

ÉKC Új Szent János Kórház és Szakrendelő, II. Belgyógyászat, Budapest,¹ Miskolci Egyetem Egészségügyi Kar, Elméleti Egészségtudományi Intézet, Miskolc,² Szentotthon Szent János Kórház és Szakrendelő, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, Budapest³

Neuropathia diabetica – az oki kezelés patogenetikai alapjai

Winkler Gábor dr.,^(1,2) Kempler Péter dr.⁽³⁾

Összefoglalás

Ma már általánosan elfogadott, hogy a diabeteses neuropathia gyógyításának meghatározó tényezője a patogenetikai alapon nyugvó oki kezelés, amelyet a változó erősségű és természetű panaszokhoz, valamint klinikai tünetekhez igazodó szimptomás terápia egészít ki. A közlemény áttekinti a patogenezissel kapcsolatos aktuális ismereteket és azok tükrében mutatja be a terápia jelen lehetőségeit. Rámutat, hogy noha a kóroki tényezőkkel és kórfolyamatokkal kapcsolatos elméleti tudásunk jelentősen bővült, az oki kezelést ma még az elérhető és hosszú távon fenntartható legkedvezőbb glikémiás kontroll és normolipidaemia, valamint az ezeket kiegészítő benfotiamin és/vagy alfa-liponsav adása jelenti.

■ **Kulcsszavak:** diabeteses neuropathia, patogenezis, oki kezelés, glikémiás kontroll, normolipidaemia, benfotiamin, alfa-liponsav

Diabetic neuropathy – pathogenetic background of the causal therapy

Summary: It is nowadays generally accepted, that the pathogenetically based causal treatment is the decisive component of the therapy of diabetic neuropathy supplemented by symptomatic treatment appropriate to the complaints and clinical symptoms. The article overviews recent data on the pathogenesis of neuropathy and details the present possibilities in the mirror of them. It is pointed out, that although our theoretical knowledge of the disease processes has expanded significantly, the causal treatment is still the long standing most favourable glycemic control and maintenance of normolipidemia as well as the administration of benfotiamine and/or alpha-lipoic acid supplementation.

■ **Keywords:** diabetic neuropathy, pathogenesis, causal therapy, glycemic control, normolipidemia, benfotiamine, alpha-lipoic acid

DIABETOLOGIA HUNGARICA 29 (N°1) 21–31. 2021. március

DOI: 10.24121/dh.2021.2

Rövidítések

Akt/PKB: protein-kináz B; **AL:** alfa-liponsav; **AR:** aldóz-reduktáz; **BFT:** benfotiamin; **eNOS:** endothelialis NOS; **GADH:** gliceraldehid-3-foszfát-dehidrogenáz; **GFAT:** fruktóz-6-foszfát-aminotranszferáz; **GLUT:** glükóz-transzporter; **iNOS:** indukálható NOS; **NAD:** nikotinamid-adenin-dinukleotid; **NADH:** redukált NAD; **nNOS:** neuronális NOS; **NOS:** nitrogén-(mon)oxid-szintáz; **PPP:** pentóz-foszfát reakcióút (pentose phosphate pathway); **ROS:** reaktív oxigénspecies; **TK:** transzketoláz; **TTP:** tiamin-pirofoszfát; **UDP-GlcNAc:** uridin-difoszfó-N-acetilglukózamin

Közlésre érkezett: 2021. január 20. • Közlésre elfogadva: 2021. február 25.

A levelezésért felelős szerző címe: **Prof. dr. Winkler Gábor**

ÉKC Új Szent János Kórház és Szakrendelő, II. Belgyógyászat
1125 Budapest, Diós árok 1–3.

E-mail: gabor.winkler@janoskorhaz.hu

A (poly)neuropathia diabetica a cukorbetegség specifikus – a szokásos besorolás szerint – krónikus természetű – szövődménye. A perifériás és autonóm idegek polietiológiás, több patogenetikai összetevő által kiváltott, változatos megjelenésű és legtöbbször politóp lokalizációjú degeneratív bántalma, amely változatos klinikai tünetekben és szubklinikus károsodásokban nyilvánulhat meg.^{1,2} Ma már általánosan elfogadott, hogy gyógyításának meghatározó tényezője a patogenetikai alapon nyugvó oki kezelés, amelyet a változó erősségű és természetű panaszokhoz és klinikai tünetekhez igazodó szimptomás terápia egészít ki.^{3,4,5}

A jelen közlemény az oki kezelés patomechanikai hátterét, a kórfolyamat legfontosabb elemeinek befolyásolási lehetőségeit, a hosszú távú, normoglykaemiát lehető legjobban megközelítő glikémiás kontroll, a zsírsanyagcsere rendezése, valamint a napi gyakorlatban ezek kiegészítéseként alkalmazott gyógyszeres beavatkozások – a benfotiamin és az alfa-liponsav – hatását tekinti át. Röviden érinti a szóba jövő, de jelenleg széleskörűen nem alkalmazott kezelési lehetőségeket jelen állását is.

A patogenezis főbb összetevői

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 anyagcsere-tényezők (a hyperglykaemia, dyslipidaemia, utóbbiból kiemelten a hypertriglyceridaemia) idegelemeket közvetlenül érő hatása. (A mikrovaszkulátúra 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), amelynek szöveti szintje mind az endoneuriális véráramlás károsodásának, mind a szabad gyökök fokozott képződésének eredményeként csökkenhet. Jól ismert, hogy az NO L-argininből a nitrogén-monoxid-szintáz enzimsalád közreműködésével képződik a szervezetben. Az enzimsalád mindhárom – indukálható (iNOS), endothelialis (eNOS) és neuronális (nNOS) – tagja jelen van az idegszövetben, aktivitásuk azonban

különböző noxák hatására eltérő mértékben változik. Paradox módon az NO neuroprotektív és neurodegeneratív folyamatokban egyaránt szerepet játszhat. Az eNOS-aktiváció és az intracelluláris kalciumtartalom emelkedése pl. az nNOS defoszforilációjához s aktivitásának csökkenéséhez vezet, ami a szuperoxidanion-képződés fokozódásával az oxidatív stressz elmélyülését és az idegsejtek károsodását eredményezi. Az iNOS-aktivitás gátlása ugyanakkor védő hatású.⁶

A következőkben – didaktikai okokból – a két mechanizmus főbb folyamatait külön-külön tekintjük át. Előbb a vaszkulaturát érintő hatásokat részletezzük, majd az idegelemeket közvetlenül – is – érintő behatásokat foglaljuk össze.

A vaszkulátúra funkcionális és strukturális károsodása

A mikrovaszkuláris eltérések – azaz az érfal megvastagodásának és sclerotikus átalakulásának – diabetesesek idegrostjaiban történő első leírása *Fagerberg* nevéhez fűződik 1956-ban. Ma már ismert, hogy az eltérések hátterében részben érfali károsodások, részben luminális, döntően hemoreológiai változások állnak.

Az endothelsejtek térfogata nő – fénymikroszkóppal perjódsav–Schiff-reagens-pozitív anyag lerakódása figyelhető meg –, proliferációjuk fokozódik. Megvastagszik a bazális membrán (ez elektronmikroszkópos felvételeken a membrán látszólagos kettőződésekként mutatkozik). Endoneuriális oedema alakul ki, a kapillárisok lumene beszűkül, megnő az áramlási ellenállás, a keringés az érintett területeken lelassul, az érintett idegterület ischaemiássá válik.^{2,6,7}

Érfali változások

A hyperglykaemia az érfal sejtjeit összetett hatások útján károsítja. Jól ismert, hogy a glükóz endothelsejtekbe lépése inzulinól független mechanizmussal, a GLUT-1 glükóz-transzporter molekula révén, a koncentrációgrádienst követve történik. Az intracelluláris glükóztartalom megemelkedése a mitokondriumok reaktív oxigén-species (ROS) termelésének fokozódását eredményezi, ami a nukleáris és mitokondriális DNS károsodásához vezet. Ennek következtében aktiválódik a poli[ADP-ribóz]-polimeráz (PARP), ami viszont gátolja a gliceraldehid-3-foszfát-dehidrogenáz (GADH) működését. A magasabb intracelluláris glükóztartalom a glikolízis felgyorsulását eredményezi, fokozódik a glikációs végtermékek (AGEs) képződése, valamint a protein-kináz C (PKC) és a nukleáris faktor-kappa B expressziója.^{7,8,9} Az intermedier

anyagcsere élettani útja számára rendelkezésre álló enzimkapacitás korlátozott volta folytán előtérbe kerülnek a glükózyanyagcsere alternatív folyamatai. E mechanizmusokkal a metabolikus teóriák ismertetésekor foglalkozunk részletesebben, megemlíjtük azonban, hogy ezek során a nikotinamid-adenin-dinukleotid (NAD) felhasználása fokozódik, s a NAD-készlet depletálódása – az idegelemeket érintő hatásai mellett – tovább mérsékli a GADH aktivitását.⁹

Az endothelium működésavara következtében fokozódik a vasoconstrictor hatású tényezők, pl. az endotelin és az angiotenzin képződése, csökken viszont a vasodilatator anyagok, pl. a prosztaciklin (PGI₂), P-anyag, calcitonin-gén-függő peptid (CGRP), endothelialis hiperpolarizáló faktor, valamint a bradikinin expressziója és termelődése.^{9,10}

A következményes hipoxia, az oxidatív stressz és a felgyorsult AGE-képződés – bővebben ld. a metabolikus eltérések összefoglalásánál – egy proinflammatorikus és angiogén tényező, az érfal-eredetű növekedési faktor (vascular endothelial growth factor – VEGF) termelődésének fokozódásához vezet. Ennek eredményeként megváltozik a kiserek szerkezete: megvastagszik a bazális membrán, venulátárgulatok, intimahyperplasia és -hypertrophia alakul ki, az endothel fenesztrálódik, ami lehetővé teszi folyadék kilépését, oedema kialakulását.^{11,12} A teljesség kedvéért meg kell említenünk, hogy akár csak az előzőekben említett NO-é, a VEGF szerepe is kétirányú. Bár nagyobb a most leírt folyamatokban való részvételének jelentősége, a neovaszkularizáció elősegítésével szerepet tulajdonítanak neki a neuroregenerációban is.¹³

Az érlument érintő változások

A vasoconstrictor/dilatator tényezők megváltozó termelődése eredményeként károsodik az érfal és a thrombocyták kölcsönhatásán alapuló hemosztatikus rendszer, az ún. primer hemosztázis. Ezt jelzi az *in vivo* vérlemezke-aktiváció fokozódása, a thrombocytavolumen, a szérum thrombocytaspecifikus β -tromboglobulin-tartalmának emelkedése. Fokozott mértékben termelődik a von Willebrand-faktor, károsodik a fibrinolízis, csökken a vörösvértestek deformabilitása és rugalmassága is.

Emelkedik a szérum fibrinogén- és α 2-globulin-, míg csökken albuminszintje. 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 glikémia mértékével.^{14,15} Ezzel magyarázható, hogy az anyagcsere egyidejű rendezése nélkül alkalmazott, a thrombocyták adhezivitását csökkentő (ún. antiplatelet) szerekek a microangiopathiás szövödmények tekintetében számottevő protektív hatásuk nincs. (Nem mond ennek ellent az egyes antidiabetikus készítmények – pl. a gliclidin – alkalmazása kapcsán kimutatott kedvező hemoreológiai – és scavenger – hatás, ami az adott készítmények esetében a javuló glikémiás kontroll befolyását erősítő adjuváns tulajdonság.¹⁶)

Hyperglykaemiás közegben a koagulációs rendszer aktivitása megváltozik. A részletek ismertetése meghaladja a jelen munka kereteit, csak vázlatos összefoglalására szorítkozhatunk. Meg kell említeni a fibrinogénszintézis fokozódását, a trombingeneráció felgyorsulását, a protein S és C szintjének csökkenését, a prokoagulációs alvadási faktorok (pl. a VIIc és VIIIc) megváltozott képződését. A hyperglykaemia okozta fokozott fehérjeglükáció 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.^{14,15})

A felsorolt tényezőket hosszú időn keresztül csak a kifejezett („overt”) (hyper)glykaemia krónikus hatásával összefüggésben tanulmányozták. Újabb adatok meggyőzően bizonyítják azonban a határértékeket éppen meghaladó vércukorszint-emelkedések akut károsító voltát is. E tekintetben elsősorban a posztprandiális (pp.) hyperglykaemia, hyperlipidaemia, ez utóbbi vonatkozásában kiemelten a hipertriglyceridaemia jelentős. Megfigyelték e „pp. csúcs” adhéziós molekulák termelődését elősegítő, prokoaguláns, lipidperoxidációt fokozó, citokinek fokozott felszabadulását eredményező tulajdonságát is.^{5,17,18}

A fali és a lumenális károsodások kölcsönhatása

A keringés lelassulásának, valamint a vörösvértestek diabetesben ugyancsak megfigyelt működészavarának, az oxigénkötő és -leadó képesség megváltozásának eredményeként romlik az oxigénellátás, szöveti hipoxia lép fel. Az ischaemia aktiválja a protein-kináz C-t – a hyperglykaemiával és az oxidatív stresszel való összefüggéseire

a metabolikus hatások áttekintése kapcsán vizs-
szatérünk –, ami, amint már említettük, fokozza
a VEGF termelődését és károsítja az NO-függő
vasodilatációt. Mindez tovább mélyíti az ischaemia
szövetkárosító hatását.^{12,19} A károsodás hosszabb
idejű fennállása a magas anyagcseréjű idegszö-
vet (respirációs kvóciens 1,0 körüli!) funkcionális,
majd strukturális sérülését, az ideghüvelyek lae-
sióját, végső soron az idegek demielinizációját és
az axonok atrófiáját eredményezi.

E folyamatok morfológiai megfelelőjeként neuropathiában
megbetegedettek biopsziás anyagainak szövettani metszetein
megvastagodott falú, változó kaliberű kapillárisok, helyen-
ként kapilláris-microthrombosisok, részlegesen vagy teljesen
elzárt lumenű erek figyelhetők meg. Az endothelkárosodást
az érfal további elemeinek sérülése, majd pericytavesztés kö-
veti. Az érintett területeken a mielinizált idegrostok számának
megfogyatkozása ismerhető fel, ami ozmium-tetroxidos festés-
sel jól detektálható.

A microangiopathiás mechanizmusú károsodások-
ra hosszú időn keresztül nem volt közvetlen bizo-
nyítékunk. Már az 1980-as években azonban több
munkacsoport igazolta experimentális diabetes-
ben az endoneuriális keringés jelentős csökkenését,
a szöveti oxigénnyomás ezt kísérő esését és az ér-
ellenállás emelkedését. Kimutatták továbbá, hogy
oxigén alkalmazására az előzőleg csökkent idegve-
zetési sebesség (nerve conduction velocity – NCV)
számottevően emelkedett, noha a károsodott ideg-
elemekből készített szövethomogenizátum bioké-
miai elemzése azt nem indokolta, azaz a diabetest
kísérő neurobiokémiai eltérések változatlanul
fennálltak. Kísérletes körülmények között a hi-
poxia önmagában is a diabetesben megfigyelthez
hasonló elektrofiziológiai változásokat eredmé-
nyezett, anélkül, hogy a diabetest jellemző anyagcse-
re-eltérések kimutathatók lettek volna. A felsorolt
adatok alapján ma nincs kétség afelől, hogy a kis
erek károsodása a diabeteses neuropathia egyik
fontos patogenetikai tényezője.^{2,5,7,10,19}

Metabolikus tényezők a diabeteses neuropathia kórfolyamataiban

A plazma glükózsintjének emelkedése nemcsak
a vaszkulaturát, hanem közvetlenül az idegsejteket

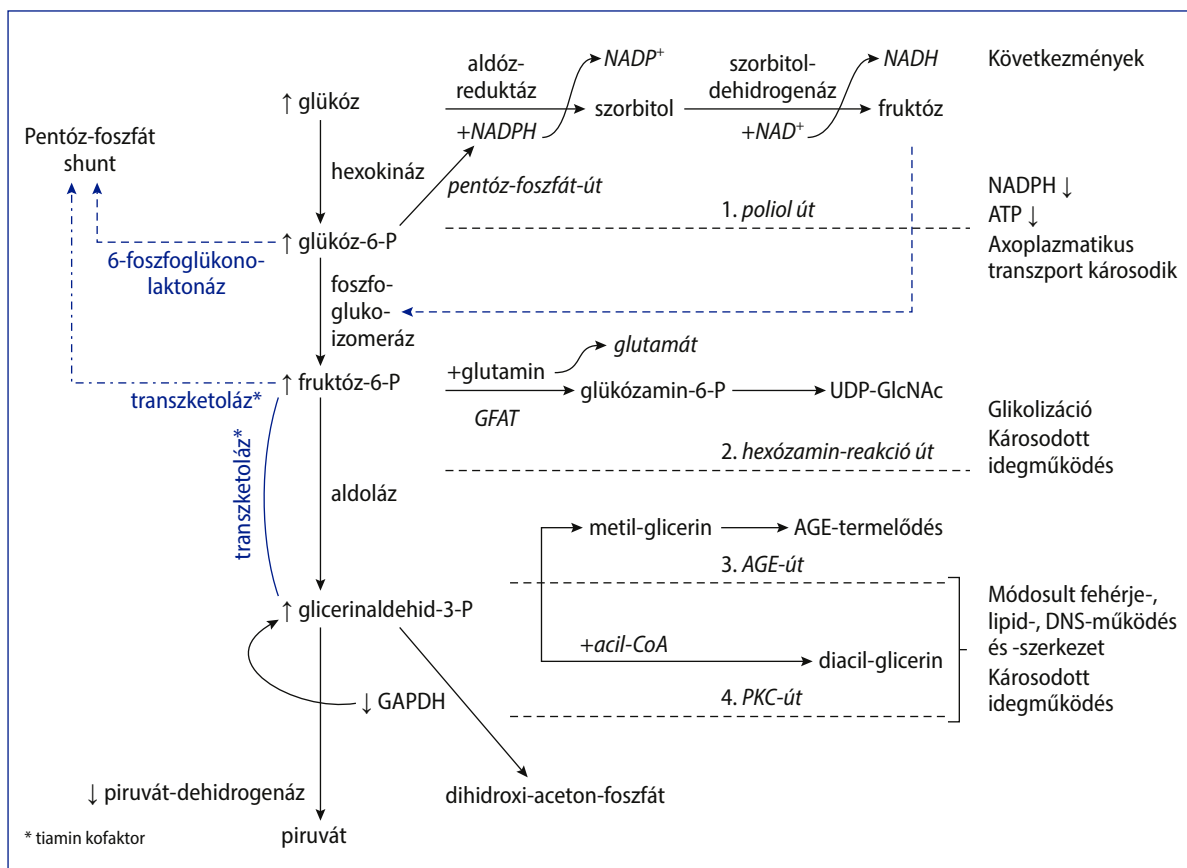
is érinti. A koncentrációgradienssel arányosan nő
a sejtekbe lépő glükóz mennyisége, felgyorsul a gli-
kolízis üteme, a rendelkezésre álló enzimkapacitás
korlátozott volta azonban ozmolitok – intermedier
anyagcseretermékek – felszaporodását, az intracel-
luláris ozmózisnyomás emelkedését, az ozmolitok
sejten belüli arányának megváltozását, valamint
alternatív – más elnevezéssel kollaterális – anyag-
csereutak – a poliol-, a hexózaminút, valamint
az AGE/diacil-glicerín-PKC-aktiváció – aktiváló-
dását eredményezi. Ezen folyamatok együttesen
vezetnek az idegelemek funkcionális, majd struk-
turális károsodásához (1. ábra).²⁰

Az elsőként említett alternatív (tk. tehermentesítő) reakcióút
kezdőlépéseként a NADPH-függő aldóz-reduktáz (AR) ha-
tására nagy ozmotikus aktivitású sorbitol képződik, ami egy
következő lépésben, a NAD-dependens sorbitol-dehidroge-
náz közreműködésével fruktózzá alakul. A folyamat sebesség-
meghatározó tényezője az AR (a felszaporodó intermedier
termékről egyébként e reakciósorozat korábban sorbitol-
útként is említették). Sokáig tartotta magát az az álláspont,
hogy az intracelluláris ozmotikus viszonyok megváltozása és
a sorbitol felszaporodása a létrejövő károsodások meghatá-
rozó oka, ma már ismert, hogy nem annyira a sorbitolakku-
muláció, sokkal inkább a sejten belüli ozmolitok megváltozott
aránya felelős a bekövetkező változásokért.

A NADPH- és NAD-felhasználás, valamint a szük-
séglettel lépést tartani nem tudó termelődésük
eme tényezők depletálódását s az enzimaktivitás
mérséklődését eredményezi. Károsodik az ATP-
szintézis is, mindez együtt az energiaigényes axo-
plazmatikus transzportfolyamatok lassulásához,
végső soron az idegelemek energiaellátásának ká-
rosodásához vezet.^{2,5,7,21}

Bár a glikolízis korai fázisában képződő fruktóz-6-foszfát
a pentóz-foszfát-ciklussal (alternatív elnevezéssel foszfo-glü-
konát-reakcióúttal – PPP) is kapcsolódhat, e reakcióút is limi-
tált kapacitású. Emellett ugyancsak energiaigényes folyamat,
a NADPH-készletet tovább csökkenti. E kapcsolat jelentő-
ségére a benfotiamin hatásmechanizmusának tárgyalása kap-
csán térünk ki.

A teljesség kedvéért jegyezzük meg, hogy a glikolízis és
a PPP között két további kapcsolódási lehetőség is ismert.
Az egyik a glükóz-6-foszfát 6-foszfoglükono-laktonázon ke-
resztül ribulóz-5-foszfáttá alakulása – amit a 6-foszfo-glüko-
no-laktonáz enzim katalizál és NADP felhasználásával jár –,



1. ábra. Alternatív anyagcsereutak aktiválódása hyperglykaemiában és következményeik (Pang et al., 2020. nyomán²²)

a másik a gliceraldehyd-3-foszfát fruktóz-6-foszfáttá történő visszaalakulása, amelyben a TK játszik szerepet.^{21,22}

A fokozott mértékben termelődő szuperoxid anion károsító hatásával a természetes antioxidáns védelem nem tud lépést tartani, a PKC-aktiváció az AGE-termelődés felgyorsulását eredményezi. Az oxidatív stressz további tényezője a felgyorsult glikolízis eredményeként fokozottan képződő gliceraldehyd-3-foszfát és a hat szénatomos molekulák triózzá hasadását kísérő, nagyfokban reaktív metilglioxál ugyancsak megnövekedett termelődése.^{22,23}

E folyamatok károsító hatását az egyidejűleg termelődő nitrogéntartalmú termékek oxidálódása eredményezte nitrozatív stressz, valamint az endoplazmatikus retikulum stressze tovább mélyíti. Ez utóbbi a képződő fehérjék transzkripciós regulációjának felbomlását, jelátviteli utak

módosulását jelenti.²³ Az AGE-termékek fehérjekárosodáshoz, a PKC-aktiváció a lipidanyagcsere károsodásához, valamint a – hyperglykaemia indukálta ischaemiás és autooxidatív²⁴ – lipidperoxidáció felgyorsulásához vezet. Károsodik a mitokondriális DNS is.^{22,23,25}

Az oxidatív stressz fokozza a szerin/treonin protein-kináz (Akt/PKB) aktivitását. Ez a lipid-kinázok közé tartozó enzim számos sejtműködést befolyásoló hatással rendelkezik. Elősegíti a növekedési tényezők képződését, módosítja a receptor-tirozinkinázok aktivitását és szerepe van a neuropathiás fájdalom közvetítésében is.²⁶

Az előzőekben döntő mértékben a hyperglykaemia szerepével foglalkoztunk és csak utaltunk a dyslipidaemia és az oxidatív stressz következményeként felgyorsuló lipidperoxidáció jelentőségére.

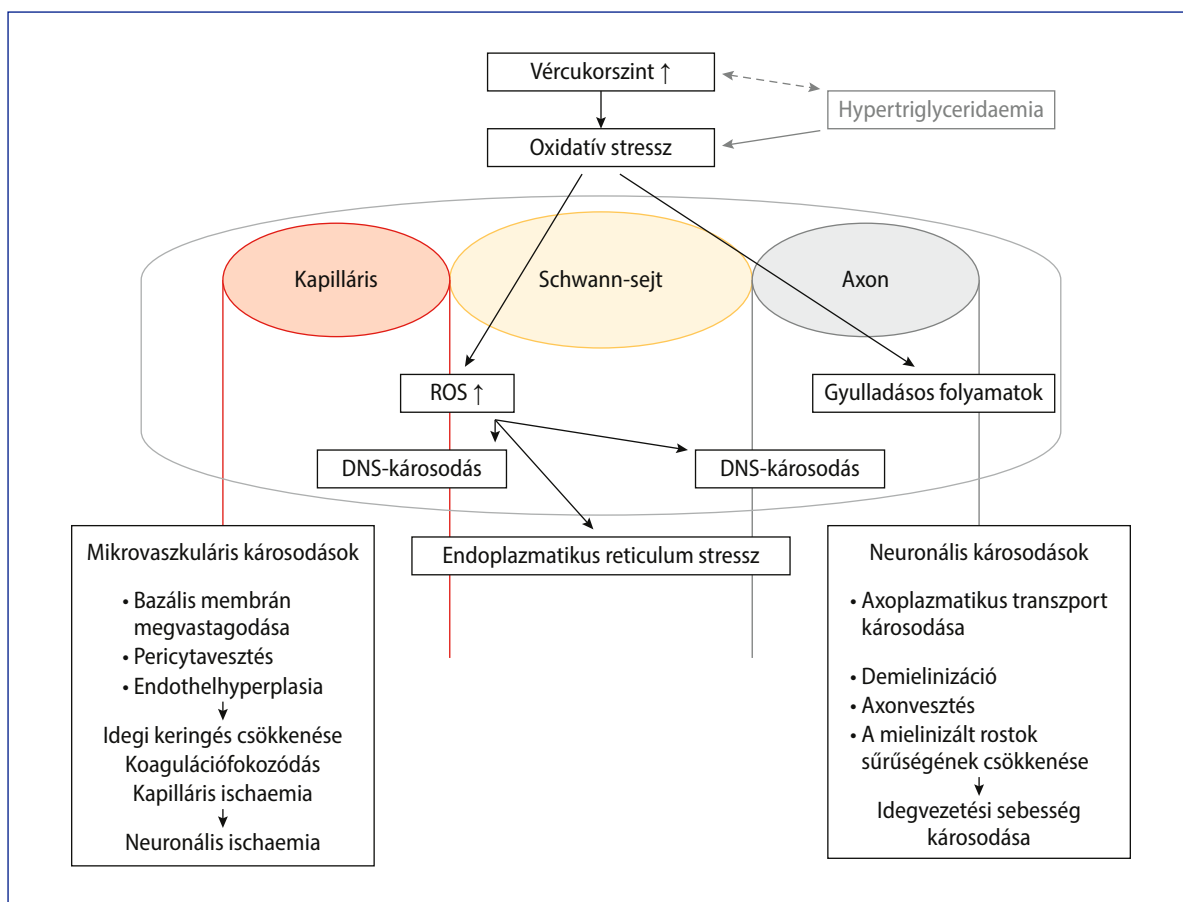
Fel kell azonban hívnunk a figyelmet, hogy mind a neuronális citoszol, mind a mielinburok igen gazdag lipidekben. A neuronsoma száraz súlyának 37%-a zsírnemű anyag, amelynek döntő része (57,1%) foszfolipid, kisebb része koleszterin (15,4%) és galaktolipid (4,8%). A mielinburok lipiddús, multilamelláris szerkezetű, amely túlnyomó hányada koleszterinből és galaktozil-ceramidokból épül fel. Ez a szerkezet magyarázza az idegelemek zsíryanagcsere-változások iránti fokozott érzékenységét.²⁷

Az anyagcsere-tényezők között újabban merült fel a D-vitamin-ellátottság lehetséges szerepe a diabeteses neuropathia kialakulásában. Ismert, hogy a kolekalciferol – és dihidroxilált, aktív metabolitja – vitamin- és csontanyagcserében betöltött szerepe mellett számos folyamat szabályozó tényezője is,

valamint hogy receptorai mind a központi, mind a perifériás idegrendszerben jelen vannak. Szerepet tulajdonítanak neki az idegek növekedésében, regenerációjában, a mielinburok idegsérüléseket követő helyreállításában, továbbá neurotrofinok és -transzmitterek képződésének serkentésében. Befolyásolja az immunrendszer működését, gátolja a gyulladásos folyamatot. Szerepe van az inzulinválasztásban, az inzulinreceptor működésében, jelátviteli folyamatai biztosításában. A D-vitamin-hiány szerepet játszik a nociceptív fájdalom kialakulásában is.^{28,29,30,31}

A vaszkuláris és metabolikus hatások kapcsolódása

Már utaltunk rá, hogy az előzőekben külön-külön részletezett folyamatok valójában egyidejűleg



2. ábra. A vaszkulaturát és az idegelemeket érintő károsodások kapcsolata (Yang et al., 2020. nyomán³²)

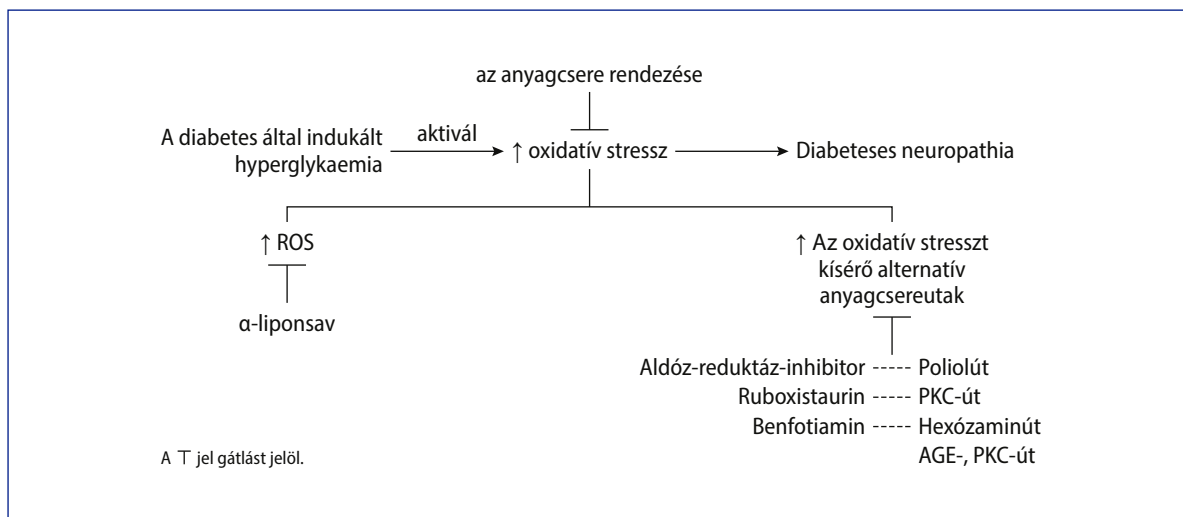
és egymással párhuzamosan zajlanak. Hatásuk is összeadódik. Az endothelsejtek hypertrophiája, a bazális membrán megvastagodása, a pericytadegeneráció és -vesztés a perfúzió lassulásához, a kialakuló koagulációs zavarral, microthrombosisokkal együtt az idegsejtek hipoxiájához vezet. Megváltozik a vasa nervorum autoregulációja is, károsodnak az axoplazmatikus transzportfolyamatok, aminek eredményeként zavarttá válik az intracelluláris energiatermelés és -felhasználás is (2. ábra). Mindezt elmélyíti a hyperglykaemia és a dyslipidaemia idegelemeket érintő közvetett és közvetlen hatása.^{2,11,23,24,32,33,34}

A 2000-es évek elején irányult a figyelem a zsírsanyagcsere-eltérések és a neuropathia kapcsolatára. Az 1-es típusú diabetesben (T1DM) az össz- és LDL-koleszterin-, valamint a trigliceridszint és a neuropathia között mutattak ki összefüggést, 2-es típusú cukorbetegségben (T2DM) elsősorban az alacsony HDL-koleszterin és az emelkedett triglicerid-tartalom bizonyult befolyásoló tényezőnek. Megfigyelték a trigliceridtartalom és a plazma 1-dezoxiszfingolipid-szintje közötti korrelációt is. Ez utóbbit kísérletes körülmények között neurotoxikus hatásúnak találták. Ez és az oxidatív stresszt kísérő fokozott lipidperoxidáció tehető elsősorban felelőssé a kialakuló károsodásokért. A trigliceridszint tekintetében, a pp. hyperglykaemiával egyezően, a pp. triglicerid-szint mértéke jelentős.^{17,18,22,27}

Az oki kezelés lehetőségei és a neuropathia patogenetikai tényezőivel való kapcsolataik

A rendelkezésre álló adatok meggyőzően bizonyítják, hogy a neuropathiás – és mai adataink szerint a mikro- és makrovaszkuláris – károsodások patogenezisének központi tényezője az oxidatív stressz, a kísérő nitrozatív és endoplazmatikus retikulum stresszel együtt.^{2,5,22,23,25} Minthogy annak kiváltója az emelkedett vércukorszint, additív faktora a dyslipidaemia-hypertriglyceridaemia, a kezelésnek is az elérhető legkedvezőbb glikémiás kontrollra és a vérzsírértékek normalizálására kell fókuszálnia.^{3,4,5,9,17,22} A vércukorszint rendezése az oxidatív stressz mérséklése mellett kedvezően befolyásolja a koagulációs folyamatokat is (ugyanakkor vasodilatátorok adása, hiperbárikus oxigénkezelés a neuropathia befolyásolása tekintetében nem bizonyult eredményesnek). Mindazonáltal, önmagában a normoglykaemia és normolipidaemia általában nem elegendő a neuropathia rendezésére, az oki kezelés részeként a benfotiamin (BFT) és/vagy a fő hatásában az oxidatív stresszt mérséklő alfa-liponsav (AL) egyidejű alkalmazása is szükséges (3. ábra).

A következőkben röviden összefoglaljuk a napi klinikai gyakorlatban oki kezelésként alkalmazott gyógyszerek főbb hatástani



3. ábra. A neuropathia háttérben álló metabolikus változások terápiás befolyásolási lehetőségei (Pang et al., 2020. nyomán²²)

jellemzőit, de részletes tárgyalásuktól, klinikai vizsgálataik ismertetésétől terjedelmi korlátok folytán el kell tekintenünk.

Benfotiamin

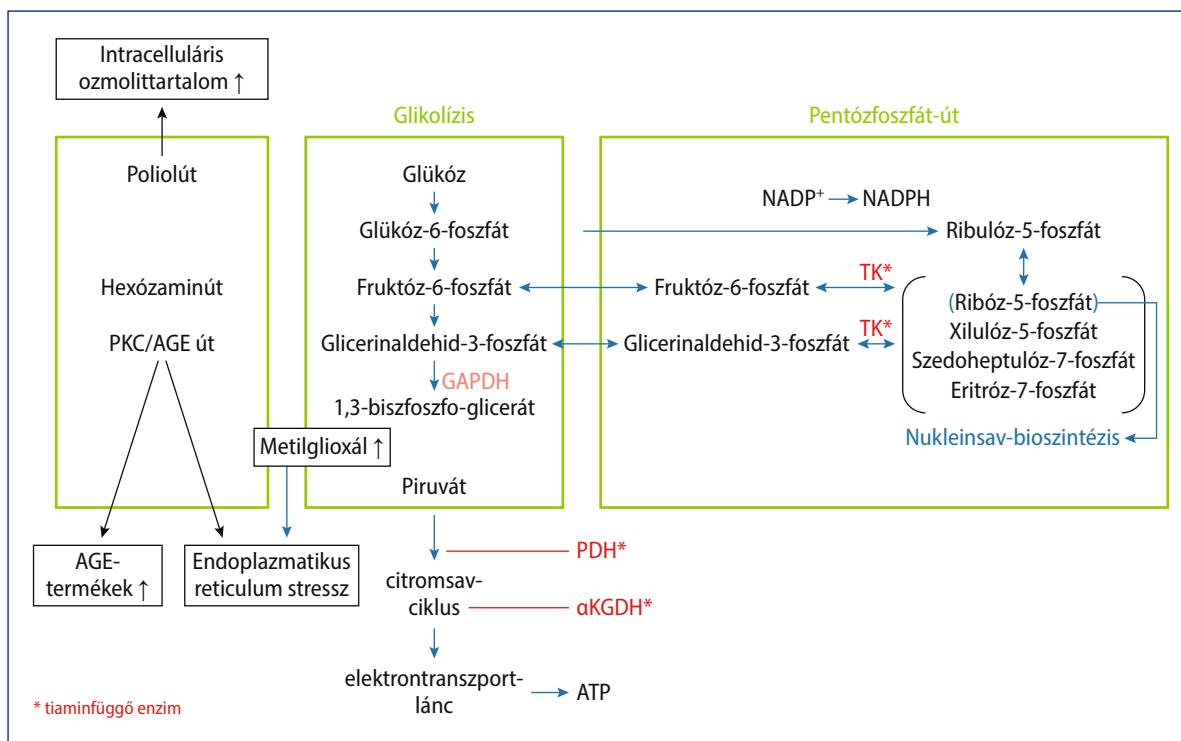
A BFT az allitiamin tovább módosított változata. Zsíroidékony, szintetikus B₁-vitamin-származék, prodrug, kémiai természetét tekintve S-benzoiltiamin-O-monofoszfát.^{35,36} Tiamin-pirofoszfát (TPP) formájában a TK enzim és a piruvát-dehidrogenáz (PDH) – α -ketoglutarát-dehidrogenáz (α KGDH) komplex kofaktora.^{22,35,37,38}

Zsíroidékony révén gyorsabban átjut a vér-neuron gáton és gyorsabban is alakul át intracellulárisan TPP-vé. Biohasznosulása jobb más, hasonlóan zsíroidékony – diszulfid szerkezetű – tiaminszármazékokénál, farmakokinetikai vizsgálatok szerint már a bevitelét követő 30. percben kialakul maximális plazmaszintje.²⁷

A TPP-hatás erősítése mellett (4. ábra)³⁹ a BFT, kísérletes vizsgálatok szerint, mérsékli a gyulladásos

mediátorok (az iNOS indukálta NO, a ciklooxygenáz-2, a hősokkfehérje-70, a tumor necrosis faktor- α , az interleukin-6) képződését, fokozza a gyulladáscsökkentő IL-10 termelődését. Megfigyelték az inzulinreceptor jelátvitelét erősítő tulajdonságát is: gátolta az extracelluláris szignál regulálta kináz-1 és -2, a c-Jun-N-terminális kináz (JNK), valamint a szerin/treonin protein-kináz (Akt/PKB) foszforilációját. Ez utóbbiak segítségével érvényesül az NO-képződést visszaszorító hatása is.³⁶ Leírták további jelátviteli utakban – NF- κ B-reakcióút, VEGF-szignálátvitel – játszott szerepét is, ami hozzájárul(hat) neuroprotektív természetéhez.³⁷

A BFT klinikai eredményességének ismeretében időről időre felmerülő kérdés, hogy kimutatható-e tiaminhiány cukorbetegeken. A klinikai megfigyelések ellentmondóak, nem utolsósorban a TK aktivitásával kapcsolatos metodikai-méréstechnikai problémákból eredően. Felmerült az a lehetőség is, hogy a meglévő enzimaktivitást a tiamintranszporterek (THTR-1 és -2) fokozott termelődése maszkírozottá teszi, azaz az enzimaktivitás megtartott, de metodikai korlátok



4. ábra. A pentózfoszfát-út és az alternatív anyagcsere utak kapcsolata (Mann et al., 2018. nyomán³⁹)

folytán a ténylegesnél alacsonyabb TK-hatás mérhető. Mindazonáltal több megfigyelés támasztja alá relatív tiaminhiány kialakulását, azaz a meglévő tiaminkészletnek a szükséglettől való elmaradását.³⁶

Alfa-liponsav

A magasabb rendű állati és az emberi szervezetben egyaránt jelen lévő alfa-liponsav (kémiai természetét tekintve 1,2-ditio-lán-3-pentanoidsav, kéntartalmú zsírsav) szerkezetének felismerése 1937-ben *Snell* és mtsai nevéhez fűződik, a Krebs-ciklusban betöltött koenzim szerepe az 1980-as években került leírásra. Zsírsav és vízben egyaránt oldódó, erélyes antioxidáns.²⁴

Eme amfifil, hidrofíl és hidrofób tulajdonsága miatt a sejtmembránban és a citoszolban egyaránt hatékony. Az előbbi magyarázza membránstabilizáló természetét. Gyorsan átjut a vér-neuron és a vér-agy gáton is. Mind az alfa-liponsav, mind redukált alakja, a dihidroliponsav gyökfogó, csökkenti a felszabaduló ROS és reaktív nitrogénspecies jelenlétét. Javítja/helyreállítja a sejten belüli redoxstátust, ami fokozza az inzulinreceptor foszforilálódását és ezáltal elősegíti a GLUT-4-transzporter sejt felszínre történő transzlokálódását, valamint növeli a sejtek glükózfelvételét. Aktiválja az Nrf2 (nuclear factor erythroid factor 2) transzkripciós faktort, ami a nucleusban a glutationszintézis fokozódását eredményezi.^{24,40,41} Kísérletes körülmények között újabban kimutatták gyulladáscsökkentő, atherogenesis mérséklő és cardioprotectiv természetét is, ami ugyancsak antioxidáns voltának következménye.⁴² Kísérletes megfigyelések támasztják alá azt a klinikai tapasztalatot, hogy AL és B-vitamin komplex, együttes alkalmazásának neuroprotektív természete erőteljesebb.⁴³

Az oki gyógyszeres terápia további – elvi – lehetőségei

A közeljövő egyik új kezelési lehetőségének látszik a PKC béta-izoformjának blokkolása. Az alternatív anyagsereutak áttekintése kapcsán már kitértünk ezen enzim AGE-képződésben játszott szerepére, emellett fokozza a VEGF és a gyulladással mediátorok termelődését is. A PKC több izomerje vesz részt e folyamatokban, kísérletes vizsgálatokban a béta-változatok (PKC-1, -2, -3) bizonyultak a legjelentősebbnek.

Ilyen hatású szer, a PKC béta-izoformjai ATP-kötő helyének kompetitív inhibitora a ruboxistaurin. *In vitro* és *in vivo* is igazolták a hyperglykaemia okozta mikrocirkulációs károsodásokban való eredményes alkalmazhatóságát. Egy 3-as fázisú pilot vizsgálat hatékonynak találta diabeteses neuropathiában, a vizsgálat folytatásáról vagy nagyobb számú ismétléséről azonban eddig nem kerültek közlésre adatok.⁴⁴ Bár neuropathiában történő alkalmazásáról több közlés ismert, az elméleti várakozások ellenére az adatok egyelőre ellentmondóak.⁴⁵ Hatékonynak találták diabeteses retinopathiában is, de egyelőre nem vált a rutin kezelés részévé.

Hosszabb múltra tekint vissza aldóz-reduktáz-gátlók alkalmazása. Jól ismert, hogy ez az enzim számos fiziológiai folyamat – szteroid-anyagsere, aldehid-detoxifikálás, catekolamin-metabolizmus – résztvevője, a neuropathia kezelésében az ozmoregulációban és a poliolútban betöltött szerepe folytán kulcsfontosságú.

Az AR-gátlók számos változata került korábban kipróbálásra, amelyek kémiai szerkezetükben is jelentősen különböztek egymástól. Alkalmazással ismertek próbálkozások sepsisben, a (neo) angiogenesis lassításában, endotoxinaemiában, diabeteses neuro- és retinopathiában. A korai változatok csekély hatékonysága és kedvezőtlen mellékhatásprofilja miatt visszavonásra kerültek. Egy újabb áttekintés szerint jelenleg csak az epalrestat van klinikai használatban, a világ néhány országában sorbinil és ranirestattal jelenleg is folynak vizsgálatok.^{46,47}

A további terápiás próbálkozások között említhető az AGE-képződés aminoguanidin-származékokkal történő gátlása. Több klinikai vizsgálat indult, a terápiás előny szerénynek bizonyult, viszont jelentős volt a nemkívánatos mellékhatások száma (gastrointesztinális, reverzibilis hepaticus és légzőszervi panaszok).⁴⁷ A neuropathia vonatkozásában hatástalannak bizonyult az anti-VEGF kezelés, míg különböző növekedési faktorokkal történő próbálkozások nem is kerültek a klinikai alkalmazás közelébe.⁴⁷

A teljesség kedvéért megemlíjtük a D-vitamin-szupplementáció adjuváns alkalmazásával kapcsolatos próbálkozásokat is. Úgy tűnik, hogy szerepe elsősorban a valóban oki kezelést szolgáló eljárások hatásának erősítésében lehet, emellett hozzájárulhat a fájdalom mérsékléséhez is. A D-vitamin-hiány a diabetes mindkét formájának gyakori kísérőjelensége, de önmagában nem vezet neuropathia kialakulásához.³¹

Összefoglalás

Áttekintésünknek az volt a célja, hogy képet adjunk a neuropathia patogenezisének mind részletesebb feltárásáról és ennek tükrében az oki kezelés

lehetőségeiről. Bár – akár már a nem távoli – jövő e paletta bővülését ígéri, a jelen klinikai gyakorlat számára az anyagcsere elérhető legoptimálisabb rendezése és ennek kiegészítéseként benfotiamin és/vagy alfa-liponsav adása a választandó terápia.

Irodalom

- Sommer C, Geber C, Young P, Forst R, Birklein F, Schoser B: Polyneuropathies. *Dtsch Arztebl Int* 2018; 115(6): 83-90. DOI: 10.3238/arztebl.2018.083
- Kelkar S: Pathogenesis of diabetic neuropathies (in: Kelkar S: Diabetic neuropathy and clinical practice. Springer, 2020.) pp. 25-46. DOI: 10.1007/978-981-15-2417-2_3
- Kempler P: A neuropathiák kezelése. *Orv Hetil* 2010; 151(2): 62-65.
- Cohen K, Shinkazh N, FGrank J, Israel I, Fellner C: Pharmacological treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Pharmacy and Therapeutics (P & T)* 2015; 40(6): 3272-385.
- Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al.: Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017; 40(11): 136-154. DOI: 10.2337/dc16-2042
- Panahi S, Gautam K: Roles of nitric oxide and ethyl pyruvate after peripheral nerve injury. *Inflamm Regen* 2017; 37: 20. DOI: 10.1186/s41232-017-0051-8
- Brownlee M: The pathobiology of diabetic complications. A unifying mechanism. *Banting Lecture 2004. Diabetes* 2005; 54(6): 1615-1625. DOI: 10.2337/diabetes.54.6.1615
- Chan L, Terashima T, Urabe H, Lin F, Kojima H: Pathogenesis of diabetic neuropathy: bad to the bone. *Ann N Y Acad Sci* 2011; 1240: 70-76. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2011.06309.x
- Pham YM, Matsumura S, Katano T, Funatsu N, Ito S: Diabetes neuropathy research: from mouse models to targets for treatment. *Neuro Regen Res* 2019; 14(11): 1870-1879. DOI: 10.4103/1673-5374.259603
- Shi Y, Vanhoutte PM: Macro- and microvascular endothelial dysfunction in diabetes. *J Diab* 2017; 9: 434-449. DOI: 10.1111/1753-0407.12521
- Cameron NE, Eaton SE, Cotter MA, Tesfaye S: Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetologia* 2001; 44(11): 1973-1988. DOI: 10.1007/s001250100001
- Barus B, Setopranyoto I, Sadewa AH, Wibowo S: The role of vascular endothelial growth factor in diabetic polyneuropathy. *Intern J Med Rev Case Rep* 2019; 3(2): 76-80. DOI: 10.5455 / IJMRCR
- Richner M, Ferreira N, Dudele A, Jensen TS, Vaegter CB, Gonçalves NP: Functional and structural changes of blood-nerve barrier in diabetic neuropathy. *Front Neurosci* 2019; 12: 1038. DOI: 10.3389/fnins.2018.01038
- Sobczak AIS, Stewart AJ: Coagulatory defects in type-1 and type-2 diabetes. *Int J Mol Sci* 2019; 20(24): 6345. DOI: 10.3390/ijms20246345
- Cho YJ, Mooney MP, Cho DJ: Haemorrhological alterations in diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol* 2008; 2(6): 1130-1138. DOI: 10.1177/193229680800200622
- Eriksson L, Nyström T: Antidiabetic agents and endothelial dysfunction – beyond glucose control. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2015; 117(1): 15-25. DOI: 10.1111/bcpt.12402
- Hiyoshi T, Fujiwara M, Yao Z: Postprandial hyperglycaemia and hypertriglyceridaemia in type 2 diabetes. *J Biomed Res* 2019; 33(1): 1-16. DOI: 10.7555/JBR.31.20160164
- Brown M, McClean CM, Davison GW, Brown JCV, Murphy MH: Preceding exercise and postprandial hypertriglyceridemia: effects on lymphocyte cell DNA damage and vascular inflammation. *Lipids Health Dis* 2019; 18(1): 125. DOI: 10.1186/s12944-019-1071-y
- Vinik A, Casellini C, Nevoret ML: Diabetic Neuropathies. [Updated 2018 Feb 5]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A et al. (editors): *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279175/>
- Smith DI, Tran HT, Poku J: Hemodynamic considerations in the pathophysiology of peripheral neuropathy (in: Seda AA [ed.]: *Blood pressure – from bench to bed. IntechOpen*, 2018.). DOI: 10.5772/intechopen.75872
- Ge T, Yang J, Zhou S, Wang Y, Li Y, Tong X: The role of the pentose phosphate pathway in diabetes and cancer. *Front Endocrinol* 2020; 11: article 365. DOI: 10.3389/fendo.2020.00365
- Pang L, Lian X, Liu H, Zhang Y, Li Q, Cai Y, et al.: Understanding diabetic neuropathy: focus on oxidative stress. *Oxid Med Cell Longev* 2020; 2020: 9524635. DOI: 10.1155/2020/9524635
- Ighodaro OM: Molecular pathways associated with oxidative stress in diabetes mellitus. *Biomed Pharmacother* 2018; 108(12): 656-662. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.09.0582018
- Vallianou N, Evangelopoulos A, Koutalas P: Alpha-lipoic acid and diabetic neuropathy. *J Diabetes Studies* 2009; 6: 230-236. DOI: 10.1900/RDS.2009.6.230
- Lupachyk S, Watcho P, Stavniichuk R, Shevaley H, Obrosova IG: Endoplasmic reticulum stress play a key role in the pathogenesis of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes* 2013; 62(3): 944-951. DOI: 10.2337/db12-0716
- Huang X, Liu G, Guo J, Su Z: The PI3K/AKT pathway in obesity and type 2 diabetes. *Int J Biol Sci* 2018; 14(11): 1483-1486. DOI: 10.7150/ijbs27173
- Hornemann T: Mini review: Lipids in peripheral nerve disorders. *Neurosci Lett* 2021; 740: 135455. DOI: 10.1016/j.neulet.2020.135455
- Shebab D, Al-Jarallah K, Mojiminiy OA, Al Mohamedy H, Abdella A: Does Vitamine D deficiency play a role in peripheral neuropathy in type 2 diabetes? *Diabetic Med* 2012; 29(1): 43-49. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2011.035210.x
- Kheyami AM: Vitamine D and diabetic neuropathy. A thesis submitted to the University of Manchester for the degree of MPhil in The Faculty of Medical and Human Sciences 2014. University of Manchester, School of Medicine. https://www.research.manchester.ac.uk/portal/files/54552981/FULL_TEXT.PDF
- Sari A, Altun AZ, Karaman CA, Kaya BB, Durmus B: Does vitamine D affect diabetic neuropathic pain and balance? *J Pain Res* 2020; 13: 171-179. DOI: 10.2147/JPR.S203176
- Várkonyi T, Kőrei A, Putz Zs, Martos T, Keresztes K, Lengyel Cs, et al.: Advances in the management of diabetic neuropathy. *Minerva Med* 2017; 108(5): 419-4737. DOI: 10.23736/S0026-4806.1705257-0
- Yang H, Sloan G, Ye Y, Wang S, Duan B, Tesfaye S, Gao L: New perspective in diabetic neuropathy: from the periphery to the brain, a call for early detection, and precision medicine. *Front Endocrinol* 2020; 10: 929. DOI: 10.3389/fendo.2019.00929
- Barrett EJ, Li Z, Khamaisi M, King GL, Klein R, Klein BEK, et al.: Diabetic microvascular disease: an Endocrine Society Scientific Statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102(12): 4343-4410. DOI: 10.1210/jc.2017-01922
- Ramachandran TS: Metabolic neuropathy. *Medscape* 2017. <https://emedicine.medscape.com/article/1171051-overview>
- Volvvert M-L, Seyer S, Piette M, Evrard B, Gangolf M, Plumier J-C, et al.: Benfotiamine, a synthetic S-acyl thiamine derivative has different mechanisms of action and a different pharmacological profile than lipid-soluble thiamine disulfide derivatives. *BMC Pharmacol* 2008; 8: 10. DOI: 10.1186/1471-2210-8-10

36. Serhiyenko V, Hotsko M, Snitynska O, Serhiyenko A: Benfotiamine and type 2 diabetes mellitus. *MOJ Public Health* 2018; 7(1): 00 200. DOI: 10.15406/mojph.2018.07.00200
37. Raj V, Ojha S, Howarth FC, Belur PD, Subramanya SB: Therapeutic potential of benfotiamine and its molecular targets. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018; 22: 3261-3273. DOI: 10.26355/eurrev_201805_15089
38. Winkler G: Benfotiamin a hazai diabetológiai gyakorlatban. *Diabetologia Hungarica* 2006; 14(Suppl. 3): 17-22.
39. Mann RH: Thiamine deficiency and diabetic polyneuropathy. *Natural Med J* 2018; 10(11): 1-16. <https://www.naturalmedicinejournal.com/journal/2018-11/thiamine-deficiency-and-diabetic-polyneuropathy>
40. Rochette L, Ghibu S, Muresan A, Vergely C: Alpha-lipoic acid: molecular mechanisms and potential in diabetes. *Can J Physiol Pharmacol* 2015; 93(12): 1021-1027. DOI: 10.1139/cjpp-2014-0353
41. Brandes MS, Gray NE: NRF2 as a therapeutic target for neurodegenerative diseases. *ASN (American Society for Neurochemistry)* 2020; 12(1): 1-23. DOI: 10.1177/1759091419899782
42. Hu Q-F, Sun A-J: Cardioprotective effect of alpha-lipoic acid and its mechanisms. *Cardiol Plus* 2020; 5: 109-117. DOI: 10.4103/cp.cp_16_20
43. Rotaru A, Tarteau GC, Jancu M: The neuroprotective role of alpha thioctic acid and vitamin B complex in diabetic neuropathy – an experimental study. *Curr Health Sci J* 2020; 46(2): 150-155. DOI: 10.12865/CHSJ.46.02.08
44. Danis RP, Sheetz MJ: Ruboxistaurin: PKC- β inhibition for complications of diabetes. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10(17): 2913-2925. DOI: 10.1517/14656560903401620
45. Bansai D, Badhan Y, Gudala K, Schifano F: Ruboxistaurin for the treatment of diabetic peripheral neuropathy: a systematic review of randomized clinical trials. *Diabetes Metab J* 2013; 37: 375-384. DOI: 10.4093/dmj.2013.37.5.375
46. Grewal AS, Bhardwaj S, Pandita D, Lather V, Sekhon BS: Updates on aldose reductase inhibitors for management of diabetic complications and non-diabetics. *Mini-Rev Med Chem* 2016; 16(1): 120-162. DOI: 10.2174/1389557515666150909143737
47. Li BC, Bunner AE, Pipin JJ: From animal models to clinical practicality: lessons from current translational progress of diabetic neuropathy. *Intech Open* 2013; chapter 2. DOI: 10.5772/55364