

UDK 616.833:616.379-008.64
COBISS.SR-ID 254343692

SN 0350-2899. - Vol. 42, br. 3 (2017), str. 125-131.

EFIKASNOST ALFA-LIPOINSKE KISELINE I FIZIKALNE TERAPIJE KOD PACIJENATA SA DIJABETESNOM POLINEUROPATIJOM**EFFICIENCY OF ALPHA-LIPOIC ACID AND PHYSICAL THERAPY IN PATIENTS WITH DIABETES POLYUROPATHY***Dragana Bojinović-Rodić, Gordana Ljubojević, Mladen Pešta, Ana Kovačević-Gašić-Kajkut, Jelena Nikolić-Pucar, Dobrinka Živanić*

ZAVOD ZA FIZIKALNU MEDICINU I REHABILITACIJU „DR MIROSLAV ZOTOVIĆ“ BANJA LUKA, REPUBLIKA SRPSKA, BOSNA I HERCEGOVINA, SLATINSKA 11

SAŽETAK: Uvod: Dijabetesna polineuropatija je najčešća mikrovaskularna komplikacija dijabetesa. Alfa-lipoična kiselina (ALK) i fizikalna terapija se koriste u liječenju ovog progresivnog oboljenja. **Cilj rada** je bio ispitati efikasnost kombinovane primjene ALK i fizikalne terapije kod pacijenata sa dijabetesnom polineuropatijom i utvrditi da li dužina trajanja dijabetesa, dužina trajanja simptoma polineuropatije, nivo glikoregulacije, indeks tjelesne mase i izraženost simptoma polineuropatije prije terapije utiču na bolji terapijski odgovor. Istraživanje je obuhvatilo 95 pacijenata sa dijabetesnom polineuropatijom kojima je parenteralno aplikovana alfa-lipoična kiselina u kombinaciji sa kineziterapijom, vakumkompresivnom terapijom, karbotretmanom i galvanskim kupkama. Za procjenu efikasnosti terapije korišteni su Ukupni skor simptoma neuropatije (Neuropathy Total Symptom Score- 4-TSS-4) i Toronto klinički sistem bodovanja (Toronto Clinical Scoring Sistem-Toronto CSS). Nakon primjenjenih terapijskih procedura, vrijednosti i TSS-4 i Toronto CSS su se statistički značajno smanjile ($p < 0,01$). Dužina trajanja dijabetesa, dužina trajanja simptoma polineuropatije, nivo glikoregulacije i indeks tjelesne mase nisu statistički značajno korelirali sa stepenom smanjenja TSS-4 ($p > 0,05$), dok je nađena statistički značajna negativna korelacija između vrijednosti TSS-4 prije terapije i stepena njegovog smanjenja ($p < 0,05$). Kombinovana primjena alfa-lipoične kiseline i fizikalne terapije je efikasna u smanjenju subjektivnih simptoma i znakova dijabetesne polineuropatije. Terapijski odgovor je bolji ukoliko su simptomi polineuropatije manje izraženi.

Ključne riječi: dijabetesna polineuropatija, alfa-lipoična kiselina, fizikalne procedure.

Summary: Diabetic polyneuropathy is the most common microvascular complication of diabetes. Alpha-lipoic acid and physical therapy are used in the treatment of this progressive disease. Aim of this study was to assess the efficacy of combined use of alpha-lipoic acid and physical therapy in patients with diabetic polyneuropathy and identify the factors which lead to a better therapeutic response. The study included 95 patients with diabetic polyneuropathy who were parenterally treated with alpha-lipoic acid in combination with the kinesiotherapy, vacuum compression therapy, carbon dioxide therapy and galvanic baths. The Neuropathy Total Symptom Score-4-TSS-4 and the Toronto Clinical Scoring System (Toronto CSS) were used to evaluate the effectiveness of the therapy. After the applied therapeutic procedures, the values of both TSS-4 and Toronto CSS statistically significantly decreased ($p < 0.01$). The duration of diabetes, duration of symptoms of polyneuropathy, the level of glycemic control and body mass index were not significantly correlated with the degree of reduction in TSS-4 ($p > 0.05$), while we found a statistically significant negative correlation between the value of TSS-4 before treatment and the degree of its reduction ($p < 0.05$). The combined use of alpha-lipoic acid and physical therapy is effective in reducing subjective symptoms and signs of diabetic polyneuropathy. Therapeutic response is better if symptoms of neuropathy are less pronounced. Long-term studies of the efficacy of alpha-lipoic acid and physical therapy are needed, as well as the identification of factors that could affect better therapeutic response.

Keywords: diabetic polyneuropathy, alpha-lipoic acid, physical procedures

UVOD

Dijabetesna neuropatija je (DN) je deskriptivni termin koji podrazumijeva subklinički ili klinički manifestan poremećaj funkcije i strukture perifernih nerava u dijabetesu u odsustvu drugih uzroka periferne neuropatije [1]. To je najčešća mikrovaskularna komplikacija dijabetesa koja je prisutna kod približno oko 50% pacijenata sa dijabetesom, koja dovodi do više hospitalizacija u odnosu na sve druge dijabetesne komplikacije i odgovorna je za 50-75% netraumatskih amputacija [1-3]. Procjene učestalosti dijabetesne neuropatije razlikuju se u velikoj mjeri, zbog razlike u vrsti pacijenata i korištenih dijagnostičkih metoda i kriterija [4]. Ukupna prevalenca DN u momentu dijagnostikovanja dijabetesa iznosi oko 10% i povećava se preko 50% pet i više godina nakon što je dijagnoza postavljena [5-7].

Najvažniji etiološki faktori koji su povezani sa pojavom DN su loša kontrola glikemije, dužina trajanja dijabetesa, životna dob, visceralna gojaznost, visina, hipertenzija, pušenje, hipoinsulinemija, dislipidemija, postojanje kardiovaskularnih bolesti, teške ketoacidoze i mikroalbuminurije [6,8].

DN može da se ispolji u više oblika, a najčešći i najvažniji je distalna, simetrična, sensorimotorna dijabetesna polineuropatija (DPN) i ona se često koristi kao sinonim za termin dijabetesna neuropatija [1]. Karakteriše se progresivnim poremećajem (gubitkom) senzibiliteta koji počinje distalno i širi se proksimalno u vidu čarapa i rukavica. Kada poremećaj senzibiliteta zahvati polovinu potkoljenica, onda počinje da se javlja i na gornjim ekstremitetima. U težim slučajevima je prisutna manje ili više izražena motorna slabost mišića. [9, 10]. Perforantne ulceracije su česte, naročito kod senzornih polineuropatija sa sporim razvojem [11]. Intenzitet subjektivnih tegoba najveći je u mirovanju, naročito noću. Sa progresijom bolesti remeti se san i odmor, umanjuje radna energija i narušava cjelokupan kvalitet života.

Iako su za liječenje DPN dostupni različiti lijekovi i nefarmakološki modaliteti koji ublažuju subjektivne tegobe, još uvijek ne postoji specifičan terapijski pristup koji bi usporio progresiju ovog stanja. Terapijski potencijal alfa-liponske kiseline (ALK) u tretmanu DPN primarno je povezan sa njenim antioksidantnim svojstvima, s obzirom na to da se smatra da je

upravo oksidacioni stres jedan od glavnih patofizioloških mehanizama nastanka ednotelijalne disfunkcije i oštećenja endotela krvnih sudova kod pacijenata sa dijabetesom [12, 13]. Fizikalna terapija u liječenju DPN posljednjih godina ima sve veći značaj, uglavnom zbog analgetskog i vazodilatatornog efekta.

Cilj rada je bio ispitati efikasnost kombinovane primjene ALK i fizikalne terapije kod pacijenata sa DPN i utvrditi da li dužina trajanja dijabetesa, dužina trajanja simptoma polineuropatije, nivo glikoregulacije, indeks tjelesne mase i izraženost simptoma polineuropatije prije terapije utiču na bolji terapijski odgovor.

METODE RADA

Za izvođenje istraživanja dobijena je saglasnost Etičkog odbora Zavoda za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju „Dr Miroslav Zotović“ u Banja Luci. U istraživanje je uključeno 95 pacijenata koji boluju od dijabetesa tip 1 ili 2, sa elektromioneurografski (EMNG) verifikovanom distalnom sensorimotornom DPN koji su liječeni u dnevnoj bolnici Odjeljenja IV Zavoda za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju „Dr Miroslav Zotović“ u Banja Luci u periodu od septembra 2014. do marta 2015. godine. Svim pacijentima je parenteralno aplikovana ALK (600mg + 250ml 0,9% NaCl, intravenski) u trajanju od 14 dana. Pored ALK, terapijski protokol je obuhvatao kineziterapiju, vakumkompresivnu terapiju za donje ekstremitete, karbotretman i galvanske kupke. Kriterijumi za isključenje iz istraživanja su bili: miopatije, radikulopatije, neuropatije nedijabetesne etiologije, klinički manifestna periferna arterijska okluzivna bolest (tip II, III i IV po Fontenu- Dr Rene Fontaine), ulkusi na donjim ekstremitetima, aktivni malignitet, neliječena i loše regulisana arterijska hipertenzija (vrijednost sistolnog krvnog pritiska viša ili jednaka 140 mmHg i/ili dijastolnog viša ili jednaka 90mmHg), srčana insuficijencija (klasa II, III, IV prema New York Heart Associaton- NYHA klasifikaciji), insuficijencija jetre i bubrega, konzumiranje medikamenata za liječenje neuropatskog bola u prethodna 3 mjeseca (antidepresivi, gabapentin i/ili pregabalin).

Za procjenu efikasnosti terapije korišteni su Ukupni skor simptoma neuropatije (Neuropathy Total Symptom Score- 4-TSS-4) i Toronto klinički sistem bodovanja (Toronto Clinical Scoring Sistem -Toronto CSS). TSS-4 je skor koji se dobija ispitivanjem intenziteta (bez

simptoma, blago, umjereno, jako) i učestalosti (povremeno, često, stalno) 4 simptoma: bol, žarenje, mravinjanje i trnjenje. Ukupni skor može biti u rasponu od 0 (nema simptoma neuropatije) do 14,64 [14]. Toronto CSS je validan instrument za ocjenjivanje prisustva i težine DPN koji može da se koristi u praćenju DPN u kliničkim istraživanjima [15]. Konstruisan je da naglasi senzorne simptome i deficite koji su obično prisutni kod pacijenata sa DPN. Sastoji se iz 3 skora: skor simptoma, skor refleksa i senzornog test skora, čijim se sabiranjem dobija ukupni skor koji može biti u rasponu od 0 (nema neuropatije) do maksimum 19. Šest bodova se dobija iz skora simptoma, 8 iz refleksa donjih ekstremiteta i 5 iz senzornog ispitivanja. Skor simptoma se dobija sabiranjem odgovora vezanih za prisustvo ili odsustvo bola, ukočenosti, peckanja, slabosti i nestabilnosti u nogama i prisustvo ili odsustvo sličnih simptoma u gornjim ekstremitetima. Ispitivanje senzibiliteta se vrši na palcu stopala i ocjenjuje kao normalno ili nenormalno. Ispitivanje refleksa donjih ekstremiteta se ocjenjuje kao normalno, redukovano ili odsutno.

TSS-4 i Toronto CSS su rađeni inicijalno i po završetku terapije. Da bismo utvrdili klinički, a

REZULTATI

Istraživanje je obuhvatilo 95 pacijenata prosječne starosti 63,15 godina (opseg 34,00-81,00) koji boluju od dijabetesa tip 1 ili 2, u trajanju od 0,5 do 42,0 godine. Prosječni indeks tjelesne mase kod ispitanika je iznosio 27,07 (opseg 19,50-44,00), a vrijednost HbA1C 7,98 (opseg 5,10-14,72). Kliničke karakteristike pacijenata navedene su u tabeli 1.

ne samo statistički značajno smanjenje TSS-4, stepen smanjenja smo izražavali u procentima i računali prema sledećoj formuli $\{[1-(TSS-4 \text{ poslije terapije} / TSS-4 \text{ prije terapije})] \times 100\}$. Za klinički značajno smanjenje smatralo se smanjenje veće od 30%. Potom je rađena korelacija između stepena smanjenja TSS-4 i sledećih faktora: dužina trajanja dijabetesa, dužina trajanja simptoma DPN, vrijednosti HbA1C, indeksa tjelesne mase (body mass index-BMI) i vrijednosti TSS-4 prije uključenja u terapiju.

Za statističku obradu dobijenih podataka korišćen je programski paket „SPSS for Windows 21“. U sklopu deskriptivne statistike, numerička obilježja su prikazana putem mjera centralne tendencije (aritmetička sredina- \bar{X}) i mjera varijabiliteta (standardna devijacija-SD, opseg vrijednosti), a atributivna primjenom apsolutnih i relativnih brojeva frekvencija i procenata. Efikasnost terapijskog protokola procenjavana je pomoću One Sample T-test-a, a korelacija između stepena smanjenja TSS-4 i ispitivanih faktora pomoću korelacione analize (Pearson-ov koeficijent korelacije). Statistički značajnim su se smatrale vrijednosti nivoa značajnosti $p < 0,05$.

Prosječan stepen smanjenja TSS-4 je iznosio $46,39 \pm 27,33\%$. Dužina trajanja dijabetesa, dužina trajanja simptoma DPN, vrijednost HbA1C i BMI nisu statistički značajno korelirali sa stepenom smanjenja TSS-4 ($p > 0,05$), dok je nađena statistički značajna negativna korelacija između vrijednosti TSS-4 prije terapije i stepena smanjenja TSS-4 ($p < 0,05$) (tabela 2).

Tabela 1. Kliničke karakteristike pacijenata
Table 1. Clinical characteristics of patients

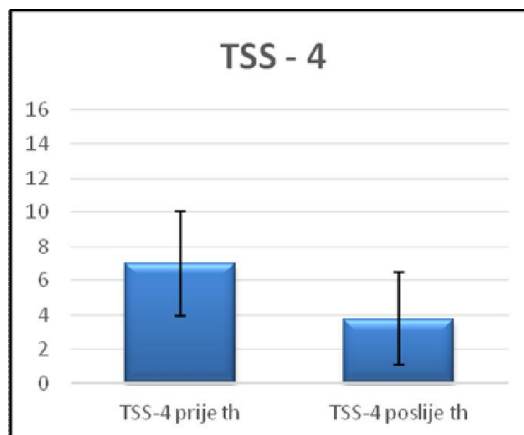
	Broj (%)	$\bar{X}\pm SD$
Godine		63,15±9,47
< 50 god.	8 (8,42%)	
50-69 god.	65 (68,42%)	
>70 god.	22 (23,16%)	
Pol		
Muški	61 (64,21%)	
Ženski	34 (35,79%)	
Tip dijabetesa		
Tip1	19 (20,00%)	
Tip2	76 (80,00%)	
Vrsta terapije		
Insulin	61 (64,21%)	
Oralna terapija	34 (35,79%)	
Trajanje dijabetesa (god.)		14,60±9,40
<5 godina	15 (15,79%)	
5-10 godina	26 (27,37%)	
10-20 godina	30 (31,58%)	
>20 godina	24 (25,26%)	
Trajanje simptoma DPN (god.)		5,87±3,92
HbA1C (%)		7,98±1,66
BMI (kg/cm ²)		27,07±4,33
< 18,5		
18,5-24,99	34 (35,79%)	
25-29,99	40 (42,11%)	
>30	21 (22,10%)	

Tabela 2. Korelacije između stepena smanjenja TSS-4 i ispitivanih faktora
Table 2. Correlations between the degree of reduction in TSS-4 and the investigated factors

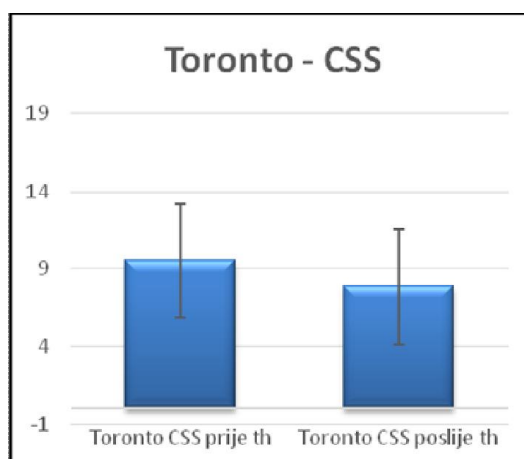
Ispitivani faktori	r	p
Dužina trajanja DM	0,003	0,980
Dužina trajanja simptoma DPN	-0,091	0,432
HbA1C	-0,083	0,452
BMI	0,050	0,652
TSS-4 prije terapije	-0,216	0,037*

r-Pearson-ov koeficijent korelacije

Grafikon 1. Prosječna vrijednost TSS-4 prije i poslije terapije (th)
Figure 1. The average value of TSS-4 before and after treatment



Grafikon 2. Prosječna vrijednost Toronto-CSS prije i poslije terapije (th)
Figure 2. The average value of Toronto- CSS before and after treatment



DISKUSIJA

Rezultati navedenog istraživanja pokazuju da je kombinovana primjena ALK i fizikalne terapije efikasna u smanjenju subjektivnih simptoma i znakova (mjenjenih TSS-4 i Toronto CSS) kod pacijenata oboljelih od DPN. ALK je potentni antioksidans koji se koristi u liječenju simptomatske DPN u mnogim prospektivnim, placebo- kontrolisanim studijama [16-20].

U Sidnej studiji (SYDNEY 1 trial), parenteralna primjena ALK (600mg), tokom 3 sedmice, kod pacijenata sa simptomatskom DPN je bila povezana sa smanjenjem pozitivnih neuropatskih senzornih simptoma mjenjenih TSS i Skorom neuropatskih oštećenja (Neuropathy

Impairment Score-NIS), kao i sa poboljšanjem jedne komponente nervne provodljivosti (latence suralnog nerva) [16]. U Sidnej 2 studiji (SYDNEY 2 trial) je zaključeno da je optimalna doza ALK 600mg dnevno. Veće doze (1200 i 1800 mg) su bile povezane sa većom učestalošću neželjenih efekata (muka, povraćanje i vertigo), bez povećane efikasnosti [17]. Slični rezultati dobijeni su i u ALADIN I studiji u kojoj je statistički značajno smanjenje TSS bilo u grupi pacijenata koji su primali 600mg ALK u odnosu na placebo [18]. Naši rezultati pokazuju da tronedeljna parenteralna terapija sa ALK u dozi od 600mg zajedno sa fizikalnim procedurama

dovodi do statistički značajnog smanjenja TSS-4 i Toronto CSS.

Rezultati dugoročnije multicentrične randomizovane kontrolisane ALADIN III studije su pokazali da tronedeljna parenteralna primjena ALK, praćena šestomjesečnom oralnom terapijom, nema efekta na neuropatske simptome, mjerene TSS u odnosu na placebo, dok je za NIS nađena granična statistička značajnost nakon 7 mjeseci. [19] Navedeni terapijski protokol odgovara našem protokolu primjene ALK, mada u ovom istraživanju nismo prikazali rezultate nakon šestomjesečne oralne primjene ALK. U drugoj multicentričnoj randomizovanoj kontrolisanoj 4-godišnjoj studiji (NATHAN 1) je pokazano da je primjena ALK kod pacijenata sa blagom do umjerenom DPN povezana sa klinički značajnim poboljšanjem neuropatskog oštećenja i prevencijom progresije oštećenja, ali ne i sa komponentama nervne provodljivosti. [20]

U sistematskom pregledu i meta-analizi koja je obuhvatila 15 randomizovanih kontrolisanih studija zaključeno je da je liječenje sa ALK u dozi od 300-600 mg/dnevno, tokom 2-4 sedmice sigurno i da može značajno poboljšati i brzinu provodljivosti nerava i pozitivne neuropatske simptome. Međutim, dokazi ne mogu biti jaki, jer je većina studija uključenih u ovu meta-analizu imala slab metodološki kvalitet [21]. U sistematskom pregledu iz 2016. godine koji je uključio 27 randomizovanih kontrolisanih studija, sve studije su pokazale benefit ALK na simptome periferne dijabetesne neuropatije [8]. Za razliku od efikasnosti ALK, efikasnost modaliteta fizikalne terapije je nejasno definisana i manje istraživana u liječenju dijabetesne polineuropatije u kliničkim studijama. Najubjedljiviji dokazi postoje za primjenu kineziterapije koja povećava gustinu intraepidermalnih nervnih vlakana, kapacitet regeneracije i funkciju perifernih nerava, smanjuje bol i umor i poboljšava funkcionalni ishod neuropatije (uključujući ravnotežu, rizik od pada i parametre hoda) [22-25]. Od ostalih modaliteta fizikalne terapije, najčešće se primjenjuju transkutana električna nervna stimulacija (TENS), magnetoterapija i galvanske kupke [26-29], dok su vakumkompresivna terapija i karbo tretman manje primjenjivani i istraživani u liječenju dijabetesne polineuropatije [30-32].

U studiji koja je poredila efikasnost primjene kombinovanih fizikalnih procedura (stabilna

galvanizacija, impulsno elektromagnetno polje, transkutana električna nervna stimulacija-TENS i kineziterapija) u odnosu na liječenje alfa-liponskom kiselinom, nađeno je da obe metode liječenja poboljšavaju elektromioneurografske parametre (brzinu provodljivosti kroz n. peroneus i n. suralis) kod bolesnika sa dijabetesnom neuropatijom. [29] Varijabilnost protokola liječenja DPN i heterogenost primjenjivanih fizikalnih modaliteta je razlog zašto se rezultati mogu samo indirektno porediti u odnosu na druge i u odnosu na rezultate našeg istraživanja.

Naše istraživanje je, takodje, pokazalo da što su manje izraženi neuropatski simptomi, ishod liječenja je bolji, dok dužina trajanja dijabetesa, dužina trajanja simptoma DPN, nivo glikoregulacije i BMI ne utiču na bolji terapijski odgovor. O važnosti rane terapije, prije nastanka težih i ireverzibilnih promjena u nervima, izvještavali su i drugi autori [29]. U post-hoc analizi studije NATHAN 1, Zigler D i sar. su kao prediktivne faktore za prevenciju progresije neuropatije naveli stariju životnu dob, niži BMI, muški pol, normalan krvni pritisak, postojanje kardiovaskularnih bolesti (KVB), liječenje insulinom, duže trajanje dijabetesa i neuropatije, te veći stepen neuropatije [33]. Moguć razlog za izostanak korelacije navedenih faktora i stepena smanjenja TSS-4 u našem istraživanju je taj da prilikom uključivanja pacijenata u istraživanje nismo definisali ulazne kriterijume u pogledu navedenih faktora.

Najznačajnija ograničenja naše studije su nedostatak kontrolne grupe i kratko vrijeme praćenja pacijenata. Uticaj pojedinih fizikalnih procedura na stepen smanjenja praćenih skorova nismo ispitivali u ovoj studiji i zahtijeva dalja istraživanja.

ZAKLJUČAK

Kombinovana primjena alfa-liponske kiseline i fizikalne terapije je efikasna u smanjenju subjektivnih simptoma i znakova kod pacijenata sa DPN. Terapijski odgovor je bolji ukoliko su simptomi neuropatije manje izraženi, dok dužina trajanja dijabetesa, dužina trajanja simptoma DPN, nivo glikoregulacije i BMI ne utiču na bolji terapijski odgovor. Potrebna su dalja dugoročna istraživanja o efikasnosti alfa-liponske kiseline i fizikalne terapije na progresiju polineuropatije, kao i identifikacija prediktivnih faktora koji bi uticali na bolji ishod terapije.

LITERATURA:

1. Gupta A, Gupta Y. Diabetic neuropathy: Part 1. *J Pak Med Assoc* 2014;64(6):714-8.
2. Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, Feldman EL. Diabetic neuropathy: mechanisms to management. *Pharmacol Ther* 2008;120(1):1-34.
3. Abbott CA, Malik RA, van Ross ER, Kulkarni J, Boulton AJ. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U.K. *Diabetes Care* 2011;34(10):2220-4.
4. Kiani J, Moghimbeigi A, Azizkhani H, Kosarifard S. The prevalence and associated risk factors of peripheral diabetic neuropathy in Hamedan, Iran. *Arch Iran Med* 2013;16(1):17-9.
5. Tabatabaei-Malazy, MR Mohajeri-Tehrani, SP Madani, R Heshmat, B Larijani. The Prevalence of Diabetic Peripheral Neuropathy and Related Factors. *Iran J Public Health* 2011; 40(3): 55-62.
6. Qureshi MS, Iqbal M, Zahoor S, Ali J, Javed MU. Ambulatory screening of diabetic neuropathy and predictors of its severity in outpatient settings. *J Endocrinol Invest* 2017; 40(4):425-30.
7. Cakici N, Fakkal TM, van Neck JW, Verhagen AP, Coert JH. Systematic review of treatments for diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med* 2016;33(11):1466-76.
8. Ziegler D, Papanas N, Vinik AI, Shaw JE. Epidemiology of polyneuropathy in diabetes and prediabetes. *Handb Clin Neurol* 2014;126:3-22.
9. Bagai K, Wilson JR, Khanna M, Song Y, Wang L, Fisher MA. Electrophysiological patterns of diabetic polyneuropathy. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2008;48(3-4):139-45.
10. England JD, Gronseth GS, Franklin G, Miller RG, Asbury AK, Carter GT, et al. Distal symmetrical polyneuropathy: definition for clinical research. *Muscle Nerve* 2005; 31(1):113-23.
11. Mygland A, Monstad P. Chronic polyneuropathies in Vest-Agder, Norway. *Eur J Neurol* 2001; 8(2):157-65.
12. Rochette L, Ghibu S, Richard C, Zeller M, Cottin Y, Vergely C. Direct and indirect antioxidant properties of L-lipoic acid and therapeutic potential. *Mol Nutr Food Res* 2013;57 (1): 114-25.
13. Varkonyi T, Kempler P. Diabetic neuropathy: new strategies for treatment. *Diabetes Obes Metab* 2008;10(2):99-108.
14. Mendivil CO, Kattah W, Orduz A, Tique C, Cardenas JL, Patino JE. Neuropad for the detection of cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complicat* 2016; 30(1):93-8.
15. Bril V, Perkins BA. Validation of the Toronto Clinical Scoring System for Diabetic Polyneuropathy. *Diabetes Care* 2002;25(11):2048-52.
16. Ametov AS, Barinov A, Dyck PJ, Hermann R, Kozlova N, Litchy WJ et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial. *Diabetes Care* 2003;26(3):770-6.
17. Ziegler D, Ametov A, Barinov A, Dyck PJ, Gurieva I, Low PA et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care* 2006;29(11):2365-70.
18. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, Meissner HP, Lobisch M, Schutte K et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study). *Diabetologia* 1995;38(12):1425-33.
19. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, Hasche H, Lobisch M, Schutte K et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). ALADIN III Study Group. *Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. Diabetes Care* 1999;22(8):1296-301.
20. Ziegler D, Low PA, Litchy WJ, Boulton AJ, Vinik AI, Freeman R et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with alpha-lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. *Diabetes Care* 2011;34(9):2054-60.
21. Han T, Bai J, Liu W, Hu Y. A systematic review and meta-analysis of alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Eur J Endocrinol* 2012;167(4): 465-71.
22. Kluding PM, Singleton JR, Pasnoor M, Dimachkie MM, Barohn RJ, Smith AG et al. Activity for Diabetic Polyneuropathy (ADAPT): Study Design and Protocol for a 2-Site Randomized Controlled Trial. *Phys Ther* 2017;97(1):20-31.
23. Cooper MA Kluding PM Wright DE. Emerging Relationships between Exercise, Sensory Nerves, and Neuropathic Pain. *Front Neurosci* 2016;10:372.
24. Balducci S, Iacobellis G, Parisi L, Di Biase N, Candiello E, Leonetti F et al. Exercise training can modify the natural history of diabetic peripheral neuropathy. *J Diabetes Complications*, 2006;20(4):216-23.
25. Fisher MA, Langbein WE, Collins EG, Williams K, Corzine L. Physiological improvement with moderate exercise in type II diabetic neuropathy. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2007;47(1):23-8.
26. Weintraub MI, Wolfe GI, Barohn RA, Cole SP, Parry GJ, Hayat G et al. Static magnetic field therapy for symptomatic diabetic neuropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2003;84(5):736-46.
27. Weintraub MI Herrmann DN, Smith AG, Backonja MM, Cole SP. Pulsed electromagnetic fields to reduce diabetic neuropathic pain and stimulate neuronal repair: a randomized controlled trial. *Arch Phy Med Rehabil* 2009;90(7):1102-9.
28. Najafi B, Crews RT, Wrobel JS. A novel plantar stimulation technology for improving protective sensation and postural control in patients with diabetic peripheral neuropathy: a double-blinded, randomized study. *Gerontology* 2013;59(5): 473-80.
29. Grbović V, Jurišić-Skevin A, Djukić S, Stefanović S, Nurković J. Comparative analysis of the effects combined physical procedures and alpha-lipoic acid on the electroneurographic parameters of patients with distal sensorimotor diabetic polyneuropathy. *J Phys Ther Sci* 2016;28(2):432-7.
30. Akbari A, Moodi H, Ghiasi F, Sagheb HM, Rashidi H. Effects of vacuum-compression therapy on healing of diabetic foot ulcers: randomized controlled trial. *J Rehabil Res Dev* 2007;44(5):631-6.
31. Ubbink DT, van der Oord BM, Sobotka MR, Jacobs MJ. Effects of vacuum compression therapy on skin microcirculation in patients suffering from lower limb ischaemia. *Vasa* 2000;29(1):53-7.
32. Finzgar M, Melik Z, Cankar K. Effect of transcutaneous application of gaseous carbon dioxide on cutaneous microcirculation. *Clin Hemorheol Microcirc* 2015;60(4):423-35.
33. Ziegler D, Low PA, Freeman R, Tritschler H, Vinik AI. Predictors of improvement and progression of diabetic polyneuropathy following treatment with alpha-lipoic acid for 4 years in the NATHAN 1 trial. *J Diabetes Complications* 2016;30(2):350-6.