

Ez a mű a Creative Commons  
Nevezd meg! – Ne add el! – Ne változtasd!  
4.0 Nemzetközi Licenc feltételeinek  
megfelelően felhasználható.

The image shows the Creative Commons license logo, which consists of four circular icons: a person (BY), a crossed-out dollar sign (NC), and a crossed-out equals sign (ND). Below the icons are the letters BY, NC, and ND. To the left of the icons is the CC logo itself.

**Módszerek:** A retrospektív (2009–2019) adatbázis-elemzésben olyan cukorbetegség szerepeltek, akik diabéteszes neuropathia miatt alfa-liponsav adásával végzett oki terápiában, vagy csak tüneti gyógyszeres kezelésben részesültek. A klinikai események alakulását a propensity score matching módszer szerint illesztett, egymással összehasonlítható két betegcsoportban vizsgáltuk. A kockázati arány (HR: hazard ratio) alakulását és az éves eseménygyakoriságot állapítottuk meg, illetve szenzitivitási elemzéseket végeztünk.

**Eredmények:** Az alfa-liponsavval (vs. tüneti szerekkel) kezelt betegcsoportban a HR értéke előnyösebben alakult az alábbi kimeneti események vonatkozásában: akut miokardiális infarktus (HR: 0,73, 95%-os CI: 0,60–0,89,  $p=0,0016$ ), stroke (HR: 0,71, 95%-os CI: 0,62–0,82,  $p<0,0001$ ), szívégtelenség miatti hospitalizáció (HR: 0,72, 95%-os CI: 0,66–0,78,  $p<0,0001$ ), daganatos betegségek (HR: 0,83, 95%-os CI: 0,76–0,92,  $p=0,0002$ ), összmortalitás (HR: 0,55, 95%-os CI: 0,49–0,61,  $p<0,0001$ ). Az alsó végtagi amputáció terén különbség nem mutatkozott a két betegcsoport között (HR: 1,05, 95%-os CI: 0,89–1,25,  $p=0,5455$ ). Az összefüggések hasonlóan alakultak akkor, ha az események éves gyakoriságát vizsgáltuk. Az elvégzett szenzitivitási elemzések támogatták az alapelemzésben talált eltérések valóságát.

**Következtetések:** A retrospektív adatbázis-elemzésünk eredményei szerint a diabéteszes neuropathia miatt alfa-liponsav adásával végzett oki terápia (vs. tüneti gyógyszeres kezelés) a kardio- és cerebrovaszkuláris morbiditás, a daganatos betegségek és az összhálozás kockázati arányának csökkenésével állt összefüggésben. A hipotézist generáló eredményeink további vizsgálatokat igényelnek.

**A** diabéteszes neuropathia a cukorbetegség meglehetősen gyakori késői szövődménye, amely komoly terhet ró mind az érintett betegekre, mind az egészségügyi ellátórendszerre. Kialakulására számíthatunk 1-es típusú diabéteszben – elsősorban hosszú betegség tartam és rossz anyagcserekontroll esetén –, de ez a szövődmény sokkal gyakrabban észlelhető 2-es típusú diabéteszben, sőt újabb megfigyelések szerint neuropathiás tünetek megjelenhetnek már prediabéteszben is.<sup>1,2,3,4,5</sup>

A diabéteszes eredetű neurológiai károsodás érintheti mind a szomatikus, mind az autonóm idegrendszert. A betegellátás során a disztális típusú, szimmetrikus polyneuropathia (DSPN: distal symmetric polyneuropathy) a leggyakrabban észlelt klinikai manifesztáció.<sup>6</sup> Az autonóm diszfunkciók között a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia jelentőségére több megfigyelés hívta fel a figyelmet.<sup>7,8,9</sup> Noha a betegek egy részében a neuropathia

jelei érdemi klinikai tünet nélkül is detektálhatók, a legtöbb esetben a megjelenő tünetek (fájdalom, fonákérzés, érzéskiesés, főleg az alsó végtagokon) komoly terápiás kihívást jelentenek.<sup>10,11</sup>

A diabéteszes neuropathia összefüggésben áll a kardiovaszkuláris morbiditás és összmortalitás növekedésével.<sup>12,13,14,15,16,17,18</sup> Az összmortalitással való összefüggést Magyarországon végzett korábbi retrospektív kohorsz-vizsgálat is igazolta.<sup>19</sup> A hazai munkacsoport közelmúltban publikált, 31 megfigyelést elemző metaanalízise rámutatott arra, hogy cukorbetegség körében a DSPN jelenléte (vs. hiánya) a mortalitást közel kétszeresre növeli.<sup>20</sup> Korábbi irodalmi adatok szerint a diabétesz jelenléte (diabéteszben nem szenvedő egyénekhez viszonyítva) a daganatos eredetű morbiditást és a mortalitás kockázatát is növeli.<sup>21</sup>

A diabéteszes neuropathia terápiája magában foglalja a megfelelő antihyperglykémias szerrel biztosított minél

jobb anyagcserekontroll elérését, de a kardiovaszkuláris kockázati tényezők megfelelő korrekciójának is alapvető jelentősége van. A napi klinikai gyakorlatban ezen túlmenően olyan specifikus gyógyszerek alkalmazására is szükség van, amelyek a neuropathia okozta panaszokat és tüneteket enyhítik, mérséklék.<sup>22</sup>

A diabéteszes neuropathia specifikus gyógyszeres kezelése oki és tüneti farmakoterápiás szerekkel történhet. Az oki kezelési lehetőséget olyan készítmények alkalmazása jelenti, amelyek a neuropathia kialakulásában szerepet játszó patomechanizmussal interferálva azt előnyösen befolyásolják, ilyen pl. az alfa-liponsav (ALA: alpha-lipoic acid), amely tioktánsav néven is ismert, illetve a benfotiamin. A tüneti szerek (főleg antidepresszánsok, antikonvulzív szerek, opioidok, lokálisan kapszaicin) elsősorban a diabéteszes neuropathia okozta kellemetlen tünetek enyhítésében lehetnek hasznosak, de ezek a szerek semmilyen hatást nem fejtenek ki a neuropathiás idegkárosodás kialakulásának patomechanizmusára.<sup>23</sup>

Az oxidatív stressz az utóbbi évek megfigyelése szerint nemcsak a diabétesz idült szövődményeinek kialakulásában,<sup>24,25</sup> hanem az onkogenezisben és a tumoros betegségek progressziójában is szerepet kap.<sup>26</sup> A diabéteszes neuropathia kezelésében az ALA – az oxidatív stresszt mérséklő hatásával összefüggésben – hasznos készítmény lehet,<sup>27,28,29</sup> előnyösen befolyásolva a klinikai tüneteket, ahogy ezt korábbi és újabb keletű metaanalízisek is dokumentálták.<sup>30,31,32,33</sup> Miután az oxidatív stressz a metabolikus, vaszkuláris és onkológiai betegségek patogenetikai faktorai között szerepel, az ALA és a tüneti farmakoterápiás készítmények klinikai végpontok alakulását befolyásoló hatásának közvetlen összehasonlító jellegű vizsgálata klinikailag fontos összefüggésekre hívhatja fel a figyelmet.

Ma még nem tisztázott, hogy a diabéteszes neuropathiát kísérő szövődmények/komorbiditások előfordulása és az összmortalitás alakulása eltérő-e attól függően, hogy a neuropathia kezelése a szövődmény patomechanizmusát befolyásoló oki terápiával, vagy csak tüneti gyógyszeres kezeléssel történik. Ezért vizsgálatunk során a diabéteszes neuropathia morbiditási és összmortalitási mutatóinak alakulását elemezve adatokat gyűjtöttünk arról, hogy ezeknek a kimeneteli eseményeknek az előfordulása összefüggésben áll-e a neuropathia oki, illetve tüneti farmakoterápiájával.

## BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

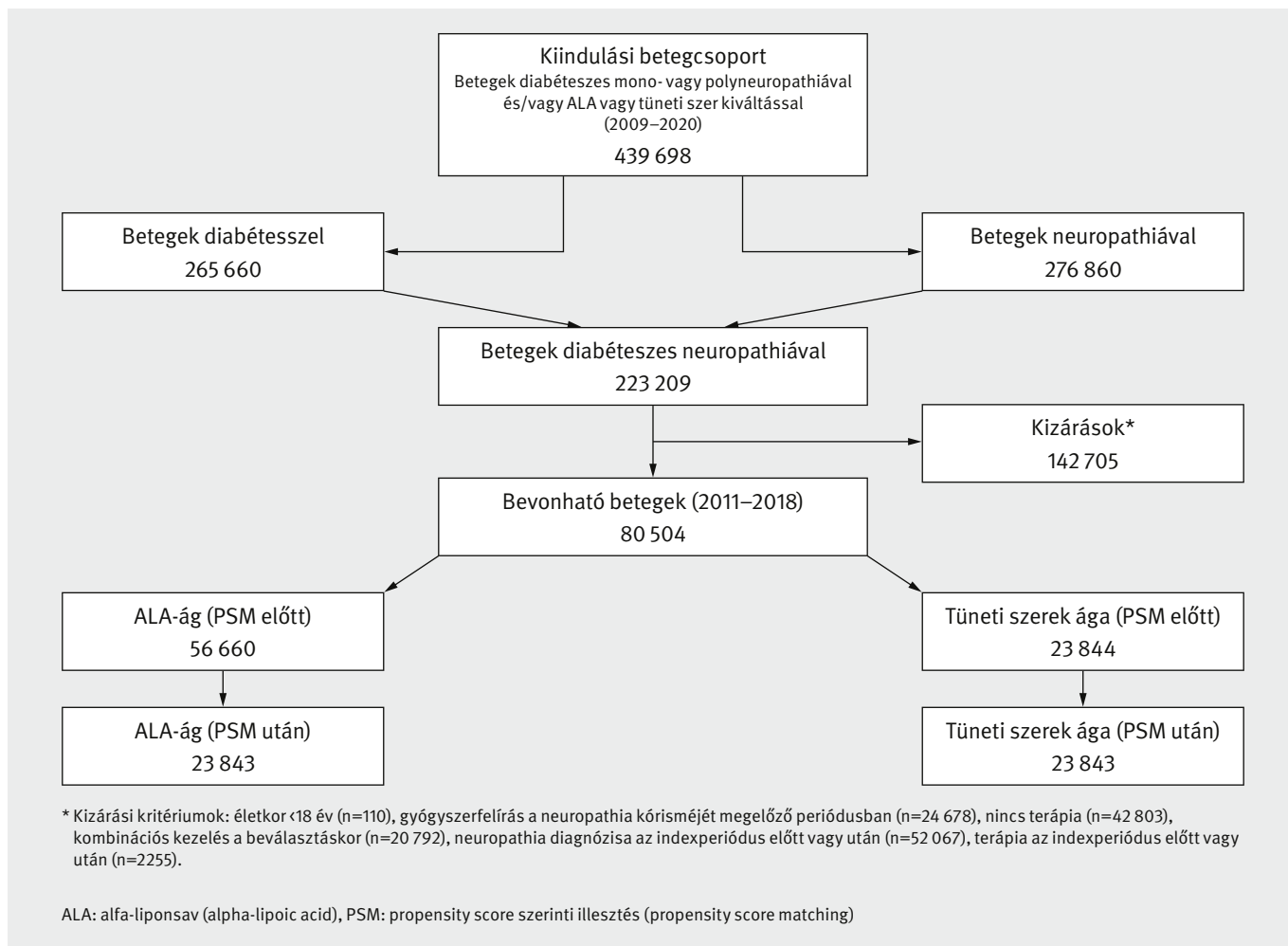
A jelenlegi retrospektív vizsgálatunkat a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő (NEAK) adatbázisát használva végeztük. Az országos lefedettségű központi adatbázist a 2009 és 2019 közötti 11 éves periódusban vizsgáltuk, ahol 2009–2010 referenciaperiódusként szerepelt, majd 2011-től kezdődően analizáltuk a diabéteszes neuropathia oki (vs. tüneti) kezelésével összefüggésben a kimeneteli mutatókat (1. később). Az indexperiódus 2011-től 2018-ig tartott, majd a vizsgálatot 2019. december 31. időponttal zártuk, miután a betegek követése legalább 1 évre terjedt.

A betegválasztás feltételei (beválasztási, kizárási kritériumok) az angol nyelvű közleményben, a diabétesz típusának meghatározásakor használt kritériumrendszer egy korábbi dolgozatunkban<sup>34</sup> részletezve megtalálható. A kiindulási potenciális betegcsoportból (n=439 698) végül 80 504 betegnél állapítottuk meg a diabéteszes neuropathia kórisméjét. A vizsgálatban az oki terápiát az ALA alkalmazása jelentette (átlagos napi dózis 600 mg), a benfotiamin alakulását nem tudtuk követni, miután az OTC (over the counter) készítmények forgalmát a NEAK adatbázisa nem regisztrálja. A tüneti szerek között a pregabalin, a gabapentin és a duloxetin szerepelt. Az oki, illetve tüneti terápiában részesülő betegcsoport (56 660, illetve 23 844 beteg) meghatározása után a propensity score matching módszert alkalmaztuk, aminek során 47 fontos klinikai és gyógyszerelési körülményt vettünk figyelembe, így állt elő végül a jól összehasonlítható két betegcsoport (ALA-terápia: n=23 843, tüneti terápia: n=23 843) (1. ábra).

Az alábbi klinikai kimeneteli események alakulását követtük: heveny miokardiális infarktus (perkután koronáriaintervencióval megerősítve), stroke (ischaemiás vagy vérzéses, CT-vizsgálattal megerősítve), szívelégtelenség miatti hospitalizáció, alsó végtagi amputáció, daganatos betegség (kórházi kezelést igénylő), összmortalitás.

A kimeneteli események alakulásának vizsgálatakor a Cox-regressziós modellt használtuk, a kockázati hányadost (HR: hazard ratio) és a 95%-os megbízhatósági tartományt (CI: confidence interval) állapítottuk meg. Egy további analízis során meghatároztuk a kimeneteli események évenkénti előfordulását. Szenzitivitási vizsgálatként elvégeztünk egy olyan Cox-regressziós analízist is, ahol az ALA-terápia, illetve a tüneti terápia ágán szereplő gyógyszeres kezelés időtartama azonos volt. Elvégeztünk egy ún. „competing risk” analízist is,<sup>35</sup> ahol „competing risk”-ként az összhálozás szerepelt.

Valamennyi analízis során a R 4.2.0. statisztikai programot használtuk. Az adatokat esetszám (n), előfordulási gyakoriság (%), átlag±SD vagy medián és 25%–75% interkvartilis tartomány



1. ábra. Az adatbázis-elemzés folyamatábrája

(IQR: interquartile ranges) formában tüntetjük fel. A  $p < 0,05$  értéket tekintettük statisztikailag szignifikáns különbségnek.

Vizsgálataink során az adatvédelem előírásait betartottuk, anonimizált adatokkal dolgoztunk és betegcsoportok adatait állapítottuk meg. Vizsgálatunkat kutatásaitikai engedéllyel (BMEÜ/325-1/2022/EKU) végeztük.

## EREDMÉNYEK

A propensity score matching utáni két betegcsoport jól összehasonlítható volt (életkor 65 vs. 66 év, T2DM-betegek aránya 98% vs. 99%, a betegek között női túlsúly

mutatkozott 55% vs. 59%). Az adatbázisban az indexnap (első megjelenés) és a diabéteszes neuropathia specifikus gyógyszeres kezelésének megkezdése között 87 vs. 93 nap telt el. Fontos körülmény, hogy a terápia tartama az ALA-ágon hosszabb volt (medián 269, IQR: 60–754 nap), mint a tüneti farmakoterápiás ágon (89, IQR: 31–372 nap) (1. táblázat).

A tüneti farmakoterápiás ágon ( $n=23\,843$ ) az egyes gyógyszerek szerinti megoszlás az alábbi volt: pregabalin  $n=12\,741$ , gabapentin  $n=8\,787$ , duloxetin  $n=2\,216$ , két szer kombinációja  $n=99$ .

Az ALA-ágon (vs. tüneti farmakoterápiás ág) előnyösebben alakultak az alábbi kimeneteli mutatók: heveny

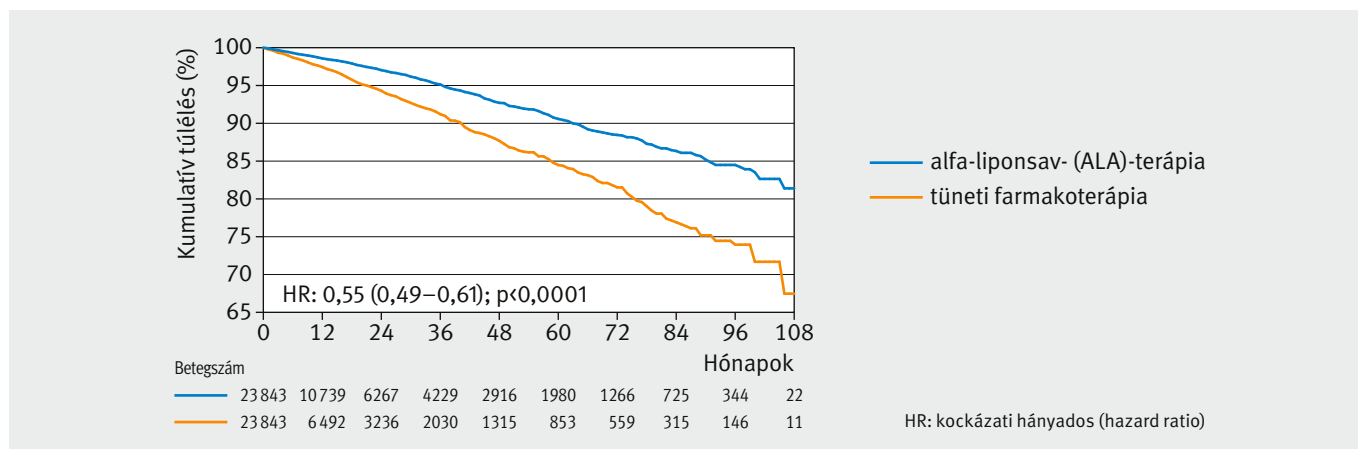
1. táblázat. A diabéteszes neuropathiában szenvedő két vizsgálati betegcsoport (oki terápia [alfa-liponsav] vs. tüneti terápia; propensity score matching módszerrel illesztve) fontosabb adatai a kiindulási helyzetben

	ALA-terápia (n=23 843)	Tüneti terápia (n=23 843)	Standardizált különbség
Nők, n (%)	13 132 (55,2)	14 047 (58,9)	0,078
Betegek T2DM-mel, n (%)	23 515 (98,6)	23 576 (98,9)	0,023
Életkor (évek), átlag±SD	65,8±10,9	66,1±10,9	0,033
Napok száma, a neuropathia diagnózisától az indexnapig terjedően, átlag±SD	93,3±313,4	87,4±298,9	0,019
Terápián töltött napok száma, medián (IQR)	269 (60–754)	89 (31–372)	0,364
Betegek száma az egyes években, n (%)	2011	4108 (17,2)	
	2012	3561 (14,9)	
	2013	3139 (13,2)	
	2014	2892 (12,1)	
	2015	2669 (11,2)	
	2016	2537 (10,6)	
	2017	2557 (10,7)	
	2018	2380 (10,0)	

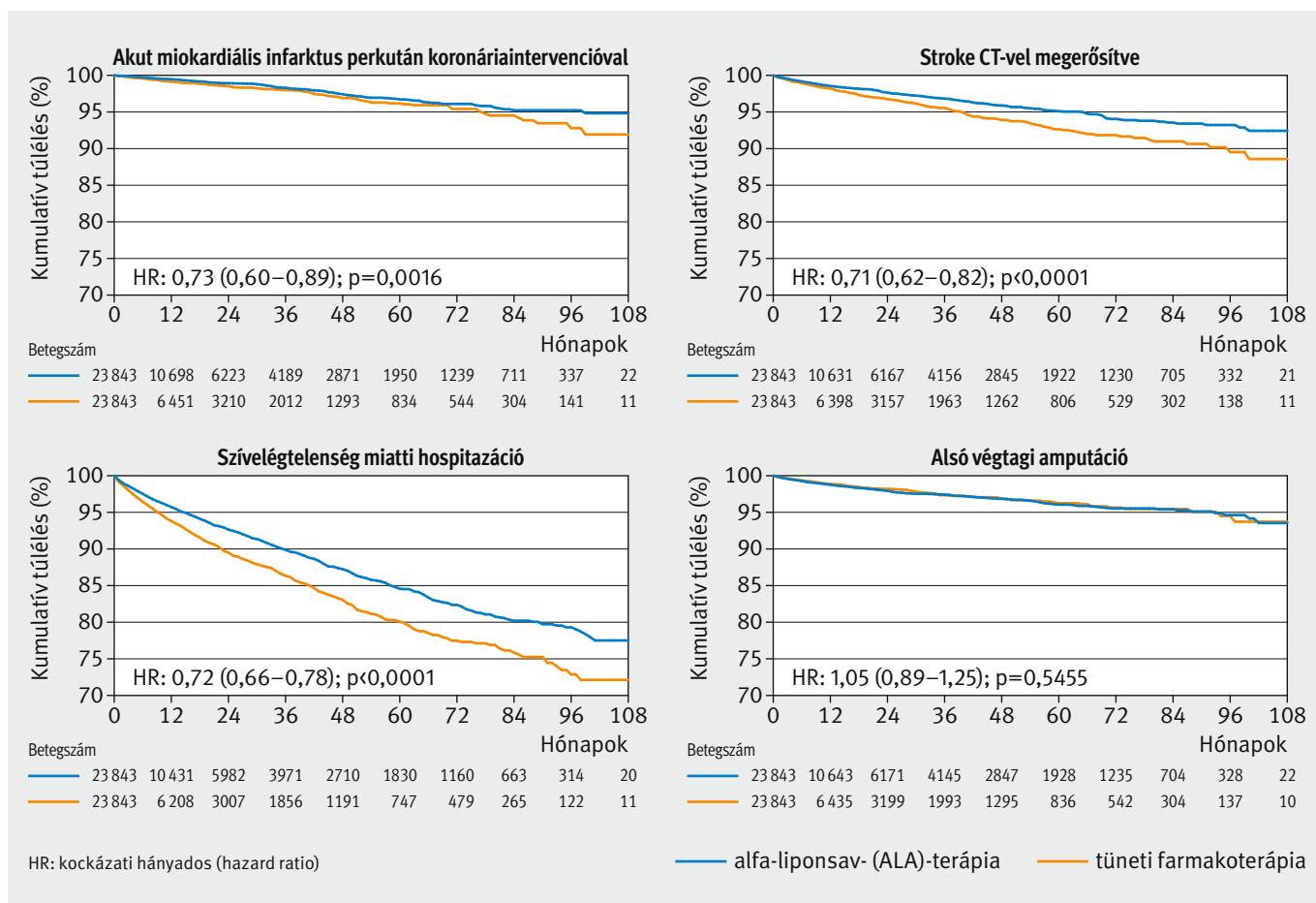
ALA: alfa-liponsav (alpha-lipoic acid); IQR: interkvartilis tartomány (interquartile ranges); SD: szórás (standard deviation)

miokardiális infarktus perkután koronáriaintervencióval megerősítve (HR: 0,73, 95%-os CI: 0,60–0,89,  $p=0,0016$ ), stroke CT-vizsgálattal megerősítve (HR: 0,71, 95%-os CI: 0,62–0,82,  $p<0,0001$ ), szívelégtelenség miatti hospitalizáció (HR: 0,72, 95%-os CI: 0,66–0,78,  $p<0,0001$ ), daganyatos betegségek (HR: 0,83, 95%-os CI: 0,76–0,92,

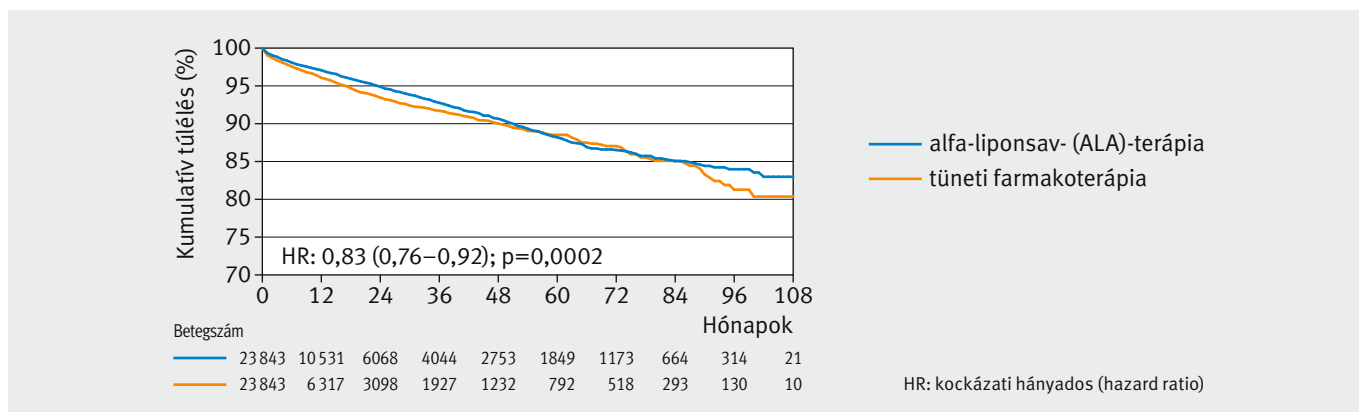
$p=0,0002$ ), össtmortalitás (HR: 0,55, 95%-os CI: 0,49–0,61,  $p<0,0001$ ). Az alsó végtagi amputáció kockázati arányát tekintve a két csoport statisztikailag nem különbözött egymástól (2., 3., 4. ábra). Összességében véve a kockázati arányok valamennyi kimeneteli mutatót tekintve – az alsó végtagi amputáció előfordulását kivéve



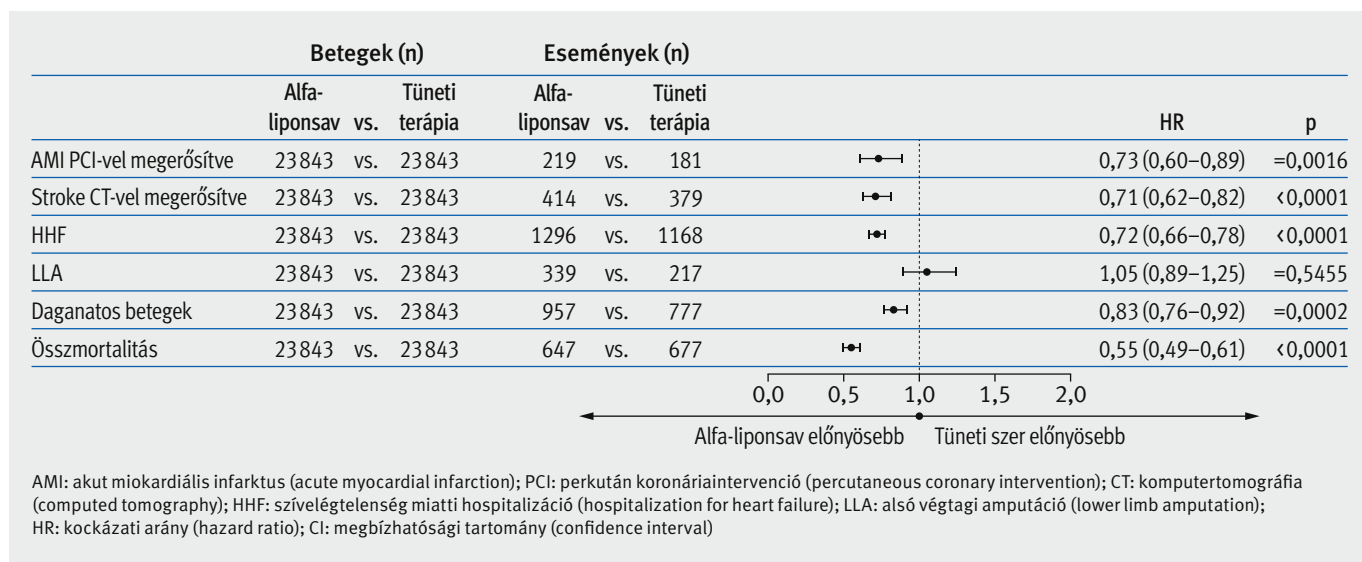
2. ábra. Diabéteszes neuropathiában szenvedő betegek túlélési mutatói (ALA [alfa-liponsav]-terápia vs. tüneti farmakoterápia) – össtmortalitás alakulása



**3. ábra.** Diabéteszes neuropathiában szenvedő betegek túlélési mutatói (ALA [alfa-liponsav] terápia vs. tüneti farmakoterápia) – kardiovaszkuláris események alakulása



**4. ábra.** Diabéteszes neuropathiában szenvedő betegek túlélési mutatói (ALA [alfa-liponsav]-terápia vs. tüneti farmakoterápia) – daganatos betegségek alakulása



**5. ábra.** Diabéteszes neuropathiában szenvedő betegek túlélési mutatói (alfa-liponsav-terápia vs. tüneti farmakoterápia) – összesített morbiditási és összességű adatok alakulása

– az ALA-ág előnyét (a kockázat statisztikailag értékelhető csökkenését) dokumentálta (5. ábra).

A kimeneteli mutatók évenkénti előfordulása statisztikailag értékelhetően kisebb arányú volt az ALA-ágon (vs. tüneti terápiás ág) a miokardiális infarktus perkután koronáriaintervencióval megerősítve, a stroke CT-vizsgálattal megerősítve, a szívelégtelenség miatti hospitalizáció, a daganatos betegségek és az összességű végpontokat tekintve. Az alsó végtagi amputációk előfordulása csak tendenciaszerűen (nem szignifikáns módon) volt kisebb arányú (2. táblázat).

A szenzitivitási vizsgálatként elvégzett Cox-regressziós analízis során a követés tartama mindkét vizsgálati ágon azonos, de rövidebb (medián: 34, IQR: 30–134 nap) volt. Magától értetődően az eseményszámok mindkét ágon alacsonyabbak voltak az alapelemzésben találtakhoz viszonyítva. Fontos körülmény azonban, hogy a kockázati arányok az alapelemzés során találtakhoz meglehetősen hasonló módon alakultak (az eredmények az angol nyelvű közlemény függelékében lelhetők fel).

A „competing risk” analízis során az összhálozás nem bizonyult „competing risk”-nek, azaz az összhálozás

**2. táblázat.** Az évenkénti kimeneteli események előfordulási gyakorisága a diabéteszes neuropathiában szenvedő két vizsgálati betegcsoportban (oki terápia [alfa-liponsav] vs. tüneti terápia; propensity score matching módszerrel illesztve)

Kimeneteli esemény	ALA-terápia (n=23 843)	Tüneti terápia (n=23 843)	p-érték
AMI, PCI-vel megerősítve	0,60% (0,53%; 0,69%)	0,83% (0,71%; 0,95%)	=0,0018
Stroke, CT-vel megerősítve	1,15% (1,12%; 1,18%)	1,75% (1,70%; 1,80%)	<0,0001
Szívelégtelenség miatti hospitalizáció	3,69% (3,64%; 3,75%)	5,57% (5,48%; 5,66%)	<0,0001
Alsó végtagi amputáció	0,94% (0,84%; 1,05%)	0,99% (0,87%; 1,13%)	=0,5329
Daganatos betegségek	2,70% (2,65%; 2,75%)	3,63% (3,56%; 3,71%)	<0,0001
Összmortalitás	1,77% (1,73%; 1,81%)	3,07% (3,00%; 3,13%)	<0,0001

AMI: akut miokardiális infarktus; CT: komputertomográfia (computed tomography); PCI: perkután koronáriaintervenció (percutaneous coronary intervention)

figyelembevétele érdemben nem változtatta meg a vizsgált kimeneteli mutatók alakulását (az eredmények az angol nyelvű közlemény függelékében lelhetők fel).

## MEGBESZÉLÉS

A retrospektív adatbázis-elemzés során, a propensity score matching módszer szerint illesztett betegcsoportban, a 2009–2019 közötti periódusban azt találtuk, hogy a diabéteszes neuropathia miatt kezelt betegek körében a kardio- és cerebrovaszkuláris események (akut miokardiális infarktus, stroke, szívelégtelenség miatti hospitalizáció), a daganatos betegségek miatti hospitalizáció és az össz-mortalitás kockázati aránya statisztikailag értékelhetően kisebb volt az ALA-val, mint a tüneti farmakoterápiával kezelt betegek körében; az alsó végtagi amputáció kockázati arányát tekintve a két csoport nem különbözött egymástól.

Vizsgálatunk során a NEAK adatbázisát használtuk. A különböző adatbázisok és regiszterek elemzései a diabéteszben is hasznosak, hiszen ily módon nem csak különböző epidemiológiai adatok (incidencia, prevalencia, mortalitás), hanem egyes terápiás modalitások és a kimeneteli események közötti összefüggések is megítélhetők.<sup>36</sup> Mindazonáltal az adatbázis-elemzéseknek olyan elkerülhetetlen sajátosságai is vannak, amelyeket az adatok interpretációjánál mindig figyelembe kell venni.

Vizsgálatunkban a diabéteszes neuropathia patogenetikai alapon nyugvó oki terápiája (ALA) és a tüneti farmakoterápia (pregabalin, gabapentin, duloxetin) szövődéssel/komorbiditással és össz-mortalitással való összefüggését tanulmányoztuk. Noha ezeket a készítményeket a diabéteszes neuropathia kezelésében meglehetősen gyakran alkalmazzuk,<sup>37</sup> nincs adat arra nézve, hogy a két terápiás alcsoport a klinikai eseményeket egymástól eltérő módon befolyásolja-e, vagy sem. Úgy véljük, hogy eredményeink első adatként felhívják a figyelmet a potenciális összefüggésre, és reméljük, hogy megfigyelésünk további inspirációt jelentenek mások számára is ezen a klinikailag fontos kutatási területen.

Tanulmányunkban azt találtuk, hogy az ALA-terápia tartama szignifikánsabb hosszabb volt, mint a tüneti farmakoterápiáé. Ez nem volt számunkra váratlan adat, hiszen az ALA kiváló mellékhatás-profilja jól dokumentált.<sup>38</sup>

Ugyanakkor, ezt a körülményt a statisztikai értékeléskor figyelembe kellett venni. Ebből a szempontból fontos, hogy a kimeneteli mutatók évenkénti előfordulásának elemzése és a szenzitivitási vizsgálatok alátámasztották alapelemzésünk eredményeit.

Azt gondoljuk, hogy az ALA-terápia (vs. tüneti farmakoterápia) előnye fontos klinikai körülménynek tartható. Bár adatbázis-elemzésünk eredményei az előnyös összefüggést dokumentálják, az oki összefüggés nem állapítható meg csupán ezeknek az eredményeknek az alapján. Ez utóbbihoz további vizsgálatok, megerősítő más megfigyelések is szükségesek. Vizsgálatunk összehasonlító jellegű volt, ebben a vonatkozásban érdemes megemlíteni, hogy retrospektív kohorszvizsgálat nyomán adatok vannak a gabapentin és a pregabalin hosszú távú alkalmazásával összefüggésben a szívelégtelenség, a miokardiális infarktus, a perifériás érbetegség, a stroke, a mélyvénás trombózis és a tüdőembólia kockázatának növekedéséről.<sup>39</sup>

Az adatbázis-elemzés eredményei nem szolgáltathatnak magyarázatot az ALA előnyös hatásának hátterében álló patomechanizmusról. Az irodalomban széles körben elfogadott, hogy a fokozott oxidatív stressz szerepet kap a diabéteszes mikro- és makrovaszkuláris szövődmények kialakulásában, amiből adódik, hogy potens antioxidáns készítménynek előnyös hatása remélhető a diabétesz késői szövődményeinek megelőzése, kezelése terén. Az ALA természetes antioxidáns, előnyös hatását a diabéteszes polyneuropathiában észlelhető vaszkuláris eltérésekre (károsodott mikrocirkuláció, fokozott oxidatív stressz, vaszkuláris diszfunkció jelei, lipidperoxidáció) korábbi experimentális és klinikai vizsgálatok igazolták.<sup>40</sup> Noha ezek a vizsgálatok elsősorban a diabéteszes neuropathiára fókuszáltak, adatok vannak az ALA előnyös hatásáról diabéteszes retinopathia és nephropathia eseteiben is.<sup>41,42</sup> Ezen túlmenően az ALA-kezelés előnyösnek bizonyult az endotéldiszfunkció és a glikémiás kontroll terén is. ALA adása csökkentheti a testsúlyt, a gyulladásos biomarkereket és a lipidértékeket.<sup>43,44,45,46,47,48</sup> Egy metaanalízis eredményei szerint az ALA-terápia összefüggésben van a glükózanyagcsere és a lipidprofilok javulásával (a HDL-koleszterin kivételével).<sup>49</sup>

Vizsgálatunkban az ALA-kezelés vs. tüneti farmakoterápia hatását elemeztük diabéteszes neuropathiában szenvedő betegek körében. A két alcsoport esetleges

kombinációjával induló kezelés kizárási feltételként szerepelt. Mindazonáltal fontos tudni, hogy a patogenetikai alapon nyugvó oki terápia és a tüneti farmakoterápia kombinációjára gyakran sor kerül a napi gyakorlatban, elsősorban előrehaladott, sok gondot okozó diabéteszes neuropathia eseteiben.<sup>1,23</sup> Ez tény, noha a kombinációs kezelés előnyét igazoló evidenciákkal alig rendelkezünk.<sup>50</sup>

Eredményeink értékelésekor a vizsgálat korlátait, limitációit szem előtt kell tartani. A NEAK adatbázisában fontos klinikai adatok, kockázati tényezők (glikémiás kontroll, lipidértékek, antropometriai adatok, dohányzás, szociális körülmények) nem szerepelnek, ezek hatását nem tudtuk vizsgálni. Noha az összehasonlító vizsgálatban szereplő két csoportot a propensity score matching módszert alkalmazva illesztettük, nem zárható ki egyes

nem vizsgált potenciális körülmény közreható szerepe. Bár az ALA-terápia és a komorbiditás/összmortalitás között összefüggést igazoltunk, ez nem tekinthető oki összefüggésnek. Vizsgálatunk során csak az összmortalitás alakulását elemeztük, mert haláloki adatok a NEAK adatbázisában nem állnak rendelkezésre. Mindent összevetve adataink hipotézis-generáló eredményeknek tarthatók, és azok további vizsgálatokat és megerősítést igényelnek.

#### KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Az eredeti, angol nyelvű közlemény Open Access közlési díját és a nyelvi lektorálást a Wörwag Pharma GmbH & Co. KG (Böblingen, Germany) fedezte.

## RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

**ALA:** alfa-liponsav (alpha-lipoic acid); **CI:** megbízhatósági tartomány (confidence interval); **DSPN:** disztális szimmetrikus polyneuropathia; **HR:** kockázati arány (hazard ratio); **IQR:** interkvartilis tartomány (interquartile range); **NEAK:** Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő

## IRODALOMJEGYZÉK

1. Ziegler D, Papanas N, Schnell O, et al.: Current concepts in the management of diabetic polyneuropathy. *J Diabetes Invest* 2021; 12(4): 464-475. doi:10.1111/jdi.13401
2. Ziegler D, Tesfaye S, Spallone V, et al.: Screening, diagnosis and management of diabetic sensorimotor polyneuropathy in clinical practice: International expert consensus recommendations. *Diabetes Res Clin Pract* 2022; 186: 109063. doi:10.1016/j.diabres.2021.109063
3. Pop-Busui R, Ang L, Boulton AJM, et al.: Diagnosis and treatment of painful diabetic peripheral neuropathy. *ADA Clin. Compend* 2022; 2022: 1-32. doi:10.2337/db2022-01
4. Gylfadottir SS, Itani M, Krøigård T, et al.: Diagnosis and prevalence of diabetic polyneuropathy: a cross-sectional study of Danish patients with type 2 diabetes. *Eur J Neurol* 2020; 27(12): 2575-2585. doi:10.1111/ene.14469
5. Putz Z, Tabák AG, Tóth N, et al.: Noninvasive evaluation of neural impairment in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 2009; 32(1): 181-183. doi:10.2337/dc08-1406
6. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, et al.: Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017; 40(1): 136-154. doi:10.2337/dc16-2042
7. Jermendy G.: Clinical consequences of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetic patients. *Acta Diabetol* 2003; 40(Suppl 2): S370-S374. doi:10.1007/s00592-003-0122-y
8. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, et al.: The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2003; 26(6): 1895-1901. doi:10.2337/diacare.26.6.1895
9. Chowdhury M, Nevitt S, Eleftheriadou A, et al.: Cardiac autonomic neuropathy and risk of cardiovascular disease and mortality in type 1 and type 2 diabetes: a meta-analysis. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2021; 9(2): e002480. doi:10.1136/bmjdr-2021-002480
10. Sloan G, Selvarajah D, Tesfaye S: Pathogenesis, diagnosis and clinical management of diabetic sensorimotor peripheral neuropathy. *Nat Rev Endocrinol* 2021; 17: 400-420. doi:10.1038/s41574-021-00496-z
11. Sloan G, Alam U, Selvarajah D, et al.: The treatment of painful diabetic neuropathy. *Curr Diabetes Rev* 2022; 18(5): e070721194556. doi:10.2174/1573399817666210707112413
12. Hsu WC, Chiu SY, Yen AM, et al.: Somatic neuropathy is an independent predictor of all- and diabetes-related mortality in type 2 diabetic patients: a population-based 5-year follow-up study (KCIS No. 29). *Eur J Neurol* 2012; 19(9): 1192-1198. doi:10.1111/j.1468-1331.2011.03659.x
13. Brownrigg JR, de Lusignan S, McGovern A, et al.: Peripheral neuropathy and the risk of cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus. *Heart* 2014; 100(23): 1837-1843. doi:10.1136/heartjnl-2014-305657
14. Lapin BR, Pantalone KM, Milinovich A, et al.: Pain in patients with type 2 diabetes-related polyneuropathy is associated with vascular events and mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105(9): dgaa394. doi:10.1210/clinem/dgaa394
15. Bjerg L, Nicolaisen SK, Christensen DH, et al.: Diabetic polyneuropathy early in type 2 diabetes is associated with higher incidence rate of cardiovascular disease: Results from two Danish cohort studies. *Diabetes Care* 2021; 44(7): 1714-1721. doi:10.2337/dc21-0010

16. Hicks CW, Wang D, Matsushita K, et al.: Peripheral neuropathy and all-cause and cardiovascular mortality in U.S. adults: A prospective cohort study. *Ann Intern Med* 2021; 174(2): 167-174. doi:10.7326/M20-1340
17. Wang L, Guo S, Wang W, et al.: Neuropathy scale score as an independent risk factor for myocardial infarction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2022; 38(7): e3561. doi:10.1002/dmrr.3561
18. Kaze AD, Yuyun MF, Erqou S, et al.: Cardiac autonomic neuropathy and risk of incident heart failure among adults with type 2 diabetes. *Eur J Heart Fail* 2022; 24(4): 634-641. doi:10.1002/ehf.2432
19. Vági OE, Svébis MM, Domján BA, et al.: Association of cardiovascular autonomic neuropathy and distal symmetric polyneuropathy with all-cause mortality – a meta-analysis. *J Diabetes Res* 2021; 2021: 6662159. doi:10.1155/2021/6662159
20. Vági OE, Svébis MM, Domján BA, et al.: The association between distal symmetric polyneuropathy in diabetes with all-cause mortality – a meta-analysis. *Front Endocrinol* 2023; 14: 1079009. doi:10.3389/fendo.2023.1079009
21. Cohen DH, LeRoith D: Obesity, type 2 diabetes, and cancer: the insulin and IGF connection. *Endocr Relat Cancer* 2012; 19(5): F27-45. doi:10.1530/ERC-11-0374
22. Várkonyi T, Putz Z, Keresztes K, et al.: Current options and perspectives in the treatment of diabetic neuropathy. *Curr Pharm Des* 2013; 19(27): 4981-5007. doi:10.2174/13816128113199990310
23. Várkonyi T, Körei A, Putz Z, et al.: Advances in the management of diabetic neuropathy. *Minerva Med* 2017; 108(5): 419-437. doi:10.23736/S0026-4806.17.05257-0
24. Ziegler D, Buchholz S, Sohr C, et al.: Oxidative stress predicts progression of peripheral and cardiac autonomic nerve dysfunction over 6 years in diabetic patients. *Acta Diabetol* 2015; 52(1): 65-72. doi:10.1007/s00592-014-0601-3
25. Wittmann I: The common single cause of chronic multi-hormonal resistance in oxidative stress. *Antioxidants* 2022; 12(1): 75. doi:10.3390/antiox12010075
26. Kumar v, Bishayee K, Park S, et al.: The role of oxidative stress in metabolic and inflammatory diseases. *Front Endocrinol* 2023; 14: 17. doi:10.3389/fendo.2023.1124419
27. Cameron NE, Eaton SE, Cotter MA, et al.: Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetologia* 2001; 44: 1973-1988. doi:10.1007/s001250100001
28. Papanas N, Ziegler D: Efficacy of  $\alpha$ -lipoic acid in diabetic neuropathy. *Expert Opin Pharmacother* 2014; 15(18): 2721-2731. doi:10.1517/14656566.2014.972935
29. Capece U, Moffa S, Improta I, et al.: Alpha-lipoic acid and glucose metabolism: a comprehensive update on biochemical and therapeutic features. *Nutrients* 2022; 15(1): 18. doi:10.3390/nu15010018
30. Ziegler D, Nowak H, Kempler P, et al.: Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med* 2004; 21: 114-121. doi:10.1111/j.1464-5491.2004.01109.x
31. 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; 2012: 456279. doi:10.1155/2012/456279
32. Han T, Bai J, Liu W, et al.: A systematic review and meta-analysis of  $\alpha$ -lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Eur J Endocrinol* 2012; 167(4): 465-471. doi:10.1530/EJE-12-0555
33. Cassanego G, Rodrigues P, De Freitas Bauermann L, et al.: Evaluation of the analgesic effect of  $\alpha$ -lipoic acid in treating pain disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res* 2022; 177: 106075. doi:10.1016/j.phrs.2022.106075
34. Jermendy G, Kiss Z, Rokszin G, et al.: Changing patterns of antihyperglycaemic treatment among patients with type 2 diabetes in Hungary between 2015 and 2020 – nationwide data from a register-based analysis. *Medicina (Kaunas)* 2022; 58(10): 1382. doi:10.3390/medicina58101382
35. Normand SL: Meta-analysis: formulating, evaluating, combining, and reporting. *Stat Med* 1999; 18(3): 321-359. doi:10.1002/(sici)1097-0258(19990215)18:3<321::aid-sim28>3.0.co;2-p
36. Carstensen B, Borch-Johnsen K: Register-based studies of diabetes. *Scand J Public Health* 2011; 39(7 Suppl): 175-179. doi:10.1177/1403494811404279
37. Várkonyi T, Kempler P: Diabetic neuropathy: new strategies for treatment. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10(2): 99-108. doi:10.1111/j.1463-1326.2007.00741.x
38. Fogacci F, Rizzo M, Krogager C, et al.: Safety evaluation of  $\alpha$ -lipoic acid supplementation: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical studies. *Antioxidants (Basel)* 2020; 9(10): 1011. doi:10.3390/antiox9101011
39. Pan Y, Davis PB, Kaebler DC, et al.: Cardiovascular risk of gabapentin and pregabalin in patients with diabetic neuropathy. *Cardiovasc Diabetol* 2022; 21(1): 170. doi:10.1186/s12933-022-01610-9
40. Ziegler D, Porta M, Papanas N, et al.: The role of biofactors in diabetic microvascular complications. *Curr Diabetes Rev* 2022; 18(4): e250821195830. doi:10.2174/1871527320666210825112240
41. Ajith TA: Alpha-lipoic acid: A possible pharmacological agent for treating dry eye disease and retinopathy in diabetes. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2020; 47(12): 1883-1890. doi:10.1111/1440-1681.13373
42. Sun Y, Jin D, Zhang Z, et al.: Effects of antioxidants on diabetic kidney diseases: mechanistic interpretations and clinical assessment. *Chin Med* 2023; 18(1): 3. doi:10.1186/s13020-022-00700-w
43. Namazi N, Larijani B, Azadbakht L: Alpha-lipoic acid supplement in obesity treatment: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Clin Nutr* 2018; 37(2): 419-428. doi:10.1016/j.clnu.2017.06.002
44. Rahimlou M, Asadi M, Banaei Jahromi N, et al.: Alpha-lipoic acid (ALA) supplementation effect on glycemic and inflammatory biomarkers: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr ESPEN* 2019; 32: 16-28. doi:10.1016/j.clnesp.2019.03.015
45. Mousavi SM, Shab-Bidar S, Kord-Varkaneh H, et al.: Effect of alpha-lipoic acid supplementation on lipid profile: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Nutrition* 2019; 59: 121-130. doi:10.1016/j.nut.2018.08.004
46. Jalilpiran Y, Hajshafiee M, Khorshidi M, et al.: The effect of alpha-lipoic acid supplementation on endothelial function: A systematic review and meta-analysis. *Phytother Res* 2020 Nov 18. doi:10.1002/ptr.6959
47. Vajdi M, Abbasalizad Farhangi M: Alpha-lipoic acid supplementation significantly reduces the risk of obesity in an updated systematic review and dose response meta-analysis of randomised placebo-controlled clinical trials. *Int J Clin Pract* 2020; 74(6): e13493. doi:10.1111/ijcp.13493
48. Vajdi M, Mahmoudi-Nezhad M, Farhangi MA: An updated systematic review and dose-response meta-analysis of the randomized controlled trials on the effects of alpha-lipoic acid supplementation on inflammatory biomarkers. *Int J Vitam Nutr Res* 2023; 93(2): 164-177. Epub 2021 Apr 8. doi:10.1024/0300-9831/a000702
49. Akbari M, Ostadmohammadi V, Lankarani KB, et al.: The effects of alpha-lipoic acid supplementation on glucose control and lipid profiles among patients with metabolic diseases: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Metabolism* 2018; 87: 56-69. doi:10.1016/j.metabol.2018.07.002
50. Pafili K, Papanas N: Considerations for single- vs. multiple-drug pharmacotherapy in the management of painful diabetic neuropathy. *Expert Opin Pharmacother* 2021; 22(16): 2267-2280. doi:10.1080/14656566.2021.1909570