

Disztális szimmetrikus polineuropátiás (DSPN) adatok retrospektív (2023–2024) elemzése: alfa-liponsavat szedő és nem szedő betegek összehasonlítása

Klabuzai Ágnes,² Molnár Gergő,¹ Laczy Boglárka,¹ Bekő Viktória,¹ Édel Zsófia,¹
Süle Miklós,³ Grosz György,³ Wittmann István,¹ Kun Szilárd¹

¹ Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ és Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai, Diabetológiai Centrum,

² Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ, Szigetvári Kórház, Neurológia, Diabetológia,

³ MSB-MET Kft., Balatonfüred

Kulcsszavak

- 2-es típusú cukorbetegség
- alfa-liponsav (ALA)
- antioxidáns
- disztális szimmetrikus polineuropátia (DSPN)

Összefoglalás

A 2-es típusú diabetes mellitus (T2DM) leggyakoribb krónikus mikrovaskuláris szövödménye a diabéteszes neuropátia, mely elsősorban disztális szimmetrikus polineuropátia (DSPN) formájában jelentkezik. A DSPN patogenezisében hangsúlyos szerepe van a krónikus oxidatív stressznek. Az alfa-liponsav (ALA) direkt és indirekt antioxidáns funkciója révén lassíthatja a DSPN progresszióját. A jelen retrospektív vizsgálatunkban 498 T2DM és DSPN miatt vizsgált betegünk adatát elemeztük annak érdekében, hogy megvizsgáljuk, milyen különbségek mutatkoznak az ALA-t szedő és nem szedő csoportok között demográfiai, anyagcsere- és vesefunkciós, valamint neuropátiás kimenetek terén. Eredményeink szerint az ALA-csoportban hosszabb diabétesztartam és kifejezettebb neuropátiás

A levelezésért felelős szerző: Prof. dr. Wittmann István

Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ és Általános Orvostudományi Kar,
II. Belgyógyászati Klinika, Nephrológiai és Diabetológiai Centrum

7624 Pécs, Pacsirta u. 1.

E-mail: wittmann.istvan@pte.hu

Közlésre érkezett: 2025. június 6.
Közlésre elfogadva: 2025. október 20.

Ez a mű a Creative Commons
Nevezd meg! – Ne add el! – Ne változtasd!
4.0 Nemzetközi Licenc feltételeinek
megfelelően felhasználható.



panaszok fordultak elő, ugyanakkor a glikémiás és vesefunkciós átlagértékek nem tértek el szignifikánsan a nem szedőkéitől. A korrelációs elemzések alapján a hiperglikémia és a csökkent vesefunkció kevésbé volt szoros kapcsolatban a DSPN-mutatókkal az ALA-csoportban, ami az antioxidáns-kezelés lehetséges védő hatására utal. E megállapításaink megerősítik, hogy az ALA potenciálisan hatékony módszer lehet a T2DM-s DSPN-ben, különösen előrehaladott esetekben, ugyanakkor további kutatások szükségesek annak tisztázására, hogy a hosszú távú ALA-kezelés milyen mértékben képes lassítani a DSPN progresszióját.

Key words

- alpha-lipoic acid (ALA)
- antioxidant
- distal symmetric polyneuropathy (DSPN)
- type 2 diabetes mellitus (T2DM)

Retrospective analysis (2023–2024) of distal symmetric polyneuropathy (DSPN) data: Comparison of patients receiving and not receiving alpha-lipoic acid

Diabetic neuropathy is the most common chronic microvascular complication of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and manifests chiefly as distal symmetric polyneuropathy (DSPN). Chronic oxidative stress is a key driver of the pathogenesis of DSPN. Through its direct and indirect antioxidant actions, alpha-lipoic acid (ALA) may slow DSPN progression. In this retrospective study we reviewed data from 498 patients with both T2DM and DSPN – to compare demographic, metabolic, renal and neuropathic outcomes between those receiving and not receiving oral ALA supplementation. Patients in the ALA group had a longer diabetes duration and more pronounced neuropathic symptoms, yet their glycaemic and renal indices did not differ significantly from the non-ALA group. Correlation analyses revealed weaker links between hyperglycaemia or reduced renal function and DSPN measures in the ALA group, suggesting a possible protective effect of antioxidant therapy. These findings indicate that ALA may serve as an effective treatment in T2DM-associated DSPN – particularly in advanced cases – although further research is needed to determine how far long-term ALA treatment can slow DSPN progression

A T2DM leggyakoribb (a betegek 50%-át érintő) krónikus mikrovaskuláris szövődménye a diabéteszes neuropátia, mely 80–90%-ban DSPN formájában jelentkezik.¹ Lehet elsősorban vékonyrost- vagy vastagrost-neuropátia is, de a leggyakoribb a kevert forma, mely során a vékony és vastag rostok is egyaránt érintettek.² A DSPN harisnya-kesztyű lokalizációban jelentkező, hosszúságfüggő axonális neuropátia, mely a betegek életminőségét ronthatja. Diabéteszes láb kialakuláshoz, talpi fekélyhez és alsó végtagi amputációhoz vezethet, mindemellett az össz mortalityást kétszeresére növeli.^{3,4}

A DSPN patogenezisének kiindulópontja a krónikus hiperglikémia és diszlipidémia és az ezekből következő krónikus szubklinikus gyulladás és a fokozott oxidatív stressz.^{4,5,6,7} A DSPN kialakulása számos biokémiai útvonal végterméke.^{8,9} A hiperglikémia hatására aktiválódnak olyan folyamatok, mint az aldóz-reduktáz által katalizált poliol út, a diacylglycerol/proteinkináz C (DAG-PKC) kaskád, az AGE-képződés és a hexózamin út, amelyek mind hozzájárulnak a reaktív oxigénszármazékok (ROS) felszaporodásához.¹⁰ Különösen a mitokondriális túlterhelés játszik jelentős szerepet, mivel a sejtekben felhalmozódó glükóz többletenergiát visz be az elektrontranszport-láncba, így

nagymértékben megnő a szuperoxid képződése, fokozódik a lipidperoxidáció és fehérjekárosodás, és ezzel a Schwann-sejtek és az axonok sérülékenyebbé válnak.⁵ A DSPN kialakulásában továbbá a mikroangiopathiás károsodásnak is szerepe van, amelyet a vasa nervorum endotél-diszfunkciója és az axonok károsodása jellemez.¹

A DSPN terápiája magában foglalja egyrészt az euglikémiára törekvést, másrészt a patogenetikai alapú oki kezelést, mint a benfotiamin- és ALA-terápiát.^{11,8} Ezek mellett a neuropátiás fájdalom tüneti kezelését – antikonvulzánsokat, a feszültségfüggő kalciumcsatornák $\alpha_2\delta$ -alegységhez ligandjához kötődő pregabalint és gabapentint és a szerotonin–noradrenalin visszavételt gátlókat, mint a duloxetin és venlafaxin.^{9,13,14}

A vércukorszint szoros kontrollja 1-es típusú cukorbetegség esetén hatékonyan fékezi a neuropátia progresszióját, de T2DM esetén a hatása jóval szerényebb.^{15,16}

Sajnos a DSPN, mely általában progresszív betegség, továbbra sem rendelkezik betegséget módosító (disease-modifying) terápiával. Vizsgálatok folynak az újabb antidiabetikumok,⁹ mint a GLP-1-agonisták (dulaglutid, semaglutid) és az SGLT-2-gátlók (empagliflozin, dapagliflozin) mint antioxidánsok diabéteszes neuropátiára való lehetséges pozitív hatásával kapcsolatban.^{17,18} Bár mindkét gyógyszercsoport ígéretes eredményeket mutat a diabéteszes neuropátia kezelésében, de további, hosszú távú és a neurológiai végpontokra fókuszáló klinikai vizsgálatok szükségesek a hatékonyság és a biztonságosság teljes körű megítéléséhez.

Az ALA antioxidáns hatásának vizsgálata ezért továbbra is kiemelt fontosságú, hiszen a neuropátia progressziója a betegség patogeneziséből kiindulva e mechanizmus révén lassítható lehet.^{8,10}

Az ALA antioxidáns hatása révén direkt módon képes szabad gyököket megkötni,⁷ miközben szerepet játszhat az inzulin-jelátvitel támogatásában és a GLUT-4 aktiválásában is.¹⁹

Az Nrf2 útvonal felpörgetése ugyancsak hozzájárulhat a sejtek antioxidáns-enzimkészletének megerősítéséhez, miközben a nehézfém-kelátképzés és a gyulladáscsökkentő folyamatok még inkább fokozzák az ALA-féle védekező mechanizmust.

Nemzetközi, randomizált, kontrollált vizsgálatokon alapuló metaanalízisek vegyes képet mutatnak

az ALA hatásáról: egy négy, intravénás kezelést (ALADIN, ALADIN III, SYDNEY, NATHAN II; összesen $n=1258$)¹⁰ és egy tíz per os kezelést ($n=1242$) alkalmazó randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatot feldolgozó elemzés²⁰ egyaránt kimutatta, hogy a háromhetes intravénás kezelés, illetve a 3–6 hónapos orális terápia szignifikánsan csökkenti a neuropátiás tüneteket, míg a ≥ 6 hónapig tartó beavatkozások eredményei ellentmondásosak. A perifériás idegek funkciójának mérsékelt javulása rövid intravénás protokollban igazolt; az elhúzóó orális alkalmazás funkcionális előnyét a randomizált, kontrollált vizsgálatok eddig nem erősítették meg egyöntetűen.¹

Az ALA-terápiában részesülő diabéteszes neuropátiás betegeknél a kardiovaszkuláris és cerebrovaszkuláris morbiditás, a tumorok előfordulása és az összhalálozás is csökkent a tüneti terápiával kezelt betegekhez képest.²¹

A fentebb vázolt háttér alapján a jelen vizsgálatunk célja, hogy a mindennapi klinikai gyakorlat során gyűjtött adatok segítségével összehasonlítsuk azokat a 2-es típusú diabéteszben szenvedő DSPN-betegeket, akik ALA kiegészítő terápiában részesültek azokkal, akik nem kaptak ilyen kezelést. Keressük a választ arra, hogy vajon különbözik-e a két csoport demográfiai és antropometriai profilja (életkor, nem, BMI), illetve van-e szignifikáns eltérés a diabétesz tartamában, a glikémiás kontrollban (HbA_{1c}), a vesefunkcióban (eGFR), és ami talán a legfontosabb, a neuropátiás mutatókban (NTSS-6, DN4, CPT-értékek, hangvillavizsgálat)? Emellett azt is vizsgáljuk, hogy a korrelációk – például a diabétesz fennállásának időtartama és a neuropátiás panaszok súlyossága vagy a HbA_{1c} és az eGFR kapcsolata a szenzoros funkciókkal – miképp alakulnak az ALA-t szedő és a nem szedő egyéneknél. Ezzel arra a kérdésre keressük a választ, hogy vajon az antioxidáns kezelés mérsékelheti-e a hiperglikémia és a vesefunkció-romlás neuropátiás következményeit.

ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

A jelen retrospektív vizsgálatban a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ, II. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai, Diabetológiai Centrum Diabéteszes Neuropátia Centrumában 2023. 01. 10. és 2025. 01. 13. között vizsgált diabéteszes betegek DSPN-adatait elemeztük ($n=498$).

Az adatok elemzéséhez tartozó PTE Klinikai Központ statisztikai és tudományos adatgyűjtési engedély száma KK/2450-1/2025.

Betegeink T2DM-ben szenvedtek és DSPN-tünetekkel rendelkeztek. Közülük 170-en (34%) kaptak ALA-kiegészítő terápiát (napi 600 mg orális formában), míg 328-an (66%) nem részesültek ilyen kezelésben.

A vizsgált paraméterek közé tartoztak az antropometriai adatok (nem, életkor, BMI), a diabétesz tartama (év), valamint a hipertónia fennállása, a HbA_{1c} és az eGFR.

A DSPN-t egyrészt az NTSS-6 és a DN4 kérdőívek segítségével értékeltük, másrészt objektív vizsgálatok segítségével mértük fel: az áramérzetet CPT-meghatározással^{22,23} a nervus medianuson és a nervus peroneuson mindhárom frekvencián (2000 Hz, 250 Hz, 5 Hz) az MSB-MET Kft. szoftveralapú, intelligens technológiára épülő kardio-neuropátiás CA-12 mérő/diagnosztizáló rendszerével, a vibrációérzetet pedig mindkét oldalon a radiuson és a halluxon mért hangvilla-tesztekkel vizsgáltuk.

A betegeket két csoportra osztottuk aszerint, hogy szedtek-e ALA-t, vagy sem. Az ALA-t nem szedők és az ALA-t szedők csoportját összehasonlítottuk a fenti antropometriai, klinikai és DSPN-adatok mentén.

Az ALA-t nem szedő és az ALA-t szedő csoportban külön-külön megvizsgáltuk, hogy a klinikai-antropometriai változók (például diabétesztartam, HbA_{1c} , eGFR, életkor, BMI) milyen mértékben és irányban korrelálnak a neuropátiás kimenetekkel (NTSS-6, DN4, CPT, hangvilla).

Ezt követően összehasonlítottuk, hogy a kapott korrelációs mintázatok (erősség, szignifikancia) mennyiben térnek el az ALA-t nem szedő, illetve az ALA-kezelésben részesülő betegek csoportjában. Így megvizsgálva, hogy bizonyos korrelációk fennállnak-e, illetve erősebbek-e az ALA-t nem szedőknél az ALA-csoporthoz képest, ami arra utal, hogy az antioxidáns terápia mérsékelheti a hiperglikémia és egyéb tényezők káros hatását a perifériás idegekre.

EREDMÉNYEK

Összehasonlító vizsgálat

A két csoport demográfiai és klinikai jellemzőit az 1. táblázat mutatja. A betegcsoportok átlagéletkora, átlagos

BMI-je és nemek szerinti megoszlása között nem volt szignifikáns különbség ($p>0,05$). A diabétesz tartama azonban szignifikánsan hosszabbnak bizonyult az ALA-t szedő betegeknél ($p=0,004$).

A glikémiás kontroll (HbA_{1c}) és a vesefunkció (eGFR) a csoportok között nem különbözött szignifikánsan ($p>0,05$). A neuropátiás pontszámok tekintetében azonban egyértelmű eltéréseket találtunk. Az ALA-csoportban szignifikánsan magasabb volt az NTSS-6 és a DN4 pontszáma ($p<0,001$), illetve a szenzoros rostok működését értékelő CPT-értékek (főleg a nervus peroneus 2000, 250 és 5 Hz-en). A halluxon mért vibrációérzékelés esetében az ALA-t szedőknél szignifikánsan alacsonyabb hangvilla-érték ($p=0,002$) fordult elő.

A tüneti neuropátiás szerek közül a pregabalin-szedés gyakoribb volt az ALA-csoportban ($p=0,009$). A duloxetin- és gabapentin-alkalmazás gyakoriságában nem mutatkozott szignifikáns különbség a két csoport között ($p>0,05$).

Korrelációs vizsgálat

A korrelációs elemzések 2. táblázatban bemutatott eredményei rávilágítanak arra, hogy a vizsgált klinikai (diabétesztartam, HbA_{1c} , eGFR) és antropometriai (életkor, BMI) változók miként függenek össze a neuropátiás mutatókkal (NTSS-6, DN4, CPT, hangvilla) az ALA-t szedő és nem szedő csoportban.

Az életkor növekedésével összefüggésben mindkét csoportban voltak kimutatható korrelációk (pl. a halluxon mért vibrációérzékelés romlása), de a csoportok között nem volt lényeges különbség ($p>0,05$ csoport-kölcsönhatás).

A BMI-vel semmilyen neuropátiás kimenetel nem mutatott szignifikáns korrelációt, egyik csoportban sem.

A diabétesztartam esetében az ALA-kezelésben nem részesülőknél gyakrabban jelentek meg statisztikailag szignifikáns összefüggések a neuropátiás pontszámokkal (NTSS-6, DN4) és a CPT-értékekkel, míg az ALA-csoportban ezek a kapcsolatok gyengébbek vagy nem elég erősek a szignifikancia eléréséhez.

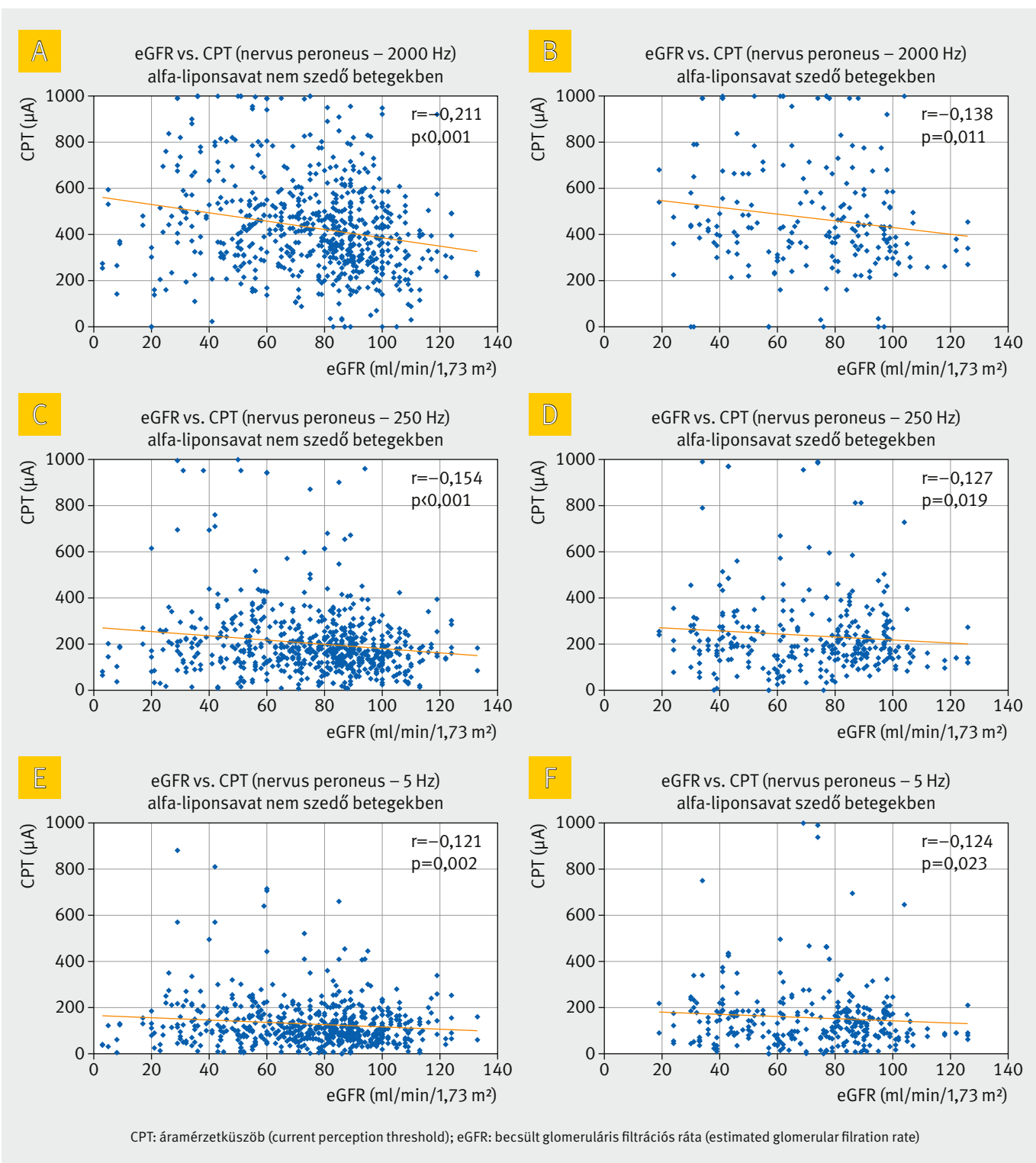
A HbA_{1c} sem mutatott szignifikáns összefüggést az ALA-csoportban, míg az ALA-t nem szedőknél néhány mérsékelte, de szignifikáns negatív vagy pozitív összefüggés megfigyelhető volt (például a DN4-értékkel).

1. táblázat. Az alfa-liponsavat nem szedő és szedő betegek antropometriai és klinikai jellemzőinek összehasonlítása

		Összes beteg		Alfa-liponsavat nem szedők		Alfa-liponsavat szedők		
			n*		n*		n*	p**
n		498		328		170		
Életkor (év)		64±13 év	498	64±13 év	328	66±13 év	170	0,155
Nem (férfi)		251 (50,4%)	498	167 (50,9%)	328	84 (49,4%)	170	0,751
Testtömegindex (kg/m ²)		32,5±5,1	66	32,6±5,4	52	32,2±3,6	14	0,738
Diabétesztartam (év)		12±10	172	11±10	125	16±10	47	0,004
Diabétesz-típus	1-es	29 (5,8%)		17 (5,2%)		12 (7,1%)		
	2-es	466 (93,6%)		309 (94,2%)		157 (92,4%)		
	LADA	1 (0,2%)		0 (0,0%)		1 (0,6%)		
Hipertónia		427 (86%)	497	279 (85%)	328	148 (88%)	169	0,436
Alfa-liponsav-szedés		170 (34%)	498	–		–		
Tüneti terápia	duloxetine	7 (1,4%)	498	2 (0,6%)		5 (2,9%)		0,090
	pregabalin	13 (2,6%)	498	3 (0,9%)		10 (5,9%)		0,009
	gabapentin	11 (2,2%)	498	4 (1,2%)		7 (4,1%)		0,079
HbA _{1c}		7,7±4,2 %	497	7,3±1,6 %	327	8,3±6,7 %	170	0,066
Becsült glomeruláris filtrációs ráta (eGFR)		71±21 ml/min/1,73 m ²	495	72±21 ml/min/1,73 m ²	326	69±22 ml/min/1,73 m ²	169	0,102
Neuropátiás tüneti skála		3,2±2,5	491	2,8±2,4	322	4,0±2,4	169	<0,001
DN4 neuropátiás fájdalom kérdőív		1,2±0,9	489	1,1±0,9	321	1,5±0,9	168	<0,001
Áramérzet-küszöb-teszt (μA)	Nervus medianus – 2000 Hz	310±134	994	304±131	654	323±138	340	0,037
	Nervus medianus – 250 Hz	120±90	993	117±82	654	127±104	339	0,130
	Nervus medianus – 5 Hz	73±55	993	71±56	654	76±54	339	0,167
	Nervus peroneus – 2000 Hz	454±221	982	432±204	646	497±246	336	<0,001
	Nervus peroneus – 250 Hz	215±156	985	203±147	648	239±170	337	0,001
	Nervus peroneus – 5 Hz	139±116	986	128±101	649	158±138	337	<0,001
Rádusz		6,1±1,1	996	6,1±1,2	656	6,0±1,0	340	0,238
Hallux		4,4±1,8	995	4,5±1,8	656	4,1±1,9	339	0,002

* a rendelkezésre álló adatok száma

** alfa-liponsavat nem szedők vs. alfa-liponsavat szedők



1. ábra. Az eGFR és a nervus peroneus CPT-értékek (2000 Hz, 250 Hz és 5 Hz) közötti korreláció alfa-liponsavat nem szedő és alfa-liponsavat szedő betegekben

2. táblázat. Az antropometriai és klinikai adatok korrelációja a neuropátiás paraméterekkel az alfa-liponsavat nem szedők és szedők csoportjában

			NTTS	DN4	Áramérzetküszöb-teszt						Ráduszz	Hallux
					Nervus medianus			Nervus peroneus				
					2000 Hz	250 Hz	5 Hz	2000 Hz	250 Hz	5 Hz		
Alfa-liponsavat nem szedők	Kor	r	0,036	0,043	0,065	0,012	−0,032	0,180	0,087	0,051	−0,162	−0,236
		p	0,365	0,275	0,095	0,758	0,418	<0,001	0,026	0,196	<0,001	<0,001
	Testtömeg-index	r	0,042	0,134	0,050	0,165	0,157	0,090	−0,051	0,068	0,092	0,089
		p	0,672	0,175	0,616	0,094	0,112	0,363	0,604	0,491	0,355	0,368
	Diabétesz-tartam	r	0,104	0,063	0,029	0,144	0,174	−0,008	0,191	0,065	−0,162	−0,206
		p	0,102	0,325	0,650	0,023	0,006	0,905	0,002	0,303	0,010	0,001
	HbA _{1c}	r	−0,072	−0,043	−0,080	−0,027	−0,016	−0,008	0,048	0,028	0,098	0,067
		p	0,067	0,276	0,042	0,496	0,689	0,847	0,218	0,473	0,012	0,085
	eGFR	r	0,023	0,015	−0,018	−0,049	−0,003	−0,211	−0,154	−0,121	0,136	0,157
		p	0,565	0,697	0,641	0,214	0,947	<0,001	<0,001	0,002	<0,001	<0,001
Alfa-liponsavat szedők	Kor	r	0,100	0,054	0,010	−0,116	0,025	0,130	0,125	0,179	−0,037	−0,235
		p	0,067	0,321	0,855	0,033	0,645	0,017	0,022	<0,001	0,493	<0,001
	Testtömeg-index	r	−0,046	0,147	0,236	0,151	0,146	−0,082	−0,155	0,152	−0,234	−0,405
		p	0,817	0,456	0,226	0,444	0,459	0,677	0,432	0,441	0,231	0,032
	Diabétesz-tartam	r	0,260	0,231	−0,060	−0,243	−0,065	0,136	0,011	0,074	0,209	−0,038
		p	0,011	0,025	0,568	0,018	0,534	0,190	0,916	0,478	0,043	0,715
	HbA _{1c}	r	−0,014	0,056	0,080	0,076	0,030	0,086	0,032	−0,006	0,024	0,092
		p	0,796	0,303	0,140	0,162	0,584	0,117	0,559	0,919	0,658	0,090
	eGFR	r	−0,060	0,001	−0,034	0,105	−0,033	−0,138	−0,127	−0,124	0,099	0,238
		p	0,272	0,983	0,533	0,056	0,547	0,011	0,019	0,023	0,071	<0,001

A szignifikáns korrelációk félkövérrel szedve.

eGFR: becsült glomeruláris filtrációs ráta (estimated Glomerular Filtration Rate); NTTS: neuropátiás tüneti skála (Neuropathy Total Symptom Score); DN4: neuropátiás fájdalom kérdőív (Douleur Neuropathique 4 Questions)

Az eGFR és a neuropátiás CPT közötti korrelációk az ALA-t nem szedő csoportban erőteljesebbek (az „R” értéke nagyobb és a „p” értéke kisebb az 5 Hz kivételével) az 1. ábrán bemutatott nervus peroneus esetében.

MEGBESZÉLÉS

Vizsgálatunk legszembetűnőbb eredménye, hogy az ALA-kezelésben részesülő betegeknél a diabétesz lényegesen régebb óta áll fenn, és a neuropátiás eltérések – legyen szó az NTSS-6, a DN4 eredményéről, a CPT- vagy

hangvilla-értékekről – markánsabbak, noha a HbA_{1c} és az eGFR átlagos értékei gyakorlatilag megegyeznek a nem kezelt csoport adataival. Ugyanakkor a hiperglikémia és a vesefunkció kapcsolatát jelző korrelációk az ALA-csoportban gyengébbek vagy hiányoznak, ami arra enged következtetni, hogy az antioxidáns terápia mérsékelheti a metabolikus és a renális eltérések idegkárosító hatását.

Eredményeink összhangban állnak a randomizált klinikai vizsgálatokat összegző metaanalízisekkel,^{10,20} amelyek rövid távon szignifikánsan igazolták az intravénás, illetve per os alkalmazott ALA tünetcsökkentő hatását, továbbá a rövid intravénás alkalmazás esetében a perifériás

idegműködés mérsékelt javulását is. Bár a rutinellátásból származó, hosszabb követésű vizsgálatok adatai a tartós hatás megítélésében eddig nem mutattak egységes képet, a hazai országos egészségbiztosítási adatbázis elemzése már jelezte a kardiovaszkuláris és cerebrovaszkuláris morbiditás, a tumorok előfordulásának és az összhalálásnak a csökkenését ALA-kezelés mellett.²¹ A jelen vizsgálatunk mindezekhez azzal járulhat hozzá, hogy súlyosabb DSPN esetén sem erősödik a HbA_{1c}- vagy az eGFR-függés a neuropátiás mutatókkal, ami az antioxidáns védelem klinikai relevanciáját támasztja alá.

A patomechanisztikus magyarázat a krónikus hiperglikémia, a diszlipidémia és az ezekhez társuló oxidatív stressz centrális szerepéből indul ki. Az ALA amfipatikus molekulaként egyszerre jelenik meg a citoplazmában és a mitokondriumban, szabad gyököket semlegesít, fémionokkal kelátot képez, valamint aktiválja az Nrf2 útvonalat, ezáltal fokozza a sejten belüli antioxidáns enzimek szintjét.^{7,19} Az a tény, hogy az anyagcsere- és vesefunkciós paraméterek kevésbé kapcsolódnak a neuropátiához ALA jelenlétében, jól illeszkedik ehhez a biológiai modellhez.

Klinikai szempontból lényeges, hogy bár az ALA-t ma jellemzően csak a már előrehaladott DSPN-esetekben alkalmazzák, adataink szerint ugyanakkor a kezelés hatására gyengül a HbA_{1c}- és eGFR-függés a neuropátiás mutatókkal (2. táblázat, 1. ábra), vagyis az antioxidáns terápia „leválasztja” a metabolikus és renális eltérések idegkárosító hatását. Ez felveti az ALA korábbi, kevésbé súlyos, akár szubklinikai neuropátiás stádiumban történő alkalmazásának létjogosultságát, különösen olyan betegeknél, akiknél a HbA_{1c} optimalizálása önmagában nem fékezi a progressziót. A pregabalinnal való gyakori kombináció egyben azt is jelzi, hogy a patogenetikai és a tüneti terápia nem egymást kizáró, hanem komplementer megközelítés.

Tanulmányunk retrospektív, egycentrumú volta, az indikációs torzítás, a kezelés időtartamának és adherenciájának heterogenitása, az elektroneurográfias adatok hiánya, illetve az oxidatív stressz biomarkereinek

mellőzése mind korlátozza a kauzális következtetések erejét. A valós életből származó nagyszámú betegadat azonban így is hiteles képet ad az ALA hatásáról.

A következő lépésként prospektív, randomizált, hosszabb távú vizsgálatokra van szükség, amelyek konkrétan neuropátiás, objektív végponttal és akár SGLT-2-gátlókkal vagy GLP-1-agonistákkal kombinált kezelési ágakkal értékelik az ALA hatékonyságát. Összegzésül elmondható, hogy megfigyeléseink valós klinikai környezetben is alátámasztják az ALA progressziót lassító potenciálját, és arra utalnak, hogy a készítmény könnyen elérhető, jól tolerálható, életszerű kiegészítő lehetőség a T2DM-hez társuló DSPN hosszú távú kezelésében.

KÖVETKEZTETÉSEK

Eredményeink azt mutatják, hogy a klinikai gyakorlatban az ALA-kezelést jellemzően a súlyosabb, előrehaladottabb DSPN-es betegek kapták (magasabb NTSS-6, DN4, CPT). Noha ezeknél a betegeknél hosszabb a diabétesz fennállása, az anyagcsere- és vesefunkció-eltérések nem feltétlenül kifejezettebbek. A korrelációs elemzések pedig azt sugallják, hogy az ALA-csoportban a paraméterek kevésbé befolyásolják a neuropátiát, ami arra utal, hogy az antioxidáns hatás mérsékelheti a hiperglikémia és a vesefunkció-csökkenés negatív hatásait a neuropátiára.

Mindazonáltal további kutatások szükségesek annak tisztázására, hogy a hosszú távú ALA-kezelés milyen mértékben képes lassítani a DSPN progresszióját.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A szerzők köszönetet mondanak a PTE Klinikai Központ, II. Belgyógyászati Klinikai és Nephrológiai, Diabetológiai Centrum Neuropátia Centrum asszisztenseinek, Heilmann Helgának és Szabó Noéminek, valamint Szalma Krisztina laborvezetőnek.

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

AGE: előrehaladott glikációs végtermék (advanced glycation end-products); **ALA:** alfa-liponsav (alpha-lipoic acid); **BMI:** testtömegindex (body mass index); **CPT:** áramérzetküszöb (current perception threshold); **DN4:** neuropátiás fájdalom kérdőív (Douleur neuropathique en 4 questions); **DSPN:** disztális szimmetrikus polineuropátia (distal symmetric polyneuropathy); **eGFR:** becsült glomeruláris filtrációs ráta (estimated glomerular filtration rate); **GLUT-4:** glükóztanszporter 4 (glucose transporter type 4); **Nrf2:** eritroid 2-vel rokon nukleáris faktor 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2); **NTSS-6:** neuropátiás tünetösszeg-6 (neuropathy total symptom score-6); **T2DM:** 2-es típusú cukorbetegség (type 2 diabetes mellitus)

IRODALOMJEGYZÉK

1. Tesfaye S, Gibbons CH, Malik RA, et al. (eds.): Diabetic neuropathy: Advances in pathophysiology and clinical management. 3rd ed. Humana, Cham, Switzerland, 2023. doi:10.1007/978-3-031-15613-7
2. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, et al.: Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care 2017; 40(1): 136-154. doi:10.2337/dc16-2042
3. Vági OE, Svébis MM, Domján BA, et al.: The association between distal symmetric polyneuropathy in diabetes and all-cause mortality: a meta-analysis. Front Endocrinol (Lausanne) 2023; 14: 1079009. doi:10.3389/fendo.2023.1079009
4. Kempler P, Várkonyi T (szerk.): Neuropathiák a klinikai gyakorlatban. 4. kiadás. Vidal Next, Budapest, 2025.
5. Mallet ML, Hadjivassiliou M, Sarrigiannis PG, et al.: The Role of Oxidative Stress in Peripheral Neuropathy. J Mol Neurosci 2020; 70(7): 1009-1017. doi:10.1007/s12031-020-01495-x
6. Eid SA, Rumora AE, Beirowski B, et al.: New perspectives in diabetic neuropathy. Neuron 2023; 111(17): 2623-2641. doi:10.1016/j.neuron.2023.05.003
7. Pang L, Lian X, Liu H, et al.: Understanding Diabetic Neuropathy: Focus on Oxidative Stress. Oxid Med Cell Longev 2020; 2020: 9524635. doi:10.1155/2020/9524635
8. Ziegler D, Porta M, Papanas N, et al.: The Role of Biofactors in Diabetic Microvascular Complications. Curr Diabetes Rev 2022; 18(4): e250821195830. doi:10.2174/1871527320666210825112240
9. Yang Y, Zhao B, Wang Y, et al.: Diabetic neuropathy: cutting-edge research and future directions. Signal Transduct Target Ther 2025; 10: 132. doi:10.1038/s41392-025-02175-1
10. Ziegler D, Nowak H, Kempler P, et al.: Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant α -lipoic acid: a meta-analysis. Diabet Med 2004; 21(2): 114-121. doi:10.1111/j.1464-5491.2004.01109.x
11. Kempler P, Jermendy Gy: Az alfa-liponsav helye a neuropátia diabetica kezelésében. Diabetol Hung 2009; 17(1): 15-27.
12. Yang H, Sloan G, Ye Y, et al.: New Perspective in Diabetic Neuropathy: From the Periphery to the Brain, a Call for Early Detection, and Precision Medicine. Front Endocrinol (Lausanne) 2020; 10: 929. doi:10.3389/fendo.2019.00929
13. Ziegler D, Tesfaye S, Spallone V, et al.: Screening, diagnosis and management of diabetic sensorimotor polyneuropathy in clinical practice: International expert consensus recommendations. Diabetes Res Clin Pract 2022; 186: 109063. doi:10.1016/j.diabres.2021.109063
14. Tesfaye S, Kempler P: Conventional management and current guidelines for painful diabetic neuropathy. Diabetes Res Clin Pract 2023; 206: 110765. doi:10.1016/j.diabres.2023.110765
15. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, et al.: Diabetic neuropathy. Nat Rev Dis Primers 2019; 5: 41. doi:10.1038/s41572-019-0092-1
16. Azmi S, Ferdousi M, Kalteniece A, et al.: Diagnosing and managing diabetic somatic and autonomic neuropathy. Ther Adv Endocrinol Metab 2019; 10: 2042018819826890. doi:10.1177/2042018819826890
17. El-Haggar SM, Hafez YM, El Sharkawy AM, et al.: Effect of empagliflozin in peripheral diabetic neuropathy of patients with type 2 diabetes mellitus. Med Clin (Barc) 2024; 163(2): 53-61. doi:10.1016/j.medcli.2024.01.027
18. Klabuzai Á, Bekő V, Sütő Z, et al.: The Impact of SGLT-2 Inhibitors on Hydroxyl Radical Markers and Diabetic Neuropathy: A Short-Term Clinical Study. Antioxidants (Basel) 2025; 14(3): 289. doi:10.3390/antiox14030289
19. Winkler G, Kempler P: Neuropathia diabetica – az oki kezelés patogenetikai alapjai. Diabetol Hung 2021; 29(1): 21-31. doi:10.24121/dh.2021.2
20. Hsieh RY, Huang IC, Chen C, et al.: Effects of Oral Alpha-Lipoic Acid Treatment on Diabetic Polyneuropathy: A Meta-Analysis and Systematic Review. Nutrients 2023; 15(16): 3634. doi:10.3390/nu15163634
21. Jermendy G, Roksztin G, Fábíán I, et al.: Morbidity and mortality of patients with diabetic neuropathy treated with pathogenetically oriented alpha-lipoic acid versus symptomatic pharmacotherapies – A nationwide database analysis from Hungary. Diabetes Res Clin Pract 2023; 201: 110734. doi:10.1016/j.diabres.2023.110734
22. Park KS, Kwon Y, Youn M, et al.: Current perception threshold in diabetic sensory polyneuropathy with normal routine nerve conduction study. Ann Clin Neurophysiol 2017; 19(2): 125-130. doi:10.14253/acn.2017.19.2.125
23. Arányi Z, Triantafyllou D, Hermányi Zs, et al.: A somatic neuropathia típusai, klinikai kórképe, diagnosztikája és prognózisa. In: Kempler P, Várkonyi T (szerk.): Neuropathiák a klinikai gyakorlatban. 4. kiadás. Vidal Next, Budapest, 2025. pp. 63-128