

Diabetická polyneuropatia – patogeneticky orientovaná liečba

M. Cibulka, M. Grofik

Súhrn

Diabetická polyneuropatia postihuje asi polovicu pacientov s diabetes mellitus. V jej patogenéze sa uplatňuje viacero metabolických a vaskulárnych faktorov, ktoré sa aktivizujú v dôsledku dlhodobej hyperglykémie. V súčasnom koncepte patogeneticky orientovanej liečby diabetickej polyneuropatie majú zásadný význam kyselina alfa-lipoová (tioktová) a benfotiamín, ktorých účinnosť potvrdili viaceré klinické štúdie. Vzhľadom na patofyziologicky odôvodnenú potrebu čo najvčasnejšej iniciácie tejto liečby sa ponúka ako opodstatnená možnosť začať liečbu benfotiamínom u pacientov v asymptomatickom štádiu a kyselinou alfa-lipoovou už pri prvých symptómoch diabetickej polyneuropatie. Súčasne je potrebné myslieť aj na častý deficit vitamínu B12 a magnézia a pri ich deficite indikovať suplementačnú liečbu.

Kľúčové slová

diabetická polyneuropatia – kyselina alfa-lipoová (tioktová) – benfotiamín

Summary

Diabetic polyneuropathy – pathogenetically oriented treatment. Diabetic polyneuropathy affects around half of the patients suffering from diabetes mellitus. Numerous metabolic and vascular factors, activated as a consequence of chronic hyperglycemia, are involved in the pathogenesis of diabetic polyneuropathy. Alpha-lipoic acid and benfotiamine play a central role in the current concept of pathogenetically oriented therapy. Their effectiveness has been proven by multiple clinical trials. Based on the pathophysiologically justified urgency to start the therapy as early as possible, it seems reasonable to initiate the therapy in asymptomatic patients with benfotiamine and add alpha-lipoic acid as soon as early symptoms emerge. It is also necessary to take into account frequent deficits of vitamin B12 and magnesium and to initiate supplementation therapy when such deficits are detected.

Key words

diabetic polyneuropathy – alpha-lipoic (thioctic) acid – benfotiamine

ÚVOD

Diabetes mellitus (DM) patrí medzi najrozšírenejšie civilizačné ochorenia západnej populácie, pričom sa odhaduje, že na svete žije s touto diagnózou takmer pol miliardy ľudí (dáta International Diabetes Federation, 2019, dostupné online: <https://diabetesatlas.org/key-messages.html>). Nemalú pozornosť si zaslúžia aj predpoklady, podľa ktorých sa v štádiu prediabetu nachádza ďalších asi 600 miliónov pacientov (dáta WHO za rok 2018 [1,2]). Ochorenie s takýmto rozsahom predstavuje obrovskú záťaž v podobe výdavkov na zdravotnú starostlivosť a je zároveň príčinou výrazného zníženia kvality života pacientov a taktiež ich rodinných príslušníkov.

Zásadným problémom vo vzťahu ku kontrole priebehu ochorenia je bezpochyby rozvoj orgánových komplikácií.

Medzi týmito zaujíma popredné miesto diabetická polyneuropatia (DPN), ktorá sa v rôznych podobách rozvíja asi u 50 % pacientov. Najčastejším typom diabetickej polyneuropatie je distálna symetrická senzitivno-motorická polyneuropatia.

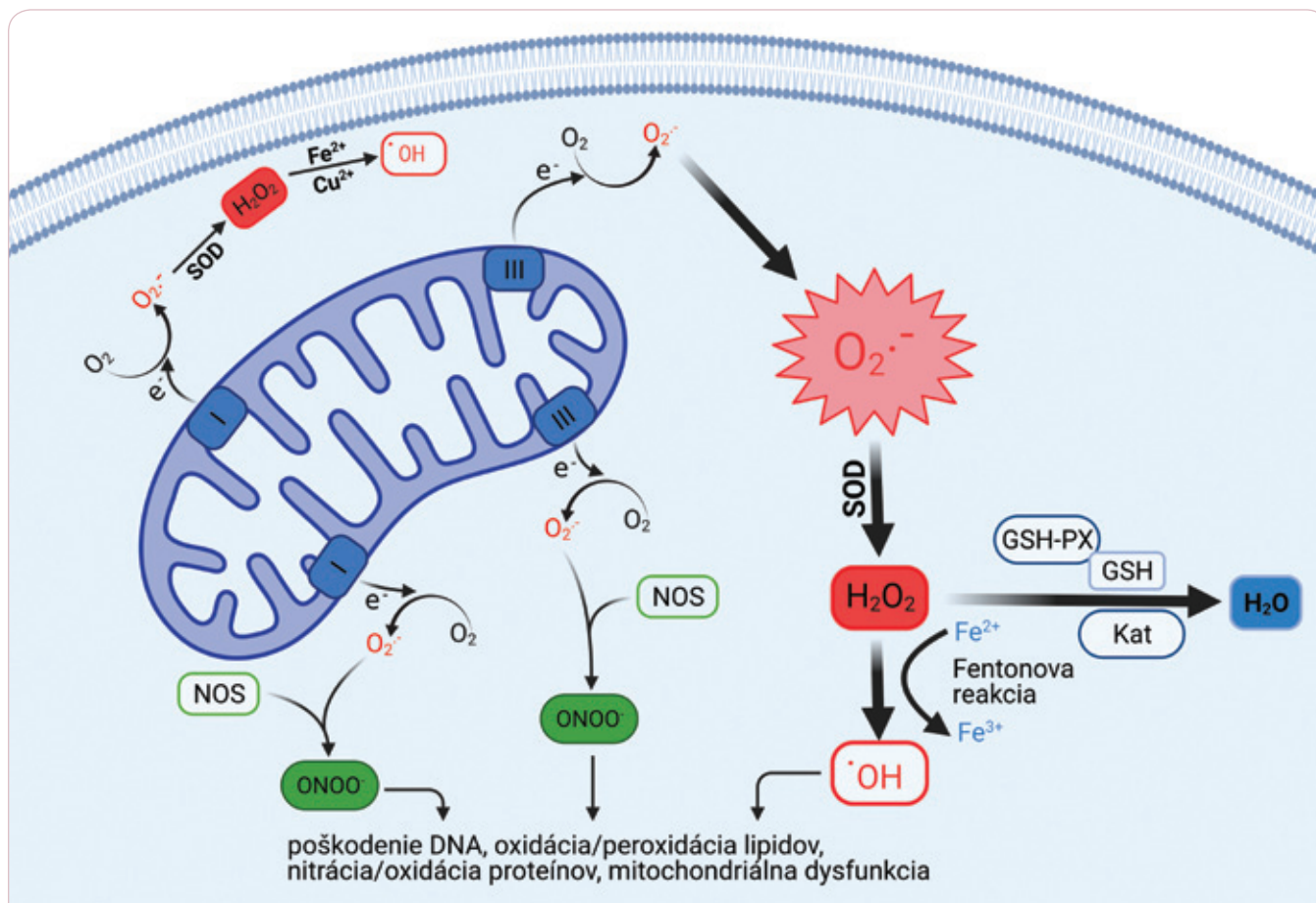
RIZIKOVÉ FAKTORY

Zo záverov metaanalýzy z roku 2019 vyplýva, že najsilnejším rizikovým faktorom vo vzťahu k rozvoju DPN je trvanie ochorenia a úroveň kontroly glykémie, vyjadrená koncentráciou glykovaného hemoglobínu. Starší pacienti s diabetom majú taktiež signifikantne vyššie riziko rozvoja DPN [3]. Zo záverov tejto štúdie zároveň vyplýva, že hodnota BMI, fajčenie, sérová koncentrácia triacylglycerolov a celkového cholesterolu sa nespájajú so zvýšeným rizikom rozvoja DPN. Tak ako pri mnohých iných civilizačných ochore-

niach, tak aj v prípade DPN ako komplikácie diabetu zohráva významnú úlohu genetický profil pacienta. Doposiaľ bolo popísaných viacero variantov, ktoré súvisia s moduláciou rizika rozvoja DPN. Tieto varianty sa nachádzajú v génoch, kódujúcich proteíny, a sú zapojené do takých dôležitých procesov, ako napríklad zápalová odpoveď, metabolizmus glukózy, metabolizmus lipidov a metabolizmus jednouchlíkových zvyškov [4].

PATOGENÉZA DPN

Molekulárne mechanizmy narušenia štruktúry a funkcie periférnych nervov v rámci DPN neboli doposiaľ uspokojivo objasnené. Patologické procesy postihujú predovšetkým autonómne a senzitivné nervové vlákna a v neskorších štádiách aj motorické vlákna. Typický priebeh ochorenia je charakterizovaný



Obr. 1. Zdroje reaktívnych foriem kyslíka a dusíka v bunke [10]. Reaktívne formy kyslíka a dusíka poškadzujú DNA, vedú ku oxidácii lipidov, oxidácii/nitrácii proteínov a narušujú mitochondriálnu homeostázu. Vytvorené v BioRender.com.

SOD – superoxididizmutáza, NOS – NO syntáza, GSH-PX – glutatiónperoxidáza, GSH – redukovaný glutatión, Kat – kataláza, I, III – komplexy respiračného reťazca

postupnou retrakciou a odumieraním najdlhších axónov od konca, čo vedie k rozvoju typickej symptomatiky, od ktorej je odvodený slangový názov najčastejšieho typu neuropatie – neuropatia rukavicového a ponožkového typu. Z viacerých publikovaných výsledkov experimentov na zvieracích modeloch DM vyplýva, že poškodené sú okrem axónov aj telá senzitívnych neurónov, uložené v gangliách zadných miechových koreňov. Pre správne fungovanie periférnych neurónov je nevyhnutná prítomnosť funkčných Schwannových buniek, ktoré sa podieľajú na tvorbe myelínového obalu a významne zasahujú do metabolizmu axónu.

V dôsledku chronickej hyperglykémie dochádzalo pri experimentálnych zvieratách k alterácii regulácie viacerých metabolických dráh, čo viedlo k narušeniu

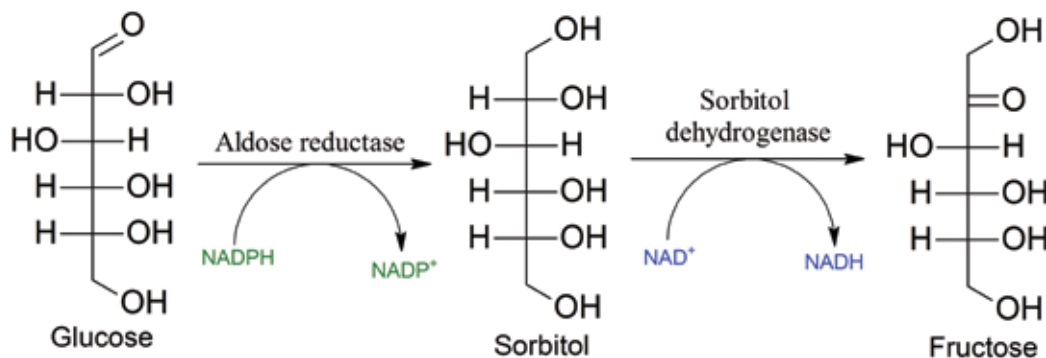
neuroplasticity, k mitochondriálnej dysfunkcii, oxidačnému stresu a rozvoju stresu endoplazmatického retikula neurónov PNS [5–8].

Z výsledkov štúdií na zvieracích modeloch mitochondriálnej dysfunkcie Schwannových buniek taktiež vyplýva, že narušenie energetickej homeostázy vedie k zásadným zmenám lipidového metabolizmu, ktoré sa prejavujú posunom rovnováhy smerom od syntézy lipidov (nevyhnutných pre výstavbu myelínového obalu axónu) k oxidácii a hromadeniu acylkarnitínov, pôsobiacich toxicky na príslušný axón [9].

Predpokladá sa, že na počiatku procesov, vedúcich k rozvoju diabetickej neuropatie, je chronická, zle kontrolovaná hyperglykémia.

Pre pochopenie mechanizmu, akým dlhodobá a nadmerná expozícia glukóze

vedie k poškodeniu periférneho nervu, je vhodné stručne zhrnúť kľúčové poznatky o metabolizme základných substrátov. Po vstupe do bunky sú mastné kyseliny a glukóza odbúrané v rámci procesov β -oxidácie, resp. glykolýzy na acetyl-CoA, ktorý následne v rámci Krebsovho cyklu oxiduje na CO_2 . Zároveň vznikajú redukované formy koenzýmov – FADH₂ a NADH, ktoré sú po prechode do mitochondrie reoxidované, pričom elektróny vstupujú do jednotlivých podjednotiek respiračného reťazca a protóny H⁺ sú prenášané do medzimembránového priestoru, kde vytvárajú gradient. Tento sa vybiť na poslednom komplexe respiračného reťazca, kde sa tvoria molekuly H₂O a uvoľňujú sa ATP. Prírodným vedľajším produktom bunkovej respirácie sú aj kyslíkové a peroxinitritové radikály (obr. 1), ktoré prie-



Obr. 2. Reakcie polyolovej cesty metabolizmu glukózy. Prevzaté z: https://en.wikipedia.org/wiki/Polyol_pathway

bežne eliminujú antioxidantné systémy bunky.

Každá bunka má k dispozícii viacero antioxidantných systémov, ktoré majú za úlohu zabrániť rozvoju oxidačného stresu. Patria medzi ne tak enzymatické (superoxiddismutáza, kataláza, glutatiónpoxidáza), ako aj neenzymatické (vitamíny A, C, E; flavonoidy, karotenoidy, glutatión, kyselina alfa-lipoová) systémy. Oxidačný stres vzniká vtedy, keď je tvorba a eliminácia voľných radikálov v nerovnováhe.

V prípade, že do bunky prichádzajú substráty (glukóza, mastné kyseliny) vo výraznom nadbytku, dochádza k preťaženiu metabolizmu týmito substrátmi, čo vedie k aktivácii alternatívnych dráh metabolizmu, preťaženiu terminálnej oxidácie a k rozvoju oxidačného stresu a zápalu.

Dlhodobý nadbytok glukózy v periférnom neuróne vedie k nadmernej aktivácii polyolovej a hexozamínovej dráhy. Pre patogenézu diabetickej neuropatie je kľúčová predovšetkým polyolová dráha (obr. 2). Táto pozostáva z dvoch krokov – redukcia glukózy na sorbitol a oxidácia sorbitolu na fruktózu. Redukciu glukózy katalyzuje enzým aldózareduktáza, pričom ako jej kofaktor slúži NADPH. Zvýšená spotreba NADPH pôsobí veľmi nepriaznivo na aktivitu antioxidantného systému glutatiónpoxidázy, pretože NADPH slúži ako kofaktor redukcie (regenerácie) oxidovaného glutatiónu. Glutatión v oxidovanom stave nedokáže plniť svoju funkciu antioxidanta [11]. Enzým aldózareduktáza je aktívny najmä v Schwannových bunkách,

v dôsledku čoho dochádza v týchto bunkách aj k rozvoju osmotického stresu – sorbitol pôsobí ako osmoticky aktívna molekula, čím podporuje presun tekutiny do bunky. Zväčšenie objemu pôsobí na bunku patologicky [12]. Výsledkom druhého kroku polyolovej cesty je tvorba fruktózy, pričom ako kofaktor pôsobí NAD⁺, z ktorého vzniká NADH. Hromadenie fruktózy je rizikové najmä z pohľadu tvorby koncových produktov pokročilej glykácie (advanced glycation end products, AGE) [11]. Tvorba NADH na druhej strane prispieva k nadmernému prísunu redukovaných koenzýmov do mitochondrie, a tým k zlyhaniu mitochondriálnej homeostázy, spojenému s nadmernou produkciou voľných radikálov.

AGE produkty vznikajú v dôsledku nadmerného prísunu redukujúcich sacharidov – glukózy a fruktózy, produkovaných v rámci polyolovej cesty. Ide o široké spektrum proteínov (ale aj lipidov, nukleových kyselín), ktoré majú mnohé štruktúrne a regulačné funkcie, o ktoré v dôsledku neenzymatickej glykácie prichádzajú. Ako príklad môžeme uviesť glykáciu tubulínu a aktínu, významných axónových štruktúrnych proteínov, pri ktorých je po glykácii narušené ich správne „skladanie“, čo vyúsťuje do narušenia axonálneho transportu, trofiky axónu a jeho následnej degenerácie [13,14].

AGE-produkty sú navyše schopné aktivovať špecifický receptor RAGE. Aktivácia RAGE je spojená s indukciou prozápalového stavu prostredníctvom aktivácie NF-κB. Tento transkripčný fak-

tor stimuluje expresiu génov, kódujúcich prozápalové cytokíny ako IL-1β, IL-2, IL-6 a TNF-α [11,15]. AGE-produkty taktiež prispievajú k rozvoju oxidačného stresu, a to hneď niekoľkými mechanizmami, ako napríklad inhibíciou aktivity antioxidantných enzýmov (kataláza, superoxid-dismutáza), potlačením regenerácie glutatiónu či dysreguláciou aktivity proteínkinázy C [16]. Chronická aktivácia zápalovej kaskády a inhibícia mechanizmov antioxidantnej ochrany neurónov výrazne prispievajú k progresii poškodenia periférnych nervov v rámci patogenézy DPN. Mnohé z opísaných procesov prebiehajú v Schwannových bunkách, ktorých správna funkcia je rozhodujúca pre zabezpečenie trofiky, cytoskeletálnej podpory a taktiež transferu ribozómov do distálnych častí axónu, čím je podpora intraaxonálna translácia mRNA [17].

Predpokladá sa, že významným spolupôsobiacim faktorom v procese poškodenia periférnych nervov je aj zhoršená perfúzia, spôsobená aterosklerózou vasa nervorum. Ide o cievy malého priemeru, prebiehajúce v endoneuriu. U pacientov sa pozorovala zvýšená hustota endoneurálnych kapilár, pričom toto zhustenie mohlo predstavovať kompenzačnú reakciu na ischémiu nervu, indukovanú diabetom [18].

SÚČASNÝ KONCEPT PATOGENETICKY ORIENTOANEJ LIEČBY DPN

V súčasnosti sa vo väčšine európskych krajín používa v rámci patogenetickej liečby DPN kyselina alfa-lipoová a benfotiamín.

V Rusku a niektorých krajinách východnej Európy actovegin (deproteínovaná frakcia teľacej krvi) a v Japonsku a Indii inhibitor aldózareduktázy epalrestat [19].

Kyselina alfa-lipoová

Kyselina alfa-lipoová (alpha-lipoic acid, ALA) patrí medzi mastné kyseliny so stredne dlhým reťazcom a je syntetizovaná z prekursorov – kyseliny linolovej a aminokyseliny cysteín. Vlastná *de novo* syntéza ALA je limitovaná dostupnosťou kyseliny linolovej, ktorá patrí medzi esenciálne mastné kyseliny. Vzhľadom na nízku mieru vlastnej syntézy je človek závislý od príjmu ALA potravou. Hlavnými zdrojmi sú predovšetkým zelenina (špenát, brokolica), ovocie a živočíšne tkanivá (srdce, obličky, pečeň). ALA zohráva kľúčovú úlohu v metabolizme sacharidov a lipidov, keďže funguje ako kofaktor dehydrogenáz oxokyselín – pyruvátdehydrogenázy, nevyhnutnej pre tvorbu acetyl-CoA z pyruvátu, a 2-oxoglutarátdehydrogenázy, ktorá je jedným z enzýmov Krebsovho cyklu, v rámci ktorého dochádza k oxidácii acetyl-CoA, pochádzajúceho z glykolýzy a beta-oxidácie mastných kyselín.

Ďalšou významnou funkciou je úloha ALA ako antioxidantu. Vzhľadom na svoju chemickú štruktúru je ALA rozpustná v tukoch, ako aj vo vodnom prostredí, preto je označovaná ako tzv. univerzálny antioxidant. Hlavným mechanizmom antioxidantného účinku ALA je regenerácia iných antioxidantných systémov v rámci premeny ALA z redukovanej formy (dihydrolipoát) na oxidovanú formu (lipoát). Spätnú premenu lipoátu na dihydrolipoát katalyzuje enzým lipoátdehydrogenáza, ktorá využíva NADH ako kofaktor. Ako bolo spomenuté vyššie, v rámci patogenézy diabetickej neuropatie dochádza k nadmernému hromadeniu NADH, čo preťažuje mechanizmus terminálnej oxidácie v mitochondrii a vedie k zlyhaniu produkcie energie. Lipoátdehydrogenáza spotrebúva NADH v rámci regenerácie dihydrolipoátu, čím „odľahčuje“ mitochondrie a zároveň produkuje antioxidant – dihydrolipoát.

Dôležitou úlohou ALA je aj regulácia géovej expzie. V prítomnosti ALA dochádza k stabilizácii transkripčného faktora Nrf-2 a k jeho následnej translokácii do jadra. Tento transkripčný faktor následne zvyšuje expresiu génov, kódujúcich antioxidantné enzýmy ako superoxiddismutáza, kataláza a glutatiónperoxidáza [20]. Nrf-2 zároveň blokuje aktiváciu Nf-κB, v dôsledku čoho dochádza k zníženiu expzie génov, kódujúcich prozápalové cytokíny [20]. Uvedené mechanizmy môžu prispievať k zmierneniu vplyvov patomechanizmov, aktivovaných v rámci diabetickej neuropatie, medzi ktoré zápal a oxidatívny stres jednoznačne patria.

Viaceré klinické štúdie potvrdili zlepšenie klinických a elektrofyziologických parametrov DPN pri dávkovaní ALA najmenej 600 mg denne [21]. Treba však podotknúť, že primárnym cieľom ani jednej z týchto štúdií nebolo sledovanie vplyvu na neuropatickú bolesť, čo je základný atribút pre tvorbu medzinárodných odporúčaní na liečbu DPN. V metaanalýze klinických štúdií s ALA sa však konštatuje, že existujú dôkazy naznačujúce zmiernenie neuropatickej bolesti po intravenózne aplikácii ALA [22]. Podávanie ALA je tak dlhodobou súčasťou terapeutických algoritmov slovenskej, českej aj nemeckej diabetologickej spoločnosti. Medzitým bola publikovaná aj práca zameraná primárne na sledovanie vplyvu ALA na neuropatickú bolesť, ktorej výsledky jednoznačne potvrdili zmiernenie neuropatickej bolesti u pacientov s bolestivou DPN [23]. Nedávno publikovaná práca taktiež potvrdila zmiernenie neuropatických symptómov a súčasne aj zníženie incidencie depresie u pacientov s DPN liečených ALA [24].

ALA sa v klinickej praxi v rámci liečby off-label často využíva aj pri polyneuropatiách nediabetickej etiológie. Jej komplexné zásahy do metabolizmu organizmu sú nádejou na liečbu samotného diabetu, prediabetu, metabolického syndrómu a obezity. Antioxidatívne účinky môžu byť nápomocné v liečbe neurodegeneratívnych ochorení ako Parkinsonova a Alzheimerova choroba, ale aj v rámci liečby nádorových ochorení a anti-aging medicíny [25].

Benfotiamín

Vitamín B1 (tiamín) môže aktiváciou transketolázy odkloniť časť metabolizmu glukózy do pentózo-fosfátovej dráhy, a tým zmierniť dôsledky chronickej hyperglykémie. Plazmatické koncentrácie tiamínu sú u pacientov s DM nižšie v porovnaní so zdravou populáciou. Pacienti s DM liečení metformínom môžu mať problematické vstrebávanie tiamínu, keďže tiamín a metformín používajú identický transportér pri črevnej absorpcii. Z tohto dôvodu je výhodnejšie používať v tuku rozpustnú formu tiamínu – benfotiamín, ktorý sa vstrebáva z tráviaceho systému nezávisle od metformínu a má aj vyššiu biologickú účinnosť. Efekt benfotiamínu na symptómy DPN potvrdili viaceré klinické štúdie, a to pri dávkovaní v rozsahu 300–600 mg/deň [26,27]. Nedávno publikovaná práca poukazuje na priaznivé ovplyvnenie príznakov DPN pri kombinovanej terapii ALA s benfotiamínom [28].

INÉ MOŽNOSTI LIEČBY V RÁMCI PATOGENETICKY ORIENTOVAanej TERAPIE DPN Vitamín B₁₂

Pacienti s DM 2. typu (hlavne pacienti liečení metformínom) majú často deficit vitamínu B₁₂. V tejto skupine pacientov je extrémne vysoká prevalencia DPN, pričom suplementácia vitamínom B₁₂ presvedčivo zmiernuje príznaky DPN [29].

Magnézium

Pacienti s DM 1. typu a DPN majú nižšie koncentrácie intracelulárneho magnézia v porovnaní s pacientmi bez DPN, pričom suplementácia magnéziom u nich viedla k zlepšeniu vybraných parametrov EMG a poklesu incidencie DPN [30]. Analogicky bolo na relatívne početnom súbore pacientov s DM 2. typu (978 pacientov) preukázané, že nižšie sérové koncentrácie magnézia sa spájajú s vyšším výskytom DPN [31].

ZÁVER

V súčasnom koncepte patogeneticky orientovanej liečby DPN majú zásadný význam ALA a benfotiamín, ktorých me-

chanizmy účinku sú veľmi precízne zdokumentované a ich účinnosť potvrdili viaceré klinické štúdie. Vzhľadom na patofyziologicky odôvodnenú potrebu včasnej iniciácie tejto liečby sa ponúka ako ideálna možnosť začať liečbu benfotiamínom už u pacientov v asymptomatickom štádiu DPN a liečbu podávaním ALA už pri prvých symptómoch DPN (rešpektujúc tak SPC a indikačné obmedzenia platné pre ALA). U pacientov s DPN je potrebné súčasne myslieť aj na častý deficit vitamínu B₁₂ a magnézia a pri ich potvrdenom deficite začať suplementačnú liečbu.

Literatúra

- Wang L, Gao P, Zhang M et al. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013. *JAMA* 2017; 317(24): 2515–2523. doi: 10.1001/jama.2017.7596.
- Anjana RM, Deepa M, Pradeepa R et al. Prevalence of diabetes and prediabetes in 15 states of India: results from the ICMR-INDIAB population-based cross-sectional study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5(8): 585–596. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30174-2.
- Liu X, Xu Y, An M et al. The risk factors for diabetic peripheral neuropathy: a meta-analysis. *PLoS One* 2019; 14(2): e0212574. doi: 10.1371/journal.pone.0212574.
- Prabodha LBL, Sirisena ND, Dissanayake VHW. Susceptible and prognostic genetic factors associated with diabetic peripheral neuropathy: a comprehensive literature review. *Int J Endocrinol* 2018; 8641942. doi: 10.1155/2018/8641942.
- Scott JN, Clark AW, Zochodne DW. Neurofilament and tubulin gene expression in progressive experimental diabetes: failure of synthesis and export by sensory neurons. *Brain* 1999; 122: 2109–2118. doi: 10.1093/brain/122.11.2109.
- Ma J, Pan P, Anyika M et al. Modulating molecular chaperones improves mitochondrial bioenergetics and decreases the inflammatory transcriptome in diabetic sensory neurons. *ACS Chem Neurosci* 2015; 6(9): 1637–1648. doi: 10.1021/acschemneuro.5b00165.
- Lupachyk S, Shevalye H, Maksimchuk Y et al. PARP inhibition alleviates diabetes-induced systemic oxidative stress and neural tissue 4-hydroxynonenal adduct accumulation: correlation with peripheral nerve function. *Free Radic Biol Med* 2011; 50(10): 1400–1409. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.01.037.
- Lupachyk S, Watcho P, Stavnichuk R et al. Endoplasmic reticulum stress plays a key role in the pathogenesis of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes* 2013; 62(3): 944–952. doi: 10.2337/db12-0716.
- Viader A, Sasaki Y, Kim S et al. Aberrant Schwann cell lipid metabolism linked to mitochondrial deficits leads to axon degeneration and neuropathy. *Neuron* 2013; 77(5): 886–898. doi: 10.1016/j.neuron.2013.01.012.
- Kaushal GP, Chandrashekar K, Juncos LA. Molecular interactions between reactive oxygen species and autophagy in kidney disease. *Int J Mol Sci* 2019; 20(15): 3791. doi: 10.3390/ijms20153791.
- Sima AA, Zhang W. Mechanisms of diabetic neuropathy: axon dysfunction. *Handb Clin Neurol* 2014; 126: 429–442. doi: 10.1016/B978-0-444-53480-4.00031-X.
- Burg MB, Kador PF. Sorbitol, osmoregulation, and the complications of diabetes. *J Clin Invest* 1988; 81(3): 635–640. doi: 10.1172/JCI113366.
- McLean WG, Pekiner C, Cullum NA et al. Post-translational modifications of nerve cytoskeletal proteins in experimental diabetes. *Mol Neurobiol* 1992; 6(2–3): 225–237. doi: 10.1007/BF02780555.
- Ryle C, Leow CK, Donaghy M. Nonenzymatic glycation of peripheral and central nervous system proteins in experimental diabetes mellitus. *Muscle Nerve* 1997; 20(5): 577–584. doi: 10.1002/(sici)1097-4598(199705)20:5<577::aid-mus6>3.0.co;2-6.
- Ramasamy R, Vannucci SJ, Yan SS et al. Advanced glycation end products and RAGE: a common thread in aging, diabetes, neurodegeneration, and inflammation. *Glycobiology* 2005; 15(7): 16R–28R. doi: 10.1093/glycob/cwi053.
- Yan H, Harding JJ. Glycation-induced inactivation and loss of antigenicity of catalase and superoxide dismutase. *Biochem J* 1997; 328: 599–605. doi: 10.1042/bj3280599.
- Feldman EL, Nave KA, Jensen TS et al. DLH new horizons in diabetic neuropathy: mechanisms, bioenergetics, and pain. *Neuron* 2017; 93(6): 1296–1313. doi: 10.1016/j.neuron.2017.02.005.
- Thrainsdottir S, Malik RA, Dahlin LB et al. Endoneurial capillary abnormalities presage deterioration of glucose tolerance and accompany peripheral neuropathy in man. *Diabetes* 2003; 52(10): 2615–2622. doi: 10.2337/diabetes.52.10.2615.
- Ziegler D. Current concepts in the management of diabetic polyneuropathy. *Curr Diabetes Rev* 2011; 7(3): 208–220. doi: 10.2174/157339911795843113.
- Fayez AM, Zakaria S, Moustafa D. Alpha lipoic acid exerts antioxidant effect via Nrf2/HO-1 pathway activation and suppresses hepatic stellate cells activation induced by methotrexate in rats. *Biomed Pharmacother* 2018; 105: 428–433. doi: 10.1016/j.biopha.2018.05.145.
- Papanas N, Ziegler D. Efficacy of α -lipoic acid in diabetic neuropathy. *Expert Opin Pharmacother* 2014; 15(18): 2721–2731. doi: 10.1517/14656566.2014.972935.
- Mijnhout GS, Kollen BJ, Alkhalaf A et al. Alpha lipoic acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Endocrinol* 2012; 456279. doi: 10.1155/2012/456279.
- Agathos E, Tentolouris A, Eleftheriadou I et al. Effect of α -lipoic acid on symptoms and quality of life in patients with painful diabetic neuropathy. *J Int Med Res* 2018; 46(5): 1779–1790. doi: 10.1177/0300060518756540.
- Karalis D T, Karalis T, Karalis S et al. The effect of alpha-lipoic acid on diabetic peripheral neuropathy and the upcoming depressive disorders of type II diabetics. *Cureus* 2021; 13(1): e12773. doi: 10.7759/cureus.12773.
- Salehi B, Berkay Yilmaz Y, Antika G et al. Insights on the use of α -lipoic acid for therapeutic purposes. *Biomolecules* 2019; 9(8): 356. doi: 10.3390/biom9080356.
- 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.
- Haupt E, Ledermann H, Kopcke 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.
- Popa AR, Bungau S, Vesa CM et al. Evaluating the efficacy of the treatment with benfotiamine and alpha-lipoic acid in distal symmetric painful diabetic polyneuropathy. *Revista de Chimie* 2019; 70(9): 3108–3114. doi: 10.37358/RC.19.9.7498.
- Alvarez M, Rincon Sierra O, Saavedra G et al. Vitamin B12 deficiency and diabetic neuropathy in patients taking metformin: a cross-sectional study. *Endocrine Connections* 2019; 8(10): 1324–1329. doi: 10.1530/EC-19-0382.
- 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). *Magn Res* 2004; 17(2): 109–114.
- Chu C, Zhao W, Zhang Y et al. Low serum magnesium levels are associated with impaired peripheral nerve function in type 2 diabetic patients. *Sci Rep* 2016; 6: 3262. doi: 10.1038/srep32623.

Autori článku nedeklarovali konflikt záujmov s výnimkou nasledujúcich skutočností: • M. Cibulka: prednášajúci pre spoločnosť Wörwag Pharma Slovensko, s.r.o. • M. Grofik: participácia na klinických štúdiách/firemnom grante pre spoločnosti AbbVie, Alkhest, Retrotope, prednášajúci pre spoločnosti: Wörwag Pharma Slovensko s.r.o., Sandoz, Krka, Viatrix, UCB s.r.o., organizačná zložka, EVER Pharma.

MUDr. Michal Cibulka, PhD.¹

MUDr. Milan Grofik, PhD.²

¹BioMed – Martinské centrum pre biomedicínu, JLF UK v Martine

²Neurologická klinika

JLF UK a UN Martin

michal.cibulka@uniba.sk