

Früh erkennen, rechtzeitig gegensteuern!

Diagnostik und Therapie der diabetischen Neuropathie

Die diabetische Neuropathie zählt zu den häufigsten mikrovaskulären Störungen bei Diabetikern und wird oft erst spät diagnostiziert. Rund jeder dritte Diabetiker erkrankt an der Nervenfunktionsstörung. Verminderte Reizwahrnehmung, Kribbeln und Ameisenlaufen in den Füßen sowie neuropathische Schmerzen sind typische Symptome. Die Früherkennung ist eine wichtige Voraussetzung, um die Progression der Nervenschädigung aufhalten zu können und schwerwiegende Komplikationen wie ein diabetisches Fussyndrom zu vermeiden.

Hilmar Stracke

Diabetes mellitus ist in den Industrieländern die wichtigste Ursache für die Entwicklung einer Neuropathie. Am häufigsten ist die distale sensomotorische Polyneuropathie (DSPN), die nach axonaler Nervenschädigung bereits in einem frühen Diabetesstadium auftreten kann. Aber auch die Markscheide betreffende, demyelinisierende Neuropathien können, meist im späteren Stadium, zur DSPN führen (1). Häufige Symptome sind symmetrische Gefühlsstörungen in Füßen und Zehen (strumpfförmig), oft zusätzlich auch in den Händen (handschuhförmig). Selten kommt es zu fokalen und multifokalen Neuropathien, die es differenzialdiagnostisch zu berücksichtigen gilt (darunter auch Engpasssyndrome wie Karpal- und Tarsaltunnelsyndrom).

MERKSÄTZE

- ▶ Eine diabetische Neuropathie ist bei Diabetikern häufig und kann auch bereits im Frühstadium der Erkrankung auftreten.
- ▶ Zur Früherkennung ist ein regelmässiges Screening erforderlich.
- ▶ Um ein Fortschreiten der Nervenschäden zu verhindern und die Symptomatik zu verringern, sollten alle Möglichkeiten der Intervention genutzt werden. Dazu zählen Optimierung der Blutzuckereinstellung, Kontrolle weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren, gesunder Lebensstil und Blockade pathogener Stoffwechselwege.
- ▶ Eine zentrale Stellung nimmt im Management von Polyneuropathien der Ausgleich eines Vitamin-B₁-Mangels ein, der Neuropathien und Gefässschäden fördert. Zum Ausgleich des Defizits wird bevorzugt das hoch bioverfügbare Thiamin-Prodrug Benfotiamin angewendet, das auch zur Symptomlinderung beiträgt.
- ▶ Eine antioxidative Therapie mit Alpha-Liponsäure ist ein weiterer pathogenetisch begründbarer therapeutischer Ansatz.

Manifestationen und Symptome

Typische Symptome einer DSPN sind Minderwahrnehmung von sensiblen Reizen, zum Beispiel Vibrations-, Druck- und Temperaturempfindung, vor allem in den unteren Extremitäten, Reflexabschwächung und motorische Symptome wie leichte Lähmungen und Muskelkrämpfe. In fortgeschrittenen Stadien kommen oft als brennend empfundene Schmerzen hinzu, die in Verbindung mit einer Allodynie (Wahrnehmung von normalerweise nicht schmerzhaften Reizen als Schmerzen) häufig zu Schlafstörungen führen. Neben der peripheren kann auch eine autonome diabetische Neuropathie in unterschiedlichen Organsystemen auftreten (Tabelle). Zum Beispiel kann eine Schädigung der Nerven am Herz-Kreislauf-System (autonome kardiale Neuropathie) zu Reizleitungsstörungen und verminderter Herzfrequenzvariabilität führen oder eine Schädigung der Nerven im Gastrointestinaltrakt mit Motilitätsstörungen oder dyspeptischen Symptomen einhergehen. Koinzidenzen beider Formen diabetischer Neuropathien bestehen bei bis zu 50 Prozent der Betroffenen (2).

Häufigkeit und Risikofaktoren

Die Prävalenz einer DSPN wird laut Literaturdaten bei Typ-1- und -2-Diabetikern im Mittel auf rund 30 Prozent geschätzt (2). Aktuelle Daten der PROTECT-Studie (4) im Rahmen der nationalen Aufklärungsinitiative «Diabetes! Hören Sie auf Ihre Füße?» deuten allerdings darauf hin, dass diese Zahl vermutlich noch zu niedrig gegriffen ist. Bei etwa der Hälfte der Untersuchten, darunter sogar viele Nichtdiabetiker, wurde eine DSPN nachgewiesen, und die meisten von ihnen wussten noch gar nichts von ihrer Nervenerkrankung. Zu den Risikofaktoren für eine DSPN zählen neben Diabetes mellitus, Diabetesdauer und schlechter Blutzuckerkontrolle auch ungünstige Ernährung, Vitamin-B₁-Mangel, körperliche Inaktivität, Übergewicht, Alkohol- oder Tabakmissbrauch, hoher Blutdruck und Begleiterkrankungen mit negativem Einfluss auf das Nervensystem (z.B. Nierenerkrankungen oder indirekt neurotoxische Medikation).

Tabelle:

Mögliche Organmanifestationen einer autonomen diabetischen Neuropathie (2)

Kardiovaskuläres System	Ruhetachykardie, reduzierte Herzfrequenzvariabilität, Belastungsintoleranz, perioperative Instabilität, QT-Verlängerung, orthostatische Hypotonie, verminderte bzw. fehlende Wahrnehmung von Myokardischämien
Gastrointestinaltrakt	Dysphagie, gastroösophageale Refluxkrankheit, diabetische Gastropathie (dyspeptische Symptome, postprandiale Hypoglykämie), diabetische Cholezystopathie, diabetische Diarrhö, Hypomotilität von Dünn- und/oder Dickdarm mit Obstipation, chronische intestinale Pseudoobstruktion, anorektale Dysfunktion (meist Stuhlkontinenz)
Urogenitaltrakt	Diabetische Zystopathie (Harnblasenentleerungsstörung), männliche Sexualstörungen (z.B. erektile Dysfunktion, retrograde Ejakulation), Sexualstörungen der Frau
Neuroendokrines System	Hypoglykämieassoziierte autonome Dysfunktion (Reduktion bzw. Fehlen der hormonellen Gegenregulation, verminderte Katecholaminsekretion im Stehen und unter körperlicher Belastung, Störung der Hypoglykämiewahrnehmung)
Störungen der Sudomotorik	Dyshidrose, Anhidrose («trockene Füße»), gustatisches Schwitzen
Vasomotorenstörung	Überwärmte Haut, neuropathisches Ödem, orthostatische Hypotonie
Trophik	Neuropathisches Ulkus, Neuroosteoarthropathie (DNOAP bzw. Charcot-Arthropathie)
Respiratorisches System	Zentrale Fehlregulation der Atmung mit herabgesetztem Atemantrieb gegenüber Hyperkapnie bzw. Hypoxämie, Schlafapnoe, Atemstillstand
Pupillomotorik	Pupillenreflexstörungen, verminderte Dunkeladaption

Diagnostik

Um eine Neuropathie zu objektivieren, werden Temperaturempfinden (mittels Tip Therm®, *Abbildung 1*) sowie Druckbeziehungsweise Berührungsempfinden (10 g Monofilament, *Abbildung 2*) und Vibrationswahrnehmung (128-Hz-Stimmgabel) der Füße überprüft. Von einer möglichen leichten distalen DSPN ist auszugehen, wenn einer der drei Tests auffällig ist; bei zwei von drei auffälligen Tests liegt wahrscheinlich eine mässige und bei drei positiven Tests eine schwere DSPN vor (3).

Ausgewertet wurden in der PROTECT-Studie bisher die Ergebnisse von insgesamt 1850 Teilnehmern, darunter 943 Typ-2-Diabetiker, 126 Typ-1-Diabetiker und 781 Nichtdiabetiker (4). Eine DSPN wurde bei 55 Prozent der Typ-2-Diabetiker, bei 44 Prozent der Typ-1-Diabetiker und bei 48 Prozent der Nichtdiabetiker festgestellt. Zum hohen Anteil unter Nichtdiabetikern haben vermutlich bisher nicht diagnostizierte Glukosestoffwechselstörungen beigetragen. Bei 35 Prozent von ihnen wurde bei der HbA_{1c}-Messung ein Prädiabetes, bei fast 4 Prozent sogar ein manifester Diabetes nachgewiesen.

Obwohl rund zwei Drittel der Personen mit nachgewiesener DSPN Brennen und/oder Schmerzen in den Füßen angaben, wussten die meisten nichts von ihrer Neuropathie. Unter den Teilnehmern mit bekanntem Typ-2-Diabetes betrug der Anteil rund 70 Prozent, unter Nichtdiabetikern 75 Prozent (*Abbildung 3*).

Rund ein Viertel bis 30 Prozent der Betroffenen hatten eine schmerzlose DSPN, rund 15 Prozent eine atypische DSPN mit Schmerzen nur beim Gehen. Parästhesien beziehungsweise Taubheitsgefühl an den Füßen waren die häufigsten Symptome, Schmerzen nahmen in der Regel mit dem Schweregrad der Neuropathie zu. Bei Typ-2-Diabetikern korrelierte zudem eine schmerzhafteste DSPN mit einem höheren Body-Mass-Index (BMI), während eine schmerzlose DSPN gehäuft mit niedrigerem BMI einherging. Darüber hinaus wurde bei Typ-2-Diabetikern die schmerzhafteste und bei Nichtdiabetikern die schmerzlose DSPN mit einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) assoziiert.

Jährliches Neuropathiescreening

Diese Daten machen deutlich, dass die Aufklärung über Neuropathie verbessert und die Empfehlungen zum regelmässigen Neuropathiescreening unbedingt befolgt werden sollten. Ein Screening auf sensomotorische und/oder autonome diabetische Neuropathie wird bei Typ-2-Diabetikern zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und bei Patienten mit Typ-1-Diabetes spätestens fünf Jahre nach Diagnosestellung empfohlen (2). Das Screening sollte eine ausführliche Anamnese, eine Inspektion der Füße, die Abklärung einer pAVK und einfache neurologische Tests wie die Prüfung des Achillessehnenreflexes sowie von Vibrations-, Druck- und Berührungsempfinden der Füße umfassen (beidseits!). Sind die Ergebnisse negativ, sollte einmal jährlich ein Neuropathiescreening erfolgen. Bei einem Verdacht auf das Vorliegen einer Neuropathie

Aufklärungsinitiative «Diabetes! Hören Sie auf Ihre Füße?»



Abbildung 1: Fusscheck: Druckempfindlichkeit (10 g Monofilament)



Abbildung 2: Fusscheck: Temperaturempfinden (Tip Therm®)

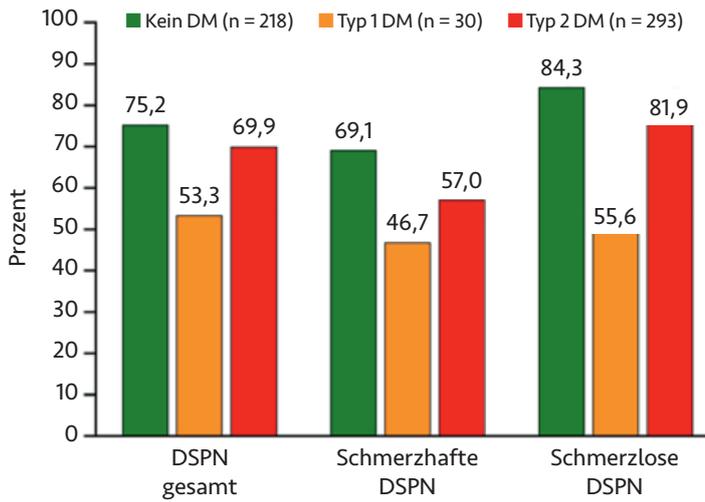


Abbildung 3: Anteile einer zuvor nicht diagnostizierten Neuropathie bei Teilnehmern mit DSPN in der PROTECT-Studie (4)

wird eine Basisdiagnostik mit einer umfassenderen klinischen Untersuchung von Beinen und Füßen sowie einfachen neurologischen Tests empfohlen (Neuropathie-Symptom-Score [NSS], Neuropathie-Defizit-Score [NDS]). Als Minimalkriterien für die Diagnose gelten:

- ▲ mässig ausgeprägte neurologische Defizite (NDS 6–8 Punkte) mit oder ohne Beschwerden oder
- ▲ leichte neurologische Defizite (NDS 3–5 Punkte) mit mässig ausgeprägten Beschwerden (NSS 4–6 Punkte) (2).

Die Motorik wird getestet durch die Kontrolle der Spreizfähigkeit der Zehen, die Widerstandsprüfung der Streckung (Zehengang) sowie Beugung von Zehen (Krallen) und Füßen sowie die Testung des Fersengangs. Kann die Verdachtsdiagnose einer Neuropathie so nicht gesichert werden und gibt es keine andere Erklärung für die Symptomatik (z.B. pAVK), sollten die Patienten an einen Spezialisten überwiesen werden, der weiterführende Untersuchungen (Elektroneurografie und/oder quantitative sensorische Testung) vornehmen kann.

Durch adäquate Behandlung, am besten im Frühstadium einer diabetischen Neuropathie, können das Fortschreiten der Erkrankung und damit auch mögliche schwere Folgekomplikationen verhindert werden. Besonders gefürchtet sind diabetische Fussulzera, die durch eine Neuropathie an den Füßen begünstigt werden. Jährlich erfolgen in Deutschland mehr als 29 000 Amputationen bei Diabetikern, die auf das diabetische Fussyndrom zurückzuführen sind (5).

Therapie ruht auf drei Säulen

Bei der Therapie der diabetischen Polyneuropathie hat sich ein 3-Säulen-Schema etabliert (Abbildung 4):

1. Optimierung der Blutzuckereinstellung, Kontrolle weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren wie Hypertonie und Hyperlipidämie und Lebensstilinterventionen. Empfohlen werden ein Verzicht auf Alkohol und Nikotin sowie viel körperliche Bewegung. Der günstige Einfluss einer optimierten Blutzuckereinstellung auf den DSPN-Verlauf konnte bisher allerdings nur für Typ-1-Diabetiker eindeutig belegt werden. In der DCCT-Studie zum Beispiel reduzierte eine normnahe Diabeseinstellung das Auftreten einer kli-

nischen Neuropathie um 69 Prozent ($p = 0,006$) nach fünf Jahren im Vergleich zur Kontrollgruppe (6). Die Progression der Neuropathie konnte um 57 Prozent gebremst werden. Hierfür war nicht die Therapieform, sondern der erreichte HbA_{1c}-Wert entscheidend. Die Studiendaten bei Typ-2-Diabetikern zur neuroprotektiven Wirkung einer guten Blutzuckereinstellung sind nicht eindeutig.

2. Blockierung pathogener Stoffwechselwege, die durch Hyperglykämie aktiviert werden. Einen hohen Stellenwert hat dabei die Gabe von Benfotiamin. Das fettlösliche Prodrug von Thiamin (Vitamin B₁) hemmt pathogene Stoffwechselwege, die zur Entstehung von Neuropathien und Gefäßschäden beitragen wie den Hexosaminstoffwechsel, die verstärkte AGE-(advanced glycation end-products-)Bildung und die Aktivierung der Proteinkinase C (7). Als weiterer pathogenetisch begründbarer therapeutischer Ansatz gilt die antioxidative Therapie mit Alpha-Liponsäure (Thioctsäure).
3. Symptomatische schmerzlindernde Therapie. Bewährt haben sich bei neuropathischen Schmerzen vor allem Antikonvulsiva, Antidepressiva, langwirkende Opioide und topische Präparate wie Lidocain oder Capsaicin. Die Kombination von 2 oder 3 Wirkstoffen kann sinnvoll sein. Empfehlenswert ist die Kombination von nicht medikamentösen Massnahmen mit einer pathogenetisch begründeten Basistherapie plus symptomatischer Schmerzbehandlung.

Ausgleich eines Vitamin-B₁-Mangels

Ein ausreichend hoher Vitamin-B₁-Status ist bei der Therapie einer diabetischen Neuropathie von hoher Bedeutung. Durch eine Supplementation der Thiaminvorstufe Benfotiamin können bereits vorhandene schmerzhaftes und sensorische Neuropathiesymptome gelindert werden. Bei Diabetikern ist eine ausreichende Versorgung mit Vitamin B₁, das zum Schutz des Nervensystems beiträgt, häufig nicht gewährleistet. Denn der Vitamin-B₁-Bedarf erhöht sich im Zustand der Hyperglykämie. Gefördert wird der Vitamin-B₁-Mangel bei Diabetikern zudem durch die erhöhte Thiaminexkretion über die Niere (8,9). In einer britischen Studie waren die Thiaminplasmaspiegel bei Typ-1- und Typ-2-Diabetikern um rund drei Viertel niedriger als bei gesunden Kontrollpersonen (im Schnitt 15,3 bzw. 16,3 nmol/l vs. 64,1 nmol/l) (Abbildung 5) (8). Auch reichliche Zufuhr von Alkohol, Kaffee, schwarzem und grünem Tee, von Sulfiten (z.B. Trockenobst) oder von rohem Fisch (enthält Thiaminase) kann die Resorption von Vitamin B₁ vermindern beziehungsweise das Vitamin deaktivieren. Weitere Risikofaktoren für einen ausgeprägten Vitamin-B₁-Mangel sind Darmerkrankungen und bariatrische Operationen. Der Tagesbedarf an Vitamin B₁ liegt nach Angaben der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (10) bei Erwachsenen zwischen 1,1 (≥ 65-Jährige) und 1,3 mg/Tag (19- bis 25-Jährige, Schwangere, Stillende) und kann in der Regel über natürliche Quellen (Getreide, Hülsenfrüchte, Fleisch, Gemüse) gut gedeckt werden. Nach Zahlen der Nationalen Verzehrsstudie 2 liegt der Median der Vitamin-B₁-Zufuhr in Deutschland bei Männern bei 1,6 mg/Tag und bei Frauen bei 1,2 mg/Tag (11). Allerdings erreichen rund jeder fünfte Mann und jede dritte Frau die empfohlene tägliche Zufuhr von Vitamin B₁ nicht. Dieser Anteil ist bei den Männern in allen Altersgruppen etwa gleich hoch. Bei den Frauen steigt der Anteil derjenigen,

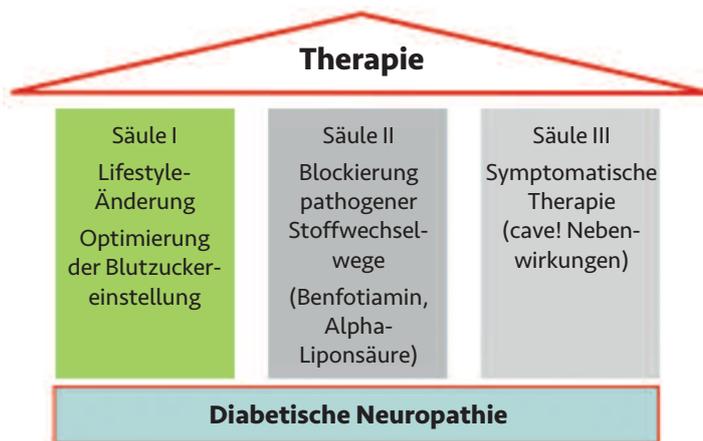


Abbildung 4: 3-Säulen-Therapieschema bei diabetischer Polyneuropathie
(Quelle: modifiziert nach Reiners K, Stracke H)

die den Referenzwert für Vitamin B₁ nicht erreichen, von 25 Prozent im Alter von 14 bis 18 Jahren auf 40 Prozent im Alter von 65 bis 80 Jahren (8).

Folgen des Vitamin-B₁-Mangels

Die Symptomentwicklung verläuft bei einem Vitamin-B₁-Mangel schleichend, die Speicherung von Vitamin B₁ im Körper (ca. 20–40 mg, v. a. in Hirn, Leber, Muskel, Niere) reicht nur für zirka drei Wochen aus. Zu den Folgen eines anhaltenden Vitamin-B₁-Mangels zählen – neben dem Vollbild Beri-Beri bei schwerem Mangel und weiteren internistischen Symptomen (Kardiomyopathie, Tachykardie, Magen-Darm-Störungen) – Schäden im peripheren und zentralen Nervensystem. Neue Studien belegen auch die wichtige Rolle von Vitamin B₁ im Hirnstoffwechsel (12) und weisen auf einen Zusammenhang zwischen dem Nachweis inaktiver Thiaminmetabolite im Blut und Morbus Alzheimer hin (13).

Im Körper wird Vitamin B₁ in Thiamindiphosphat umgewandelt, die biologisch aktive Form des Vitamins. Studien zufolge wirkt Vitamin B₁ nicht nur einer Neuropathie entgegen. Mit hochdosiertem Thiamin wurde in einer Studie bei Diabetikern mit Mikroalbuminurie die Proteinausscheidung verringert (14) und mit der Thiaminvorstufe Benfotiamin im experimentellen Setting eine diabetische Retinopathie verhindert (7). Zudem gibt es erste Hinweise für einen Schutzeffekt von Vitamin B₁ vor Demenz. In einer kleinen Pilotstudie bei Patienten mit Alzheimer-Demenz besserte sich unter der Gabe von Benfotiamin die Kognition.

Therapeutische Effekte

Zum Ausgleich eines Vitamin-B₁-Mangels und zur Vorbeugung/Therapie von damit assoziierten Neuropathien ist das fettlösliche Prodrug Benfotiamin besser geeignet als wasserlösliche Thiaminsalze. Denn während das Prodrug leicht passiv über Diffusion aufgenommen werden kann, muss Thiamin bei oraler Anwendung aktiv resorbiert werden. Neue Messungen belegen, dass bei Gabe von Benfotiamin im Blut und vor allem intrazellulär höhere Konzentrationen von Thiamindiphosphat erzielt werden als bei Anwendung von wasserlöslichen Thiaminsalzen (15, 16).

Die Wirksamkeit von Benfotiamin bei Patienten mit diabetischer Polyneuropathie wurde in Studien belegt. In einer sechswöchigen plazebokontrollierten Studie bei 165 Patien-

ten mit DSPN war der NSS bei Studienende in der Per-Protokoll-Analyse bei Patienten unter hoch dosiertem Benfotiamin (Wirkstoff in milgamma® protekt, 600 mg täglich) signifikant verringert. Unter den Beschwerden der Patienten verringerte sich das Symptom Schmerzen am stärksten. Die Verbesserungen waren ausgeprägter bei hoch dosierter Therapie (600 mg vs. 300 mg täglich) und nahmen mit zunehmender Studiendauer zu (17). Ähnliche Ergebnisse wurden in einer weiteren plazebokontrollierten Studie über drei Wochen bei insgesamt 40 Diabetikern mit Polyneuropathie erzielt, die mit täglich 400 mg Benfotiamin behandelt wurden (18). Benfotiamin ist sehr gut verträglich. Aufgrund des Ausgleichs eines bei Diabetikern häufig auftretenden Vitamin-B₁-Mangels und der positiven Beeinflussung der diabetischen Neuropathie bietet Benfotiamin Diabetikern einen umfangreichen Schutz.

Körpereigene Substanz Alpha-Liponsäure

Ein weiterer Ansatz einer pathogenetisch begründeten Therapie ist die Gabe von Alpha-Liponsäure, Koenzym bei oxidativer Decarboxylierung von Alpha-Ketosäuren. Alpha-Liponsäure ist Bestandteil des Pyruvatdehydrogenasekomplexes, sodass eine enge Beziehung zu Thiamin, zum Glukosestoffwechsel und zum Energiehaushalt der Zellen besteht. Sowohl die antioxidativen Eigenschaften als auch die Optimierung der Energieversorgung von Nervenzellen erklären die in verschiedenen klinischen Studien nachgewiesene positive Wirkung von Alpha-Liponsäure bei der diabetischen Polyneuropathie. Sowohl für die intravenöse als auch für die orale Applikation von Alpha-Liponsäure wurde eine Reduktion neuropathischer Symptome nachgewiesen (19, 20).

Benfotiamin und Alpha-Liponsäure ergänzen sich in ihren Wirkmechanismen (21), sodass durch eine Kombination dieser beiden Substanzen eine Optimierung der Wirksamkeit bei diabetischer Polyneuropathie zu erwarten ist. In einer vierwöchigen Studie bei Typ-1-Diabetikern wurden mit der Kombinationstherapie (2-mal 300 mg Benfotiamin, 2-mal 600 mg Alpha-Liponsäure täglich) Marker hyperglykämie-induzierter Stoffwechselwege verringert (22).

Individuelle Schmerztherapie

Bei Diabetikern mit Polyneuropathien und neuropathischen Schmerzen ist eine individuelle Schmerztherapie nötig, mit der möglichst früh begonnen werden sollte. Die Kontrolle neuropathischer Schmerzen ist eine Herausforderung. Als realistisches Ziel der Therapie gilt eine Schmerzreduktion um 30 bis 50 Prozent auf der visuellen Analogskala (2). Substanzen mit renalen und kardiovaskulären Langzeitriskien wie nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) und Coxibe sind bei der Therapie neuropathischer Schmerzen zu vermeiden. Am häufigsten eingesetzt werden Antikonvulsiva wie Pregabalin, Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer wie Duloxetin und Venlafaxin, trizyklische Antidepressiva sowie atypische Opioide wie Tramadol. Stärkste neuropathische Schmerzen können den Einsatz starker Opioide wie Oxycodon erfordern. Alternativen zur systemischen Schmerztherapie sind Capsaicin beziehungsweise Lidocain, eventuell Botulinumtoxin. Der Algorithmus der medikamentösen Schmerztherapie wird derzeit überarbeitet.

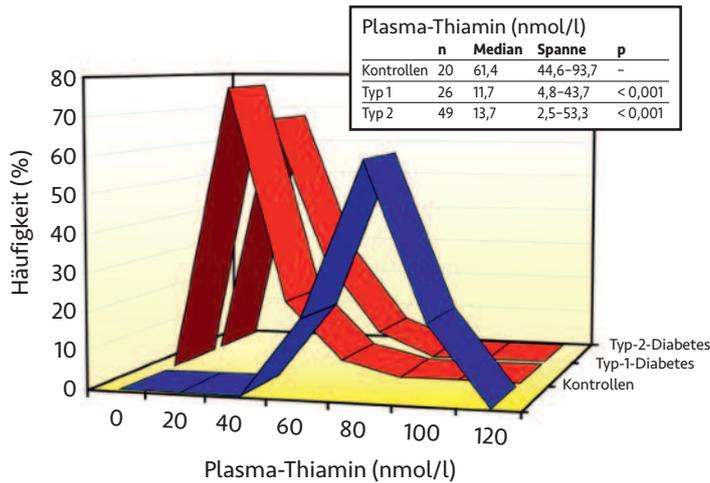


Abbildung 5: Vitamin-B₁-Plasmaspiegel bei Diabetikern im Vergleich zu Nichtdiabetikern (nach Thornalley [8])

Die Wirksamkeit der Pharmakotherapie sollte bei adäquater Dosis frühestens nach zwei Wochen beurteilt werden. Bei Wirkungslosigkeit sollte die Therapie abgesetzt werden. Sorgfältig beachtet werden sollten bei der systemischen Therapie der DSPN das hohe Risiko für Nebenwirkungen, Arzneimittelinteraktionen und die Abhängigkeitsgefahr. Zudem gibt es nicht selten Compliance-Probleme. Deshalb sollten ergänzende Therapien wie verhaltensmedizinische Interventionen, etwa zur Stressreduktion, oder alternative Verfahren wie Elektrotherapie oder Akupunktur nicht ausser Acht gelassen werden.

Prof. Dr. med. Hilmar Stracke
 Facharzt für Innere Medizin, Endokrinologie und Stoffwechsel
 Medizinisches Versorgungszentrum Agaplesion,
 Evangelisches Krankenhaus
 D-35398 Giessen

Interessenlage: Prof. Stracke hält Vorträge für Wörwag Pharma.

Diese Arbeit erschien zuerst in «Der Allgemeinarzt» 15/2017. Der leicht bearbeitete Nachdruck erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Verlag und Autor.

Literatur:

- Reiners KH: Klinik, Diagnostik und Differenzialdiagnose der Polyneuropathien: Erst die Kenntnis der Ursache erlaubt die korrekte Behandlung. *Kliniker* 2007; 36(5): 263–269.
- Nationale Versorgungsleitlinie Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter. Registernummer nvl - 001e.
- Ziegler D et al.: High prevalence of diagnosed and undiagnosed polyneuropathy in subjects with and without diabetes participating in a nationwide educational initiative (PROTECT study). *J Diabetes Complications* 2015; 29(8): 998–1002.
- Ziegler D, DDG 2017, Hamburg.
- Nationale Versorgungsleitlinie Typ-2-Diabetes: Präventions- und Behandlungsstrategien für Fusskomplikationen. Registernummer nvl - 001c.
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group; Nathan DM et al.: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329(14): 977–986.
- Hammes HP et al.: Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy. *Nat Med* 2003; 9(3): 294–299.
- Thornalley PJ et al.: High prevalence of low plasma thiamine concentration in diabetes linked to a marker of vascular disease. *Diabetologia* 2007; 50(10): 2164–2170.
- Al-Attas OS et al.: Blood thiamine and its phosphate esters as measured by high-performance liquid chromatography: levels and associations in diabetes mellitus patients with varying degrees of microalbuminuria. *J Endocrinol Invest* 2012; 35(11): 951–956.
- DGE, Referenzwerte für den Nährstoffbedarf, 2016.
- Nationale Verzehrsstudie II, Ergebnisbericht Teil 2, Max-Rubner-Institut, Bundesinstitut für Ernährung und Lebensmittel, 2008.
- Gibson G et al.: Abnormal thiamine-dependent processes in Alzheimer's disease. Lessons from diabetes. *Mol Cell Neurosci* 2013; 55: 17–25.
- Pan X et al.: Measurement of blood thiamine metabolites for Alzheimer's disease diagnosis. *EBioMedicine* 2016; 3: 155–162.
- Rabbani N et al.: High-dose thiamine therapy for patients with type 2 diabetes and microalbuminuria: a randomised, double-blind placebo-controlled pilot study. *Diabetologia* 2009; 52(2): 208–212.
- Xie F et al.: Pharmacokinetic study of benfotiamine and the bioavailability assessment compared to thiamine hydrochloride. *J Clin Pharmacol* 2014; 54(6): 688–695.
- Schreeb KH et al.: Comparative bioavailability of two vitamin B₁ preparations: benfotiamine and thiamine mononitrate. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 52(4): 319–320.
- Stracke H 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.
- Haupt E et al.: 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.
- Ziegler D et al.: Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med* 2004; 21(2): 114–121.
- Ziegler D et al.: Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care* 2006; 29(11): 2365–2370.
- Hermanyi Z et al.: The separate and combined effects of benfotiamine and alpha-lipoic acid on the progression of diabetic neuropathy. 16th Neurodiab XVI, 2006, Ystad, Sweden, Abstract P9.
- Du X et al.: Oral benfotiamine plus alpha-lipoic acid normalises complication-causing pathways in type 1 diabetes. *Diabetologia* 2008; 51(10): 1930–1932.