

Liečba diabetickej polyneuropatie

MUDr. Milan Grofik, PhD.¹, MUDr. Michal Cibulka, PhD.², prof. MUDr. Egon Kurča, PhD., FESO¹

¹Neurologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta UK a Univerzitná nemocnica, Martin

²BioMed – Martinské centrum pre biomedicínu, Jesseniova lekárska fakulta UK, Martin

Diabetická polyneuropatia je najčastejšou komplikáciou diabetu a súčasne najčastejšou príčinou syndrómu diabetickej nohy a bolesti pacientov s diabetes mellitus. V klinickej praxi ide stále o nedostatočne, resp. neskoro diagnostikované ochorenie, pričom práve terapeutický zásah v skorých štádiách ochorenia môže spomaliť (prípadne až zastaviť) progresiu polyneuropatie. Práca poskytuje súhrn aktuálnych možností prevencie a liečby diabetickej polyneuropatie a podáva prehľad o liekoch a nutraceutických produktoch, ktoré boli alebo sú v klinickom skúšaní.

Kľúčová slová: diabetická polyneuropatia, neuropatická bolesť.

Diabetic polyneuropathy treatment

Diabetic polyneuropathy is the most frequent complication of diabetes mellitus and at the same time the most common cause of diabetic foot syndrome and pain in patients with diabetes. This disorder is still being diagnosed insufficiently and too late in many cases. Therapeutic intervention in early stages could slow down (or completely stop) progression of the neuropathy. Presented paper reviews current possibilities of prevention and therapy of diabetic polyneuropathy as well as pharmaceuticals and nutraceuticals that were, or still are involved in clinical trials.

Key words: diabetic polyneuropathy, neuropatic pain.

Úvod

Diabetická polyneuropatia (DPN) je najčastejšou komplikáciou diabetes mellitus (DM), ktorá postihuje približne 50 % pacientov. Vyskytuje sa až u 20,0 % novodiagnostikovaných pacientov a u 11,2 % pacientov s prediabetom, čo zásadne mení tradičný pohľad na DPN ako neskorú komplikáciu DM (Stino et Smith, 2017). DPN je rovnako najčastejšou príčinou syndrómu diabetickej nohy (a v konečnom dôsledku končatinových amputácií) a neuropatickej bolesti (bolestivá DPN). Diabetologické spoločnosti jednotlivých krajín majú vypracované vlastné štandardy diagnostiky a liečby DPN.

Farmakologická liečba DPN

Farmakologickú liečbu DPN rozdeľujeme na kauzálnu, patogenetickú a symptomatickú.

Kauzálna liečba

Pod týmto pojmom rozumieme liečbu základného ochorenia DM a prípadné ovplyvnenie rizikových faktorov DPN, medzi ktoré radíme najmä dĺžku trvania DM, nedostatočnú metabolickú kompenzáciu DM a vek. Rozvoj DPN je spojený aj s ďalšími potenciálne ovplyvniteľnými kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi, ako je arteriálna hypertenzia, hyperlipidémia, obezita a fajčenie.

Základom prevencie a liečby DPN je **optimálna kompenzácia DM**. Presvedčivo to dokumentujú závery rozsiahlych klinických štúdií pacientov s DM 1. typu, menej konkluzívne sú dôkazy u pacientov s DM 2. typu. V multicenterickej štúdii s 1 441 pacientmi s DM 1. typu bol výskyt DPN v skupine pacientov s intenzifikovaným inzulínovým terapeutickým režimom (HbA1c ~ 7%) o 64,0 % nižší a progresia DPN

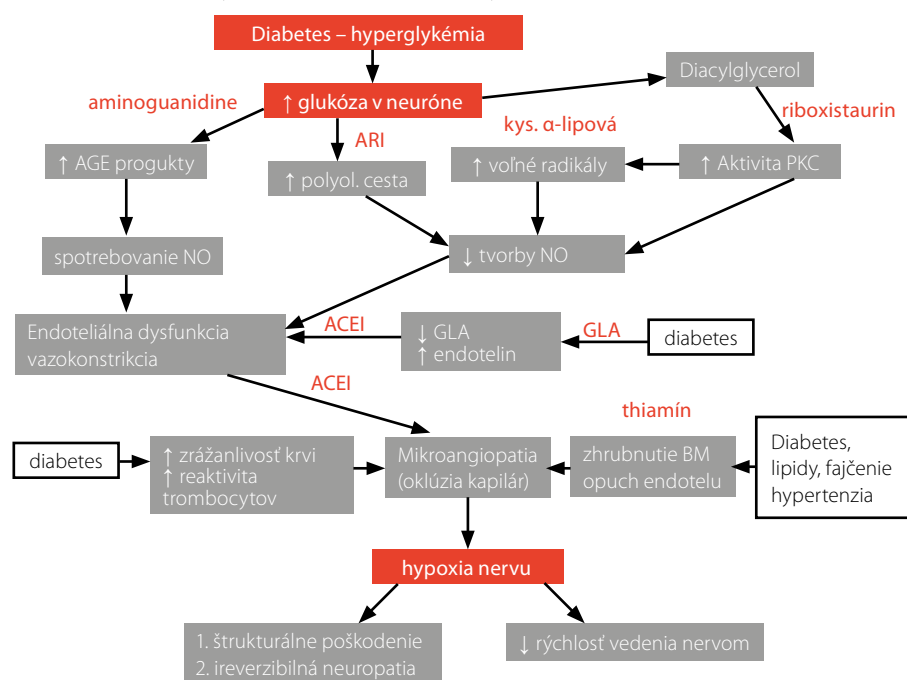
o 57,0 % menej výrazná v porovnaní so skupinou pacientov na konvenčnej liečbe (HbA1c ~ 9 %) (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1995). Čo sa týka pacientov s DM 2. typu, tak z ôsmich klinických štúdií iba tri konštatovali štatisticky významný, ale malý vplyv terapie na výskyt a progresiu DPN. Najrozsiahlejšou bola štúdia ADVANCE, ktorá sledovala viac ako 11 000 pacientov s DM 2. typu a táto žiadny vplyv terapie DM na DPN nepotvrdila (ADVANCE Collaborative Group, 2008).

Zásadný význam v terapii DM majú **diétne a pohybové režimové opatrenia**. Pacienti s neuropatiou pri prediabete, ktorí podstúpili definovanú zmenu životného štýlu (diétny a pohybový režim), mali po jednom roku vyššiu hustotu intraepidermálnych nervových vlákien (intraepidermal nerve fibre density – IENFD) pri kožnej biopsii, vyššiu amplitúdu senzitivného



KORESPONDENČNÁ ADRESA AUTORA: MUDr. Milan Grofik, PhD., milangrofik@gmail.com
Neurologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta UK, Univerzitná nemocnica Martin
Kollárova 2, 036 59 Martin

Cit. zkr: Neurol. praxi 2020; 21(6): 466–471
Článok prijat redakci: 16. 7. 2020
Článok prijat k publikaci: 10. 10. 2020

Obr. 1. Prehľad niektorých potenciálne patogeneticky pôsobiach farmák (prevzaté z Hajaš, 2018)

AGE – koncové produkty pokročilej glykácie; ARI – inhibitory aldózoreduktázy; PKC – proteínkináza C; ACEI – inhibitory angiotenzín konvertujúceho enzýmu; GLA – kyselina gamalinolénová; NO – oxid dusnatý; BM – bazálna membrána

neurogramu *n. suralis* pri EMG vyšetrení a taktiež nižšiu intenzitu pociťovanej bolesti podľa vizuálnej analógovej škály (Smith et al., 2006). Podobne aj pacienti s DM 2. typu bez klinických prejavov DPN, ktorí sa zapojili do štruktúrovaného programu pravidelného cvičenia, mali po jednom roku signifikantne zvýšený parameter IENFD, ale v súbore pacientov bez cvičenia sa IENFD nezmenila (Singleton et al., 2014). Pacienti s klinickou DPN, ktorí absolvovali 10-týždňový stredne intenzívny aeróbny a strečingový cvičebný program, zaznamenali zvýšenie IENFD a súčasne zmiernenie bolesti a ďalších neuropatických symptómov (Kluding et al., 2012). Všetky uvedené štúdie potvrdzujú minimálne parciálnu reverzibilitu DPN, a to iba v dôsledku dodržiavania diétnych a pohybových režimových opatrení.

Patogenetická liečba

Pod patogenetickou liečbou rozumieme liečbu so zásahom do patogenézy DPN, v ktorej kľúčovú úlohu zohráva chronická hyperglykémia s preťažením viacerých metabolických dráh spracovania glukózy. V dôsledku toho sa aktivujú alternatívne dráhy metabolizmu glukózy (polyolová a hexozamínová dráha, dráha proteínkinázy C a dráha pokročilých produktov glykácie), ktoré vedú v konečnom dôsledku k nadmernému

oxidatívne stresu, endotelovej dysfunkcii a poškodeniu cievneho zásobenia periférnych nervov.

Kyselina alfa-lipoová (ALA) je molekula, ktorá môže zasiahnuť do patofyziologických procesov DPN. Má dokázané antioxidantné účinky (je súčasťou endogénneho „scavenger“ systému), ale sú opísané aj ďalšie priaznivé metabolické (hypoglykemizujúce), vazodilatačné a neurotropné efekty. Viaceré klinické štúdie potvrdili ústup klinických príznakov DPN, ako aj zlepšenie vybraných EMG parametrov pri dávkovaní ALA minimálne 600 mg denne (Papanas et al., 2014). Podávanie ALA je súčasťou terapeutických algoritmov slovenskej, českej aj nemeckej diabetologickej spoločnosti. Na trhu sú v súčasnosti dostupné aj výživové doplnky s obsahom ALA, avšak s nižším obsahom účinnej látky ako 600 mg. Do kategórie patogenetickej liečby môžeme zaradiť aj vitamín B1 (tiamín).

Tiamín dokáže aktiváciou transketolázy odkloniť časť metabolizmu glukózy do pentózo-fosfátovej dráhy a tým zmierniť chorobné dôsledky chronickej hyperglykémie. Jeho plazmatické hladiny sú v skupine pacientov s DM nižšie v porovnaní so zdravou populáciou. Pacienti s DM liečení metformínom môžu mať problém so vstrebávaním tiamínu, keďže tiamín a metformín zdieľajú rovnaký transportér pri črevnej

absorpcii. Z tohto dôvodu je výhodnejšia v tuku rozpustná forma tiamínu – benfotiamín, ktorý sa vstrebáva z tráviaceho systému nezávisle od metformínu a má aj vyššiu biologickú aktivitu. Účinok benfotiamínu na symptómy DPN bol potvrdený viacerými klinickými štúdiami, a to pri dávkovaní v rozsahu 300–600 mg/deň (Stracke et al., 2008; Haupt et al., 2005). Recentne publikovaná práca poukazuje na priaznivé ovplyvnenie príznakov DPN pri kombinovanej terapii ALA s benfotiamínom (Popa et al., 2019). Zásah uvedených liekov do patogenézy DPN je schematicky znázornený na obrázku 1.

Dlhotrvajúci výskum celého radu molekúl s potenciálom zasiahnuť do patogenézy DPN priniesol opakované sklamanie. Aj keď viaceré látky vykazovali účinnosť na zvieracích modeloch, ich efektivita nebola nakoniec potvrdená v humánných klinických štúdiách (napr. blokátor tvorby pokročilých produktov glykácie aminoguanidín, nervový rastový faktor, neurotropné peptidy, antioxidant glutatión a inhibitor proteínkinázy C typu beta ruboxistaurín). Ďalšiu skupinu predstavujú látky, ktorých účinnosť v humánných klinických štúdiách nebola potvrdená v súlade s pravidlami medicíny založenej na dôkazoch (napr. nedostatočné počty pacientov, metodické chyby), a preto ich nie je možné odporučiť do klinickej praxe. Ide o kyselinu folovú, uridín monofosfát, myoinozitol a kyselinu gama-linolénovú, ktoré sú bežne dostupné vo forme potravinových doplnkov. Prehľad týchto látok je uvedený v tabuľke 1.

Zásadne vyššiu výpovednú hodnotu majú dáta získané z klinických štúdií s podstatne väčším počtom pacientov (študujúce napr. acetyl-L-karnitín, inhibitory aldózoreduktázy a C-peptid). V recentnom prehľade, ktorý analyzuje štyri klinické štúdie s aminokyselinovým derivátom **acetyl-L-karnitínom** s celkovým počtom 907 pacientov, sa konštatuje, že neexistujú presvedčivé dôkazy o ústupe symptómov DPN, zlepšení nervových funkcií a redukcii bolesti pri tejto liečbe (Rolim et al., 2019). Veľké nádeje sa vkladali do **inhibitorov aldózoreduktázy**, ktoré zasahujú do polyolovej cesty metabolizmu glukózy. Viaceré testované látky (napr. sorbinil, tolrestat) boli postupne stiahnuté z trhu pre ich závažné nežiaduce účinky. Jediným registrovaným liečivom je molekula epalrestat (registrovaný iba v Japonsku). Analýza šiestich klinických štúdií s týmto liekom preukázala sig-

Tab. 1. *Prehľad látok s možným zásahom do patogenézy DPN*

Názov lieku	Podstata lieku	Počet pacientov v štúdiu	Dávka	Dokázané zlepšenie
Kyselina folová	Vitamín B ₉	40	1 mg/deň	EMG
Uridín monofosfát	nukleotid, súčasť RNA	20	900 mg/deň	EMG
Myoinozitol	Stavebná zložka biomembrán	20	Neudaná	EMG
Kyselina gamalinolénová	Nenasýtená masťná kyselina, zložka biomembrán (hlavne myelínu)	12	360 mg/deň	EMG

Tab. 2. *Liečba neuropatickej bolesti pri DPN podľa odporúčania EFNS (podľa Attal et al., 2010)*

Level A (účinnosť)	Level B (účinnosť)	Level C (účinnosť)	Level A/B (neúčinnosť alebo diskrepantné výsledky)	Odporúčania pre 1. líniu	Odporúčania pre 2. a 3. líniu
Duloxetín Gabapentín – morfín TCA Gabapentín Agonisty nikotínu Nitrátové deriváty Oxykodón Pregabalín TCA Tramadol Tramadol + acetaminofén Venlafaxín	Botulotoxín Dextrometorfán Gabapentín/venlafaxín Levodopa	Karbamazepín Fenytoín	Kapsaicín Lakosamid Lamotrigín Memantín Mexiletín Mianserín NK1 antagonisti Oxkarbazepín SSRI Klonidín Topiramát Valproát Zonisamid	Duloxetín Gabapentín Pregabalín TCA Venlafaxín	Opioidy Tramadol

NK1 – neurokinín 1; SSRI – inhibitory spätného vychytávania sérotonínu; TCA – tricyklické antidepresíva

Tab. 3. *Klinický štandard pre farmakoterapiu neuropatickej bolesti – bolestivá polyneuropatia vrátane bolestivej DPN (podľa Bednařík et al., 2012)*

Lieky 1. voľby	Modulátory α2-δ podjednotky kalciových kanálov: ■ pregabalín ■ gabapentín Tricyklické antidepresíva (TCA): ■ amitriptylín (alebo nortriptylín, imipramín, klomipramín) Inhibitory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalinu (SNRI): ■ duloxetín ■ venlafaxín
Lieky 2. voľby (indikované pri neúčinnosti, neznášanlivosti alebo nemožnosti použitia liekov 1. voľby)	Tramadol – samostatne alebo v kombinácii s paracetamolom, alebo s liekmi 1. voľby Opioidy (morfín, fentanyl, oxykodón) – samostatne alebo s liekmi 1. voľby
Lieky 3. voľby (indikované pri neúčinnosti, neznášanlivosti alebo nemožnosti použitia liekov 1. a 2. voľby)	Antiepileptiká (antikonvulzíva): ■ karbamazepín ■ fenytoín Antagonisty NMDA receptorov: ■ dextrometorfán Kyselina tioktová (alfa-lipoová)

nifikančný efekt na symptómy neuropatie, ako aj vybrané EMG parametre pri DPN (Ramirez et Borja, 2008). Obdobný optimizmus vzbudzovalo skúšanie **C-peptidu**, ale závery nateraz vykonaných klinických štúdií nie sú presvedčivé. Posledná štúdia s 250 pacientmi s DM 1. typu ukázala, že dlhodobá terapia C-peptidom síce výrazne zlepšila vibračnú citlivosť, ale nemala vplyv na vodivostné štúdie pri EMG vyšetrení a ani na ďalšie príznaky DPN (Wahren et al., 2016).

Ako kuriozitu môžeme uviesť použitie génovej terapie (intramuskulárna aplikácia plazmidu

s génom kódujúcim **VEGF** – vaskulárny endoteliálny rastový faktor) v skupine 39 pacientov s následným zlepšením neuropatických symptómov, avšak tento prístup bol poznamenaný frekventnými nežiaducimi účinkami (Ropper et al., 2009).

V súčasnosti je najviac klinicky relevantných dát o **vitamínoch skupiny B** (najmä vitamín B₁₂) a **magnéziu**. Pacienti s DM 2. typu (hlavne pokiaľ dlhodobo užívajú metformín) majú častú deficienciu vitamínu B₁₂. V tejto skupine pacientov je pomerne vysoká prevalencia DPN, pričom suplementácia vitamínu B₁₂ presvedčivo po-

tláča príznaky DPN (Alvarez et al., 2019). Viaceré klinické štúdie potvrdili účinnosť kombinácie vitamínov B₁, B₆ a B₁₂ na vybrané klinické a elektrofyziológické parametre DPN (Stracke et al., 2009) vrátane potlačenia neuropatickej bolesti (Gazoni et al., 2016).

Pacienti s DM 1. typu a DPN mali zistené nižšie koncentrácie intracelulárneho magnézia v porovnaní s pacientmi bez DPN. Suplementácia magnézia následne podmienila zlepšenie vybraných EMG parametrov a pokles incidencie DPN (De Leeuw et al., 2004). Analogicky bolo na relatívne početnom súbore pacientov s DM 2. typu (978 pacientov) preukázané, že nižšie sérové koncentrácie magnézia sú asociované s vyšším výskytom DPN (Chu et al., 2016).

Symptomatická liečba

Symptomatická liečba v užšom zmysle slova predstavuje terapiu bolesti podmienenej DPN. Ako je známe, neuropatická bolesť nereaguje alebo nedostatočne reaguje na nesteroidné antiflogistiká, ako aj na väčšinu tzv. bežných základných analgetík. Liekmi prvej voľby sú antiepileptiká – gabapentinoidey, konkrétne **gabapentín** (1 200–3 600 mg denne) a **pregabalín** (150–600 mg denne), a antidepresíva – tricyklické antidepresívum (TCA) **amitriptylín** (25–75 mg denne) a inhibitor spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalinu (SNRI) **duloxetín** (60–120 mg denne). Podľa recentných odporúčaní pre liečbu neuropatickej bolesti je slabý opioid **tramadol** zaradený medzi lieky druhej voľby (200–400 mg denne) a silné opioidy medzi lieky tretej voľby s ohľadom na ich účinnosť v porovnaní s ostatnými liekmi a potenciálne riziko abúzu a narastajúcu mortalitu v dôsledku predávkovania (Finnerup et al., 2015; Moisset et al., 2020). V randomizovaných kontrolovaných štúdiách preukázal účinnosť v potlačení neuropatickej bolesti pri DPN silný opioid **tapentadol** v dennej dávke 200–500 mg (Freo et al., 2019). Tapentadol je agonistom má opioidných receptorov a zároveň pôsobí ako inhibitor spätného vychytávania noradrenalinu. V prípade nedostatočného efektu monoterapie je možné využiť kombinovanú terapiu. Na prvom mieste prichádza do úvahy vzájomná kombinácia liekov prvej voľby, teda gabapentinoideov s antidepresívami (TCA alebo SNRI) a druhom mieste kombinácia liekov prvej voľby (gabapentinoidey alebo antidepresíva) s opioidmi.

INZERCE

Tab. 4. Prehľad aktuálne prebiehajúcich klinických štúdií na DPN

Fáza	Liek	Mechanizmus účinku lieku	Stav
1	SYHA1402	Neuroprotektívum	Príprava
1	BOL-DP-o-04	Kanabinoid	Nábor
1	Niagen	Niacín (nikotínamid, vitamín B3)	Nábor
1, 2	Mentol sám vs. mentol + manitol	Lokálna liečba	Nábor
2	VM-202	Plazmid	Príprava
2	IGIV-C	Intravenózne imunoglobulín	Nábor
2	Lakosamid	Antiepileptikum	Nábor
2	Pirenzepín	Lokálna liečba	Nábor
2	L-karnitín	Aminokyselina	Nábor
2	NYX-2925	Modulátor NMDA receptora	Nábor
2	LAT8881	Peptid	Prebieha
3	Mirogabalin	Antiepileptikum	Nábor
4	Pregabalin, duloxetín	Antiepileptikum	Nábor

Pre úplnosť uvádzame v tabuľke 2 odporúčenie liečby neuropatickej bolesti pri DPN podľa EFNS z roku 2010 a ďalej v tabuľke 3 klinický štandard pre liečbu neuropatickej bolesti – bolestivej polyneuropatie vrátane bolestivej DPN.

Do úvahy prichádza aj podávanie **IVIG**, ktorý je niektorými autormi odporúčaným terapeutickým postupom pri diabetickej amyotrofii (diabetická lumbosakrálna radikuloplexopatia), pri ktorej zohráva imunitný komponent významnú etiopatogenetickú úlohu. IVIG by sme mohli zaradiť aj k liečbe potenciálne zasahujúcej do patogenézy vybraných podtypov DPN. Signifikantný efekt úľavy od bolesti bol potvrdený aj v súbore pacientov s bolestivou formou senzitivno-motorickej DPN rezistentnou na konvenčnú terapiu (Jann et al., 2020).

Zaujímavou molekulou je **N-acetyl-cysteín** (NAC). Je to N-acetylovaný derivát aminokyseliny cysteín, ktorá je prekurzorom glutatiónu so silnými antioxidantnými vlastnosťami. NAC je dobre známym mukolytikom, antidotom pre paracetamol a obľúbeným výživovým doplnkom pre športovcov. V klinickej štúdii, v ktorej bolo sledovaných 90 pacientov s bolestivou DPN, bol v skupine pacientov liečených kombináciou pregabalin + NAC preukázaný signifikantne výraznejší efekt na bolesť v porovnaní so súborom pacientov liečeným pregabalínom (Heidari et al., 2019).

V prípade farmakorezistentnej bolesti prichádza do úvahy napr. spinálna neuromodulácia. V rámci ďalších nefarmakologických in-

tervencií sú publikované povzbudivé výsledky pri aplikácii pulzného elektromagnetického poľa, laseru a po štruktúrovanom fyzickom cvičení.

Na zachovanie aktuálnej celistvosti informácií uvádzame v tabuľke 4 prehľad v súčasnosti prebiehajúcich farmakologických klinických štúdií s DPN. Väčšina z nich má ako primárny cieľ stanovené ovplyvnenie bolesti.

Lokálna liečba

Pri lokálnej liečbe je najviac používanou látkou **kapsaicín**. Ide o alkaloid z čili papričiek, ktorý sa selektívne viaže na TRPV receptory (transient receptor potential – vanilloid) exprimované na nervových zakončeníach A-delta a C vlákien, ktoré sú zodpovedné za vedenie bolesti. Kapsaicín vo vysokej koncentrácii (8 %) už po jednorazovej aplikácii spôsobí štruktúrne poškodenie uvedených nociceptorov, ktoré pretrváva až 3 mesiace. V nižších koncentráciách (0,025–0,075 %) spôsobuje funkčnú desenzitizáciu nociceptorov a pri pravidelných opakovaných aplikáciách pretrváva analgetický efekt až 3 týždne. Účinnosť 8 % kapsaicínovej náplasti na bolesť pri DPN nedávno potvrdila pomerne rozsiahla klinická štúdia na súbore 369 pacientov (Simpson et al., 2017). V prípade nízkokonzentrovanej kapsaicínu nie je v SPC indikácia bolestivej DPN uvedená, aj keď v nedávno uverejnenom prehľadovom článku na tému topickej liečby bolestivej DPN sa konštatuje, že väčšina klinických štúdií potvrdila jeho účinnosť (Yang et

al., 2019). Nízkokonzentrovanej kapsaicín je uvedený aj v odporúčaní Amerického neurologického akadémie ako liečebná možnosť bolestivej formy DPN (Bril et al., 2011). V prípade kapsaicínových prípravkov s veľmi nízkou koncentráciou účinnej látky (bez štatútu lieku) nebol preukázaný efekt na neuropatickú bolesť. Navyše sú pacientom často odporúčané aj masti a krémy s obsahom nesteroïdnych antiflogistik, ktoré sú v tomto prípade per primam neúčinné.

Ďalšiu možnosť topickej liečby bolestivej DPN predstavuje **lidokaín**. Je to blokátor napätovo riadených Na kanálov, ktorý stabilizuje neuronálne membrány abnormálne excitovateľných A-delta a C vlákien. Viaceré klinické štúdie preukázali účinok náplasti s 5 % lidokaínom na rôzne typy neuropatickej bolesti vrátane DPN (Wolff et al., 2010). Pre použitie 2 % amitriptylínového krému a topickeho klonidínu v tejto indikácii nie sú zatiaľ presvedčivé klinické dôkazy (Yang et al., 2019).

Záver

DPN považujeme minimálne v časti prípadov za stále nedostatočne diagnostikovanú, resp. neskoro diagnostikovanú komplikáciu DM. Včasnou diagnostikou a liečbou DPN je možné spomaliť, prípadne zastaviť progresiu neuropatie. Za protektívne faktory môžeme považovať optimálnu metabolickú kompenzáciu DM a diétne a pohybové režimové opatrenia, ktoré na základe histopatologických štúdií môžu vo včasných fázach ochorenia dokonca zvrátiť proces vývoja DPN. Napriek tomu, že v klinických štúdiách boli a naďalej sú extenzívne testované rôzne molekuly, potenciálne zasahujúce do patogenézy DPN, môžeme konštatovať, že výsledky nie sú doteraz uspokojivé. Preto zatiaľ prakticky iba ALA (ideálne zrejme v kombinácii s benfotiamínom) predstavuje patofyziologicky a klinickými štúdiami dobre zdokumentovanú terapiu DPN. Významnou súčasťou komplexnej liečby DPN je symptomatická liečba neuropatickej bolesti, pretože práve bolesť je jedným zo zásadných determinantov kvality života pacientov s DPN.

LITERATÚRA

- ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bombardieri S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(24): 2560–2572.
- Alvarez M, Rincón Sierra O, Saavedra G, and Moreno S. Vitamin B₁₂ deficiency and diabetic neuropathy in patients taking metformin: A cross-sectional study. *Endocrine Connections* 2019; 8(10): 1324–1329.
- Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2009 revision. *European Journal*

of Neurology 2010; 17(9): 1113–e88.

- Bednařík J, Ambler Z, Opavský J, Keller O, Rokyta R, Mazanec R, Lejško J, Kozák J, Suchý M, Pátá M, Kožený P. Klinický štandard pro farmakoterapii neuropatické bolesti. *Cesk Slov Neurol N* 2012; 75/108(1): 93–101.
- Bril V, England J, Franklin G, Backonja M, Cohen J, Del Toro D, Feldman E, Iverson DJ, Perkins B, Russell JW, Zochodne D,

- American Academy of Neurology, American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, & American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Evidence-based guideline: treatment of painful diabetic neuropathy. *Neurology* 2011; 76(20): 1758–1765.
6. Chu C, Zhao W, Zhang Y, Li L, Lu J, Jiang L, Wang C, Jia W. Low serum magnesium levels are associated with impaired peripheral nerve function in type 2 diabetic patients. *Sci Rep* 2016; 6(1): 32623.
 7. De Leeuw I, Engelen E, De Block C, Van Gaal L. Long term magnesium supplementation influences favourably the natural evolution of neuropathy in Mg-depleted type 1 diabetic patients (T1DM). *Magnes Res* 2004; 17(2): 109–114.
 8. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, Gilron I, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Kammerman PR, Lund K, Moore A, Raja SN, Rice AS, Rowbotham M, Sena E, Siddall P, Smith BH, Wallace M. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015; 14(2): 162–173.
 9. Freo U, Romualdi P, Kress HG. Tapentadol for neuropathic pain: a review of clinical studies. *J Pain Res* 2019; 12: 1537–1551.
 10. Gazoni FM, Malezan WR, Santos FC. B complex vitamins for analgesic therapy. *Revista Dor* 2016; 17(1): 52–56.
 11. Hajaš G. Diabetická polyneuropatia. *Neurol. praxi* 2018; 19(3): 161–171.
 12. 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(02): 71–77.
 13. Heidari N, Sajedi F, Mohammadi Y, Mirjalili M, Mehrpooya M. Ameliorative effects of N-acetylcysteine as adjunct therapy on symptoms of painful diabetic neuropathy. *Journal of Pain Research* 2019; 12: 3147–3159.
 14. Jann S, Fazio R, Cocito D, Toscano A, Schenone A, Marfia GA, Antonini G, De Toni Franceschini L, Mazzeo A, Grandis M, Velardo D, Mataluni G, Peci E. High-dose intravenous immunoglobulin is effective in painful diabetic polyneuropathy resistant to conventional treatments. Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Pain Medicine* 2020; 21 (3): 576–585.
 15. Kluding PM, Pasnoor M, Singh R, Jernigan S, Farmer K, Rucker J, Sharma NK, Wright DE. The effect of exercise on neuropathic symptoms, nerve function, and cutaneous innervation in people with diabetic peripheral neuropathy. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2012; 26 (5): 424–429.
 16. Moisset X, Bouhassira D, Avez Couturier J, Alchaar H, Conradi S, Delmotte MH, Lanteri-Minet M, Lefaucheur JP, Mick G, Piano V, Pickering G, Piquet E, Regis C, Salvat E, Attal N. Pharmacological and nonpharmacological treatments for neuropathic pain: systematic review and French recommendations. *Rev Neurol* 2020; 176(5): 325–352.
 17. Papanas N, Ziegler D. Efficacy of α -lipoic acid in diabetic neuropathy. *Expert Opin Pharmacother* 2014; 15(18): 2721–2731.
 18. Popa AR, Bungau S, Vesa CM, Bondar AC, Pantis C, Maghiar O, Dimulescu IA (Nica), Cseppento DCN, Rus M. Evaluating the efficacy of the treatment with benfotiamine and α -lipoic acid in distal symmetric painful diabetic polyneuropathy. *Revista de Chimie* 2019; 70(9): 3108–3114.
 19. Ramirez MA, Borja NL. Epalrestat: an aldose reductase inhibitor for the treatment of diabetic neuropathy. *Pharmacotherapy* 2008; 28(5): 646–655.
 20. Rolim LC, da Silva EM, Flumignan RL, Abreu MM, Dib SA. Acetyl-L-carnitine for the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019; 6(6): CD011265.
 21. Ropper AH, Gorson KC, Gooch CL, Weinberg DH, Pieczek A, Ware JH, Kershen J, Rogers A, Simovic D, Schratzberger P, Kirchmair R, Losordo D. Vascular endothelial growth factor gene transfer for diabetic polyneuropathy: a randomized, double-blinded trial. *Annals of neurology* 2009; 65(4): 386–393.
 22. Simpson DM, Robinson-Papp J, Van J, Stoker M, Jacobs H, Snijder RJ, Schregardus DS, Long SK, Lambourg B, Katz N. Capsaicin 8% Patch in Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J Pain* 2017; 18(1): 42–53.
 23. Singleton JR, Marcus RL, Jackson JE, K Lessard M, Graham TE, Smith AG. Exercise increases cutaneous nerve density in diabetic patients without neuropathy. *Ann Clin Transl Neurol* 2014; 1(10): 844–849.
 24. Smith AG, Russell J, Feldman EL, Goldstein J, Peltier A, Smith S, Hamwi J, Pollari D, Bixby B, Howard J, Singleton JR. Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2006; 29(6): 1294–1299.
 25. Stino AM, Smith AG. Peripheral neuropathy in prediabetes and the metabolic syndrome. *J Diabetes Investig* 2017; 8(5): 646–655.
 26. Stracke H, Gaus W, Achenbach U, Federlin K, Bretzel RG. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): results of a randomised, double blind, placebo-controlled clinical study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008; 116(10): 600–605.
 27. Stracke H, Lindemann A, Federlin K. A benfotiamine-vitamin B combination in treatment of diabetic polyneuropathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1996; 104(4): 311–316.
 28. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Ann Intern Med* 1995; 122(8): 561–568.
 29. Wahren J, Foyt H, Daniels M, Arezzo JC. Long-Acting C-Peptide and Neuropathy in Type 1 Diabetes: A 12-Month Clinical Trial. *Diabetes Care* 2016; 39(4): 596–602.
 30. Wolff RF, Bala MM, Westwood M, Kessels AG, Kleijnen J. 5% lidocaine medicated plaster in painful diabetic peripheral neuropathy (DPN): a systematic review. *Swiss Med Wkly* 2010; 140(21–22): 297–306.
 31. Yang XD, Fang PF, Xiang DX, Yang YY. Topical treatments for diabetic neuropathic pain. *Exp Ther Med* 2019; 17(3): 1963–1976.