

# 2019 年美國糖尿病學會針對糖尿病神經病變及 糖尿病足之標準治療建議

郝立智<sup>1,9</sup> 楊純宜<sup>2</sup> 游新<sup>3</sup> 許琇雲<sup>4</sup> 沈盈佐<sup>5</sup>  
陳紘騰<sup>5</sup> 譚宏斌<sup>6</sup> 陳進旺<sup>7,9</sup> 王志龍<sup>8</sup> 黃孟華<sup>4</sup>

高雄榮總台南分院<sup>1</sup> 新陳代謝科<sup>4</sup> 神經科<sup>5</sup> 腸胃科<sup>6</sup> 精神科<sup>7</sup> 一般外科<sup>8</sup>  
高雄榮總復健醫學部<sup>8</sup>  
台南奇美醫院 內科部內分泌科<sup>2</sup>  
游新內分泌新陳代謝診所<sup>3</sup>  
中華醫事科技大學<sup>9</sup>

## 摘要

糖尿病神經病變是一種具有不同臨床表現的異質性疾病組。對於糖尿病患者早期識別神經病變並做適當處理是重要的。治療糖尿病神經病變首先應做好血糖控制，第二是注意足部的護理，以防止潰瘍、感染和截肢。如果出現糖尿病周邊神經痛，建議使用 amitriptyline、venlafaxine、duloxetine 或 pregabalin。如果單一藥品治療效果不佳的患者，建議採用兩種不同類別的藥品複合治療。替代療法包括辣椒素霜劑、利多卡因貼布、 $\alpha$ - 硫辛酸或經皮神經電刺激。本次標準治療建議新增了高壓氧療法用於糖尿病足潰瘍患者的文獻回顧，在目前研究上分別有肯定與否定的證據。根據療效和節省成本的潛在資料，gabapentin 被列入治療糖尿病患者神經病變疼痛的藥物名單。胃輕癱部分包括對一些額外治療方式的討論。對糖尿病患者每次就診時檢查腳的建議進行了修改，只包括那些有潰瘍高風險的患者。仍然建議每個人每年定期檢查。

**關鍵詞：**糖尿病周邊神經病變 (Diabetic peripheral neuropathy, DPN)  
糖尿病足潰瘍 (Diabetic foot ulcers)  
美國糖尿病學會 (American diabetes association, ADA)  
高壓氧治療 (Hyperbaric oxygen therapy, HBOT)

## 前言

糖尿病神經病變是一種具有不同臨床表現的異質性疾病組。對於糖尿病患者早期識別神經病變並做適當處理是重要的。在診斷糖尿病

神經病變時須排除其他原因導致的神經病變。非糖尿病性神經病變可能存在於糖尿病患者中並且是可以治療的。對於有症狀的糖尿病性神經病變有許多的治療選擇。高達 50% 的糖尿病周邊神經病變 (DPN) 可能是無症狀的<sup>1</sup>。如

果沒有被識別，以及沒有實施預防性足部護理的話，則患者有可能因為腳不敏感而受傷。自主神經病變的識別和治療可以改善症狀、減少後遺症、並且提高生活品質。目前除了改善血糖控制外，還沒有針對潛在神經損傷的具體治療。血糖控制在第 1 型糖尿病可以有效地防止 DPN 和心臟自主神經病變 (CAN)<sup>2,3</sup>，並且可適度減緩第 2 型糖尿病併發症的惡化<sup>4</sup>，但並不能扭轉神經元的損失。用於緩解疼痛性 DPN 和自主神經病變症狀的治療策略 (包括藥物治療與非藥物治療)，可以減少疼痛<sup>5</sup> 並提高生活品質。這篇文章是取材自 2019 年 1 月美國糖尿病學會發布的「標準化糖尿病照護，2019 年」的第十一章糖尿病微血管併發症和足部照護章節部分<sup>1</sup>，討論如何照護糖尿病神經病變和糖尿病足。美國糖尿病學會 (ADA) 出版的“糖尿病醫療照護標準”包括 ADA 目前的臨床操作建議，旨在提供糖尿病照護的組成部分、一般治療目標和指南、以及評估照護品質的工具。ADA 專業操作委員會的成員是多學科的專家委員，負責每年更新“照護標準”，或必要時視需求更頻繁地更新。有關 ADA 標準、陳述和報告的詳細描述以及 ADA 臨床操作建議的證據分級系統，請參閱美國糖尿病學會糖尿病照護 2019 年 1 月；42 (增刊 1)：S1-S193。希望評論“糖尿病照護標準”的讀者也可以在 [professional.diabetes.org/SOC](http://professional.diabetes.org/SOC) 上進行評論<sup>1</sup>。

## 建議的等級

根據美國糖尿病學會 ADA 的實證醫學分級系統，將過去相關文獻作一系列技術性評論，而作出不同等級的建議，其定義如下<sup>6</sup>。

### 一、A 級證據

(一) 來自實施良好、代表性廣泛的隨機對照實驗的明確證據，包括：1. 實施良好的多中心試驗證據；2. 分析時納入品質評分的薈萃分析證據。

(二) 令人信服的非實驗來源的證據，例如牛津大學實證醫學中心開發的“全或無”規則；

(三) 來自實施良好的隨機對照實驗的支持性證據，包括：1. 一個或多個研究機構實施良好的證據；2. 分析時納入品質評分的薈萃分析證據。

### 二、B 級證據

(一) 來自實施良好的世代研究的支持性證據，包括：1. 證據來自實施良好的前瞻性世代研究或註冊研究；2. 證據來自實施良好的世代研究的薈萃分析。

(二) 來自一項實施良好的病例對照研究的支持性證據。

### 三、C 級證據

(一) 來自對照不嚴謹或無對照研究的支持性證據，包括：1. 證據來自存在 1 個或多個主要或 3 個或多個次要方法學缺陷的隨機臨床試驗；2. 證據來自觀察性研究，可能具有較大的偏差 (如前後對照的病例系列)；3. 證據來自病例系列或病例報告。

(二) 有衝突的證據，但大體上支持建議。

### 四、E 級證據

專家共識或臨床經驗。

## 治療建議

### 一、篩檢

(一) 所有糖尿病患者從診斷第 2 型糖尿病開始而第 1 型糖尿病則在確診 5 年後，都應評估糖尿病周邊神經病變，並且每年至少一次。

### (B)

(二) 對於遠端對稱性多發性神經病變的評估應包括詳細的病史、溫覺與針刺感覺的評估 (小纖維神經功能)、振動感覺的評估 (使用 128Hz 音叉評估大纖維神經功能)。所有患者應該每年接受 10 公克單股纖維 (Semmes-Weinstein 10-g monofilament) 壓力測試以確定腳是否有潰瘍和截肢風險。(B)

(三) 有小血管併發症的患者應評估自主神經病變的症狀和徵兆。(E)

## 二、治療

(一) 優化血糖控制以預防或延緩第 1 型糖尿病患者神經病變的發生 (A)，並減緩第 2 型糖尿病患者神經病變的惡化。(B)

(二) 評估和治療患者，以減少與糖尿病周邊神經病變有相關的疼痛 (B) 以及自主神經病變的症狀，並改善生活品質。(E)

(三) 推薦 pregabalin，duloxetine 或 gabapentin 作為糖尿病神經性疼痛的初始藥物治療。(A)

## 診斷

### 一、糖尿病周邊神經病變 (Diabetic Peripheral Neuropathy, DPN)

應該每年運用病史和簡單的臨床測試來評估罹病 5 年或更長時間的第 1 型糖尿病患者和所有的第 2 型糖尿病患者的 DPN。根據涉及的感覺纖維的類別，症狀會有所不同。最常見的早期症狀是由於小纖維神經受侵犯所引起的，包括疼痛和感覺遲鈍 (dysesthesia) (不愉快的燒灼感和刺痛感)。大纖維神經的受侵犯可能導致麻木和保護性感覺喪失 (loss of protective sensation, LOPS)。LOPS 表示存在遠端感覺運動多發性神經病變，並且是糖尿病足部潰瘍的危險因素。以下臨床測試可用於評估小纖維和大纖維神經的功能和保護性感覺：1. 小纖維神經功能：針刺和溫度感覺。2. 大纖維神經功能：振動感知覺和 10 公克單股纖維。3. 保護性感覺：10 公克單股纖維。

這些測試不僅可以篩檢是否存在有功能障礙，還可以預測未來併發症的風險。很少需要作電生理檢查或轉診給神經科醫生，除非臨床特徵不典型或診斷不明確時。

在所有糖尿病和 DPN 患者中，應該考慮非糖尿病引起的神經病變原因，包括毒素 (例如：酒精)、神經毒性藥物 (例如：化學療法)、維生素 B12 缺乏症、甲狀腺功能低下症、腎臟疾病、惡性腫瘤 (例如：多發性骨髓瘤，支氣管性肺癌)、感染 (例如：HIV)、慢性炎症性脫髓鞘性神經病變、遺傳性神經病變和血管炎<sup>7</sup>。詳情請參閱美國糖尿病學會的立場聲明“糖尿病神

經病變”<sup>5</sup>。

臺灣地區過去調查第 2 型糖尿病的研究，遠端對稱性多發性神經病變盛行率約 30% 左右<sup>8</sup>。中華民國糖尿病學會在“台灣糖尿病周邊神經病變臨床指引”中，建議對糖尿病周邊神經病變的定義為：「糖尿病人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測試後，仍呈現周邊神經功能異常的徵兆和症狀」。糖尿病周邊神經病變以遠端對稱性多發性神經病變 (distal symmetric sensorimotor polyneuropathy, DSPN) 為最常見。雖然約有一半的遠端對稱性多發性神經病變病患可能無症狀，必須經由理學檢查或電生理測試後診斷。然而對於糖尿病周邊神經病變痛 (Diabetic peripheral neuropathic pain, DPNP) 主動詢問，仍是篩檢糖尿病神經病變最容易的方法<sup>9</sup>。目前臨床上常用的糖尿病周邊神經病變篩檢量表，包含：(1) DN4 簡易疼痛量表 (Douleur Neuropathique en 4 Questions, DN4)；(2) ID Pain 簡易疼痛量表；另外 (3) 密西根神經病變篩檢量表 (MNSI) 則是經由足部理學檢查含跟腱反射及利用 128 Hz 音叉與 10 公克之單股纖維 (Semmes-Weinstein 10-g monofilament) 的篩檢量表，有助於嚴重度的與預後的判斷；雖然 (4) BPI-DPN 簡易疼痛量表 (Brief Pain Inventory for patients with painful DPN)：不是針對糖尿病周邊神經病變設計的疼痛量表，但亦可用於評估及追蹤患者治療前後的變化的品質評估<sup>8</sup>。

### 二、糖尿病自主神經病變 (Diabetic Autonomic Neuropathy, DAN)

自主神經病變的症狀和徵兆在病史和理學檢查時應該小心注意。糖尿病自主神經病變的主要臨床表現包括無自覺性低血糖 (hypoglycemia unawareness)、休息性心跳過速 (resting tachycardia)、直立性低血壓 (orthostatic hypotension)、胃輕癱、便秘、腹瀉、大便失禁、勃起功能障礙、神經性膀胱和汗流功能障礙 (sudomotor dysfunction) 合併出汗增加或減少。

### (一) 心臟自主神經病變 (Cardiac Autonomic Neuropathy, CAN)

與死亡率的關聯性方面，CAN 是獨立於其它心血管危險因子以外的危險因子<sup>10,11</sup>。在早期階段，CAN 可能完全無症狀，僅在深呼吸時心率變異性降低才能被檢測到。晚期疾病可能與休息性心跳過速 (> 100 bpm) 和直立性低血壓 (收縮壓或舒張壓分別下降 > 20 mmHg 或 > 10 mmHg，站立時心率並沒有適當地增加) 相關。CAN 的治療通常集中於緩解病人的症狀。

### (二) 胃腸道神經病變 (Gastrointestinal Neuropathies)

胃腸道神經病變可能涉及胃腸道的任何部分，症狀包括食道運動障礙、胃輕癱、便秘、腹瀉和大便失禁。對於血糖控制不穩定或伴有上消化道症狀的個體，如果沒有其他原因，應懷疑有胃輕癱。在考慮對胃輕癱進行診斷或專門檢測之前，需要先排除是胃出口阻塞或消化性潰瘍疾病的器官病變原因 (使用食道胃十二指腸鏡檢查或胃鉭劑檢查)。胃輕癱的黃金診斷標準是在食物攝入後，在 4 小時之間以每 15 分鐘為間隔，使用可消化固體閃爍照相法測量胃排空。目前使用 <sup>13</sup>C 辛酸呼氣試驗 (octanoic acid breath test) 已成為一種可行的替代方案。

### (三) 泌尿生殖器混亂 (Genitourinary Disturbances)

糖尿病自主神經病變也可能導致泌尿生殖系統混亂，包括性功能障礙和膀胱功能障礙。在男性中，糖尿病自主神經病變可能導致勃起功能障礙和 / 或逆行性射精<sup>5</sup>。女性性功能障礙在糖尿病患者中更頻繁發生，表現為性慾降低、性交疼痛增加、性興奮減退和潤滑不足<sup>12</sup>。下泌尿道症狀表現為尿失禁和膀胱功能障礙 (夜尿症、頻尿、排尿急迫和尿流不順暢)。膀胱功能評估應針對患有反覆性泌尿道感染、腎盂腎炎、尿失禁或可觸及膀胱變大的糖尿病患者進行。

## 治療

### 一、血糖控制 (Glycemic Control)

接近正常的血糖控制，在糖尿病的疾病過程中的早期介入，已被證明可以有效地延緩或防止在第 1 型糖尿病患者的 DPN 和 CAN 的發展<sup>13-16</sup>。雖然在第 2 型糖尿病的研究，接近正常的血糖控制所獲得的益處並未有相等強度的證據支持，一些研究已經證實可以適度減緩其惡化但並無逆轉神經元的損失<sup>4,17</sup>。高血糖對周邊神經病變的影響似乎是濃度依賴性：每上升 1% 糖化血色素 (A1C) 值就會減緩 1.3 m/sec 神經傳導<sup>18</sup>。一般而言，血糖儘量控制在 120 mg/dL 左右，A1C 控制在 8% 以內。第 1 型糖尿病人嚴格的控制血糖超過 10 年，可有效減少 60% 糖尿病周邊神經病變的發生<sup>19,20</sup>。具體的降血糖策略可能會有不同的影響。在一項事後分析中，特別是男性參與者，在使用胰島素增敏劑治療第 2 型糖尿病的旁路血管成形術血管重建研究 (BARI 2D) 中，4 年後遠端對稱性多發性神經病變的發生率低於胰島素 / 磺醯脲類治療組<sup>21</sup>。

### 二、神經性疼痛 (Neuropathic Pain)

神經性疼痛可以是嚴重的，並且可能影響生活品質，限制活動能力，並導致抑鬱症和社會功能障礙<sup>22</sup>。目前尚無很有說服力的證據支持血糖控制或生活方式管理可以作為糖尿病或糖尿病前期神經性疼痛的治療方法，僅留下藥物介入方面<sup>23</sup>。治療的藥品包括抗憂鬱藥 (例如 amitriptyline、duloxetine、venlafaxine)、抗癲癇劑 (例如 pregabalin、sodium valproate)、辣椒素 (capsaicin) 軟膏、利多卡因 (lidocaine) 貼布、 $\alpha$ -硫辛酸 (alpha-lipoic acid) 和經皮神經電刺激<sup>24</sup>。Amitriptyline 是屬於三環類抗憂鬱藥物 (tricyclic antidepressants, TCAs)，三環類抗憂鬱藥可改變中樞對疼痛的感知，可使用較低的劑量且可快速緩解疼痛<sup>25</sup>。它具有廣泛的藥理作用，包括抑制正甲腎上腺素和血清素回收、抗膽鹼和抗組織胺與拮抗  $\alpha$ 1-腎上腺受器的作用。可以阻斷並減輕神經性疼痛神經傳遞物質的回收，達到止痛的作用<sup>26</sup>，起始劑量為睡前 25 mg，可將

劑量慢慢增加，增加到每日劑量為 100 mg<sup>27</sup>。Amitriptyline 具有廣泛的藥理作用，容易出現許多的副作用，較常出現抗膽鹼作用（特別是口乾、嗜睡和尿滯留）。往往由於患者無法忍受這些副作用，會以其它藥品取代，如 duloxetine 或 venlafaxine。使用 amitriptyline 可能會導致暈眩、嗜睡的作用，所以服用此藥期間請勿飲酒，也不要開車或使用危險機械。Amitriptyline 較常出現心悸的副作用，有心臟疾病者不宜使用（或選擇較少心臟副作用的 doxepin）<sup>27</sup>。

Venlafaxine 為口服選擇性血清素與正腎上腺素再吸收抑制劑 (SNRI)。適應症：憂鬱症、泛焦慮症、社交焦慮症、恐慌症。糖尿病周邊神經痛一開始每日劑量 60 mg，慢慢調到 150 mg 到 225 mg，可有效疼痛緩解。約 5 人就有 1 人可降低 23% 疼痛。Venlafaxine 最常見的副作用是噁心、嗜睡，另外也會出現血壓上升和心臟節律的改變<sup>27</sup>。

Pregabalin (商品名：利瑞卡®，Lyrica®) 和 duloxetine (商品名：千憂解®，Cymbalta®) 已經獲得 FDA、加拿大衛生部和歐洲藥品管理局的批准，用於治療糖尿病患的神經性疼痛。鴉片類藥物 tapentadol 在美國和加拿大有監管部門的批准，但其使用證據力較弱<sup>28</sup>。包括有生活品質結果的有效比較性研究和試驗是很少見的，因此治療決策必須考慮每位患者的表現和合併症，並且通常採用試錯法 (trial-and-error approach)。鑑於部分有效範圍的治療方案的選擇，建議使用量身定製的逐步藥理學策略，同時注意相關症狀的改善、藥物依從性和藥物副作用，以達到減輕疼痛和改善生活品質的目的<sup>24,29,30</sup>。

Pregabalin，是一種鈣離子通道  $\alpha 2\text{-}\delta$  亞基配體，是 DPN 研究最廣泛的藥物。大多數測試 pregabalin 的研究已報導了參與者在疼痛方面至少有 30-50% 的改善<sup>28,29,31-34</sup>。然而，並不是所有 pregabalin 的試驗都是肯定的<sup>28,29,35,36</sup>，尤其是當治療難治的晚期 DPN 患者<sup>33</sup>。老年患者的不良反應可能是更嚴重的<sup>37</sup>，並可能透過使用較低的起始劑量和更多次的緩慢的劑量調整來減輕其副作用。Pregabalin 通常是作為局部癲癇

的輔助治療藥品，現也獲准用於糖尿病周邊神經病變引起的神經性疼痛，建議的起始劑量為 75 mg 每天兩次或 50 mg 每天三次，根據療效和病人本身的耐受性，可在一週之內增加到最高劑量即每日 300 mg；由於 pregabalin 主要經由腎臟排除，因此腎功能不全的病人應適度調整劑量<sup>38</sup>。相關的藥物，gabapentin (如 neurontin) 在糖尿病神經病變中也顯示出控制疼痛的功效，並且可能更便宜，儘管 FDA 未批准該適應症<sup>39</sup>。

Duloxetine 是一種選擇性正甲腎上腺素 (norepinephrine) 和 5- 羥色胺再攝取抑制劑 (serotonin reuptake inhibitor)。在與 DPN 相關的多中心隨機試驗中，每天 60 和 120 毫克的劑量顯示出疼痛的治療功效，雖然其中有一些出現高的退出率<sup>28,29,34,36</sup>。Duloxetine 似乎也能改善神經病變相關的生活品質<sup>40</sup>。在較長期的研究中，與安慰劑相比，用 duloxetine 治療的糖尿病患者的 A1C 有少量的增加<sup>41</sup>。不良事件可能在老年人中更嚴重，但可能會因使用較低的 duloxetine 劑量和較緩慢的劑量調整而減輕其副作用。Duloxetine 原用於治療重鬱症及廣泛性焦慮，後來亦被核准用在糖尿病周邊神經病變相關的神經性疼痛，建議起始劑量為每日 60 mg；但為安全之考量，某些病人可能以每日 30 mg 為起始劑量；每日最高劑量為 60 mg。附帶一提的是，不論是 pregabalin 或 duloxetine 都有造成嗜睡及頭暈的案例報告，因此在服藥期間，若有開車、從事需要精神專注的工作，或操作危險機械等須格外謹慎小心<sup>38</sup>。

根據美國糖尿病學會的聲明：pregabalin 與 duloxetine 是治療糖尿病周邊神經病變的首選藥物。目前在台灣有多項用藥可供選擇，其中已正式取得台灣衛生福利部核准適應症為糖尿病神經病變的藥物有 pregabalin 及 duloxetine。只是 pregabalin 與 duloxetine 的合併治療方式，目前健保給付尚未明文核准！中央健康保險署修正：神經系統藥物 pregabalin (如 lyrica) 和 duloxetine (如 cymbalta) 之給付規定 (分別自 105 年 1 月 1 日和 105 年 2 月 1 日起生效)，使用於糖尿病併發周邊神經病變並具有臨床神經

性疼痛 (neuropathic pain)，且符合以下條件<sup>42</sup>：

(一) 經神經科專科醫師診斷或經神經傳導 (NCV) 檢查證實之多發性神經病變 (polyneuropathy)。

(二) Pain rating scale  $\geq 4$  分。

(三) 不得併用同類適應症之藥品。

(四) 使用後應每 3 個月評估一次，並於病歷中記載評估結果，倘 Pain rating scale 較前一次評估之數值未改善或未持續改善，應予停止使用。

(五) 每日最大劑量分別為 duloxetine 60mg，pregabalin 300mg。

Tapentadol 是一種中樞作用的鴉片類鎮痛藥，經由  $\mu$ - 鴉片受體激動劑和正甲腎上腺素再攝取抑制作用來發揮其鎮痛效果。基於來自兩項多中心臨床試驗的數據，FDA 已批准延長釋放劑型的 tapentadol 用於治療與糖尿病相關的神經性疼痛，其中參與者調整 tapentadol 至最佳劑量並被隨機分配以繼續該劑量或轉換為安慰劑<sup>43,44</sup>。然而，兩者都使用了富含對 tapentadol 有反應的患者的設計，因此他們的結果是不可廣範適用的。國際疼痛研究協會對神經性疼痛特別興趣小組最近進行的一項系統性回顧和次分析發現，尚無足夠證據支持 tapentadol 在減輕神經性疼痛方面的有效性<sup>28</sup>。因此，考慮到成癮和安全問題的高風險與相對不太多的疼痛減輕相比較，使用緩釋型的 tapentadol 通常不被推薦作為第一線或第二線治療。使用任何鴉片類藥物治療慢性神經性疼痛都有成癮的風險，應該避免使用<sup>1</sup>。

三環類抗憂鬱藥、gabapentin、venlafaxine、carbamazepine、tramadol 和局部辣椒素 (topical capsaicin)，雖然沒有被批准用於治療疼痛性的 DPN，但可能是有效的，並被認為可用於治療疼痛性的 DPN<sup>5,28,29</sup>。

### 三、直立性低血壓 (Orthostatic Hypotension)

治療直立性低血壓是具有挑戰性的。治療的目標是盡量減少姿勢性產生的症狀，而不是恢復正常的血壓。大多數患者需要非藥物措施 (例如確保足夠的鹽攝入量、避免加重低血壓的

藥物、或在腿部和腹部穿戴使用壓縮性服裝) 以及藥物措施。應該鼓勵體力活動和運動，以避免失調 (deconditioning)，這已知會惡化直立性不耐受性，並且體液和鹽份的補充是至關重要的。Midodrine 和 droxidopa 已經被 FDA 批准可用於治療直立性低血壓。

### 四、胃輕癱 (Gastroparesis)

糖尿病胃輕癱的治療可能非常具有挑戰性的。飲食改變可能是有用的，例如進食小量多餐、減少膳食脂肪和纖維攝入量。停止使用與胃腸運動有不良副作用的藥物，包括鴉片類藥物、抗膽鹼藥、三環類抗抑鬱劑、昇糖素類似肽 -1 (Glucagon-like-peptide-1, GLP-1) 受體促進劑、pramlintide、以及可能的二肽基肽酶 4 (DPP-4) 抑制劑，但 DPP-4 抑制劑也有可能改善腸蠕動性<sup>45,46</sup>。在嚴重胃輕癱的情況下，需要進行藥物介入。只有 metoclopramide (primperan)，一種促動力藥，已被 FDA 批准可用於治療胃輕癱。然而，有關 metoclopramide 用於治療胃輕癱的好處的證據等級是薄弱的，並考慮到嚴重的不良反應 (錐體外症狀，例如急性肌張力障礙、藥物引起的帕金森綜合症候群、靜坐不能和遲發性運動障礙等) 的風險，FDA 或歐洲藥品管理局不再推薦使用此藥在胃輕癱的治療中超過十二周<sup>1</sup>。應該保留此藥用於對其他治療無反應的嚴重病例<sup>46</sup>。其他治療選擇，包括 domperidone (美國以外可使用的藥) 和紅黴素，這是僅適用於快速耐受 (tachyphylaxis) 的患者，短期使用才有效<sup>47,48</sup>。使用手術植入式設備的胃電刺激已經獲得 FDA 的批准，儘管其療效是不同的，並且僅限使用於那些其他治療方式仍難以治癒的嚴重症狀的患者<sup>49</sup>。

### 五、勃起功能障礙 (Erectile Dysfunction)

除了性腺機能低下症的治療外，勃起功能障礙的治療可以包括第 5 型磷酸二酯酶抑制劑 (phosphodiesterase type 5 inhibitors)、體內或尿道內前列腺素、真空裝置或陰莖假體。與 DPN 治療一樣，這些介入措施並不會改變疾病過程的

潛在病理和自然病史，但可能會改善患者的生活品質。

## 足部照護 (Foot Care)

### 治療建議

(一) 至少每年進行一次全面的足部評估，以確定潰瘍和截肢的危險因素。(B)

(二) 有感覺喪失或先前潰瘍或截肢的糖尿病患者，在每次就診時都應該檢查腳部<sup>1</sup>。(C)

(三) 取得潰瘍、截肢、Charcot foot、血管成形術或血管手術、吸煙、視網膜病變和腎臟病的既往病史，並評估神經病變（疼痛、灼痛、麻木）和血管疾病（腿部疲勞、跛行）的當前症狀。(B)

(四) 檢查應包括皮膚檢查、足部畸形評估、神經系統評估(10 公克單股纖維測試，至少有一項其他評估：針刺、溫度、振動)和血管評估，包括腿部和腳部的脈搏。(B)

(五) 有跛行症狀或足動脈搏減少或消失的患者應適當轉診檢查足踝及手臂收縮壓比值(ankle-brachial index, ABI)和進一步血管評估。(C)

(六) 對於足部潰瘍和高危險腳疾患者(例如透析患者和患有 Charcot foot，先前潰瘍或截肢的患者)，建議採用跨領域團隊的方法治療。(B)

(七) 對於那些有吸煙或有既往下肢併發症、保護性感覺喪失、結構異常或有周邊動脈疾病史的患者應轉診給足部護理專家，以進行持續的預防性護理和終身監測。(C)

(八) 為所有糖尿病患者提供全面的足部自我預防性照護。(B)

(九) 建議對糖尿病高危險患者(包括有嚴重神經病變、足部畸形或截肢病史)，使用專業治療鞋。(B)

足部潰瘍和截肢是糖尿病性神經病變和/或周邊動脈疾病(PAD)的後果，並且在糖尿病患者是常見的，也是合併症和死亡的主要原因。早期識別和治療糖尿病患者和有潰瘍和截肢危險的腳可能會延遲或預防不良的後果。患有以下風險因素的人罹患潰瘍或截肢的風險會增

加：

1. 血糖控制不佳。
2. 周邊神經病變併有保護性感覺喪失(Loss of Protective Sensation, LOPS)。
3. 吸煙。
4. 足部畸形。
5. Preulcerative callus癒傷組織或雞眼(corn)。
6. 周邊動脈疾病(PAD)。
7. 有足潰瘍的病史。
8. 截肢。
9. 視力受損。
10. 糖尿病腎病變(特別是接受透析的患者)。

我們鼓勵臨床醫生去審視美國糖尿病學會的篩檢建議，以進一步了解如何執行完整性足部檢查的組成部分的細節和經驗描述<sup>50</sup>。

## 保護性感覺喪失 (LOPS) 的評估

所有患有糖尿病的成年人應該至少每年進行一次全面的足部評估。具有潰瘍或截肢病史，足部畸形，腳不敏感和 PAD 的患者可能需更頻繁地進行足部評估<sup>51</sup>。所有糖尿病患者每次就診都應進行足部檢查。為了評估風險，臨床醫生應詢問足部潰瘍或截肢史、神經病變和周邊血管症狀、視力受損、腎臟疾病、吸煙和足部護理措施。應進行皮膚完整性和肌肉骨骼畸形的一般檢查。血管評估應包括足板脈搏的檢查和觸診。

作為足部檢查一部分進行的神經檢查旨在確定 LOPS 而不是早期神經病變。10 公克單股纖維測試是診斷 LOPS 最有用的測試。理想情況下，除了 10 公克單股纖維測試外，應該至少進行一次其他評估(如針刺感覺，溫度感覺、使用 128Hz 音叉測試的振動感覺、或足踝反射等)。單股纖維感覺喪失意味著有 LOPS，而至少兩次正常測試(並且沒有異常測試)就可以排除 LOPS。

## 周邊動脈疾病 (PAD) 的評估

PAD 的初步篩檢應該包括步行速度減少、腿部疲勞、跛行和足板脈搏評估的病史。對於

有 PAD 症狀或徵兆的患者應進行踝臂血流指數 (ABI) 檢測。

## 患者教育

所有糖尿病患者，尤其是那些有高風險足部病症 (潰瘍或截肢史、畸形、LOPS 或 PAD) 及其家屬應該接受有關危險因素和適當治療的普通教育<sup>52</sup>。有風險的患者應該了解足部畸形、LOPS 和 PAD 的影響；適當的腳部護理，包括指甲和皮膚照護；以及日常腳部監測的重要性。LOPS 患者應該接受其他感覺方式的教育 (觸診或使用不易破裂的鏡子進行視覺檢查)，以監測早期的腳部問題。

還應該討論在家中選擇合適的鞋類和穿鞋行為。應該評估患者對這些問題的理解以及他們進行適當足部監視和護理的體能。有視力障礙、體能障礙、運動障礙或認知障礙患者評估足部疾病的能力以及採取適當的應對措施時，需要其他人 (例如家庭成員) 協助照護。

## 治療

患有神經病變或足底壓力增加 (例如紅斑、溫熱感或老繭) 的人可以使用裝備良好的步行鞋或運動鞋充分處理，以緩衝腳部並重新分配壓力。患有骨骼畸形的人 (例如槌球趾、蹠骨頭、拇囊炎) 可能需要更寬或更深的鞋。患有骨骼畸形的人，包括 Charcot foot，當無法接受商業治療性鞋類時，將需要定製模壓鞋。當神經病變患者的腳或腳踝，出現急性發紅、發熱、腫脹時，應該進行特別的考慮和徹底的檢查，並且應該排除 Charcot 神經性關節病變的可能性。Charcot 神經性關節病變的早期診斷和治療是防止潰瘍增加和截肢風險的畸形的最佳方法。一般不推薦治療性鞋類的常規處方。但是，應該向患者提供足夠的資訊來幫助選擇合適的鞋子。一般鞋類建議包括寬闊的方形腳趾箱，每側有三隻或四隻眼睛孔的鞋帶、舌頭狀襯墊、質量輕盈的材料以及大尺寸有足夠的緩衝鞋墊以適應。使用定製治療鞋可以幫助降低高風險患者未來腳部潰瘍的風險<sup>51,53</sup>。

大多數糖尿病足部感染是多種微生物引起

的，以需氧的革蘭氏陽性球菌、葡萄球菌和鏈球菌是最常見的致病微生物。沒有軟組織或骨感染證據的傷口不需要抗生素治療。經驗性抗生素治療可以針對許多急性感染革蘭氏陽性球菌的患者使用，但是那些處於抗生素耐藥性生物感染風險或慢性、先前曾治療過或有嚴重感染風險的患者需要更廣效的治療處方，因此應轉診到專門的照護中心<sup>54</sup>。足部潰瘍和傷口照護可能需要由在個別糖尿病患者照護管理中經驗豐富的足病醫生、骨科足部或血管外科醫生或復健專家來照護<sup>54</sup>。

尚未有充分的證據支持高壓氧療法 (HBOT) 作為糖尿病足部潰瘍的輔助治療，以增強傷口癒合和預防截肢<sup>55-57</sup>。在一項針對慢性糖尿病足部潰瘍患者進行的相對高品質的雙盲研究中，HBOT 作為輔助治療可使 HBOT 治療組患者在隨訪一年後與安慰劑組相比較，可以顯著更好地治癒指標性潰瘍 (index ulcer)<sup>58</sup>。然而，隨後發表的多項研究，不是未能證明 HBOT 的益處，就是在研究設計中存在許多潛在的缺陷使得相對益處較小<sup>56</sup>。一項對 103 例患者進行的良好的隨機對照研究發現，與慢性糖尿病足潰瘍患者的綜合傷口照護相比，HBOT 並未降低截肢適應症或促進傷口癒合<sup>59</sup>。糖尿病足國際工作組對糖尿病足改善慢性糖尿病足潰瘍癒合的系統評價得出結論認為，隨著隨機對照研究仍然很少，而且大多數品質差，證據分析仍然存在許多方法學挑戰<sup>56</sup>。在糖尿病足潰瘍患者，HBOT 也似乎並沒有對生活的健康品質有顯著的改善效果<sup>60,61</sup>。最近的一項綜述得出結論認為，迄今為止的證據仍未確定 HBOT 作為標準傷口護理治療糖尿病足潰瘍的輔助治療的臨床和成本效益<sup>62</sup>。最近發表的荷蘭 DAMOCLES\* 是否應用更多的氧氣可以治癒下肢潰瘍？(試驗的結果表明，糖尿病和缺血性傷口患者的 HBOT 並未顯著改善完整的傷口癒合和挽救肢體<sup>63</sup>。醫療保險和醫療補助服務中心目前給付 HBOT 使用於糖尿病足潰瘍在標準療程治療傷口失敗，並且至少連續 30 天沒有明顯的癒合跡象時<sup>64</sup>。在選擇糖尿病足潰瘍患者的治療前，HBOT 應該是一個共同決策的主



題<sup>64</sup>。

HBOT 在糖尿病足傷口癒合不良所扮演的角色在台灣現今健保規範下規定，必須要有骨科照會或者是核醫檢查有骨髓炎等相關證據才能健保申請使用，否則都要自費！

## 結論

糖尿病相關的神經病變，初期以「對稱性的感覺神經病變」為主，如痛覺、觸覺，及對溫度感覺異常等，其症狀會由四肢末梢開始向上延伸，通常下肢會比較嚴重，病人在手指和腳趾會出現類似“戴手套、穿襪子”般的感覺喪失；此外，腳趾或腳的疼痛、灼熱、針刺及麻木等，在休息時症狀會加劇，活動（如走路）反而獲得減輕。周邊神經病變是糖尿病最常見的併發症之一。它的表現變化多端，解除疼痛與避免截肢為處置上的重要目標。由於相當多糖尿病神經病變未出現症狀，因此所有糖尿病患都要做篩檢，病人每年需進行單股纖維壓覺、頻率 128 Hz 音叉振動感及肌腱反射，以期及早發現神經病變並做適當處置。糖尿病神經病變治療的三大重點為：血糖控制、足部照護及藥物治療。良好的血糖控制是必要的，不僅能預防糖尿病神經病變的發生，亦有利於減緩神經病變引起的疼痛，但對於已發生的神經傷害則無法恢復。每日檢視足部皮膚是否有乾裂、硬皮/雞眼，及早期察覺出腳趾/趾間出現感染等，並能針對問題即時妥善處理，為治療不可或缺之一環；注重足部照護並且落實執行，可避免足部相關病變，包括潰瘍、感染，甚至是截肢。而藥物治療的目的在於緩解疼痛及提升生活品質。如果出現糖尿病周邊神經痛，建議使用 amitriptyline 或 venlafaxine、duloxetine 或 pregabalin 當起始治療。建議 amitriptyline 為首選藥品（特別是在年輕健康的患者），因其有效性和價格低廉<sup>38</sup>。對於單一藥品治療效果不佳的患者，建議採用兩種不同類別的藥品複合治療。替代療法包括辣椒素霜劑、利多卡因貼布、 $\alpha$ -硫辛酸、硝酸異山梨酯外用噴劑或經皮神經電刺激<sup>38,65</sup>。高壓氧療法 (HBOT) 在糖尿病足傷口癒合不良所扮演的角色

在台灣現今健保規範下規定，必須要有骨科照會或者是核醫檢查有骨髓炎等相關證據才能健保申請使用。

## 參考文獻

1. American Diabetes Association. 11. Microvascular complications and foot care: Standards of Medical Care in DM—2019. *DM Care* 2019;42 (Suppl. 1):S124-S138. <https://doi.org/10.2337/dc19-S011>.
2. Ang L, Jaiswal M, Martin C, Pop-Busui R. Glucose control and diabetic neuropathy: lessons from recent large clinical trials. *Curr Diab Rep* 2014;14:528.
3. Martin CL, Albers JW, Pop-Busui R; DCCT/EDIC Research Group. Neuropathy and related findings in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study. *Diabetes Care* 2014;37:31-8.
4. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al.; ACCORD trial group. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* 2010;376:419-30.
5. 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.
6. American Diabetes Association. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018; 41(Suppl 1): S1-S2.
7. Freeman R. Not all neuropathy in diabetes is of diabetic etiology: differential diagnosis of diabetic neuropathy. *Curr Diab Rep* 2009;9:423-31.
8. DAROC Clinical Practice Guidelines for Diabetes Care-2018, Taiwan, Diabetes Association of the R.O.C., 2018;146-55.
9. Malik, R.A., et al., Perceptions of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy in SouthEast Asia: Results from Patient and Physician Surveys. *Adv Ther* 2017;34:1426-37.
10. Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC, et al.; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care* 2010;33:1578-84.
11. Pop-Busui R, Cleary PA, Braffett BH, et al.; DCCT/EDIC Research Group. Association between cardiovascular autonomic neuropathy and left ventricular dysfunction: DCCT/EDIC study (Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications). *J Am Coll Cardiol* 2013;61:447-54.
12. Smith AG, Lessard M, Reyna S, Doudova M, Singleton JR. The diagnostic utility of Sudoscan for distal symmetric peripheral neuropathy. *J Diabetes Complications* 2014;28:511-6.
13. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on nerve conduction in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ann Neurol* 1995;38:869-80.

14. CDC Study Group. The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetologia* 1998;41:416-23.
15. Albers JW, Herman WH, Pop-Busui R, et al. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of prior intensive insulin treatment during the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on peripheral neuropathy in type 1 diabetes during the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study. *Diabetes Care* 2010;33:1090-6.
16. Pop-Busui R, Low PA, Waberski BH, et al. DCCT/EDIC Research Group. Effects of prior intensive insulin therapy on cardiac autonomic nervous system function in type 1 diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study (DCCT/EDIC). *Circulation* 2009;119:2886-93.
17. Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, Hughes RAC. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;6:CD007543.
18. Amthor KF, Dahl-Jorgensen K, Berg TJ, et al. The effect of 8 years of strict glycaemic control on peripheral nerve function in IDDM patients: the Oslo Study. *Diabetologia* 1994;37:579-84.
19. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Ann Intern Med* 1995;122:561-8.
20. Reichard P, Berglund B, Britz A, Cars I, Nilsson BY, Rosenqvist U. Intensified conventional insulin treatment retards the microvascular complications of insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM): the Stockholm Diabetes Intervention Study (SDIS) after 5 years. *J Intern Med* 1991;230:101-8.
21. Pop-Busui R, Lu J, Brooks MM, et al. BARI 2D Study Group. Impact of glycemic control strategies on the progression of diabetic peripheral neuropathy in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) cohort. *Diabetes Care* 2013;36:3208-15.
22. Sadosky A, Schaefer C, Mann R, et al. Burden of illness associated with painful diabetic peripheral neuropathy among adults seeking treatment in the US: results from a retrospective chart review and cross-sectional survey. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2013;6:79-92.
23. 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.
24. 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. *Neurology* 2011;76:1758-65.
25. Wong MC, Chung JW, Wong TK. Effects of treatments for symptoms of painful diabetic neuropathy: systematic review. *BMJ* 2007;335:87.
26. Max MB, Lynch SA, Muir J, Shoaf SE, et al. Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 1992;326:1250.
27. Feldman EL, McCulloch DK, Shefner JM, Nathan DM, Dashe JF. Treatment of diabetic neuropathy. *UpToDate* 2012.
28. 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.
29. 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.
30. Ziegler D, Fonseca V. From guideline to patient: a review of recent recommendations for pharmacotherapy of painful diabetic neuropathy. *J Diabetes Complications* 2015;29:146-56.
31. 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.
32. Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;3:CD007076.
33. Raskin P, Huffman C, Toth C, et al. Pregabalin in patients with inadequately treated painful diabetic peripheral neuropathy: a randomized withdrawal trial. *Clin J Pain* 2014;30:379-90.
34. 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.
35. Ziegler D, Duan WR, An G, Thomas JW, Nothhaft W. A randomized double-blind, placebo-, and active-controlled study of T-type calcium channel blocker ABT-639 in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain* 2015;156:2013-20.
36. Quilici S, Chancellor J, Löthgren M, et al. Meta-analysis of duloxetine vs. pregabalin and gabapentin in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *BMC Neurol* 2009;9:6.
37. Dworkin RH, Jensen MP, Gammaitoni AR, Olajide DO, Galer BS. Symptom profiles differ in patients with neuropathic versus non-neuropathic pain. *J Pain* 2007;8:118-26.
38. Wu CW, Chen YJ, Lin ZR. Treatment of diabetic neuropathy and neuropathic pain. *The Journal of Taiwan Pharmacy* 2014;30:53-8.
39. Wiffen PJ, Derry S, Bell RF, et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;6:CD007938.
40. Wernicke JF, Pritchett YL, D'Souza DN, et al. A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology* 2006;67:1411-20.
41. Hardy T, Sachson R, Shen S, Armbruster M, Boulton AJM. Does treatment with duloxetine for neuropathic pain impact glycemic control? *Diabetes Care* 2007;30:21-6.

42. 修正「全民健康保險藥物給付項目及支付標準－第六編第八十三條之藥品給付規定第1節神經系統藥物 Drugs acting on the nervous system 1.1.7.Pregabalin (如Lyrica)」<https://www.nhi.gov.tw/Default.aspx>.
43. Schwartz S, Etropolski M, Shapiro DY, et al. Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin* 2011;27:151-62.
44. Vinik AI, Shapiro DY, Rauschkolb C, et al. A randomized withdrawal, placebo-controlled study evaluating the efficacy and tolerability of tapentadol extended release in patients with chronic painful diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care* 2014;37:2302-9.
45. Camilleri M, Parkman HP, Shafi MA, Abell TL, Gerson L; American College of Gastroenterology. Clinical guideline: management of gastroparesis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:18-37; quiz 38.
46. Umpierrez GE, Ed. *Therapy for Diabetes Mellitus and Related Disorders*. 6th ed. Alexandria, VA, American Diabetes Association 2014; 834-64.
47. Sugumar A, Singh A, Pasricha PJ. A systematic review of the efficacy of domperidone for the treatment of diabetic gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:726-33.
48. Maganti K, Onyemere K, Jones MP. Oral erythromycin and symptomatic relief of gastroparesis: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2003;98:259-63.
49. McCallum RW, Snape W, Brody F, Wo J, Parkman HP, Nowak T. Gastric electrical stimulation with Enterra therapy improves symptoms from diabetic gastroparesis in a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:947-54; quiz e116.
50. Boulton AJM, Armstrong DG, Albert SF, et al. American Diabetes Association; American Association of Clinical Endocrinologists. Comprehensive foot examination and risk assessment: a report of the task force of the foot care interest group of the American Diabetes Association, with endorsement by the American Association of Clinical Endocrinologists. *Diabetes Care* 2008;31:1679-85.
51. Hingorani A, LaMuraglia GM, Henke P, et al. The management of diabetic foot: a clinical practice guideline by the Society for Vascular Surgery in collaboration with the American Podiatric Medical Association and the Society for Vascular Medicine. *J Vasc Surg* 2016;63(Suppl 2):S3-S21.
52. Bonner T, Foster M, Spears-Lanoix E. Type 2 diabetes-related foot care knowledge and foot self-care practice interventions in the United States: a systematic review of the literature. *Diabet Foot Ankle* 2016;7:29758.
53. Rizzo L, Tedeschi A, Fallani E, et al. Custom-made orthosis and shoes in a structured follow-up program reduces the incidence of neuropathic ulcers in high-risk diabetic foot patients. *Int J Low Extrem Wounds* 2012;11:59-64.
54. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, et al. Infectious Diseases Society of America. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 2012;54:e132-73.
55. Elraiyah T, Tsapas A, Prutsky G, et al. A systematic review and meta-analysis of adjunctive therapies in diabetic foot ulcers. *J Vasc Surg* 2016;63(Suppl 2):46S-58S.e1-2.
56. Game FL, Apelqvist J, Attinger C, et al.; International Working Group on the Diabetic Foot. Effectiveness of interventions to enhance healing of chronic ulcers of the foot in diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* 2016;32(Suppl 1):154-68.
57. Kranke P, Bennett MH, Martyn-St James M, Schnabel A, Debus SE, Weibel S. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;6:CD004123.
58. Löndahl M, Katzman P, Nilsson A, Hammarlund C. Hyperbaric oxygen therapy facilitates healing of chronic foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:998-1003.
59. Fedorko L, Bowen JM, Jones W, et al. Hyperbaric oxygen therapy does not reduce indications for amputation in patients with diabetes with nonhealing ulcers of the lower limb: a prospective, double-blind, randomized controlled clinical trial. *Diabetes Care* 2016;39:392-9.
60. Li G, Hopkins RB, Levine MAH, et al. Relationship between hyperbaric oxygen therapy and quality of life in participants with chronic diabetic foot ulcers: data from a randomized controlled trial. *Acta Diabetol* 2017;54:823-31.
61. Boulton AJM. *The Diabetic Foot* [Internet], 2000. South Dartmouth, MA, MDText.com, Inc. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK409609/>. Accessed 5 October 2017.
62. Health Quality Ontario. Hyperbaric oxygen therapy for the treatment of diabetic foot ulcers: a health technology assessment. *Ont Health Technol Assess Ser* 2017;17:1-142.
63. Santema KTB, Stoekenbroek RM, Koelemay MJW, et al. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of ischemic lower extremity ulcers in patients with diabetes: results of the DAMO2CLES multicenter randomized clinical trial. *Diabetes Care*. 26 October 2017 [Epub ahead of print]. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc17-0654>.
64. Huang ET, Mansouri J, Murad MH, et al. UHMS CPG Oversight Committee. A clinical practice guideline for the use of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of diabetic foot ulcers. *Undersea Hyperb Med* 2015;42:205-47.
65. Feldman EL, McCulloch DK, Shefner JM, Nathan DM, Dashe JF. *Treatment of diabetic neuropathy*. UpToDate 2012.

# Diabetic Neuropathy and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes — 2019

Lyh-Jyh Hao<sup>1,9</sup>, Chwen-Yi Yang<sup>2</sup>, Eugene Hsin Yu<sup>3</sup>, Hsiu-Yun Hsu<sup>4</sup>,  
Ying-Tso Shen<sup>5</sup>, Hong-Teng Chen<sup>5</sup>, Hung-Pin Tan<sup>6</sup>, Chin-Wang Chen<sup>7,9</sup>,  
Jue-Long Wang<sup>8</sup>, and Meng-Hua Huang<sup>4</sup>

<sup>1</sup>*Department of Endocrinology and Metabolism, <sup>4</sup>Department of Neurology,  
<sup>5</sup>Department of Gastroenterology, <sup>6</sup>Department of Psychiatry, <sup>7</sup>Department of General Surgery,  
Kaohsiung Veteran General Hospital Tainan Branch;*  
<sup>8</sup>*Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Kaohsiung Veterans General Hospital;*  
<sup>2</sup>*Division of Endocrinology and Metabolism, Chi-Mei Medical Center;*  
<sup>3</sup>*Yu's Endocrine & Diabetes Clinic;*  
<sup>9</sup>*Chung Hwa University of Medical and Technology, Tainan, Taiwan*

The diabetic neuropathies are a heterogeneous group of disorders with diverse clinical manifestations. The early recognition and appropriate management of neuropathy in the patient with diabetes is required. The most important treatment of diabetic neuropathy is optimal glucose control. Foot care is crucial to prevent ulceration, infection, and amputation. For patients with painful diabetic neuropathy, we suggest initial therapy using either amitriptyline or venlafaxine, duloxetine or pregabalin. If patients fail with single drug therapy, it is recommended that the composite treatment using two different classes of drugs. Alternative replacement therapy, including capsaicin cream, lidocaine patch,  $\alpha$ -lipoic acid or transcutaneous electrical nerve stimulation. A new section was added in this standard medical care to describe the mixed evidence on the use of hyperbaric oxygen therapy in people with diabetic foot ulcers. Gabapentin was added to the list of agents to be considered for the treatment of neuropathic pain in people with diabetes based on data on efficacy and the potential for cost savings. The gastroparesis section includes a discussion of a few additional treatment modalities. The recommendation for patients with diabetes to have their feet inspected at every visit was modified to only include those at high risk for ulceration. Annual examinations remain recommended for everyone. (J Intern Med Taiwan 2019; 30: 368-379)