

Genetikai tényezők szerepe a diabéteszes neuropátia kialakulásában

Hajdú Noémi,¹ Tordai Dóra,¹ Rácz Ramóna,¹ Ludvig Zsófia,² Vági Orsolya Erzsébet,¹ Békeffy Magdolna,¹ Körei Anna Erzsébet,¹ Istenes Ildikó,¹ Kempler Péter,¹ Putz Zsuzsanna¹

¹ Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, Budapest

² Semmelweis Egyetem, Általános Orvosi Kar, V. évfolyam

Kulcsszavak

- diabéteszes neuropátia
- genetikai variánsok
- rizikótényezők

Összefoglalás

A diabéteszes neuropátia pontos patomechanizmusa még ma sem teljesen tisztázott. A patogenetikai háttér feltárásában az utóbbi évek jelentős előrelépést hoztak – különösen gyors fejlődés zajlik a molekuláris biológiai mechanizmusok megismerése terén –, egyes részkérdések azonban még ma sem teljesen ismertek. A cukorbetegség egy részében kedvező anyagcserehelyzet mellett is súlyosfokú neuropátia fordulhat elő, míg más betegeknél a tartósan kedvezőtlen anyagcserehelyzet sem jár érdemi idegbántalommal. Ez jelentős mértékben genetikai különbségekre vezethető vissza. Ez utóbbiakról viszonylag kevés információ áll rendelkezésre, ezért az ismert adatok összegzésével a jelen áttekintésben arra törekszünk, hogy világosabb képet adjunk az ismeretek jelenlegi állásáról, feltárjuk a korábbi kutatások hiányosságait, esetleg irányokat javasoljunk a jövőbeni tanulmányokhoz.

Key words

- diabetic neuropathy
- genetic variants
- risk factors

The role of genetic factors in the development of diabetic neuropathy

The exact mechanism by which diabetic neuropathy develops is still not fully known. While recent years have brought compelling progress in the understanding of the pathogenetic background – in particular, accelerated progress is being

made in understanding molecular biological mechanisms –, some aspects are still not fully understood. Progressing neuropathy may occur with a persistently favourable metabolic status in some patients with diabetes mellitus, while in others, though seldom, persistently unfavourable metabolic status is not associated with significant neuropathy. This might be significantly due to genetic differences. Comparatively small amount of information is accessible on this matter, therefore by summarizing available data, in this review we aim to provide a clearer picture of the current state of knowledge, identify gaps in the previous researches, and possibly suggest directions for future studies.

A cukorbetegség idült szövődményeit didaktikai szempontok alapján évek óta mikro- és makrovaszkuláris szövődményekre osztjuk. A mikrovaszkuláris szövődmények sorába tartozó retinopátia, nefropátia és neuropátia diabéteszspecifikusnak minősül. Ezzel szemben a makrovaszkuláris szövődmények, a stroke, a szívinfarktus és a perifériás verőérbetegség az ateroszklerózis különböző megnyilvánulási formái. A mikrovaszkuláris szövődmények közül különösen fontos a neuropátia, amely a cukorbetegség rossz prognózisú szövődménye és a cukorbetegnek több mint felénél idővel megjelenik. A disztális szimmetrikus polineuropátia (DSPN) a diabéteszes láb legfontosabb kóroki tényezője. A fejlett ipari országokban a nem traumás eredetű alsó végtagi amputációk több mint felét cukorbetegknél végzik, amelyek közül a neuropátias eredetűek megelőzésére nyílna lehetőség, időben történő felismeréssel, valamint megfelelő, komplex kezeléssel.^{1,2,3,4}

A diabéteszes láb szövődményeiből eredő kórházi kezelések jelentős kihívást jelentenek az egészségügyi ellátórendszer számára, ezért a DSPN korai felismerése és hatékony kezelése a cukorbetegnek holisztikus ellátásának kiemelkedő fontosságú eleme. A megfelelő anyagcsere-háztartás fenntartása, a rendszeres lábápolás és a láb önvizsgálata az amputációk megelőzésével csökkenti a kezelési költségeket és kedvező prognosztikai kimenetelt eredményez.⁵ Vági és mtsai⁶ 31, 150 000 diabéteszes beteg bevonásával zajló kohorszvizsgálat metanalízise alapján azt találták, hogy a DSPN fennállása közel kétszeresére növeli az összhalálozást.

Ziegler és mtsai öt éves utánkövetéses vizsgálat metanalízise során igazolták, hogy a kardiovaszkuláris autonóm neuropátia (CAN) fennállása ötszörösére növeli

a cukorbetegnek halálozását.⁷ Vági és mtsai⁸ tanulmánya rávilágít annak fontosságára, hogy a CAN és a DSPN a kardiovaszkuláris és az összhalálozás jelentős prediktora, a kimenetel javítása érdekében átfogó kezelési stratégiák szükségesek.

Napjainkban már egyértelmű, hogy a mikrovaszkuláris szövődmények – így a neuropátia – megelőzésében a közel normoglikémia, a szoros anyagcserekontroll mellett egyéb rizikótényezők, a magas vérnyomás, elhízás, hiperlipidémia, kezelése is rendkívül fontos. Megfelelő anyagcserekontroll mellett mérséklődik a neuropátia progressziója anélkül, hogy teljes mértékben megelőzhető lenne. A rizikótényezők meghatározása mellett párhuzamosan kutatások folynak a genetikai háttér feltárására is.^{9,10}

I A NEUROPÁTIA PATOMECHANIZMUSA

A diabéteszes neuropátia kialakulásának pontos mechanizmusa napjainkig sem teljesen ismert, ami a szövődmény biomarkereinek feltárására ösztönözte a kutatókat. Régóta ismert, hogy a cukorbetegnek egy csoportjánál viszonylag korán kialakulnak a mikrovaszkuláris szövődmények, míg másoknál nem, vagy ha mégis, akkor sokkal később. Valószínű, hogy ez a különbség genetikai tényezőkre vezethető vissza.

A neuropátia kialakulásában két fő mechanizmus játszik szerepet: a vasa nervorum funkcionális és/vagy strukturális károsodása, valamint a hiperglikémia közvetlen hatása az idegelemekre.^{11,12}

A metabolikus útvonalak patogenetikai jelentőségét folyamatosan vizsgálják. A hiperglikémia az idegsejtekbe

1. táblázat. A diabéteszes neuropátia kialakulását befolyásoló gének

Gén	Variáns típus	Szerep	Publikáció
Angiotenzin-konvertáló enzim (ACE)	az I/D polimorfizmus homozigóta DD genotípusa	Meghatározza az ACE-aktivitást és az ACE szérumszintjét.	Inanir et al., 2013. ²³
MTHFR gén	C677T polimorfizmus	Emeli a homociszteinszintet.	Wu et al., 2017. ²⁵
GSTM-1 és GSTT-1 gének	homozigóta deléció (null-genotípus)	Csökkenti az enzimaktivitást és citogenetikai károsodáshoz vezet.	Vojtková et al., 2017. ²⁷
GLO-1 gén	CC genotípus	A Glo-1 csökkenti az AGE képződését.	Groener et al., 2013. ³⁵
	rs1130534, rs1049346	A protektív szerep elvesztése végglükációs termék képződése ellen.	Peculis et al., 2013. ³⁶
APOE gén	ε4 allél	Szerepet játszik a koleszterin- és triglicerid-anyagcserében.	Monastiriotis et al., 2013. ³⁷
TCF7L2 gén	rs7903146, rs7901695, rs12255372	Befolyásolja a lipidanyagcserét és a glükózhomeosztázist.	Ciccacci et al., 2013. ³⁸
VEGF gén	C és T allél	Meghatározza a VEGF szintjét, amely meghatározza az érrendszeri endotélsejtek proliferációját.	Zhang et al., 2014. ⁴¹
IL-4 gén	VNTR	Az IL-4 egy citokin, amely befolyásolja az immunsejtek kemotaxisát és gyulladáscsökkentő hatással rendelkezik.	Basol et al., 2013. ⁴²
GPX-1	rs1050450, C > T	Csökkenti az antioxidáns aktivitást.	Tang et al., 2012. ⁴³
eNOS gén	rs2070744 (786 T/C) rs1799983 (894 G/T)	A nitrogén-oxid szintézisének változásán keresztül endoteliális diszfunkcióhoz vezet.	Shah et al., 2013. ⁴⁵
ADRA2B gén	I/D polimorfizmus	Autonóm diszfunkcióval és fokozott szimpatikus idegrendszeri aktivitással társul.	Sivenius et al., 2001. ⁴⁶
MIR146A	rs2910164 (G>C)	Befolyásolja a mitokondriális DNS mennyiségét.	Ciccacci et al., 2014. ⁵¹
MIR128A	rs11888095 (C>T)		
MIR499A	rs3746444 (GG genotípus)		
SLC19A2, SLC19A3, melyek a THTR-1-et és -2-t kódolják		A tiamin sejten belüli transzportja.	Jungtrakoon et al., 2019. ⁵⁴
Transzketoláz gén	rs7648309, rs63355988	A protektív hatás elvesztése diabéteszes neuropátia megelőzésében.	Ziegler et al., 2017. ⁵⁸
A Nav1.7 feszültségfüggő Na-csatorna béta-2 alegysége	aszparaginsav-aszparaginsav mutáció (D109N)	A hátsó ganglion neuronok fokozott érzékenysége.	Alsoum et al., 2019. ⁵⁹
Polimorfizmusok a GFRA-2 génben	rs4872521, rs4872522, rs10098807, rs11774105, rs17428041, rs17615364, rs11776842, rs12545534, rs11780601	Szerepet játszik a neuronok differenciálódásában és túlélésében.	Meng et al., 2015. ⁶⁵
ALR-2 gén	106C/T polimorfizmus a promóter régióban	Szerepet játszik az idegek vezetési sebességében.	Sivenius et al., 2004. ⁶⁷
	50-(CA) _n mikroszatellita polimorfizmus (Z+2, Z-2)	Fogékonyság diabéteszes neuropátiára.	Heesom et al., 1998. ⁶⁸
GPx-1	(rs1050450) 599C/T	Fogékonyság a neuropátiára.	Babizhayev et al., 2015. ⁶⁹
CAT	262C/T		
Az 1p35.1 és a 8p21.3 kromoszomális lókusok		Neuropátiás fájdalom.	Meng et al., 2015. ⁷⁰
RMI-2 gén, MYBPHL gén, MVB12B gén, RXRA gén	rs2032930, rs2032931, rs604349, rs917778, rs2234753	A diabéteszes neuropátia kialakulásának kockázatát befolyásoló gének.	Tordai et al., 2024. ⁷¹

jutó glükóz mennyiségének növekedéséhez vezet, amit egy ideig a hexokináz kapacitás kompenzál, azonban a maximális kapacitás határán felerősödnek az alternatív anyagcsereutak, a poliol- és hexózamin-út, valamint a protein-kináz C aktivációjához és a fokozott glikációs végtermék (AGE) képződéshez vezető mechanizmusok.

A pentóz-foszfát-útvonal egy másik lehetőség az intracelluláris glükózterhelés csökkentésére. A transzketoláz, amelynek egyik kofaktora a B₁-vitamin, az utóbbi útvonal kulcsenzime. Az enzimaktivitás növelése serkenti a fruktóz-6-foszfát pentóz-5-foszfáttá történő átalakulását, ami az alternatív anyagcsereutak káros hatásainak csökkenését eredményezheti. A transzketoláz aktivitás, tiaminnal vagy benfotiaminnal stimulálható, így védőhatást fejt ki a mikrovaskuláris szövődmények négy patogenetikai mechanizmusa, a glükóz által vezérelt hexózamin-útvonal, a poliol-útvonal, a protein-kináz C és a glikációs végtermék ellen. A glikolízis egyik kulcsenzime a gliceraldehid-3-foszfát-dehidrogenáz. Ennek az enzimnek az aktivitása hiperglikémia és oxidatív stressz hatására csökken, aminek következtében felerősödik két anyagcsereút, a diacilglicerolon keresztül zajló protein-kináz C aktiváció, illetve a metilglioxál okozta AGE-termelődés.^{13,14}

Az utóbbi években jelentős előrelépés történt a neuropátia patogenezisének feltárásában. A korábbi epidemiológiai vizsgálatok számos kockázati tényezőt azonosítottak, mint például az életkor, a női nem, a fizikai munka, az alacsonyabb iskolai végzettség és a hátrányos/szegény életkörülmények.^{15,16} További kockázati tényezők a dohányzás, a magas vérnyomás, az elhízás, a hiperkoleszterinémia és a cukorbetegség időtartama.^{17,18} A jelenleg rendelkezésre álló adatok alapján nyilvánvaló, hogy az esetleges genetikai háttér nemcsak a diabéteszes neuropátiával összefüggő kockázati tényezők befolyásolásában játszik jelentős szerepet, hanem a mögöttes mechanizmusok és útvonalak szabályozásában is (1. táblázat).

A DIABÉTESZES NEUROPÁTIA KIALAKULÁSÁBAN POTENCIÁLISAN SZEREPET JÁTSZÓ GENETIKAI TÉNYEZŐK

Eddig nem sok humán tanulmány vizsgálta a neuropátia genetikai hátterét, és azok többsége is csak egy-egy

single nucleotide polimorfizmust (SNP) elemzett. Ezek a tanulmányok körülbelül 30 olyan gént azonosítottak,^{19,20,21} amelyek szerepet játszhatnak a neuropátia kialakulásában (1. táblázat).

Angiotenzin-konvertáló enzim (ACE)

Az angiotenzin-konvertáló enzim a renin-angiotenzin rendszer része, amely az angiotenzin I-et angiotenzin II-vé alakítja, és ezzel erős érösszehúzó hatást vált ki. Az ACE-gátlókat korábban diabéteszes neuropátiában a mikrovaskuláris károsodások kezelésére használták, mivel egyes vizsgálatokban védő hatást mutattak ki a neuronális diszfunkcióval szemben.²² Az ACE gén inverziós/deléciós (I/D) polimorfizmussal rendelkezik, amely három típusba sorolható (II, ID és DD). Ezt a polimorfizmust a 16-os intronban lévő 287 bp Alu ismétlődés deléciója (D allél) vagy inszerciója (inverziója?) (I allél) határozza meg, és ez determinálja az ACE aktivitását és az ACE szérumszintjét.²³

Metilén-tetrahidrofolát-reduktáz (MTHFR)

Az MTHFR katalizálja a metionin-homocisztein átalakulást. Az MTHFR gén különböző változatai csökkentik az enzim aktivitását. Az MTHFR gén C677T polimorfizmusa a leggyakoribb oka az emelkedett homociszteinszintnek.²⁴ A hiperhomociszteinémia káros hatással van az érrendszeri endotéliumra és a simaizomsejtekre, ami az artériák szerkezetének és működésének megváltozásához vezet. Korábbi metaanalízisek adatai egyértelmű összefüggést mutattak ki az MTHFR gén C677T polimorfizmusa és a diabéteszes neuropátia kialakulásának kockázata között.²⁵

Glutation-S-transzferáz (GST)

A glutation-S-transzferáz véd az endogén oxidatív stresszel és az exogén potenciális toxinokkal szemben. A GST-k képesek megvédeni a sejteket az oxidatív károsodástól, amely számos kóros állapot, köztük a neurodegeneratív betegségek és a diabéteszes neuropátia jellemzője. A legszélesebb körben vizsgált gének a GST-mű (GSTM-1) és a GST-théta (GSTT-1), illetve

polimorfizmusaik. A GSTM-1 és GSTT-1 gének leggyakoribb változata a homozigóta delécia (null genotípus), amely csökkent enzimaktivitással és citogenetikai károsodással jár.²⁶ Egy korábbi tanulmány kimutatta, hogy a GSTM-1 és a GSTT-1 genotípusok kombinációja jelentősen növeli a CAN kialakulásának kockázatát 1-es típusú cukorbetegknél;²⁷ ezt azonban nem erősítették meg 2-es típusú cukorbeteg esetében.²⁸

Metilglioxál

A metilglioxál plazmaszintje keresztmetszeti vizsgálatokban eltérő korrelációt mutatott a fájdalmas diabéteszes polineuropátia (DPN) és a 2-es típusú cukorbetegségben jelentkező DPN között.^{29,30,31} Mindazonáltal az ADDITION-Denmark kohorszban a metilglioxál plazmaszintje 1,46-os (95%-os CI: 1,12–1,89) kockázati aránnyal független előrejelzőnek bizonyult a DPN előfordulását illetően.³² Emellett a metil-glioxál módosítja a nociceptor-specifikus Na-csatornát (Nav1.8), fokozva a szenzoros neuronok ingerlékenységét, ami hiperalgéziához vezet.²⁹

Hasonlóképpen, a metilglioxál képes volt stimulálni a tranziens receptor potenciális kationcsatorna A alcsaládjának 1. tagját (TRPA1).³³ A TRPA1 egy receptorcsatorna, amely a szenzoros neuronokban található, és összefüggésbe hozható a gyulladással és neuropátiás fájdalommal. A metilglioxál által a nátrium- és tranziens receptorpotenciál csatornában okozott változás potenciálisan neuropátiás fájdalom kialakulásához vezethet.

Glioxaláz (GLO)

A DPN-hez kapcsolódóan tanulmányozták a glioxaláz rendszer genetikai variációját. Különösen a GLO-1 gén (GLO-1) egyik SNP-je, amely a 332-es nukleotidpozícióban lévő adenozin/citozin cserét foglalja magában (rs2736654 vagy rs4746) váltott ki jelentős érdeklődést. Ez a konkrét SNP az alanin glutaminsavval való cseréjét eredményezi (C332-111Ala helyett A332-111Glu), ami potenciálisan hatással lehet a glioxaláz kötőhely morfológiájára. A GLO-1-Ala/Ala (C332C), GLO-1-Ala/Glu (C332A) és GLO-1-Glu/Glu (A332A) a Glo-1 enzim három azonosított fenotípusa. A Glo-1 aktivitás csökkenését az A allélra homozigóta, limfoblasztoid sejtek tenyésztésében

figyelték meg, amihez az intracelluláris metilglioxál és az AGE-receptor emelkedett szintje társult.³⁴

Groener és munkatársai³⁵ 209, 1-es és 524 2-es típusú cukorbeteg bevonásával zajló tanulmányukban vizsgálták az rs2736654 SNP kapcsolatát a cukorbetegség szövődésével. A vizsgálat az A332A genotípus szignifikánsan nagyobb előfordulását igazolta 1-es típusú cukorbetegségben összehasonlítva 2-es típusú cukorbetegekkel (35,9% vs. 27,3%; $p=0,03$) szemben. Az 1-es típusú diabetes mellitusban szenvedőknél nem találtak összefüggést egyik genotípus és a diabéteszes neuropátia, nefropátia, valamint a retinopátia között. A C332C genotípus viszont korrelált a DPN-nel a 2-es típusú cukorbetegknél; a C332C genotípus hordozóinak 53,7%-a szenvedett diabéteszes neuropátiában, szemben az A332A és C332A genotípusok hordozóinak 44%-ával ($p=0,03$; esélyhányados: 1,49; 95%-os konfidenciaintervallum: 1,04–2,11). Ez a tanulmány az első átfogó, keresztmetszeti vizsgálat, amely a GLO-1 polimorfizmus és a diabéteszes neuropátia közötti lehetséges kapcsolatot jelzi 2-es típusú cukorbetegségben szenvedőknél, amely a metilglioxál fontos szerepét mutatja a diabéteszes neuropátia patogenezisében. Korábban az A332A genotípust, nem pedig a C332C genotípust hozták összefüggésbe a csökkent glioxaláz aktivitással.³⁴

A glioxaláz-rendszer szintén kiemelkedő szerepet játszik a diabéteszes szövődmények patogenezisében. Ez a rendszer a glioxaláz-1 (Glo-1), a glioxaláz-2 (Glo-2) és a glutationból áll, és az AGE-képződés elleni védelemként működik. Különösen a GLO-1 gén genetikai változatai okozhatnak változásokat a glioxaláz kötőhely szerkezetében.³⁶ Peculis és mtsai³⁶ a tanulmánya volt az első, amely dokumentálta az rs1130534 és rs1049346 SNP-k és a csökkent Glo-1 enzimaktivitás közötti összefüggést. Másrészről a GLO-1 gén CC genotípusának (rs2736654 vagy rs4746) megnövekedett gyakoriságáról számoltak be diabéteszes neuropátiában szenvedő betegek esetében.³⁵

Egy másik, 326 résztvevővel (101 1-es típusú cukorbetegségben szenvedő, 100 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő és 125 egészséges személy) zajlott tanulmányban a Glo-1 aktivitása és a GLO-1 rs2736654 SNP, valamint két másik gyakori SNP, az rs1130534 (G124G) és az rs1049346 (5'-UTR) közötti összefüggést vizsgálták. A vizsgálat megállapította, hogy a Glo-1 aktivitás csökkent az rs1130534 AT és TT genotípusú, valamint az rs1049346

TT és CT genotípusú egyéneknél. Az rs1130534 és az rs1049346 T alléljai a vér Glo-1 aktivitásának 3,1 U/g Hb és 2,8 U/g Hb csökkenésével járnak. Az rs2736654 SNP nem mutatott szignifikáns korrelációt a Glo-1 aktivitással.³⁶ A C332C genotípussal rendelkező egyénekben azonban alacsonyabb Glo-1 aktivitási szintet találtak. Ezek az eredmények ellentmondtak a Barua és mtsai³⁴ által végzett vizsgálat eredményeinek, amely más kísérleti megközelítést és populációt alkalmazott. Ezek az eredmények némileg alátámaszthatják a C332C genotípus és a diabéteszes perifériás neuropátia közötti kapcsolatot, amelyet Groener és mtsai vizsgáltak.³⁵

Apolipoprotein E (APOE)

Az apolipoprotein E (APOE) gén három izoformája fontos szerepet játszik a koleszterin- és triglicerid-anyagcserében. Úgy tűnik, hogy az APOE gén $\epsilon 4$ alléljának jelenléte növeli a súlyos diabéteszes neuropátia kialakulásának a kockázatát.³⁷ A TCF7L2 (transcription factor 7-like 2) gén befolyásolja a lipidanyagcserét és a glükózhomeosztázist. A TCF7L2 gén három polimorfizmusának (rs7903146, rs7901695 és rs12255372) vizsgálata során erős korreláció igazolódott az rs7903146 és a CAN között.³⁸

Vaszkuláris endoteliális növekedési faktor (VEGF)

A humán vaszkuláris endoteliális növekedési faktor (VEGF) elősegíti az érrendszeri endotélsejtek proliferációját. Az utóbbi években arról számoltak be, hogy a VEGF-szint emelkedik diabéteszes neuropátia jelenlétében.^{39,40} A VEGF gén 936C/T mutációjának jelenléte tovább növeli a diabéteszes neuropátia kialakulásának kockázatát, míg a T allél jelenléte csökkenti azt.⁴¹

Interleukin-4 (IL-4)

Az interleukin-4 (IL-4) fontos citokin, amely befolyásolja az immunsejtek kemotaxisát és a gyulladáscsökkentést. Az IL-4 gén VNTR (variable number of tandem repeat – együtt ismétlődő szekvenciák) polimorfizmusa fontos szerepet játszik a diabéteszes neuropátia kialakulásában.⁴² A GPX-1 egy antioxidáns enzim. A génben található polimorfizmus (rs1050450, C>T) a 198-as kodonban

prolinról leucinra történő aminosavvátozást eredményez, ami csökkenti az enzim aktivitását. Az rs1050450 T allél szintén a diabéteszes neuropátia kockázati tényezője.⁴³

Endoteliális nitrogén-oxid-szintáz (eNOS)

Az endoteliális diszfunkció hatással van a mikrovaszkuláris szövödmények kialakulására. Az endoteliális nitrogén-oxid-szintáz felelős a nitrogén-oxid szintéziséért. Az eNOS gén polimorfizmusai, amelyek csökkent eNOS-expresszióhoz vezetnek, feltételezhetően összefüggésbe hozhatók a diabéteszes neuropátia kialakulásával.⁴⁴ A két legtöbbet vizsgált SNP-t, az rs2070744 (786 T/C) és az rs1799983 (894 G/T) a neuropátia kialakulásának genetikai hajlamosító tényezőjének tekintik.⁴⁵

Adrenoceptor-alfa 2B (ADRA2B)

Az adrenoceptor-alfa 2B (ADRA2B) gén (12Glu9) gyakori, nem szinonim mutációja egy receptorfehérjét kódol, amely a 301-303-as pozíciókban három egymást követő glutamát I/D polimorfizmusát okozza. A mutációt metabolikus és vaszkuláris hatásokkal hozták összefüggésbe, beleértve az elhízást, a csökkent inzulinszekréciót és a cukorbetegség kialakulását.^{46,47,48,49,50} Az, hogy ez az I/D polimorfizmus az idegrendszerben autonóm diszfunkcióval és fokozott szimpatikus idegrendszeri aktivitással jár, alátámasztja e polimorfizmus lehetséges szerepét a diabéteszes neuropátia kialakulásában. Az ADRA2B gén I/D polimorfizmusa és a diabéteszes neuropátia közötti lehetséges összefüggést vizsgálva a D allél nagyobb gyakoriságáról számoltak be neuropátiás betegeknél, ami arra utal, hogy a D allél jelenléte szerepet játszik ennek az állapotnak a súlyosságában.

MikroRNS (MIR146A, MIR128A, MIR499A)

A mikroRNS (MIR) régiókban található polimorfizmusok szerepét vizsgálva összefüggést találtak a diabéteszes neuropátia kialakulásának a kockázata és a MIR146A-ban található rs2910164 (G>C) és a MIR128A-ban található rs11888095 (C>T) között.⁵¹ A MIR146A-ban található rs2910164 genetikai variáns a diabéteszes neuropátia alacsonyabb, míg a MIR128A-ban található rs11888095 variáns

jelenléte magasabb kockázattal jár. Spallone és mtsai⁵² szintén összefüggést találtak a MIR499A génben található rs3746444 SNP (GG genotípus) és a DPN között. Ez a fenotípus a mitokondriális DNS kópiaszámának csökkenésével járt együtt, ami csökkentette az oxidatív stresszel és a hiperglikémiás terheléssel szembeni védekezőképességet.

Tiamintranszporterek (THTR-1/THTR-2)

Lehetséges, hogy a tiamin-útvonal releváns a cukorbetegség szövődményeinek kialakulása szempontjából.⁵³ 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 SCL192 és SCL193 gének mutációit, amelyek neurológiai kórállapotok kialakulásáért tehetők felelőssé. A THTR-1 hibái mitokondriális diszfunkcióhoz, és ezáltal az oxidatív stressz elleni védekezés sérüléséhez vezethetnek.⁵⁴

Mind a tiaminhiány, mind a tiamintranszporterek hatékony szabályozásának csökkent képessége hozzájárul a magas vércukorszint metabolikus hatásainak súlyosbodásához és a cukorbetegség szövődményeinek kialakulásához. Tanulmányok az SLC19A2 és SLC19A3 gének (az SLC transzporterfehérjék 19. családjának 2./3. tagja) mutációit írták le, amelyek a THTR-1 és THTR-2 fehérjék termelését szabályozzák. Az SCL192 gén mutációja egy súlyos genetikai rendellenességhez, tiaminérzékeny megaloblasztos anémiához vagy a MODY (maturity onset diabetes of the young) egy fajtájához vezet. Másrésről az SCL19A3 gén mutációi jól ismert neurológiai rendellenességekért tehetők felelőssé, mint a korai infantilis Leigh-szerű szindróma/atípusos csecsemőkori görcsök és a felnőttkori Wernicke-féle encefalopátia.

A Porta és mtsai által végzett tanulmányban⁵⁵ a tiamintranszportereket és a hozzájuk kapcsolódó SP1/2 transzkripció faktorokat kódoló gének genetikai variánsait vizsgálták a Finn Diabetic Nephropathy (FinnDiane) kohorszból származó 1-es típusú cukorbetegkeknél. Az eredményeket a Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study (DCCT/EDIC) és a Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR) kohorszain is validálták. A 134 elemzett SNP közül 2 SNP-t azonosítottak az SCL19A3 lókuszon belül, nevezetesen

az rs12694743 és az rs6713116 SNP-ket, amelyek szignifikánsan összefüggésbe hozhatók a súlyos retinopátiával szembeni védőhatással ($p=3,8 \times 10^{-6}$; esélyhányados: 0,51; 95%-os CI: 0,38–0,68), valamint a súlyos retinopátia és a végstádiumú vesebetegség (ESRD) együttes előfordulásával ($p=7,5 \times 10^{-8}$; esélyhányados: 0,31; 95%-os CI: 0,20–0,47). A kombinált fenotípussal való összefüggés a WESDR-kohorszból származó adatokat integráló metaanalízisben elérte a genomszintű szignifikanciát ($p=2,3 \times 10^{-8}$; esélyhányados: 0,28; 95%-os CI: 0,18–0,44). Ezek az SNP-k új, független kockázati tényezőt jelenthetnek a retinopátia és nefropátia kialakulása szempontjából.

Transzketoláz (TKT)

A transzketoláz gén genetikai variabilitásának szerepét vizsgálták 240 diabéteszes nefropátiában szenvedő betegben.⁵⁶ A tanulmány jelentős tiaminhiányt igazolt diabéteszes nefropátiában, de nem mutatott összefüggést a transzketoláz génpolimorfizmusai és a diabéteszes nefropátia jelenléte között. Ugyanezen szerzők egy későbbi, 314 diabéteszes nefropátiában szenvedő beteg bevonásával zajló tanulmányukban 19 SNP hat génben lévő, glikolitikus intermediereket metabolizáló enzim (mint például a transzketoláz, transzaldoláz, transzketoláz like-1, fruktózamin-3-kináz, glikoxaláz-1 és glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz) hatását vizsgálták. Az eredményeik azt mutatták, hogy a transzketoláz SNP rs11130362 és a fruktózamin-3-kináz SNP rs1056534 együttesen szignifikáns hatással van a nefropátia progressziójára ($p=0,00645$), valamint a transzketoláz SNP rs3736156 önmagában ($p=0,00442$) és a két fent említett SNP-vel kombinálva is jelentős hatással volt a súlyos kardiovaszkuláris események előfordulására ($p=0,01014$).⁵⁷

Ziegler és mtsai⁵⁸ a transzketoláz (TKT) genetikai variabilitásának szerepét vizsgálták a neuropátia kialakulásában. 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 diabéteszes neuropátia és néhány TKT SNP között. Az eredmények azt sugallják, hogy a TKT protektív szerepet játszhat a diabéteszes neuropátia kialakulásában.

Ioncsatornák

Egy fájdalmas diabéteszes neuropátiában szenvedő férfi beteg esettanulmányában a Nav1.7 feszültségfüggő Na-csatorna béta-2 alegységének mutációjáról (D109N) számoltak be, amely a hátsó ganglion neuronjai túlérzékenységet eredményezett.⁵⁹ Jól ismert, hogy a neuropátiás fájdalom jelentősen rontja a cukorbeteg életminőségét.⁶⁰ Korábbi tanulmányokban a neuropátiás fájdalom számos kockázati tényezőjét tárták fel, mint például a női nem, a dohányzás, az életkor, a testsúly és a cukorbetegség hosszabb időtartama.^{61,62,63} Korábban a feszültségfüggő nátriumioncsatornák (VGSC) genetikai variánsait azonosították az új generációs szekvenálás (next generation sequencing – NGS) segítségével, amelyek szerepet játszhatnak a neuropátiás fájdalom kialakulásában.^{62,64} Ezek a gének fontos szerepet játszanak a nociceptorokban és az idegrostokon az akciók potenciálok keletkezésében és terjedésében.^{59,64}

Gliasejtvonal-eredetű neurotrofikus faktorcsalád alfa-2 receptora (GFRA-2)

Egy multicentrikus tanulmány,⁶⁵ amely a teljes genomon kb. egymillió SNP-t vizsgált, egyetlen területet (8. kromoszóma p21.3) talált, amely összefüggést mutatott a neuropátiával. Ebben a tanulmányban azonban a neuropátia fennállását arra alapozták, hogy a beteg kiváltott-e neuropátia kezelésére alkalmas gyógyszert, illetve hogy a monofilament-tesztje kóros eredményt adott-e. A talált genomlókuszból 9 SNP mutatott szignifikáns korrelációt. Ezek az SNP-k intergénikus SNP-k voltak, amelyek szomszédságában található a gliasejtvonal-eredetű neurotrofikus faktor (GDNF)-család alfa-2 receptora (GFRA-2), illetve a neurturin receptor gén. A GFRA-2 fehérje egy glikozilfoszfatidilinozitol-kapcsolt sejt felszíni receptor, amely a GDNF receptorcsalád tagja. A GDNF olyan faktor, amely alapvető szerepet játszik a neuronok differenciálásában 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.⁶⁶ Ezek alapján pedig elképzelhető, hogy a GFRA-2 génben fellelhető genetikai polimorfizmusok meghatározhatják a diabéteszes neuropátia iránti fogékonyságot.

Aldóz-reduktáz (ALR)

Az aldóz-reduktáz (ALR) génexpressziót a metilglicoxál, az AGE-k és a hiperglikémiás állapot okozta oxidatív stressz hozhatja létre. Ennek a génnek összetett szerepe van a cukorbetegség szövödményeiben. Sivenius és mtsai⁶⁷ azt találták, hogy az ALR-2 gén promóter régiójában található 106C/T polimorfizmus összefügg a nervus peroneus ingerületvezetési sebességének csökkenésével 2-es típusú diabétes mellitusban szenvedő betegeknél, míg a 106C/C genotípus a szenzoros idegek alacsonyabb amplitúdóival hozható összefüggésbe.

Más szerzők találtak egy polimorfizmust, amely az ALR-2 upstream szabályozó régiójának 5' szakaszában található, az 50-(CA)_n mikroszatellita polimorfizmust, amely több mint 10 alléllal rendelkezik, és amely szintén összefüggésbe hozható a diabéteszes neuropátiával. Két fő allél létezik, a Z-2 és a Z+2, ahol a Z 24CA ismétlődésnek felel meg. A vizsgálatban azt találták, hogy a Z+2 allél látszólag véd a diabéteszes neuropátiával szemben, míg a Z-2 allél mind az 1-es, mind a 2-es típusú diabétesz mellitusban a szövödményekre való nagyobb fogékonysággal társult.⁶⁸

Glutation-peroxidáz-1 (GPx-1)

A glutation-peroxidáz-1 (GPx-1) génben az 599C/T polimorfizmus (rs1050450) összefüggést mutatott a diabéteszes neuropátiával. Ugyanezt a korrelációt találták a 262C/T génben a kataláz esetében is.⁶⁹ Egy genomszintű asszociációs vizsgálatban Meng és mtsai összefüggést találtak a neuropátiás fájdalom és az 1p35.1 és 8p21.3 kromoszomális lokuszok között.⁷⁰

Az első teljesexom-szekvenálási vizsgálat eredményei

A közelmúltban végzett tanulmányunkban⁷¹ 24 neuropátiás, valamint 24 neuropátia mentes 2-es típusú

cukorbetegségben szenvedő betegnél részletes neurológiai vizsgálatot és teljesexom-szekvenálást végeztünk. Sikeresen azonosítottunk olyan genetikai variánsokat, amelyek befolyásolhatják a diabéteszes neuropátia kialakulásának kockázatát. Az rs604349 egy intronikus SNP a MYBPHL (myosin-binding protein H-like) génben, amelyet összefüggésbe hoztak a szérumban keringő progranulinnal, és vélhetően fokozza a neuropátia kialakulásának kockázatát. Emellett az RMI-2 (recQ-mediated genome instability protein 2) génben megtalálható rs2032930/rs2032931 intronikus genetikai variánsok szintén növelik a neuropátia kialakulásának kockázatát.

Kutatásunkban két olyan genetikai variánst (rs917778, rs917778) sikerült azonosítani, mely a neuropátia kialakulásával szemben protektívnek bizonyult. Az rs917778 egy intronikus SNP az MVB12B (multivesicular body subunit 12B) génben, míg az rs2234753 az RXRA (retinsav X receptor alfa) génben található meg.

Összességében elmondható, hogy mind az öt genetikai variáns, amelyet vizsgálatunkban azonosítottunk, befolyásolja a diabéteszes neuropátia kialakulásának kockázatát. Mindazonáltal ezek az SNP-k magasabb szintű szabályozó rendszerek részei lehetnek, amelyek

közvetetten befolyásolják a neuropátia kialakulásában szerepet játszó patofiziológiai folyamatokat. Adataink nagyobb esetszámon való validálását követően olyan új eredmények lesznek a kezünkben, melyek új prevenciók lehetőségeket teremthetnek meg.

ÖSSZEFOGLALÁS

A diabéteszes polineuropátia a cukorbetegség rossz prognózisú szövődménye, amely jelentős hatással van a cukorbeteg morbiditására és mortalitására. A diabéteszes neuropátia kialakulása és progressziója jelentős variabilitást mutat, ami arra utal, hogy a metabolikus tényezőkön túl a genetikai hajlam is döntő szerepet játszhat a patogenezisben.

Összegzőként elmondható, hogy a diabéteszes neuropátia genetikai biomarkereiről elérhető, rendelkezésre álló információk alátámasztják a genetikai fogékonyságot, és hasznos betekintést nyújtanak a cukorbetegség szövődményének patogenetikai mechanizmusai. A folyamatban lévő és jövőbeli tanulmányok erőfeszítései fontosak lehetnek a diabéteszes neuropátiára vonatkozó ismereteink bővítéséhez.

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ACE: angiotenzin-konvertáló enzim (angiotensin-converting enzyme); **ADRA2B:** adrenoreceptor-alfa-2B; **AGE:** glikációs végtermék (advanced glycation end-product); **Ala:** alanin; **ALR:** aldóz-reduktáz; **APOE:** apolipoprotein E; **CAN:** kardiovaszkuláris autonóm neuropátia (cardiovascular autonomic neuropathy); **DPN:** diabéteszes polineuropátia; **DSPN:** disztális szimmetrikus polineuropátia (distal symmetric polyneuropathy); **eNOS:** endoteliális nitrogén-oxid-szintáz (endothelial nitric oxide synthase); **GDNF:** gliasejtvonalelérő neurotrofikus faktor (glial cell line-derived neurotrophic factor); **GFRA-2:** GDNF-család alfa-2 receptora (GDNF family receptor alpha 2); **GLO:** glioxaláz; **GLO-1:** glioxaláz-1 gén; **Glu:** glutamin; **GPx-1:** glutation-peroxidáz-1; **GST:** glutation-S-transzferáz; **GSTM-1:** GST-műl; **GSTT-1:** GST-thétal; **IL-4:** interleukin-4; **MIR:** mikroRNS; **MTHFR:** metilén-tetrahidrofolát-reduktáz; **RET:** rearranged during transfection; **SNP:** egy pontos nukleotid-polimorfizmus (single nucleotide polymorphism); **TCF7L2:** transcription factor 7-like 2; **THTR:** tiamintranszporter (thiamine transporter); **VEGF:** vaszkuláris endoteliális növekedési faktor (vascular endothelial growth factor); **WESDR:** Wiscinsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy

IRODALOMJEGYZÉK

1. Singh N: Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA* 2005; 293(2): 217. doi:10.1001/jama.293.2.217
2. Font-Jiménez I, Llauro-Serra M, Roig-García M, et al.: Retrospective study of the evolution of the incidence of non-traumatic lower-extremity amputations (2007–2013) and risk factors of reamputation. *Prim Care Diabetes* 2016; 10(6): 434–441. doi:10.1016/j.pcd.2016.04.001
3. Varma P, Stineman MG, Dillingham TR: epidemiology of limb loss. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2014; 25(1): 1–8. doi:10.1016/j.pmr.2013.09.001
4. Reiber GE: The epidemiology of diabetic foot problems. *Diabet Med* 1996; 13(S1): S6–S11. doi:10.1002/dme.1996.13.s1.6

5. Boulton AJM, Malik RA, Arezzo JC, et al.: Diabetic somatic neuropathies. *Diabetes Care* 2004; 27(6): 1458-1486. doi:10.2337/diacare.27.6.1458
6. Vagi OE, Svebis MM, Domjan BA, et al.: The association between distal symmetric polyneuropathy in diabetes with all-cause mortality – a meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023; 14: 1079009. doi:10.3389/fendo.2023.1079009
7. Ziegler D: Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: Prognosis, diagnosis and treatment. *Diabetes Metab Rev* 1994; 10(4): 339-383. doi:10.1002/dmr.5610100403
8. Vagi OE, Svebis MM, Domjan BA, et al.: Association of cardiovascular autonomic neuropathy and distal symmetric polyneuropathy with all-cause mortality: A retrospective cohort study. *J Diabetes Res* 2021; 2021: 6662159. doi:10.1155/2021/6662159
9. 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
10. 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
11. Komoly S, Winkler G: Patomorfológia és patomechanizmus. In: Kempler P, Várkonyi T (szerk.): *Neuropathiák a klinikai gyakorlatban*. Vidal Next, Budapest, 2025. pp. 47-62.
12. Winkler G, Kempler P: Neuropathia diabetica – az oki kezelés patogenetikai alapjai. *Diabetol Hung* 2021; 29(1): 21-31. doi:10.24121/dh.2021.2
13. Brownlee M: Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001; 414(6865): 813-820. doi:10.1038/414813a
14. Spallone V: Might genetics play a role in understanding and treating diabetic polyneuropathy? *Diabetes Metab Res Rev* 2017; 33: e2882. doi:10.1002/dmrr.2882
15. 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(4): 281-289. doi:10.1016/j.jpain.2005.11.008
16. 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(1): 5-10. doi:10.1016/j.pain.2006.11.001
17. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SEM, et al.: Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 2005; 352(4): 341-350. doi:10.1056/NEJMoa032782
18. Jensen TS, Backonja MM, Jiménez SH, et al.: New perspectives on the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Diab Vasc Dis Res* 2006; 3(2): 108-119. doi:10.3132/dvdr.2006.013
19. Witzel II, Jelinek, H.F, Khalaf K, et al.: Identifying common genetic risk factors of diabetic neuropathies. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2015; 6: 88. doi:10.3389/fendo.2015.00088
20. 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
21. Prabodha LBL, Sirisena ND, Dissanayake VHW: Susceptible and prognostic genetic factors associated with diabetic peripheral neuropathy: A comprehensive literature review. *Int J Endocrinol* 2018; 2018: 8641942. doi:10.1155/2018/8641942
22. Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, et al.: Diabetic neuropathy: Mechanisms to management. *Pharmacol Ther* 2008; 120(1): 1-34. doi:10.1016/j.pharmthera.2008.05.005
23. 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(2): 253-256. doi:10.1016/j.gene.2013.07.051
24. Hankey GJ, Eikelboom JW: Homocysteine and vascular disease. *Lancet* 1999; 354(9176): 407-413. doi:10.1016/S0140-6736(98)11058-9
25. 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* 2017; 54(4): 2435-2444. doi:10.1007/s12035-016-9823-4
26. Datta SK, Kumar V, Ahmed RS, et al.: Effect of GSTM-1 and GSTT-1 double deletions in the development of oxidative stress in diabetic nephropathy patients. *Indian J Biochem Biophys* 2010; 47(2): 100-103.
27. Vojtková J, Ďurďák P, Čiljaková 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(1): 44-48. doi:10.1016/j.jdiacomp.2012.07.002
28. Stoian A, Banescu C, Balasa RI, et al.: Influence of GSTM-1, GSTT-1, and GSTP1 polymorphisms on type 2 diabetes mellitus and diabetic sensorimotor peripheral neuropathy risk. *Dis Markers* 2015; 2015: 638693. doi:10.1155/2015/638693
29. 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(6): 926-933. doi:10.1038/nm.2750
30. Hansen CS, Jensen TM, Jensen JS, et al.: The role of serum methylglyoxal on diabetic peripheral and cardiovascular autonomic neuropathy: the ADDITION Denmark study. *Diabet Med* 2015; 32(6): 778-785. doi:10.1111/dme.12753
31. Strom A, Strassburger K, Schmuck M, et al.: Interaction between magnesium and methylglyoxal in diabetic polyneuropathy and neuronal models. *Mol Metab* 2021; 43: 101114. doi:10.1016/j.molmet.2020.101114
32. Andersen ST, Witte DR, Dalsgaard EM, et al.: Risk factors for incident diabetic polyneuropathy in a cohort with screen-detected type 2 diabetes followed for 13 years: ADDITION-Denmark. *Diabetes Care* 2018; 41(5): 1068-1075. doi:10.2337/dc17-2062
33. Eberhardt MJ, Filipovic MR, Leffler A, et al.: Methylglyoxal activates nociceptors through transient receptor potential channel A1 (TRPA1). *J Biol Chem* 2012; 287(34): 28291-28306. doi:10.1074/jbc.M111.328674
34. Barua M, Jenkins EC, Chen W, et al.: Glyoxalase I polymorphism rs2736654 causing the Ala111Glu substitution modulates enzyme activity – implications for autism. *Autism Res* 2011; 4(4): 262-270. doi:10.1002/aur.197
35. Groener J, Reismann P, Fleming T, et al.: C332C genotype of glyoxalase 1 and its association with late diabetic complications. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2013; 121(07): 436-439. doi:10.1055/s-0033-1345124
36. 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
37. Monastiriotis C, Papanas N, Trypsianis G, et al.: The ε4 allele of the APOE gene is associated with more severe peripheral neuropathy in type 2 diabetic patients. *Angiology* 2013; 64(6): 451-455. doi:10.1177/0003319712453645
38. 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(5): 789-799. doi:10.1007/s00592-012-0418-x
39. 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(3): 247-252. doi:10.1111/j.1464-5491.2009.02680.x
40. Cameron NE, Cotter MA: Vascular changes in animal models of diabetic neuropathy. *Journal of Neurochemistry* 2003; 85(s2): 14-14. doi:10.1046/j.1471-4159.85.s2.14_3.x

41. 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; 5: 1028-1034. doi:10.5114/aoms.2013.39381
42. 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(2): 437-441. doi:10.1007/s12031-013-0048-y
43. 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(5): 417-425. doi:10.1016/j.numecd.2010.08.001
44. Boulton AJM: Diabetic neuropathy: classification, measurement and treatment. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2007; 14(2): 141-145. doi:10.1097/MED.0b013e328014979e
45. 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. *Diabetes Metab* 2013; 4: 2. doi:10.4172/2155-6156.1000243
46. Sivenius K, Lindi V, Niskanen L, et al.: Effect of a three-amino acid deletion in the $\alpha 2B$ -adrenergic receptor gene on long-term body weight change in Finnish non-diabetic and type 2 diabetic subjects. *Int J Obes (Lond)* 2001; 25(11): 1609-1614. doi:10.1038/sj.ijo.0801798
47. Siitonen N, Lindstrom J, Eriksson J, et al.: Association between a deletion/insertion polymorphism in the $\alpha 2B$ -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
48. Papazoglou D, Papanas N, Papatheodorou K, et al.: An insertion/deletion polymorphism in the $\alpha 2B$ adrenoceptor gene is associated with age at onset of type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006; 114(08): 424-427. doi:10.1055/s-2006-924330
49. Ueno LM, Frazzatto EST, Batalha LT, et al.: $\alpha 2B$ -Adrenergic receptor deletion polymorphism and cardiac autonomic nervous system responses to exercise in obese women. *Int J Obes (Lond)* 2006; 30(2): 214-220. doi:10.1038/sj.ijo.0803140
50. Papanas N, Papatheodorou K, Papazoglou D, et al.: An insertion/deletion polymorphism in the $\alpha 2B$ adrenoceptor gene is associated with peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007; 115(05): 327-330. doi:10.1055/s-2007-967084
51. 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(4): 663-671. doi:10.1007/s00592-014-0582-2
52. Spallone V, Ciccacci C, Latini A, et al.: What is in the field for genetics and epigenetics of diabetic neuropathy: The role of microRNAs. *J Diabetes Res* 2021; 2021: 5593608. doi:10.1155/2021/5593608
53. 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
54. 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
55. Porta M, Toppila I, Sandholm N, et al.: Variation in SLC19A3 and protection from microvascular damage in type 1 diabetes. *Diabetes* 2016; 65(4): 1022-1030. doi:10.2337/db15-1247
56. Pácal L, Tomandl J, Svojanovský J, et al.: Role of thiamine status and genetic variability in transketolase and other pentose phosphate cycle enzymes in the progression of diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(4): 1229-1236. doi:10.1093/ndt/gfq550
57. Tanhauserova V, Kuricova K, Pacal L, et al.: Genetic variability in enzymes of metabolic pathways conferring protection against non-enzymatic glycation vs. diabetes-related morbidity and mortality. *Clin Chem Lab Med* 2014; 52: 77-83. doi:10.1515/ccml-2012-0833
58. 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): e2811. doi:10.1002/dmrr.2811
59. Alsalous M, Estacion M, Almomani R, et al.: A gain-of-function sodium channel beta2-subunit mutation in painful diabetic neuropathy. *Mol Pain* 2019; 15: 1744806919849802. doi:10.1177/1744806919849802
60. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, et al.: Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: 17002. doi:10.1038/nrdp.2017.2
61. Abbott CA, Malik RA, van Ross ERE, et al.: Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U.K. *Diabetes Care* 2011; 34(10): 2220-2224. doi:10.2337/dc11-1108
62. Smith BH, Hebert HL, Veluchamy A: Neuropathic pain in the community: prevalence, impact, and risk factors. *Pain* 2020; 161(Suppl 1): S127-S137. doi:10.1097/j.pain.0000000000001824
63. Van Acker K, Bouhassira D, De Bacquer D, et al.: Prevalence and impact on quality of life of peripheral neuropathy with or without neuropathic pain in type 1 and type 2 diabetic patients attending hospital outpatients clinics. *Diabetes Metab* 2009; 35(3): 206-213. doi:10.1016/j.diabet.2008.11.004
64. Bennett DL, Clark AJ, Huang J, et al.: The role of voltage-gated sodium channels in pain signaling. *Physiol Rev* 2019; 99(2): 1079-1151. doi:10.1152/physrev.00052.2017
65. Meng W, Deshmukh HA, van Zuydam NR, et al.: A genome-wide association study suggests an association of Chr8p21.3 (GFRA-2) with diabetic neuropathic pain. *Eur J Pain* 2015; 19: 392-399. doi:10.1002/ejp.560
66. 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 U S A* 1997; 94(12): 6238-6243. doi:10.1073/pnas.94.12.6238
67. Sivenius K, Pihlajamäki J, Partanen J, et al.: Aldose Reductase Gene Polymorphisms and Peripheral Nerve Function in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(8): 2021-2026. doi:10.2337/diacare.27.8.2021
68. Heesom AE, Millward A, Demaine AG: Susceptibility to diabetic neuropathy in patients with insulin dependent diabetes mellitus is associated with a polymorphism at the 5' end of the aldose reductase gene. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64(2): 213-216. doi:10.1136/jnnp.64.2.213
69. Babizhayev MA, Stokrov IA, Nosikov VV, et al.: The Role of Oxidative Stress in Diabetic Neuropathy: Generation of Free Radical Species in the Glycation Reaction and Gene Polymorphisms Encoding Antioxidant Enzymes to Genetic Susceptibility to Diabetic Neuropathy in Population of Type I Diabetic Patients. *Cell Biochem Biophys* 2015; 71(3): 1425-1443. doi:10.1007/s12013-014-0365-y
70. Meng W, Deshmukh HA, Donnelly LA, et al.: A Genome-wide Association Study Provides Evidence of Sex-specific Involvement of Chr1p35.1 (ZSCAN20-TLR12P) and Chr8p23.1 (HMGB1P46) With Diabetic Neuropathic Pain. *EBioMedicine* 2015; 2(10): 1386-1393. doi:10.1016/j.ebiom.2015.08.001
71. Tordai DZ, Hajdú N, Rácz R, et al.: Genetic factors associated with the development of neuropathy in type 2 diabetes. *Int J Mol Sci* 2024; 25(3): 1815. doi:10.3390/ijms25031815