

Систематический обзор эффективности витаминов В при диабетической периферической нейропатии

Реферативный перевод

Источник: Nutrition ReviewsVR Vol. 80 (5):1340–1355, <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuab116>

Stephanie Farah¹, Kaissar Yamine²

¹ Медицинский центр Ливано-Американского университета, Бейрут, Ливан;

² Отделение ортопедической хирургии Медицинского центра Ливано-Американского университета — больница Ризк, Клиника диабетической стопы, Центр научно обоснованных анатомических, спортивных и ортопедических исследований Ливано-Американского университета, медицинский факультет, Бейрут, Ливан.

ВВЕДЕНИЕ

Диабетическая периферическая нейропатия (ДПН) — распространенное осложнение при сахарном диабете: почти 50 % пациентов страдает от нее в какой-то момент своей жизни [1]. Она может затрагивать любые чувствительные, двигательные и вегетативные функции. Клинически она описывается как боль, покалывание, ноющая боль, онемение, жжение, аллодиния, потеря чувствительности и слабость [2].

Патофизиология ДПН многофакторна и может объясняться метаболическими, аутоиммунными и нейрогенными механизмами. Хроническая гипергликемия ведет к метаболическому каскаду за счет усиления полиолового пути, высвобождения цитокинов и окислительного стресса, активации протеинкиназы С и повышения количества конечных продуктов усиленного гликозилирования. Все эти изменения приводят к повреждению периферических нервов [3]. Интересно, что, хотя эти метаболические изменения могут объяснить патогенез всех диабетических микрососудистых осложнений (ней-

ропатии, ретинопатии и нефропатии), существуют органоспецифические процессы, позволяющие объяснить нейропатию сами по себе. Длительная гипергликемия может ухудшить кровоснабжение за счет нарушения саморегуляции, приводя к гипоксическому повреждению нервов.

Выявлены дополнительные факторы риска, такие как курение, алкоголь, пожилой возраст, неконтролируемая гликемия и длительный диабет [4]. В исследованиях контроля и осложнений диабета (1982–1993), и эпидемиологии диабета и осложнений (1994–2006) обнаружено, что дополнительными факторами риска ДПН являются высокий рост, макроальбуминурия, стойкая альбуминурия, применение б-блокаторов и более высокая средняя частота пульса [5]. Осложнения включают инфекцию, трофические язвы на стопах, нарушение целостности кожи, остеомиелит, гангрену, деформации и ампутацию [2, 6].

Витамины В-комплекса играют основную роль в энергетическом метаболизме и включают витамин В₁ (тиамин и его производное — бенфотиамин), В₂ (рибофлавин), В₃ (никотиновую кислоту), В₅ (пан-

тотеновую кислоту), В₆ (пиридоксин), В₇ (биотин), В₉ (фолиевую кислоту) и В₁₂ (кобаламин и его производные: цианокобаламин и гидроксикобаламин) [7]. В-комплекс способствует восстановлению нервов, усиливая регенерацию и восстановление функции. В-комплекс также обладает антиноцицептивным действием. Витамин В₁ может блокировать метаболические пути, в том числе пути конечных продуктов усиленного гликозилирования и гексаминовый путь [8]. Витамин В₆ участвует в пресинаптическом ингибировании высвобождения медиатора из ноцицептивных афферентных волокон, подавляет гипервозбудимость нейронов и повышает концентрации 5-гидрокситриптамина в головном мозге. Витамин В₁₂ действует как донор метила в метаболизме ДНК, активирует генную транскрипцию и усиливает синтез белка, приводя к регенерации нервов [8, 9]. Витамин В₁₂ также может избирательно блокировать проведение по чувствительным нервам [8] и снижать эктопическую активность [9]. Пациенты с сахарным диабетом имеют недостаточность витамина В [10, 11], что может усилить окислительный стресс и привести к дополнительным осложнениям. Окислительный стресс возникает, когда количество окислительных соединений превышает антиоксидантную буферную емкость. Реактивные формы кислорода могут повредить функциональные компоненты и ткани за счет изменения углеводов, белков, липидов и ДНК. Фолат, витамины В₆ и В₁₂ — важные кофакторы метаболизма гомоцистеина. Недостаточность В₁₂ может привести к повышению концентрации гомоцистеина, что, как полагают, опосредует накопление реактивных форм кислорода. Недостаточность В₁₂ связана с повышением активности оксидантной системы и снижением концентрации антиоксидантов [12]. Сходным образом, недостаточность ниацина связана с усилением окислительного стресса за счет его роли в предотвращении пероксидного окисления липидов и снижении окислительного повреждения при реперфузии [13].

Таким образом, лечение пациентов витаминами В позволяет скорректировать эту недостаточность и обратить неблагоприятные исходы.

Потенциал и эффективность витаминов В при лечении пациентов с ДПН оценивали ранее с помощью метаанализа. Sun и соавт. [14] пришли к заключению, что лечение чистым метилкобаламином или комбинацией витаминов В-комплекса и цианокобаламином позволяет добиться клинического улучшения у пациентов с ДПН, которое более выраженное, чем снижение электрофизиологических отклонений [14]. Однако Jayabalan и Low [15] пришли к заключению, что чистый метилкобаламин и комбинация с витамином В₁₂ не является оптимальным выбором при ДПН

на основании оценки как симптомов, так и электрофизиологических показателей [15]. Ang и соавт. [7] заявили, что роль витаминов В в лечении периферических нейропатий описана недостаточно.

Лучшим способом предотвращения или отсрочки развития ДПН является поддержание нормогликемии, здоровая диета и регулярные физические упражнения [16]. Однако даже при оптимальном контроле глюкозы не всегда удается добиться нормогликемии. Изучались препараты для приема внутрь (например, антидепрессанты, противосудорожные препараты, опиоиды) и местные средства [16]; также активно изучались нефармакологические способы лечения [17]. Лечение ДПН остается сложной задачей. Учитывая рост распространенности ДПН и ее влияние на качество жизни, в этом новом систематическом обзоре оценили и уточнили роль витаминов В в терапии ДПН.

МЕТОДЫ

Для этого обзора отбирали исследования, посвященные эффективности витаминов В при лечении ДПН. Ограничения по языку или географии не применяли. Использовали стратегии поиска, основанные на теме, в следующих базах данных: PubMed, the Cochrane Library, Medline. Стратегия поиска включала исследуемую выборку и явление, представляющее интерес, при этом использовались следующие термины и ключевые слова, выбранные на основании предварительного поиска и опыта в данной области, чтобы найти подходящие статьи, опубликованные с 1981 по 2019 гг.: («диабетическая периферическая нейропатия» ИЛИ «диабетическая нейропатия» ИЛИ «диабетическая невралгия» ИЛИ «диабетическая амиотрофия» ИЛИ «диабетическая полинейропатия») И (пиридоксин ИЛИ бенфотиамин ИЛИ «витамин В6» ИЛИ «витамин В12» ИЛИ «витамин В12» ИЛИ «цианокобаламин» ИЛИ «кобаламины» ИЛИ «кобаламин» ИЛИ «эритрон» ИЛИ «кобамиды» ИЛИ «кобамид» ИЛИ «гидроксикобаламин» ИЛИ «фолиевая кислота» ИЛИ «витамин В9» ИЛИ «витамин В» ИЛИ «птероилглутаминовая кислота» ИЛИ «фолвит» ИЛИ «фолацин» ИЛИ «фолат» ИЛИ «витамин В1» ИЛИ «витамин В1» ИЛИ «тиамин» ИЛИ «витамин В2» ИЛИ «рибофлавин» ИЛИ «витамин В3» ИЛИ «ниацин» ИЛИ «витамин В5» ИЛИ «пантотеновая кислота») И («сыворотка» ИЛИ «плазма» ИЛИ «кровь» ИЛИ «кровообращение»).

В анализ включали все аспекты клинических проявлений диабетической нейропатии, включая боль, дизестезию, онемение, восприятие вибрации или любые утвержденные клинические оценки. Результаты электромиографии (ЭМГ) также включали в оценку результата. Для статистического анализа мы использовали программное обеспечение StatsDirect.

Результаты поиска

При поиске было найдено 108 совпадений, 59 из которых было исключено во время просмотра, так как статьи либо не относились к теме, либо исследования не были РКИ. Из оставшихся 49 статей, 14 соответствовали критериям включения [19–32]. Два исследования были проведены в США [23, 27], 2 в Германии [25, 31], 2 в Иране [22, 28], и по 1 в Сингапуре [20], Саудовской Аравии [32], Филиппинах [21], Японии [29], Танзании [19], Венгрии [31], Малайзии [26] и Норвегии [24]. Все исследования были опубликованы на английском языке. В 10 исследованиях представлены данные об эффективности витаминов В₆ [27], В₁₂ [20, 21, 29, 32], В₁ [24–26, 30], и В₉ при лечении ДПН [28]. В оставшихся 4 исследованиях [19, 22, 23, 31] оценивались разные комбинации: витамины В₁ и В₆; В₁ и В-комплекс; комбинация В₆, В₉ и В₁₂; и комбинация поливитаминов.

Характеристики исследований

Размер обобщенной выборки составил 997 пациентов, 540 в группе исследуемого лечения и 457 в контрольной группе. В таблице 1 [19–32] кратко представлены исходные данные включенных исследований. Что касается оценки качества исследований, средняя оценка JBI составила 10,2 из максимального значения 13.

Концентрации витаминов В, исходные и после лечения

Средние изменения концентрации фолиевой кислоты описаны в 3 исследованиях; они повысились от 5,75 нг/мл на исходном уровне до 14,6 нг/мл после лечения [22, 23, 28]. Farvid и соавт. [22] сообщили о значительном повышении концентрации фолиевой кислоты в группе плацебо, получавшей минеральные комплексы и витамины (с 6,95 до 8,24 нг/мл), а также с 7,74 нг/мл и 8,68 нг/мл (в группе исследуемого лечения, получавшей минеральные вещества, витамины, витамин В₁ [10 мг], В₂ [10 мг], В₆ [10 мг], биотин [200 мг], В₁₂ [10 мг] и фолиевую кислоту) до 9,74 нг/мл (группа плацебо) и 16,34 нг/мл (группа исследуемого лечения). Сходное значимое изменение в группе исследуемого лечения описано Fonseca и соавт. [23] (7,53 нг/мл) и Mottaghi и соавт. (10,1 нг/мл) [28].

В этих же исследованиях сообщается о среднем изменении концентрации витамина В₁₂ с 404,3 до 1046 нг/мл после приема [22, 23, 28]. Однако Fonseca и соавт. [23] были единственной группой, сообщившей о значительном изменении 2241,96 пг/мл в группе исследуемого лечения.

По данным двух исследований было вычислено среднее изменение концентрации пиридоксина с 18,3 до 64,5 нг/мл [23, 27]. Fonseca и соавт. [23]

и Levin и соавт. [27]. сообщили о значимом изменении в группе исследуемого лечения 176,22 нг/мл ($P = 0,0001$) и 62,5 нг/мл ($P = 0,01$), соответственно.

Клинические результаты, относящиеся к чувствительным нервам

Общие исследования чувствительных нервов. Во многих исследованиях сообщается снижение оценок нейропатии у пациентов после применения витаминов В (табл. 2) [19–23, 25–27, 29, 30, 32]. Например, Abbas и соавт. [19] указали число пациентов, у которых нестандартизированная общая оценка в группе исследуемого лечения улучшилась в значительно большей степени ($P < 0,0001$).

Сходным образом, Haupt и соавт. [25] сообщили о значительно более выраженном улучшении оценок нейропатии в группе исследуемого лечения ($P = 0,02$). С другой стороны, Kiew и соавт. [26] описали значительное улучшение общей оценки признаков ($P = 0,01$), но не общей оценки симптомов ($P = 0,1$), в группе исследуемого лечения оценки улучшились у 47 % пациентов, по сравнению с 20 % в контрольной группе.

В одном исследовании [30] подчеркиваются изменения оценки симптомов нейропатии и общей оценки симптомов в 3 группах при следующих дозах: бенфотиамин 600 мг в сутки, бенфотиамин 300 мг в сутки или плацебо. Через 6 недель лечения улучшение оценки симптомов нейропатии по сравнению с исходной было наибольшим в группе 600 мг в сутки и наименьшим в группе плацебо ($P = 0,033$); улучшение общей оценки симптомов было сходным, но не достигло значимости.

Кроме того, Farvid и соавт. [22] показали, что симптомы нейропатии, оценивавшиеся по анкете Мичиганского инструмента для проверки на нейропатию, значительно улучшились в группе исследуемого лечения, получавшей витамин В, по сравнению с контрольной группой, получавшей плацебо ($P = 0,001$). Это улучшение происходило параллельно значительному повышению концентрации фолиевой кислоты ($P < 0,0001$) и незначимому изменению уровня витамина В₁₂ ($P = 0,8$) после лечения. В обеих группах этого исследования применялись одинаковые дозы цинка, магния, витамина С и витамина Е [22].

Сходным образом, Fonseca и соавт. [23] описали значительное улучшение общей оценки симптомов нейропатии-6 после применения витаминов В на 16 неделе ($P = 0,013$) и 24 неделе ($P = 0,033$) по сравнению с плацебо, и значительное повышение концентраций витамина В₁₂ ($P < 0,0001$), фолиевой кислоты ($P < 0,0001$) и пиридоксина ($P < 0,0001$) после лечения.

Боль и дизестезия. В четырех исследованиях указана частота снижения боли и дизестезии у пациентов [19, 21, 27, 29]. В исследовании Levin и соавт. это

Таблица 1. Характеристики клинических исследований

Ссылка	Исследуемое лечение: средняя общая суточная доза		Размер выборки: число участников исследования		Возраст (лет)		Длительность диабета (лет)		ИМТ (кг/м ²)		HbA1c (%)	
	Исслед. лечение	Контроль	Исслед. лечение	Контроль	Исслед. лечение	Контроль	Исслед. лечение	Контроль	Исслед. лечение	Контроль	Исслед. лечение	Контроль
Levin, и соавт., 1981 [27]	150 мг В ₆	Плацебо	9	9	55,5 ± 3,6	56,7 ± 3,2	9,9 ± 5,2	13,7 ± 4,9	Н/У	Н/У	Н/У	Н/У
Devathasan и соавт., 1986 [20]	1500 мкг В ₁₂	Плацебо	21	21	51 ± 10,5	55 ± 12	12	12	Н/У	Н/У	11,7	12,3
Yaquib и соавт., 1992 [32]	1500 мг В ₁₂	Плацебо	21	22	55,1	51,3	9 ± 3,75	9 ± 3,75	Н/У	Н/У	5,5–8	5,5–8
Duque и Renales-Chen, 1994 [21]	1500 мкг В ₁₂	Плацебо	20	20	Н/У	Н/У	Н/У	Н/У	Н/У	Н/У	Н/У	Н/У
Shindo и соавт., 1994 [29]	1500 мкг В ₁₂	Плацебо	13	13	54,0 ± 2,9	53,6 ± 4,1	9,3 ± 1,8	12,5 ± 1,7	21,7 ± 2,9	22,3 ± 2,65	8,84 ± 0,60	8,55 ± 0,61
Abbas и соавт., 1997 [19]	25 мг В ₁ + 50 мг В ₆	Плацебо/1 мг В ₁ + 1 мг В ₆	100	100	Н/У	Н/У	Н/У	Н/У	Н/У	Н/У	Н/У	Н/У
Winkler и соавт., 1999 [31]	30 мг комплекса вит. В 120 мг В ₁ , комплекс вит. В, 150 мг В ₁ , комплекс вит. В	N/A	12 12 12	Н/У	40–70	40–70	Н/У	Н/У	Н/У	Н/У	<8	<8
Kiew и соавт., 2002 [26]	400 мг сулбутиамина	Плацебо	15	15	55,2 ± 7,0	54,5 ± 7,4	10,0 ± 3,7	7,0 ± 4,2	Н/У	Н/У	8,3 ± 0,2	8,3 ± 0,2
Наурт и соавт., 2005 [25]	400 мг В ₁	Плацебо	20	20	52 ± 5,0	52,5 ± 9,8	<2	<2	Н/У	Н/У	9,85 ± 1,5	9,4 ± 1,2
Stracke и соавт., 2008 [30]	600 мг В ₁ 300 мг В ₁	Плацебо	43 42	39	61 ± 6 58 ± 5,75	61 ± 7	13,1 ± 10,1 12,0 ± 12,7	11,3 ± 9,1	30,2 ± 2,7 28,7 ± 5,0	29,2 ± 6,0	7,8 ± 1,0 7,7 ± 0,8	7,6 ± 1,1
Farvid и соавт., 2011 [22]	20 мг цинка + 250 мг магния + 200 мг вит. С + 100 мг вит. Е	20 мг цинка + 250 мг магния + 200 мг вит. С + 100 мг вит. Е + поли-витамины	23	22	54,4 ± 8	50,5 ± 8,8	1 2,3 ± 7,6	9,4 ± 6,5	27,0 ± 2,9	27,8 ± 3,7	10,1 ± 1,7	9,4 ± 0,9
Fraser и соавт., 2012 [24]	300 мг В ₁	Плацебо	31	28	18–60	18–60	31	31	Н/У	Н/У	Н/У	Н/У
Fonseca и соавт., 2013 [23]	3 мг В ₉ + 2 мг В ₁₂ + 35 мг В ₆	Плацебо	106	108	62,29 ± 8,54	62,95 ± 9,17	11,4 ± 9,6	11,5 ± 8,6	Н/У	Н/У	7,1 ± 0,9	7,0 ± 0,8
Mottaghi и соавт., 2019 [28]	1 мг В ₉	Плацебо	40	40	54,9 ± 5,5	55,3 ± 6,0	12,4 ± 3,2	11,9 ± 3,4	26,0 ± 4,8	25,0 ± 5,1	Н/У	Н/У

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела; HbA1c — гемоглобин А1с; Н/У — неприменимо; Н/У — не указано.

Таблица 2. Клинические результаты

Ссылка	Используемый инструмент оценки	Группы сравнения	Чувствительные нарушения ^a						
			Общая оценка	Боль	Дисестезия	Спазмы	Вибрация	Потеря чувствительности к улолу	2-точечная дискриминация
Levin и соавт., 1981 [27]	Неврологические симптомы	Исслед.	N/Y	6/9	6/9	N/Y	N/Y	N/Y	N/Y
		Контроль	N/Y	4/9	4/9	N/Y	N/Y	N/Y	N/Y
Devasthan и соавт., 1986 [20]	Неврологические симптомы	Изменение с 0 до 3 мес. (исслед.)	N/Y	-0,7 (0,005)	-0,2 (N/3)	-1,95 (<0,002)	N/Y	-0,9 (0,001)	-1 (N/3)
		Изменение с 0 до 3 мес. (контр.)	N/Y	-0,2 (N/3)	-0,25 (N/3)	-0,35 (N/3)	N/Y	-0,1 (N/3)	0,1 (N/3)
Yaqub и соавт., 1992 [32]	Оценка периферич. невр. нарушений	Изменение с 0 до 4 мес. (исслед.)	N/Y	34,4 ± 26,3 (0,003)	26 ± 46,3 (0,05)	N/Y	N/Y	N/Y	N/Y
		Изменение с 0 до 4 мес. (контр.)	N/Y	0,7 ± 26,6 (N/3)	-2,3 ± 48,5 (N/3)	N/Y	N/Y	N/Y	N/Y
Duque и соавт., 1994 [21]	Неврологические симптомы	Исслед.	N/Y	2/12 OP: 0,75, 95 % ДИ 0,16-3,47	6/21 OP: 0,63, 95 % ДИ 0,28-1,46	N/Y	N/Y	11/14	N/Y
		Контроль	N/Y	4/18	9/20	N/Y	N/Y	8/9	N/Y
Shindo и соавт., 1994 [29]	Неврологические симптомы	Исслед.	N/Y	3/6	7/11	N/Y	N/Y	N/Y	N/Y
		Контроль	N/Y	1/5	2/9	N/Y	N/Y	N/Y	N/Y
Abbas и соавт., 1997 [19]	Неврологические симптомы	Группа низкой дозы	70/79	8/9	20/33	N/Y	N/Y	N/Y	N/Y
		Группа высокой дозы	45/88	1/9 OP:0,13; 95 % ДИ, 0,02-0,08	4/39 OP:0,17; 95 % ДИ, (95 % ДИ, 0,06-0,45)	N/Y	N/Y	N/Y	N/Y
Kiew и соавт., 2002 [26]	Оценка симптомов	Изменение с 0 до 6 нед. (исслед.)	0 ± 0,2 (симптомы) (N/3) 0,8 ± 0,55 (признаки) (P=0,01)	N/Y	N/Y	N/Y	N/Y	N/Y	N/Y
		Изменение с 0 до 6 нед. (контр.)	0,1 ± 0,25 (симптомы) (N/3) 0,2 ± 0,6 (признаки) (N/3)	N/Y	N/Y	N/Y	N/Y	N/Y	N/Y
Haupt и соавт., 2005 [25]	Оценка невропатии	Изменение с 0 до 3 нед. (исслед.)	-0,8-0,2 (P= 0,02)	N/Y	N/Y	N/Y	N/Y	N/Y	N/Y
		Изменение с 0 до 3 нед. (контр.)	N/Y	N/Y	N/Y	N/Y	N/Y	N/Y	N/Y

Окончание табл. 2

Ссылка	Используемый инструмент оценки	Группы сравнения	Чувствительные нарушения ^a							
			Общая оценка	Боль	Дисестезия	Спазмы	Вибрация	Потеря чувствительности к улолу	2-точечная дискриминация	
Stracke и соавт., 2008 [30]	NSS	Низкая доза	NSS: 7,6 ± 1	Н/У	Н/У	Н/У	Н/У	Н/У	Н/У	Н/У
	TSS	Высокая доза	7,7 ± 1	Н/У	Н/У	Н/У	Н/У	Н/У	Н/У	Н/У
	ПВВ	Контроль	7,6 ± 1 (P: 0,055)	Н/У	Н/У	Н/У	Н/У	Н/У	Н/У	Н/У
Farvid и соавт., 2011 [22]	MNSI (симптомы)	Изменение от 0 до 4 мес. (группа MV ^b)	MNSI симптомы: -2,96 ± 0,52 (P: 0,002) MNSI обследование: 0,3 ± 0,18 (P: 0,833)	Н/У	Н/У	Н/У	Н/У	Н/У	Н/У	Н/У
	MNSI (обследование)	Изменение от 0 до 4 мес. (группа MV ^b)	MNSI симптомы: 2,81 ± 0,42 (P: 0,001) MNSI обследование: 0,61 ± 0,31 (P: 0,133)	Н/У	Н/У	Н/У	Н/У	Н/У	Н/У	Н/У
		Изменение от 0 до 4 мес. (контроль)	MNSI симптомы: 0,59 ± 0,48 (P < 0,0001) MNSI обследование: 0,14 ± 0,22 (P < 0,0001)	Н/У	Н/У	Н/У	Н/У	Н/У	Н/У	Н/У
Fonseca и соавт., 2013 [23]	NTSS-6	Изменение с 0 до 24 нед. (исслед.)	NTSS: 0,96 ± 1,54	Н/У	Н/У	Н/У	Н/У	Н/У	Н/У	Н/У
	ПВВ	Изменение с 0 до 24 нед. (контр.)	0,53 ± 1,69 (P: 0,033)	Н/У	Н/У	Н/У	Н/У	Н/У	Н/У	Н/У

^aИзменение оценки или процент пациентов с улучшением.

^bГруппа MV: цинк (20 мг), магний (250 мг), витамин С (200 мг) и витамин Е (100 мг); группа MVВ: минеральные и витаминные комплексы как в группе MV плюс витамины В₁ (10 мг), В₂ (10 мг), В₆ (10 мг), биотин (200 мг), В₁₂ (10 мг), и фолиевая кислота (1 мг).

Данные в скобках показывают значения P.

Сокращения: Исслед. — исследуемое лечение; MNSI — Мичиганский инструмент для проверки на нейропатию; Н/У — не указано; Н/3 — незначимо; NTSS — общая оценка симптомов нейропатии; NSS — оценка симптомов нейропатии; RR — относительное соотношение; TSS — общая оценка симптомов; ПВВ — порог восприятия вибрации.

наблюдалось параллельно со значительным повышением концентрации пиридоксина после лечения ($P < 0,01$) [27]. Обобщенные отношения шансов составили 3,1 (95 % доверительный интервал (ДИ), 1,197–8,089; $I^2 = 54,3\%$; $P = 0,03$) и 3,04 (95 % ДИ, 1,556–5,937; $I^2 = 78\%$; $P = 0,001$) для боли и дизестезии, соответственно. Оба значения отношения шансов были в пользу группы исследуемого лечения. Devathan и соавт. [20] сообщили о значительном снижении боли в группе исследуемого лечения в их исследовании ($P = 0,005$).

Вибрация. В отличие от обсуждавшихся до сих пор результатов, многие исследования не доказали эффективность витаминов В для повышения чувствительности к вибрации. Duque и Renales-Chen [21] не обнаружили значимых различий между обеими

группами в числе пациентов с улучшением чувствительности к вибрации.

Сходным образом, порог вибрации при оценке с помощью камертона в исследовании Stracke и соавт. значительно не различался между тремя группами исследования. Кроме того, исследования Fonseca и соавт. и Haupt и соавт. также не показали значимого влияния на порог восприятия вибрации.

Другие клинические результаты. Только Devathan и соавт. [20] сообщили об оценках следующих параметров, свидетельствующих в пользу исследуемого лечения: спазмы ($P = 0,002$), импотенция ($P = 0,03$), тест с уколком булавкой ($P = 0,001$) и 2-точечный дискриминационный тест ($P = 0,01$). Значимого снижения онемения не выявлено.

Таблица 3. Электромиографические показатели по чувствительным нервам

Источник	Группы	Изменение	Чувствительные ^а				
			Перонеальный нерв		Икроножный нерв		
			Пиковая латентность (мсек)	Амплитуда (мВ)	Пиковая латентность (мсек)	Амплитуда (мВ)	Скорость
Devasthan и соавт., 1986 [20]	Исслед.	От 0 до 3 мес.	Н/У	Н/У	0,1	Н/У	0 ($P: 0,06$)
	Контр.	От 0 до 3 мес.	Н/У	Н/У	0,5	Н/У	0
Yakoub и соавт., 1992 [32]	Исслед.	От 0 до 4 мес.	Н/У	Н/У	$1,6 \pm 3,70$ ($P: 0,09$)	Н/У	Н/У
	Контр.	От 0 до 4 мес.	Н/У	Н/У	$0,1 \pm 4,60$ ($P: Н/П$)	Н/У	Н/У
Farvid и соавт., 2011 [22]	Исслед. (MV ^б)	От 0 до 4 мес. (П) От 0 до 4 мес. (Л)	Н/У	Н/У	Н/У	Н/У	$0,49 \pm 7,82$ $0,83 \pm 6,31$
	Контр.	От 0 до 4 мес. (П) От 0 до 4 мес. (Л)	Н/У	Н/У	Н/У	Н/У	$5,83 \pm 9,76$ $1,43 \pm 5,50$ ($P: Н/3$)
Farvid и соавт., 2011 [22]	Исслед. (MVB ^б)	От 0 до 4 мес. (П) От 0 до 4 мес. (Л)	Н/У	Н/У	Н/У	Н/У	$0,64 \pm 8,71$ $2,57 \pm 11,55$
	Контр.	От 0 до 4 мес. (П) От 0 до 4 мес. (Л)	Н/У	Н/У	Н/У	Н/У	$5,83 \pm 9,76$ $1,43 \pm 5,50$ ($P: Н/3$)
Fraser и соавт., 2012 [24]	Исслед.	От 0 до 24 мес.	Н/У	Н/У	Н/У	060,83 ($P: Н/3$)	$1,1 \pm 1,58$ ($P: Н/3$)
	Контр.	От 0 до 24 мес.	Н/У	Н/У	Н/У	$0 \pm 0,88$ ($P: Н/3$)	$3,3 \pm 2,68$ ($P: 0,003$) ($P: Н/3$)
Mottaghi и соавт., 2019 [28]	Исслед.	От 0 до 16 нед.	0,361,85 ($P: 0,019$)	$0,4 \pm 1,70$ ($P < 0,001$)	$0,2 \pm 1,75$ ($P < 0,001$)	$0,4 \pm 0,90$ ($P < 0,001$)	Н/У
	Контр.	От 0 до 16 нед.	$0,1611,55$ ($P: 0,489$) ($P: 0,086$)	$0,2 \pm 0,95$ ($P: 0,106$) ($P: 0,051$)	$0,2 \pm 1,45$ ($P: 0,118$) ($P: 0,143$)	$0,2 \pm 0,90$ ($P: 0,112$) ($P < 0,001$)	Н/У

^а Изменение оценки.

^б Группа MV: цинк (20 мг), магний (250 мг), витамин С (200 мг) и витамин Е (100 мг); группа MVB: минеральные и витаминные комплексы как в группе MV плюс витамины В₁ (10 мг), В₂ (10 мг), В₆ (10 мг), биотин (200 мг), В₁₂ (10 мг), и фолиевая кислота (1 мг).

Данные в скобках показывают значения P.

Сокращения: Л — левая сторона; Н/У — не указано; Н/3 — незначимо; П — правая сторона.

Таблица 4. Электромиографические показатели по двигательным нервам=Табл. 6 из оригинала

Источник	Группы	Изменение	Двигательные [3]					
			Перонеальный нерв			Большеберцовый нерв		
			Латентность (мсек)	Амплитуда (мВ)	Скорость (м/с)	Латентность (мсек)	Амплитуда	Скорость
Levin и соавт., 1981 [27]	Исслед.	От 0 до 4 мес.	Н/У	Н/У	0,3 ± 1,80 (P: Н/З)	Н/У	Н/У	Н/У
	Контр.	От 0 до 4 мес.	Н/У	Н/У	Н/У	Н/У	Н/У	Н/У
Devasthan и соавт., 1986 [20]	Исслед.	От 0 до 3 мес.	Н/У	Н/У	Н/У	-0,1 (P: Н/З)		0,2 (P: Н/З)
	Контр.	От 0 до 3 мес.	Н/У	Н/У	Н/У	-1,1 (P: Н/З)		3 (P: Н/З)
Yaqubetai, 1992 [32]	Исслед.	От 0 до 4 мес.	-0,1 ± 3,80 (P: Н/П)	Н/У	Н/У	Н/У	Н/У	Н/У
	Контр.	От 0 до 4 мес.	-0,24 ± 3,90 (P: Н/П)	Н/У	Н/У	Н/У	Н/У	Н/У
Kiew и соавт., 2002 [26]	Исслед.	От 0 до 6 нед.	Н/У	0,1 ± 0,00	2,8 ± 0,70	Н/У	Н/У	Н/У
	Контр.	От 0 до 6 нед.	Н/У	0 ± 0,00 (P < 0,001)	0,6 ± 1,20 (P: 0,001)	Н/У	Н/У	Н/У
Farvid и соавт., 2011 [22]	Исслед. (MV ^б)	От 0 до 4 мес. (П)	Н/У	0,13 ± 1,32	1,44 ± 11,21	Н/У	0,43 ± 2,47	1,56 ± 6,40
	Контр.	От 0 до 4 мес. (П)	Н/У	0 ± 2,07	-0,64 ± 13,91	Н/У	0,15 ± 1,02	0,48 ± 6,79
	Исслед.	От 0 до 4 мес. (П)	Н/У	0,12 ± 1,20	-1,66 ± 14,41	Н/У	-0,01 ± 2,81	-1,5 ± 7,66
	Контр.	От 0 до 4 мес. (П)	Н/У	0,26 ± 0,98 (P: Н/З)	0,05 ± 15,26 (P: Н/З)	Н/У	0,76 ± 2,63 (P: Н/З)	-3,77 ± 7,46 (P: Н/З)
Farvid и соавт., 2011 [22]	Исслед. (MVВ ^в)	От 0 до 4 мес. (П)	Н/У	-0,57 ± 1,38	-0,3 ± 9,41	Н/У	-0,45 ± 3,03	0,19 ± 8,16
	Контр.	От 0 до 4 мес. (П)	Н/У	-0,09 ± 1,19	0,1 ± 10,42	Н/У	0,04 ± 2,46	-1,65 ± 8,16
	Исслед.	От 0 до 4 мес. (П)	Н/У	0,12 ± 1,20	-1,66 ± 14,41	Н/У	-0,01 ± 2,81	-1,5 ± 7,66
	Контр.	От 0 до 4 мес. (П)	Н/У	0,26 ± 0,98 (P: Н/З)	0,05 ± 15,26 (P: Н/З)	Н/У	0,76 ± 2,63 (P: Н/З)	-3,77 ± 7,46 (P: Н/З)
Fraser и соавт., 2012 [24]	Исслед.	От 0 до 24 мес.	Н/У	-0,5 ± 0,60	-1,2 ± 1,48	Н/У	0,1 ± 0,40 (P: Н/З)	-1,2 ± 1,28 (P: Н/З)
	Контр.	От 0 до 24 мес.	Н/У	(P: 0,002) -0,2 ± 0,55 (P: Н/З) (P: Н/З)	(P: Н/З) -0,1 ± 1,08 (P: Н/З) (P: Н/З)	Н/У	-0,2 ± 0,93 (P: Н/З) (P: Н/З)	0,4 ± 1,18 (P: Н/З) (P: Н/З)
Mothaghi и соавт., 2019 [28]	Исслед.	От 0 до 16 нед.	-0,3 ± 1,10 (P: 0,002)	0,4 ± 0,75 (P < 0,001)	0,9 ± 7,35 (P < 0,001)	-0,4 ± 2,95 (P: 0,002)	0,2 ± 0,20 (P < 0,001)	1,4 ± 13,3 (P < 0,001)
	Контр.	От 0 до 16 нед. Исходный момент	0,2 ± 1,65 (P: 0,211)	-0,1 ± 0,65 (P: 0,123)	0,1 ± 7,35 (P: 0,301)	0,1 ± 3,15 (P: 0,121)	-0,1 ± 0,20 (P: 0,137)	-0,4 ± 12,1 (P: 0,187) (P < 0,001)
			(P: 0,019)	(P: 0,001)	(P: 0,002)	(P: 0,011)	(P: 0,001)	

^а Изменение оценки.

^б Группа MV: цинк (20 мг), магний (250 мг) и витамин Е (100 мг); группа MVВ: (10 мг), В₂ (10 мг), В₆ (10 мг), биотин (200 мг), В₁₂ (10 мг) и фолиевая кислота (1 мг).

Данные в скобках показывают значения Р.

Сокращения: П — левая сторона; Н/У — не указано; Н/З — незначимо; П — правая сторона.

Результаты ЭМГ по чувствительным нервам

Малоберцовый нерв. Всего в 1 исследовании описаны изменения пиковой латентности и амплитуды малоберцового нерва (табл. 3) [20, 22, 24, 28, 32]. Авторы сообщили о значительных изменениях этих 2 параметров через 16 недель применения фолиевой кислоты по сравнению с плацебо ($P = 0,019$ и $P = 0,001$, соответственно).

Икроножный нерв. Что касается изменений пиковой латентности, в группе исследуемого лечения в 1 исследовании описано изменение $1,6 \pm 3,70$ за период от 0 до 4 месяцев ($P = 0,09$), по сравнению с изменением $0,1 \pm 4,60$ (значение P недоступно) в контрольной группе. И Mottaghi и соавт. описали изменение $-0,2 \pm 1,75$ ($P < 0,001$) в группе исследуемого лечения, по сравнению с $0,2 \pm 1,45$ ($P = 0,118$) в контрольной группе за 16 недель ($P = 0,143$).

Fraser и соавт. не обнаружили изменений в обеих группах, тогда как Mottaghi и соавт. сообщили о значительных изменениях амплитуды, свидетельствующих в пользу исследуемого лечения ($P = 0,001$). Взвешенное различие по данным двух исследований составило $0,37$ (95 % ДИ, $0,034-0,709$; I , неприменимо; $P = 0,031$) в пользу исследуемого лечения.

В двух исследованиях, 1 из которых включало 3 группы, сообщаются средние \pm СО значения скорости. Величина взвешенного различия составила $0,571$ (95 % ДИ, $0,310-0,831$; $I = 24,6$ %; $P < 0,0001$) в пользу исследуемого лечения.

Результаты ЭМГ по двигательным нервам

Малоберцовый нерв. Результат измерения латентности сообщается в 2 исследованиях. Взвешенное различие составило $-0,21$ (95 % ДИ, $-0,571, 0,139$; I , неприменимо; $P = 0,2$). На основании 4 исследований, из которых в 1 было 5 групп, взвешенное различие показателя амплитуды было в точности равно нулю. Что касается показателя скорости, взвешенное различие составило $0,18$ (95 % ДИ, $-0,324, 0,696$; $I^2 = 24,6$ %; $P = 0,4$) (табл. 4) [20, 22, 24, 26-28, 32].

Большеберцовый нерв. В двух исследованиях сообщается результат измерения латентности; в одном значения СО не указаны. Devasthan и соавт. [20] показали изменение $-0,1$ (P незначимо) в течение 3 месяцев в группе исследуемого лечения, в сравнении с $-1,1$ (P незначимо) в контрольной группе. Mottaghi и соавт. [28] описали изменение $-0,4 \pm 2,95$ ($P = 0,002$) в группе исследуемого лечения, в сравнении с $0,1 \pm 3,15$ ($P = 0,1$) в контрольной группе ($P = 0,01$). Это согласовалось со значимым повышением концентрации фолиевой кислоты ($P < 0,01$) но не витамина B_{12} . На основании данных 3 исследований, взвешенное различие амплитуды составило $0,30$ (95 % ДИ, $0,081-0,535$; $I^2 = 84,6$ %; $P = 0,007$) в пользу исследуемого лечения.

В четырех исследованиях не сообщается результат измерения скорости [20, 22, 24, 28]. Значения СО не сообщаются в 1 исследовании [20]; эти авторы описали изменение $0,2$ (P не указано) в группе исследуемого лечения по сравнению с $3,0$ в контрольной группе (P не указано) в течение 3 месяцев. Взвешенное различие по данным 3 исследований [22, 24, 28] (1 из которых имело 3 группы) составило $0,04$ (95 % ДИ, $-0,178, 0,270$; $I^2 = 81,6$ %; $P = 0,7$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Основные результаты

Оценка эффективности витаминов В основывалась на четырех параметрах: соматосенсорные симптомы, восприятие вибрации, вегетативные симптомы и электрофизиологические результаты. Исходные концентрации витаминов В в исследованиях, где они были указаны, у пациентов с ДПН были ниже нормы. Основные результаты этого метаанализа показали четкое улучшение соматосенсорных симптомов, главным образом, боли и дизестезии, несмотря на использование нестандартизированных оценок между исследованиями. Уменьшение спазмов, импотенции, повышение чувствительности к булавочным уколам и 2-точечному дискриминационному тесту оценивалось только в одном исследовании. Значимых изменений чувствительности к вибрации не обнаружено. Yaqub и соавт. [32] изучали и описали значительное улучшение вегетативной функции, с изменением $8,6$ в группе исследуемого лечения, по сравнению с $1,4$ в контрольной группе.

Электрофизиологические результаты для чувствительных нервов оценивались лишь в нескольких исследованиях. После применения витаминов В отмечено значимое улучшение показателей амплитуды и пиковой латентности как малоберцового, так и икроножного нерва. Такое улучшение не всегда обнаруживалось в исследованиях, не включенных в количественный анализ, таких как исследование Yaqub и соавт. с малым размером выборки [32]. Кроме того, Fraser и соавт. [24] не нашли каких-либо значимых различий между группами бенфотиамина и плацебо по большинству параметров; однако отмечено значительное улучшение скорости на уровне икроножных нервов.

Что касается электрофизиологических результатов для двигательных нервов, применение витаминов В не привело к статистически значимому различию амплитуды и латентности на уровне малоберцового нерва; однако отмечено значительное улучшение для большеберцового нерва. О статистически значимых различиях в скорости на уровне малоберцового и большеберцового нервов не сообщается.

Во многих РКИ, включенных в этот обзор, оценивалось содержание витаминов до лечения и его изменение после лечения. Все исследования показали статистически значимое увеличение концентраций витаминов В₃, В₆, В₉ и В₁₂ после лечения. Кроме того, Abbas и соавт. [19] сообщили, что средние концентрации тиамин в крови до лечения были пропорциональны тяжести симптомов: 64,2, 57,7, и 52,2 мкг/л у пациентов с легкими, умеренными и тяжелыми симптомами, соответственно.

Высокие дозы витамина В₁ (320 мг) привели к более выраженному значимому облегчению боли, повышению порога чувствительности к вибрации и восприятия для малоберцового нерва, чем более низкие дозы (150 в сравнении с 120 мг) [31], и описано улучшение оценок нейропатии при более высокой дозе (600 в сравнении с 300 мг) [30]. Сходным образом, 400 мг витамина В₁ значительно улучшали как амплитуду, так и скорость проведения по перонеальному нерву [26]. Однако такая же доза витамина В₁ (400 мг), которую использовали

Fraser и соавт. [24], не привела к статистически значимому улучшению на уровне икроножного, большеберцового и малоберцового нервов. Кроме того, В₁, по-видимому, не улучшал чувствительность к вибрации [25, 30]. Как низкая (50 мг), так и высокая (150 мг) дозы витамина В₆ статистически значимо облегчали боль и дизестезию [19, 27], но не влияли на скорость проведения по перонеальному нерву [27].

Суточные дозы витамина В₁₂ 1500 мкг статистически значимо облегчали боль [20, 21], но не влияли на чувствительность к вибрации [21, 29] или пиковую латентность икроножного нерва [32]. Даже в комбинации низкие дозы витамина В не показали значительного улучшения показателей большеберцового и малоберцового нервов [22] или восприятия вибрации [23]. Напротив, доза В₉ 1 мг приводила к улучшениям на уровне икроножного, малоберцового и большеберцового нервов [28]. Основные клинические результаты, на которые влияет добавка витаминов В, кратко представлены на рис. 1.

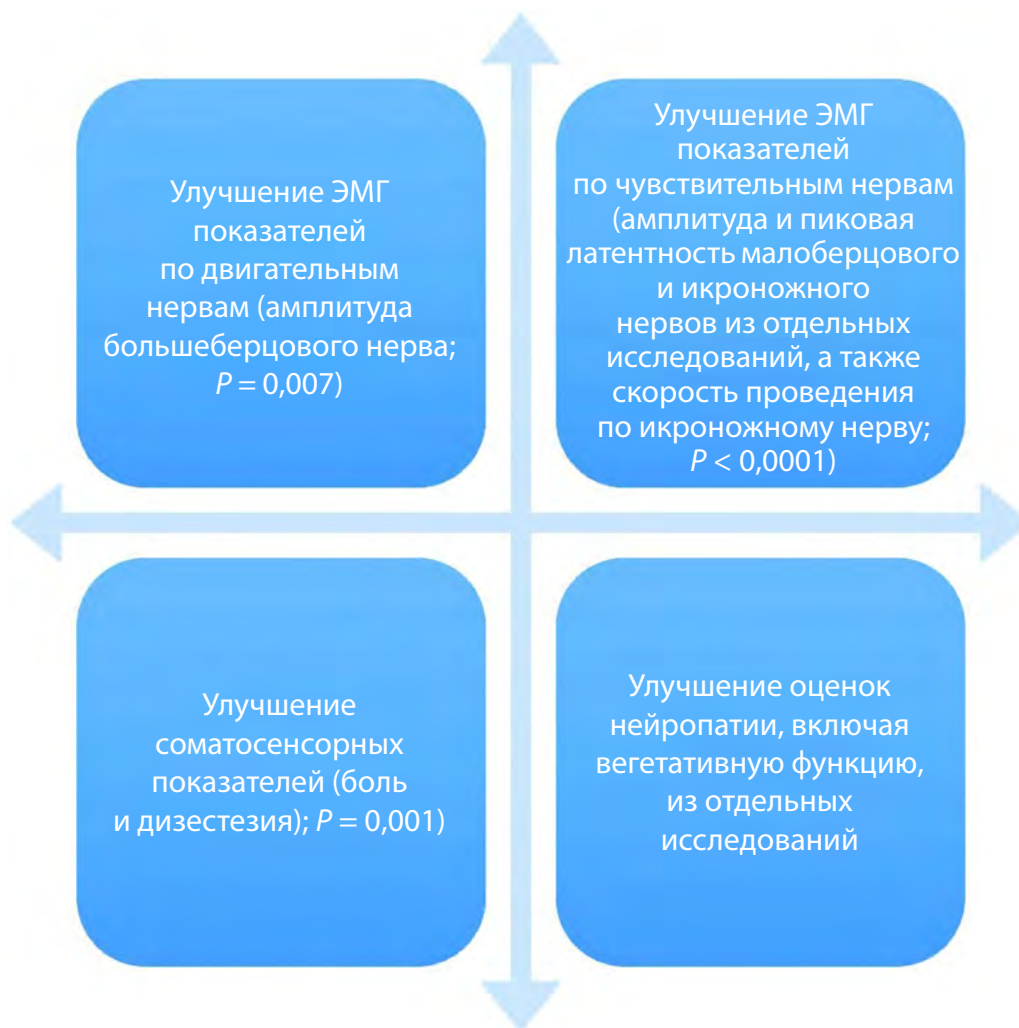


Рис. 1. Основные клинические результаты, на которые влияет добавка витаминов В при периферической диабетической нейропатии.

Интерпретация результатов

Периферическая нейропатия — распространенное осложнение, затрагивающее примерно 50 % пациентов с диабетом 2 типа [33]. Периферическая нейропатия предрасполагает к серьезным осложнениям, таким как образование трофических язв на стопах, депрессивные симптомы и снижение качества жизни [34]. Недостаточность витаминов В при диабете описана ранее. Интересно, что степень недостаточности может быть пропорциональна тяжести симптомов [19]. При диабете первого и второго типа обнаружено снижение концентраций тиамин и повышение почечного клиренса. У пациентов с диабетом также ниже концентрация пиридоксаль-5» — фосфата (активная форма витамина В₆) [35]. Диабет — это состояние окислительного стресса, ведущее к активации провоспалительных цитокинов [36]; недостаточность витамина В₁₂ и фолиевой кислоты связаны с окислительным стрессом, приводящим к гипергомоцистемии, способной привести к осложнениям, включая нейропатию. Таким образом, добавки витаминов В-комплекса позволяют не только лечить нейропатию, но и восстановить, лежащий в ее основе, дефицит витаминов В [37].

Лечение ДПН остается в центре интересов многих исследователей на протяжении многих лет и включает как фармакологические (например, антидепрессанты, противосудорожные, обезболивающие и местные препараты), так и нефармакологические подходы (например, стимуляция спинного мозга, адьювантная многократная транскраниальная магнитная стимуляция двигательной коры, адьювантная терапия статическим магнитным полем) [17]. Облегчение боли имеет первоочередное значение для улучшения качества жизни [1]. Geller и соавт. [8] рассмотрели важную роль витаминов В в восстановлении и поддержании нервной системы и рекомендуют сбалансированное питание и добавки витаминов. Применение витаминов В приводило к значительному повышению их концентрации в сыворотке крови пациентов, а более высокие дозы добавок витаминов В, по-видимому, являются более эффективными для облегчения симптомов ДПН.

Опубликовано несколько обзоров по витаминам В и их эффективности для лечения ДПН. Sun и соавт. [14] описали значительное уменьшение боли и парестезии, улучшение восприятия вибрации и вегетативных реакций при применении витаминов В в сравнении с плацебо. Всего одно исследование

Комментарий главного редактора

На протяжении многих десятилетий мировое медицинское научное сообщество продолжает поиски эффективных средств борьбы с наиболее распространенным осложнением сахарного диабета — диабетической периферической нейропатией (ДПН). Наиболее обнадеживающие результаты демонстрируют исследования, в которых оценивалась клиническая эффективность высокодозных комплексов витаминов группы В у пациентов с ДПН. В российской клинической практике применяется препарат Нейробион®, в состав которого входит комплекс витаминов группы В в высоких терапевтических дозах. Нейробион® выпускается в двух лекарственных формах — таблетки, покрытые оболочкой, для применения per os, и ампулы с раствором для внутримышечного введения. Таблетированная форма содержит 100 мг тиамин дисульфида (В₁), 200 мг пиридоксина (В₆) и 0,2 мг цианокобаламина (В₁₂), раствор для инъекций — 100 мг В₁, 100 мг В₆ и 1 мг В₁₂. Витамины группы В часто называют «нейротропными», так как они жизненно необходимы для корректного функционирования центральной и периферической нервной системы. Тиамин влияет на возбудимость нейронов и метаболизм, обладает свойствами антиоксиданта. Пиридоксин участвует в синтезе нейромедиаторов и миелина, а также в контроле глутаматной возбудимости и метаболизме нейронов. Цианокобаламин играет роль в синтезе ДНК миелин-образующих олигодендроцитов, внося вклад в регенерацию нервных волокон после повреждения [1]. В ряде исследований приведены доказательства синергического действия витаминов В₁, В₆ и В₁₂, обеспечивающего высокую терапевтическую эффективность при нейропатиях различного генеза, в частности, диабетической нейропатии, и обладающего анальгетическим действием при ноцицептивной и нейропатической боли [2]. Данные многочисленных исследований позволяют рекомендовать высокодозные комплексы витаминов группы В для более широкого клинического применения у пациентов с диабетической периферической нейропатией.

Литература

1. Adamo AM. Nutritional factors and aging in demyelinating diseases. *Genes Nutr.* 2014;9(1):360.
2. Wang Z-B, Gan Q, Rupert RL et al. Thiamine, pyridoxine, cyanocobalamin and their combination inhibit thermal, but not mechanical hyperalgesia in rats with primary sensory neuron injury. *Pain.* 2005;114(1-2):266-277.
3. Farah S, Farah K. A systematic review on the efficacy of vitamin B supplementation on diabetic peripheral neuropathy. *Nutrition Reviews*, Volume 80, Issue 5, May 2022, Pages 1340–1355.

показало улучшение неврологических двигательных показателей, и 2 исследования показали повышение скорости проведения по нервам. Ang и соавт. [7] показали, что более высокие дозы тиамин и пиридоксин значительно уменьшают боль и парестезию, но всего 1 исследование показало кратковременное значимое улучшение чувствительности к вибрации. Julian и соавт. [9] нашли подтверждающие доказательства в пользу применения В₁₂ для лечения постгерпетической невралгии, алкогольной нейропатии и диабетической нейропатии на основании оценки боли, связанных с болью результатов и нейропатии в 7 исследованиях. В противоположность этому, настоящий обзор основан на 14 включенных исследованиях. Хотя во всех включенных РКИ использовались разные нестандартизированные способы оценки нейропатии, что делает их неоднородными и затрудняет сравнение, этот метаанализ показал улучшение соматосенсорных, электрофизиологических сенсорных и, в меньшей степени, двигательных показателей после применения витаминов В.

Комплекс витаминов В может быть многообещающим средством облегчения симптомов, что важно при лечении пациентов с тяжелыми симптомами ДПН. Кроме того, у диабетиков, принимающих метформин, повышен риск недостаточности витамина В₁₂ [41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Периферическая нейропатия — распространенное осложнение диабета. Значимость этого исследования заключается в обновлении данных о роли витаминов В в лечении ДПН. Учитывая благоприятное действие витаминов В при нейропатии, вероятно, эти витамины способны предотвратить или ослабить симптомы ДПН.

Литература

- Hicks CW, Selvin E. Epidemiology of peripheral neuropathy and lower extremity disease in diabetes. *Curr Diab Rep.* 2019;19:86.
- Čeákici N, Fakkal TM, van Neck JW, et al. Systematic review of treatments for diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med.* 2016;33:1466–1476.
- Yagihashi S, Mizukami H, Sugimoto K. Mechanism of diabetic neuropathy: where are we now and where to go? *J Diabetes Investig.* 2011;2:18–32.
- Schreiber AK, Nones CF, Reis RC, et al. Diabetic neuropathic pain: physiopathology and treatment. *World J Diabetes.* 2015;6:432–444.
- Braffett BH, Gubitosi-Klug RA, Albers JW, et al.; the DCCT/EDIC Research Group. Risk factors for diabetic peripheral neuropathy and cardiovascular autonomic neuropathy in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) study. *Diabetes.* 2020;69:1000–1010.
- Rosboth S, Lechleitner M, Oberaigner W. Risk factors for diabetic foot complications in type 2 diabetes—a systematic review. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2020 17;4: E00175.
- Ang CD, Alviar MJ, Dans AL, et al. Vitamin B for treating peripheral neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; (3):CD004573.
- Geller M, Oliveira L, Nigri R, et al. B vitamins for neuropathy and neuropathic pain. *Vitam Miner.* 2017;06:161.
- Julian T, Syeed R, Glasgow N, et al. B12 as a treatment for peripheral neuropathic pain: a systematic review. *Nutrients.* 2020;12:2221.
- Kibirige D, Mwebaze R. Vitamin B12 deficiency among patients with diabetes mellitus: Is routine screening and supplementation justified? *J Diabetes Metab Disord.* 2013;12:17.
- Nix WA, Zirwes R, Bangert V, et al. Vitamin B status in patients with type 2 diabetes mellitus with and without incipient nephropathy. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015;107:157–165.
- van de Lagemaat EE, de Groot L, van den Heuvel EGHM. Vitamin B12 in relation to oxidative stress: a systematic review. *Nutrients.* 2019;11:482.
- Ilkhani F, Hosseiniand B, Saedisomeolia A. Niacin and oxidative stress: a mini-review. *J Nutri Med Diet Care.* 2016;2:014.
- Sun Y, Lai MS, Lu CJ. Effectiveness of vitamin B12 on diabetic neuropathy: Systematic review of clinical controlled trials. *Acta Neurol Taiwan.* 2005;14:48–54.
- Jayabalan B, Low LL. Vitamin B supplementation for diabetic peripheral neuropathy. *Singapore Med J.* 2016;57:55–59.
- Cohen K, Shinkazh N, Frank J, et al. Pharmacological treatment of diabetic peripheral neuropathy. *P T.* 2015;40:372–388.
- Liampas A, Rekasina M, Vadalouca A, et al. Non-pharmacological management of painful peripheral neuropathies: a systematic review. *Adv Ther.* 2020;37:4096–4106.
- Joanna Briggs Institute (JBI) critical appraisal tool for randomized controlled trials. Available at: https://jbi.global/sites/default/files/2019-05/JBI_RCTs_Appraisal_tool2017_0.pdf. Accessed 2 Dec, 2020.
- Abbas ZG, Swai AB. Evaluation of the efficacy of thiamine and pyridoxine in the treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy. *East Afr Med J.* 1997;74:803–808.
- Devathasan G, Teo WL, Mylvaganam A, et al. Methylcobalamin (CH3-B12; methylcobal) in chronic diabetic neuropathy: a double-blind clinical and electrophysiological study. *Clin Trials.* 1986;23:130–140.
- Duque RRG, Renales-Chen L. A double-blind clinical trial on the efficacy of parenteral mecobalamin (B12) in sensorimotor and autonomic neuropathy among Filipino diabetics. 1994. Section of Neurology, Department of Medicine, University of the Philippines-Philippine General Hospital; Manila, Philippines.
- Farvid MS, Homayouni F, Amiri Z, et al. Improving neuropathy scores in type 2 diabetic patients using micronutrients supplementation. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;93:86–94.
- Fonseca VA, Lavery LA, Thethi TK, et al. Metaxin in type 2 diabetes with peripheral neuropathy: a randomized trial. *Am J Med.* 2013;126:141–149.
- Fraser DA, Diep LM, Hovden IA, et al. The effects of long-term oral benfotiamine supplementation on peripheral nerve function and inflammatory markers in patients with type 1 diabetes: a 24-month, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Care.* 2012;35:1095–1097.
- Haupt E, Ledermann H, KoEpcke W. Benfotiamine in the treatment of diabetic polyneuropathy — a three-week randomized, controlled pilot study (BEDIP study). *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2005 Feb;43:71–77.
- Kiew KKW, Mohamad, WB Ridzuan, A, et al. Effects of sulbutiamine on diabetic polyneuropathy: an open randomised controlled study in type 2 diabetics. *Malays J Med Sci.* 2002;9:21–27.
- Levin ER, Hanscom TA, Fisher M, et al. The influence of pyridoxine in diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care.* 1981;4:606–609.28. Mottaghi T, Khorvash F, Maracy M, et al. Effect of folic acid supplementation on nerve conduction velocity in diabetic polyneuropathy patients. *Neurol Res.* 2019;41:364–368.
- Shindo H, Tawata M, Inoue M, et al. The effect of prostaglandin E1 aCD on vibratory threshold determined with the SMV-5 vibrometer in patients with diabetic neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract.* 1994;24:173–180.
- 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;116:600–605.
- Winkler G, P, al B, Nagyegany E, et al. Effectiveness of different benfotiamine dosage regimens in the treatment of painful diabetic neuropathy. *Arzneimittelforschung.* 1999;49:220–224.
- Yaqub BA, Siddique A, Sulimani R. Effects of methylcobalamin on diabetic neuropathy. *Clin Neurol Neurosurg.* 1992;94:105–111.
- Boulton A. Management of diabetic peripheral neuropathy. *Clin Diabetes.* 2005;23:9–15.
- Vileikyte L, Leventhal H, Gonzalez J, et al. Diabetic peripheral neuropathy and depressive symptoms. *Diabetes Care.* 2005;28:2378–2383.
- Mascolo E, Vern J F. Vitamin B6 and diabetes: relationship and molecular mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2020;21:3669.
- Oguntibeju OO. Type 2 diabetes mellitus, oxidative stress and inflammation: examining the links. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol.* 2019;11:45–63.
- Valdes-Ramos R, Guadarrama-Lopez AL, Martinez-Carrillo BE, et al. Vitamins and type 2 diabetes mellitus. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2015;15:54–63.
- Okdahl T, Brock C. Molecular aspects in the potential of vitamins and supplements for treating diabetic neuropathy. *Curr Diab Rep.* 2021;21:31.
- Yammine K, Abi Khama J, Kaypekian T, et al. Is diabetic neuropathy associated with vitamin D status? A meta-analysis. *Br J Nutr.* 2021;24:1–10.
- Yammine K, Wehbe R, Assi C. A systematic review on the efficacy of vitamin D supplementation on diabetic peripheral neuropathy. *Clin Nutr.* 2020;39:2970–2974.
- Kim J, Ahn CW, Fang S, et al. Association between metformin dose and vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes. *Medicine (Baltimore).* 2019;98: E17918.