

A neuropathia diabetica patomechanizmusa: az oki kezelés elméleti háttere

WINKLER GÁBOR DR.¹ ■ KEMPLER PÉTER DR.²

¹Szent János Kórház, II. Belgyógyászati Osztály, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A cukorbetegséghez társuló idegrendszeri károsodás kialakulásának mechanizmusa ma sem teljes mértékben tisztázott, bár az utóbbi évtizedben számos, részben terápiás konzekvenciával járó adat vált ismertté. Az endoneurális véráramlás csökkenése részben a primer haemostasis károsodásának, a koagulációs rendszer trombogén irányú elmozdulásának következménye. A hyperglykaemia a szuperoxid-anion fokozott képződése révén a glikolízisben kulcsszerepet játszó glicerinaldehid-3-foszfát-dehidrogenáz aktivitásának csökkenéséhez, alternatív anyagcsereutak (poliol-, hexóz-amin-, diacil-glicerol-, proteinkináz-C anyagcsereút, fehérjeglükáció) aktiválásához vezet. A végglükációs fehérjék fokozzák a nukleáris faktor κ -B aktivitását, vasoaktív tényezők és citokinek (interleukin-1, -6, tumor nekrozis-faktor- α) termelődését. A patogenetikai alapon nyugvó oki kezelés célja a neuropathiás károsodás progressziójának lassítása, megállítása vagy visszafordítása. Az oki kezelés legfontosabb összetevői: a szénhidrátanyagcsere-helyzet optimális beállítása, a rizikófaktorok kezelése, valamint benfotiamin és alfa-liponsav adása. A transzketoláz-aktivátor benfotiamin egyrészt gátolja a hyperglykaemia következményeként előtérbe kerülő legfontosabb alternatív anyagcsereutak (fehérjeglükáció, diacil-glicerol-, proteinkináz-C-aktiváció, poliol- és hexóz-amin-anyagcsereút) aktivitását, másrészt fokozza a pentóz-foszfát-sönt aktivitását. A benfotiamin klinikai hatékonyságát számos hazai és nemzetközi tanulmány igazolta. Az antioxidáns hatású alfa-liponsav az oxidatív stressz csökkentése révén elősegíti a glicerinaldehid-3-foszfát-dehidrogenáz aktivitásának fokozódását. Az alfa-liponsav mind infúzióban, mind per os adagolva csökkenti a neuropathiával összefüggő tüneteket és mérsékli a neuropathiás károsodást. Összességében a neuropathia diabetica jól illusztrálja, hogy a patomechanizmussal kapcsolatos ismereteink bővülése számottevően hozzájárulhat a terápia sikeréhez is.

Kulcsszavak: neuropathia diabetica, oxidatív stressz, fehérjeglükáció, benfotiamin, alfa-liponsav

Pathomechanism of diabetic neuropathy: background of the pathogenesis-oriented therapy

The pathomechanism of diabetic neuropathy remains still poorly understood, however, a broad spectrum of novel findings associated with therapeutic consequences emerged during the last decades. Both disturbed function of primary hemostasis and increased activity of coagulation system contribute to the reduced endoneurial blood flow. Increased superoxide anion production induced by hyperglycemia leads to decreased activity of glycerinaldehyd-3-phosphate dehydrogenase and to consequential increased activity of alternative pathways, including the polyol-, hexosamine-, diacylglycerol protein kinase-C- and advanced glycation pathways. Advanced glycation endproducts increase the activity of the nuclear-factor κ -B, as well as the production of vasoactive factors and cytokines (interleukin-1, -6, tumor necrosis factor α). The aim of pathogenetic oriented treatment is to slow down, stop or reverse the progression of neuropathy. Components of pathogenetic oriented treatment are glycaemic control, management of risk factors, benfotiamine and alpha-lipoic acid. On one hand, transketolase-activator benfotiamine inhibits alternative pathways induced by hyperglycemia (the polyol-, hexosamine-, diacylglycerol protein kinase-C-, and advanced glycation pathways), while, on the other hand, it increases the activity of the pentose-phosphate-shunt. The clinical effectiveness of benfotiamine has been shown in many international and Hungarian trials. Alpha-lipoic acid as a powerful antioxidant decreases oxidative stress and this way increases the activity of glycerinaldehyd-3-phosphate dehydrogenase. Alpha-lipoic acid administered in infusion or oral treatment decreases both symptoms of neuropathy and neuropathic deficit. In conclusion, the case of diabetic neuropathy illustrates well, how widening of our knowledge on pathogenesis might contribute to successful therapy.

Keywords: diabetic neuropathy, oxidative stress, protein glycation, benfotiamine, alpha-lipoic-acid

(Beérkezett: 2010. április 7.; elfogadva: 2010. április 27.)

Rövidítések

ACE = angiotenzinkonvertáló enzim; AGE = (advanced glycation end-products) végglükációs termékek; ATP = adenzin-trifoszfát; CGRP = (calcitonin gen-related peptide) kalcitonin-gén-függő peptid; DAG = diacil-glicerol; DCCT = Diabetes Control and Complications Trial; EDRF = (endothelium-derived relaxing factor) endotheleredetű relaxáló tényező; GAPDH = glicerin-aldehid-3-foszfát-dehidrogenáz; GLUT = glükóztranszporter; IGF = (insulin-like growth factor) inzulin-szerű növekedési faktor; NAD = nikotinsav-adenin-dinukleotid; NADH = az előző redukált alakja; NADP = a NAD foszfátalt alakja; NADPH = a NADP redukált formája; NBF = (nerve blood flow) idegi véráramlás; NCV = (nerve conduction velocity) idegvezetési sebesség; NF- κ B = nukleáris faktor kappa-B; NO = nitrogén-monoxid; b-, e-, iNOS = agyi, endothelialis, indukálható nitrogén-monoxid-szintáz; PAI-1 = plazminogénaktivátor-inhibitor-1; PAS = szövetfestési reakció (perjódosavas Schiff-reakció); PG = prosztaglandin; PGI₂ = prosztaciklin; PKC = proteinkináz-C; RAGE = az AGE receptora; TGF = (transforming growth factor) transzformáló növekedési faktor; TK = transzketoláz; TNF = tumornekrozis-faktor; UDP = uridin-difoszfát; UKPDS = United Kingdom Prospective Diabetes Study; VEGF = (vascular endothelial growth factor) vascularis endothelialis növekedési tényező; VPF = (vascular permeability factor) vascularis permeabilitási tényező

A cukorbetegséghez társuló idegbántalom napjainkban is aluldiagnostizált szövődmény, amely egyrészt a betegek életminőségének, másrészt életkilátásainak számottevő romlásához vezet. Eredményes kezelésének egyik alapvető feltétele a szövődmény kialakulásában szerepet játszó tényezők minél pontosabb feltérképezése. Munkánkban a patomechanizmussal kapcsolatos újabb ismereteket kívánjuk bemutatni, különös tekintettel azon aspektusokra, amelyek terápiás konzekvenciával is járnak.

A neuropathia diabetica patomechanizmusa összességében ma sem tekinthető tisztázottnak [1]. Ugyanakkor a patogenetikai háttér feltárásában az utóbbi évek jelentős előrelépést hoztak – különösen nagy a fejlődés a molekuláris biológiai mechanizmusok megismerése terén –, számos részkérdés azonban még ma sem teljesen tisztázott. Ennek magyarázatául szolgálhat, hogy

- az experimentálisan előidézett károsodások állatkísérletes adatainak humán vonatkoztatása csak fenntartásokkal lehetséges;
- a kórképek egy része állattörzsekben spontán nem fordul elő;
- az adott tünetekhez és panaszokhoz rendelhető, morfológiai elemzésekre alkalmas minta etikai okok folytán csak korlátozott mértékben áll rendelkezésre;
- a humán észlelések patológiai leletében sok az eltérés (okai között egyaránt szerepelhet a biopsziák eltérő helye, a mintavételi technikák különbsége, az észlelt elváltozások szegmentális előfordulása, a vizsgáltak különböző kora, társbetegségek módosító hatása, a klinikai megjelenés szerint változó hisztomorfológiai kép stb.);
- a klinikai kép, a háttérben álló biokémiai változások és a morfológiai lelet nem feltétlenül korrelálnak egymással;
- ugyanaz a kiváltó ok eltérő lokalizációjú és klinikai megjelenésű kórformákban jelentkezhet.

A cukorbetegséghez csatlakozó idegrendszeri károsodás patomechanizmusával az *Orvosi Hetilap* hasábjain korábban már foglalkoztunk [2]. A neuropathiás károsodások elsődleges helye az axon és hüvelyei, a körülvevő kötőszövetes elemekkel és endoneurális érhálózóattal.

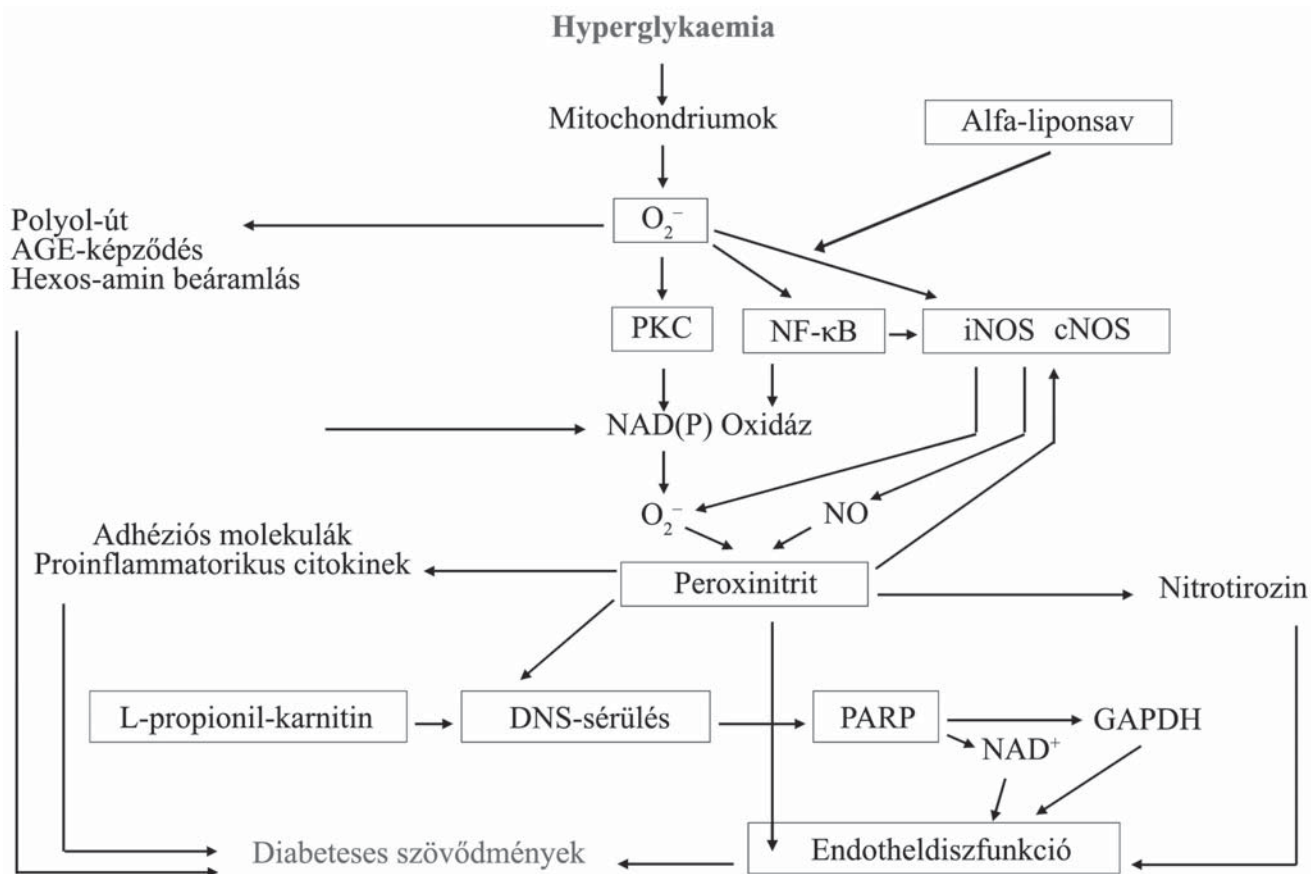
A neuropathia kialakulásában döntően két mechanizmus vesz részt, az idegszövet mikrocirkulációját biztosító vasa nervorum funkcionális és/vagy strukturális károsodása – ami végső soron az idegszövet ischaemiáját eredményezi –, illetve az anyagcsere-tényezők (például a hyperglykaemia) idegelemeket közvetlenül érő hatása. (A microvasculatura érintettsége magyarázza a diabeteses neuropathia microangiopathiás szövődmények közé sorolását is.) Az említett folyamatok valójában egyidejűleg és egymás mellett zajlanak, több ponton kapcsolódnak is egymással. Az egyik legfontosabb ilyen összekapcsoló tényező a nitrogén-monoxid (NO) [3, 4, 5, 6, 7], amelynek szöveti szintje mind az endoneurális véráramlás károsodásának, mind az oxidatív gyökök fokozott képződésének eredményeként csökkenhet. A reaktív gyökök fokozott képződésének és az antioxidáns védelem csökkenésének eredménye az „oxidatív stressz” [1, 6, 7, 8, 9], ami mai tudásunk szerint a micro- és – nagy valószínűséggel – a macroangiopathiás károsodások patomechanizmusának végső közös effektor tényezője [7, 8, 9] (1. ábra).

A vasculaturát érő hatások

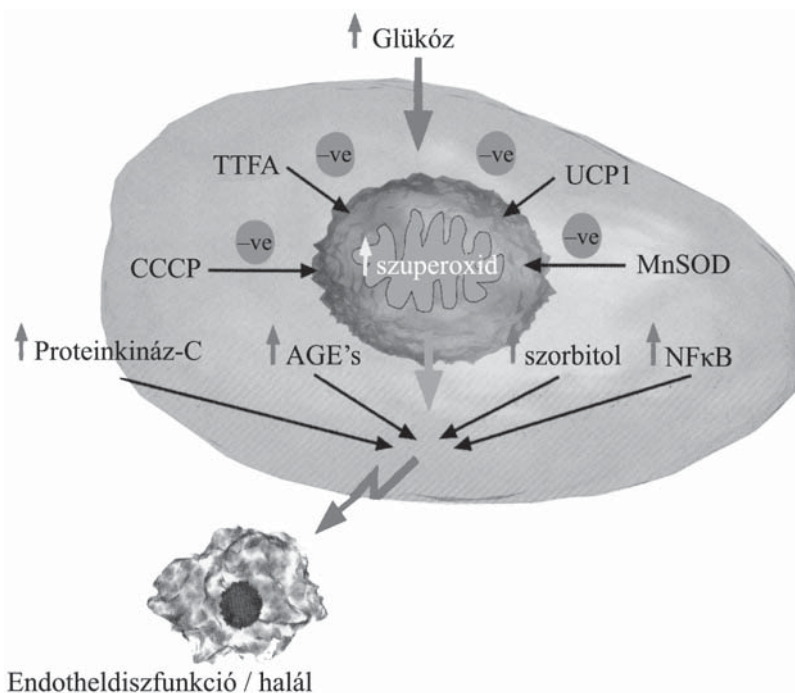
A microvascularis eltérések – azaz az érfal megvastagodásának és scleroticus átalakulásának – diabetesesek idegrostjaiban történő első leírása *Fagerberg* nevéhez fűződik 1956-ban. Ma már ismert, hogy az eltérések háttérben részben érfali károsodások, részben lumenális, döntően haemorheológiai változások állnak. A patogenetikai történések pontos láncolata nem tisztázott, a folyamatok eredőjeként azonban vasoconstrictio, oedema és ischaemia alakul ki, amelyek az endoneurális vérkeringés károsodását vonják maguk után [1, 10].

Érfali károsodások

A hyperglykaemia az érfal sejtjeit összetett hatások útján károsítja. Jól ismert, hogy a glükóz endothelsejtekbe lépése inzulintól független mechanizmussal, a GLUT-1 glükóztranszporter molekula révén, a koncentrációgradienst követve történik. Az intracelluláris glükóztartalom megemelkedése a mitochondriumok szuperoxid-anion-termelésének fokozódását, a glikolízis felgyorsulását, a szabad gyökök növekvő termelődését, továbbá az NF- κ B-aktivitás felerősödését eredményezi (2. ábra). Az intermedier anyagcsere élettani útja számára rendelkezésre álló enzimkapacitás korlátozott volta folytán előtérbe kerülnek a glükózyangycsere alternatív útjai. E mechanizmusokkal a közvetlen



1. ábra | Az oxidatív stressz szerepe a diabetesez szövődmények létrejöttében [7].
 PKC = proteinkináz-C; NF-κB = nukleáris faktor kappa-B; iNOS, eNOS = indukálható, illetve endothelialis nitrogén-monoxid-szintáz;
 NAD(P)H = nikotinsav-adenin-dinukleotid (foszfát); DNA = dezoxiribonukleinsav; PARP = poli-ADP-ribóz-polimeráz; ADP = adenin-dinukleotid-foszfát; NO = nitrogén-monoxid; GAPDH = glicerin-aldehid-3-foszfát-dehidrogenáz



2. ábra | A szuperoxid-anion-képződés fokozódása és az endotheldiszfunkció/pusztulás kapcsolata
 TTFAs = thenoyltrifluoroacetone; UCP1 = 1-es típusú szétkapcsoló fehérje; CCCP = carbonyl cyanid m-chlorophenylhydrazon; MnSOD = Mn-szuper-oxid-dizmutáz; AGEs = végglükációs termékek; NF-κB = nukleáris faktor kappa-B

anyagcserehatások áttekintésekor foglalkozunk részletesebben [11, 12].

A hyperglykaemia további következményeiként fokozódik a fehérjék nem enzimatisz glikációja (úgynevezett végglikációs termékek – advanced glycaemic endproducts: AGEs – szaporodnak fel), felgyorsul a lipidperoxidáció [13, 14]. Az AGE-felszaporodás – ami igen gyors folyamat, in vitro körülmények között, például nagy glükóztartalmú közegben tartott endothelsejt-kultúrában, egy hét alatt 13,8-szeres növekedését figyelték meg – az érfali sejtek működését jelentősen károsítja [14].

Az endothelium működészavara következtében fokozódik a vasoconstrictor hatású tényezők, például az endothelin és az angiotenzin, csökken a vasodilatator ágensek, például a prosztaciklin (PGI₂), P-anyag, calcitonin-gén-függő peptid (CGRP), endothelialis hiperpolarizáló faktor, valamint a bradikinin expressziója és termelődése [15, 16].

Luminális változások

A vasoconstrictor/dilatator tényezők megváltozó termelődése eredményeként károsodik az érfal és a trombocyták kölcsönhatásán alapuló haemostaticus rendszer, az úgynevezett primer haemostasis. Ezt jelzi az in vivo vérlemezke-aktiváció fokozódása, a trombocytavolumen, a szérum trombocytaspecifikus β -thromboglobulin tartalmának emelkedése.

Az érrendszert közvetlenül érintő hatások egy másik – az előzőekkel szoros kapcsolatban álló – része az áramlási viszonyok megváltozását eredményezi. Ennek – a primer haemostasis károsodása mellett – a koagulációs rendszer egyes komponenseinek megváltozó termelődése (például a von Willebrand-faktor fokozott képződése), a fibrinolízis károsodása, a viszkozitás fokozódása, valamint a vörösvértestek csökkent deformabilitása és flexibilitása a legfontosabb tényezői. Ez utóbbi – más tényezők mellett – szorosan összefügg az intracelluláris Ca⁺⁺-tartalommal, illetve az azt szabályozó Ca⁺⁺-Mg⁺⁺-ATP-áz aktivitással. Egyes megfigyelések csökkent enzimaktivitást írtak le neuropathiás cukorbetegség szérumában [17].

Hyperglykaemiás közegben a koagulációs rendszer aktivitása megváltozik. A részletek ismertetése meghaladja a jelen fejezet kereteit, csak vázlatos összefoglalására szorítkozhatunk. Meg kell említeni a fibrinogénszintézis fokozódását, a trombingeneráció felgyorsulását, a protein S és C szintjének csökkenését, prokoagulációs alvadási faktorok (például a VIIc és VIIIc) megváltozott képződését. A hyperglykaemia okozta fokozott fehérjéglikáció részeként csökken a szérum antitrombin-III-aktivitása is.

A fibrinolízis elhúzódóvá válik, amit az endothelium elégtelen szöveti plazminogénaktivátor-termelésével magyaráznak. [Metabolikus szindrómában, illetve 2-es

típusú diabetesben megfigyelték a plazminogénaktivátor-inhibitor (PAI) -1 fokozott termelődését is.]

Emelkedik a szérum fibrinogén- és α_2 -globulin-, míg csökken az albumintartalma. Mindez a viszkozitás növekedését eredményezi, amit tovább ront a vércukorszint (tartós) emelkedését kísérő hemokoncentráció. Meggyőző adatok támasztják alá, hogy a felsorolt eltérések mértéke szorosan korrelál a glykaemia mértékével. Ezzel magyarázható, hogy az anyagcsere egyidejű rendezése nélkül alkalmazott trombocytaadhezivitást csökkentő (úgynevezett „antiplatelet”) szereknek a microangiopathiás szövödmények tekintetében számottevő protektív hatásuk nincs. (Nem mond ennek ellent az egyes antidiabetikus készítmények – például a gliclazid – alkalmazása kapcsán kimutatott kedvező haemoreológiai- és scavanger-hatás, ami az adott készítmények esetében az anyagcsere-rendezés hatását erősítő adjuváns tulajdonság [18].)

A felsorolt tényezőket hosszú időn keresztül csak a (hyper)glykaemia krónikus hatásával összefüggésben tanulmányozták. Újabb adatok meggyőzően bizonyítják a határértékeket meghaladó vércukorszint-emelkedések akut károsító voltát is. E tekintetben elsősorban a postprandialis hyperglykaemia és hyperlipidaemia jelentős [19, 20]. Megfigyelték e „postprandialis csúcs” adhéziós molekulák termelődését elősegítő, prokoaguláns, a lipidperoxidációt fokozó, citokinek fokozott felszabadulását eredményező tulajdonságát is.

Az érfali és a luminális tényezők kölcsönhatása

A microangiopathiás károsodás során az endothelsejtek térfogata nő – fénymikroszkóppal PAS-pozitív anyag lerakódása figyelhető meg –, proliferációjuk fokozódik. Megvastagszik a bazálmembrán (ez elektronmikroszkópos felvételeken a membrán látszólagos kettőződésekként mutatkozik). Endoneurialis oedema alakul ki, a kapillárisok lumene beszűkül, megnő az áramlási ellenállás, a keringés az érintett területeken lelassul, az érintett idegterület ischaemiássá válik. Ennek és a vörösvértestek diabetesben ugyancsak megfigyelt működészavarának, az oxigénkötő és -leadó képesség megváltozásának eredményeként romlik az oxigénellátás, szöveti hypoxia lép fel. Az ischaemia aktiválja a proteinkináz (PKC) B-t – a hyperglykaemiával és az oxidatív stresszel való összefüggéseire a metabolikus teóriák áttekintése kapcsán visszatérünk –, fokozza a vascularis endothelialis növekedési faktor (VEGF) termelődését, károsítja a NO-függő vasodilatációt. Mindez tovább mélyíti az ischaemia szövetkárosító hatását [7, 8]. A károsodás hosszabb idejű fennállása a nagy anyagcseréjű idegszövet (respirációs kvóciens 1,0 körüli!) funkcionális, majd strukturális sérülését, az ideghüvelyek laesióját, végső soron az idegek demyelinisációját és az axonok atrophiját eredményezi.

E folyamatok morfológiai megfelelőjeként neuropathiában megbetegedettek biopsziás anyagainak szövettani metszetein megvastagodott falú, változó kaliberű kapillárisok, helyenként kapilláris-microthrombosisok, részlegesen vagy teljesen elzárt lumenű erek figyelhetők meg. Az endothelkárosodást az érfal további elemeinek sérülése, majd pericytavesztés követi. Az érintett területeken a myelinisált idegrostok számának megfogyatkozása ismerhető fel, ami ozmiumtetroxid festéssel jól detektálható.

A microangiopathiás mechanizmusú károsodásokra hosszú időn keresztül nem volt közvetlen bizonyítékunk. Már az 1980-as években azonban több munkacsoport igazolta experimentális diabetesben az endoneurális keringés jelentős csökkenését, a szöveti oxigénnyomás ezt kísérő esését és az érelenállás emelkedését. Kimutatták továbbá, hogy oxigén alkalmazására az előzőleg csökkent idegvezetési sebesség (nerve conduction velocity, NCV) számottevően emelkedett, noha a károsodott idegelemekből készített szövethomogenizátum biokémiai elemzése azt nem indokolta, azaz a diabetest kísérő neurobiokémiai eltérések változatlanul fennálltak. Kísérletes körülmények között hypoxia önmagában is a diabetesben megfigyelthez hasonló elektrofiziológiai változásokat eredményezett anélkül, hogy a diabetest jellemző anyagcsere-eltérések kimutathatók lettek volna. A felsorolt adatok alapján ma nincs kétség afelől, hogy a kiserek károsodása a diabeteses neuropathia egyik fontos patogenetikai tényezője.

Az idegi véráramlás (nerve blood flow, NBF) csökkenésének a neuropathia patogenezisében képviselt jelentőségét több vasodilatator hatású gyógyszerrel végzett megfigyelés is alátámasztja, noha ezek klinikai alkalmazása egyelőre nem váltotta be a hozzá fűzött reményeket. Kísérletes körülmények között prosztoglandin- (elsősorban PGE₁-), illetve PGI₂-analógok alkalmazása helyreállította a korábban csökkent NBF-et és az egyidejűleg lassult NCV-t. Adrenoceptorblokkád, angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) gátlók, valamint angiotenzin-II-receptor-1-antagonisták (ARB-típusú szerek) hasonlóan kedvező hatást fejtettek ki: fokozták a NO-képződést és csökkentették az oxidatív stressz hatását. Bár az experimentális megfigyelések különböző állattörzseken és érmodelleken szerzett tapasztalatokon alapulnak, a hatás nyilván nem szövet-specifikus természetű [21]. A NO-donorként szolgáló izoszorbid-dinitrát is javította az NBF-et és az NCV-t [22].

Metabolikus tényezők

A hyperglykaemia idegszövetet érő közvetlen károsító hatása is több támadáspontú, összetevői megegyeznek az endothelt is érő hatásokkal. Mind a szuperoxid-anion fokozódó képződése (2. ábra), mind a glikolízis felgyorsulása, a poliol- és a hexóz-amin anyagcsereút, vala-

mint az ortoglikoziláció élettanihoz képest fokozott aktivitása szabad gyökök megnövekedett termelődését eredményezi (3. ábra).

Az oxidatív stressz szerepe

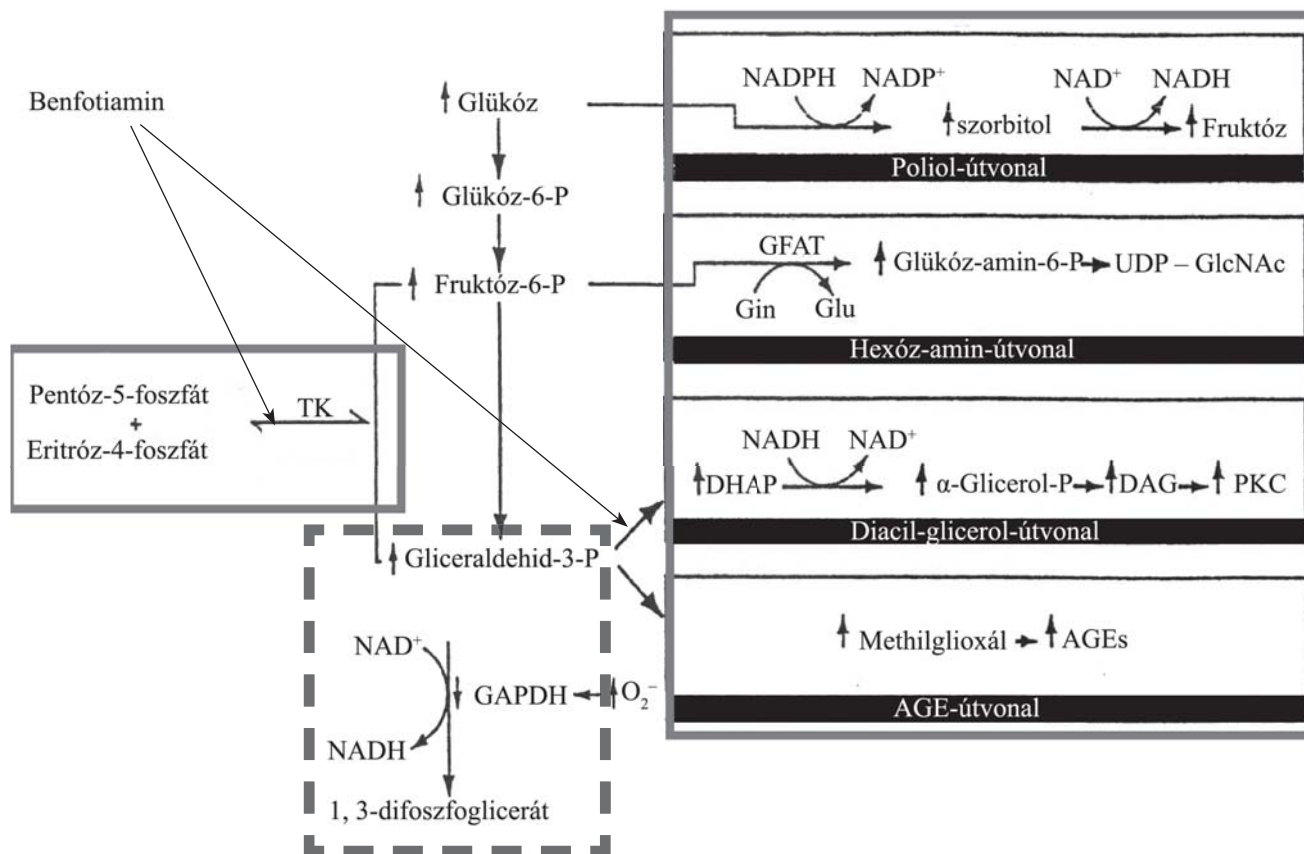
Jól ismert, hogy a NO az endothelfunkció és a szöveti vérátáramlás meghatározó tényezője. A szervezetben NO-szintáz (NOS) közreműködésével, L-argininből képződik. A NOS több formája, konstitutív (agyi: bNOS és endothelialis: eNOS), valamint inducibilis (iNOS) variánsai ismertek, utóbbi működését a hyperglykaemia fokozza, míg a mitochondriumok által termelt szuperoxid-anion az eNOS aktivitását gátolja. A fokozott szuperoxid-anion-termelődés másik következménye a PKC-aktivitás felerősödése, ami egy másik enzim, a nikotinsav-adenin-dinukleotid-foszfát- (NAD/P/H-) oxidáz induktora, amelynek aktivitásának fokozódása további szuperoxidtermelést eredményez.

A hyperglykaemia hatására felerősödő iNOS-működés a NO-termelődés fokozódását eredményezi, ami – az ugyancsak növekvő mértékben jelen lévő – szuperoxid-anion hatására erélyes reaktív természetű peroxinitrit képződéséhez vezet. Ennek eredményeként fokozódik a lipidperoxidáció és a nitrotirozin képződése (a „nitrosatív stressz”) [23]. A hyperglykaemia hatására csökkenő antioxidáns védelem és az oxidatív hatású termékek fokozott termelődése „oxidatív stresszhez”, az állapot tartós fennállása annak elmélyüléséhez vezet. Az oxidatív stressz további tényezői közé tartozik a glikolízis triózfoszfát stádiumában élettani körülmények között is termelődő metil-glioxál-képződés felerősödése, valamint az alternatív anyagcsereutak során képződő termékek növekvő jelenléte [7, 11, 12].

Alternatív anyagcsereutak előtérbe kerülése

Az idegszövet a szervezet nagy anyagcsere-igényű szövetei közé tartozik: energiaszükségletét döntően szénhidrátok oxidációjából fedezi. Az energiaszolgáltató folyamatokban – koenzimként – fontos szerepet töltenek be a B-vitamin-csoport tagjai, közülük is elsősorban a tiamin (B₁-vitamin) és a piridoxin (B₆-vitamin).

Az idegszövet glükózfelvétele – az endothelsejtekéhez hasonlóan – inzulinától független mechanizmussal, a koncentrációgradiens függvényében történik. Az emelkedő plazmaglükóz-tartalommal arányos mértékben emelkedik az idegsejtbe jutó glükóz mennyisége is, amelyet a rendelkezésre álló – de limitált – hexokináz-kapacitás, a sejten belüli glükózanyagcsere egyik sebességmeghatározó tényezője (a glikolízis első enzimatikuss lépése) egy ideig aktivitásának fokozásával kompenzál. A maximális kapacitás határán felerősödnek az élettani körülmények között alárendelt jelentőségű alternatív anyagcsereutak, a szorbitol- és a hexóz-amin-út, valamint a PKC-aktivációhoz és a fokozott AGE-képződéshez vezető mechanizmusok [1, 11, 12].



3. ábra

A hyperglykaemia hatására aktiválódó alternatív anyagcsereutak és a pentóz-foszfát-út kapcsolódása

NADPH/NADP = nikotinsav-amid-dinukleotid, illetve redukált formája; UDP = uridil-difoszfát; GlcNAc = N-acetil-glükózamin; Gln = glutamin; Glu = glutaminsav; GFAT = glutamin-fruktóz-6-foszfát-amidotranszferáz; DHAP = dihidroxi-acetonfoszfát; DAG = diacil-glicerol; PKC = proteinkináz-C; AGE = végglikációs termék; TK = transzketoláz; GAPDH = glicerin-aldehid-3-foszfát-dehidrogenáz

Paradox módon az intracelluláris szubsztrátútlínát nem javítja, hanem rontja az idegszövet működését. Experimentális diabetesben például a neuron energia-termelésének 20–30%-os csökkenését mutatták ki, ami – reverzibilis módon – már rövid idejű vércukorszint-emelkedés mellett is megfigyelhető volt. Az energiatermelés károsodása több hatás következménye, közéjük tartozik az ozmolitok sejten belüli arányának megváltozása (elsősorban a mioinozitol-depléció), a glükóz pentóz- és triózfoszfátok felé történő átalakulásának fokozódása (ami a heparán, egy nem szulfatált glükóz-aminoglikán, képződésének fokozódásához vezet), az AGE-termékek felgyorsult képződése.

Hosszú időn keresztül úgy látszott, hogy a szorbitol-út károsító hatása elsősorban a sejten belüli ozmotikus nyomás emelkedésével magyarázható, csak később figyeltek fel az ozmolitok sejten belüli arányának megváltozására, ezen belül is a mioinozitol-depléció idegéletteni jelentőségére.

A mioinozitol-depléció idegéletteni jelentősége a sejtmembrán foszfoinozitidek képződésének károsodása, a diacil-glicerol- (DAG-) szintézis zavara, a Na⁺-K⁺-ATP-áz működésének következményes csökkenése, az ingerületvezetés és a Na⁺-dependens aminosav-felvétel ká-

rosodása. Emelkedik az intracelluláris Na⁺, csökken a K⁺-tartalom. A Na⁺-tartalom megemelkedése az ideghüvelyek lefűződésénél – az úgynevezett paranodális régiókban – axonduzzadáshoz, a myelinlemezek és az axon szeparálódásához, úgynevezett axogialis dys-junctióhoz vezet. Mioinozitol-supplementáció azonban kísérletes körülmények között csak részben eredményezte az NCV csökkenésének várt javulását. Más vizsgálatok ezért felvetették, hogy a kialakuló károsodásban a mioinozitol-tartalom csökkenése mellett az ozmolitok arányának megváltozása is legalább ilyen jelentőségű.

A poliol-anyagcsereút

Az alternatív anyagcsereutak közül a legrégebben tanulmányozott, ezért részleteiben is a legjobban tisztázott folyamatsor [11, 12]. Lényege a glükóz szorbitolon keresztül fruktóz-1-foszfáttá történő alakulása, amely fruktóz-1,6-difoszfáton keresztül egy későbbi fázisban szükség szerint újra beléphet a glikolízis reakció-útjába (3. ábra).

A folyamat alapvetően nem glükózspecifikus, az összes aldohexóz jelenlétében létrejöhet. Így D-galaktóz-

ból galaktitol, D-xilózból dulcitol stb. képződhet. Az emberi szervezetben legnagyobb jelentőségű glükóz-szorbitol átalakulásból, és az ezt kísérő szorbitolfelszaporodásból adódóan az általánosabb értelmű „poliolút” mellett „szorbitolútként” való elnevezése is használatos. A reakcióút első lépéseként a glükózt az aldóz-reduktáz enzim szorbitollá alakítja, második lépéseként a szorbitol szorbitol-dehidrogenáz hatására fruktózzá alakul.

Az aldóz-reduktáz a glükóz iránt kisebb affinitású, mint a hexokináz enzim. Így csak akkor lép működésbe, ha utóbbi kapacitása maximálisan lekötött. A folyamat létrejöttében, ütemének szabályozásában a glükóz → szorbitol átalakulást katalizáló aldóz-reduktáz enzim az úgynevezett rate-limiting, azaz a reakciósebességet meghatározó tényező. A szorbitol, illetve a reakcióút átmeneti végtermékeként megjelenő ketocukor, a fruktóz fokozott képződése összetett mechanizmusokkal károsítja a szövetek (így az idegszövet) működését:

- Hiperozmózis, illetve az ozmotikus kompenzáció eredményeként, a könnyen diffundáló ozmolitok (mioinozitol, taurin) vesztésével kialakuló ozmolit-arány-változás.
- Az aldóz-reduktáz kofaktoraként ható NAD(P)H szintjének a csökkenése a glutationképződés és ezen keresztül a glutation redox ciklus működészavarát eredményezi. Utóbbi a szervezet antioxidáns védelmi rendszerének egyik fontos eleme, működészavara az antioxidáns védelem csökkenésével jár.
- A reakciósorozat második lépését, a szorbitol → fruktóz átalakulást a NAD-kofaktor NADH-vá történő átalakulása kíséri. Egyes felvetések szerint a NADH fokozott jelenléte hozzájárul a hypoxia hatásainak érvényesüléséhez
- A képződő fruktóz fokozott (a glükózhoz képest közel tízszeres) mértékben glikozilálódik. Fokozott az autooxidációs készsége, megnő a szabadgyök-felszabadulás, egyben fokozódik az AGE-képződés is [22].

Hexóz-amin-út

A folyamat lényege, hogy a fruktóz-6-foszfátból, a glutamin-fruktóz-6-foszfát amidotranszferáz hatására, glükózamin-6-foszfát, majd ebből UDP-N-acetil-glükózamin képződik. A reakcióút végterméke a PAI-1 és a transzformáló növekedési faktor (TGF) β fokozott termeléséhez, valamint a szignálfehérjék megváltozó képződéséhez vezet. Ez utóbbiak, interferálva az inzulinreceptor jelátvitelével, az inzulinhatás károsodását, inzulinrezisztencia elmélyülését eredményezi.

A PKC-aktivitás fokozódása, az AGE-képződés felerősödése

A glikolízis egyik kulcsenzime a triózfoszfát-képződés utáni reakciósort katalizáló glicerin-aldehid-3-foszfát-

dehidrogenáz (GAPDH). Hyperglykaemia hatására az enzim aktivitása csökken, aminek eredményeként felerősödik két további, élettani körülmények között alárendelt jelentőségű anyagcsereút, a DAG-on keresztül történő PKC-aktiváció, illetve a metilglioxál és más reaktív vegyületek okozta AGE-termelődés. A végglükációs fehérjék receptoraikhoz (RAGE) kötődve fokozzák egyrészt az NF- κ B-aktivitást, másrészt egy sor jelátvivő fehérje (például a mitogén aktiválta proteinkináz), vazóaktív tényező (például endothelin-1) és citokin (interleukin-1, -6, TNF- α) termelődését [24].

A pentóz-foszfát-sönt és a transzketoláz-aktivitás

A pentóz-foszfát-út, a hat szénatomos cukrok öt szénatomos cukrokká alakulását lehetővé tevő mechanizmus, hyperglykaemia fennállásakor az intracelluláris glükózterhelés csökkentésének további lehetősége. E reakcióút kulcsenzime a transzketoláz (TK) enzim, amelynek kofaktora a B₁-vitamin. Az enzimaktivitás fokozása a fruktóz-6-foszfát, pentóz-5-foszfáttá alakulásának serkentését, az előzőekben vázolt alternatív anyagcsereutak károsító hatásának csökkentését eredményezheti. B₁-vitamin bevitelével, különösen az idegszövetben nagyobb koncentrációban feldúsuló lipidoldékony benfotiamin-származék alkalmazása révén a TK-aktivitás serkenthető [1, 12].

A vascularis és a metabolikus károsodások kapcsolódása

Az előzőekben áttekintett, az endoneuriumban és az idegsejtekben, illetve az azt körülvevő ideghüvelyben egyidejűleg zajló folyamatok végső soron szabad gyökök fokozott képződését (a glükóz autooxidációja, glikozilációs folyamatok, lipidperoxidáció, AGE-képződés) és az antioxidáns védelem gyengülését (az endoneurialis véráramlás lassulása, fokozott NADH-képződés, következményes hypoxia, mesangialis proliferáció, a glutationszint csökkenése, a glutation redox rendszer működészavara) eredményezik [1, 7, 8, 10, 11, 19].

Kimutatták azt is, hogy a NO – amely azonos a korábbi endotheleredetű relaxáló tényezővel (endothelium-derived relaxing factor: EDRF) – nemcsak a vasodilatatio fenntartásában vesz részt, hanem számos – közvetett – anyagcserehatással is rendelkezik. Így például befolyásolja a DAG képződését, sőt, az aldóz-reduktáz aktivitását is [5, 6, 8].

A DAG-PKC kapcsolat, ez utóbbi számos anyagcsere- és proliferációs folyamat jelátvitelében betöltött másodlagos jelátvivő szerepe folytán az utóbbi időben az érdeklődés előterébe került. Bizonyított, hogy a PKC a citoskeletális és adhéziós fehérjék foszforilálása, valamint a NO-szintáz felülszabályozása útján

szerepet játszik a vércukorszint emelkedését kísérő fokozott érpermeabilitás kialakulásában. A hypoxia indukálta angiogenesisben meghatározó szerepet betöltő vascularis endothelialis növekedési faktor (vascular endothelial growth factor: VEGF) – amelyet korábban vasculotropin, illetve vascularis permeabilitás faktor néven is említettek – génexpressziója is PKC-dependens mechanizmusú. Már utaltunk arra, hogy a vércukorszint élettanilag meghaladó emelkedése a glikolízis fokozódását, a glicerín-aldehid-3-foszfát megnövekedett képződését és ezen keresztül a foszfátidsav, a DAG- és a PKC-termelődés fokozódását eredményezi. E mechanizmusok a micro- és macroangiopathiás károsodások kialakulásában egyaránt részt vesznek [25].

A neuropathia diabetica egyéb lehetséges patomechanikai tényezői

Cukorbetegség egy részében viszonylag hamar megjelennek a microvascularis szövődmények, míg másokban nem vagy csak jóval később alakulnak ki. Valószínű, hogy e különbség oka a genetikai tényezőkben keresendő.

A *Steno munkacsoport* hipotézise szerint a genetikus ok a kapillárisok bazálmembránjának károsodott proteoglikán-anyagcserejében keresendő, s alapját a defektív izoenzim-termelődés képezi [1]. Ennek következtében csökken a szulfatált proteoglikánok képződése, megváltozik az érfal szerkezete. Így a microvasculatura az oxidatív stressz hatása iránt fokozottan érzékennyé válik. (A szulfatált proteoglikán csökkent képződésének szerepét már az anyagcsere-tényezők között, azaz a genetikus háttérrel való kapcsolatától függetlenül is említettük.)

Több adat támasztja alá immunmediált folyamatok részvételét a neuropathia patogenezisében. Így proximális diabeteses neuropathia néhány esetében polymorfonuclearis vasculitis kialakulását, immunkomplexek lerakódását figyelték meg [1, 10].

A spontán diabetes két állatmodelljében (az obes 2-es típusú diabetest reprezentáló BBZDR/Wor patkányban, illetve az 1-es típusú diabetes modelljének megfelelő BB/Wor patkányban) létrejövő diabeteses neuropathia funkcionális és strukturális sajátosságai eltérőek. Az 1-es típust képviselő modellben jóval súlyosabb idegvezetési zavar, a myelinizált rostok atrophija és nodalis károsodások voltak kimutathatók a másokban észleltékhez képest. Felvethető, hogy az eltérésekért a 2-es típusnak megfelelő modellben részlegesen megtartott inzulin, illetve C-peptid neuroprotektív hatása a felelős [26, 27]. Más megfigyelések az inzulinszerű növekedési faktor (insulin-like growth factor, IGF-1) hasonló neurotrophicus hatását vetik fel.

A patogenezis jobb megismerésének jelentősége: az oki terápia alkalmazása

A neuropathia diabetica hatékony kezelése csak patogenetikai alapon nyugvó, oki és – amennyiben szükséges – ennek kiegészítéseként alkalmazott tüneti (szimp-tómás) kezeléssel lehetséges [28]. A patogenetikai alapon nyugvó oki kezelés célja a neuropathiás károsodás progressziójának lassítása, megállítása vagy visszafordítása. Az oki kezelés legfontosabb összetevői a szénhidrátanyagcsere-helyzet optimális beállítása, a kockázati tényezők kezelése, az alternatív anyagcsereutakat gátló, transzketoláz-aktivátor benfotiamin és az antioxidáns alfa-liponsav adása.

A szénhidrát-anyagcserehelyzet optimális beállítása

Részletes áttekintésünkkel egyrészt igyekeztünk rávilágítani arra, hogy miért elengedhetetlen feltétele a diabeteses neuropathia minden formájának az anyagcsere lehető legteljesebb, tartós rendezése. 1-es típusú diabetesben a Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) [29], 2-es típusú diabetesben előbb a DCCT mintájára végzett Kumamoto-vizsgálat [30], majd az Egyesült Királyság Prospektív Diabetes Tanulmány (UKPDS) [31] igazolta a szorosabb anyagcsere-vezetés microvascularis érszövődmények relatív kockázatát csökkentő hatását a kevésbé szoros anyagcsereértékekkel kezeltekéhez képest.

Benfotiamin

A tartósan rendezett, ideális esetben közel normoglykaemiás anyagcsere-vezetés mellett a patomechanizmus feltárása lehetőséget nyújt az oki kezelés további formáinak alkalmazására.

A hyperglykaemia következtében előtérbe kerülő alternatív anyagcsereutak aktivitásának gátlása régi törekvés. Az aldóz-reduktáz-gátlók alkalmazása – számos biztató experimentális megfigyelést követően – a klinikumban összességében nem vált be [32]. *Brownlee és mtsai* igazolták a neuropathia oki kezelésében egyébként már korábban is alkalmazott benfotiamin hatásának pontos mechanizmusát [1, 12]. Igazolták, hogy a benfotiamin gátolja a hyperglykaemia következményeként előtérbe kerülő alapvető alternatív anyagcsereutak (előrehaladott fehérjeglükáció, diacil-glicerol – protein-kináz-C-aktiváció, hexóz-amin-anyagcsereút) aktivitását (3. ábra) [11, 12]. Az aldóz-reduktáz-gátlók klinikai alkalmazása kapcsán ugyanakkor kiderült, hogy az alternatív anyagcsereutak gátlása önmagában nem elegendő a klinikai neuropathia kedvező befolyásolásához. A benfotiamin esetében ugyanakkor további alapvető kedvező hatásokra derült fény: a benfotiamin a transzketoláz aktiválása révén képes a fiziológiás anyagcsereutak aktivi-

tásának jelentős fokozására, növelve a pentóz-foszfát-sönt aktivitását (3. ábra). A későbbiekben igazolást nyert, hogy a benfotiamin a poliolt-anyagcsereutat is gátolja [33]. A benfotiamin klinikai hatékonyságát a neuropathia diabetica kezelésében számos hazai és külföldi tanulmány igazolta [34, 35, 36, 37, 38].

Alfa-liponsav

Az intramitochondriális szuperoxid-aktivitás fokozódása igen korai eltérés, amelynek fontos szerepe van a peroxinitritképződésben. A szuperoxid-aktiváció a glikolízisben kulcsszerepet játszó gliceraldehid-3-foszfát-dehidrogenáz enzim aktivitásának csökkenését eredményezi [11]. Összességében az oxidatív stressz fokozódása alapvető jelentőségű az alternatív anyagcsereutak aktiválódásában (2. ábra). A folyamat végső soron sejtpusztuláshoz vezet, amely természetesen nemcsak az endothelsejtek pusztulását, hanem a perifériás idegrendszer esetében a neuronok apoptózisát, az idegrostok számának csökkenését eredményezi. Az antioxidáns tulajdonságokkal rendelkező szerek adása ezért régi törekvés volt a neuropathia kezelésében is. Hatékonyak az alfa-liponsav adása javasolt, a szer hatékonyságának magyarázata, hogy a patogenetikai folyamat igen korai lépését gátolja (1. ábra).

A *Brownlee professzor* által vezetett munkacsoport tevékenysége a nemzetközi és hazai irodalomban részben a benfotiamin hatásmódjának tisztázásával kapcsolatban vált ismertté [11]. Ugyanakkor a 3. ábra alsó részén látható az alfa-liponsav támadáspontja is. Az antioxidáns hatású szer az oxidatív stressz dokumentált csökkentése révén elősegíti a GAPDH aktivitásának fokozódását, összességében a glikolízis fiziológias folyamatának előtérbe kerülését (3. ábra alsó, szaggatott vonallal jelölt része).

Az alfa-liponsav mind parenteralis, mind per os formában alkalmas a neuropathia kezelésére [39]. A rövid távú, háromhetes 600 mg alfa-liponsavval végzett intravénás kezelés eredményeit metaanalízis formájában is összegezték [40]: a parenteralis alfa-liponsav-kezelés kedvezően befolyásolja a neuropathia tüneteit, ezen belül a fájdalmat, a paraesthesiákat és a fonákérzést, valamint csökkenti a neuropathiás deficit (az objektíven mérhető neuropathiás károsodás) mértékét.

A hosszú távú per os alfa-liponsav-kezelés csökkenti a neuropathiás deficit mértékét, javítja az alsó végtagokon a motoros és szenzoros rostok vezetési sebességét [41] és kedvezően befolyásolja a cardiovascularis autonóm neuropathiát [42]. A SYDNEY II tanulmány eredményei szerint az öthetes, napi 600 mg dózissal folytatott alfa-liponsav-kezelés szignifikánsan mérsékli mind a neuropathiás tüneteket, mind pedig a neuropathiás deficit mértékét [43]. Súlyos fokú neuropathia esetén kezdeti kezelésként javasolt az alfa-liponsav intravénás formában, napi 600 mg dózisban, 5–10 napon keresztül történő alkalmazása. A parenteralis ke-

1. táblázat | A neuropathia diabetica oki kezelési lehetőségei, az evidenciaszintek feltüntetésével

Optimális anyagcserehelyzet biztosítása	A
Kockázati tényezők befolyásolása	B
Benfotiamin	B
Alfa-liponsav	A

zelés napi 600 mg alfa-liponsav orális adásával folytandó, és ugyanez az adagolás ajánlható azon betegek részére is, akik a gyógyszer szedését eleve tablettás formában kezdik el [39]. Az alfa-liponsav kedvezően befolyásolja a szénhidrát-anyagcsereut.

1-es típusú diabetesben szenvedők és kontrollegyenek körében igazolták, hogy a benfotiamin (2×300 mg) és az alfa-liponsav (2×600 mg) együttes, egy hónapig tartó adása eredményének köszönhetően értékelhetően előnyösen változtak azok az anyagcsereutak, amelyeknek komoly jelentőség tulajdonítható a diabetes időtű szövödményeinek kialakulásában [44].

A kockázati tényezők befolyásolása

Elsőként az EURODIAB IDDM-szövödményvizsgálat adatai igazolták, hogy a legfontosabb hagyományos szív-ér rendszeri kockázati tényezők egyúttal a neuropathia kockázati tényezőinek is tekinthetők [45]. Így új kezelési szempont a kockázati tényezők befolyásolása. A Steno-2 vizsgálat keretében 2-es típusú cukorbetegség körében alkalmazott multifaktoriális kockázatcsökkentés nemcsak a cardiovascularis történések előfordulásának csökkenését eredményezte, hanem szignifikáns mértékben csökkent a hagyományos kezelésben részesült kontrollcsoporthoz képest a retinopathia, a nephropathia és az autonóm neuropathia progressziója is [46].

Összességében a neuropathia diabetica jól illusztrálja, hogy a patomechanizmussal kapcsolatos ismereteink bővülése hozzájárulhat a terápia sikeréhez is.

Irodalom

- [1] *Brownlee, M.*: Diabetic complications: pathobiology of hyperglycemic damage and potential impact on treatment. In: Complications of diabetes mellitus: pathophysiology and pathogenetically based treatment options. Eds: Thornalley, P. J., Kempler, P. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, 2009, 1–8.
- [2] *Winkler G., Kempler P.*: A diabeteses és hepaticus neuropathiák patomechanizmusa. Orv. Hetil., 2001, 142, 2459–2467.
- [3] *Veves, A., Akbari, C. M., Primavera, J. és mtsai*: Endothelial dysfunction and the expression of endothelial nitric oxide synthase in diabetic neuropathy, vascular disease and foot ulcer. Diabetes, 1998, 47, 457–463.
- [4] *Kilo, S., Berhoff, M., Hiltz, M. és mtsai*: Neural and endothelial control of the microcirculation in diabetic peripheral neuropathy. Neurology, 2000, 54, 1246–1252.

- [5] Rodella, L., Rezzani, R., Corsetti, G. és mtsa: Nitric oxide involvement in the trigeminal hyperalgesia in diabetic rats. *Brain Res.*, 2000, 865, 112–115.
- [6] Tomlinson, D. R., Gardiner, N. J.: Diabetic neuropathies: components of etiology. 2007 PNS plenary lecture and review. *J. Periph. Nerv. Syst.*, 2008, 13, 112–121.
- [7] Ceriello, A.: New insights on oxidative stress and diabetic complications may lead to a „causal” antioxidant therapy. *Diabetes Care*, 2003, 26, 1589–1596.
- [8] Giugliano, D., Ceriello, A., Paolisso, G.: Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care*, 1996, 19, 257–267.
- [9] Hounsom, L., Corder, R., Patel, J. és mtsai: Oxidative stress participates in the breakdown of neuronal phenotype in experimental diabetic neuropathy. *Diabetologia*, 2001, 44, 424–428.
- [10] Kles, K. K., Vinik, A. I.: Pathophysiology and treatment of diabetic peripheral neuropathy: the case for diabetic neurovascular function as essential component. *Curr. Diab. Rev.*, 2006, 2, 131–145.
- [11] Brownlee, M.: The pathobiology of diabetic complications. A unifying mechanism. *Banting Lecture 2004. Diabetes*, 2005, 54, 1615–1625.
- [12] Hammes, H-P, Du, X., Edelstein, D. és mtsai: Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy. *Nature Med.*, 2003, 9, 294–299.
- [13] Androne, L., Gavan, N. A., Veresi, I. A. és mtsa: In vivo effect of lipoic acid on lipid peroxidation in patients with diabetic neuropathy. *In Vivo*, 2000, 14, 327–330.
- [14] Brownlee, M.: Negative consequences of glycation. *Metabolism*, 2000, 49, 9–13.
- [15] Kakizawa, H., Itoh, M., Itoh, Y. és mtsai: The relationship between glycaemic control and plasma vascular endothelial growth factor and endothelin-1 concentration in diabetic patients. *Metabolism*, 2004, 53, 550–555.
- [16] Schneider, J. G., Tilly, N., Hierl, T. és mtsai: Elevated plasma endothelin-1 levels in diabetes mellitus. *Am. J. Hypertens.*, 2002, 15, 967–972.
- [17] Migdalis, I. N., Xenos, K., Chairopoulos, K. és mtsai: Ca²⁺-Mg²⁺-ATPase activity and ionized calcium in type 2 diabetic patients with neuropathy. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2000, 49, 113–118.
- [18] Jennings, P. E., Belch, J. J. F.: Free radical scavenging activity of sulfonylureas: a clinical assessment of the effect of gliclazide. *Metabolism*, 2000, 49, 23–26.
- [19] Saydah, S. H., Mirt, M., Sung, J. és mtsai: Postchallenge hyperglycemia and mortality in a national sample of U.S. adults. *Diabetes Care*, 2001, 24, 1397–1402.
- [20] Ceriello, A.: The emerging role of postprandial hyperglycemic spikes in the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetic Med.*, 1998, 15, 188–193.
- [21] Yagi, S., Morita, T., Katayama, S.: Combined treatment with an AT₁ receptor blocker and angiotensin converting enzyme inhibitor has an additive effect on inhibiting neointima formation via improvement of nitric oxide production and suppression of oxidative stress. *Hypertens. Res.*, 2004, 27, 129–135.
- [22] Cameron, N. E., Cotter, M. A., Archibald, V. és mtsai: Anti-oxidant and pro-oxidant effects on nerve conduction velocity, endoneurial blood flow and oxygen tension in non-diabetic and streptozotocin-diabetic rats. *Diabetologia*, 1994, 37, 449–459.
- [23] Horvath, E. M., Benko, R., Kiss, L. és mtsai: Rapid ‘glycaemic swings’ induce nitrosative stress, activate poly(ADP)ribose polymerase and impair endothelial function in a rat model of diabetes mellitus. *Diabetologia*, 2009, 52, 952–961.
- [24] Lukic, I. K., Humpert, P. M., Nawroth, P. P. és mtsa: The RAGE pathway. Activation and perpetuation in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 2008, 1126, 76–80.
- [25] Kelkar, P., Masood, M., Parry, G. J.: Distinctive pathologic findings in proximal diabetic neuropathy (diabetic amyotrophy). *Neurology*, 2000, 55, 83–88.
- [26] Sima, A. A. F., Zhang, W., Xu, G. és mtsai: A comparison of diabetic polyneuropathy in type II diabetic BBZDR/Wor rats and in type I diabetic BB/Wor rats. *Diabetologia*, 2000, 43, 786–793.
- [27] Sima, A. A. F., Zhang, W., Sugimoto, K. és mtsai: C-peptide prevents and improves chronic type I diabetic polyneuropathy in the BB/Wor rat. *Diabetologia*, 2001, 44, 889–897.
- [28] Aszmann, O. C., Kress, K. M., Dellon, A. L.: Results of decompression of peripheral nerves in diabetics: a prospective, blinded study. *Plast. Reconstr. Surg.*, 2000, 106, 816–822.
- [29] DCCT 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, 977–986.
- [30] Schichiri, M., Kishikawa, H., Obkubo, Y. és mtsa: Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 2000, 23, 21–29.
- [31] UK Prospective Study (UKPDS) Group: Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*, 1998, 352, 837–853.
- [32] Jermendy Gy.: Aldóz-reduktáz-gátló, mioinozit- és gangliozid-terápia. In: *Neuropathiák. Patomechanizmus, klinikum, diagnosztika, terápia.* Szerk: Kempler P. Springer, Budapest, 2002, 195–196.
- [33] Berrone, E., Beltramo, E., Solimine, C. és mtsai: Regulation of intracellular glucose and polyol pathway by thiamine and benfotiamine in vascular cells cultured in high glucose. *J. Biol. Chem.*, 2006, 281, 9307–9313.
- [34] Jermendy Gy. és a benfotiamin tanulmány közreműködői: Benfotiamin alkalmazása diabeteses polyneuropathiában (Hazai multicentrikus vizsgálat tapasztalatai). *M. B. A.*, 1996, 4, 223–226.
- [35] Winkler, G., Pál, B., Nagybéányi, E. és mtsai: Effectiveness of different benfotiamine dosage regimens in the treatment of painful diabetic neuropathy. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 1999, 49, 220–224.
- [36] Winkler G., Pál B., Révész I.: Milgamma-N kapsulával szerzett tapasztalataink a diabeteses neuropathia kezelésében. *Diabetol Hung.*, 1995, 3, 11–15.
- [37] Stracke H., Lindemann, A., Federlin, K.: A benfotiamine-vitamin B combination in treatment of diabetic polyneuropathy. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, 1996, 104, 311–316.
- [38] Keresztes K., Kempler P.: Benfotiamin szerepe a diabeteses neuropathia kezelésében – nemzetközi tanulmányok áttekintése. *Diabetol Hung.*, 2006, 14, 23–27.
- [39] Kempler P., Jermendy Gy.: Az alfa-liponsav helye a neuropathia diabetica kezelésében. *Diabetol Hung.*, 2009, 17, 15–27.
- [40] Ziegler, D., Nowak, H., Kempler, P. és mtsai: Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabetic Med.*, 2004, 21, 114–121.
- [41] Reljanovic, M., Reichel, G., Lobisch, M. és mtsai: Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). *Alfa Lipoic acid in Diabetic Neuropathy. Free Rad. Res.*, 1999, 31, 171–179.
- [42] Ziegler, D., Schatz, H., Conrad, F. és mtsai és the DEKAN Study Group: Effects of treatment with the antioxidant α -lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter Trial (DEKAN Study). *Diabetes Care*, 1997, 20, 369–373.
- [43] Ziegler, D., Ametov, A., Barinov, A. és mtsai: Oral treatment with α -lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy. The SYDNEY II. Trial. *Diabetol Care*, 2006, 29, 2365–2370.

- [44] Du, X., Edelstein, D., Brownlee, M.: Oral benfotiamine plus alpha-lipoic acid normalises complication-causing pathways in type 1 diabetes. *Diabetologia*, 2008, 51, 1930–1932.
- [45] Kempler, P., Tesfaye, S., Chaturvedi, N. és mtsai és the EURODIAB IDDM Complications Study Group: Autonomic neuropathy is associated with increased cardiovascular risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetic Med.*, 2002, 19, 900–909.
- [46] Gaede, P., Vedel, P., Larsen, N. és mtsai: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 348, 383–393.

(Winkler Gábor dr.,
Budapest, Diósárok út 1–3., 1125
e-mail: gabor.winkler@mail.janoskorhaz.hu)

Tisztelt Olvasónk!

Újítsa meg előfizetését változatlan áron 2010-re is!

Köszönjük, hogy figyelemmel kíséri az **Orvosi Hetilap**ban megjelenő közleményeket. Reméljük, hogy továbbra is olvasóink, előfizetőink táborában tudhatjuk.

A 2010. évi előfizetési díj egy évre:	22 900 Ft,
fél évre:	14 520 Ft,
negyed évre:	9 160 Ft.

Nyugdíjas és ifjúsági (35 év alatti) kedvezmények:

A 2010. évi előfizetési díj egy évre:	16 030 Ft,
fél évre:	10 140 Ft,
negyed évre:	6 395 Ft.

Egyes lapszámok ára: 760 Ft

Az egyes lapszámok megvásárolhatók a **Mediprint Orvosi Könyvesboltban**.
1053 Budapest, Múzeum krt. 17. • Telefon: 317-4948

Az Orvosi Hetilap az alábbi elérhetőségeken rendelhető meg:
Akadémiai Kiadó Zrt. 1117 Budapest, Prielle Kornélia u. 19/d, Telefon: (06-1) 464-8240, kapcsolattartó: Gulyás Andrea,
E-mail: journals@akkrt.hu