;95:1–46.
137. Mooren FC. Magnesium and disturbances in carbohydrate metabolism. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:813–23.
138. Gommers LMM, Hoenderop JGJ, Bindels RJM, et al. Hypomagnesemia in type 2 diabetes: a vicious circle? *Diabetes* 2016;65:3–13.
139. Zhang Q, Ji L, Zheng H, et al. Low serum phosphate and magnesium levels are associated with peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;146:1–7.
140. Al Alawi AM, Majoni SW, Falhammar H. Magnesium and human health: perspectives and research directions. *Int J Endocrinol* 2018;2018:9041694.
141. Grober U, Schmidt J, Kisters K. Magnesium in prevention and therapy. *Nutrients* 2015;7:8199–226.
142. Gilron I, Bailey JM, Tu D, et al. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med*. 2005;352:1324–34.
143. Chaparro LE, Wiffen PJ, Moore RA, et al. Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012:CD008943.
144. Gilron I, Tu D, Holden RR, et al. Combination of morphine with nortriptyline for neuropathic pain. *Pain* 2015;156:1440–8.
145. Gilron I, Bailey JM, Tu D, et al. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a doubleblind, randomised controlled crossover trial. *The Lancet* 2009;374:1252–61.
146. Holbech JV, Bach FW, Finnerup NB, et al. Imipramine and pregabalin combination for painful polyneuropathy: a randomized controlled trial. *Pain* 2015;156:958–66.
147. Holbech JV, Jung A, Jonsson T, et al. Combination treatment of neuropathic pain: Danish expert recommendations based on a Delphi process. *J Pain Res* 2017;10:1467–75.
148. Ziegler D, Papanas N, Schnell O, et al. Current concepts in the management of diabetic polyneuropathy. *J Diabetes Investig* 2021;12:464–75.
149. Pollard EM, Lamer TJ, Moeschler SM, et al. The effect of spinal cord stimulation on pain medication reduction in intractable spine and limb pain: a systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *J Pain Res* 2019;12:1311–24.
150. Raghu ALB, Parker T, Aziz TZ, et al. Invasive electrical neuromodulation for the treatment of painful diabetic neuropathy: systematic review and meta-analysis. *Neuromodulation* 2021;24:13–21.
151. Petersen EA, Stauss TG, Scowcroft JA, et al. Effect of highfrequency (10-kHz) spinal cord stimulation in patients with painful diabetic neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2021;78:687–98.