

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Benfotiamina: un derivado liposoluble de la vitamina B₁ para el tratamiento de la polineuropatía diabética

Dan Ziegler^{1*} y José Agustín Mesa²

¹Instituto de Diabetología Clínica, Centro Alemán de Diabetes, Centro Leibniz para la Investigación de la Diabetes; División de Endocrinología y Diabetología, Facultad de Medicina, Universidad Heinrich Heine, Düsseldorf, Alemania; ²Presidente de la Asociación Latinoamericana de Diabetes, Facultad de Medicina y Cirugía, Universidad Autónoma Benito Juárez, Oaxaca, México

RESUMEN

Uno de cada tres pacientes con diabetes mellitus (DM) está afectado por la polineuropatía simétrica distal (PNSD). Este trastorno, de etiología multifactorial, representa un importante problema de salud en México y el mundo dada su asociación con la aparición de úlceras y amputaciones, la reducción de la calidad de vida y el aumento de la mortalidad. El actual enfoque del tratamiento de la PNSD se basa en la prevención y descansa en tres pilares fundamentales: a) intervención dirigida a alcanzar la normoglicemia temprana y reducir los factores de riesgo cardiovascular, b) identificar y tratar los mecanismos patogénicos que dañan al nervio periférico y c) tratamiento y alivio de los síntomas.

ABSTRACT

One in three patients with Diabetes Mellitus (DM) is affected by distal symmetric polyneuropathy (DSPN). This disorder of multifactorial etiology represents an important health problem given its association with the appearance of ulcers and amputations, the reduction of the quality of life and the increase in mortality. The current approach to the treatment of DSPN is based on prevention and rests on three fundamental pillars: a) Achieve early normoglycemia by also reducing cardiovascular risk factors, b) Identify and treat the pathogenic mechanisms that damage the peripheral nerve and c) Treatment and relief of symptoms.

Correspondencia:

*Dan Ziegler

E-mail: dan.ziegler@ddz.uni-duesseldorf.de

Fecha de recepción: 22-09-2017

Fecha de aceptación: 29-01-2018

Doi:10.24875/ALAD.18000313

Es importante señalar que el conocimiento creciente de los mecanismos patogénicos que dañan al nervio periférico ha permitido desarrollar terapéuticas que influyen favorablemente en el proceso neuropático subyacente, denominadas «tratamiento modificador de la enfermedad», y que ejercen sus efectos a pesar del ambiente hiperglucémico predominante. Dentro de este grupo de medicamentos ubicamos al antioxidante ácido α -lipoico, el actovegín y la benfotiamina. En pacientes con DM es frecuente encontrar concentraciones bajas de tiamina en el plasma asociadas con una depuración incrementada de ésta. La benfotiamina es un profármaco de la tiamina con una biodisponibilidad considerablemente más alta que mejora los síntomas neuropáticos, con alta seguridad y bien tolerado por los pacientes.

La respuesta inadecuada y los efectos secundarios indeseables de los pacientes con dolor neuropático a los fármacos analgésicos convencionales, y particularmente a aquéllos con acción sobre el sistema nervioso central, provoca que el tratamiento y el alivio del dolor neuropático se constituya en uno de los problemas más importantes en la práctica clínica. Basado en que el tratamiento de la PNSD es una decisión que implica una intervención multifactorial que incluye los factores neuropáticos, el riesgo cardiovascular y la selección del tratamiento analgésico multimodal adecuado, es nuestro interés resaltar los beneficios de una terapia que pueda integrarse en el tratamiento preventivo y patogénico de este trastorno.

Palabras clave: Benfotiamina. Neuropatía diabética. Dolor neuropático.

Increasing knowledge of the pathogenic mechanisms that damage the peripheral nerve has allowed the development of therapies currently called “disease modifying treatment” and that exert their effects despite the predominant hyperglycemic environment. Within this group of medicines we locate the antioxidant α -lipoic acid, actovegin and benfotiamine.

In patients with DM it is common to find low concentrations of thiamine in plasma associated with increased clearance of this. Benfotiamine is a prodrug of thiamine with higher bioavailability and improves neuropathic symptoms, with high safety and good tolerance in patients.

The inadequate response and undesirable side effects to conventional analgesic drugs and particularly those with action on the central nervous system in the treatment and relief of neuropathic pain, make this issue one of the most important problems in clinical practice. Based on the fact that the PNSD treatment is a decision that involves a multifactorial intervention that includes neuropathic factors, cardiovascular risk and the selection of the appropriate multimodal analgesic treatment, it is our interest to highlight the benefits of a therapy that can be integrated to the preventive and pathogenic treatment of this disorder. (Rev ALAD. 2018;8:67-80)

*Corresponding author: Dan Ziegler,
dan.ziegler@ddz.uni-duesseldorf.de*

Key words: Benfotiamine. Diabetic neuropathy. Neuropathic pain.

EPIDEMIOLOGÍA E IMPACTO CLÍNICO DE LA NEUROPATÍA DIABÉTICA

La neuropatía diabética (ND) se ha definido como un trastorno demostrable, clínicamente evidente o subclínico, que se produce en el contexto de la DM después de excluir otras causas de neuropatía periférica. Esto incluye manifestaciones en las partes somáticas y/o autonómicas del sistema nervioso periférico, que se clasifican según diferentes criterios^{1,2}.

La polineuropatía diabética sensoromotora (PNDS) representa la manifestación clínica más relevante de la ND, pues afecta a aproximadamente el 30% de los pacientes con DM y su incidencia es del 2% al año, aproximadamente³. Estos resultados son consistentes con los análisis expuestos en varios países latinoamericanos, en los que los datos epidemiológicos varían presumiblemente por la falta de estandarización en el diagnóstico de la PNDS, entre otros factores. La prevalencia estimada de la PNDS en tres estudios publicados en Brasil fue del 29.3, 45 y 48%, respectivamente^{4,7}; en el estudio Qualidiab, de Argentina, fue del 34.7%^{8,9}, y en México fue del 55.1%¹⁰.

En México, la incidencia de DM reportada es de 400,000 nuevos casos por año, ocasionando más de 60,000 muertes anuales¹¹. En 2004, se registraron 65,662 altas hospitalarias en personas atendidas por DM, de las cuales 12,681 se debieron a hospitalizaciones a causa del pie diabético, incluyendo 5,327 amputaciones. En 2008, se realizaron 6,223 amputaciones en instituciones privadas de salud. Las altas hospitalarias por pie diabético aumentaron un 10% entre 2004 y 2005, y los casos de amputaciones diabéticas también se incrementaron un 4% en el mismo periodo¹¹.

La DM y sus comorbilidades constituyen un problema de salud global creciente. Si esta progresión no

se detiene, en el año 2040 habrá más de 642 millones de personas viviendo con DM en todo el mundo. En 2015, sólo en América del Sur y Centroamérica se diagnosticaron 29.6 millones de personas, y se espera que en 2040 este número aumente en casi el 40%, lo que representará 48.8 millones de personas afectadas¹². Es esperado que, a la par que ocurre este crecimiento en el número de personas diagnosticadas, se incrementen en cifras absolutas los pacientes con PNDS.

La PNDS tiene como forma de presentación más frecuente la polineuropatía sensitivomotora simétrica dependiente de la longitud de la fibra nerviosa, de alteraciones metabólicas y de los microvasos, como resultado de la exposición crónica a la hiperglucemia crónica y otras covariables de riesgo cardiovascular¹³, estando comúnmente asociada con participación de fibras autonómicas.

El desarrollo de la PNDS es insidioso y de curso crónico y progresivo, con tendencia a que los axones más largos localizados en los miembros inferiores sean más vulnerables a las lesiones nerviosas inducidas por la DM.

La PNDS dolorosa crónica está presente en hasta un 26% de los pacientes con DM³, y los factores etiológicos más importantes que se han asociado con ella son el deficiente control glucémico, la obesidad visceral, la duración de la DM, la talla, la hipertensión, la edad, el tabaquismo, la hipoinsulinemia y la dislipemia¹³. Hay evidencia emergente que sugiere que la prediabetes se asocia con mayor riesgo de polineuropatía. En un estudio realizado en la población de Augsburg, Alemania, la prevalencia de polineuropatía fue del 28.0% en sujetos con DM conocida, del 13.0% en aquéllos con tolerancia a la glucosa alterada, del 11.3% en los que tenían glucosa alterada en ayunas y del 7.4% en aquéllos con tolerancia normal a la glucosa¹⁴.

Los métodos diagnósticos para la polineuropatía, como la velocidad de conducción nerviosa (NCV) y el umbral de percepción de la vibración (VPT), predicen la mortalidad en los pacientes diabéticos^{15,16}. El VPT elevado también predice el desarrollo de la ulceración neuropática del pie y de amputaciones de miembros inferiores en estas personas¹⁷.

Estudios recientes subrayan un importante impacto de la PNDS en la morbimortalidad cardiovascular. En el estudio DIAD¹⁸, tanto los déficits sensoriales como el dolor neuropático fueron predictores independientes de muerte cardíaca o infarto de miocardio no fatal. En un estudio comunitario realizado en el Reino Unido, la sensibilidad al tacto/presión reducida predijo la morbilidad cardiovascular¹⁹. El antecedente de neuropatía fue el predictor más importante para el incremento de la mortalidad en el estudio ACCORD en los pacientes con DM2 asignados al brazo de control glucémico intensivo dirigido a alcanzar objetivos de hemoglobina glucosilada (HbA1c) < 6.0%²⁰.

A pesar de lo comentado, el impacto de la PNDS sigue siendo subestimado por los médicos y pacientes. En una encuesta hecha en población alemana²¹, el 77% de los pacientes con PNDS desconocían el trastorno y una cuarta parte de los sujetos nunca habían sido beneficiados con un examen del pie²¹. Del mismo modo se informó de un bajo número de casos en México, donde sólo el 14.6% de los pacientes con DM conocida reportaron haber sido examinados en los últimos 12 meses en consulta²². En un programa DM desarrollado en Alemania, más de la mitad de los sujetos con y sin DM participaron en una pesquisa de polineuropatía reportada como no diagnosticada por dos tercios de la población estudiada²³. Estos datos confirman que la ND sigue siendo un problema subdiagnosticado y que son aún insuficientes las acciones que se llevan a cabo para diagnosticarla y prevenirla, siendo necesarias

estrategias más eficaces para prevenir el daño y sus complicaciones²¹.

DIAGNÓSTICO DE LA POLINEUROPATÍA DIABÉTICA SENSOROMOTORA

La evaluación neurológica básica comprende la historia médica y neurológica general, la inspección de los pies y el examen neurológico del mismo utilizando instrumentos semicuantitativos simples, como el monofilamento de 10 g Semmes-Weinstein (tacto, presión), el Tiptherm (temperatura), el diapasón calibrado Rydel-Seiffer a 128 Htz (vibración), la sensibilidad al pinchazo (dolor) y la búsqueda y evaluación de los reflejos tendinosos (rodilla y tobillo) con nivel de evidencia fuerte a favor. El rango normal para el diapasón en la articulación distal dorsal del dedo gordo es $\geq 5/8$ unidades de escala en personas de 21-40 años de edad, $\geq 4.5/8$ en las de 41-60 años, $\geq 4/8$ en los individuos de edades comprendidas entre 61 y 71 años y $\geq 3.5/8$ unidades de escala en los de 72 a 82 años²⁴.

La afectación de la fibra sensitiva provoca síntomas sensoriales «positivos», como ardor, dolor punzante, tiro o desgarramiento, parestesias, disestesias y ataxia sensorial (marcha atáxica), así como síntomas «negativos» como sensación reducida a la temperatura, dolor, presión, vibración y menos frecuentemente hipersensibilidad a estímulos táctiles (alodinia) y dolorosos (hiperalgesia). La evaluación clínica debe ser estandarizada utilizando puntuaciones validadas tanto para la gravedad de los síntomas como para el grado de déficit neuropático. En estas evaluaciones se sugiere con evidencia fuerte a favor el uso de instrumentos de detección como el test de neuropatía de Michigan²⁵, el de puntuación de síntomas de neuropatía (NSS)²⁶ o el test de puntuación total del síntoma²⁷ para síntomas

neuropáticos, así como el test de discapacidad para neuropatía en caso de déficits neuropáticos (signos, impedimentos)²⁶.

El Consenso de Toronto¹³ ha definido los siguientes criterios mínimos para el diagnóstico de la PNDS:

1. PNDS posible: presencia de síntomas o signos de PNDS.
2. PNDS probable: presencia de una combinación de síntomas y signos de neuropatía, incluyendo cualquiera de dos o más de los siguientes: síntomas neuropáticos, disminución de la sensibilidad distal o inequívocamente disminuida, o ausencia de los reflejos del tobillo.
3. PNDS confirmada: la presencia de una anomalía en la conducción nerviosa y un síntoma o síntomas o un signo o signos de neuropatía. Si la conducción nerviosa es normal, se puede utilizar para el diagnóstico una medida validada de neuropatía de fibras pequeñas (SFN).
4. PNDS subclínica: ausencia de signos o síntomas de neuropatía, pero con NCV anormal o una medida validada de SFN.

Se recomendó que las definiciones 1, 2 y 3 se utilizaran en la práctica clínica, mientras que las definiciones 3 y 4 se usaran para estudios de investigación¹³, con respaldo de evidencia fuerte a favor.

La SFN debe clasificarse de la siguiente manera: a) posible: presencia de síntomas dependientes de la longitud y/o signos clínicos de daño a las fibras pequeñas; b) probable: presencia de síntomas dependientes de la longitud, signos clínicos de daño de fibras pequeñas y conducción normal del nervio sural, y c) definitiva: presencia de síntomas dependientes de la longitud, signos clínicos de daño de

fibras pequeñas, conducción normal del nervio sural y alteración de la densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas en el tobillo y/o umbrales térmicos anormales en el pie¹³.

Los síntomas positivos son expresión de una fisiopatología diferente al déficit, ya que éstos (el dolor y las parestesias) se relacionan con el grado de regeneración compensatoria, mientras que el déficit lo hace con el grado de daño de las fibras nerviosas. Esto ha permitido sugerir que los test que incluyen puntuaciones para los síntomas, incluyendo el dolor, no deben ser utilizados para evaluar la presencia general o la progresión de la ND, sino sólo para evaluar la gravedad de éstos²⁸. La intensidad del dolor neuropático y su evolución se evaluarán mediante una escala numérica de 11 puntos (escala de Likert) o por una escala analógica visual. Se han desarrollado varias herramientas de proyección (con o sin pruebas limitadas de cabecera) para identificar el dolor neuropático, como el PainDETECT (dolor detectado), LANSS, NPQ, DN-4 e ID-Dolor. Estos cuestionarios utilizan descriptores verbales y cualidades dolorosas como base para distinguir el dolor neuropático de otros tipos de dolor crónico, como el dolor nociceptivo²⁹, con respaldo de evidencia a favor.

Los siguientes hallazgos deben alertar al médico para considerar causas de PNDS no relacionadas con DM y que demandan un tratamiento neurológico detallado y especializado: a) pronunciada asimetría de los déficits neurológicos; b) déficits motores predominantes; c) mononeuropatía; d) desarrollo rápido o progresión de los trastornos neuropáticos, e) progresión de la neuropatía a pesar del control glucémico óptimo; f) desarrollo de síntomas y déficit sólo en los miembros superiores; g) historia familiar de neuropatía no diabética, y h) el diagnóstico de PNDS no puede ser confirmado exclusivamente a través del examen clínico³⁰.

Los diagnósticos diferenciales más importantes deben ser hechos con las neuropatías causadas por abuso de alcohol, uremia, hipotiroidismo, gamma patía monoclonal, deficiencia de vitamina B₁₂, enfermedad arterial periférica, cáncer, enfermedades inflamatorias e infecciosas y fármacos neurotóxicos, y deben incluir estudios mínimos de gabinete como recuento sanguíneo completo, creatinina, proteína C reactiva (PCR), hormona estimuladora de tiroides (TSH), determinación de vitamina B₁₂, ácido fólico, enzimas hepáticas e inmunoelectroforesis, entre otros³⁰.

TRATAMIENTO DE LA POLINEUROPATÍA DIABÉTICA SENSOROMOTORA Y EL DOLOR NEURÓPÁTICO

Tratamiento causal

Se han publicado varios estudios prospectivos a largo plazo que evaluaron los efectos de la terapia antidiabética intensiva en la prevención y progresión de las complicaciones microangiopáticas en personas con DM, pero es importante comentar que los grandes ensayos aleatorios, como el Estudio para el Control de la Diabetes y sus Complicaciones (DCCT) y el Estudio Prospectivo de Diabetes del Reino Unido (UKPDS), no fueron diseñados para evaluar los efectos del control intensivo de la glucemia, particularmente sobre la PNDS, sino para estudiar la influencia de los tratamientos empleados en el desarrollo y la progresión de las complicaciones crónicas de la DM. Por esta razón, tan sólo una minoría de los pacientes incluidos en estos estudios fueron diagnosticados con polineuropatía sintomática desde el inicio de los mismos.

Los reportes comunicados en pacientes con DM de tipo 1 (DM1) mostraron con evidencia muy fuerte a

favor que la terapia intensiva sobre el control de la DM retarda, pero no evita completamente, el desarrollo de la PNDS^{31,32}, y que en los pacientes con DM de tipo 2 (DM2) no existe evidencia clara de que la terapia para el control intensivo de la glucosa o de objetivos para múltiples factores de riesgo influya favorablemente en el desarrollo o progresión de la PNDS³³. A pesar de lo comentado, el manejo multifactorial del riesgo cardiovascular de acuerdo con las pautas actuales, incluyendo la educación, el control de la glucosa, el peso, la presión sanguínea y los lípidos, debe ser implementado en todos los pacientes con DM2, con respaldo de evidencia fuerte a favor³⁴.

Tratamiento basado en mecanismos patogénicos

Es conocido el origen multifactorial de la patogenia de la ND. Desde el punto de vista clínico es importante señalar que, basándose en los diversos mecanismos patogénicos que dañan el nervio hasta hoy enunciados, se han derivado diversos enfoques terapéuticos, algunos de los cuales han sido evaluados en ensayos clínicos aleatorios con diferentes resultados, y en los que podemos mencionar a los inhibidores de la aldosa reductasa (alrestatina, sorbinil, ponalrestat, tolrestat, epalrestat, zopolrestat, zenarestat, fidarestat, ranirestat), el antioxidante ácido α -lipoico, el ácido graso esencial (γ -ácido linoléico), los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) (trandolapril), los análogos de la prostaciclina (iloprost, beraprost), los derivados de las prostaglandinas (prostaglandina E [PGE₁], α CD), el factor de crecimiento nervioso, el inhibidor de la proteína cinasa C (PKC) (ruboxistaurina), el C-péptido, el factor de crecimiento endotelial vascular y la benfotiamina (derivado de la vitamina B₁)³⁵.

Estos fármacos han sido diseñados para influir favorablemente en la detención o retraso del

proceso neuropático subyacente, pero no sobre el tratamiento sintomático del dolor. La ventaja de los enfoques de tratamiento antes mencionados es que pueden ejercer sus efectos a pesar de la hiperglucemia predominante. En estos momentos sólo el ácido α -lipoico³⁶⁻³⁸, el actovegin³⁹ y la benfotiamina⁴⁰ están aprobados para el tratamiento de la PNDS sintomática en varios países, mientras que el epalrestat se comercializa en Japón y la India.

De acuerdo con varios metaanálisis, el uso del ácido α -lipoico en dosis de 600 mg/día por vía intravenosa (iv.) mejora, con evidencia muy fuerte a favor, los síntomas neuropáticos y deficitarios después de tres semanas de uso. El tratamiento durante cinco semanas o más, a dosis de 600 mg dos veces al día con este fármaco por vía oral, reduce los principales síntomas de la polineuropatía diabética, incluyendo el dolor, las parestesias y el entumecimiento hasta un grado clínicamente significativo (recomendación fuerte a favor)^{36,37}. En el estudio NATHAN 1, que incluyó a 460 pacientes diabéticos con PNDS asintomática leve-moderada después de cuatro años, se mejoraron los déficits y los síntomas neuropáticos, pero no la NCV, con buena tolerancia del fármaco a lo largo del ensayo. Los estudios clínicos y la vigilancia poscomercialización han confirmado un perfil de seguridad altamente favorable³⁶.

El actovegin es un ultrafiltrado desproteinizado de sangre de ternera compuesto por más de 200 sustancias biológicamente activas. En un ensayo multicéntrico, con 567 pacientes diagnosticados con PNDS sintomática asignados al azar para recibir 20 infusiones iv. a dosis de 2,000 mg/día seguido de tres comprimidos de actovegin en dosis de 1,800 mg/día o placebo durante 140 días, tanto los síntomas neuropáticos como el VPT mejoraron con el tratamiento, reportándose una buena tolerancia al fármaco con un perfil de eventos adversos similar al del placebo (evidencia débil a favor)³⁹.

BENFOTIAMINA

Aspectos generales del metabolismo de la tiamina

La tiamina (vitamina B₁) es una vitamina hidrosoluble que constituye un cofactor esencial de varias enzimas implicadas en el metabolismo de los carbohidratos. Las consecuencias de su deficiencia severa incluyen el cuadro clínico de la enfermedad conocida como beriberi en Asia, que incluye enfermedad cardiovascular (cardiomiopatía, taquicardia, congestión pleural, derrame pericárdico), síntomas gastrointestinales (estreñimiento, anorexia, vómitos), acidosis láctica y fatiga. Las consecuencias neurológicas del cuadro implican al sistema nervioso periférico (polineuropatía) y al sistema nervioso central, que puede incluir además daño cerebeloso, ataxia, daño del cerebro medio (encefalopatía de Wernicke), que puede cursar con delirio, ataxia y oftalmoplejía. El daño del diencéfalo puede conducir al síndrome de Korsakoff (amnesia, confabulaciones, apatía), y la lesión de las neuronas corticales y límbicas que contribuyen a demencia asociada al alzhéimer⁴¹.

La tiamina existe principalmente en forma de tiamina difosfato (TDP), además de pequeñas cantidades que aparecen libres como tiamina monofosfato (TMP) y tiamina trifosfato. Mientras que la tiamina y la TMP son las formas transitorias que circulan en el plasma hacia los tejidos, la TDP es la forma efectiva con actividad cofactora limitada al entorno celular⁴². La demanda diaria de tiamina oscila entre 1.2 y 1.6 mg/día, y se almacena fundamentalmente en el cerebro, hígado, músculo y riñón. Debido a que la tiamina es un micronutriente esencial para los seres humanos, sus necesidades se cubren en la dieta a través de alimentos como la levadura, la carne de cerdo, las legumbres y los cereales.

La enzima tiaminasa I, que disminuye su absorción, está presente en el pescado crudo, los mariscos, el té y el café⁴³.

Se ha planteado que el metabolismo de la tiamina es deficiente en la DM, aunque los mecanismos involucrados aún son poco conocidos⁴³. En un estudio realizado en estos pacientes, la concentración de tiamina en plasma se encontró disminuida en el 76% de las personas con DM1 y en el 75% con DM2. Estos déficits se asociaron con un aclaramiento renal de tiamina 24 y 16 veces mayor en pacientes con DM1 y DM2, respectivamente⁴⁴.

Fundamentos para el uso de benfotiamina en las complicaciones del paciente con diabetes

Se sabe que la tiamina libre llega al interior de las células atravesando la membrana plasmática a través de cotransportadores de alta afinidad, pero con velocidad de transporte lenta. Es por esta razón que se han sintetizado derivados de tiamina lipófilos⁴² como la benfotiamina (O-monofosfato de S-benzoiltiamina), que es un derivado S-acilo sintético de la tiamina, homólogo liposoluble de la alitiamina en los que el anillo de tiazol está abierto y se cierra durante el paso a través de la mucosa. A diferencia de la tiamina, la benfotiamina es absorbida pasivamente, logrando una absorción intestinal más rápida que facilita alcanzar mayores concentraciones en plasma, sangre y eritrocitos de la tiamina⁴².

Existen vías moleculares relacionadas con las complicaciones microvasculares mediadas por la hiperglucemia que inducen la sobreproducción de superóxido en la cadena mitocondrial⁴⁵.

Entre estas vías debemos mencionar que la sobreproducción de superóxido inhibe parcialmente la

enzima glicolítica gliceraldehído fosfato deshidrogenasa, que en condiciones de hiperglucemia crónica desvía los metabolitos de la glicólisis hacia vías de señalización no habituales, incrementando la fructosa-6-fosfato y el gliceraldehído-3-fosfato, que aparecen como metabolitos finales del ciclo no oxidativo⁴⁶. Estos metabolitos son generados por la enzima transcetolasa TDP-dependiente, que cataliza varias reacciones clave de la rama no oxidativa de las pentosas y sirve como un puente entre éstas y el metabolismo oxidativo de la glucosa⁴⁷.

Hay que mencionar que, bajo condiciones fisiológicas, la actividad de la enzima transcetolasa es proporcional a la concentración del sustrato⁴⁸, pero en condiciones de hiperglucemia el aumento de las concentraciones de fructosa-6-fosfato y gliceraldehído-3-fosfato desvía estos metabolitos a pentosa-5-fosfato y eritrosa-4-fosfato, de manera tal que la transcetolasa es activada por su cofactor tiamina⁴⁶. Hay trabajos que han demostrado que la benfotiamina activa la transcetolasa en retinas de animales diabéticos inhibiendo tres de las cuatro principales vías bioquímicas implicadas en la patogénesis del daño microvascular inducido por hiperglucemia, previniendo la retinopatía diabética experimental³⁶. Esto ha hecho pensar que la activación de la transcetolasa por benfotiamina limita la formación de sustratos no fisiológicos reduciendo la disponibilidad de sus precursores⁴⁹.

De manera similar a la retinopatía diabética, terapias con altas dosis de benfotiamina inhibieron el desarrollo de la nefropatía incipiente, la expresión de la transcetolasa en glomérulos renales, la conversión de trifosfatos en ribosa-5-fosfato y el desarrollo de hiperfiltración y microalbuminuria, logrando estos resultados sin variaciones en la concentración de glucosa elevada en plasma y los niveles de HbA_{1c}⁵⁰.

En ratones diabéticos inducidos por estreptozotocina (STZ), la benfotiamina aceleró la cicatrización de las extremidades diabéticas isquémicas a través de la potenciación mediada por la proteína cinasa B/Akt de la angiogénesis, la inhibición de la apoptosis y la restauración de la vasodilatación dependiente del endotelio⁵¹. En la cardiomiopatía diabética experimental, el tratamiento con benfotiamina atenuó la elevación inducida por la DM del metilglioxal, un compuesto dicarbonilo altamente reactivo y precursor de productos finales de glicación avanzada (AGE), del receptor AGE (RAGE) y de la reticulación de colágeno en el tejido cardíaco diabético en ratas. Debido a que una interacción entre los AGE y RAGE puede desencadenar disfunción contráctil cardíaca inducida por la DM, se ha sugerido de forma experimental que los inhibidores de AGE, como la benfotiamina, podrían ser útiles en el tratamiento de esta afección⁵². Los resultados experimentales expuestos sugieren que la benfotiamina es un activador de la transcetolasa que regula los niveles elevados de hexosa y triosa fosfatos en la vía de la pentosa fosfato y, por lo tanto, actúa como un inhibidor de AGE con potencial para influir favorablemente en la prevención y disminución de algunas complicaciones diabéticas inducidas por hiperglucemia independientemente de ella.

Benfotiamina: tratamiento en neuropatía diabética experimental y dolor neuropático

De forma experimental, en ratas diabéticas inducidas por STZ, la administración preventiva de tiamina y benfotiamina mostró mejoras en la NCV para ambas a partir de los tres meses de haber iniciado el tratamiento, pero la NCV fue casi normal seis meses después en aquéllas en las que se utilizó benfotiamina. La benfotiamina indujo además una inhibición mayor en la formación de imidazol neural, mientras

que en las ratas tratadas con tiamina no se afectaron significativamente los niveles de AGE⁵³. Estos resultados experimentales después de dos semanas de tratamiento con benfotiamina han mostrado resultados positivos para mejorar también el flujo sanguíneo de la microcirculación neural, la velocidad de conducción motora y sensorial, la hiperalgesia térmica, la alodinia táctil, así como la concentración del óxido nítrico (NO) en las arterias renales⁵⁴.

Igualmente, en estas ratas diabéticas y no diabéticas se emplearon modelos de reproducción del dolor inflamatorio y neuropático para evaluar el posible efecto antinociceptivo y antialodínico de la benfotiamina. El dolor inflamatorio se indujo por inyección de formalina, y el dolor neuropático, mediante la ligadura de los nervios espinales L5/L6 izquierdo o la administración de STZ en ratas Wistar. En estos trabajos, la benfotiamina redujo significativamente la nocicepción inflamatoria y neuropática tanto en ratas diabéticas como en no diabéticas⁵⁵, lo que sugiere que el fármaco tiene propiedades analgésicas, para lo cual se han propuesto dos mecanismos para su explicación: a) que el efecto antinociceptivo depende de la desfosforilación de la benfotiamina por parte de la fosfatasa ácida prostática en las neuronas de los ganglios de la raíz dorsal y en los terminales axónicos aferentes primarios de la médula espinal dorsal⁵⁶, y b) que el efecto antinociceptivo de la benfotiamina se potencializa con la coadministración del agonista μ -opioide fentanilo, lo que sugiere un potencial de sinergia beneficioso⁵⁷.

Efectos del tratamiento con benfotiamina sobre la función endotelial en pacientes diabéticos

La disfunción endotelial aparece en una etapa temprana y reversible de la aterosclerosis, y en el

paciente con DM puede ser evaluada midiendo la dilatación mediada por el flujo sanguíneo en la arteria braquial, representando un factor pronóstico para eventos cardiovasculares.

La DM2 se caracteriza por una marcada disfunción endotelial posprandial inducida por hiperglucemia, hipertrigliceridemia, AGE y presencia de dicarbonilos, posiblemente representando el vínculo entre el dismetabolismo posprandial y la enfermedad cardiovascular. Por todo esto, la prevención de la disfunción endotelial posprandial se considera un objetivo de tratamiento importante para detener el curso progresivo en la aterosclerosis⁵⁸.

Un estudio piloto cruzado con benfotiamina durante tres días a dosis de 1,050 mg/día logró prevenir la disfunción endotelial macrovascular y microvascular y el estrés oxidativo después de una comida rica en AGE en individuos con DM2⁵⁹. En otro estudio en pacientes con DM2 mal controlada, en los que se les administró benfotiamina y una comida rica en AGE cambiando el método de cocción se pudo comprobar una disminución favorable de los niveles de adiponectina posprandial⁶⁰.

El tratamiento con benfotiamina en dosis de 1,050 mg/día durante tres días disminuyó en un estudio experimental la aparición de la fiebre aftosa en un 25%⁶¹.

Efectos del tratamiento con benfotiamina en pacientes con la polineuropatía diabética sensoromotora

Cuatro ensayos clínicos controlados, aleatorios y a doble ciego, realizados en un periodo entre 3 y 12 semanas, evaluaron la eficacia y la seguridad de diversas dosis diarias de benfotiamina en pacientes diabéticos con PNDs utilizando diferentes

parámetros neuropáticos⁶²⁻⁶⁵. El estudio BENDIP mostró que los síntomas neuropáticos utilizando como criterio de valoración primario el NSS mejoraron después de seis semanas de tratamiento con una dosis de benfotiamina de 300 mg dos veces al día⁶², mientras que el estudio BEDIP mostró mejoría utilizando un puntaje combinado de síntomas neuropáticos y signos después de tres semanas de tratamiento con benfotiamina a dosis de 100 mg cuatro veces al día⁶³, al igual que un ensayo clínico que empleó una combinación de benfotiamina, piridoxina y cianocobalamina⁶⁵.

Otro ensayo clínico que utilizó la última terapia de combinación mencionada mostró una mejoría en la velocidad de conducción motora del nervio peroneo (MNCV) peroneal, pero no sobre el VPT después de 12 semanas de tratamiento⁶⁴. Todos los ensayos antes mencionados documentaron que la incidencia de eventos adversos no difirió entre el tratamiento activo y el placebo, avalando que el uso de benfotiamina es seguro y mejora los síntomas neuropáticos, posiblemente los déficits neuropáticos, así como la conducción nerviosa a dosis de 300 mg dos veces al día al menos durante 12 semanas de tratamiento.

En un estudio piloto y abierto con pacientes con DM1 se utilizó una dosis combinada dos veces al día de 300 mg de benfotiamina y 600 mg de ácido α -lipoico, y en él se observó una muy significativa disminución de formación de AGE, reducción de proteínas modificadas de monosocitos de hexosamina en un 40% y una disminución del 70% en la actividad de la prostaciclina sintasa después de cuatro semanas de tratamiento⁶⁶, lo que sugiere que las vías involucradas en la patogénesis de las complicaciones diabéticas en roedores pueden también ser relevantes en humanos.

Un estudio a largo plazo comunicó que el tratamiento con benfotiamina en dosis de 300 mg/día

durante 24 meses no tuvo efectos sobre la función nerviosa periférica ni sobre los marcadores solubles de inflamación en pacientes con DM1⁶⁷; sin embargo, debido a que en este trabajo el número de sujetos diagnosticados con PNDS confirmados a través de NCV fue muy bajo, se considera que este ensayo no proporciona información relevante sobre si el tratamiento con benfotiamina puede mejorar la PNDS o ralentizar su progresión^{68,69}.

Actualmente se desarrolla un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo a un año de seguimiento para evaluar los efectos del tratamiento con benfotiamina sobre las medidas morfométricas, neurofisiológicas y clínicas en pacientes con DM2 diagnosticados con polineuropatía sintomática leve-moderada. Recientemente se encontró que varios polimorfismos de nucleótidos de transcetolasa se asociaron con parámetros de PNDS en pacientes recientemente diagnosticados con DM⁷⁰, lo que refuerza las perspectivas terapéuticas a través de la relación entre la tiamina y la transcetolasa⁷¹. La identificación de las variaciones genéticas en la enzima transcetolasa pueden ser útiles en la identificación y clasificación de los pacientes respondedores y no respondedores al tratamiento con benfotiamina, y abren nuevos horizontes en la farmacogenómica de este fármaco y el tratamiento de la PNDS.

Tratamiento sintomático de la polineuropatía diabética sensorimotora dolorosa

Los síntomas dolorosos en la polineuropatía diabética constituyen un problema de alto impacto no resuelto en la salud del paciente con DM, agravado por la respuesta individual y no siempre exitosa con los fármacos analgésicos actuales, y considerando que el tratamiento eficaz del dolor debe resultar

del equilibrio entre el alivio del síntoma y la dosis más baja posible para evitar los efectos secundarios indeseables⁷².

Es por esta razón que hacemos las siguientes recomendaciones para el momento de seleccionar la farmacoterapia para los pacientes con PNDS^{72,73}:

- El fármaco seleccionado debe ser utilizado en cada paciente titulando cuidadosamente la dosis en base a la eficacia y los efectos secundarios.
- Debe considerarse la falta de eficacia en un fármaco sólo después de 2-4 semanas de tratamiento después de alcanzar el rango de dosis sugerida.
- Debido a que las pruebas de ensayos clínicos consideran como respuesta máxima el 50% en cualquier tratamiento con monoterapia, consideramos que, a pesar de la evidencia débil hoy existente, las combinaciones analgésicas pueden ser utilizadas en el tratamiento del dolor en la PNDS.
- Considerar posibles interacciones medicamentosas dado el uso frecuente de la polifarmacia en los pacientes con DM.

Es importante señalar que el *Special Interest Group on Neuropathic Pain* actualizó recientemente sus recomendaciones para la farmacoterapia analgésica en el dolor neuropático, haciendo una fuerte recomendación a favor del uso en tratamiento de primera línea de los antidepresivos tricíclicos (TCA), los inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina (SNRI), la pregabalina y la gabapentina, con recomendación débil a favor en segunda línea de tratamiento para el uso de los parches de lidocaína, parches de capsaicina de alta concentración y tramadol, así como una débil recomendación para

tercera línea para los opioides fuertes y la toxina botulínica A⁷².

En contraste, una revisión sistemática reciente concluyó que la fuerza de evidencia (SOE) para reducir el dolor asociado con la PNDS es moderada para los SNRI duloxetine y venlafaxina, y baja para los TCA y anticonvulsivantes pregabalina y oxcarbazepina. En esta revisión, 8 de 15 ensayos que evaluaron la eficacia de la pregabalina en el tratamiento de la PNDS dolorosa no demostraron una significativa reducción del dolor respecto al uso de placebo, y la gabapentina se consideró ineficaz⁷⁴. Del mismo modo, en la *Revista de Eficacia Comparativa*, número 187, editada por la Agencia para la Investigación y Calidad de la Salud de EE.UU., la única clase con resistencia moderada a la evidencia para reducir el dolor en los pacientes con PNDS fue observada en los SNRI, mientras que la pregabalina, oxcarbazepina, opioides atípicos, toxina botulínica y ácido α -lipoico resultaron más eficaces que el placebo, aunque con baja SOE⁷⁵.

Sobre este tema se puede concluir que la fuerza para clasificar la evidencia expuesta en las revisiones sistemáticas y recomendaciones para tratar a los pacientes con PNDS es altamente variable y sesgada. Una evaluación reciente sobre las revisiones sistemáticas e intervenciones para el tratamiento del dolor neuropático concluyó que la clasificación de la evidencia comunicada en estas revisiones con frecuencia no es concluyente o carece por completo de respaldo, y que la calidad metodológica no es satisfactoria⁷⁶. Consideramos perentorio hacer esfuerzos en armonizar estas revisiones y pautas, para facilitar que el médico tratante pueda acceder a la mejor toma de decisiones posible para el paciente. La Asociación Latinoamericana de Diabetes está por concluir sus guías basadas en evidencias sobre este tema.

CONCLUSIONES

Mientras que el control intensivo de la glucosa ha demostrado ser eficaz para retrasar el desarrollo de la ND en pacientes con DM1, no existe el mismo soporte de evidencia en las personas con DM2. A pesar de que el dolor neuropático suele tratarse con fármacos analgésicos de acción central, la evidencia de su eficacia en las revisiones sistemáticas no es concluyente, además de tener efectos secundarios importantes y no tratar el trastorno neuropático subyacente. Por todo lo anterior es importante recomendar que el tratamiento de la PNDS debe ser evaluado a través de la revisión de la mejor evidencia posible, e incluir la atención multifactorial del riesgo cardiovascular y el tratamiento sintomático multimodal complementado por farmacoterapias diversas que actúen sobre la etiopatogenia del trastorno, recomendando entre estos fármacos la benfotiamina como un profármaco de la tiamina con una biodisponibilidad sustancialmente más alta que ésta, que atraviesa las membranas celulares fácilmente y que basa su mecanismo de acción central en el incremento de la enzima transcetolasa y los efectos beneficiosos que esto tiene sobre la glucosilación proteica, la degradación de la AGE, la inflamación y la acción antioxidante, entre otros, en el nervio periférico y sus componentes, demostrando mejorar los síntomas neuropáticos con seguridad y eficacia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Consensus statement: Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. American Diabetes Association American Academy of Neurology. *Diabetes Care*. 1988;11(7): 592-7.
2. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(1):136-54.
3. Ziegler D, Papanas N, Vinik AI, Shaw JE. Epidemiology of polyneuropathy in diabetes and prediabetes. *Handb Clin Neurol*. 2014;126:3-22.
4. Pedrosa HC, Gomes EB, Assis MA, Felix MT. Is a mat just a mat? Proceedings: Diabetic Foot Study Group, EASD, Chalkidiki, Greece; 2005.

5. Calsolari MR. Prevalence of Foot Problems. *Arq Bras Endocr Metab.* 2002;46(2):173-7.
6. Lima JG, Nóbrega LHC, Jeffcoate W. Type 2 DM in Northeastern Brazil. *Arq Bras Endoc Metab.* 1998;42(5):511.
7. Mesa JA, Vitarella G, Rosas J. Guías ALAD de Pie Diabético. *Revista ALAD.* 2010;XVIII(2):73-84.
8. Gagliardino JJ. Evaluations of Quality of Diabetes Care in Latin America. *Rev Panamericana de Salud Publica.* 2001;10:309-31.
9. Olivera EM, Regueiro F, Gagliardino JJ, Tognoni G. Análisis metodológico de un estudio epidemiológico a partir del PRAMUDIA. *Rev Soc Argentina de Diabetes.* 1992;26:41-52.
10. Delgado-Gómez JU. Neuropatía Periférica en Diabetes Mellitus. *Rev Esc Med Dr. J. Sierra.* 2013;27(1):10-5.
11. Rosas Guzmán J, Odriozola A, Davidson JA. Guía práctica en el manejo de la polineuropatía diabética. *NeurALAD;* 2010.
12. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas – 7th ed;* 2015.
13. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, et al. Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care.* 2010;33(10):2285-93.
14. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, Meisinger C, Mielck A; KORA Study Group. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Diabetes Care.* 2008;31(3):464-9.
15. Forsblom CM, Sane T, Groop PH, Totterman KJ, Kallio M, Saloranta C, et al. Risk factors for mortality in Type II (non-insulin-dependent) diabetes: evidence of a role for neuropathy and a protective effect of HLA-DR4. *Diabetologia.* 1998;41(11):1253-62.
16. Coppini DV, Bowtell PA, Weng C, Young PJ, Sönksen PH. Showing neuropathy is related to increased mortality in diabetic patients – a survival analysis using an accelerated failure time model. *J Clin Epidemiol.* 2000;53(5):519-23.
17. Abbott CA, Vileikyte L, Williamson S, Carrington AL, Boulton AJM. Multicenter study of the incidence of and predictive risk factors for diabetic neuropathic foot ulceration. *Diabetes Care.* 1998;21(7):1071-5.
18. Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, et al. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2009;301(15):1547-55.
19. Brownrigg JR, de Lusignan S, McGovern A, Hughes C, Thompson MM, Ray KK, et al. Peripheral neuropathy and the risk of cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus. *Heart.* 2014;100(23):1837-43.
20. Calles-Escandón J, Lovato LC, Simons-Morton DG, Kendall DM, Pop-Busui R, Cohen RM, et al. Effect of intensive compared with standard glycemia treatment strategies on mortality by baseline subgroup characteristics: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care.* 2010;33(4):721-7.
21. Bongaerts BW, Rathmann W, Heier M, Kowall B, Herder C, Stöckl D, et al. Older subjects with diabetes and prediabetes are frequently unaware of having distal sensorimotor polyneuropathy: the KORA F4 study. *Diabetes Care.* 2013;36(5):1141-6.
22. Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, Franco A, Cuevas-Nasu L, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales: Instituto Nacional de Salud Pública Cuernavaca, México; 2012.
23. Ziegler D, Strom A, Lobmann R, Reiners K, Rett K, Schnell O. 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.
24. Martina IS, van Koningsveld R, Schmitz PI, van der Meché FG, van Doorn PA. Measuring vibration threshold with a graduated tuning fork in normal aging and in patients with polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;65(5):743-7.
25. Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK, Brown MB, Canal N, Greene DA. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care.* 1994;17(11):1281-9.
26. Young MJ, Boulton AJM, Macleod AF, Williams DRR, Sonksen PH. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia.* 1993;36(2):150-4.
27. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, Meißner HP, Lobisch M, Schütte K, et al. ALADIN Study Group. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant α -lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study). *Diabetologia.* 1995;38(12):1425-33.
28. Bennett MI, Attal N, Backonja MM, Baron R, Bouhassira D, Freynhagen R, et al. Using screening tools to identify neuropathic pain. *Pain.* 2007;127(3):199-203.
29. Ziegler D, Keller J, Maier C, Pannek J. German Diabetes Association: Clinical Practice Guidelines. Diabetic neuropathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2014;122(7):406-15.
30. Proceedings of a consensus development conference on standardized measures in diabetic neuropathy. *Diabetes Care.* 1992;15 Suppl 3:1080-107.
31. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. 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):977-86.
32. Martin CL, Albers JW, Pop-Busui R; DCCT/EDIC Research Group. Neuropathy and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care.* 2014;37(1):31-8.
33. Bousageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Lafont S, Bergeonneau C, Kassai B, et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2011;343:d4169.
34. Fox CS, Golden SH, Anderson C, Bray GA, Burke LE, de Boer IH, et al. Update on prevention of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes mellitus in light of recent evidence: A scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2015;38(9):1777-803.
35. Boulton AJ, Kempler P, Ametov A, Ziegler D. Whither pathogenic treatments for diabetic polyneuropathy? *Diabetes Metab Res Rev.* 2013;29(5):327-33.
36. Papanas N, Ziegler D. Efficacy of α -lipoic acid in diabetic neuropathy. *Expert Opin Pharmacother.* 2014;15(18):2721-31.
37. Çakici 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.
38. Ziegler D, Low PA, Litchy WJ, Boulton AJ, Vinik AI, Freeman R, et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with α -lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: The NATHAN 1 Trial. *Diabetes Care.* 2011;34(9):2054-60.
39. Ziegler D, Movsesyan L, Mankovsky B, Gurieva I, Abylaiy Z, Stokov I. Treatment of symptomatic polyneuropathy with actovegin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2009;32(8):1479-84.
40. Balakumar P, Rohilla A, Krishan P, Solairaj P, Thangathirupathi A. The multifaceted therapeutic potential of benfotiamine. *Pharmacol Res.* 2010;61(6):482-8.
41. WHO/NHD/99.13. Thiamine deficiency and its prevention and control in major emergencies. Disponible en: http://www.who.int/nutrition/publications/en/thiamine_in_emergencies_eng.pdf
42. Xie F, Cheng Z, Li S, Liu X, Guo X, Yu P, et al. Pharmacokinetic study of benfotiamine and the bioavailability assessment compared to thiamine hydrochloride. *J Clin Pharmacol.* 2014;54(6):688-95.

43. Pácal L, Kuricová K, Kaňková K. Evidence for altered thiamine metabolism in diabetes: Is there a potential to oppose gluco- and lipotoxicity by rational supplementation? *World J Diabetes*. 2014;5(3):288-95.
44. Thornalley PJ, Babaei-Jadidi R, Al AH, Rabbani N, Antonysunil A, Larkin J, et al. High prevalence of low plasma thiamine concentration in diabetes linked to a marker of vascular disease. *Diabetologia*. 2007;50(10):2164-70.
45. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001;414(6865):813-20.
46. Hammes HP, Du X, Edelstein D, Taguchi T, Matsumura T, Ju Q, et al. Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy. *Nat Med*. 2003;9(3):294-9.
47. Zhao J, Zhong CJ. A review on research progress of transketolase. *Neurosci Bull*. 2009;25(2):94-9.
48. Schenk G, Duggleby RG, Nixon PF. Properties and functions of the thiamin diphosphate dependent enzyme transketolase. *Int J Biochem Cell Biol*. 1998;30(12):1297-318.
49. Tanhäuserová V, Kuricová K, Pácal L, Bartáková V, Rehořová J, Svojanovský J, et al. Genetic variability in enzymes of metabolic pathways conferring protection against non-enzymatic glycation versus diabetes-related morbidity and mortality. *Clin Chem Lab Med*. 2014;52(1):77-83.
50. Babaei-Jadidi R, Karachalias N, Ahmed N, Battah S, Thornalley PJ. Prevention of incipient diabetic nephropathy by high-dose thiamine and benfotiamine. *Diabetes*. 2003;52(8):2110-20.
51. Gadau S, Emanuelli C, Van Linthout S, Graiani G, Todaro M, Meloni M, et al. Benfotiamine accelerates the healing of ischaemic diabetic limbs in mice through protein kinase B/Akt-mediated potentiation of angiogenesis and inhibition of apoptosis. *Diabetologia*. 2006;49(2):405-20.
52. Ma H, Li SY, Xu P, Babcock SA, Dolence EK, Brownlee M, et al. Advanced glycation endproduct (AGE) accumulation and AGE receptor (RAGE) up-regulation contribute to the onset of diabetic cardiomyopathy. *J Cell Mol Med*. 2009;13(8B):1751-64.
53. Stracke H, Hammes HP, Werkmann D, Mavrakis K, Bitsch I, Netzel M, et al. Efficacy of benfotiamine versus thiamine on function and glycation products of peripheral nerves in diabetic rats. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2001;109(6):330-6.
54. Cameron NE, Gibson TM, Nangle MR, Cotter MA. Inhibitors of advanced glycation end product formation and neurovascular dysfunction in experimental diabetes. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1043:784-92.
55. Sánchez-Ramírez GM, Caram-Salas NL, Rocha-González HI, Vidal-Cantú GC, Medina-Santillán R, Reyes-García G, et al. Benfotiamine relieves inflammatory and neuropathic pain in rats. *Eur J Pharmacol*. 2006;530(1-2):48-53.
56. Hurt JK, Coleman JL, Fitzpatrick BJ, Taylor-Blake B, Bridges AS, Vihko P, et al. Prostatic acid phosphatase is required for the antinociceptive effects of thiamine and benfotiamine. *PLoS One*. 2012;7(10):e48562.
57. Nacitarhan C, Minareci E, Sadan G. The effect of benfotiamine on mu-opioid receptor mediated antinociception in experimental diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2014;122(3):173-8.
58. Stirban A, Pop A, Tschoepe D. A randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled trial of 6 weeks benfotiamine treatment on postprandial vascular function and variables of autonomic nerve function in Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2013;30(10):1204-8.
59. Stirban A, Negrean M, Stratmann B, Gawlowski T, Horstmann T, Gotting C, et al. Benfotiamine prevents macro- and microvascular endothelial dysfunction and oxidative stress following a meal rich in advanced glycation end products in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(9):2064-71.
60. Stirban A, Negrean M, Stratmann B, Gotting C, Salomon J, Kleesiek K, et al. Adiponectin decreases postprandially following a heat-processed meal in individuals with type 2 diabetes: an effect prevented by benfotiamine and cooking method. *Diabetes Care*. 2007;30(10):2514-6.
61. Stirban A, Nandrea S, Kirana S, Gotting C, Veresiu IA, Tschoepe D. Benfotiamine counteracts smoking-induced vascular dysfunction in healthy smokers. *Int J Vasc Med*. 2012;2012:968761.
62. Stracke H, Gaus W, Achenbach U, Federlin K, Bretzel RG. Benfotiamine in Diabetic Polyneuropathy (BENDIP): Results of a randomised, double blind, placebo-controlled clinical Study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2008;116(10):600-5.
63. Haupt E, Ledermann H, Kopcke W. Benfotiamine in the treatment of diabetic polyneuropathy—a three-week randomized, controlled pilot study (BEDIP study). *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2005;43(2):71-7.
64. Stracke H, Lindemann A, Federlin K. A benfotiamine-vitamin B combination in treatment of diabetic polyneuropathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1996;104(4):311-6.
65. Ledermann H, Wiedey KD. Behandlung der manifesten diabetischen Neuropathie. Therapeutische Wirkung des neurotrophen Vitamin-B-Komplexes B1-B6-B12. *Therapiewoche*. 1989;39:1445-9.
66. Du X, Edelstein D, Brownlee M. Oral benfotiamine plus alpha-lipoic acid normalises complication-causing pathways in type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2008;51(10):1930-2.
67. Fraser DA, Diep LM, Hovden IA, Nilsen KB, Sveen KA, Seljeflot I, 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(5):1095-7.
68. Ziegler D, Tesfaye S, Kempler P. 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;35:1095-7. *Diabetes Care*. 2012;35(11):e79; author reply e80.
69. Dyck PJ, Norell JE, Tritschler H, Schuette K, Samigullin R, Ziegler D, et al. Challenges in design of multicenter trials: end points assessed longitudinally for change and monotonicity. *Diabetes Care*. 2007;30(10):2619-25.
70. Ziegler D, Schleicher E, Strom A, Knebel B, Fleming T, Nawroth P, et al. Association of transketolase polymorphisms with measures of polyneuropathy in patients with recently diagnosed diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017;33(4).
71. Spallone V. Might genetics play a role in understanding and treating diabetic polyneuropathy? *Diabetes Metab Res Rev*. 2017;33(4).
72. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015;14(2):162-73.
73. Ziegler D, Fonseca V. From guideline to patient: a review of recent recommendations for pharmacotherapy of painful diabetic neuropathy. *J Diabetes Complications*. 2015;29(1):146-56.
74. Waldfogel JM, Nesbit SA, Dy SM, Sharma R, Zhang A, Wilson LM, et al. Pharmacotherapy for diabetic peripheral neuropathy pain and quality of life: A systematic review. *Neurology*. 2017;88(20):1958-67.
75. Dy SM, Bennett WL, Sharma R, Zhang A, Waldfogel JM, Nesbit SA, et al. Preventing Complications and Treating Symptoms of Diabetic Peripheral Neuropathy. Comparative Effectiveness Review Number 187. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2017. Report No.: 17-EHC005-EF.
76. Dosenovic S, Jelcic Kadic A, Miljanovic M, Biocic M, Boric K, Cavar M, et al. Interventions for neuropathic pain: an overview of systematic reviews. *Anesth Analg*. 2017;125(2):643-52.