

Praktické aspekty diagnostiky a liečby diabetickej polyneuropatie

M. Grofik, M. Cibulka

Súhrn

Diabetická polyneuropatia je najčastejšou komplikáciou diabetu. Štatistické údaje potvrdzujú, že na Slovensku ide dlhodobo o nedostatočne, resp. neskoro diagnostikované ochorenie, pričom terapeutický zásah v skorých štádiách ochorenia môže spomaliť progresiu polyneuropatie, a tak zohrať významnú úlohu v prevencii syndrómu diabetickej nohy. Práca poskytuje prehľad o aktuálnych možnostiach diagnostiky a liečby diabetickej polyneuropatie v bežnej klinickej praxi.

Kľúčové slová

diabetická polyneuropatia – alfalipoová kyselina – benfotiamín – neuropatická bolesť

Summary

Practical aspects of the diagnosis and treatment of diabetic polyneuropathy. Diabetic polyneuropathy is the most common complication of diabetes. Statistical data confirm that in Slovakia this complication arises due to insufficient or late diagnosis of the disease, and therapeutic intervention in the early stages of the disease may slow the progression of polyneuropathy and thus play an important role in preventing diabetic foot syndrome. The thesis provides an overview of the current possibilities of the diagnosis and treatment of diabetic polyneuropathy in common clinical practice.

Key words

diabetic polyneuropathy – alpha-lipoic acid – benfotiamine – neuropathic pain

ÚVOD

Diabetická polyneuropatia (DPN) je najčastejšou komplikáciou diabetu, ktorá postihuje asi 50 % diabetikov [1]. V SR bolo v roku 2017 registrovaných 354 726 diabetikov, z toho u 92 608 bola diagnostikovaná DPN, čo predstavuje 26 % [2]. Z uvedeného vyplýva, že DPN je v našich podmienkach poddiagnostikovaná, čo súvisí najskôr s nedostatočným skrúingom DPN, pričom práve v úvodných štádiách neuropatie sú neuropatické zmeny terapeuticky lepšie ovplyvniteľné.

DPN je najčastejšou príčinou syndrómu diabetickej nohy (a v konečnom dôsledku končatinových amputácií), najčastejšou príčinou bolesti u diabetikov (bolestivá DPN) a najčastejšou príčinou smrti diabetikov v dôsledku kardiálnej autonómnej neuropatie (náhla kardiálna smrť, tichý infarkt myokardu).

Princípy diagnostiky a liečby DPN sú spracované v interdisciplinárnych štan-

dardoch diagnostiky a liečby diabetes mellitus (DM) a jeho komplikácií [3].

KLINICKÁ DIAGNOSTIKA DPN

Klinicky sa DPN prejavuje na akrálnych častiach dolných končatín, a to príznakmi poškodenia senzitivných (típnutie, mravčenie, pálenie, bolesti dolných končatín – DK), motorických (svalová slabosť, kŕče) a autonómnych vlákien (pocit opuchu). Najčastejšie používaným dotazníkom na skrúing DPN je Michiganský dotazník, resp. skrútená, modifikovaná verzia podľa Rušavého (obr. 1). V objektívnom náleze nachádzame znížené až nevýbavné reflexy na DK so zníženou citlivosťou a aspekciou môžeme pozorovať trofické zmeny v zmysle dystrofických zmien nechtov a suchej, popraskanej pokožky s rizikom vzniku ragád a defektov.

Z klinického hľadiska je najdôležitejšie vyšetrenie citlivosti. Vyšetruje sa dotyková citlivosť chumáčikom vaty, tla-

ková citlivosť pomocou monofilamenta, termická citlivosť pomocou Tip-Thermu, vibračná citlivosť pomocou vibračnej ladičky a rozlišovacia citlivosť medzi ostrým a tupým predmetom. **Dôležité je vyšetrenie termickej citlivosti, lebo pri neuropatii tenkých nervových vlákien je to jediná klinická abnormalita, keďže ostatné modalities citlivosti sprostredkujú hrubé nervové vlákna.** Skrúingové vyšetrenie na detekciu DPN by sa malo robiť u pacientov s DM 1× ročne. Inštrumentárium používané na skrúing DPN je znázornené na obr. 2. Zistené poruchy citlivosti by sa mali pacientovi vysvetliť. Pacient s poruchou termickej citlivosti by mal byť upozornený na zvýšené riziko omrzlín a popálenín, pacient s poruchou vibračnej citlivosti na poruchu rovnováhy a riziko pádov a pacient s poruchou tlakovej citlivosti na zvýšené riziko tvorby otlakov v dôsledku nevhodnej obuvi a potrebu podologickej starostlivosti.

VYŠETRENIE POLYNEUROPATIE

Michiganský dotazník (Feldman 1994)

Meno pacienta: Pohlavie: Vek:

1. Máte pocit zhoršenia citlivosti na rukách alebo nohách? áno - 1 bod nie - 2 body
2. Mali ste niekedy pocit pálivej bolesti nôh? áno - 1 bod nie - 2 body
3. Máte pocit ťažkých a slabých nôh? áno - 1 bod nie - 2 body
4. Sú vaše nohy precitlivene na dotyk? áno - 1 bod nie - 2 body
5. Mali ste niekedy pichanie alebo bodanie v nohách? áno - 1 bod nie - 2 body
6. Vnímate bolestivo dotyk prikrývky na pokožku? áno - 1 bod nie - 2 body
7. Ste schopný určiť miesto bolesti? áno - 2 body nie - 1 bod
8. Ste schopný pri kúpaní rozlíšiť teplú a studenú vodu? áno - 2 body nie - 1 bod
9. Povedal Vám už lekár, že máte diabetickú polyneuropatiu? áno - 1 bod nie - 2 body
10. Sú Vaše príznaky horšie v noci? áno - 1 bod nie - 2 body
11. Máte na nohách suchú kožu a praskliny? áno - 1 bod nie - 2 body
12. Ste po amputácii? áno - 1 bod nie - 2 body

Hodnotenie: počet bodov / 12
Dosiahnuté skóre

Skóre menej ako 1,5 je suspektné pre polyneuropatiu

Zdroj: Bartoušek J. Polyneuropatie – diagnostika a liečba. Interní medicína pro praxi, SOLEN 2002; 10: 504-510

Obr. 1. Michiganský dotazník. Modifikácia podľa Rušavého [34].

Klinickú diagnózu DPN môžeme stanoviť:

- ak má pacient subjektívne príznaky a je prítomná minimálne jedna abnormalita pri klinickom vyšetrení; alebo
- ak pacient nemá subjektívne ťažkosti (asymptomatická forma), musia byť prítomné aspoň dve abnormality pri klinickom vyšetrení.

LABORATÓRNA DIAGNOSTIKA DPN

Z vyšetrovacích metód je možné využiť **elektromyografiu (EMG), ktorá je však v úvodných štádiách DPN často**

v norme. Druhou možnosťou je využitie **Neurotestu** (obr. 3). Ide o voľnopredajnú zdravotnícku pomôcku, event. ju môže diabetológ pacientovi s DM predpísať 1× ročne s plnou úhradou poisťovne. Je to malá náplast modrej farby, ktorú si pacient nalepí na plosku nohy. Za fyziologických okolností vplyvom potu dôjde k chemickej reakcii a k zmene farby na ružovú. V prípade DPN je prítomná sudomotorická autonómna dysfunkcia, ktorá sa prejavuje zníženou potivosťou, takže nedôjde k chemickej reakcii a náplast nemení farbu. Neurotest je pozitívny často už v úvodných štádiách DPN,

a to aj niekoľko rokov predtým, ako dokáže neuropatické zmeny detegovať vyšetrenie EMG. Do úvahy prichádza aj vyšetrenie biothesiometrom, či inými prístrojmi na kvantitatívne vyšetrenie citlivosti, ktoré sa však v bežnej klinickej praxi používa zriedkavo.

FARMAKOTERAPIA DPN

Kauzálnou liečbou rozumieme liečbu samotného DM ako príčiny DPN. Základom prevencie a liečby DPN je teda optimálna kompenzácia DM.

Patogenetickou liečbou rozumieme liečbu so zásahom do patogenézy DPN. V etiopatogenéze DPN zohráva kľúčovú úlohu chronická hyperglykémia, vplyvom ktorej dochádza k preťaženiu metabolickej dráhy spracovania glukózy. Aktivujú sa tak škodlivé alternatívne dráhy metabolizmu glukózy (polyolová a hexozamínová dráha, dráha proteínkinázy C a cesta pokročilých produktov glykácie), ktoré vedú v konečnom dôsledku k nadmernému oxidatívne stresu, endotelovej dysfunkcii a poškodeniu cievného zásobenia periférnych nervov. Dôsledky tohto patomechanizmu dokáže pri dlhodobom užívaní zmierniť **kyselina alfalipoová (ALA)**. Ide o telu vlastnú látku, ktorá má okrem silného antioxidantného účinku aj priaznivé metabolické (hypoglykemizujúce), vazodilatačné a neurotropné účinky (stimuluje nervové rastové faktory, zlepšuje axonálny transport). Viaceré klinické štúdie potvrdili zmiernenie symptómov DPN a tiež zlepšenie parametrov EMG pri dávkovaní 600 mg denne, čo je dávka dostupná iba v liekových prípravkoch [4–8]. Pre preskripciu lieku s obsahom ALA je nutné splňať požiadavky klinicky a laboratórne potvrdenej DPN. Lieky s obsahom ALA sú na Slovensku kategorizované a hrazené z verejného zdravotného poistenia (VZP).

Do kategórie patogenetickej liečby, nehradenej z VZP, patrí aj vitamín B1 – tiamín. Tiamín aktiváciou transketolázy dokáže odkloniť časť metabolizmu glukózy do pentózo-fosfátovej dráhy, a tým zmierniť dôsledky chronickej hyperglykémie. Plazmatické hladiny tiamínu sú



Obr. 2. Inštrumentárium na klinické vyšetrenie citlivosti (neurologické kladivko, chumáčik vaty na vyšetrenie taktilnej citlivosti, Neurotip na vyšetrenie rozlišovacej citlivosti medzi ostrým a tupým predmetom, vibračná ladička na vyšetrenie vibračnej citlivosti, Tip-Therm na vyšetrenie rozlišovacej citlivosti medzi chladným a teplým podnetom, monofilamentum na vyšetrenie tlakovej citlivosti).



Obr. 3. Neurotest.

u pacientov s DM nižšie [9]. Vstrebávanie tiamínu u pacientov liečených metformínom je problematické, keďže používa spoločný transportér pri resorpcii z tráviaceho traktu [10]. Výhodnejšia je jeho v tuku rozpustná forma – **benfotiamín**, ktorý má lepšie vstrebávanie z tráviaceho traktu (nezávislé od prítomnosti metformínu) a lepšiu biologickú aktivitu. Viaceré klinické štúdie potvrdili efekt benfotiamínu na symptómy DPN pri dávkovaní 300 – 600 mg/deň [11,12]. Posledná práca z r. 2019 poukazuje na najlepší efekt ovplyvnenia symptómov DNP pri kombinovanej terapii ALA s benfotiamínom [13]. Zásah uvedených liekov do patogenézy DPN je schematicky znázornený na obr. 4 [14].

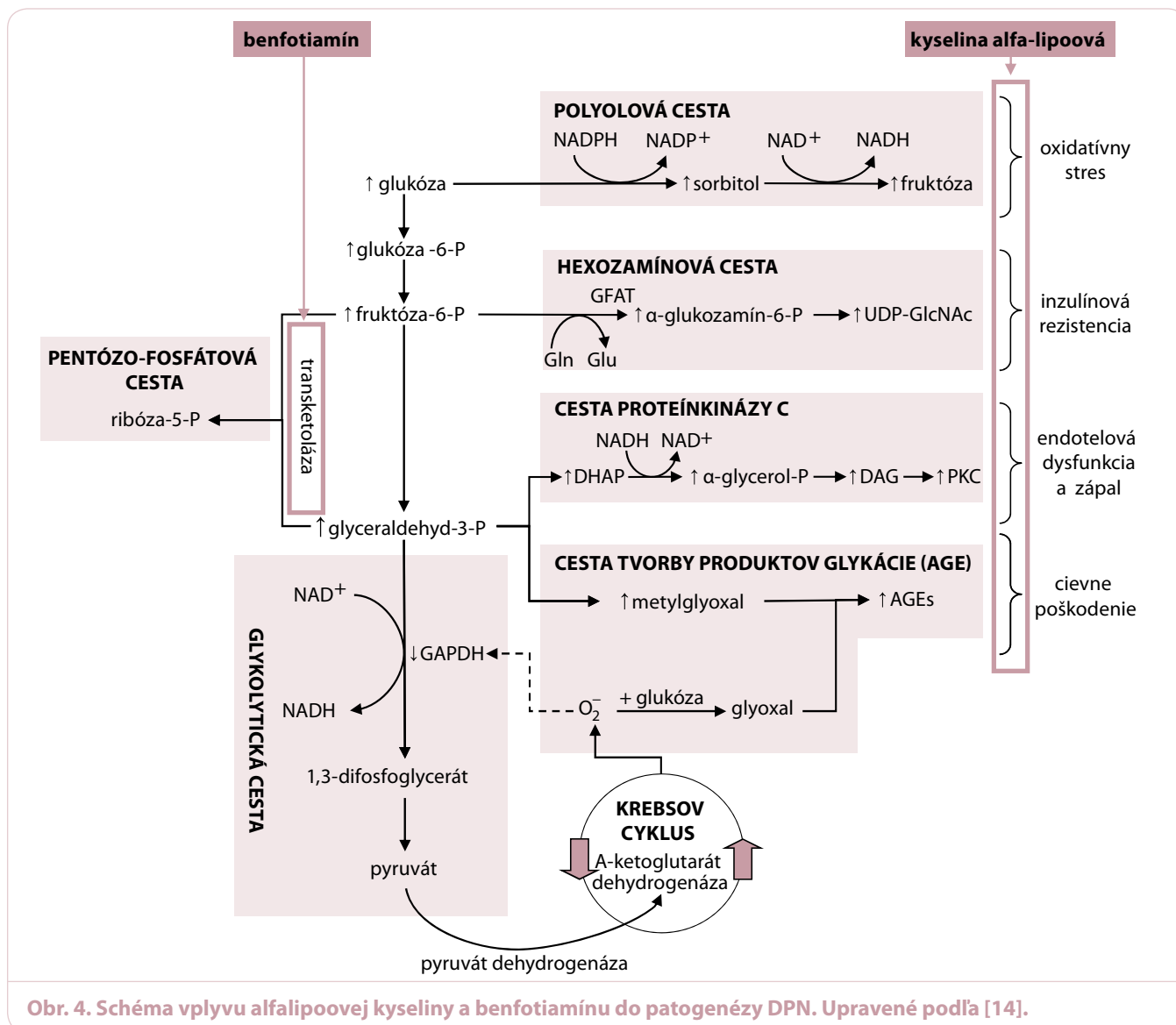
Symptomatickou liečbou rozumieme liečbu bolesti DK pri DPN. Ide o tzv. neuropatickú bolesť, ktorá je na rozdiel od

nociceptívnej bolesti akcentovaná v pokoji a hlavne v nočných hodinách, pričom často pacient bolestivé vnemy interpretuje ako pálenie, elektrizovanie, nervozita atď. Základom liečby sú lieky na neuropatickú bolesť z kategórie antidepresív a antiepileptík. Neuropatická bolesť nereaguje na nesteroidové antiflogistiká (NSA), preto sú vhodnejšie na dočasnú úľavu od bolesti iné analgetiká, ako je napr. tramadol (200 – 400 mg denne). Z antidepresív sa používa amitriptylín (25 – 150 mg denne) a duloxetín (60 – 120 mg denne), z antikonvulzív gabapentín (1 200 – 3 600 mg denne) a pregabalín (150 – 600 mg denne) [15]. Základným princípom liečby neuropatickej bolesti je pomalá a postupná titrácia dávky, pričom pacient musí byť informovaný o nežiaducich účinkoch pri nastavovaní na liečbu, ako je ataxia, ver-

tigo a somnolencia. Podľa aktuálnej kategorizácie liekov sa môže gabapentín a pregabalín predpisovať len „v prípade zlyhania liečby analgetikami, ktorá bola podávaná dostatočne dlho a v adekvátnych dávkach“.

Lokálna liečba zahŕňa prípravky na báze urey, ktoré sú určené na zmiernenie suchosti a zlepšenie hydratácie pokožky, a tým odolnosti na vznik ragád a kožných defektov. Na ovplyvnenie bolesti prichádza do úvahy vysokokonzentrovateľný kapsaicín (8 %) vo forme náplasti v preskripčnej kompetencii neurológa a algeziológa. Účinnosť tejto liečby nedávno potvrdila pomerne rozsiahla klinická štúdia na súbore 369 pacientov s bolestivou DPN [16]. Hoci v SPC lieku je v časti Indikácie uvedená periférna neuropatická bolesť, táto liečba je podľa aktuálnych indikačných obmedzení „hradená pri laboratórne alebo klinicky dokumentovanej periférnej neuropatickej bolesti nie diabetickeho pôvodu v prípade zlyhania minimálne trojmesačnej liečby analgetikami, gabapentínom alebo pregabalínom“.

Do úvahy prichádza aj kapsaicín v nižšej koncentrácii (0,025 – 0,075 %) vo forme krému, i keď v SPC lieku indikácia DPN nie je uvedená (SPC lieku



Obr. 4. Schéma vplyvu alfalipoovej kyseliny a benfotiamínu do patogenézy DPN. Upravené podľa [14].

Capsagamma). V recentne publikovanom prehľade na tému topickej liečby DPN sa uvádza, že väčšina klinických štúdií potvrdila jeho účinok na bolesť pri DPN [17] a v odporúčaní Amerického neurologickej akadémie sa nízko koncentrovaný kapsaicín tiež odporúča ako liečebná možnosť bolestivej DPN [18]. Pri používaní kapsaicínových prípravkov je potrebné venovať pozornosť tomu, aby koža na DK bola bez ragád či ulcerácií. Kapsaicínové prípravky s veľmi nízkou koncentráciou, ktoré nemajú štatút lieku, nemajú preukázaný vplyv na neuropatickú bolesť. Pacientom sa často odporúčajú aj masti a krémy na báze NSA, ktoré sú na neuropatickú bolesť neúčinné.

OSTATNÉ LÁTKY S POTENCIÁLNE PATOGENETICKÝM ZÁSAHOM DO DPN

V odbornej literatúre, ako aj pri cieľnom vyhľadávaní liekov na DPN na internete, sa môžeme stretnúť s viacerými látkami s potencionálnym terapeutickým účinkom. Výsledky mnohoročného výskumu s množstvom potencionálne patogeneticky odôvodnených látok v tejto oblasti priniesli mnohé sklamanie. Značná časť z nich bola účinná na zvieracích modeloch, ale ich efektívnosť v ľudských klinických štúdiách sa nepotvrdila (napr. aminoguanidín, nervový rastový faktor, neurotropné peptidy, glutatión, riboxistaurín...). Ďalšiu skupinu farmák predstavujú látky, ktorých

účinnosť potvrdila zväčša len jedna klinická štúdia, aj to s malým počtom pacientov, a preto ich nemožno odporučiť pre bežnú klinickú prax. Ide o kyselinu folovú – v štúdiu ju užívalo 40 pacientov [19], uridínmonofosfát – 20 pacientov [20], myo-inozitol – 20 pacientov [21], kyselinu gamalinolénovú – 12 pacientov [22].

Klinické dáta získané z väčších štúdií, v ktorých boli testované acetyl-L-karnitín [23] a C-peptid [24], takisto nepriniesli presvedčivé závery. Veľké nádeje sa vkládali do inhibítorov aldoreduktázy. Viaceré testované látky (sorbiniol, tolrestat) však boli stiahnuté z trhu pre ich závažné nežiaduce účinky. Aktuálne je jediným registrovaným liekom z tejto skupiny epalrestat, a to len v Japonsku [25].

V súčasnosti je najviac dostupných a klinicky relevantných dát o vitamínoch skupiny B (hlavne B₁₂) a magnéziu.

U pacientov s DM, hlavne pokiaľ dlhodobo užívajú metformín, je častá deficiencia vitamínu B₁ a B₁₂ [9,10,26]. Pri deficiencii B₁₂ je aj evidentne frekventnejšia DPN [26]. Liečba vitamínom B₁₂ preukázateľne zlepšuje symptómy DPN [27].

Viacere klinické štúdie potvrdili účinnosť kombinácie vitamínov B₁, B₆ a B₁₂ na vybrané klinické a laboratórne parametre nervových funkcií pri DPN [28,29], vrátane analgetického účinku na neuropatickú bolesť [30].

U pacientov s DM 1. typu, ktorí mali DPN, boli dokázané nižšie koncentrácie intracelulárneho magnézia v porovnaní s pacientmi bez DPN. Suplementácia magnézia u nich zlepšila parametre EMG a redukovala incidenciu DPN [31,32]. Podobne aj na relatívne rozsiahlom súbore pacientov s DM 2. typu (978 pacientov) bolo preukázané, že nižšie sérové koncentrácie magnézia sa spájajú s vyšším výskytom DPN [33].

ZÁVER

DPN je stále nedostatočne diagnostikovanou, resp. neskoro diagnostikovanou komplikáciou DM, ktorá zapríčiňuje väčšinu prípadov syndrómu diabetickej nohy. Včasnou diagnostikou a liečbou DPN je možné zmierniť progresiu tohto ochorenia. Napriek tomu, že v experimentálnych modeloch, ako aj klinických humánných štúdiách sa skúšali a naďalej sa intenzívne skúšajú viaceré látky s potencionálnym zásahom do patogenézy DPN, môžeme konštatovať, že v súčasnosti predstavuje ALA samotná, event. v kombinácii s benfotiamínom, patofyziologicky dobre zdokumentovaná a klinicky štúdiami potvrdená a empiricky osvedčená liečba DPN. Rovnako dôležitou časťou terapeutického stratégie DPN je symptomatická liečba neuropatickej bolesti, ktorá je zásadným determinantom kvality života pacientov s DPN.

Literatúra

1. Tesfaye S, Selvarajah D. Advances in the epidemiology, pathogenesis and management of diabe-

tic peripheral neuropathy. *Diabetes Metab Res Rev* 2012; 28 (Suppl 1): 8–14. doi: 10.1002/dmrr.2239.

2. NCZI – Činnosť diabetologických ambulancií v SR 2017. Dostupné na: <http://www.nczisk.sk/Aktuality/Pages/Cinnost-diabetologickych-ambulanci-v-SR-2017.aspx>.

3. Dókušová S, Fábryová L, Galajda P et al. Interdisciplinárne štandardy diagnostiky a liečby diabetes mellitus, jeho komplikácií a najvýznamnejších sprievodných ochorení. *Forum diabetologicum* 2018; 7 (2 Suppl 1): 5–153.

4. Ametov AS, Barinov A, Dyck PJ et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid. The SYDNEY trial study group. *Diabetes Care* 2003; 26(3): 770–776. doi: 10.2337/diacare.26.3.770.

5. 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(12): 1425–1433. doi: 10.1007/bf00400603.

6. 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(8): 1296–1301. doi: 10.2337/diacare.22.8.1296.

7. 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(11): 2365–2370. doi: 10.2337/dc06-1216.

8. Ziegler D, Low PA, Boulton AJ 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): S63.

9. 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(10): 2164–2170. doi: 10.1007/s00125-007-0771-4.

10. Liang X, Chien HC, Yee SW et al. Metformin is a substrate and inhibitor of the human thiamine transporter, THTR-2 (SLC19A3). *Mol Pharm* 2015; 12(12): 4301–4310. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.5b00501.

11. 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(10): 600–605. doi: 10.1055/s-2008-1065351.

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(2): 71–77. doi: 10.5414/cpp43071.

13. Popa AR, Bungau SG, Vesa CM et al. Evaluating the efficacy of the treatment with benfotiamine and alpha-lipoic acid in distal symmetric painful diabetic polyneuropathy. *Rev Chim* 2019; 70(9): 3108–3114.

14. Page GL, Laight D, Cummings MH. Thiamine deficiency in diabetes mellitus and the impact of thiamine replacement on glucose metabolism and vascular disease. *Int J Clin Pract* 2011; 65(6): 684–690. doi: 10.1111/j.1742-1241.2011.02680.x

15. Attal N, Cruccu G, Baron R et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010; 17(9): 1113–e88. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.02999.x.

16. 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; 18(1): 42–53. doi: 10.1016/j.jpain.2016.09.008.

17. Yang XD, Fang PF, Xiang DX et al. Topical treatments for diabetic neuropathic pain. *Exp Ther Med* 2019; 17(3): 1963–1976. doi: 10.3892/etm.2019.7173.

18. 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(4): 345–352. doi: 10.1016/j.pmrj.2011.03.008.

19. Mottaghi T, Khorvash F, Maracy M et al. Effect of folic acid supplementation on nerve conduction velocity in diabetic polyneuropathy patients. *Neurol Res* 2019; 41(4): 364–368. doi: 10.1080/01616412.2019.1565180.

20. Gallai V, Mazzotta G, Montesi S et al. Effects of uridine in the treatment of diabetic neuropathy: an electrophysiological study. *Acta Neurol Scand* 1992; 86(1): 3–7. doi: 10.1111/j.1600-0404.1992.tb08045.x.

21. Clements RS Jr., Vourganti B, Kuba T et al. Dietary myo-inositol intake and peripheral nerve function in diabetic neuropathy. *Metabolism* 1979; 28 (4 Suppl 1): 477–483. doi: 10.1016/0026-0495(79)90060-x.

22. Jamal GA, Carmichael H. The effect of gamma-linolenic acid on human diabetic peripheral neuropathy: a double-blind placebo-controlled trial. *Diabet Med* 1990; 7(4): 319–323. doi: 10.1111/j.1464-5491.1990.tb01397.x.

23. Rolim LC, da Silva EM, Flumignan RL et al. Acetyl-L-carnitine for the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 6: CD011265. doi: 10.1002/14651858.CD011265.pub2.

24. Wahren J, Foyt H, Daniels M et al. Long-acting C-peptide and neuropathy in type 1 diabetes: a 12-month clinical trial. *Diabetes Care* 2016; 39(4): 596–602. doi: 10.2337/dc15-2068.

25. Ramirez MA, Borja NL. Epalrestat: an aldose reductase inhibitor for the treatment of diabetic neuropathy. *Pharmacotherapy* 2008; 28(5): 646–655. doi: 10.1592/phco.28.5.646.

26. Alvarez M, Sierra OR, Saavedra G et al. Vitamin B12 deficiency and diabetic neuropathy in patients taking metformin: a cross-sectional study. *Endocr*

Connect 2019; 8(10): 1324–1329. doi: 10.1530/EC-19-0382.

27. Yaqub BA, Siddique A, Sulimani R. Effects of methylcobalamin on diabetic neuropathy. Clin Neurol Neurosurg 1992; 94(2): 105–111. doi: 10.1016/0303-8467(92)90066-c.

28. Ledermann H, Wiedey KD. Behandlung der manifesten diabetischen Polyneuropathie. Therapie-woche 1989; 39: 1445–1449.

29. 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. doi: 10.1055/s-0029-1211460.

30. Gazoni FM, Malezan WR, Santos FC. B complex vitamins for analgesic therapy. Revista Dor 2016; 17(1): 52–56. doi: 10.5935/1806-0013.20160013.

31. Engelen W, Bouten A, De Leeuw I et al. Are low magnesium levels in type 1 diabetes associated with electromyographical signs of polyneuropathy? Magnes Res 2000; 13(3): 197–203.

32. De Leeuw I, Engelen E, De Block C et al. 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.

33. Chu C, Zhao W, Zhang Y et al. Low serum magnesium levels are associated with impaired periphe-

ral nerve function in type 2 diabetic patients. Sci Rep 2016; 6: 32623. doi: 10.1038/srep32623.

34. Rušavý Z et al. Diabetická noha, diagnostika a terapie v praxi. Praha: Galén 1998.

MUDr. Milan Grofik, PhD.¹

MUDr. Michal Cibulka²

¹ Neurologická klinika JLF UK a UN Martin

² Ústav lekárskej biochémie,

JLF UK a UN Martin

milangrofik@gmail.com