
Diabetinės polineuropatijos patogenetinio gydymo galimybės

A. Klimašauskienė

Vilniaus universiteto ligoninės
Santariškių klinikų
Neurologijos centras;
Vilniaus universiteto Medicinos
fakulteto Neurologijos ir
neurochirurgijos klinika

Santrauka. Dažniausia neuropatija, kuri komplikuoja cukrinį diabetą (CD), yra distalinė simetrinė diabetinė neuropatija (DN). Griežta glikemijos kontrolė gali sulėtinti DN vystymąsi ir blogėjimą, tačiau artima normai gliukozės koncentracija kraujo serume sunkiai pasiekiamą. Gera glikemijos kontrolė yra esminė sąlyga DN gydyti ir perspėti, sergant 1 tipo CD. Tačiau, sergant 2 tipo CD, šis ryšys ne toks aiškus, be to, griežta glikemijos kontrolė siejama su padidėjusiu mirtingumu. Įprastiniai širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksniai (hipertenzija, rūkymas, nutukimas ir dislipidemija) taip pat turi įtakos DN vystytis ir progresuoti. Jų optimizavimas, gydant DN, yra naudingas. Alfa lipo rūgštis (ALR) yra veiksmingas antioksidantas, ji teikia daug vilčių, gydant DN. Gydymas, skiriant ALR 600 mg į veną kasdien 3 savaites, yra gerai toleruojamas ir efektyvus. Geriamoji 600 mg dozė per dieną, skiriant ALR ilgai, gali pagerinti DN simptomus ir požymius, nesukeldama esminio šalutinio poveikio. Benfotiaminas slopina keturis pagrindinius glikolitinių metabolitų indukuotus biocheminius kelius: poliolinį, heksozamino, galutinių glikozilacijos medžiagų formavimosi ir proteinkinazės C aktyvaciją, taip pat aktyvuoja fermentą transketolazę. DN gydymo papildymas 300–600 mg benfotiamino per dieną 3–6 savaites gali būti naudingas.

Raktažodžiai: diabetinė neuropatija, glikemijos kontrolė, kraujagyslių ligų rizikos veiksniai, alfa lipo rūgštis, benfotiaminas.

Neurologijos seminarai 2014; 18(60): 92–97

ĮVADAS

Diabetinė neuropatija – tai periferinio nervo pažeidimo simptomai ir (ar) subklinikiniai pažeidimo požymiai, kurie nustatomi sergant cukriniu diabetu (CD), nesant kitos periferinės neuropatijos priežasties [1]. Tai grupė skirtingų sindromų, apimančių tiek subklinikines, tiek kliniškai pasireiškiančias formas, įvairuojančias pagal pažeistų nervinių skaidulų tipus. Dažniausias variantas, tipinė diabetinė neuropatija (DN) [2], yra distalinė simetrinė diabetinė neuropatija. Kai kalbame apie diabetinę neuropatiją (polineuropatiją), galvojame apie šį sindromą. Jo diagnostikai, perspėjimui ir gydymui skiriamas didelis dėmesys, kadangi CD – dažniausia polineuropatijų priežastis pasaulyje, o pusė sergančiųjų polineuropatija serga cukralige. Problema, kuri kyla gydant DN, siejama su duomenimis apie galimą jos negrįžtamumą. Išsakoma pesimistinė nuomonė, kad šiuo metu esamas gydymas yra neveiksmingas arba gali tik sulėtinti diabetinės simetrinės distalinės neuropatijos progresavimą, bet ne ją išgydyti. Gal tai vienos krypties kelias? Abejonių kilo remiantis kai kuriais netiesioginiais įrodymais. Net visiškai DN priežasties pašalinimas – 1 tipo CD išgydymas, persodinus kasą – tik stabilizuoja, bet

nepagerina polineuropatijos požymių, vertinamų atliekant kiekybinius tyrimus [3]. Iš kitos pusės, klinikinių tyrimų placebo grupės analizės duomenys rodo, kad neuropatijos simptomai, net požymiai, neurologiškai vertinant jutimų sutrikimus, šioje grupėje pagerėja, tačiau blogėja elektrofiziologiniai rodikliai ir autonominės nervų sistemos funkcijų tyrimo rezultatai. Gal geri DN tyrimų rezultatai be objektyvių nervų funkcijos įvertinimų yra klaidingi [4]? Tokiu atveju turėtų prasmę tik simptominis gydymas. Nepaisant pesimistinių pasvarstymų, yra duomenų, kad kai kurie vaistai ir priemonės gali pagerinti DN požymius, palengvinti jos eigą veikdami patogenetiškai, t. y. šalindami priežastines DN grandis.

DIABETINĖS NEUROPATIJOS PATOGENEZĖ

Sergant CD dėl nepakankamos insulino sekrecijos ar poveikio organizmas yra lėtinės hiperglikemijos būklės, dėl kurios išsivysto trys esminiai, tarpusavyje susiję, medžiagų apykaitos pokyčiai. Tai – poliolinio gliukozės metabolizmo kelio aktyvinimas, nefermentinė glikozilacija ir laisvųjų deguonies radikalų gamyba, o jos pasekmė – oksidacinis stresas. Padidėjus gliukozės metabolizmui polioliniu keliu dalyvaujant aldozės reduktazei iš jos gaminamas sorbitolis, kuris kaupiasi ląstelėse, ir daugėja padidėjusios glikozilacijos galutinių medžiagų. Padidėjusios glikozilacijos galutinės medžiagos (PGGM; angl. *advanced glycation end products*, AGE) kaupiasi kraujagyslėse ir

Adresas:

Aušra Klimašauskienė
VUL Santariškių klinikų Neurologijos centras
Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius
Tel./faks. (8 5) 236 5220, el. paštas ausra.klimasauskiene@santa.lt

skatina vystytis mikroangiopatijas. Pagrindinė diabetinės neuropatijos priežastis – mikroangiopatijos (nervo kraujagyslių, *vasa nervorum* pažeidimas) ir tiesioginis lėtinės hiperglikemijos poveikis neuroono struktūroms.

Be šių medžiagų apykaitos pokyčių, yra ir kitų mechanizmų, siejamų su diabetinės neuropatijos išsivystymu. Sergant CD, neatsižvelgiant į glikemijos kontrolę, trūksta nervų augimo faktorių arba jų aktyvumas sumažėja [5]. Tiriama homocisteino įtaka, citokinai ir kiti mechanizmai. Kadangi kai kuriems sergantiems CD vis tik DN nesivysto arba jos požymiai lieka tik subklinikiniai, ieškoma genetinių veiksnių, galinčių paskatinti DN progresą. Nustatoma skirtinga antioksidacinių enzymų genų ekspresija [6, 7].

Ieškant efektyvių vaistų gydyti DN, tirtas tiamino ir benfotiamino (vitaminas B1) poveikis ir nagrinėta hipotezė, kad viena iš DN priežasčių – tiamino stoka. P. Thornalley grupė nustatė, kad vitamino B1 kraujo plazmoje sumažėja 75 %, sergant 2 tipo CD, ir 76 % – 1 tipo CD. Priežastis – padidėjęs tiamino netekimas pro inkstus, kurį sukelia su hiperglikemija susiję mechanizmai. Dėl sumažėjusios reabsorbcijos tiamino klirensas padidėja 24 kartus, sergant 1 tipo CD, ir 16 kartų – 2 tipo CD [8]. Sergant cukralige ir išsivysčius albuminurijai, tiamino šlapime daugėja, todėl tikėtina, kad, pažengus cukriniam diabetui, vitamino B1 stoka gilėja [9]. Tirta, ar didesnis maisto produktų, gausių vitamino B1, vartojimas patenkintų padidėjusį jo poreikį. Deja, S. Vindezis ir kolegų tyrimas įrodo, kad, sergant cukralige, nepakanka su maistu gaunamo tiamino jo poreikiui užtikrinti [10].

DIABETINĖS NEUROPATIJOS RIZIKOS VEIKSNIAI

Suminis hiperglikemijos poveikis yra svarbiausias diabetinės neuropatijos rizikos veiksnys ir priežastis – pacientams su ilgiau užsitęsusia ir didesne hiperglikemija DN diagnozuojama dažniau ir ji būna sunkesnė. Suminis hiperglikemijos poveikis priklauso nuo cukraligės trukmės ir glikemijos kontrolės. Kai ilgiau sergama CD ir yra didesnė gliukozės koncentracija kraujo serume, labiau tikėtina, kad ligoniui CD komplikuosis polineuropatija. Paciento amžius, kaip rizikos veiksnys susirgti DN, žinomas jau nuo DN pirmųjų tyrimų – vyresniems diabetinė neuropatija dažnesnė. Bet pastaruoju metu patvirtinti ir kiti, nepriklausomi nuo hiperglikemijos, DN rizikos veiksniai. Poreikis juos išskirti kilo pastebėjus, kad ne visada hiperglikemijos sunkumu ir trukme galima paaiškinti DN, ypač autonominės, išsivystymą. Po plačios apimties tyrimų nustatyta, kad tradiciniai širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksniai – rūkymas, hipertenzija, hiperlipidemija, nutukimas, kartu yra ir nepriklausomi rizikos veiksniai išsivystyti DN. Tai – Europos diabeto komplikacijų tyrimas ir prospektyvinė studija (*EURODIAB IDDM Complications Study and the EURODIAB Prospective Study*) [11], Steno-2 tyrimas [12], S. Tesfaye ir kolegų tyrimas, publikuotas 2005 m. [13].

Duomenis, kad širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksniai susiję su polineuropatijos išsivystymu, taip pat netiesiogiai patvirtina tyrimai, kuriuose dalyvavo pacientai, sergantys idiopatine neuropatija. Ligoniai, sergantys nenustatytos priežasties neuropatija, dažniau būna nutukę, serga hipertenzija ir dislipidemija. Taigi, šios būklės padidina riziką susirgti polineuropatija [14], o jei yra ir kitų periferinius nervus žalojančių veiksnių, rizika turėtų didėti.

DIABETINĖS NEUROPATIJOS GYDYMAS

Glikemijos kontrolė

Kadangi pagrindinis pokytis, sergant cukralige, yra hiperglikemija, logiška tikėtis, kad priežasties, kuri sukelia specifinių diabeto komplikacijų, tarp jų ir neuropatiją, pašalinimas ar sumažinimas turėtų perspėti jos išsivystymą ir sumažinti jos sunkumą. Reikėtų gerai gydyti cukraligę – siekti kuo geresnės ilgalaikės glikemijos kontrolės. Ši prielaida patikrinta ilgalaikiuose tyrimuose. Sergantieji 1 tipo CD dalyvavo Diabeto kontrolės ir komplikacijų tyrime (angl. *Diabetes Control and Complications Trial*, DCCT). Šio tyrimo rezultatai vienareikšmiai – intensyvus gydymas insulinu net 64 % sumažina DN išsivystymą 1 tipo CD pacientams, stebint juos 6,5 metų, o nervinio impulso laidumo greitis, objektyvus polineuropatijos požymis, tiriamiesiems nepablogėjo intensyvaus gydymo laikotarpiu [15].

Intensyvaus gydymo poveikis išliko ilgai. Tarp tyrimo pacientų, kurie 5 metus buvo intensyviai gydyti insulinu, o vėliau tęsė įprastinį gydymą, net po 14 metų neuropatija buvo retesnė, negu tarp kontrolinės grupės asmenų [16].

2 tipo CD atveju tokio aiškumo nėra. Pirmasis tyrimas, kuriame dalyvavo sergantieji 2 tipo CD, truko 20 metų. Tai Jungtinės Karalystės prospektyvinė diabeto studija (angl. *UK Prospective Diabetes Study*, UKPDS). Pagal jos duomenis, sergant 2 tipo CD intensyvus gydymas taip pat yra naudingas siekiant išvengti diabeto komplikacijų, tačiau yra tam tikrų išlygų. 2 tipo CD atveju intensyvi glikemijos kontrolė sumažina neuropatijos riziką 16 % po 9 gydymo metų ir 40 % – po 15 m., tačiau neturi didesnės įtakos jos iš-eitims, t. y. jei neuropatija išsivysto, jos sunkumas nesiskiria nuo kontrolės grupės asmenų [17]. Nutukusiems pacientams šio ryšio nėra [18]. Vėlgi, intensyvaus gydymo efektas išlieka dar bent 10 metų jau gydantis įprastai [19].

Tyrimų, kuriuose vertinta griežtos glikemijos kontrolės įtaka neuropatijos perspėjimui, yra ir daugiau, jau atlikta visų esamų tyrimų metaanalizių. B. Callaghan ir kolegos 2012 m. pateikė Cochrane duomenų bazėje esančių tyrimų metaanalizę. Ji patvirtina, kad griežta glikemijos kontrolė sumažina polineuropatijos ir sulėtėjusio nervinio impulso laidumo dažnį, sergant 1 tipo CD. Tuo tarpu, sergant 2 tipo CD, intensyvus gydymas neuropatijos išsivystymo rizikos statistiškai patikimai nesumažina, tik šiek tiek sumažina progresavimą. Deja, intensyvi glikemijos kontrolė, siekiant mažos gliukozės hemoglobino koncentracijos, siejama su padidėjusiu mirtingumu [20]. Dėl šios priežasties teko nutraukti ACCORD tyrimą [21].

Tirti patogenetinio poveikio vaistai

Yra tirta keletas vaistų, kurie buvo sukurti siekiant paveikti žinomas diabetinės neuropatijos išsivystymo grandis ir modifikuoti jos eigą.

Pirmieji tokio tipo vaistai buvo aldazės reduktazės inhibitoriai. Jie nutraukia poliolinį gliukozės metabolizmo kelią ir sumažina sorbitolio ir fruktozės susikaupimą ląstelėse. Iš aldazės reduktazės inhibitorių buvo daug tikėtasi, kadangi vaistai buvo labai efektyvūs eksperimentiniuose tyrimuose su gyvūnais. Deja, atlikus tyrimų, kuriuose dalyvavo sergantieji cukralige, metaanalizę, nustatyta, kad aldazės reduktazės inhibitoriai yra neefektyvūs arba jų šalutinis poveikis didesnis negu nauda. Metaanalizės rezultatus pateikė C. Chalk ir kolegos 2007 m. [22].

Pacientams gydyti skirtas rekombinantinis žmogaus nervų augimo faktorius, skatinantis smulkiųjų skaidulų regeneraciją, taip pat buvo neefektyvus [23].

Daug vilčių sieta su kitu patogenetinio poveikio vaistu – proteinkinazės C inhibitoriumi ruboksistaurinu. Deja, naudos, gydant DN, nenustatyta [24].

Alfa lipo rūgštis

Sergant CD, dėl pasikeitusios medžiagų apykaitos gausėja laisvųjų radikalų ir mažėja antioksidacinių medžiagų. Ši situacija sukelia oksidacinį stresą ląstelėse. Laisvieji radikalai tiesiogiai pažeidžia periferinius nervus, sukeldami membranos lipidų peroksidaciją, o dėl jos – ir nervo išemiją bei hipoksiją. Oksidacinis stresas taip pat sukelia endotelio ląstelių disfunkciją ir smulkiųjų nervo kraujagyslių pažeidimą, dėl ko pagilėja nervo išemija. Taigi, oksidacinis stresas yra svarbus diabetinės neuropatijos patogenetinis veiksnys, kurį įrodo atlikti tyrimai [25]. Dėl šių priežasčių alfa lipo rūgštis (ALR), kaip antioksidantas, tirta kaip tikėtinai efektyvus vaistas, gydant DN. ALR poveikis atskiroms DN patogenetinėms grandims yra įrodytas eksperimentiniais tyrimais. ALR sumažina laisvųjų radikalų kiekį, slopina lipidų peroksidaciją, pagerina endoneurinio mikrocirkuliaciją, padidina gliutationo kiekį periferiniame nerve [26, 27]. Be to, ALR padidina jautrumą insulinui, pagerina gliukozės įsisavinimą ir sunaudojimą [28]. Naujausiame tyrime, kuriame dalyvavo sergantieji 1 tipo CD, nustatyta, kad ALR normalizuoja išaugusią padidėjusios glikozilacijos galutinių medžiagų gamybą ir slopina gliukozės metabolizmą heksozamino keliu [29].

Pacientus, kuriems CD komplikavosi neuropatija, ALR pradėta gydyti Vokietijoje. Šioje šalyje ji yra kompensuojama draudimo neuropatiniam skausmui gydyti, sergant DN. ALR efektyvumas ir saugumas, gydant DN sergančius pacientus, tirti keliose didelėse studijose ir yra paskelbta daug nedidelių tyrimų. Pagrindinės daugiacentrės studijos yra ALADIN [30], ALADIN I [31], ALADIN III [32] (Alfa lipo rūgštis, gydant diabetinę neuropatiją, angl. *Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy*), SYDNEY [33] ir SYDNEY 2 [34] (Simptominės diabetinės neuropatijos tyrimas, angl. *Symptomatic Diabetic Neuropathy Study*). Tyrimuose nagrinėta, kaip gydymas

ALR pakeičia neuropatijos simptomus ir požymius, jos saugumas, bandyta parinkti efektyvią dozę ir gydymo trukmę. ALR gydoma skiriant ją į veną arba geriamosiomis tabletėmis. ALADIN tyrime dalyvavo sergantieji 2 tipo CD su DN. ALR buvo skirta į veną skirtingomis dozėmis. Gydymas 600 mg ir 1200 mg į veną buvo efektyvus. Po 3 savaičių gydymo neuropatijos požymiai palengvėjo: pacientams sumažėjo parastezijos, nutirpimo ir deginimo pojūčiai, skausmai, o tiriant neurologiškai, pagerėjo karščio ir vibracijos jutimai. 1200 mg dozė nebuvo efektyvesnė už 600 mg, bet šalutinis poveikis registruotas dažniau. Tuo tarpu, vartojant 600 mg dozę, šalutinio poveikio dažnis nesiskyrė nuo placebo grupės [30]. SYDNEY tyrime taip pat nustatytas neuropatijos simptomų ir požymių sumažėjimas, skirta 600 mg ALR į veną 14 dienų [33]. SYDNEY 2 tyrime skirta geriamoji ALR forma skirtingomis dozėmis, pacientai gydyti 5 savaites. Nustatytas neuropatijos simptomų pagerėjimas [34]. ALADIN II tyrime vertintas ilgalaikio (2 metai) gydymo ALR naudingumas. Iš pradžių ALR skirta į veną, po to gydymas tęstas geriamąja forma. Šiame tyrime gauti labai daug vilčių teikiantys rezultatai: pagerėjo ne tik neuropatijos simptomai ir požymiai, bet ir objektyvūs nervų funkcijos rodikliai – elektro-neurografijos rezultatai [31].

Kadangi DN gydymas ALR dar nėra visuotinai priimtas, tyrimai nagrinėjo skirtingus klausimus, dar nėra galutinių nuorodų, kaip ją vartoti – į veną ar geriamąja forma, kiek tęsti gydymą. Siekiant apibendrinti tyrimų rezultatus, atliktos kelios metaanalizės. Jose buvo kelti skirtingi klausimai.

Pirmąjį tyrimų metaanalizę atliko D. Ziegler grupė, jos rezultatai publikuoti 2004 m. Autoriai surinko duomenis apie 600 mg ALR, skiriamos į veną, efektyvumą ir saugumą. Visuose į metaanalizę įtrauktuose tyrimuose patvirtinta, kad, skiriant šią dozę bent 3 savaites, sumažėja neuropatijos simptomai ir požymiai [35].

T. Han ir kolegos atliktoje metaanalizėje vertino 300–600 mg ALR, skiriamos į veną 2–4 savaites, efektyvumą ir saugumą, gydant DN. Autoriai ypač ieškojo duomenų apie objektyvių neuropatijos požymių – nervinio impulso laidumo – pakitimus. Visuose į metaanalizę įtrauktuose tyrimuose konstatuotas aiškus DN simptomų pagerėjimas, lyginant su placebo grupe. Ypač svarbu, kad šioje metaanalizėje buvo patvirtinta, kad, gydant ALR, pagerėja nervinio impulso laidumas vidurinio nervo (*n. medianus*) ir šėivinio nervo (*n. peroneus*) motorinėmis ir juntamosiomis skaidulomis. Esminio šalutinio poveikio nebuvo. Pagrindinė tyrimo išvada: gydymas ALR (300–600 mg per dieną į veną 2–4 savaites) yra saugus, pagerina nervinio impulso laidumą ir sumažina pozityvius neuropatijos simptomus (skausmus, tirpimus, parastezijas) [36].

G. Minjhout ir kolegų tikslas buvo surinkti ir įvertinti literatūros duomenis apie skirtingų ALR formų efektyvumą, gydant simptominę DN [37]. Įtraukti tyrimai, kuriuose 600 mg ALR skirta į veną 3 savaites, ir tyrimai, ją vartojant geriamąja forma 600 mg ir daugiau per dieną. Nagrinėti neuropatijos simptomų ir požymių pokyčiai, remiantis Visumine simptomų skale (*Total Symptom Score, TSS*). Ski-

riant ALR 600 mg į veną, reikšmingai sumažėjo neuropatinis skausmas, sergant DN. Tuo tarpu, vartojant ją geriamąja forma, šis sumažėjimas galimai nebuvo kliniškai svarbus, kadangi neviršijo 30 % slenksčio, kurį autoriai pasirinko kaip reikšmingą. Autoriai pažymi, kad, aiškinant vien tik antioksidacinį ALR veikimą, skausmą mažinantis efektas pasiektas netikėtai greitai. Jų nuomone, skausmas galėjo sumažėti dėl kitos ALR savybės – gebėjimo moduluoti neuronų T-tipo kalcio kanalus [38]. Remdamiesi atlikta metaanalize, autoriai pateikia išvadą, kad 600 mg ALR, skiriamos į veną 3 savaites, reikšmingai ir kliniškai svarbiai sumažina neuropatinį skausmą (A lygio rekomendacija). Skiriant didesnes dozes, poveikis nestiprėja, tačiau sulaukiama daugiau šalutinio poveikio, iš kurių svarbiausi – pykinimas, vėmimas ir galvos svaigimas.

Taigi, vartojant neilgai į veną, ALR pagerina DN simptomus. Liko neaišku, ar, skiriant ją ilgiau, ALR galėtų perspėti DN blogėjimą, taip pat kiek laiko reikėtų ją vartoti. Ilgiausio tyrimo, kurio metu pacientams skirta ALR, trukmė – 4 metai. Tai – NATHAN 1 tyrimas (angl. *Neurological Assessment of Thioctic Acid in Neuropathy*) [39]. Pacientams, sergantiems lengva arba vidutinio sunkumo DN, skirta 600 mg ALR 1 kartą per dieną 4 metus, lyginta su placebo grupe. Vertinti neuropatijos simptomai, požymiai, atliktas elektroneurografijos tyrimas. Kartu buvo kaupiami duomenys apie vaisto saugumą. Po 4 metų gydymo tyrėjai nustatė, kad, geriant ALR, pagerėjo smulkiųjų skaidulų funkcija ir raumenų jėga. Elektroneurografiniai rodikliai nepablogėjo, jie nesiskyrė nuo placebo grupės, kurioje taip pat nenustatyta ryškesnio nervų atsakų sumažėjimo ir nervinio impulso laidumo sulėtėjimo. Dėl šios priežasties tyrimas savo galutinio tikslo nepasiekė – kompleksinis neuropatijos įvertinimas nesiskyrė nuo placebo grupės, tačiau tik dėl to, kad nervinio laidumo rodikliai nepablogėjo placebo grupėje ir nepagerėjo ALR grupėje. Pacientų, vartojusių ALR, grupėje buvo daugiau pagerėjusių, o placebo grupėje buvo daugiau pacientų, kuriems neuropatijos simptomai progresavo. Tyrėjai pateikė išvadą, kad, vartojant ALR 4 metus, kliniškai reikšmingai pagerėja neuropatijos požymiai, ALR sulėtina DN progresavimą, ilgalaikis jos vartojimas yra saugus.

Tiaminas ir benfotiaminas

Tiamino ir jo riebaluose tirpios formos, benfotiamino, skyrimas, gydant DN, grindžiamas ne tik įrodyta stoka, sergant cukralige, bet ir jų tiesioginiu poveikiu silpninant hiperglikemijos sukeltus medžiagų apykaitos pakitimus. Atlikti eksperimentiniai tyrimai, kuriais įrodyta, kad benfotiaminas slopina keturis pagrindinius glikolitinį metabolitų indukuotus biocheminius kelius, dėl kurių susidaro medžiagų apykaitos produktai pažeidžia kraujagysles (tarp jų ir periferinių nervų), – poliolinį, heksozaminą, galutinių glikozilacijos medžiagų formavimosi ir proteinkinazės C aktyvaciją [40, 41]. Šie keliai slopinami aktyvuojant fermentą transketolazę, kurios kofaktorius yra tiaminas (E. Berrone grupės tyrimai su ląstelių kultūra [41] ir H. Hammes ir kolegų tyrimas su gyvūnais [40]). H. Ham-

mes grupė taip pat nustatė, kad benfotiaminas turėjo įtakos perspėjant dėl eksperimentinės retinopatijos [40].

Be tiesioginio hiperglikemijos sukeltų pataloginių medžiagų apykaitos pokyčių slopinimo, benfotiaminas teigiamai veikia mažųjų ir didžiųjų kraujagyslių disfunkciją, sukeltą padidėjusios glikozilacijos galutinių medžiagų. Jis gerina pažeisto endotelio funkciją. Sveikas endotelis dalyvauja reguliuojant vazodilataciją, pasižymi antioksidacinėmis, priešuždegiminėmis, antikoaguliacinėmis savybėmis. Jos svarbios perspėjant aterosklerotinės plokštelės formavimąsi ir vystymąsi. Sutrikus endotelio funkcijai, šių savybių išreikštumas sumažėja arba net pasikeičia – endotelis aktyvuojamas. Ši būklė pasižymi priešingais ypatumais – skatina uždegimą, proliferaciją, krešumą. PGGM sukelia endotelio disfunkciją, taip pat dėl jų poveikio endotelio sumažėja azoto oksido, palaikoma oksidacinio streso būklė. Endotelio disfunkcija yra svarbi progresuojant aterosklerozei, yra susijusi su padidėjusia mikro- ir makrovaskulinių komplikacijų rizika. A. Stirban ir kolegos įrodė, kad benfotiaminas mažina didžiųjų ir mažųjų kraujagyslių endotelio disfunkciją ir oksidacinį stresą, jei suvalgoma maisto, turinčio daug PGGM. Skiriant benfotiamino, serume sumažėja oksidacinio streso ir endotelio disfunkcijos žymenų [42]. Taip pat skyrus tiamino, sumažėja hiperglikemijos metu kylanti nuo endotelio priklausoma vazodilatacija [43]. Taigi, benfotiaminas ir tiaminas eksperimentiniuose tyrimuose mažina endotelio disfunkciją, padeda išlaikyti geresnę mažųjų ir didžiųjų kraujagyslių funkciją – veikia vieną iš DN ir kitų specifinių cukraligės komplikacijų priežasčių.

Benfotiamino poveikis, gydant DN, tirtas skiriant jį sergantiesiems cukralige. Tyrimuose skirta benfotiamino ar tiamino ir jų deriniai su piridoksinu bei ciankobalaminu. Deja, griežtų gydymo rekomendacijų pagal šiuolaikinius įrodymais pagrįstos medicinos reikalavimus pateikti negalima. T. Varkony ir kolegų 2013 m. publikuotoje DN gydymo apžvalgoje rekomenduojamos gydymosi dozės būtų ne mažiau kaip 300 mg per dieną, geriant ne trumpiau kaip 3 savaites [44]. Ilgesnis gydymas ir didesne doze (600 mg/parai) yra efektyvesnis [45], bet neaišku, kiek ilgai tikslinga jį tęsti, kadangi ilgiausias tyrimas, vartojant šią dozę, truko 12 savaičių. Iš viso ilgiausiai DN gydyta benfotiaminu 2 metus, pacientai sirgo 1 tipo CD, jiems buvo skirta 300 mg šio vaisto per dieną. Tyrėjai vertino objektyvią nervų funkcijos būklę (atliko elektroneurografijos tyrimą) ir uždegiminius rodiklius. Jie nesiskyrė nuo placebo grupės, o klinikiniai pokyčiai nevertinti [46]. Apžvalgose pažymima, kad yra tam tikrų šio tyrimo dizaino trūkumų, ypač diagnozuojant DN, todėl autoriai negalėjo atsakyti į klausimą, ar ilgas gydymas benfotiaminu gali pagerinti DN simptomus ir sulėtinti jos progresavimą [44]. Reikėtų atsižvelgti į klinikinį efektą, be to, nėra tirta sergančiųjų 2 tipo CD. Aiškiausiai benfotiamino poveikis pasireiškia skausmo mažėjimu, todėl jį pastebėti neturėtų būti sunku – skausmui įvertinti nereikia specialaus neurologinio ištyrimo. Remiantis klinikiniais tyrimais, benfotiamino galima skirti DN, ypač skausmingai, ir gydyti, ir perspėti.

REKOMENDACIJOS GYDANT DIABETINĘ NEUROPATIJĄ

Apibendrinus pateikiamus gausių diabetinės neuropatijos tyrimų rezultatus, galima pateikti patogenetinio diabetinės neuropatijos gydymo rekomendacijas:

1. Patvirtintų rizikos veiksnių korekcija: mažinti svorį (dieta ir fizinis aktyvumas), kraujospūdžio optimizavimas, nerūkyti, dislipidemijos korekcija.
2. Griežta glikemijos kontrolė būtina siekiant išvengti diabetinės neuropatijos ir ją gydant, ypač sergant 1 tipo CD.
3. ALR – patogenetinis gydymas, jos vartojimas yra saugus, šalutinių reiškinių mažai.
Sergant pažengusia DN, rekomenduojama pradėti gydymą 600 mg i/v 5–15 dienų, jei susirgimas sunkus – ilgiau. Vėliau tęsti gydymą geriamosiomis tabletėmis 600 mg per dieną. Vartojimas turėtų būti ilgas, kadangi DN vystosi per kelerius metus, todėl tikėtis pastovesnio efekto galima tik gydant gana ilgai. Jei neįmanoma skirti infuzijų į veną, galima pradėti gydyti geriamosiomis 600 mg tabletėmis skiriant jas 2–3 kartus per dieną, vėliau tęsiant 600 mg dozę 1 kartą per dieną [44].
4. Yra duomenų, kad DN gydymo papildymas benfotiaminu gali būti naudingas. Jį galima skirti vieną arba dvi savaites su piridoksinu ir ciankobalaminu. Tačiau tikėtina, veiksminga benfotiamino dozė būtų 300–600 mg per dieną, gydymą reikėtų tęsti ne mažiau kaip 3–6 savaites, norint palengvinti skausmą, o neuropatijos požymių pagerėjimo galima tikėtis po 12 savaičių.
Galima pagalvoti apie mažesnių dozių vartojimą profilaktikos tikslu.

Gauta:
2014 04 17

Priimta spaudai:
2014 04 30

Literatūra

1. Consensus statement of the American Diabetes Association and the American Academy of Neurology. Report and Recommendations of the San Antonio Conference on Diabetic Neuropathy. *Diabetes* 1988; 37: 1000–4.
2. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 2010; 33: 2285–93.
3. Navarro X, Sutherland DE, Kennedy WR. Long-term effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy. *Ann Neurol* 1997; 42: 727–36.
4. Tesfaye S, Tandan R, Bastyr EJ, et al. Factors that impact symptomatic diabetic peripheral neuropathy in placebo-administered patients from two 1-year clinical trials. *Diabetes Care* 2007; 30(10): 2626–32.
5. Jianbo L, Chengya W, Jiawei C, et al. The role of IGF-1 gene expression abnormality in pathogenesis diabetic peripheral neuropathy. *Chin Med Sci J* 2002; 4: 204–9.
6. Stokov IA, Bursa TR, Drepa OI, et al. Predisposing genetic factors for diabetic polyneuropathy in patients with type 1 diabetes: a population-based control study. *Acta Diabetol* 2003; 40(Suppl.2): 375–9.
7. Raccach D, Fabreqtts C, Aylay JP, Vaque P. Erythrocyte Na(+)-K(+)-ATPase activity, metabolic control, and neuropathy in IDDM. *Diabetes Care* 1996; 19(6): 236.
8. Thornalley P, Babaei-Jadidi R, Rabbani N, et al. High prevalence of low plasma thiamine concentration in diabetes linked to a marker of vascular disease. *Diabetologia* 2007; 50(10): 2164–70.
9. Adakalakoteswari A, Rabbani N, Waspadji S, et al. Disturbance of B-vitamin status in people with type 2 diabetes in Indonesia—link to renal status, glycemic control and vascular inflammation. *Diabetes Res Clin Pract* 2012; 95(3): 415–24.
10. Vindezis SA, Stanton KG. Thiamine deficiency in diabetes – is diet relevant? *Diabetes Vasc Dis Res* 2008; 5: 215.
11. Kempler P, Tesfaye S, Chatuverdi N, et al. Autonomic neuropathy is associated with increased cardiovascular risk factors: the EURODIAB IDDM Complication Study. *Diabet Med* 2002; 19: 900–9.
12. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383–93.
13. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, et al. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 2005; 352: 341–50.
14. Smith AG, Rose K, Singleton JR. Idiopathic neuropathy patients are at high risk for metabolic syndrome. *J Neurol Sci* 2008; 273: 25–8.
15. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977–86.
16. DCCT/EDIC Research Group. Effect of prior intensive insulin treatment during the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on peripheral neuropathy in type 1 diabetes during the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *Diabetes Care* 2010; 33: 1090–6.
17. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–53.
18. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854–65.
19. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577–89.
20. Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, Hughes RA. Enhanced glucose control for preventing and treatment diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; DOI:10.1002/14651858.CD007543.pub2.
21. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerii MA, et al. ACCORD trial group. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* 2010; 376(9739): 419–30.
22. Chalk C, Benstead TJ, Moore F. Aldose reductase inhibitors for the treatment of diabetic polyneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (4): CD0044572.
23. Apfel SC, Schwartz S, Adornato BT, et al. Efficacy and safety of recombinant human nerve growth factor in patients with diabetic polyneuropathy: a randomized controlled trial.

- rhNGF Clinical Investigator Group. *JAMA* 2000; 284(17): 2215–21.
24. Vinik AI, Bril V, Kempner P, and MBBQ Study Group. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the protein kinase C -inhibitor ruboxistaurin mesylate during 1 year, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Clin Ther* 2005; 27(8): 1164–80.
 25. Cameron NE, Eaton SE, Cotter MA, Tesfaye S. Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetologia* 2001; 44: 1973–88.
 26. Nagamatsu M, Nickander KK, Scmelzer JD, et al. Lipoic acid improves nerve blood flow, reduces oxidative stress, and improves distal nerve conduction in experimental diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1995; 18: 1160–7.
 27. Haak E, Usadel KH, Kusterer K, et al. Effects of α -lipoic acid on microcirculation in patients with peripheral diabetic neuropathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000; 108(3): 168–74.
 28. Kamenova P. Improvement of insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes mellitus after oral administration of α -lipoic acid. *Hormones* 2006; 5: 251–8.
 29. Du X, Edelstein D, Brownlee M. Oral benfotiamine plus α -lipoic acid normalises complication-causing pathways in type 1 diabetes. *Diabetologia* 2008; 51(10): 1930–2.
 30. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant α -lipoic acid. A 3 week multicenter randomized controlled trial (ALADIN Study). *Diabetologia* 1995; 38: 2425–33.
 31. Reljanovic M, Reichel G, Lobisch M, et al. Treatment of diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant thioctic (α -lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebo controlled trial (ALADIN II). *Alfa Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy*. *Free Radic Res* 1999; 31: 171–9.
 32. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant α -lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). *Diabetes Care* 1999; 22: 1296–301.
 33. Ruhnau KJ, Meissner HP, Finn JR, et al. Effects of 3-week oral treatment with with antioxidant thioctic acid (α -lipoic acid) in symptomatic diabetic polyneuropathy. *Diabetes Med* 1999; 16: 1040–3.
 34. Ziegler D, Ametov A, Barinov A, et al. Oral treatment with α -lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care* 2006; 29: 2365–70.
 35. Ziegler D, Novak H, Kempner P, et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant α -lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med* 2004; 21: 114–21.
 36. Han T, Bai J, Liu W, Hu Y. A systematic review and meta-analysis of α -lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Eur J Endocrinol* 2012; 167: 465–71.
 37. Mijnhout GS, Kollen BJ, Alkhalaf A, et al. α -lipoic acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Endocrinol* 2012; 2012: 456279. (doi: 10.1155/2012/456279).
 38. Woo YL, Orestes P, Latham, et al. Molecular mechanisms of lipoic acid modulation of T-type calcium channels in pain pathway. *J Neurosci* 2009; 29(30): 9500–9.
 39. Ziegler D, Low PA, Litchy WJ, et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with α -lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy. The NATHAN 1 Trial. *Diabetes Care* 2011; 34: 1–7.
 40. Hammes HP, Du X, Edelstein D, et al. Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy. *Nature Medicine* 2003; 9(3): 294–9.
 41. Berrone E, Beltramo E, Solimine C, et al. Regulation of intracellular glucose and polyol pathway by thiamine and benfotiamine in vascular cells cultured in high glucose. *J Biol Chem* 2006; 281: 9307–13.
 42. Stirban A, Negrean M, Stratmann B, et al. Benfotiamine prevents macro- and microvascular endothelial dysfunction and oxidative stress following a meal rich in advanced glycation end products in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29(9): 2064–71.
 43. Arora S, Lidor A, Abularrage CJ, et al. Thiamine (vitamin B1) improves endothelium-dependent vasodilatation in the presence of hyperglycemia. *Ann Vasc Surg* 2006; 20(5): 653–8.
 44. Varkonyi T, Putz Z, Keresztes K, et al. Current options and perspectives in the treatment of diabetic neuropathy. *Curr Pharm Des* 2013; 19(27): 4981–5007.
 45. Stracke H, Gaus W, Achenbach U, et al. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): results of a randomised, double blind, placebo-controlled clinical study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008; 116(10): 600–5.
 46. Fraser DA, Diep LM, Hovden IA, et al. The effects of long-term oral benfotiamine supplementation on peripheral nerve function and inflammatory markers in patients with type 1 diabetes: a 24-month, double-blind randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2012; 35: 1095–7.

A. Klimašauskienė

OPTIONS IN THE PATOGENETIC TREATMENT OF DIABETIC NEUROPATHY

Summary

The most common neuropathy associated with diabetes mellitus (DM) is diabetic symmetric distal sensorimotor polyneuropathy (DN). Strict blood glucose control can slow the onset and worsening of DN, but near-normal glycemia is not easily attainable. Good glycaemic control is essential for prevention and treatment of DN in type 1 DM patients, but in type 2 DM this association is not so strong and strict glycaemic control is associated with higher mortality in type 2 DM patients. Traditional cardiovascular risk factors (hypertension, smoking, obesity and dyslipidemia) contribute to the development and progression of neuropathy among diabetic patients. Optimization of cardiovascular risk factors may be of benefit. α -lipoic acid (ALA) is considered as the most potent antioxidant and has shown the most promising effect. Treatment with ALA 600 mg iv daily for 3 weeks represents a well-tolerated and effective therapy of DN. An oral dose of 600 mg daily for long term treatment could offer benefits in symptoms and signs of DN without significant side effects. The mode of action of benfotiamine is based on inhibition of key alternative pathways, including the polyol, hexosamine, protein-kinase-C pathways, and inhibition of advanced glycation end products, just as on activation of transketolase. Supplementation with benfotiamine 300–600 mg daily for 3–6 weeks may be useful for treatment of DN.

Keywords: diabetic neuropathy, glycaemic control, vascular risk factors, α -lipoic acid, benfotiamine.