

A neuropathia diabetica genetikai aspektusai

Putz Zsuzsanna dr.,¹ Tordai Dóra dr.,¹ Hajdú Noémi dr.,¹ Vági Orsolya Erzsébet dr.,¹ Kempler Miklós dr.,² Békeffy Magdolna dr.,¹ Körei Anna Erzsébet dr.,¹ Istenes Ildikó dr.,¹ Kempler Péter dr.¹

¹ Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, Budapest

² Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Hematológiai Klinika, Budapest

Kulcsszavak

- gén
- neuropathia
- neuropathia patomechanizmusa

Összefoglalás

A diabeteses neuropathia létrejöttének pontos mechanizmusa folyamatosan bővülő ismereteink ellenére teljesen még ma sem tisztázott. A patogenetikai háttér feltárásában az utóbbi évek jelentős előrelépést hoztak – különösen gyors fejlődés zajlik a molekuláris biológiai mechanizmusok megismerése terén –, egyes rész kérdések azonban még ma sem teljesen ismertek. A cukorbetegség egy részében súlyos fokú neuropathia fordulhat elő tartósan kedvező anyagcserehelyzet mellett, más betegekben – ritkábban – a tartósan kedvezőtlen anyagcserehelyzet sem jár érdemi idegbántalommal. Ennek hátterében elsősorban genetikai eltérések szerepe tekinthető fel. Ez utóbbiakról viszonylag kevés információ áll rendelkezésre, a szerzők ezeket foglalják össze közleményükben.

Kulcsszavak

- gene
- neuropathy
- pathomechanism of neuropathy

Genetic aspects of diabetic neuropathy

Despite our ever-expanding knowledge the exact mechanism of the development of diabetic neuropathy is still not fully understood. Significant progress has been made recently, exploring the pathogenetic background, with particularly rapid progress in understanding the mechanisms of molecular biology; however, some sub-issues are still unclear. In some diabetic patients, severe neuropathy may occur despite a persistently favorable glycaemic control, while in other patients, less frequently, chronic bad metabolic control is not associated with relevant neurological complications. In the background of this, the role of genetic differences can be assumed. Relatively little information is available on the latter, which is summarized in our paper.

A cukorbetegség idült szövődményeit, didaktikai szempontok alapján, hosszú évek óta mikrovaszkuláris és makrovaszkuláris szövődményekre szokás osztani. A mikrovaszkuláris szövődmények sorába tartozó retinopathia, nephropathia és neuropathia diabeteszespecifikusnak minősül. A makrovaszkuláris szövődmények, a stroke, a szívinfarktusz és a perifériás verőérbetegség az atherosclerosis különböző megnyilvánulási formái. A mikrovaszkuláris szövődmények közül kiemelkedő jelentőségű a neuropathia, amely a cukorbetegség rossz prognózisú szövődménye és a cukorbetegség több mint fele esetében idővel megjelenik. A szenzoros neuropathiát napjainkban a diabeteszes láb legfontosabb etiológiai tényezőjének tartjuk. A fejlett ipari országokban a nem traumás eredetű alsó végtagi amputációk több mint a felét cukorbetegségeken végzik, amelyek közül elsősorban a neuropathiás eredetűek megelőzésére nyílna lehetőség időben történő felismeréssel és megfelelő, komplex kezeléssel. A kardiovaszkuláris autonóm neuropathia fennállása ötszörösére emeli a betegek halálozását.

Napjainkban már egyértelmű, hogy a mikrovaszkuláris szövődmények, így a neuropathia megelőzésében is a közel normoglikémia, a szoros anyagcserekontroll, valamint az egyéb rizikótényezők, hipertónia, elhízás, hyperlipidaemia kezelése rendkívül fontos. Ugyanakkor, 1-es típusú cukorbetegség körében a mérőföldkönek számító DCCT/EDIC tanulmány során intenzív anyagcserekontroll révén 64%-kal mérséklődött a polyneuropathia, 45%-kal a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia (CAN) progressziója anélkül, hogy teljes mértékben megelőzhető lett volna.¹ 2-es típusú cukorbetegség esetében az ACCORD vizsgálatban az intenzív glikémiás kontroll kevésbé volt hatékony, a diabeteszes polyneuropathia (DPN) progressziója 8%-kal csökkent, a CAN 16%-kal.²

A NEUROPATHIA PATOMECHANIZMUSÁBAN RELEVÁNS ÚTVONALAK

A diabeteszes neuropathia létrejöttének pontos mechanizmusa a folyamatosan bővülő ismereteink ellenére még ma sem tisztázott teljesen, ami a szövődmény biomarkereinek feltárására ösztönözte a kutatókat. Régóta ismert, hogy a cukorbetegség egy csoportjában viszonylag hamar megjelennek a mikrovaszkuláris szövődmények, míg

másokban nem vagy jóval később alakulnak ki. Valószínű, hogy e különbség oka genetikai tényezőkben keresendő.

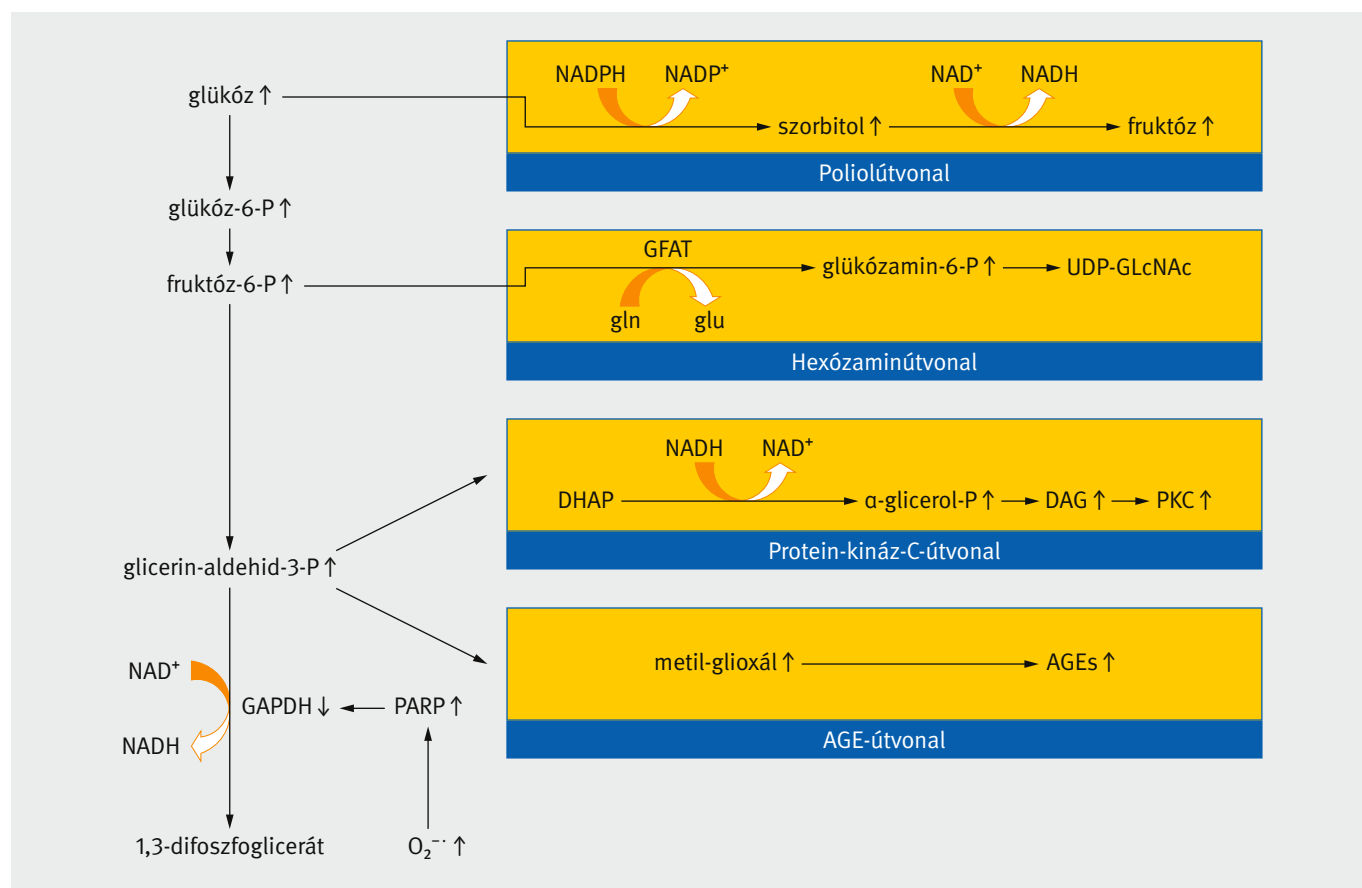
A neuropathia kialakulásában döntően két mechanizmus vesz részt, a vasa nervorum funkcionális és vagy strukturális károsodása, illetve a hiperglikémia idegelemeket közvetlenül érő hatása.^{3,4} A metabolikus útvonal patogenetikai jelentőségét folyamatosan vizsgálják. A hiperglikémia következtében emelkedik az idegsejtekbe jutó glükóz mennyisége, amit a hexokinázkapacitás egy ideig kompenzál, a maximális kapacitás határán azonban felerősödnek az alternatív anyagcsereutak, a szorbitol- és hexózaminút, valamint a protein-kináz-C (PKC) aktivációjához és a végglikációs termékek (AGE) fokozott képződéséhez vezető mechanizmusok.

A pentóz-foszfát-út az intracelluláris glükózterhelés csökkentésének további lehetősége. Ez utóbbi reakcióút kulcsenzime a transzketoláz, amelynek kofaktora a B₆-vitamin. Az enzimaktivitás fokozása a fruktóz-6-foszfát pentóz-5-foszfáttá alakulásának serkentését, az alternatív anyagcsereutak károsító hatásának csökkentését eredményezheti. Tiaminnal, illetve benfotiaminnal a transzketoláz-aktivitás serkenthető, így módon védőhatást gyakorol a mikrovaszkuláris szövődmények négy patogenetikai mechanizmusa ellen, a glükózvezérelt hexózamin-anyagcsereút, a poliol-anyagcsereút, a protein-kináz-C és a glikációs végtermék (AGE) fokozott aktivitásával szemben. A glikolízis egyik kulcsenzime a glicerinaldehid-3-foszfát-dehidrogenáz. Az enzim aktivitása csökken hiperglikémia, oxidatív glicerinaldehid-3-foszfát-dehidrogenáz okozta stressz hatására, aminek következtében felerősödik két anyagcsereút, a diacylglicerolon keresztül zajló protein-kináz-C-aktiváció, illetve a metil-glioxál okozta AGE-termelődés (1. ábra).

GENETIKAI FOGÉKONYSÁG

A genetikai fogékonyság vizsgálatára a következő lépések lehetségesek:

1. a gén kiválasztása, amely érdeklődésre tarthat számot,
2. adott génen belül genetikai variánsok azonosítása,
3. a gén által kódolt fehérje aktivitásának a vizsgálata,
4. ezt követően a genotípus/fenotípus kapcsolat vizsgálata a génpolimorfizmus és a betegség viszonylatában.



1. ábra. Hiperglikémia hatására aktiválódó alternatív anyagcsere-útvonalak (Brownlee, 2009 nyomán⁵)

A neuropathia patogenetikai hátterének a feltárásában az utóbbi évek jelentős előrelépést hoztak. Korábbi epidemiológiai tanulmányok számos rizikótényezőt tártak fel, mint például az életkor, a női nem, a fizikai munka, az alacsonyabb iskolázottság, a hátrányos/rossz életkörülmények.^{6,7} További rizikótényező még a dohányzás, a magasvérnyomás-betegség, az elhízás, a hypercholesterinaemia és a diabetes fennállásának az időtartama.^{8,9} A rizikótényezők meghatározása mellett párhuzamosan kutatások folynak a biológiai háttérmechanizmus feltárására, így a genetikai háttér felkutatására is.

Eddig a neuropathia genetikai hátterét nem sok humán tanulmány vizsgálta, és azok többsége is csak egy-egy single nucleotide polimorfizmust (SNP) elemzett. Ezen tanulmányok számos gént azonosítottak,^{10,11} amelyek szerepet játszhatnak a neuropathia kialakulásában: ACE,

MTHFR, GST, GLO-1, APOE, TCF7L2, VEGF, IL-4, GPX-1, eNOS, ADRA-2B, MIR-146a, MIR-128a.

• Angiotenzinkonvertáló enzim (ACE) gén

Az angiotenzinkonvertáló enzim a renin-angiotenzin rendszer része, amely az angiotenzin-I-et angiotenzin-II-vé alakítja, amelynek erőteljes érszűkítő hatása van. Az ACE-gátlókat korábban alkalmazták diabeteses neuropathiában a mikrovaskuláris károsodás helyreállításában, ugyanis néhány tanulmányban protektív hatást észleltek a neuronális diszfunkcióra.¹² Az ACE-gén I/D polimorfizmusa meghatározza az ACE-aktivitást és az ACE szérumszintjét. Számos tanulmány igazolta, hogy az I/D polimorfizmus homozigóta DD genotípusa megnöveli a diabeteses neuropathia kialakulásának a rizikóját.^{13,14,15,16}

- **Metilén-tetrahidrofolát-reduktáz- (MTHFR-) gén**

Az MTHFR a metionin-homocisztein átalakulást katalizálja. Az MTHFR-gén különböző variánsai csökkentik az enzim aktivitását. Az MTHFR-gén C677T polimorfizmusa a homociszteinszint emelkedésének leggyakoribb oka.¹⁷ A hyperhomocysteinaemia káros hatással van a vaszkuláris endotheliumra és a simaizomsejtekre, ami az artériák szerkezetének és működésének megváltozásához vezet. Korábbi metaanalízis adatai alapján egyértelmű összefüggés igazolható az MTHFR-gén C677T polimorfizmusa és a diabeteses neuropathia kialakulásának a kockázata között.¹⁸

- **Glutation-S-transzferáz- (GST-) gén**

A GST véd az endogén oxidatív stressz és az exogén potenciális toxinok ellen. A GST meg tudja védeni a sejteket az oxidatív károsodástól, amely számos kóros állapotra jellemző, beleértve a neurodegeneratív betegségeket és a diabeteses neuropathiát. A GST-mu (GSTM-1) és a GST-théta (GSTT-1) és ezek polimorfizmusai a legszélesebb körben vizsgált gének. A GSTM-1- és a GSTT-1-gén leggyakoribb változata a homozigóta delécia (null genotípus), amely összefüggésben áll az enzimaktivitás csökkenésével és a citogenetikai károsodásokkal szembeni fokozott sebezhetőséggel.¹⁹ Korábbi tanulmányban igazolták, hogy a GSTM-1 és a GSTT-1 genotípusok kombinációja jelentősen növeli a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia kialakulásának a kockázatát 1-es típusú cukorbetegségben,²⁰ ugyanakkor 2-es típusú cukorbetegség fennállása esetén ezt megerősíteni nem sikerült.²¹

- **Glioxaláz-1- (GLO-1-) gén**

A GLO-1 fontos védekezőrendszer a végglykációs termékek (advanced glycemc endproducts – AGEs) kialakulásának csökkentésében, ezáltal központi szerepet játszhat a mikrovaskuláris szövődmények patogenezisében. A GLO-1-gén CC genotípusának (rs2736654 vagy rs4746) gyakoribb előfordulásáról számoltak be diabeteses neuropathiában szenvedő 2-es típusú cukorbetegség körében.²² Továbbá a metil-glioxál módosítja a nociceptor-specifikus Na-csatornát (Nav1.8), fokozva a szenzoros neuronok ingerlékenységét, ami hyperalgesiát eredményezhet.²³

- **Apolipoprotein-E- (APOE-) gén**

Az APOE-gén három izoformája szerepet játszik a koleszterin és a triglicerid metabolizmusában. Az APOE-gén ε4 alléljének a jelenléte úgy tűnik, hogy a fokozza a súlyos diabeteses neuropathia kialakulásának a rizikóját.²⁴

- **Transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gén**

A TCF7L2-génnek szerepe van a lipidanyagcserében és a glükózhomeosztázisban. A TCF7L2-gén három polimorfizmusának (rs7903146, rs7901695 és rs12255372) elemzésére került sor. Erős korreláció volt igazolható az rs7903146 és a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia között.²⁵

- **Vaszkuláris endoteliális növekedési faktor (VEGF) gén**

A VEGF a vaszkuláris endoteliális sejtek proliferációját segíti elő. Az utóbbi években a VEGF szintjének az emelkedéséről számoltak be diabeteses neuropathia fennállása esetén.^{26,27} A VEGF-gén C alléljának a jelenléte növeli, míg a T allél jelenléte csökkenti a diabeteses neuropathia kialakulásának a rizikóját.²⁸

- **Interleukin-4- (IL-4-) gén**

Az IL-4 fontos citokin, amely szerepet játszik az immunsejtek kemotaxisában és a gyulladáscsökkentésben. Az IL-4-gén VNTR (variable number of tandem repeat) polimorfizmusa fontos szerepet játszik a diabeteses neuropathia előfordulásában.²⁹

- **Glutation-peroxidáz-1- (GPX-1-) gén**

A GPX-1 antioxidáns enzim. A gén egyik polimorfizmusa (rs1050450, C>T) aminosavváltást eredményez, prolinról leucinra a 198-as kodonban, csökkentve az enzimaktivitást. Az rs1050450 T allélja a diabeteses neuropathia kialakulásának a genetikai kockázati tényezője.³⁰

- **Endoteliális nitrogén-oxid-szintetáz (eNOS) gén**

Az endoteliális diszfunkció fontos szerepet játszik a mikrovaskuláris szövődmények kialakulásában. Az eNOS felelős a nitrogén-monoxid szintéziséért. Az eNOS-génben előforduló polimorfizmusok, amelyek az eNOS csökkent expressziójához vezetnek, összefüggésbe hozhatók a diabeteses neuropathia kialakulásával.³¹ A legtöbb vizsgált két SNP: rs2070744 (786 T/C); rs1799983 (894

G/T), amelyek jelenléte genetikai predispozíciót jelent a diabeteses neuropathia kialakulásának a tekintetében.³²

- **Alfa-2B adrenerg receptor (ADRA-2B) gén**

Az ADRA-2B-gén gyakori non szinonim mutációja (12Glu9) egy receptorfehérjét kódol, amely három egymást követő glutamát inverzióját/delécióját (I/D) okozza a 301-303-as pozícióban. A mutációt összefüggésbe hozták metabolikus és vaszkuláris hatásokkal, beleértve az elhízást, a csökkent inzulinszekréciót és a cukorbetegség kialakulását.^{33,34,35,36,37,38,39} Ennek a polimorfizmusnak a diabeteses neuropathia kialakulásában való potenciális szerepét támasztja alá, hogy az idegrendszerben az I/D polimorfizmus összefüggésbe hozható az autonóm diszfunkcióval és a fokozott szimpatikus idegrendszeri aktivitással. Az ADRA-2B-gén I/D polimorfizmusa és a diabeteses neuropathia közötti potenciális összefüggést vizsgálva a D allél gyakoribb előfordulásáról számoltak be diabeteses neuropathiás betegekben, ami arra enged következtetni, hogy a D allél jelenléte szerepet játszik a neuropathia súlyosságában.

- **Mikro-RNS-ek**

A mikro-RNS-régiókban jelen levő polimorfizmusok szerepét vizsgálva a diabeteses neuropathia kialakulásában azt találták, hogy a MIR-146A-ban található rs2910164 (G>C) és a MIR-128A-ban található rs11888095 (C>T) összefüggésben van a diabeteses neuropathia kialakulásának a kockázatával.⁴⁰ A MIR-146A-ban található rs2910164 variáns a diabeteses neuropathia kisebb, míg a MIR-128A-ban található rs11888095 jelenléte nagyobb kockázattal jár.

Ha a korábban, fent említett elvet a tiaminútvonal genetikai variabilitásaira alkalmazzuk, akkor lehetséges, hogy a tiaminútvonal releváns a cukorbetegség szövődményeinek kialakulása szempontjából.⁴¹ A tiamin intracelluláris transzportját két transzporter közvetíti, a THTR-1 és a THTR-2. Genetikai vizsgálatok azonosították a THTR-1-et, illetve a THTR-2-t kódoló SCL-192 és SCL-193 gének mutációit, amelyek neurológiai kórállapotok kialakulásáért tehetők felelőssé.⁴²

Ziegler és munkatársai a transzketoláz (TKT) genetikai variabilitásának szerepét vizsgálták a neuropathia

kialakulásában.⁴³ A tanulmányba 165 1-es, valamint 373 újonnan felismert 2-es típusú cukorbeteg betegt vontak be. A TKT-génben 13 SNP-t választottak ki, és számos összefüggést találtak az SNP-k és a perifériás idegfunkció között, azonban ezen összefüggések nagy része Bonferroni-korrelációt követően elvesztette szignifikanciáját, kivéve az rs7648309 SNP és a tüneti score, valamint az rs63355988 SNP és a melegérzet közötti korrelációt. A tanulmány elsőként igazolt összefüggést a diabeteses neuropathia és néhány TKT-SNP között. Az eredmények azt sugallják, hogy a TKT protektív szerepet játszhat a diabeteses neuropathia megelőzésében.

A glioxalázrendszer is kiemelkedő szerepet játszik a cukorbetegség szövődményeinek a patogenezisében. A glioxalázrendszert, amelyet a glioxaláz-1 (GLO-1), a glioxaláz-2 (GLO-2) és a glutation alkot, védelmi rendszerként működik az AGE képződése ellen. Különösen a GLO-1-gén genetikai variánsai okozhatnak változást a glioxaláz kötődési helyének struktúrájában. *Peculis* és munkatársainak tanulmánya elsőként dokumentálta az rs1130534 és az rs1049346 SNP-k és a GLO-1 csökkent enzimaktivitása közötti összefüggést.⁴⁴

Egy esettanulmányban fájdalmas diabeteses neuropathiában szenvedő férfi beteg esetében aszparaginsav-aszparagin mutációról számoltak be (D109N) a Nav1.7 feszültségfüggő Na-csatorna béta-2-alegységében, amelynek hatására a hátsó ganglion neuronjai hiperexcitábilissá váltak.⁴⁵

Egy multicentrikus tanulmány, amely a teljes genomban kb. egymillió SNP-t vizsgált, egyetlen területet (8. kromoszóma p21.3) talált, amely összefüggést mutatott a neuropathiával.⁴⁶ Ebben a tanulmányban azonban a neuropathia fennállását arra alapozták, hogy a beteg kiváltott-e neuropathia kezelésére alkalmas gyógyszert, illetve hogy a monofilamenttesztje kóros volt-e. A talált genomlokuszban 9 SNP mutatott szignifikáns korrelációt. Ezek az SNP-k intergénikus SNP-k voltak, amelyek szomszédságában található a glia cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) family receptor alpha-2 (GFRA-2), illetve a neurturinreceptor-gén. A GFRA-2-fehérje egy glikozil-foszfatidil-inozitol-kapcsolt sejtfelszíni receptor, amely a GDNF receptorcsalád tagja. A GDNF olyan faktor, amely alapvető szerepet játszik a neuronok differenciálódásában és túlélésében. A GFRA-2-receptor ezt a fehérjecsaládot köti, a megfelelő

hatáshoz szükség van megfelelő receptorfunkcióra. A receptor a RET tirozin-kináz receptor útvonalat aktiválja.⁴⁷ Ezek alapján pedig elképzelhető, hogy a GFRA-2-génben fellelhető genetikai polimorfizmusok meghatározhatják a diabeteses neuropathia iránti fogékonyságot.

ÖSSZEGZÉS

Összegzésként elmondható, hogy a diabeteses neuropathia genetikai biomarkereiről nem állnak rendelkezésre

határozott információk, bár az elérhető adatok alátámasztják a genetikai fogékonyságot és hasznos betekintést nyújthatnak a cukorbetegség szövődményének patogenetikai mechanizmusai.

Azonban az adatok korántsem elégségesek és nem különbözik a széleskörű, legalább teljes exomszintű (WES) megközelítést, ami ma már elengedhetetlen. A jövőben rendkívül fontos lenne olyan genetikai variánsok teljes exomszintű keresése, amelyek fényt deríthetnek a diabeteses neuropathia patomechanizmusára, illetve új diagnosztikus és/vagy terápiás célpontokat is kijelölhetnek.

RÖVIDÍTÉSEK

ACCORD: Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes; **ACE:** angiotenzinkonvertáló enzim; **ADRA-2B:** alfa-2B adrenerg receptor; **AGE:** végglükációs termék; **APOE:** apolipoprotein-E; **CAN:** kardiovaszkuláris autonóm neuropathia; **DCCT/EDIC:** Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study; **DPN:** diabeteses polyneuropathia; **ENOS:** endoteliális nitrogén-oxid-szintetáz; **GDNF:** glia cell line-derived neurotrophic factor; **GLO-1:** glioxaláz-1; **GPX-1:** glutation-peroxidáz-1; **GST:** glutation-S-transzferáz; **IL-4:** interleukin-4; **MHTFR:** metilén-tetrahidrofolát-reduktáz; **MIR-128a:** mikro-RNS-128a; **MIR-146a:** mikro-RNS-146a; **PKC:** protein-kináz-C; **SNP:** single nucleotide polimorfizmus; **TCF7L2:** transcription factor 7-like 2; **TKT:** transzketoláz; **VEGF:** vaszkuláris endoteliális növekedés faktor (vascular endothelial growth factor)

IRODALOMJEGYZÉK

- Martin CL, Albers JW, Pop-Busui R, et al.: Neuropathy and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care* 2014; 37(1): 31-38. doi: 10.2337/dc13-2114
- Tang Y, Shah H, Bueno Junior CR, et al.: Intensive risk factor management and cardiovascular autonomic neuropathy in type 2 diabetes: The ACCORD Trial. *Diabetes Care* 2021; 44(1): 164-173. doi: 10.2337/dc20-1842
- Kempler P, Komoly S, Winkler G: Patomorfológia és patomechanizmus (in: Kempler P, Várkonyi T [szerk]: Neuropathiák a klinikai gyakorlatban. Zafir Press, Budapest, 2011.) pp. 223-227.
- Winkler G, Kempler P: Neuropathia diabetica – az oki kezelés patogenetikai alapjai. *Diab Hung* 2021; 29: 21-31.
- Brownlee M: Diabetic complications: pathobiology of hyperglycaemic damage and potential impact on treatment (in: Thornalley PJ, Kempler P [eds.]: Complications of diabetes mellitus: pathophysiology and pathogenetically-based treatment options. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, 2009.) pp. 1-8.
- Torrance N, Smith BH, Bennett MI, et al.: The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. *J Pain* 2006; 7: 281-289. doi: 10.1016/j.jpain.2005.11.008
- Smith BH, Macfarlane GJ, Torrance N: Epidemiology of chronic pain, from the laboratory to the bus stop: Time to add understanding of biological mechanisms to the study of risk factors in population-based research? *Pain* 2007; 127: 5-10. doi: 10.1016/j.pain.2006.11.001
- Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, et al.: Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 2005; 352: 341-350. doi: 10.1056/NEJMoa032782
- Jensen TS, Backonja MM, Hernández Jiménez S, et al.: New perspectives on the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Diab Vasc Dis Res* 2006; 3: 108-119. doi: 10.3132/dvdr.2006.013
- Witzel II, Jelinek HF, Khalaf K, et al.: Identifying common genetic risk factors of diabetic neuropathies. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2015; 6: 88. doi: 10.3389/fendo.2015.00088
- Politi C, Ciccacci C, D'Amato C, et al.: Recent advances in exploring the genetic susceptibility to diabetic neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 2016; 120: 198-208. doi: 10.1016/j.diabres.2016.08.006
- Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, et al.: Diabetic neuropathy: mechanisms to management. *Pharmacol Ther* 2008; 120: 1-34. doi: 10.1016/j.pharmthera.2008.05.005
- Inanir A, Basol N, Karakus N, et al.: The importance of association between angiotensin-converting enzyme (ACE) Gene I/D polymorphism and diabetic peripheral neuropathy. *Gene* 2013; 530: 253-256. doi: 10.1016/j.gene.2013.07.051
- Settin A, El-Baz R, Ismaeel A, et al.: Association of ACE and MTHFR genetic polymorphisms with type 2 diabetes mellitus: Susceptibility and complications. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2015; 16(4): 838-843. doi: 10.1177/1470320313516172
- Stephens JW, Dhamrait SS, Acharya J, et al.: A common variant in the ACE gene is associated with peripheral neuropathy in women with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2006; 20: 317-321. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2005.07.010

16. Mansoor Q, Javaid A, Bilal N, et al.: Angiotensin-converting enzyme (ACE) gene II genotype protects against the development of diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes* 2012; 4: 257-261. doi: 10.1111/j.1753-0407.2012.00205.x
17. Hankey GJ, Eikelboom JW: Homocysteine and vascular disease. *Lancet* 1999; 354: 407-413. doi: 10.1016/S0140-6736(98)11058-9
18. Wu S, Han Y, Hu Q, et al.: Effects of common polymorphisms in the MTHFR and ACE genes on diabetic peripheral neuropathy progression: a meta-analysis. *Mol Neurobiol* 2014; 54(4): 2435-2444. doi: 10.1007/s12035-016-9823-4
19. Datta SK, Kumar V, Ahmed RS, et al.: Effect of GSTM1 and GSTT1 double deletions in the development of oxidative stress in diabetic nephropathy patients. *Indian J Biochem Biophys* 2010; 47: 100-103.
20. Vojtkova J, Durdik P, Ciljakova M, et al.: The association between glutathione S-transferase T1 and M1 gene polymorphisms and cardiovascular autonomic neuropathy in Slovak adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2013; 27: 44-48. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2012.07.002
21. Stoian A, Banescu C, Balasa RI, et al.: Influence of GSTM1, GSTT1, and GSTP1 polymorphisms on Type 2 diabetes mellitus and diabetic sensorimotor peripheral neuropathy risk. *Dis Markers* 2015; 638693. doi: 10.1155/2015/638693
22. Groener JB, Reismann P, Fleming T, et al.: C332C genotype of glyoxalase 1 and its association with late diabetic complications. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2013; 121: 436-439. doi: 10.1055/s-0033-1345124
23. Bierhaus A, Fleming T, Stoyanov S, et al.: Methylglyoxal modification of Nav1.8 facilitates nociceptive neuron firing and causes hyperalgesia in diabetic neuropathy. *Nat Med* 2012; 18: 926-933. doi: 10.1038/nm.2750
24. Monastiriotis C, Papanas N, Trypsianis G, et al.: The e4 allele of the APOE gene is associated with more severe peripheral neuropathy in type 2 diabetic patients. *Angiology* 2013; 64: 451-455. doi: 10.1177/0003319712453645
25. Ciccacci C, Di Fusco D, Cacciotti L, et al.: TCF7L2 gene polymorphisms and type 2 diabetes: association with diabetic retinopathy and cardiovascular autonomic neuropathy. *Acta Diabetol* 2013; 50: 789-799. doi: 10.1007/s00592-012-0418-x
26. Deguchi T, Hashiguchi T, Horinouchi S, et al.: Serum VEGF increases in diabetic polyneuropathy, particularly in the neurologically active symptomatic stage. *Diabet Med* 2009; 26: 247-252. doi: 10.1111/j.1464-5491.2009.02680.x
27. Cameron NE, Cotter MA: Vascular changes in animal models of diabetic neuropathy. *J Neurochem* 2003; 85: 14. doi: 10.1046/j.1471-4159.85.s2.14_3.x
28. Zhang X, Sun Z, Jiang H, et al.: Relationship between single nucleotide polymorphisms in the 3'-untranslated region of the vascular endothelial growth factor gene and susceptibility to diabetic peripheral neuropathy in China. *Arch Med Sci* 2014; 10: 1028-1034. doi: 10.5114/aoms.2013.39381
29. Basol N, Inanir A, Yigit S, et al.: High association of IL-4 gene intron 3 VNTR polymorphism with diabetic peripheral neuropathy. *J Mol Neurosci* 2013; 51: 437-441. doi: 10.1007/s12031-013-0048-y
30. Tang TS, Prior SL, Li KW, et al.: Association between the rs1050450 glutathione peroxidase-1 (C>T) gene variant and peripheral neuropathy in two independent samples of subjects with diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012; 22: 417-425. doi: 10.1016/j.numecd.2010.08.001
31. Boulton AJ: Diabetic neuropathy: classification, measurement and treatment. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2007; 14: 141-145. doi: 10.1097/MED.0b013e328014979e
32. Shah VN, Cheema BS, Kohli HS, et al.: Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism and the risk of diabetic neuropathy in Asian Indian patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Metab* 2013; 4: 2. doi: 10.4172/2155-6156.1000243
33. Sivenius K, Lindi V, Niskanen L, et al.: Effect of a three aminoacid deletion in the alpha2B-adrenergic receptor gene on longterm body weight change in Finnish non-diabetic and type 2 diabetic subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25: 1609-1614. doi: 10.1038/sj.ijo.0801798
34. Siitonen N, Lindstrom J, Eriksson J, et al.: Association between a deletion/insertion polymorphism in the alpha2B-adrenergic receptor gene and insulin secretion and Type 2 diabetes. *The Finnish Diabetes Prevention Study. Diabetologia* 2004; 47: 1416-1424. doi: 10.1007/s00125-004-1462-z
35. Papazoglou D, Papanas N, Papatheodorou K, et al.: An insertion/deletion polymorphism in the alpha2B adrenoceptor gene is associated with age at onset of type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006; 114: 424-427. doi: 10.1055/s-2006-924330
36. Sivenius K, Niskanen L, Laakso M, et al.: A deletion in the alpha2B-adrenergic receptor gene and autonomic nervous function in central obesity. *Obes Res* 2003; 11: 962-970. doi: 10.1038/oby.2003.133
37. Suzuki N, Matsunaga T, Nagasumi K, et al.: Alpha(2B)-adrenergic receptor deletion polymorphism associates with autonomic nervous system activity in young healthy Japanese. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1184-1187. doi: 10.1210/jc.2002-021190
38. Ueno LM, Frazzatto ES, Batalha LT, et al.: Alpha2B-adrenergic receptor deletion polymorphism and cardiac autonomic nervous system responses to exercise in obese women. *Int J Obes (Lond)* 2006; 30: 214-220. doi: 10.1038/sj.ijo.0803140
39. Papanas N, Papatheodorou K, Papazoglou D, et al.: An insertion/deletion polymorphism in the alpha2B adrenoceptor gene is associated with peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007; 115: 327-330. doi: 10.1055/s-2007-967084
40. Ciccacci C, Morganti R, Di Fusco D, et al.: Common polymorphisms in MIR146a, MIR128a and MIR27a genes contribute to neuropathy susceptibility in type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 2014; 51: 663-671. doi: 10.1007/s00592-014-0582-2
41. Hammes HP, Du X, Edelstein D, et al.: Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy. *Nat Med* 2003; 9(3): 294-299. doi: 10.1038/nm834
42. Jungtrakoon P, Shirakawa J, Buranasupkajorn P, et al.: Loss-of-function mutation in thiamine transporter 1 in a family with autosomal dominant diabetes. *Diabetes* 2019; 68(5): 1084-1093. doi: 10.2337/db17-0821
43. Ziegler D, Schleicher E, Strom A, et al.: Association of transketolase polymorphisms with measures of polyneuropathy in patients with recently diagnosed diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2017; 33(4). doi: 10.1002/dmrr.2811
44. Peculis R, Konrade I, Skapare E, et al.: Identification of glyoxalase 1 polymorphisms associated with enzyme activity. *Gene* 2013; 515(1): 140-143. doi: 10.1016/j.gene.2012.11.009
45. Alsalamoun M, Estacion M, Almomani R, et al.: A gain-of-function sodium channel β 2-subunit mutation in painful diabetic neuropathy. *Mol Pain* 2019; 15: 1-14. doi: 10.1177/1744806919849802
46. Meng W, Deshmukh HA, Zuydarn R, et al.: A genome-wide association study suggests an association of Chr8p21.3 (GFRA2) with diabetic neuropathic pain. *Eur J Pain* 2015; 19(3): 392-399. doi: 10.1002/ejp.560
47. Sanicola M, Hession C, Worley D, et al.: Glial cell line-derived neurotrophic factor-dependent RET activation can be mediated by two different cell-surface accessory proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 6238-6243. doi: 10.1073/pnas.94.12.6238