

Милоранка Петров-Киурски, Розалија
Кормањош-Сенти

Дом здравља „Др Б. Вребалов“, Зрењанин, Србија

Ефекат примене алфа-липоинске киселине и В витамина на симптоме дијабетесне сензомоторне полинеуропатије

Кључне речи:

дијабетес,
сензомоторна полинеуропатија,
 α -липоинска киселина,
витамини B_1 , B_6 , B_{12}

Сажетак

Увод. Дијабетесна полинеуропатија (ДПН) је веома комплексан скуп клиничких синдрома, који захватају различите делове нервног система код пацијената са дијабетес мелитусом (ДМ). Спада у хроничне, микроваскуларне компликације ДМ. Најчешћи тип дијабетесне неуропатије (ДН) је дијабетесна сензомоторна полинеуропатија (ДСМП).

Циљ рада. Испитати ефикасност и безбедност примене алфа лipoинске киселине (*Alfa Lipoic Acid - ALA*) и комплекса В витамина на редукцију симптома ДСМП.

Метод. Испитивањем је обухваћено укупно 379 пацијената. Формиране су две групе испитаника: прва група (305 испитаника) и друга група (74 испитаника), оба пола, са дијабетес мелитусом и верификованом ДСМП. Испитаници обе групе су пет дана недељно током 4 недеље примали 600 mg ALA у 250 ml 0,9% NaCl у инфузији, а викендом су лек у истој дози узимали перорално. Учесталост и интензитет најчешћих симптома ДСМП процењивани су пре почетка и после примљене комплетне терапије помоћу *Total symptom score (TSS)* и *Michigan screening test-a (MST)*. Током спровођења терапије праћена је и појава нежељених реакција на лек. Прва група испитаника је у терапији имала само ALA по наведеном протоколу, док је друга група поред ALA примала свакодневно и препарат са комплексом витамина B_1 , B_6 и B_{12} (100 mg + 100 mg + 1 mg) интрамукуларно.

Резултати. Прву групу чинило је 305 испитаника оба пола, 142 мушкарца и 163 жене, просечне старости $64,141 \pm 10,18$ година; другу групу - 74 испитаника оба пола, 27 мушкараца и 47 жена, просечне старости $61,26 \pm 10,62$ год. Просечна дужина трајања ДМ у првој групи износила је 13,76 год., а у другој групи 14,41 год. Обрадом добијених података, укупан TSS скор у првој групи је терапијом редукован за 57,07%. Посматрајући појединачно симптоме: бол, жарење, мравињање и трњење, терапијом је највише редуковано трњење (61,05%) а најмање жарење (53,28%). У другој групи, укупан TSS скор редукован је чак за 73,40%. Посматрајући појединачно највише је редуковано мравињање 75,50%. Симптоми ДСМП мерени су и помоћу MS теста, па је анализом добијених података утврђено да су примењеном терапијом тегобе редуковане у првој групи за 50,70% а у другој групи за 69,63%. Занимљив је податак да у другој групи, након спроведеног терапијског протокола, ниједан пацијент није имао жарећи бол и боцкање у ногама. Од укупно 379 пацијената који су примали ALA, само код 6 су се (1,58%) јавиле нежељене реакције у виду мучнине главобоље и дрхтавице, пролазног карактера, те није дошло до прекида терапије. Још увек постоје контроверзна мишљења о улози и ефикасности примене ALA у лечењу и редукцији симптома ДСМП. Постоје бројне студије које су доказале да ALA

поправља ендонеурални проток крви, поправља нервну спроводљивост и поправља активност $Na^+-K^+-ATPaze$ у нервима.

Закључак. Доказана је висока терапијска ефикасност примењене *ALA* у редукцији симптома ДСМП, мерено помоћу упитника *TSS* и *MST*. Тај ефекат је значајно повећан уз примену комплекса В витамина. Примењена терапија је показала одличну подношљивост и безбедност.

Увод

Дијабетесна полинеуропатија (ДПН) је веома комплексан скуп клиничких синдрома, који захватају различите делове нервног система код пацијената са дијабетес мелитусом (ДМ). Спада у хроничне, микроваскуларне компликације ДМ доводећи до инвалидности и вишеструко нарушава квалитет живота ових болесника^{1,2}. Најчешћи тип дијабетесне неуропатије (ДН) је дијабетесна сензомоторна полинеуропатија (ДСМП) или дистална симетрична полинеуропатија^{3,4,5}. Симптоми ДПН су парестезије са осећајем печења, бридења, потмуо или оштар бол и грчеви. Долази и до хипестезија, хипалгезија, снижења тетивних рефлекса, мишићних пареза, атрофија и оштећења вибрационог сензибилитета.

Подаци о учесталости неуропатија код оболелих од ДМ су веома различити, што је условљено применом различитих дијагностичких критеријума и крећу се од 7% до 100%. Применом једноставних дијагностичких тестова, ДПН је нађена код 50% дијабетичара код којих ДМ траје дуже од 25 година, а да у моменту постављања дијагнозе ДМ 12% оболелих има симптоме ДПН^{4,6,7}. Према неким ауторима више од 50% дијабетичара развије неки облик ДПН током трајања дијабетеса³. Епидемиолошке студије су показале да заступљеност ДПН расте с дужином трајања ДМ и с годинама старости⁴.

Међу једноставне тестове за постављање дијагнозе ДПН користе се и *Total symptom score (TSS)* и *Michigan screening test (MST)*, којима се вреднује и интензитет присутних симптома^{6,8}.

И поред бројних истраживања етиологија ДПН још увек није у потпуности разјашњена. Сигурно је да је етиологија мултифакторска. Дегенерација нерава је углавном условљена хипергликемијом, која доводи до дисрегулације ћелијског метаболизма и оксидативног стреса^{8,9}. Пораст интрацелуларне глукозе у нервима активира полиолски пут метаболисања глукозе, у којем се глукоза метаболише у сорбитол и фруктозу преко ензима алдозо-редуктазе и сорбитол-деhidрогеназе. Долази до акумулације сорбитола, смањења миоинозитола и смањене активности $K^+-Na^+-ATPaze$, што доводи до оштећења нервне ћелије и погоршања аксоналног

транспорта. Хронична хипергликемија и повишена концентрација слободних масних киселина доводе до појачаног стварања реактивних кисеоничних и азотних једињења и до оксидативног стреса^{9,10}. Услед повећане активности слободних радикала долази и до ендонеуралних микроваскуларних оштећења, до умножавања ендотелних ћелија базалне мембране, што доводи до њеног задебљања, па се повећава дифузиона дистанца за хранљиве материје и кисеоник. Смањен је и ендонеурални проток крви и нервна проводљивост^{9,11,12,13}.

У терапији ДПН користе се аналгетици, анти-депресиви, антиепилептици и седативи. Како у етиологији ДПН значајно место заузима оксидативни стрес, у лечењу се велика пажња поклања примени антиоксиданаса и витамина. Још увек постоје контроверзна мишљења о улози и ефикасности примене α -липоинске киселине (*Alpha Lipoic Acid - ALA*) у редукцији симптома ДПН, али постоје бројне студије које потврђују да примена *ALA* може бити ефикасна у лечењу многих неуродегенеративних поремећаја.

Алфа липоинска киселина је снажан антиоксиданс, ендогени је продукт у ћелијама и има улогу коензима у пируват и кетоглутанат-деhidрогенази, које су део ензимског комплекса у митохондријама¹⁴. Истовремено је и хидро и липосолубилан молекул, због чега представља идеалан антиоксиданс, који неутралише слободне радикале и испољава своје дејство у читавом организму. Поред тога, има способност да кроз редокс циклус регенерише и молекуле других антиоксиданаса, као што су витамини *C*, *E* и глутатион^{13,15}, убрзава метаболизам глукозе повећавајући унос глукозе у ћелије, чиме смањује ниво глукозе у крви¹⁵; *ALA* такође побољшава ендонеурални проток крви, неуроваскуларни рефлекс, нормализује аксонални транспорт и редукује симптоме ДПН^{11,13,16,17}.

Витамици су природни катализатори многих ензима који учествују у процесима ослобађања енергије и стимулацији бројних биолошких функција. Витамини *B* групе нарочито су значајни за функционисање нервног система. Студије су показале да и примена *B* витамина доводи до редукције симптома ДПН, нарочито бола и парестезија¹⁸.

У Дому здравља “Др Б. Вребалов” у Зрењанину се од 4.12.2006. год. у Амбуланти за дијабетесно стопало и полинеуропатију у оквиру Службе опште медицине, примењује терапија α-липоинском киселином код пацијената са ДСМП. Поред ALA, један број пацијената је примао и комплекс В витамина.

Циљ рада

Циљ рада је био да се испита ефикасност и безбедност примене алфа липоинске киселине (ALA) и комплекса В витамина на редукцију симптома дијабетесне сензомоторне полинеуропатије.

Метод

Као метод рада коришћено је проспективно праћење ефеката примене α-липоинске киселине на присуство и интензитет симптома дијабетесне сензомоторне полинеуропатије код пацијената са дијабетесом. Као инструмент истраживања за мерење присуства и интензитета симптома коришћена су два упитника за пацијенте: *Total symptom score (TSS)*¹⁹ и *Michigan screening test (MST)*²⁰. Оба теста представљају субјективне изјаве пацијената о присуству најчешћих симптома ДСМП. Код MST упитника евидентира се само одговорима *да* и *не* присуство 18 симптома ДН, док се код TSS упитника добијају подаци о присуству, учесталости и интензитету четири најчешћа симптома ДСМП: бол, жарење, мравињање и трњење.

Испитивањем је обухваћено укупно 379 пацијената, оба пола, са дијабетесом и верификованом (од стране невролога) дијабетесном сензомоторном полинеуропатијом. У циљу терапије ДСМП свим пацијентима обе групе је ординирано 600 mg ALA у трајању од 4 недеље, коју су пет дана недељно примали парентерално у инфузији у 250 ml 0,9% NaCl, а викендом су лек у истој дози узимали перорално (таблете 2 x 300 mg ALA). На почетку спровођења терапије пацијентима је предложено да им се додатно укључи и комплекс В витамина интрамускуларно, што је прихватило 74 пацијента, па су стога формиране две групе испитаника: прва група испитаника (305), који су у терапији примали само ALA по наведеном протоколу и друга група (74), који су поред ALA примала свакодневно и препарат са комплексом витамина B₁, B₆ и B₁₂.



Графикон 1. Полна структура испитаника

Учесталост и интензитет најчешћих симптома ДСМП процењивани су пре почетка и после примљене комплетне терапије, помоћу *Total symptom score (TSS)* и *Michigan screening test-a (MST)*, (слике 1 и 2).

Upitnik za pacijenta 343

Molimo Vas da na dole postavljena pitanja odgovorite zaokruživanjem DA ili NE.
 Nakon sumiranja rezultata i popunjavanja osnovnih podataka, obratite se našem stručnom Saradniku za tumačenje rezultata.

	pre Berlihtiona		posle Berlihtiona	
	Da	Ne	Da	Ne
1. Da li su Vam noge i/ili stopala utrnuli ?	Da	Ne	Da	Ne
2. Da li ikada imate žareći bol u nogama?	Da	Ne	Da	Ne
3. Da li su Vam noge preosetljive na dodir?	Da	Ne	Da	Ne
4. Da li imate grčeve u nogama ?	Da	Ne	Da	Ne
5. Da li imate osećaj bockanja u nogama ?	Da	Ne	Da	Ne
6. Da li Vas boli dodir posteljine u krevetu ?	Da	Ne	Da	Ne
7. Kada perete noge, ne razlikujete toplu od hladne vode ?	Da	Ne	Da	Ne
8. Da li ste imali ranu na stopalu koja je tesko zarastala ?	Da	Ne	Da	Ne
9. Da li Vam je rečeno da imate neuropatiju?	Da	Ne	Da	Ne
10. Da li osećate slabost u nogama ?	Da	Ne	Da	Ne
11. Da li Vam se tegobe pojačavaju noću ?	Da	Ne	Da	Ne
12. Osećate li bolove u nogama dok hodate ?	Da	Ne	Da	Ne
13. Da li, dok hodate, nemate osećaj tla pod nogama ?	Da	Ne	Da	Ne
14. Da li Vam je koža na nogama toliko suva da često puca ?	Da	Ne	Da	Ne
15. Da li ste imali amputaciju ?	Da	Ne	Da	Ne
16. Da li su Vam noge toplije/cirkulacija?	Da	Ne	Da	Ne
17. Bol u rukama, ramenima ?	Da	Ne	Da	Ne
18. Problem erekтивna disfunkcija (impotencija) ?	Da	Ne	Da	Ne

Ukupan broj odgovora : Da _____ Ne _____ Da _____ Ne _____

Ime i prezime: _____

Adresa: _____

Telefon : _____

Godina rođenja: _____ Trajanje DM _____ godina

Слика 1. Упитник за пацијента - Michigan screening test (MST).

TOTAL SYMPTOM SCORE (TSS) ZA DIJABETESNU POLINEUROPATIJU

		BOL			
Učestalost javljanja bola	bez simptoma	blag	umeren	jak	
povremeno	0	1.00	2.00	3.00	
često	0	1.33	2.33	3.33	
stalno	0	1.66	2.66	3.66	

		ŽARENJE			
Učestalost javljanja žarenja	bez simptoma	blago	umereno	jako	
povremeno	0	1.00	2.00	3.00	
često	0	1.33	2.33	3.33	
stalno	0	1.66	2.66	3.66	

		MRAVINJANJE			
Učestalost javljanja mravinjanja	bez simptoma	blago	umereno	jako	
povremeno	0	1.00	2.00	3.00	
često	0	1.33	2.33	3.33	
stalno	0	1.66	2.66	3.66	

		TRNJE			
Učestalost javljanja trnjenja	bez simptoma	blago	umereno	jako	
povremeno	0	1.00	2.00	3.00	
često	0	1.33	2.33	3.33	
stalno	0	1.66	2.66	3.66	

UKUPAN ZBIR:

Napomena: Ukupan zbir može biti u rasponu od 0-14.64.

Слика 2. Total symptom score (TSS)

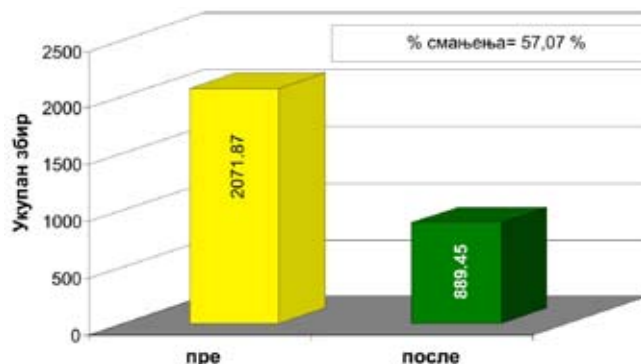
Током спровођења терапије праћена је и појава нежељених реакција на лек у виду: мучнине, главобоља, црвенила лица и дрхтавице. Прва група испитаника (305 испитаника) у терапији је имала само *ALA* по наведеном протоколу, док је друга група (74 испитаника) поред *ALA* примала свакодневно и препарат са комплексом витамина B_1 , B_6 и B_{12} (100 mg + 100 mg + 1 mg) интрамускуларно.

Резултати

Прву групу чинило је 305 испитаника оба пола, 142 мушкарца и 163 жене, просечне старости $64,141 \pm 10,18$ година (мушкарци 64,69 год, а жене 63,66 год.). Другу групу чинило је 74 испитаника оба пола, 27 мушкараца и 47 жена, просечне старости $61,26 \pm 10,62$ година (мушкарци 60,15 год., а жене 61,89 год.). Просечна дужина трајања ДМ у првој групи износила је 13,76 година, а у другој групи 14,41 година.

Обрадом добијених података, укупан TSS скор у првој групи је терапијом редукован за 57,07%. Посматрајући појединачно симптоме: бол, жарење, мравињање и трњење, терапијом је највише редуковано трњење (61,05%), а најмање жарење (53,28%).

У другој групи укупан TSS скор редукован је чак за 73,40%.

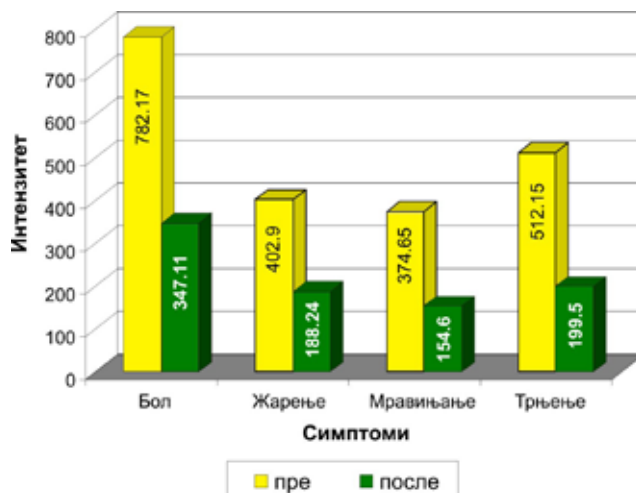


Графикон 2. Укупан збир поена пре и после терапије са *ALA* (прва група)

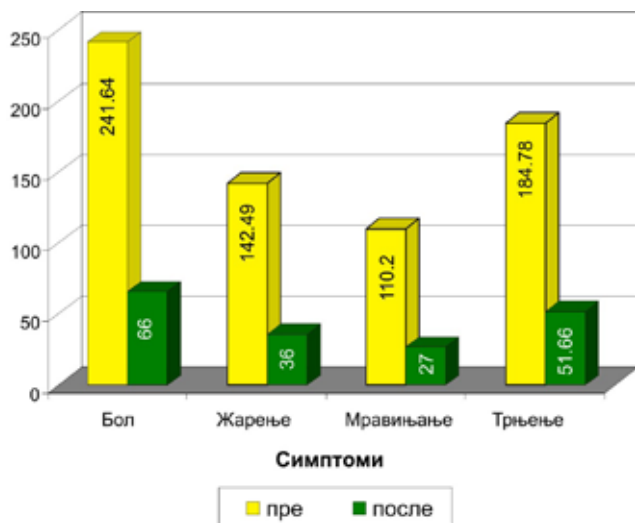


Графикон 3. Укупан збир поена пре и после терапије са *ALA* (друга група)

Посматрајући појединачно, највише је редуковано мравињање 75,50%.

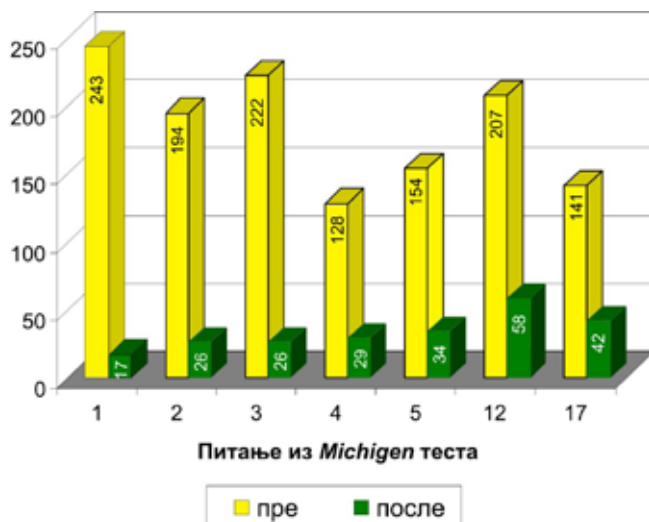


Графикон 4. Појединачни симптоми ДСМП пре и после терапије са *ALA* (прва група)

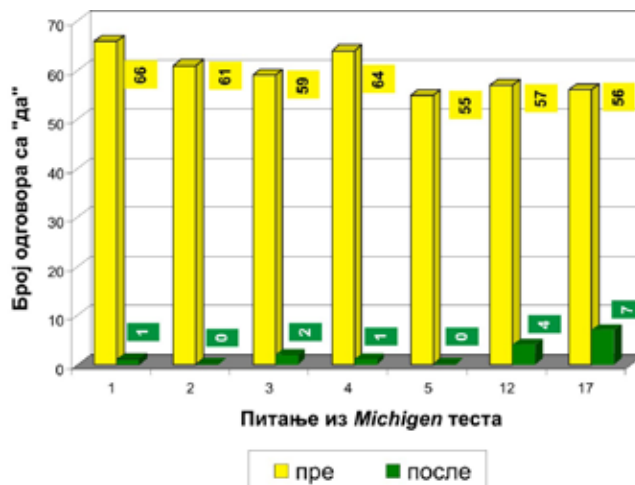


Графикон 5. Појединачни симптоми ДСМП пре и после терапије са *ALA* (друга група)

Симптоми ДСМП мерени су и помоћу *MST* упитника, па је анализом добијених података утврђено да су примењеном терапијом тегобе редуковане у првој групи за 50,70% а у другој групи за 69,63%. Занимљив је податак да у другој групи, након спроведеног терапијског протокола, после четири недеље ниједан пацијент није имао жарећи бол и боцкање у ногама. Примењеном терапијом су значајно редуковани присутни симптоми ДСМП код свих пацијената обе испитиване групе, а тиме, што је још важније, поправљен је њихов квалитет живота.



Графикон 6. Симптоми ДСМП пре и после терапије са *ALA* (прва група)



Графикон 7. Симптоми ДСМП пре и после терапије са *ALA* (друга група)

Од укупно 379 пацијената који су примали *ALA*, само су се код 6 (1,58%) пацијената јавиле нежељене реакције у виду мучнине, главобоље и дрхтавице, које су биле пролазног карактера и због којих није дошло до прекида терапије.

Дискусија

Још увек постоје контроверзна мишљења о улози и ефикасности примене *ALA* у лечењу и редукацији симптома дијабетесне сензомоторне полинеуропатије. Постоје бројне студије које су доказале да *ALA* поправља ендонеурални проток крви, поправља нервну спроводљивост, као и активност $Na^+K^+-ATPaze$ у нервима^{16,17,18}. У студији коју је спровео Беркли (*Barclay*)¹¹, *TSS* скор је интравенском применом 600 mg *ALA* у 14 третмана поправљен за 5,9 поена у групи која је примала *ALA*, у односу на 1,8 поена у плацебо групи. У нашем истраживању, применом *ALA* успели смо значајно да редукујемо симптоме ДСМП код наших пацијената. У првој групи укупни *TSS* скор је поправљен у просеку за 3,88 поена, а чак 6,74 поена у другој групи, што доказује да је примена комплекса витамина значајно допринела још већој редукацији најчешћих симптома ДСМП. Зиглер (*Ziegler*) и сарадници²¹ су у свом истраживању давали 600 mg, 1.200 mg и 1.800 mg *ALA* и добили да се просечни *TSS* скор није значајније разликовао међу групама и у просеку је смањен за 51%. Код наших испитаника смо добили нешто веће смањење у првој групи за 57,07%, а знатно веће у другој групи - 73,40%. И други аутори су у својим радовима добили редукацију симптома за око 50% у односу на плацебо групу^{21,22}. Примењеном терапијом значајно су редуковани присутни симптоми ДСМП код свих пацијената обе испитиване групе, а тиме, што је још важније, поправљен је њихов квалитет живота.

Пратећи појаву нежељених реакција на примену *ALA* и *B* витамина, добили смо да су се јавиле само код 1,58% пацијената и да због њих није дошло до прекида терапије, што говори о високој безбедности примене ових лекова, а што је потврђено и радовима других аутора^{11, 14,16,17, 22}.

Закључак

Доказана је висока терапијска ефикасност примењене алфа-липоинске киселине у редукцији симптома дијабетесне сензомоторне полинеуропатије, мерено помоћу упитника *TSS* и *MST*. Тај ефекат је значајно повећан уз примену комплекса *B* витамина. Примењена терапија показала је одличну подношљивост и безбедност.

Miloranka Petrov-Kiurski,
Rozalija Kormanjoš-Senti

Health Center „Dr B. Vrebalov“, Zrenjanin, Serbia

Effects of use of alfa-lipoid acid and vitamin B on the sensory symptoms of diabetic sensorimotor polyneuropathy

Abstract

Key words:

diabetes mellitus,
sensory polyneuropathy,
 α -lipoic acid,
vitamin B₁, B₆, B₁₂

Introduction: Diabetic polyneuropathy (DPN) is very complex variety of clinical syndromes of different parts of nervous system in patients with Diabetes Mellitus (DM). It is a chronic micro vascular complication of DM. The most common type of DN is diabetic sensorimotor polyneuropathy (DSPN).

Objective: To investigate the efficacy and the safety of the use of alfa-lipoic acid (ALA) and complex of B vitamins in order to reduce DSPN symptoms.

Method: 379 patients were involved. Two parallel groups of patients were formed (305 and 74) of both genders with diabetes mellitus (DM) and verified DSPN. Both groups were given intravenously, 5 days a week/4 weeks 600 mg ALA in 250 mg of 0.9% NaCl and 600 mg ALA orally on weekends. The frequency and the severity of the most common symptoms of polyneuropathy were assessed before and after the application of the complete therapy using Total symptom score, (TSS), and Michigan screening test, (MST). Side effects were also investigated during the therapy. The patients in the first group (305) were given only ALA in the previously described way, while the other group (74) received every day and complex of B vitamins: B₁, B₆, B₁₂ (100 mg + 100 mg + 1 mg) intramuscularly.

Results: The first group had 305 patients of both genders; 142 males and 163 females, average age 64,14±10,18 years. Second group had 74 patients of both genders: 27 males and 47 females, average age 61,26±10,62 years. The average persistence of DM in the first group was 13,76 years and 14,41 in the second group. The total TSS score in the first group was reduced by 57,07% using the previously mentioned therapy. Looking at each of the symptoms: pain, burning, formication and numbness, the therapy mostly reduced numbness (61,05%), and the least burning (53,28%). In second group the total TSS score was reduced up to 73.40% the greatest reduction was in formication, 75,50%. Symptoms of DSPN were measured using MST and the analysis of the results revealed that the applied therapy reduced symptoms by 50,70% in first group and by 69,63% in second group. It is interesting to note that after the treatment not one patient in second group had any burning pain or stabbing in the legs. Only 6 patients, out of 379,

who had ALA treatment had some unwilling effects: headache, nausea, shivering but they were short lasting and did not require the cessation of the therapy. There are still opposite opinions about the role and efficacy of the use of ALA in the treatment and reduction of symptoms of DSPN. Numerous studies have shown that ALA improves endoneural blood flow, improves nerve conductivity and an activity of $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ in nerves.

Conclusion: High therapeutic efficacy of ALA has been proven when it comes to the reduction of DSPN symptoms, measured by TSS and MST. The positive effects significantly increases when complex of B vitamins are added. The applied therapy showed very good patient reaction and safety.

Литература References

1. Ратковић С и сар. *Дијабетесна неуропатија као фактор ризика за дијабетесно стопало*. Општа медицина 2007;13(3-4):124-128.
2. Илин М. и сар. *Дијагностика дијабетесне полинеуропатије*. Актуелности из неурологије, психијатрије и граничних подручја 2008;16(3-4).
3. Ђорђевић Г. и сар. *Тотални антиоксидативни капацитет плазме код болесника са дијабетес мелитусом тип 2 и дисталном симетричном полинеуропатијом*. Војносанитетски преглед 2008;65(9):663-669.
4. Wild S. *Global burden of diabetes mellitus in the year 2000*. Global Burden of Disease 2000.
5. Tesfaye S, Kempler P. *Painful diabetic neuropathy*. Diabetologia 2005;48:805-807.
6. Meijer JWG et al. *Diabetic Neuropathy Examination: A hierarchical scoring system to diagnose distal polyneuropathy in diabetes*. Diabetes Care 2000 June;23:750-753.
7. Simmons Z, Feldman EL. *Update on diabetic neuropathy, Current Opinion*. Neurology, 2002;15:595-603.
8. Vincent AM, Russell JW, Low Ph, Feldman EL. *Oxidative Stress in the Pathogenesis of Diabetic Neuropathy*. Endocrine Reviews 2004 Aug;25(4):612-628.
9. Vallianou N, Evangelopoulos A, Koutalas P. *Alpha-Lipoic Acid and Diabetic Neuropathy*. Rev Diabet Stud 2009;6(4):230-236.
10. Жанић-Грубишић Т. и сар. *Оксидацијски стрес-активатор стресних сигналних путева у дијабетесу тип 2*. Biochemia medica 2003;13(3-4).
11. Barclay L et al. *Alpha-Lipoic Acid Helpful in Diabetic Neuropathy*. Diabetes Care. 2003;26:770-776.
12. Nickander KK, McPhee BR, Low PA, Tritschler H. *Alpha-lipoic acid: antioxidant potency against lipid peroxidation of neural tissues in vitro and implications for diabetic neuropathy*. Radic Biol Med 1996;21(5):631-9.
13. Packer L, Tritschler HJ, Wessel K. *Neuroprotection by the metabolic antioxidant alpha-lipoic acid*. Radic Biol Med 1997;22(1-2):359-78.
14. Evans JL, Goldfine ID. *Alpha-Lipoic Acid: A Multifunctional Antioxidant That Improves Insulin Sensitivity in Patients with Type 2 Diabetes*. Diabetes Technology Ther Oct 2000;2(3):401-413.
15. Packer L, Kraemer K, Rimbach G. *Molecular aspects of lipoic acid in the prevention of diabetes complications*. Nutrition Oct 2001;17(10):888-95.
16. Хајду Ј. и сар. *Неуропротективни ефекти алфа липоичне киселине у терапији дијабетесних полинеуропатија*. Медицина данас 2005;4(1-2):159-163.
17. Ametov AS et al. *The Sensory Symptoms of Diabetic Polyneuropathy Are Improved With Alpha-Lipoic Acid (The Sydney Trial)*. Diabetes Care March 2003;26(3):770-776.
18. Sun Y, Lai MS, Lu CJ. *Effectiveness of vitamin B12 on diabetic neuropathy: systematic review of clinical controlled trials*. Acta Neurol Taiwan Jun 2005;14(2):48-54.
19. Herndon RM. *Handbook of Neurologic Rating Scales*, 2005.
20. MNSI (Michigan neuropathy screening instrument), University of Michigan, Peter Dyck, Neurology 1986;36:1300-1308
21. Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA. *Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis*. Diabetic Medicine February 2004;21(2):114-121.
22. Ziegler D, Ametov A et al. *Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the Sydney 2 trial*. Diabetes Care Nov 2006; 29(11):2365-70.

Примљен • Received: 10. 02. 2011.
Прихваћен • Accepted: 01. 04. 2011.