

Patogenetická terapia diabetickej neuropatie

Nové chápanie možností benfotiamínu a alfa-lipoovej kyseliny

H. Stracke

Súhrn

Patofyziológia diabetickej polyneuropatie je založená na narušenom metabolizme glukózy v dôsledku nárastu toxických metabolitov a oxidatívneho stresu prostredníctvom hexozamínovej, polyolovej, AGE a proteínkinázovej C (PKC) cesty. Alfa-lipoová kyselina a benfotiamín, derivát vitamínu B₁ (tiamín) rozpustný v tukoch, sú jediné látky, ktoré sú zatiaľ pre patogenetickú liečbu dostupné. Ich účinnosť pri liečbe diabetickej polyneuropatie preukázalo niekoľko kontrolovaných klinických štúdií, kde iniciálna liečba po dobu 3 – 6 týždňov zlepšila akútne symptómy a nervové funkcie. Pri dlhodobej liečbe, ktorá je v prípade alfa-lipoovej kyseliny zdokumentovaná v rozpätí 4 rokov, možno očakávať prinajmenšom spomalenie progresie ochorenia. Vďaka ich spoločnému pôsobeniu v citrátovom cykle a ich antioxidačnej kapacite sa javí perspektívna kombinovaná aplikácia oboch látok, napr. v závažných prípadoch. Ďalšie experimentálne výsledky použitia benfotiamínu pri takých diabetickej komplikáciách, ako je diabetickej nefropatia, diabetickej retinopatia, vaskulárna dysfunkcia a syndróm diabetickej nohy, sa javia byť sľubnými z hľadiska možnosti poskytnutia celkovej ochrany diabetickej pacientom.

Kľúčové slová

diabetickej polyneuropatia – patogenetická liečba – benfotiamín – alfa-lipoová kyselina

Summary

Pathogenetic Therapy of Diabetic Neuropathy. New Understandings with Benfotiamine and alpha-Lipoic Acid. Pathophysiology of diabetic polyneuropathy is based on impaired glucose metabolism by increasing toxic metabolites and oxidative stress via the hexosamine-, the polyol-, the AGE-formation- and the protein-kinase-C- (PKC-) pathways. Alpha-lipoic acid and benfotiamine, a lipid-soluble derivative of vitamin B₁ (thiamine), are the only substances available for pathogenetic treatment so far. Their efficacy in treatment of diabetic polyneuropathy was shown in several controlled clinical studies with an initial treatment for 3–6 weeks, improving acute symptoms and nerve function. In long-term treatment, documented for alpha-lipoic acid for up to 4 years, at least a delay of progression of the disease should be expected. Because of common functions in the citrate cycle and their antioxidative capacity, both substances are promising in combined application in e.g. severe cases. For benfotiamine, further experimental results on other diabetic complications like diabetic nephropathy, diabetic retinopathy, vascular dysfunction and the diabetic foot syndrome are promising to provide an overall protection of the diabetic patient.

Keywords

diabetic polyneuropathy – pathogenetic treatment – benfotiamine – alpha-lipoic acid

PREVALENCIA DIABETICKEJ POLYNEUROPATIE A TERAPEUTICKÉ STRATÉGIE

V závislosti od metód hodnotenia sa asi u 1/4 až 1/3 diabetickej pacientov predpokladá rozvinutie diabetickej polyneuropatie [5]. Táto komplikácia sa prejavuje ako porucha citlivosti v podobe parestézie, straty citlivosti a/alebo bolesti, najmä v dolných končatinách, a môže viesť k syndrómu diabetickej nohy, najdôležitejšej príčine amputácií.

Socioekonomický dopad a dopad na kvalitu života pacienta je značný.

Liečba diabetickej polyneuropatie sa opiera o 3 piliere: kauzálnu terapiu, spočívajúcu v optimalizovaní kontroly glykémie všetkými dostupnými možnosťami; patogenetickú liečbu, znižujúcu toxické účinky hyperglykémie; a nakoniec symptomatickú liečbu rôznymi triedami látok, napríklad antikonvulzívmi. V každom prípade by však malo byť cieľom zabrániť diabetickej polyneu-

ropatii alebo ju diagnostikovať čo najskôr, aby sa nedospelo do „bodú, odkiaľ nie je návratu“, lebo len v takom prípade možno očakávať zmiernenie symptómov a spomalenie progresie pomocou patogenetickej liečby.

PATOGENETICKÁ LIEČBA

Patofyziológiu diabetickej komplikácií, ako je diabetickej neuropatia, nefropatia a retinopatia, zhrnul napr. Brownlee [4] a uvádzame ju na obr. 1. Základom

patofyziologických zmien je nadmerná produkcia superoxidových radikálov v mitochondriálnom elektrónovom transportnom reťazci v dôsledku hyperglykémie. Následkom tvorby AGE (advanced glycation end products), procesov, ktoré nasledujú, a aktivácie ďalších škodlivých metabolických dráh sa indukujú poruchy nervových buniek a vaskulárne poruchy. Výsledky u pacientov s porušenou glukózovou toleranciou ukazujú, že aktivácia RAGE (receptor for advanced glycation end products) by mohla byť prvým krokom v patogenéze diabetickej polyneuropatie a vysvetľujú aj zistenie, že polyneuropatické symptómy často predchádzajú diagnóze diabetu mellitu [8].

V klinických štúdiách sa skúma niekoľko terapeutických prístupov na ovplyvnenie patofyziologických dôsledkov hyperglykémie, napríklad inhibítory aldózoreduktázy, PKC inhibítory a ďalšie. Alfa-lipoová kyselina a benfotiamín sú však jedinými terapeutickými možnosťami, ktoré sú zatiaľ pre patogenetickú liečbu diabetickej polyneuropatie dostupné.

ALFA-LIPOOVÁ KYSELINA

Alfa-lipoová kyselina je síru obsahujúca lipoová kyselina, syntetizovaná u človeka a zvierat endogénne. Má rôzne účinky, dôležité najmä pre nervové funkcie: účasťou v mitochondriálnom energetickom metabolizme a tým, že zlepšuje využitie glukózy, prispieva k prísunu energie pre nervové tkanivo. Má neuroprotektívne a neurotrofné účinky, napr. tým, že zlepšuje axonálny transport a stimuláciu nervového rastového faktora a ako prirodzený antioxidant znižuje oxidatívny stres a potláča účinky AGE. Okrem toho jestvujú v niekoľkých metabolických procesoch asociácie s vitamínom B₁/tiamínom, teda obe látky sú potrebné pre aktivitu pyruvátdehydrogenázy a alfa-ketoglutarátdehydrogenázy v citrátovom cykle.

Hoci alfa-lipoovú kyselinu si ľudské telo produkuje samo, môžu sa vyskytnúť situácie jej nedostatku pri ochoreniach ako diabetes mellitus a periférna

neuropatia. Orálne aplikovaná alfa-lipoová kyselina sa rýchlo vstrebáva a dosahuje maximálnu koncentráciu v plazme do pol hodiny. Vďaka vysokému efektu prvého prechodu pečeňou je absolútna biodostupnosť okolo 25 %. Metabolizácia sa realizuje oxidáciou a konjugáciou s rôznymi metabolitmi, ktoré sa eliminujú obličkami [10, 24, 25].

Na liečbu diabetickej polyneuropatie sú k dispozícii perorálne alebo parenterálne preparáty alfa-lipoovej kyseliny, ktoré boli predmetom skúmania niekoľkých randomizovaných, placebo kontrolovaných, dvojito zaslepených štúdií. Počas liečby trvajúcej 3 týždne až 4 roky boli použité rôzne perorálne dávky v rozmedzí 600 mg až 1 800 mg/deň [15, 30, 32]. Symptómy polyneuropatie podľa hodnotenia TSS (total symptom score) sa výrazne znížili po 3 – 5 týždňoch [15, 30]. Dávkovanie vyššie než 600 mg/deň lepší efekt neprinieslo [30].

Okrem perorálnej liečby diabetickej polyneuropatie ďalšie výsledky dokumentujú význam iniciačnej intravenózne liečby [1, 28, 31].

V porovnaní s placebom intravenózne aplikácia 600 mg kyseliny alfa-lipoovej po dobu 3 týždňov viedla k výraznému zlepšeniu TSS [1]. Kým 100 mg/deň malo menší účinok než 600 mg, zvýšenie dávky na 1 200 mg nemalo žiadny ďalší prínos [28].

V štúdiách ALADIN II a III, z ktorých prvá trvala 6 mesiacov a druhá 2 roky [14, 29], zdokumentovali iniciačnú intravenóznú aplikáciu alfa-lipoovej kyseliny, po ktorej nasledovala udržiavacia perorálna liečba. Kým po 3 týždňoch bol rozdiel medzi kyselinou alfa-lipoovou a placebom z hľadiska NIS (neuropathy impairment score) významný, po 7 mesiacoch už významný nebol. Po 2 rokoch liečby sa niektoré parametre výrazne líšili (rýchlosť vedenia nervového impulzu, akčný potenciál sensorických nervov a rýchlosť vedenia motorickými nervami), ďalšie parametre však ostali rovnaké (distálna motorická latencia a stupeň neuropatickej disability – NDS [neuropathy disability score]).

V dlhodobej štúdií perorálnej liečby po dobu 4 rokov vykázali niektoré neuropatické deficity a symptómy výrazné rozdiely medzi liečebnými skupinami (600 mg alfa-lipoovej kyseliny vs placebo): stupeň neuropatického postihnutia NIS (neuropathy impairment score), svalová slabosť NIS [LL] a neuropatické symptómy a zmeny NSC (neuropathic symptoms and change). Z hľadiska rýchlosti vedenia nervového impulzu a kvantitatívnych sensorických testov QST (quantitative sensory testing) sa medzi liečebnými skupinami nezaznamenali žiadne rozdiely [32]. Ako dlhodobý výsledok liečby alfa-lipoovou kyselinou teda možno očakávať prinajmenšom pomalšiu progresiu, kým trvalé zlepšenie neurologických parametrov môže závisieť od prítomnosti zistených symptómov alebo deficitov.

Na základe výsledkov uvedených klinických štúdií sa pre terapiu alfa-lipoovou kyselinou odporúča iniciačná intravenózna aplikácia 600 – 1 200 mg po dobu minimálne 2 týždňov (2 – 4 týždne), nasledovaná perorálnou udržiavacou liečbou dávkami minimálne 600 mg kyseliny alfa-lipoovej (600 – 1 800 mg).

BENFOTIAMÍN

Benfotiamín je derivát tiamínu (vitamín B₁) rozpustný v tukoch. Vďaka lipofilným vlastnostiam má podstatne lepšiu biodostupnosť než deriváty tiamínu rozpustné vo vode [18]. Účinný metabolit je tiamín difosfát (TDP), ktorý je dôležitý najmä pre metabolizmus karbohydrátov. Tiamín je koenzým komplexu pyruvátdehydrogenázy, alfa-ketoglutarátdehydrogenázy a transketolázy. Zvýšením aktivity transketolázy benfotiamín zamedzuje patologickej metabolizácii glukózy prostredníctvom inhibície hexozamínovej dráhy, dráhy tvorby AGE, PKC dráhy [7] a polyolovej dráhy (obr. 1) [3]. Okrem toho má benfotiamín priame antioxidantívne účinky [16].

V poslednej dobe sa preukázalo, že diabetickí pacienti majú znížené plazmatické hladiny tiamínu o približne 75 % v dôsledku zvýšenej eliminácie

obličkami [26]. Tento deficit sa však ťažko deteguje, pretože transportéry tiamínu v erythrocytoch sú upregulované a tento nedostatok v plnej krvi zakrýva. V ostatných tkanivách však podobné kompenzačné mechanizmy nemusia byť prítomné, čo vedie k symptómom z nedostatku, ako sú neurologické poškodenia. Preto je u diabetických pacientov dopĺňanie vitamínu B₁ logickým terapeutickým prístupom, a to tak pri liečbe, ako aj pri prevencii diabetických komplikácií.

V experimentálnych štúdiách dokázali pozitívny účinok benfotiamínu v porovnaní s tiamínom na rýchlosť vedenia nervového impulzu na diabetických potkanoch [22]. V klinickej štúdií s diabetickými pacientmi sa po 12-týždňovej terapii rýchlosť vedenia nervového impulzu meraná na n. peroneus v porovnaní s placebom podstatne zvýšila, rovnako ako rýchlosť vedenia nervového impulzu n. medianus a výrazne sa zlepšil aj prah vibračnej citlivosti na druhej metakarpálnej a metatarzálnej kosti [21].

Účinnosť benfotiamínu v kombinácii s inými vitamínmi zo skupiny B [13, 21] alebo v monoterapii [9, 23] sa preuká-

zala v niekoľkých randomizovaných, placebo kontrolovaných, dvojito zaslepených štúdiách a potvrdila sa v otvorenej štúdií na viac než 1 000 pacientoch [17]. V pilotnej štúdií monoterapie dávkou 400 mg benfotiamínu po dobu 3 týždňov sa dosiahlo významné zlepšenie neuropatického skóre podľa Katzenwadela [9]. V nasledujúcej trojramennej štúdií, porovnávajúcej benfotiamín 600 mg s 300 mg alebo placebom po dobu 6 týždňov, sa zlepšenie primárneho cieľového parametra NSS (neuropathy symptom score) v jednotlivých ramenách v analýze PP (podľa protokolu) výrazne líšilo. Takisto sekundárny cieľový parameter TSS (total symptom score) sa zlepšil, pričom najvýraznejšie bola ovplyvnená symptomatická bolesť [23].

Okrem toho sa benfotiamín ukázal účinný pri liečbe alkoholickéj polyneuropatie, ktorú, ako je známe, zapríčiňuje nedostatok vitamínu B₁ [12, 27]. Experimentálne výsledky navyše naznačujú prínos benfotiamínu aj pri ďalších diabetických komplikáciách, ako je diabetická nefropatia [2], diabetická retinopatia [7] a syndróm diabetickéj nohy [6]. U diabetických pacientov sa preukázala

schopnosť benfotiamínu chrániť proti mikrovaskulárnym a makrovaskulárnym komplikáciám v dôsledku vysokej expozície AGE [20].

Terapeutické dávky použité v klinických štúdiách benfotiamínu sa pohybovali medzi 150 až 600 mg/deň. V závislosti od intenzity symptómov a ďalších individuálnych parametrov pacientov mohli byť iníciaľne vhodné vyššie dávky.

KOMBINÁCIA ALFA-LIPOOVEJ KYSELINY A BENFOTIAMÍNU

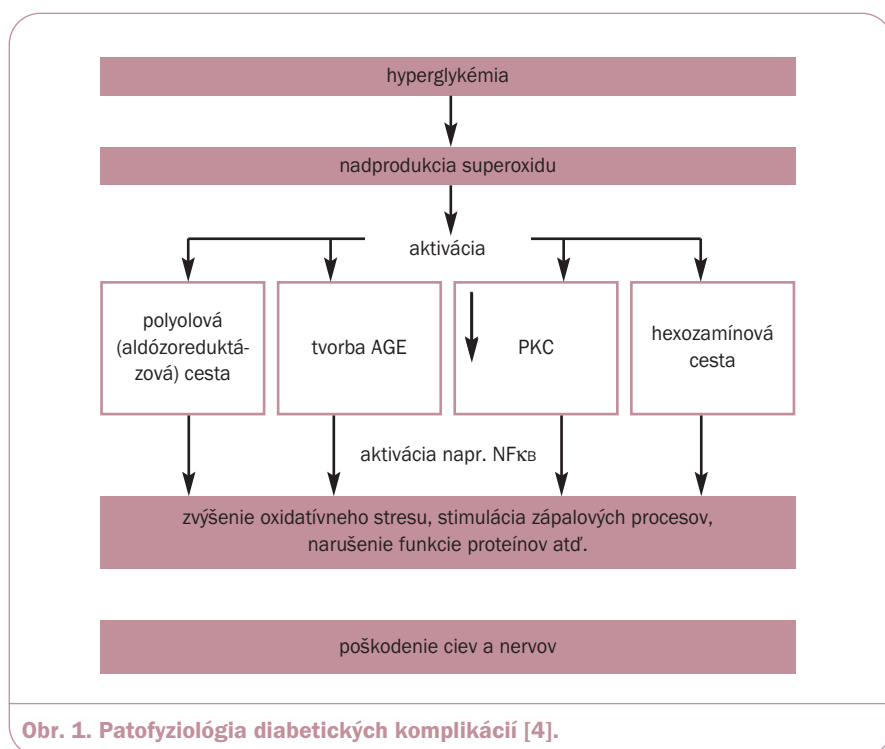
Vzhľadom na to, že tak tiamín, ako aj alfa-lipoová kyselina sú potrebné pre aktiváciu pyruvát dehydrogenázy a alfa-ketoglutarát dehydrogenázy v citrátovom cykle, je kombinácia oboch látok pri liečbe diabetických komplikácií logickým terapeutickým prístupom. Prvé pozitívne výsledky sa zaznamenali pri periférnej diabetickéj neuropatii [11] a autonómnej diabetickéj gastroparéze [19].

Tolerabilita alfa-lipoovej kyseliny a benfotiamínu

Obe látky, tzn. alfa-lipoová kyselina aj benfotiamín, sú veľmi dobre tolerované. Najčastejšími nežiaducimi účinkami alfa-lipoovej kyseliny sú hypersenzitívne reakcie, do úvahy treba brať aj zníženie glykémie a môže sa vyskytnúť aj pocit tlaku v hlave a ťažkosti s dýchaním (najmä po príliš rýchlej infúzii). Iné vedľajšie účinky sa vyskytli len veľmi zriedka. Hypersenzitívne reakcie boli zaznamenané aj pri benfotiamíne, pri ktorom sa v klinických štúdiách vyskytli aj gastrointestinálne ťažkosti. Vedľajšie účinky obvykle vymizli po vysadení lieku.

ZÁVERY PRE PRAKTICKÚ LIEČBU

Jedinými látkami, ktoré sú doteraz dostupné pre patogenetickú liečbu diabetickéj polyneuropatie, sú kyselina alfa-lipoová a benfotiamín. Ďalšie perspektívne látky ako sú inhibítory aldózoreduktázy alebo pyruvátkinázy C (PKC), sú ešte stále vo fáze klinického vývoja. V klinických štúdiách sa alfa-lipoová kyselina ukázala ako účinná pri liečbe



Obr. 1. Patofyziológia diabetických komplikácií [4].

diabetickej polyneuropatie, a to tak pri perorálnej, ako aj intravenózne iniciálnej liečbe v dávkach minimálne 600 mg/deň po dobu 2 – 4 týždňov. Udržiavacia terapia by sa mala podávať perorálne v dávkach 600 – 1 800 mg alfa-lipoovej kyseliny denne. Dlhodobé výsledky ukazujú, že zlepšenie môže trvať až 4 roky (v závislosti od analyzovaného parametra), prinajmenšom však možno očakávať spomalenie progresie. Benfotiamín, derivát tiamínu rozpustný v tukoch s podstatne lepšou biodostupnosťou než deriváty tiamínu rozpustné vo vode, podľa klinických štúdií zlepšuje rôzne symptómy diabetickej polyneuropatie v dávkach 150 – 600 mg/deň po dobu 3 – 6 týždňov. Iniciálne vyššie perorálne dávky alebo liečba parenterálne aplikovaným tiamínom by mohli mať priaznivý vplyv na zrýchlenie nástupu účinku. V závažných prípadoch by sa mohla zväziť kombinovaná terapia alfa-lipoovou kyselinou a benfotiamínom, pretože obe tieto látky majú základný význam pre aktiváciu 2 enzýmov citrátového cyklu. Prvé náznaky zlepšenia by sa mali dostať počas iniciálnej terapie do 3 – 6 týždňov. Ak je odpoveď po 3 mesiacoch liečby nedostatočná, malo by sa uvažovať o iných možnostiach liečby.

Literatúra

1. Ametov AS, Barinov A, Dyck PJ et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid. The SYDNEY trail. *Diabetes Care* 2003; 26: 770 – 776.
2. Babaei-Jadidi R, Karachalias N, Ahmed N et al. Prevention of incipient diabetic nephropathy by high-dose thiamine and benfotiamine. *Diabetes* 2003; 52: 2110 – 2120.
3. Berrone E, Beltramo E, Solimine C et al. Regulation of intracellular glucose and polyol pathway by thiamine and benfotiamine in vascular cells cultured in high glucose. *J Biol Chem* 2006; 281: 9307 – 9313.
4. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications. A unifying mechanism. *Diabetes* 2005; 54: 1615 – 1625.
5. Davies M, Brophy S, Williams R, Taylor A. The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 1518 – 1522.
6. Gadau S, Emanuelli C, van Linthout S et al. Benfotiamine accelerates the healing of ischemic diabetic limbs in mice through protein kinase B/Akt-media-

ted potentiation of angiogenesis and inhibition of apoptosis. *Diabetologia* 2006; 49: 405 – 420.

7. Hammes HP, Du X, Edelstein D et al. Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy. *Nat Med* 2003; 9: 294 – 299.
8. Haslbeck KM, Schleicher E, Bierhaus A et al. The AGE/RAGE/NF-kB pathway may contribute to the pathogenesis of polyneuropathy in impaired glucose tolerance (IGT). *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2005; 113: 288 – 291.
9. 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 – 77.
10. Hermann R, Niebch G, Borbe HO et al. Enantioselective pharmacokinetics and bioavailability of different racemic alpha-lipoic acid formulations in healthy volunteers. *Europ J Pharmac Sci* 1996; 4: 167 – 174.
11. Hermanyi Z, Putz Z, Toth N et al. The separate and combined effects of benfotiamine and alpha-lipoic acid on the progression of diabetic neuropathy. 16th Neurodiab XVI, 2006, Ystad, Sweden, Abstract P9.
12. Kretschmar C, Kaumeier S, Haase W. Die medikamentöse Therapie der alkoholischen Polyneuropathie. *Fortschr Med* 1996; 114: 439 – 443.
13. Ledermann H, Wiedey KD. Behandlung der manifesten diabetischen Polyneuropathie. *Therapie-woche* 1989; 39: 1445 – 1449.
14. Reljanovic M, Reichel G, Rett K et al. Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): A two-year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). *Free Rad Res* 1999; 31: 171 – 179.
15. Ruhnau KJ, Meissner HP, Finn JR et al. Effect of 3-week oral treatment with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid) in symptomatic diabetic polyneuropathy. *Diab Med* 1999; 16: 1040 – 1043.
16. Schmid U, Stopper H, Heidland A, Schupp N. Benfotiamine exhibits direct antioxidant capacity and prevents induction of DNA damage in vivo. *Diabetes Metab Res Rev* 2008; Epub ahead of print.
17. Schmidt J. Wirksamkeit von Benfotiamin bei diabetischer Neuropathie. Breite Anwendungsbeobachtung unterstreicht Praxisbenefit. *Kassenarzt* 2002; 14/15: 40 – 43.
18. Schreeb KH, Freudenthaler S, Vermfelde SV et al. Comparative bioavailability of two vitamin B1 preparations: benfotiamine and thiamine mononitrate. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 52: 319 – 320.
19. Serhiyenko AA, Serhiyenko VA, Serhiyenko LM. Benfotiamine and alpha-lipoic acid in the treatment of type 1 diabetic patients with autonomic gastroenteropathy. *Diabetologia* 2007; 50(suppl 1): 472.
20. Stürban A, Negrean M, Stratmann B et al. Benfotiamine prevents macro- and microvascular endothelial dysfunction and oxidative stress following a meal rich in advanced glycation end products in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 2064 – 2071.

21. Stracke H, Lindemann A, Federlin K. A benfotiamine-vitamin B combination in treatment of diabetic polyneuropathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1996; 104: 311 – 316.
22. Stracke H, Hammes HP, Werkmann D et al. Efficacy of benfotiamine versus thiamine on function and glycation products of peripheral nerves in diabetic rats. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001; 109: 330 – 336.
23. Stracke H, Gaus W, Federlin K et al. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): Results of a randomised, double blind, placebo-controlled clinical study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008; in press.
24. Teichert J, Kern J, Tritschler HJ et al. Investigations on the pharmacokinetics of alpha-lipoic acid in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1998; 36: 625 – 628.
25. Teichert J, Hermann R, Ruus P, Preiss R. Plasma kinetics, metabolism and urinary excretion of alpha-lipoic acid following oral administration in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2003; 43: 1257 – 1267.
26. Thornalley PJ, Babaei-Jadidi R, Al Ali H et al. High prevalence of low plasma thiamine concentration in diabetes linked to marker of vascular disease. *Diabetologia* 2007; 50: 2164 – 2170.
27. Woelk H, Lehl S, Bitsch R, Köpcke W. Benfotiamine in treatment of alcoholic polyneuropathy: an 8-week randomized controlled study (BAP I study). *Alcohol Alcoholism* 1998; 33: 631 – 638.
28. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled clinical trial (ALADIN study). *Diabetologia* 1995; 38: 1425 – 1433.
29. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid. A 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III study). *Diabetes Care* 1999; 22: 1296 – 1301.
30. Ziegler D, Ametov A, Barinov A et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy. The SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care* 2003; 29: 2365 – 2370.
31. Ziegler D. Thioctic acid for patients with symptomatic diabetic polyneuropathy. A critical review. *Treat Endocrinol* 2004; 3: 173 – 189.
32. Ziegler D, Low PA, Boulton AJM et al. Antioxidant treatment with alpha-lipoic acid in diabetic polyneuropathy: a 4-year randomised double-blind trial (NATHAN 1 Study). *Diabetologia* 2007; 50(suppl 1): 63.

Prof. Dr. Hilmar Stracke

Lekárska klinika a poliklinika III,
Univerzitná nemocnica Giessen
a Marburg, Giessen, Nemecko