

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Molnár Ágnes

**Az oxidatív stressz és az endothel diszfunkció markereinek
változása alfa-liponsav kezelés és mozgásterápia hatására
diabéteszes polyneuropathiás betegekben**

DEBRECENI EGYETEM

EGÉSZSÉGTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2023

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

**Az oxidatív stressz és az endothel diszfunkció markereinek
változása alfa-liponsav kezelés és mozgásterápia hatására
diabéteszes polyneuropathiás betegekben**

Molnár Ágnes

Témavezető: Dr. Sztanek Ferenc



DEBRECENI EGYETEM

EGÉSZSÉGTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2023

Tartalomjegyzék

Rövidítésjegyzék	4
1. Bevezetés	7
2. Irodalmi áttekintés	9
2.1. A neuropathia mint interdiszciplináris kórkép	9
2.2. Diabeteses neuropathia prevalenciája.....	10
2.3. Diabetes neuropathia pathomechanizmusa.....	11
2.3.1. Nitrogén-monoxid (NO) szerepe.....	11
2.3.2. Az oxidatív stressz szerepe a diabeteses neuropathiában.....	13
2.3.3. A reaktív oxigén gyökök jelentősége a diabeteses neuropathiában	14
2.3.4. A polyol útvonal aktiválódása.....	14
2.3.5. A glikációs végtermékek (advanced glycation end products, AGEs) jelentősége	15
2.3.6. A protein kináz (PKC) aktiváció	15
2.3.7. A hexózamin útvonal aktiválódása	16
2.3.8. Az endothel diszfunkció szerepe.....	16
2.3.9. A gyulladásos folyamatok szerepe	17
2.3.10. Mitokondriális és celluláris oxidatív stressz	18
2.4. Oxidatív stressz során képződő biomarkerek diabeteses neuropathiában	19
2.4.1. Az oxidatív folyamatok mérséklésére alkalmazott terápiás lehetőségek	20
2.4.2. Az endothel diszfunkció, a nitrogén- monoxid (NO) és az aszimmetrikus dimetilarginin (ADMA) kapcsolata	20
2.4.3. Az endothel diszfunkció és a VCAM-1, ICAM-1 sejtadhéziós molekulák kapcsolata.....	22
2.5. A perifériás ideg károsodásának típusai	22
2.6. A diabeteses neuropathia osztályozása.....	23
2.6.1. Vékonyrost neuropathiák	24
2.6.2. Diabeteses autonóm neuropathia.....	25

2.7.	A disztális szenzomotoros polyneuropathia diagnosztikája	28
2.8.	A diabeteses neuropathia kezelése	30
2.8.1.	Az alfa-liponsav szerepe a diabeteses neuropathia kezelésében	31
2.9.	Fizikai aktivitás jelentősége.....	32
2.9.1.	A 2-es típusú cukorbetegség és a fizikai aktivitás kapcsolata.....	32
2.9.2.	Rendszeres fizikai aktivitás izomzatra kifejtett hatása.....	32
2.9.3.	Vázizom immunológiája	32
2.9.4.	Az optimális edzés	34
2.9.5.	Miokinek	35
2.9.5.1.	Irizin	35
2.9.5.2.	Fibroblast Growth Faktor 21 (FGF21).....	38
2.9.5.3.	Tumor necrosis factor alpha (TNF-alfa)	40
2.9.6.	Adipokinek	41
2.9.6.1.	Adiponektin.....	41
2.9.6.2.	Leptin	42
3.	Célkitűzések	43
4.	Betegek és módszerek	44
4.1.	Betegek beválasztása a 6 hetes mozgásterápia vizsgálathoz	44
4.2.	Betegek beválasztása az alfa-liponsav (ALA) kezelés hatásának vizsgálatához.....	44
4.3.	Edzésprogram kivitelezése	45
4.4.	A tornaprogram felépítése	45
4.5.	Vérvétel	46
4.6.	Laboratóriumi mérések.....	47
4.6.1.	FGF21 szint mérése.....	47
4.6.2.	Irizin szint mérése	47
4.6.3.	Leptin és adiponektin szint mérése	47
4.6.4.	ADMA szint mérése.....	47

4.6.5.	TNF-alfa szint mérése	48
4.6.6.	Oxidált LDL szint mérése	48
4.6.7.	ICAM és VCAM-1 szint mérése	48
4.6.8.	Nitrit-koncentráció mérése	48
4.7.	A perifériás idegi funkció felmérése	49
4.7.1.	DN4 kérdőív	49
4.7.2.	Neurometer®	49
4.8.	A cornea beidegzésének vizsgálata	50
4.8.1.	Konfokális cornea mikroszkópia.....	50
4.9.	Statisztikai módszerek	50
5.	Eredmények	51
5.1.	6 hetes fizikai aktivitás kedvező hatásainak vizsgálata	51
5.2.	ALA kezelés hatása az oxidatív stressz paraméterekre diabeteses neuropathiás betegekben	54
6.	Megbeszélés	59
6.1.	A 6 hetes fizikai aktivitás kedvező hatása az FGF21 szintjére diabeteses neuropathiás betegek körében	59
6.2.	A 6 hónapos ALA kezelés kedvező hatása az endothel diszfunkcióra diabeteses neuropathiás betegekben.....	63
7.	Összefoglalás	66
8.	Summary	67
9.	Irodalomjegyzék	68
10.	Az értekezés alapjául szolgáló közlemények	91
11.	Tárgyszavak	93
12.	Köszönetnyilvánítás	94
13.	Függelék	95

Rövidítésjegyzék

ADA	American Diabetes Association (Amerikai Diabétesz Társaság)
ADMA	asymmetric dimethylarginine (aszimmetrikus dimetilarginin)
AGE	advanced glycation end product (előrehaladott glikációs végtermék)
ALA	alpha-lipoic acid (alfa-liponsav)
BAT	brown adipose tissue (barna zsírszövet)
BMI	body mass index (testtömeg-index)
CAN	cardiovascularis autonom neuropathia
CPT	current perception threshold (áramérzet küszöbérték)
CV	coefficient of variation (szórástényező)
DDAH	dimethylarginine dimethylaminohydrolase (dimetilarginin-dimetilaminohidroláz)
DDP4	dipeptidyl peptidase 4 (dipeptidil peptidáz 4)
DM	diabetes mellitus (cukorbetegség)
DN	diabeteses neuropathia
DSPN	distal sensorimotor polyneuropathy (disztális szenzomotoros polyneuropathia)
eGFR	estimated glomerular filtration rate (becsült glomerulus filtrációs ráta)
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay (enzimhez kötött immunszorbens vizsgálat)
ERK1/2	extracellular signal-regulated kinase 1/2 (extracelluláris szignál-szabályozta kináz 1/2)
FGF-21	fibroblast growth factor 21 (fibroblaszt növekedési faktor 21)
FGFR	fibroblast growth factor receptor (fibroblaszt növekedési faktor receptor)
FGFR1	fibroblast growth factor receptor 1 (fibroblaszt növekedési faktor receptor 1)
FGFR1c	fibroblast growth factor receptor 1c (fibroblaszt növekedési faktor receptor 1c)
FNDC5	fibronectin type III domain-containing protein 5 (III-as típusú fibronektin domént tartalmazó fehérje 5)
FRS2 α	fibroblast growth factor receptor substrate 2 alpha (fibroblaszt növekedési faktor receptor szubsztrát 2 alfa)
GLUT 4	Glucose transporter type 4 (4-es típusú glükóz transzporter)

HbA1c	hemoglobin A1c
HDL	high-density lipoprotein (nagy sűrűségű lipoprotein)
HDL-C	high-density lipoprotein cholesterol (nagy sűrűségű lipoprotein koleszterin)
HR	heart rate (pulzus)
hsCRP	high-sensitivity C-reactive protein (nagy érzékenységű C-reaktív fehérje)
ICAM	intercellular adhesion molecule (intercelluláris adhézións molekula)
IDF	International Diabetes Federation (Nemzetközi Diabetes Szövetség)
IFG	Impaired Fasting Glucose (emelkedett éhomi vércukorszint)
IGT	Impaired Glucose Tolerance (csökkent glukóztolerancia)
IL-1	Interleukin-1
IL-6	Interleukin-6
LDL	low-density lipoprotein (alacsony sűrűségű lipoprotein)
LDL-C	low-density lipoprotein cholesterol (alacsony sűrűségű lipoprotein koleszterin)
LEP	leptin
LEPR	leptin receptor
MDT	Magyar Diabetes Társaság
mRNS	messenger (hírvivő) ribonukleinsav
NAD	nikotinamid-adenin-dinukleotid
NFκB	Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
NO	nitrogén-monoxid
nonHDL-C	non high-density lipoprotein cholesterol (nem nagy sűrűségű lipoprotein koleszterin)
NOS	NO-szintetáz
NYHA	New York Heart Association
OGTT	orális glukóztolerancia teszt
oxLDL	oxidized low-density lipoprotein (oxidált alacsony sűrűségű lipoprotein)
PAI-1	plazminogén-aktivátor inhibitor
PARP	poli-ADP-ribóz-polimeráz
PGC-1α	peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 -alpha (peroxiszóma proliferátor által aktivált receptor gamma koaktivátor 1 - alfa)

PKC	protein-kináz C
POMC	pro-opiomelanocortin (pro-opiomelanokortin)
PPAR	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor
PRDM16	PR domain 16 (PR domén 16)
RNS	Ribonucleic acid (ribonukleinsav)
ROS	reactive oxygen species (reaktív oxigénszámazékok)
RR	vérnyomás
SD	standard deviation (standard deviáció)
T1DM, T2DM	1-es/2-es típusú cukorbetegség
TGF- β	transforming growth factor beta (transzformáló növekedési faktor béta)
TNF-alfa	tumor necrosis factor alpha (tumor nekrosis faktor alfa)
UCP1	uncoupling protein 1 (szétkapcsoló fehérje 1)
USA	United States of America (Amerikai Egyesült Államok)
V02max	maximális oxigénfelvétel
VCAM	vascular cell adhesion molecules (vaszkuláris sejtadhéziós molekulák)
WAT	white adipose tissue (fehér zsírszövet)
WHO	World Health Organization (Egészségügyi Világszervezet)

1. Bevezetés

A 2-es típusú cukorbetegség előfordulása világszerte jelentősen növekszik. A disztális típusú szenzomotoros polyneuropathia a leggyakrabban előforduló neurológiai szövődmény és a legkorábban kimutatható mikrovaszkuláris szövődmény, mely változatos klinikai megjelenése és sokszor atípusos tünetei miatt gyakran csak a cukorbetegség előrehaladott stádiumában kerül felismerésre. Kialakulásában fontos szerepet játszik a hosszan tartó tartós hyperglykaemia és az endothel diszfunkció, valamint az ezekhez kapcsolódó alternatív anyagcsere-útvonalak, mint a poliol-, hexózamin-, protein kináz-C útvonalak aktiválódása, az előrehaladott glikációs végtermékek felszaporodása, a reaktív oxigén gyökök révén az oxidatív stressz fokozódása és lipidanyagcsere kóros eltérései.

A szervezet által endogén úton termelt és kórosan felhalmozódó aszimmetrikus dimetilarginin endogén inhibitora a nitrogén-monoxid-szintetáz enzimnek, ezáltal befolyásolja az endotheliális diszfunkciót és az érlemeződést. Hatására fokozódik a trombocita aggregáció, a monocita adhézió, a simaizomsejtek proliferációja, a szuperoxid gyökfelszabadulás és az LDL oxidáció. A szérumban aszimmetrikus dimetilarginin emelkedett szintje és az oxidatív stressz mértéke között szoros kapcsolat mutatható ki különböző kardiovaszkuláris betegségekben. A sejtheadhéziós molekulák szintén összefüggést mutatnak az endothel működésével, melyek szintjét az oxidatív folyamatok is megemelhethetik. Az alfa-liponsav hatékony antioxidáns terápiaként alkalmazható a diabeteses neuropathia kezelésében, hatékonyan képes csökkenteni a neuropátiás tüneteket, elősegíti a sejtszintű antioxidáns védelmet és gyulladáscsökkentő hatása is lehet. Antioxidáns hatása mellett akadályozza az endogén nitrogén-monoxid-szintetáz gátlását, ezáltal növeli a nitrogén-monoxid felszabadulást, javítja az endoneurális keringést. Az alfa-liponsav számos mitokondriális enzimrendszer kofaktora, továbbá fokozza a sejtfelszíni glükóztanszporterek aktivitását, ezáltal javítja a glükózfelvételt a sejtekbe.

A fokozott fizikai aktivitás és a mozgásterápia fontos szerepet játszik a diabeteses neuropathia megelőzésében és kezelésében. Az edzésterápia kedvező hatása az anyagcserére a glükózfelvétel és felhasználás fokozódása az izomszövetben, az oxidatív stressz mérséklése és az inzulinérzékenység javulása a szervezetben. A testmozgás közvetlen kedvező anyagcsere hatásai mellett hormonszerű fehérjék, úgynevezett miokinek szekrécióját váltja ki a vázizmokból, amelyek csökkentik az szisztémás gyulladást, javítják az endothelium funkcióját a sejtek mitokondriális energetikai folyamatait. A fibroblaszt növekedési faktor 21 (FGF21) egy máj által termelt hormon, amely számos jótékony hatással rendelkezik az elhízással összefüggő anyagcsere rendellenességekben. A fizikai aktivitás növeli az FGF21

szérumszintjét és az adipociták az FGF21 hatásának fő célpontjait. A fehér zsírsejtekben az FGF21 inzulinfüggetlen módon serkenti a glukózfelvételt, modulálja a lipolízist, fokozza a mitokondriális oxidatív kapacitást és potenciózza a PPAR γ aktivitást. Az FGF21 részt vesz a barna zsírsejtek termogén funkcióiban, valamint a fehér és barna zsírsejtekben egyaránt expresszálódik és szekretálódik. Az adiponektin főként zsírsejtekből szekretált adipokin, amely számos funkcionális hasonlóságot mutat az FGF21-gyel a glukóz és lipid metabolizmus, valamint az inzulinérzékenység szabályozásában. Az adiponektin szabályozza a szisztémás glukóz és lipid homeosztázist számos fő metabolikus szervre, főként a májban és a vázizmokban gyakorolt endokrin hatásai révén.

2. Irodalmi áttekintés

2.1. A neuropathia mint interdiszciplináris kórkép

A diabeteses neuropathia (DN) a legkorábban és leggyakrabban előforduló mikrovaszkuláris szövődmény cukorbetegségben. Általában nem önálló kórkép, jellemző rá, hogy egyéb betegségek részjelenségeként jelentkező tünet, illetve tünetegyüttes. Érintheti a perifériás idegeket és a vegetatív idegrendszert is, jellemző rá a változatos klinikai megjelenés és gyakran atípusos tünetei miatt csak előrehaladott stádiumban kerül felismerésre. Megfigyelhető, hogy a cukorbetegséget megelőző állapotokban (ún. praediabetesben, a csökkent glukóztoleranciában és emelkedett éhomi vércukorszint esetén) az idegkárosodás már kimutatható, ezért a prevenció és a korai diagnózis kiemelt jelentőséggel bír mind az 1-es típusú (T1DM), mind a 2-es típusú (T2DM) diabeteses betegek gondozása során. (29) Az idegkárosodás progressziója szoros összefüggést mutat a szénhidrát-anyagcsere helyzettel, az elhízás mértékével, a magas vérnyomással, a dohányzással és a kóros lipidértékekkel. (194) A DSPN a diabeteses láb (lábszári és talpi fekélyek), Charcot-féle neuropathia legfontosabb kóroktani tényezője. A nem traumás eredetű alsó végtagi amputációk több mint a feléért a cukorbetegség tehető felelőssé, az ilyen mértékű károsodás a betegek életminőségét és életkilátásait is nagyban befolyásolja, és nem utolsósorban az egészségügyi ellátórendszert terhelő gazdasági ráfordítást. (80)

A DN az esetek több mint felében tünete szegény vagy akár teljesen tünetmentes, így nagyon gyakran a kórkép nem kerül időben felismerésre, ezért a megfelelő gyógyszeres kezelés is késik. A DN-ben jellemző endoneurális vérellátás károsodás és az endothelium diszfunkciójának eredményeképpen károsodik az idegek vérellátása, amelyek a perifériás idegrendszer szenzoros és motoros működés zavarával jár együtt. Megnö az érzékszervi sérülések száma, csökken a propiocepció, a következményes izomatropia miatt az egyensúly és koordinációs képességek is zavart szenvednek. Az elesési kockázat egy komplex probléma, amelyet nem szabad figyelmen kívül hagyni a cukorbeteg gondozása során és kezelésük is szükséges lehet. A DN időben történő felismerése és kezelése jelentősen javítja a beteg életminőségét és életkilátását. (78) (80) (108)

2.2. Diabeteses neuropathia prevalenciája

A Nemzetközi Diabetes Szövetség (IDF) becslése alapján 2000-ben mért 151 millió egyénhez képest világszerte a cukorbetegség száma 2021-ben 537 millióra volt tehető. Az incidencia hasonló tendenciával történő növekedése esetén 2030-ra 643 millióra, 2045-re 783 millióra (12,2%) emelkedik a cukorbetegségben szenvedők száma. (180) A diabeteses neuropathia leggyakrabban felismert formája a disztális típusú szenzomotoros polyneuropathia (DSPN), melynek előfordulása T1DM-ben a DCCT/EDIC vizsgálat alapján 20 éves betegségtartam esetén kb. 20%-ra, az újonnan felismert T2DM 10-15%-ában, 10 éves betegség fennállása esetén kb. 50%-ában kimutatható. (8) (126)

Egy 2020-as tanulmányban a szerzők arról számoltak be, hogy a DSPN a cukorbetegség 30%-át érinti, és hogy a 2-es típusú cukorbetegség körében (31,5%) gyakoribb a DSPN, mint 1-es típusúaknál (17,5%). (92) A kardiovaskuláris autonóm neuropathia (CAN) előfordulása a diagnosztikus kritériumoktól és a vizsgált populációtól függően 16-20% közé tehető (216) (193), a több mint 10 éves betegség fennállása esetén T2DM-ben 65%-ot is elérheti (121), míg újonnan diagnosztizált 1-es és 2-es típusú diabeteses betegekben körülbelül 7-8%-ra tehető a Ewing reflexesztek segítségével igazolt CAN aránya. (122) Újonnan felismert T1DM betegek körében egy hazai vizsgálat eredményei alapján a CAN prevalenciája 14% körüli volt. (99)

A DN prevalenciája nagyon nehezen becsülhető meg és igen széles határok között mozog, ehhez számos tényező hozzájárul, kezdve a tanulmányok minőségi különbözőségeivel és eltérő felépítésével, a kutatásban résztvevő populációk etnikai változatosságával, valamint a változatos diagnosztikai vizsgálómódszerekkel. A gyakoriságban mutatkozó eltérések oka lehet, hogy az epidemiológiai és klinikai tanulmányokban gyakran különbözőképpen határozzák meg a neuropathia definícióját, a diagnosztikus kritériumok sem egységesek, valamint eltérő szenzitivitású és specificitású vizsgálómódszereket alkalmaznak. (147)

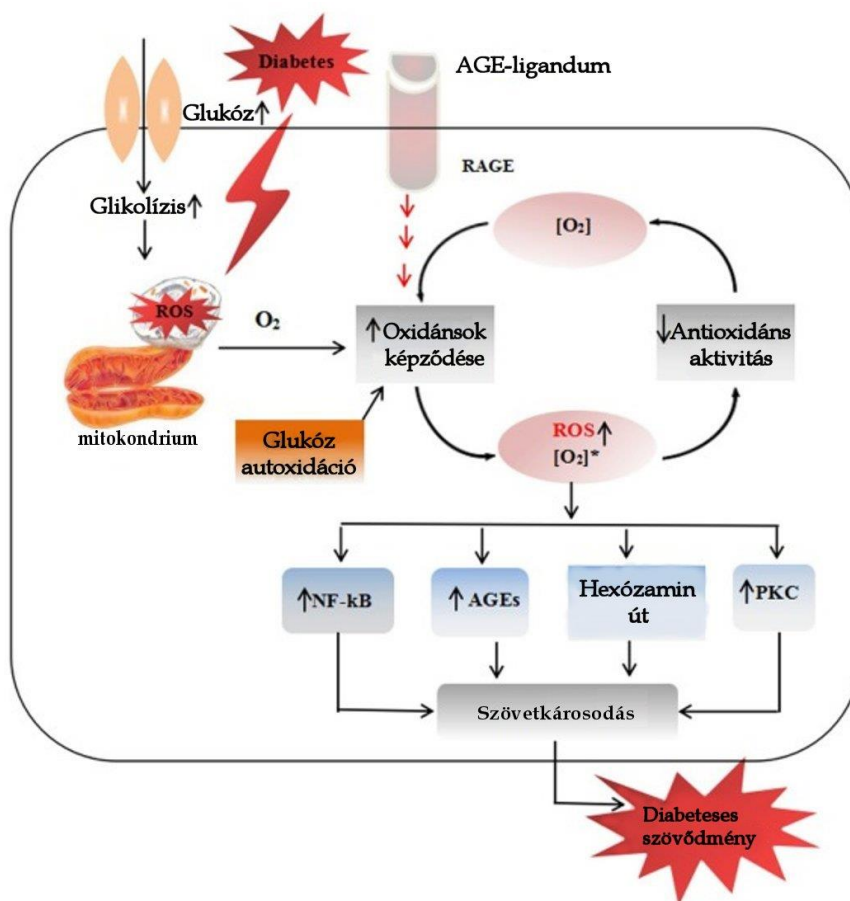
2.3. Diabetes neuropathia pathomechanizmusa

A diabeteses neuropathia kialakulásának pontos pathomechanizmusa nem tisztázott. A tartósan magas vércukorszint miatt az oxidatív stressz fokozódik, amely különböző kóros anyagcsere-útvonalak aktiválását eredményezi. A DN kialakulásában az antioxidánsok viszonylagos hiánya, a prooxidánsok fokozott termelődése, gyulladásos folyamatok, celluláris károsodások és egyéb tényezők vesznek részt. (81) Az intracelluláris magas vércukorszint elősegíti a szabad oxigén gyökök képződését, a szuperoxid-termelődés a mitokondriális elektrontranszport működése során fokozódik. (25) Az oxidatív stressz fokozódására az idegrostok vérellátásának károsodása és kóros metabolikus változások figyelhetők meg. A perifériás idegekben a nem-enzimatis glikáció és az aldóz-reduktáz aktivitás fokozódik, a szuperoxidgyökök mitokondriális termelődésével párhuzamosan az előrehaladott glikációs végtermékek, a polyol- és hexozamin-útvonalak fokozott képződése és a proteinkináz-c útvonalak aktivációja igazolható. (164) A diabeteses neuropathia kialakulásában a gyulladásos citokinek, a megváltozott génexpresszió és az apoptózis indukciója is szerepet játszik. (107) Az endothelium diszfunkciója, az endoneuronális vérellátás károsodása, a glikolízis felgyorsulása, valamint a nitrogén-monoxid-szintézis zavara is kimutatható diabeteses neuropathiában. Együttesen ezek a folyamatok okozhatják a terminális oxidáció károsodását, valamint az ATP-képződés csökkenését, következményeként az idegek vezetőképességének romlását és hosszú távon a demyelinisatio és irreverzibilis axonális polyneuropathiát. (182)

2.3.1. Nitrogén-monoxid (NO) szerepe

A neuropathia kialakulásában döntő szerepet játszik az idegszövet mikrocirkulációját biztosító vasa nervorum strukturális és/vagy funkcionális károsodása, illetve az anyagcsere kisiklását eredményező metabolikus folyamatok, például tartós hyperglykaemia és az oxidatív lipideltérések. Ezeknek a folyamatoknak több kapcsolódási pontja ismert, a legfontosabb tényező a nitrogén-monoxid (NO), amelynek szöveti szintje mind az oxidatív gyökök fokozott képződésének, mind az endoneurális véráramlás károsodásának eredményeként csökkenhet. Jól ismert, hogy az NO a szöveti véráramlás és az endothel-funkció fontos prediktora. (197) Korábbi kutatások eredményei rávilágítottak arra, hogy az ideg mikrocirkulációjának ezen változásait az NO metabolizmusának változásai közvetíthetik. A diabeteses neuropathiában szuperoxid-anion túltermelése az oxigén szabadgyökök NO-hoz történő kötődését eredményezi, így rendkívül reaktív peroxinitrit képződik, amely inaktíválja az endotheliális NO

szintázt és kiváltja az endotheliális sejtek apoptózisát. (161) Az intracellulárisan zajló kóros anyagcsere folyamatok közül legkorábban a poliolt-útvonalat írták le 1966-ban. (1. ábra) Az előrehaladott véglikációs termékek (advanced glycaemia endproducts: AGEs) felszaporodása és a neuropathia kialakulásának kapcsolatára az 1970-es évek végén derült fény. Ezenkívül a hyperglykaemia által indukált protein-kináz (PKC) aktivitás fokozódása és a hexózamin út előtérbe kerülése járult hozzá a diabeteses neuropathia progressziójához. (208)

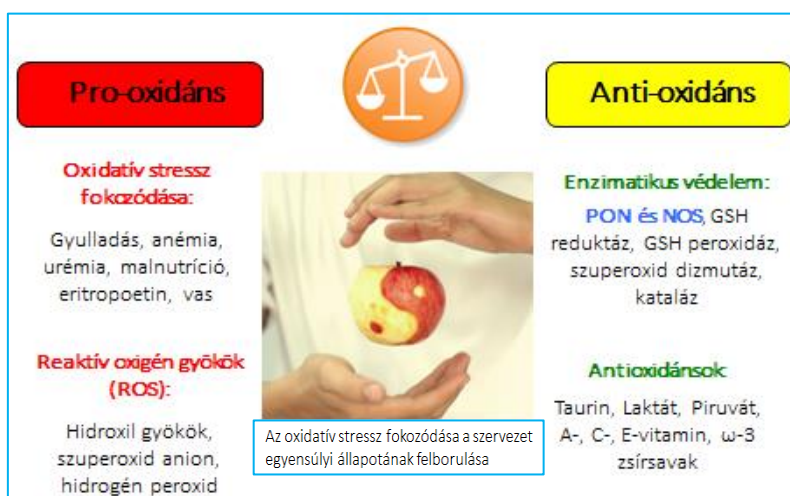


1. ábra: Az intracellulárisan zajló folyamat

Az NO vazodilatator hatása jól ismert, emellett számos anyagcsere és proliferációs folyamatban vesz részt közvetlen vagy szabályozó módon. Az NO képződésének csökkenése fontos tényezője a mikro- és makrovaszkuláris szövődmények kialakulásában. Diabetesben a felgyorsult érelmeszesedés összefüggést mutat az endothel diszfunkciójával és az NO endothel által történő termelődési mechanizmusának károsodásával is. Az NO szöveti szintje az endoneuralis véráramlás károsodásának és az oxidatív gyökök fokozott képződésének eredményeként csökkenthet. Az antioxidáns védelem csökkenése és a reaktív gyökök fokozott képződésének következménye az oxidatív stressz. (202)

2.3.2. Az oxidatív stressz szerepe a diabeteses neuropathiában

Az oxidatív stressz fokozódása a prooxidáns és az antioxidáns tényezők közötti egyensúlyi állapot felbomlásához vezet 2-es típusú diabetes mellitusban (T2DM). (2. ábra) Fontos szerepet játszik a hyperglykaemia indukálta mikrovaskuláris komplikációk (diabeteses nephropathia, retinopathia, neuropathia) és generalizált atherosclerosis kialakulásában. A hyperglykaemia különböző kóros anyagcsere útvonalak aktiválása mellett fokozza a prooxidánsok termelődését, melyek gyulladásos folyamatok és celluláris károsodások útján vesznek részt a DN kialakulásában. (81) A sejten belüli magas vércukorszint elősegíti a szabad oxigéngyökök képződését, a szuperoxid-termelődés a mitokondriális elektrontranszport működése során fokozódik. (29) A képződő reaktív oxigéngyökök (ROS) elősegítik az AGEs képződését, amelyek nukleinsavak, lipidek és fehérjék nem-enzimatis glikációja révén keletkező heterogén vegyületcsoport. A citoskeletális fehérjék glikációja az idegrostok funkcionális és strukturális károsodását okozza, valamint az idegeket ellátó hajszálerek bazális membránjának megvastagodása, az endothel sejtek hyperplasiája és pericyták degenerációja igazolódott. (34) A gyulladásos citokinek fokozott termelődése, a megváltozott génexpresszió és apoptózis indukció is szerepet játszik a diabeteses neuropathia kialakulásában. (107) Az antioxidánsok gátolják a szuperoxid gyökök felhalmozódását, illetve lerakódását a perifériás idegekben, a vércukorszint normalizálásával együtt a szövödmények progressziója is lassítható. (29) A prooxidáns folyamatok csökkenthetőek különböző antioxidáns tulajdonságú enzimek és endogén vegyületek termelődése vagy külső forrásokból való bevitele révén. Ilyeneknek tekinthetőek például az alfa-liponsav, glutation, szuperoxid-dizmutáz és kataláz enzimek, flavonoidok, bilirubin, húgysav, albumin C- és E-vitaminok. Az antioxidáns kapacitás kimerülés esetén számolhatunk jelentős oxidatív stressz jelenlétével. (107)



2. ábra: Az oxidatív stressz és a szervezet egyensúlyi állapota

2.3.3. A reaktív oxigén gyökök jelentősége a diabeteses neuropathiában

A szervezetben a reaktív oxigén gyökök (ROS) fiziológiásan is termelődnek, legjelentősebb a szuperoxid-anion, a hidrogén-peroxid és a peroxinitrit, melyek felgyorsult képződése esszenciálisnak tűnik diabeteses neuropathia kialakulásában. A hidrogén-peroxid és a szuperoxid-anion strukturálisan–funkcionálisan károsítják a nukleáris és mitokondriális DNS-t, valamint a fehérjéket és gátolják a mitokondriális enzimek működését és az ATP termelést. (81)

Az NO termelődés normál metabolikus környezetben fontos szerepet játszik a mitokondriális elektrontranszport szabályozásában, a molekuláris oxigénnel reverzibilisen és kompetitíven kötődve a citokróm c oxidázhoz az ATP termelődés korlátozó tényezője. ROS hatására az NO metabolikusan megváltozik és az így termelődő peroxinitrit irreverzibilisen gátolja az ATP szintézist és az elektrontranszfert. (62) A membrán lipid peroxidációját a peroxinitrit közvetlenül okozza a malondialdehid képződése révén. Bizonyos neurotróf anyagok, mint az idegi növekedési faktor és a neurotrophin-3 termelődése csökken a ROS indukálta mitokondriális károsodás révén. (190)

2.3.4. A polyol útvonal aktiválódása

A magas intracelluláris glükóz szint és a tartós hyperglykaemia esetén az idegsejtekben a normál glikolízis feltöltődik, a polyol útvonal aktiválódásával az aldóz reduktáz révén szorbitol, majd a szorbitol dehidrogenáz által fruktóz keletkezik. A szorbitol számára a sejtmembrán impermeábilis, melynek akkumulációjával a sejten belüli ozmolaritás tovább nő és kompenzatórikusan egyéb ozmolitok, mint például taurin, adenzin és mio-inozitol áramlanak ki a sejtekből. Az ATP és a Na^+/K^+ -ATP-áz ennek következtében csökken, ezáltal károsodnak a neuronok strukturális fehérjéi és az axonális transzport, végül abnormális akciós potenciálok keletkeznek. (47) Az aldóz reduktáz által kiválasztott glükóz-szorbitol átalakulás NADPH-igényes, melyhez redukált glutationra van szükség. A glutation regenerációs kapacitás kimerülésével párhuzamosan szorbitból fruktóz keletkezik, ezáltal fokozódik az AGE-k képződése is. Nem vitatott, hogy DN-ben a fokozott oxidatív stresszel összefüggő sejtkárosodásban ezen alternatív anyagcsere-útvonal aktiválódása központi fontosságú, a DN kialakulásában és progressziójában játszott szerepe még nem teljes mértékben tisztázódott, a polyol útvonal gátlása aldóz-reduktáz inhibitorokkal (alrestatin, zopalrestat, epalrestat stb.) mind klinikai vizsgálatokban, mind experimentálisan ellentmondásos eredményekkel zárult, mind hatékonyság, hatásosság és kedvezőtlen mellékhatás profil szempontjából is. (147)

2.3.5. A glikációs végtermékek (advanced glycation end products, AGEs) jelentősége

Az oxidatív folyamatok során az AGEs képződése intracellulárisan és extracellulárisan is fokozódik hyperglykaemia esetén. A glyoxál, a metilglyoxál és a 3-deoxiglukazon, amelyek a reaktív szénhidrát csoportjaikkal kapcsolódnak a fehérjékhez, a lipidekhez és a nukleinsavhoz, azok biológiai funkcióit károsítva változtatják meg a sejtmetabolizmust. Extracellulárisan sejt felszíni receptorhoz kötődnek, különböző szignálútvonalakon (Rho, Jak/Stat, Ras és PKC útvonal) proinflammatorikus citokinek termelését, apoptózist és a sejt motilitás változását, az NADPH oxidáz és az NFκB aktiválásával az oxidatív stressz elmélyülését okozzák, ezáltal az idegszöveti integritás, az endoneuronális véráramlás és a repair mechanizmusok károsodása jön létre DN-ben. (29) Az AGE-k képződése az endoneuronális NO-metabolizmust is károsítja a sejt adhéziós molekulák aktiválódása, a következményes vazokonstriktív hatás, valamint a koagulációs aktivitás fokozódásával az idegrostok vérellátása tovább károsodik. (208)

2.3.6. A protein kináz (PKC) aktiváció

A PKC jelátviteli útvonal fontos szerepet játszik a DN kialakulásában és az idegsejtek működésében. A PKC enzimsalád metabolikus enzimek, különböző transzkripció faktorok és citoszeletális fehérjék működését befolyásolja az azokat alkotó treonin és szerin aminosavak hidroxil-csoportjainak foszforilációja révén, így a redoxi státuszt a szignál transzdukciós útvonalak módosításával befolyásolja. (203) A hyperglykaemia diacil-glicerol termelődését szimulálja és a PKC intracelluláris szignálkaskád a plazminogén-aktivátor inhibitor, a transforming growth factor beta és a vascular endothel growth factor termelődését fokozza, valamint az Na/K-ATP-áz gátlásával fokozódik a vaszkuláris endothelialis sejtek proliferációja, és az idegsejtek permeabilitása is károsodik. (32) (208)

Az endothelialis NO-szintáz mRNS-ének expresszióját gátolja a PKC aktivációja, ezáltal a NO produkciót is, fokozódik a szuperoxid termelődése az endothelin-1 aktivitása, így ischaemiás károsodás és vazokonstriktó alakul ki. (152) A PKC közvetítésével aktiválódik sok egyéb tényező mellett az NFκB transzkripció faktor is, amely a sejtmagba jutása során a DNS-hez kötődve számos gén expresszióját szabályozza, melyek fontos szerepet játszanak a gyulladásos folyamatokban, a sejt osztódás regulációjában, az immunválaszban és az apoptózisban. A PKC gátlók (például ruboxistaurin) klinikai vizsgálatok során nem értek el érdemi javulást DN

betegeknél, viszont állatkísérletekben az NF κ B aktivációt és a következményes ROS termelődést gátolták. (199) (14)

2.3.7. A hexózamin útvonal aktiválódása

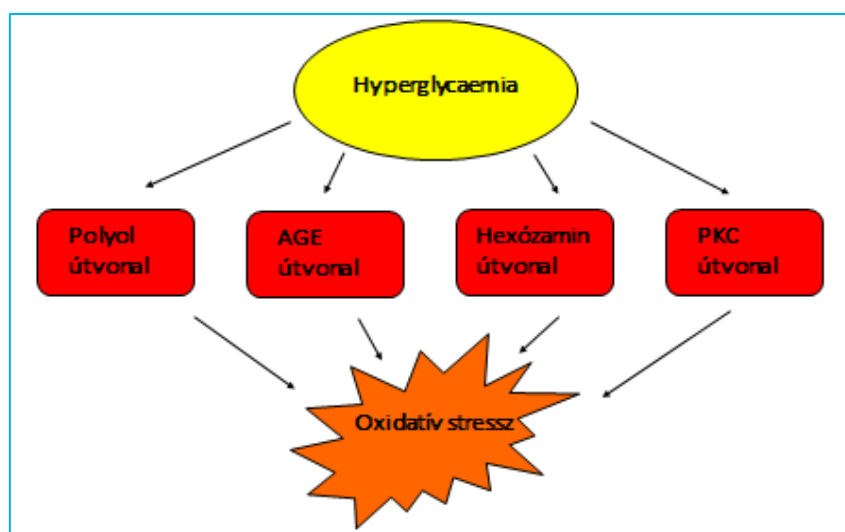
A hexózamin alternatív anyagcsere lebontási útvonalon a glikolízis során keletkező fruktóz-6-foszfát átalakult glükózamin-6-foszfáttá, majd uridin-difoszfát-N-acetilglükózaminná konvertálódik, ami reaktív metabolitként transzkripció faktorok treonin és szerin oldalláncaihoz kapcsolódik. (44) A hexózamin útvonal útján az SP-1 transzkripció faktor aktivitása fokozódik, amely fokozza a PAI-1 és a TGF- β termelését, gyulladásos választ, apoptózist és citokinek felszabadulását indukálja. A hexózamin útvonal aktiválódása az inzulinrezisztenciát fokozza, valamint az endothelialis NO-szintázt gátolja. (125)

2.3.8. Az endothel diszfunkció szerepe

Az idegsejteken energiatermelő biokémiai folyamatok károsodása, az idegsejtek vérellátásának romlása és a hipoxia, a DN kialakulását elősegíti. Az idegsejtek vérellátásának csökkenése háttérében az NO termelődésének zavara kiemelt jelentőséggel bír. (40) DN-ben a szuperoxid-anion fokozottan termelődik, amely a mitokondriális elektrontranszport-lánc segítségével kötődik az NO-hoz és a létrejövő peroxinitrit, amely erősen oxidatív tulajdonsággal bír, károsítja a kapilláris permeabilitást szabályozó funkcióit és az endothel sejtek értónusát. Az NO antitrombotikus és vazodilatátor hatása kiesik, antagonistáló hatását képtelen kifejteni az erősen vazokonstriktív hatású endothelin-1-gyel szemben. Az NO gátolja a mitokondriális citokróm oxidáz működését, így a szuperoxid termelődését csökkenti, valamint antioxidánsként a lipidperoxidációt is jelentős mértékben gátolja. (167)

2.3.9. A gyulladásos folyamatok szerepe

A krónikus gyulladásos folyamatok összefüggéseit az inzulinrezisztenciával és az elhízással kapcsolatban az utóbbi években többen vizsgálták. (47) (153) T2DM betegekben magasabb IL-1b, IL-6 és TNF- α szintek mérhetőek és ezen gyulladásos markerek és a DN incidenciája között összefüggés mutatható ki. (47) (13) A hyperglykaemia indukálta alternatív anyagcsere-útvonalakon számos proinflammatorikus anyag, mint például NF- κ B, TNF- α , TGF- β keletkezik. (3. ábra) Az NF κ B aktiválja a COX-2-t, ezáltal prostaglandin-E2 és ROS képződését fokozza, a ROS pedig triggerként szolgál az NF κ B további képződéséhez. A krónikus gyulladásos folyamatok fenntartásában az NF κ B aktiváció központi szerepet játszik a DN-ben. (59) A hypoxia és a hyperglykaemia okozta macrophag aktiváció, a folyamat során termelődő citokinek általi NF κ B indukció az endotheliumban, a neuronokban és a Schwan-sejtekben fokozza a ROS képződését, ezáltal mielinhüvely és az idegsejtek oxidatív károsodását okozza DN-ben. (33) Az NF κ B specifikus inhibitorokkal való gátlása során javult a motoros és szenzoros idegi vezetési sebesség az autonóm és az endothelialis funkció experimentális vizsgálatokban, azonban egyelőre a klinikai alkalmazásnak még kérdéses. (111) Az utóbbi években több vizsgálat történt DN-ben alkalmazott alfa-liponsav terápia antioxidáns hatását tekintve, arra a megállapításra jutottak, hogy a tartós kezelés növeli a redukált glutation- szintet, az inzulin és az NF κ B szignál transzdukciós útvonalakat kedvezően módosítja (64), javítja az endothel diszfunkciót és egyes vizsgálatok szerint a gyulladásos folyamatokra hatva az érlelmeszesedés progressziójának lassításában is szerepet játszik. (214)



3. ábra: Oxidatív stressz kialakulását befolyásoló tényezők

2.3.10. Mitokondriális és celluláris oxidatív stressz

A mitokondrium a ROS termelés központja is, ahol normál körülmények között kis mennyiségben is termelődik szuperoxid-anion, illetve a terminális oxidációban is részt vesz. Hyperglykaemiában a NADH és FADH₂ fokozott termelődése figyelhető meg, ezáltal a terminális oxidáció során megnövekszik a szabadgyökök termelése, amit a PKC aktivációja és az NADH oxidáz kórosan megváltozott aktivitása is elősegít. (106) A PKC aktivációja, a polyol és hexozamin útvonalak gátolják a glikolízis 2. fázisának kulcsenzimének a NAD⁺ gliceraldehid 3-foszfát dehidrogenáznak a (GAPDH) a működését, amelynek háttérében a következményes poly (ADP-ribóz) polimeráz (PARP) aktiváció és a ROS által kiváltott DNS károsodás állhat. A PARP kötődik a sérült DNS szakaszhoz, és ADP-ribóz polimereket képez, és így részt vesz a repair folyamatában. Viszont a PARP enzimatikusan a NAD⁺ bomlását katalizálja, ADP-ribóz és nikotinsav termelődik, így a NAD⁺ depléciója mellett a GAPDH enzimen az ADP-ribóz polimerek akkumulációja figyelhető meg. (138) Ennek hatására a glikolízis folyamata lassul és alternatív útvonalak aktiválódnak, így a PARP aktivációja és a diabeteses szövődmények kialakulása között összefüggés van. Az antioxidáns tulajdonságú alfa-liponsav neuroprotektív szerepét találták az oxidatív stressz csökkentésében és az alternatív anyagcsere utak gátlásában. Alfa-liponsav és a szintén antioxidáns tulajdonságú ubikinon terápiás alkalmazása során a neuronális vezetési sebesség javulását találták. (75)

2.4. Oxidatív stressz során képződő biomarkerek diabeteses neuropathiában

A fokozott oxidatív stressz a reaktív gyökök lipid peroxidációját okozza a sejtekben, nagy reaktivitású aldehidek és lipid-hidroperoxidok, többek között melondialdehid képződik, melyek bomlásuk során a sejtmembrán lipidalkotóit hidrogéndonorként használják, ezáltal fokozzák a sejtmembrán károsodását diabeteses neuropathiában is. A malondialdehid (MDA) alkalmas biomarkernek tűnik az oxidatív stressz és a szabad-gyökök által kiváltott lipidkárosodás jellemzésére diabeteses betegekben. (71) Az enzimatis és nem-enzimatis antioxidáns védelem csökkenésére is utalhat a fokozott lipidperoxidáció, és összefüggés mutatható ki a mikrovaskuláris szövődmények és az emelkedett MDA koncentráció között T2DM-ben. A lipid-hidroperoxidok és az MDA mérésére assay kitek alkalmasak, amelyek kereskedelmi forgalomban elérhetők, valamint a tiobarbitursav reaktív anyagok (TBARS) vizsgálata alkalmas lehet a lipidperoxidáció meghatározására. (15) A ROS képződés különböző enzimek és proteinek struktúráis és funkcionális károsodását okozza aminosav-oldalláncok (tirozin, cisztein és metionin) módosításával. Hyperglykaemia során az AGE-k képződésével összefüggően reaktív dikarbonilok keletkeznek és a karbonil stressz elősegíti a diabeteses szövődmények progresszióját a mitokondriális fehérjék károsítása révén. A karbonil stressz szerepe és az AGE képződés az utóbbi években igazolódott mind diabeteses nephropathiában, mind diabeteses neuropathiában. (85) A glutation antioxidáns szerepe jól ismert, reverzibilisen oxidálódhat tiol-csoportja révén, így segítve a fehérjék kén-tartalmú oldalláncainak redukált állapotban történő tartását, a reaktív gyökök eliminálódását elősegítve, számos enzimreakcióban koenzimként szolgál, ezért a sejtszintű redoxi-egyensúly felborulásával kapcsolatos biomarkerként szolgálhat. (155) A glutation-peroxidáz enzim a hidrogén-peroxidot a glutation oxidálásával semlegesíti, és a glutation-reduktáz végzi az oxidált glutation redukcióját. Csökkent glutation-peroxidáz és csökkent glutation szint mutatható ki 2-es típusú cukorbetegségben, és előre jelzője lehet az oxidáns DNS károsodásának is. (31) A kataláz enzim úgy fejt ki antioxidáns tulajdonságát a lipid- és protein peroxidációval, hogy a hidrogén-peroxid bomlását katalizálja a DNS és RNS károsodással szemben. A magas vércukorszint a szuperoxid és a hidrogén-peroxid termelődését fokozza T2DM-ben, a deficiens kataláz aktivitással a β -sejt diszfunkciót okozó mitokondriális szintű ROS károsodás szoros kapcsolata mutatható ki. (67) A szuperoxid diszmutáz enzim úgy csökkenti a ROS által kiválasztott celluláris károsodást, hogy a szuperoxid anion hidrogén-peroxidra és molekuláris oxigénre való átalakítását segíti elő. Az apoptózis szabályozása révén fontos szerepet játszik a diabeteses

retinopathia és nephropathia kialakulásában (109) (57) (205) és experimentális vizsgálatok alapján a diabeteses neuropathia kialakulásában is szerepe lehet. (4) Diabeteses betegekben a vizeletből kimutatható nukleinsav- és prosztaglandin-anyagcsere közti- termékei és utalhatnak a DNS-károsodás mértékére és a fokozott oxidatív stresszel összefüggő gyulladás mértékére. A vizeletmintában jelen levő peroxinitrit-anion által oxidált fehérjék, aminosav származékok, lipidperoxidációt jellemző 8-epi-prostaglandin és a DNS-károsodás mértékére utaló 8-hidroxi-deoxyguanozin az oxidatív stressz kimutatására 1-es és 2-es típusú cukorbetegségben jól használható biomarkereknek bizonyultak. (30)

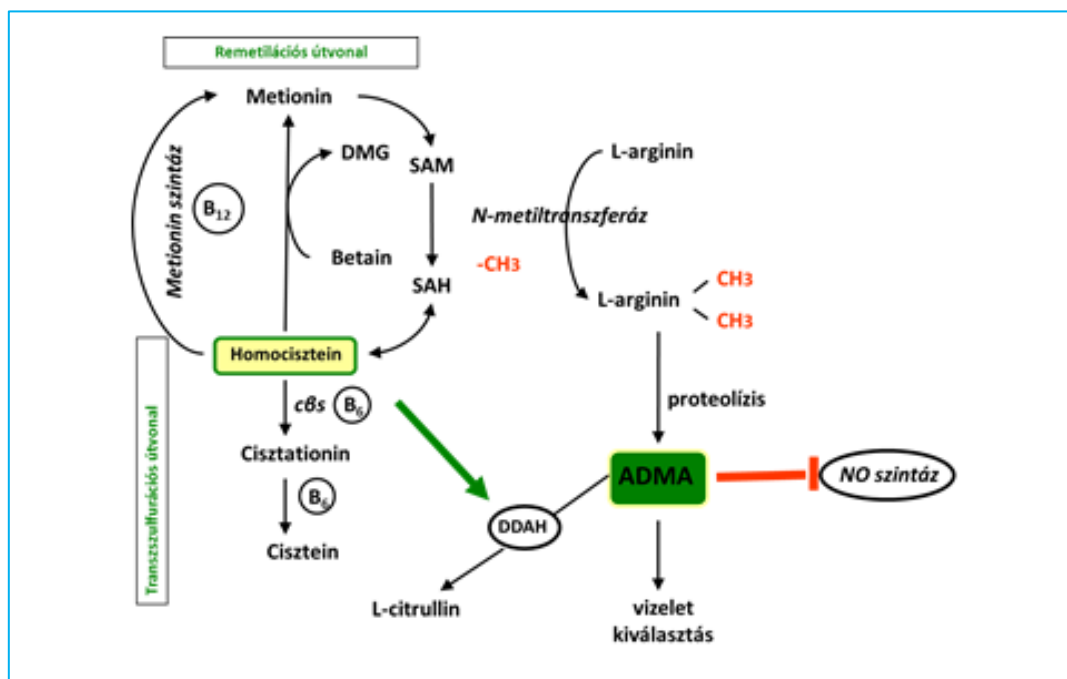
2.4.1. Az oxidatív folyamatok mérséklésére alkalmazott terápiás lehetőségek

Az 1-es típusú cukorbetegségben a DCCT vizsgálat (Diabetes Control and Complication Trial, 2-es típusú cukorbetegségben a UKPDS vizsgálat (United Kingdom Prospective Diabetes Study) igazolta a hatékony szénhidrátanyagcsere kontroll kedvező, a mikrovaskuláris szövődmények kockázatát csökkentő hatását. A tartósan, közel normoglykaemiás állapot mellett igen nagy jelentősége van az antioxidáns természetű, membránstabilizáló alfa-liponsav és szintén antioxidáns természetű, transzketoláz-aktivátor benfotiamin alkalmazásának. A parenterálisan adott alfa-liponsav terápia mellett jelentős javulást észleltek DN-s betegeknek a Sydney vizsgálatban, és ezt részben az alfa-liponsav antioxidáns reaktív szabadgyököket megkötő tulajdonságának tudható be. (5) A NATHAN 1 tanulmány az alfa-liponsav terápiával elért klinikai javulás mellett a DN progressziójának csökkenését mutatták ki. (219) A benfotiaminnak is számos jótékony hatását igazolták, bizonyítottan gátolja a PKC-anyagcsereutat, továbbá gátolja az in vitro vesesejtekben az oxidatív DNS károsodást, emellett aldóz-reduktáz gátló tulajdonsággal rendelkezik, valamint antioxidánsként a reaktív oxidatív gyökök sejthatásait csökkenti. A jövőt tekintve ígéretes terápiás lehetőségeket biztosíthatnak, de jelenleg a klinikai eredmények elmaradnak az aldóz-reduktáz inhibitorok, a PKC és NFG-gátlók, valamint VEGF-antagonisták alkalmazásával DN-ben. (165)

2.4.2. Az endothel diszfunkció, a nitrogén- monoxid (NO) és az aszimmetrikus dimetilarginin (ADMA) kapcsolata

A nitrogénmonoxid (NO) endotheliumban kifejtett vazodilatátor hatása mellett számos kedvező anyagcsere folyamatban játszik szabályozó szerepet. A mikro- és makrovaskuláris szövődmények kialakulásában is fontos tényező az NO képződésének csökkenése. Az endothel

diszfunkció és az NO endothel által történő termelődési mechanizmusok károsodása összefüggést mutat a cukorbetegségben észlelhető felgyorsult érlemezéssel. Megfelelő markerként szolgálhatnak ezzel a folyamattal összefüggő biokémiai változások a kardiovaszkuláris morbiditás jellemzésére. A szervezet által endogén úton termelt és kórosan felhalmozódó aszimmetrikus dimetilarginin (ADMA) az NO szintáz enzim endogén inhibitora, ezáltal befolyásolja az érlemezés kialakulását és az endothelialis diszfunkciót. (7) A protein metiltranszferáz enzim részt vesz az ADMA termelésében és elsősorban dimetilarginin dimetilaminohidroláz enzim metabolizálja. A metilált fehérjék proteolízise során keletkező ADMA az NO szintáz aktivitását gátolja, ezáltal proatherogén hatást fejt ki. (4. ábra) Pozitív korreláció figyelhető meg az emelkedett ADMA-szint és a koszorúér eredetű betegségek között, illetve az NO metabolizmusának változása a diabetes polyneuropathia kialakulásával is összefügghet. (178) (4) (19)



4. ábra: Endothel diszfunkció – ADMA termelődés

Korábbi tanulmányok dokumentálták, hogy az ADMA a diabeteses betegek kardiovaszkuláris kimenetelének előrejelzője. (1) (105) Munkacsoportunk, vizsgálatunk során arra a következtetésre jutott, hogy diabeteses neuropathiában szenvedő betegek szérumban ADMA szintje magasabb a nem neuropathiás diabeteses betegekhez képest. (184) Ezek alapján feltételezhető, hogy csökken az NO termelődés az endotheliális sejtekben a magas ADMA koncentráció miatt, ezáltal az NO-mediált és endothelium-dependens vazodilatáció elégtelenné

válí. Az emelkedett ADMA koncentráció pozitívan korrelál az érlemeszesedésre jellemző carotis artéria intima-media vastagságával és előrejelző értékkel bír az akut kardiovaszkuláris történések szempontjából. (20) (134) Más kutatók arra a megállapításra jutottak, hogy az ADMA-szint változásai hozzájárulhatnak a vaszkuláris és endothelialis funkciók módosulásához a diabeteses neuropathiában. Az angiotenzin-II receptor antagonisták, az angiotenzin-konvertáló enzim inhibitorok, az E-vitamin és feltehetően az ösztrogén-hormonpótlás csökkenti a plazma ADMA koncentrációját, ezáltal az NO szintézisre és az endothel funkcióra kedvező hatást fejt ki. (66) (54)

2.4.3. Az endothel diszfunkció és a VCAM-1, ICAM-1 sejtadhéziós molekulák kapcsolata

Az endothelialis károsodás/aktiválódás során adhéziós molekulák, mint a VCAM-1, ICAM-1 is kifejeződnek. Endothelsejtek által termelt kemokinek hatására az integrinekben úgynevezett konformációs változások következnek be, amelyek lehetővé teszik az ICAM-hez történő kötődést. A folyamat eredményeként megindul a leukocyták transz-endothelialis migrációja és adhéziója. Az ICAM-1 kulcsszerepet játszik a neutrofilek toborzásában, másrészt a neutrofilek által mediált vaszkuláris sérülésekben. A VCAM-1 gén- és fehérje-kifejeződését lipopoliszacharidok indukálják az oxidatív stressz fokozása mellett. (87) Egy korábbi vizsgálat szerint az ICAM-1 szint emelkedése az egészséges populációban, míg az emelkedett VCAM-1 szint már fennálló betegség esetén jósolja meg a folyamat fejlődését. (192)

2.5. A perifériás ideg károsodásának típusai

A perifériás ideg károsodásának több típusa ismert. Ha az axon és a myelin hüvely együttesen károsodik, akkor Waller-féle degenerációról beszélhetünk. Ez általában valamilyen durva mechanikai sérülés, például vágás, zúzódás, lövés következménye, ez esetben az ideg kötőszöveti és neurális elemei egyidejűleg károsodik. Ilyen esetben a károsodás oly mértékű, hogy a regeneráció esélye csekély. Abban az esetben, ha a myelin károsodik, de axonkárosodás nem történt, primer demielinisatióról beszélünk. Axonkárosodás csak hosszabb ideig tartó demyelinisatio után következik be. Viszonylag gyors és teljes funkcionális regeneráció jellemzi. Olyan esetben, amikor elsődleges az axon érintettsége, akkor axonalis típusú károsodás figyelhető meg. A kiváltó ok lehet ismeretlen toxikus hatás, feltehetően a károsodott axonáramlás, illetve az intracellularis energiatermelő folyamatok elégtelen működése. A folyamat a kiváltó ok megszüntetése után reverzibilis lehet. (97)

2.6. A diabeteses neuropathia osztályozása

A disztálisan és szimmetrikusan jelentkező perifériás neuropathia, valamint az autonóm idegrendszert érintő idegkárosodás mellett a diabeteses neuropathia számos atípusos formáját jegyezték le az utóbbi évtizedekben. A korábbi Dyck-féle klasszifikáció és az Európai Diabetes Társaság Neuropathia Munkacsoport (EASD-NEURODIAB) ajánlása helyett az Amerikai Diabetes Társaság (ADA) 2017-ben, egy új módosított osztályozási rendszert javasolt, amely a diabeteses neuropathia diffúz formáját elkülöníti a mononeuropathiától és a diabeteses radiculopathiától (1. táblázat). (46)

A diabeteses neuropathia osztályozása az ADA 2017. évi ajánlása alapján	
1. Diffúz forma: Disztális szimmetrikus polyneuropathia • Elsődlegesen vékonyrost-neuropathia • Elsődlegesen vastagrost-neuropathia • Kevert forma (leggyakoribb) Autonóm neuropathia: • Kardiovaszkuláris manifesztáció • Csökkent szívfrekvencia-variabilitás • Nyugalmi tachycardia • Ortosztatikus hypotensio • Hirtelen halál kockázata (malignus aritmia) • Gastrointestinalis manifesztáció • Diabeteses gastroparesis (gastropathia) • Diabeteses enteropathia (hasmenés) • Diabeteses hypomotilitas (obstipáció) • Urogenitalis manifesztáció • Diabeteses cystopathia (neurogen hólyag) • Erectilis diszfunkció • Női szexuális diszfunkció • Sudomotoros diszfunkció • Disztális hypohidrosis/anhidrosis • Rágási-izlelési leizzadás (Frey-szindróma) • „Észrevétlen” (unawareness) hypoglykaemia • Kóros pupillaműködés	2. Mononeuropathia (mononeuritis multiplex) (atípusos forma) • Izolált agy- vagy perifériás ideg (leggyakrabban a 3. agyideg, n. ulnaris, n. medianus, n. femoralis, n. peroneus stb.) • Mononeuronitis multiplex (több ideg érintettségével, polyneuropathiára emlékeztető panaszokkal) 3. Radiculopathia/polyradiculopathia (atípusos forma) • Radiculoplexus-neuropathia (lumbosacralis polyradiculopathia, proximalis motoros amyotrophia) • Thoracalis radiculopathia Cukorbetegségben gyakori nem diabeteses neuropathiák: • Nyomáseredetű bénulások • Krónikus gyulladásos demyelinisációs polyneuropathia • Radiculoplexus-neuropathia • Akut fájdalmas vékonyrost-neuropathia (gyógyszerindukált)

1. táblázat: A diabeteses neuropathia osztályozása

A leggyakrabban kimutatható disztális szimmetrikus polyneuropathia, illetve az autonóm neuropathia különböző formái, a kardiovaszkuláris, a gastrointestinalis, a sudomotoros neuropathia és az urogenitalis típusok a diffúz formába tartoznak. Ez az osztályozás szerint a diabeteses neuropathia diffúz formái közé soroljuk az adrenerg tünetek hiányával bíró, autonóm denerváció miatt kialakuló úgynevezett észrevétlen hypoglykaemiát és a kóros pupillaműködést, amelyek hátterében szintén a vegetatív idegrostok károsodása áll, beleértve a pupilla szűkületét és tágulását, ezeknek hátterében az akkomodáció zavara áll. A

cukorbetegben gyakori, de nem diabeteses eredetű neuropathiákat, mint a nyomás következtében kialakuló bénulások okozta éjszakai zsibbadást, a krónikus gyulladásos folyamatokkal összefüggő demyelinisatiós polyneuropathiát, a lumbosacralis érintettség miatt kialakuló fájdalmas radiculoplexus-neuropathiát, valamint a gyógyszer által kiváltott akut fájdalmas vékonyrost-neuropathiát az ADA ajánlása különválasztja. (146)

A somatikus neuropathia, a leggyakrabban előforduló forma, amely jellemzően az alsó végtagok disztális, szimmetrikus zsibbadásával kezdődő szenzomotoros neuropathia. Az esetek túlnyomó többségében a szubjektív érző panaszok az enyhe zsibbadástól az elviselhetetlen fájdalomig terjedhetnek. A tünetek főként nyugalomban és éjjelente fokozódnak. A fájdalom lehet égő, nyilalló, zsibbadó, szúró, lancináló, sympathalgias-consalgias, illetve neuralgias jellegű. (109) A fájdalmas neuropathia megjelenhet spontán, de gyakrabban a tapintási ingerekre váltódik ki (hyperpathia, allodynia). Leggyakoribb panasz az égő láb. A betegek jellegzetesen arról számolnak be, hogy a takaró érintése és kellemetlen. A vastagrost kieséssel járó folyamatok nem járnak fájdalommal, valószínűbbnek látszik a vékonyrost neuropathia, amelynek hátterében az A-delta és C-rostok részleges károsodása áll. A spontán vagy tapintási ingerekre megjelenő fájdalom, paraesthesiák, zsibbadása disztális szenzoros neuropathia „pozitív tünetegyüttes”, típusosan harisnya-kesztyű mintázat jellemzi. (109)

2.6.1. Vékonyrost neuropathiák

A perifériás idegek több mint 90%-át a vékony rostok alkotják. A szomatikus idegekben a mielinizálatlan axonok száma körülbelül négyszerese a mielinizált rostokénak, és az utóbbiak 32-45%-kal is vékony mielinizált idegrost. A C-típusú vékony mielinizálatlan rostok fő élettani funkciója a melegérzet közvetítése, és kisebb szerepet tölt be a hidegérzet érzékelésében. Az A-delta rostok leginkább a hidegérzet és kis mértékben a nociceptív ingerek afferensei. A vékonyrostok az egész szervezetet behálózzák, és így sokrétű szomatikus és autonóm feladatokat látnak el, szerteágazó klinikai képet mutatnak, és hátrányosan befolyásolják a betegek életminőségét. A vékonyrost neuropathia kifejezés a vékony mielinizált A-delta és mielinizálatlan C-típusú szomatikus idegrostok szelektív és domináló károsodását jellemzi. (109)

A vékonyrost neuropátia besorolását a Toronto Expert Panel szakmai ajánlása szerint osztályozhatjuk:

1. lehetséges: a vékonyrost neuropathia tünetei és klinikai jelei jelen vannak.
2. valószínű: a tünetek és klinikai jelek jelenléte mellett az n. suralis vezetése normális.
3. definitív vékonyrost neuropathia:
a vékonyrost neuropathia tüneteinek és klinikai jeleinek jelenléte, valamint negatív n. suralis idegvezetési lelet mellett a lábon kóros hőérzet-küszöbértékek és /vagy bokatájon csökkent intraepidermális idegrostsűrűség igazolható.

Vékonyrost neuropathiáról főként neuropathiára utaló típusos panaszok és kifejezetten negatív vizsgálati eredmények esetén beszélhetünk. A betegek leginkább a fájdalomra panaszkodnak, ami jellemzően égő, szúró, lancináló vagy sajgó, a panaszok éjszaka súlyosbodnak, és nem ritkán rontva az alvás minőségét. Gyakori lehet a lábikragörcs és az allodynia, azaz a fájdalomtalan hő vagy mechanikai ingerekre, inadekvát fájdalomérzéssel reagálnak a betegek, s gyakran a takaró elviselése is kellemetlen, jellemző a nyugtalan láb szindróma. A vékonyrost diszfunkciója, károsodása fontos szerepet játszik a talpi fekély kialakulásában a fájdalom és hőérzet csökkenése és kiesése a sudomotor diszfunkció, a nyomásfüggő vasodilatatio révén. (123)

2.6.2. Diabeteses autonóm neuropathia

A diabeteses autonóm neuropathia az ADA ajánlás megfogalmazása szerint a szimpatikus és/vagy a paraszimpatikus vegetatív idegrostok károsodását jelenti, amelynek kezelése és felismerése jelentős mértékben befolyásolja a kardiovaszkuláris kockázatot és a cukorbeteg életminőségét nagymértékben javítja. (147) Változatos tüneti kép jellemzi, többek között nyugalmi tachycardia, tünetmentes hypoglykaemia, ortostatikus vérnyomáscsökkenés, gyomormotilitás változása (gastroparesis, hasmenés, székrekedés) és a sudomotor funkció zavara észlelhető. Klinikai szempontból a cardialis autonóm neuropathia (CAN) a legjelentősebb és leggyakrabban vizsgált forma, 1-es típusú diabetes diagnózisának felállításakor ritka, viszont 20 éves betegségtartam után prevalenciája 30%-ot is elérheti a DCCT/EDIC alvizsgálata alapján. (126) A 2-es típusú diabetes diagnózisának felfedezésekor az autonóm funkciók károsodása is gyakran igazolható, CAN 15 éves betegségtartam esetén a betegek 65-73%-ában kimutatható, mely szoros összefüggést mutat a szénhidrátháztartás állapotával és a HbA1C-szinttel. (121) (174) Mind 1-es típusú, mind a 2-es típusú diabetesben a szív- és érrendszeri betegségek előfordulásának kockázati tényezője a CAN jelenléte, ezért a

fő kardiovaszkuláris események, mint például a szívinfarktus, szívelégtelenség, stroke megelőzése szempontjából a korai diagnózis fontos szerepet játszik. (98) (148) A CAN kezdeti stádiumban legtöbbször tünetmentes, és a fizikális eltérések, melyek később jelentkeznek, gyakran aspecifikusak. (183)

A klinikai gyakorlatban a Ewing-féle kardiovaszkuláris reflexteszteket alkalmazzuk a CAN kimutatására, amelyek alapján a vérnyomás és a pulzus kóros változásait követhetjük. A vizsgálat 5 tesztből áll, a szimpatikus idegrendszeri tesztek főként a vérnyomás kóros változásán, a paraszimpatikus idegrendszert érintő reflextesztek a kórosan beszűkült szívfrekvencia változáson alapulnak. (147) (174) A paraszimpatikus tesztekhez a mélylégzéses vizsgálat, a Valsalva-manőver és a fekvésből hirtelen felálláskor bekövetkező szívfrekvencia változás vizsgálata tartozik. A mélylégzéses vizsgálat során a légzési aritmiát vizsgáljuk (EKG-n rögzített csökkent szívfrekvencia-variabilitás), amely fiziológiásan nyugalmi helyzetben állandóan változó szívfrekvenciát eredményez a légzéssel összefüggésben. (183) Belégzéskor gyorsul, kilégzéskor lassul a szív működés. A légzési aritmia megszűnése és csökkenése CAN-ra utalhat, az öt standard teszt között a legszenzitívebbnek tekinthető. Előrehaladott CAN jelenlétére a nyugalmi tachycardia, ortostatikus hypotonia és a szív-frekvencia-variabilitás megszűnése figyelmeztet. Mindkét diabetes típus (1-es, 2-es típus) esetén az ADA ajánlása szerint javasolt az autonóm neuropathia vizsgálat a DSPN és egyéb más diabeteses mikrovaskuláris szövődmények jelenléte esetén. (183) A CAN vizsgálata során a kardiovaszkuláris vegetatív károsodást utánzó egyéb betegségeket (például cardiomyopathia, ritmuszavarok, ateroszklerotikus eredetű koszorúér-betegség) és a szimpatikus-paraszimpatikus idegrendszer funkcióját befolyásoló gyógyszerhatást (például digitalis, béta-blokkoló, atropin, sedativum, antihypertenzív szerek stb.) minden esetben ki kell zárni. Az autonóm működés vizsgálata tünetmentes hypoglykaemiás betegek esetén is ajánlatos. (147)

Az autonóm neuropathia vizsgálata során a paraszimpatikus funkciózavar mutatható ki a legkorábban, amely nyugalmi szívfrekvencia meglehetősen magas emelkedését okozza. A vegetatív idegrendszeri károsodás elsőként nervus vagus érintettsége esetén észlelhető, amely szimpatikus túlsúlyt eredményez. Az első figyelmeztető jel a szívfrekvencia-variabilitás beszűkülése, illetve megszűnése, amely a baroreceptorok gátlása miatt alakul ki. Majd megjelenik a nyugalmi tachycardia (akár 90-130/perc), amely szimpatikus tónus kifejezettebbé válása következtében jelenik meg. A frekvenciaváltozás elmaradása már a kialakult cardialis vegetatív denervációt jelzi. (183)

Az érösszehúzódás csökkenése és a perifériás kis vénák szimpatikus beidegzésének károsodása az ortostatikus hypotonia oka, amelynek következtében felálláskor elmarad a vérnyomás kompenzatórikus emelkedése. A Schellong-teszt segítségével állapíthatjuk meg az ortostatikus vérnyomásesést, azaz ha a szisztolés vérnyomás esés nagyobb, mint 20 Hgmm, és/vagy ha a diastolés vérnyomás esése 10 Hgmm-nél nagyobb fekvő helyzetből álló helyzetbe kerüléskor. Az ortostatikus vérnyomásesést és a kézizom-feszítési tesztet (handgrip) a szimpatikus tesztekhez soroljuk. A handgrip teszt során egy szenzor szorítása mellett vérnyomásmérésre kerül sor, és a diastolés vérnyomásértékeket regisztráljuk. (185)

Élettani körülmények során a kézizmok megfeszítésére a vérnyomás és a szívfrekvencia emelkedése következik be. Valsalva-manőver alatt élettani körülmények között a vérnyomás csökken, a szívfrekvencia nő. A vizsgálat után közvetlenül a vérnyomás emelkedik, és meghaladja a kiindulási értéket, a szívfrekvencia pedig csökken. A vizsgálat eredményeként a Valsalva-hányados határozható meg, amely a légzési manőver utáni leghosszabb és a manőver alatti legrövidebb vérnyomás-távolság hányadosát jelenti. (168) (53)

A hirtelen szívhalál kialakulásának kockázatát az EKG-n észlelt QT-távolság-megnyúlás és a QT-diszperzió növekedése, a malignus ritmuszavarok és az aritmiahajlam fokozása növeli. Háttérben a hypoglykaemia és a szimpatikus beidegzés károsodása állhat. Az autonóm beidegzés zavara és a fájdalomküszöb kóros eltolódása miatt a néma szívizom-ischaemiára és a szívizom oxigén-hiányos állapotára jellemző típusos tünetek, mint például anginás panasz, azaz a szorító, nyomó mellkasi fájdalom nem alakul ki, vagy atípusos formában jelentkezik. A váratlanul fellépő hemodinamikai instabilitás miatt CAN esetén a halálozási arány és az intra- és perioperatív szövődmények kialakulása is emelkedetté válik. (98) (147) (148)

A CAN diagnosztikájára további vizsgálati módszerek is rendelkezésre állnak, ilyen például a jelzett noradrenalinval végzett scintigraphia, a szívfrekvencia turbulencia, a baroreflex szenzitivitás és a plazma katekolaminszintek meghatározása, valamint az izom szimpatikus idegi aktivitásmérés. (183)

2.7. A disztális szenzomotoros polyneuropathia diagnosztikája

A DSPN-ra jellemző, hogy főként nyugalomban, gyakran éjjel jelentkező típusos tünetek utalnak szenzoros neuropathia meglétére, amelyre jellemző a progresszió. A károsodás előrehaladtával a tünetek napközben is állandósulnak, gyakran égő, nyilalló, szúró fájdalom jelentkezik, amelyet érzéscsökkenések (zsibbadás), érzéskiesések, olykor kóros érzetek (hyperalgesia) kísérnek. A panaszok szimmetrikusan, disztalisan kezdődnek, először a lábujjakat, lábfejet, talpakat érinti, de később az egész lábat, ritkán a felső végtag panaszai is megjelenhetnek, harisnya-kesztyű mintázatnak megfelelően. 2009-ben a NEURODIAB munkacsoport Torontóban rendezett kongresszusán meghatározták a diabeteses polyneuropathia kritérium rendszerét. Ennek megfelelően DSPN véleményezhető, ha a lábakon zokniszerű és a kezeken kesztyűszerű tünetek jelentkeznek diabeteses betegekben, illetve szimmetrikus és disztális érzéscsökkenés észlelhető, vagy ha az alsó végtagi Achilles és Patellareflex gyengülése, kiesése igazolható. A jellegzetes neuropátiás tünetek, a neuropátiára jellemző csökkent vagy megszűnt Achilles-reflex és/vagy a disztalisan kimutatható szimmetrikus érzéscsökkenés jelenlétében DSPN véleményezhető, amelyet kétséges esetben elektrofiziológiai vagy egyéb módszerekkel is alátámasztható. A Toronto Consensus Panel állásfoglalása szerint minden betegnél elektrofiziológiai vizsgálatot lenne érdemes elvégezni, de az esetek számát tekintve ez a mindennapi gyakorlatban nem megoldható. (189)

A Nemzetközi Diabetes Szövetség (IDF) 2021. évi ajánlásában a klinikai gyakorlat során a neuropathiára jellemző panaszok és tünetek kerülnek értékelésre, amelyek jellemzően égő vagy tűszúrászerű fájdalom, gyakran jelentkező zsibbadás- főként nyugalomban, éjszaka fokozódik, a hideg-meleg érzet károsodása, a talpon gyakran kialakuló bőrkeményedések, talpi fekélyek utalnak a DSPN meglétére. (180)

A vizsgálat során el kell végezni a felületes érzés vizsgálatát monofilamentum segítségével és a vibrációérzet megítélését kalibrált hangvilla alkalmazásával. A protektív érzés vizsgálatára az 5,07/10 grammos Semmes-Weinstein monofilamentumot használjuk. Az eredmény kiértékelése viszonylag egyszerű, a beteg vagy érzi, vagy nem érzi a monofilamentum által okozta nyomást. A 10 gramm súlyú monofilamentumot 90 fokos szögben 1,5 másodpercig kell a vizsgálandó felületen tartani. (172) A vizsgálati pontok a hallux, a láb hát az I. és II. metatarsus közötti terület, illetve a talp I. és V. metatarsusa. (131) Több diagnosztikai módszereket összehasonlító tanulmány során Semmes-Weinstein monofilamentum bizonyult a legérzékenyebbnek a talpi fekélyek előrejelzésében. (145) A csökkent fájdalomérzet kimutatására, a vékony idegrostok károsodásának megítélésére az egyszer használatos Neurotip

a legmegfelelőbb. A vastag rostok funkciójáról, vibráció érzésről (mélyérzés, pallesthesia) a 128 Hz-es Rydel-Seiffer-féle kalibrált hangvilla nyújt felvilágosítást. (26)

A vizsgálat gyors, egyszerű, megbízható, a hangvillán 1-8-ig skálabeosztás található. A 8-7 érték esetén disztális neuropathia nem igazolható, 6-os értéknél a neuropathia gyanú jele fennáll, 5-östől 0-ig biztosan igazolható a disztális neuropathia. A kalibrált hangvilla gyakran már olyan esetekben is utal a vibrációérzet károsodására, amikor még egyéb neurológiai tünetek hiányoznak. (197) Több átfogó összehasonlító tanulmány arra a következtetésre jutott, hogy a disztális típusú neuropathia szűrővizsgálatára alap-vizsgáló módszerként a legalkalmasabb a kalibrált hangvilla. (132) (204) (90)

Mindhárom szenzoros rosttípus egyidejű non-invazív úton történő specifikus, szenzitív, reprodukálható, a kapott eredmény számszerűsíthető, időtakarékos, és egyszerű vizsgálatára alkalmas a Neurometer[®], amely elektromos úton történő ingerlés során az áramérzet küszöbérték (Current Perception Threshold: CPT) meghatározásán alapul. (129) A vizsgálat során az elektródapárt a n. peroneus vizsgálatokor a hallux disztális percének bőrfelszínére, míg a n. medianus vizsgálatokor pedig a mutatóujj disztális percére helyezzük. A Neurometer által kibocsátott áram erőssége 0,01 és 0,99 mA között változtatható. A vizsgálatot mind a felső, mind az alsó végtagokon három különböző frekvencián (2 kHz, 250 Hz, 5 Hz) végezzük. A vizsgálat a beteg szubjektív érzésén alapul, ezért a lehető legkisebbre kell csökkenteni az eltéréseket, amelyek abból adódnak, hogy mindvégig a beteg érzéseire hagyatkozunk. (129)

Korábbi összehasonlító tanulmányok során kitértek rá, hogy a magas frekvencián kapott CPT-adatok a szenzoros rostok vezetési sebességével, illetve a vibrációs inger küszöbértékével mutatnak szoros korrelációt, és a vastag rostok funkciójáról adnak pontos képet. Míg az alacsony frekvencián nyert CPT értékek a hőérzet állapotáról tanúskodnak, amelyek a vékony rostok működéséről nyújtanak felvilágosítást. A vizsgálat során kapott eredmények kiértékelése a „range analízis” segítségével történik, az adott frekvencia vizsgálati régió specifikus normális értéktartományhoz viszonyítjuk. A normál tartomány feletti érték esetén hypaesthesia, míg a normál érték alatti eredmények esetén hyperaesthesia véleményezhető. (96)

A Neurometer[®] készülék a vastag myelinizált, vékony myelinizált és nem myelinizált idegrostok fájdalomérzet küszöbértéke alapján non-invazív, kvantitatív vizsgálatot tesz lehetővé. A készülék jól alkalmazható mind a fájdalmas neuropathia diagnosztikájában, mind a kezelés eredményességének megítélésében. (129)

A somatikus neuropathia diagnosztikája

A neuropathia diagnózisát a Dyck-féle diagnosztikus rendszer (1988) alapján véleményezhetjük.

1. a motoros / szenzoros rostok vezetési sebessége
 2. neurológiai vizsgálat
 3. kvantitatív motoros (szenzoros) autonóm funkciós tesztek
 4. a neuropathia tünetei
-
0. stádium
 - neuropathia nem áll fel
 - a négy kritérium közül < 2 kóros
 1. stádium
 - tünetmentes neuropathia
 - az 1-3. kritériumok közül > 2 kóros, de tünetek nincsenek
 2. stádium
 - neuropathia tünetekkel
 - az 1-3. kritériumok közül > 2 kóros és tünetek fennállnak
 3. stádium
 - neuropathia mozgáskorlátozottsággal
 - az 1-3. kritériumok közül > 2 kóros és a tünetek mozgáskorlátozottsághoz vezetnek

2.8. A diabeteses neuropathia kezelése

A diabeteses neuropathia oki kezelésének célja a neuropathiás károsodások progressziójának lassítása, esetleg megállítása vagy visszafordítása. A DN kezelése főként oki kezelés, s ez a fájdalmas neuropathia esetén tüneti kezeléssel kiegészíthető. (2. táblázat) Fő komponensei a szénhidrát-anyagcsere optimalizálása, a rizikófaktorok kezelése, valamint a benfotiamin és alfa-liponsav adása. (202)

A diabeteses neuropathia mértéke és a szénhidrát-anyagcsere helyzet között összefüggés mutatható ki. Fontos tényező a vér glukóz értékének normál tartományban történő tartása, így a neuropathia progressziója 60%-kal mérsékelhető. Az anyagcsere helyzettel a fájdalmas és motoros neuropathia kevésbé mutat összefüggést. (2)

Oki terápia	Tüneti kezelés
• szénhidrát-anyagcsere optimalizálása • rizikófaktorok kezelése • alfa-liponsav • benfotiamin	• antidepresszánsok (pl. duloxetin) • antiepileptikumok pl. gabapentin, pregabalin • nem farmakológiai módszerek pl. TENS

2. táblázat: Diabeteses neuropathia

Több nagy követéses vizsgálat igazolta a szénhidrát-anyagcsere optimalizálása és a neuropathia szövődmények lassú progressziója közötti összefüggést a diabeteses Control and Complications

Trial (DCCT) az 1-es típusú, míg a United Kingdom Prospektive Diabetes Study (UKPDS) a 2-es típusú cukorbetegség körében. (126) Az EUROMOD IDDM vizsgálat adatai azt igazolták, hogy a kardiovaszkuláris rizikófaktorok (hypertonia, dohányzás, hyperlipidaemia) fennállása a DN rizikófaktorainak is tekinthető. (97) (190) A benfotiamin transzketoláz aktiválásával gátolja az oxidatív stressz kialakulásában szerepet játszó hyperglykaemia következményeként fokozódó alternatív anyagcsere folyamatokat (AGE, PKC, hexozamin anyagcsereút) és fokozza a pentóz-foszfát útvonal dinamikáját. (66) (28)

2.8.1. Az alfa-liponsav szerepe a diabeteses neuropathia kezelésében

Klinikai és kísérletes kutatások alapján elmondható, hogy a DN kialakulásában az oxidatív stressznek komoly jelentőség tulajdonítható. Diabetesben gyakran észlelhető a szabadgyök-képződés fokozódása, illetve az antioxidáns védekező rendszer működésének csökkenése és károsodása figyelhető meg. A diabeteses polyneuropathiás betegek esetében megfigyelhető az endoneurális véráramlás csökkenése, amelynek következtében csökken a nitrogén-monoxid-képződés, ezáltal a véráramlás további romlást okozva az idegszövet ischaemiáját idézheti elő. Az oxidatív stressz szerepét felismerve olyan vegyületek előállítására volt szükség, amelyek erősítik az antioxidáns védekező rendszert, illetve szabadgyök-kötő kapacitással rendelkeznek. (55)

Az ALA antioxidáns hatását ismerve jól alkalmazható DN-betegek terápiájában, amely számos mitokondriális enzimrendszer működését segíti elő. (157) Az alfa-liponsav a természetben előforduló potens antioxidáns hatású szer, amely a DNP-ben szenvedő betegek kóroki és tüneti kezelésében egyaránt hatékonyan alkalmazható. Eredményesen képes csökkenteni a neuropathiás tüneteket, és mérsékelni a károsodást, s a gyors felszívódása miatt per os is jól alkalmazható. (157) Az alfa-liponsav kedvező tulajdonsága, hogy növeli a szuperoxid-dizmutáz és -kataláz aktivitását, és a gerincvelői neuropeptidek szintjét helyreállítja. (198) In vivo hatását elsődlegesen indirekt módon éri el, a nitrogén-monoxid-szintetáz gátlásának megelőzésével az endoneurális vérátáramlást fokozza, a glutationszintet növeli, csökkenti az adhéziós molekulák aktivitását, gátolja az NF-kB aktiválódását és GLUT4 transzporter aktiválása révén javítja a glukózfelvételt a zsírsejtekben és az izmokban. (198) (135) In vitro az alfa-liponsav kelátor hatása gátolja a rézion indukálta LDL oxidációt. (291)

2.9. Fizikai aktivitás jelentősége

2.9.1. A 2-es típusú cukorbetegség és a fizikai aktivitás kapcsolata

A 2-es típusú cukorbetegség megelőzésében és kezelésében elengedhetetlen az életmódváltoztatás, amely magába foglalja az egészséges táplálkozást és a rendszeres testmozgást. A rendszeres fizikai aktivitás cukorbetegségben csökkentheti a vércukrot és a cukorbetegségre jellemző szövődmények kialakulását. (10) A fizikai aktivitásnak számos jótékony hatása ismert, amelyek védelmet nyújtanak az anyagcsere betegségekre, például a 2-es típusú diabetesre és az elhízásra több szervben fellépő adaptív reakciója által. A vázizomzat, a máj, a zsírszövet és az agy meghatározó szerepet játszik az inzulin iránti érzékenységben. Az izomösszehúzódások során az inzulin elősegíti a cukor beáramlását és hasznosulását az izomsejtekben, és az izomzat több száz peptidet (fehérje természetű anyagot) termel és juttat a véráramba az izomösszehúzódások során (36).

2.9.2. Rendszeres fizikai aktivitás izomzatra kifejtett hatása

A rendszeres izommunka hatására növekszik a miofibrillumok és mitokondriumok száma, az izomrostok megvastagodnak, az anyagcserében részt vevő, főként aerob enzimek aktivitása emelkedik, a vérellátást biztosító kapillárisok száma gyarapodik, a glikogén raktárak mennyisége nő, és a zsírsavégetés fokozódik. Javul az inzulinérzékenység, az izmok terhelhetősége és állóképessége jelentősen fokozódik. (202) (179) Fizikai terhelés során sok a szabadgyök termelődés, és fokozódik az oxidatív stressz képződés. (95) Az oxidatív stressz az edzetlen izomzatra káros, mivel enzimrendszere még nem alkalmazkodott a teljesítménynyfokozódáshoz, ilyenkor az izmok oxigéntartalma nő, a belső szervek vérkeringése gátlódik. (42) (104)

2.9.3. Vázizom immunológiája

A vázizmok fenntartanak egy védekező rendszert a hősokkfehérjék és myokinek termelődése által létrejövő gyulladásokkal szemben, s következésképpen a fizikai aktivitás jelentősen csökkenti a gyulladásos folyamatokat. A szisztémás gyulladás a jelátvitelbe és a gyulladásos válasz modulációjában kétirányú módon avatkozik be. Emellett fontos szerepe van a fehérje anyagcserében, a testglukóz és glutamin termelésében, valamint a tápanyagok célszervhez történő szállításában is. A vázizmok meghatározott immunsejtet tartalmaznak, a monociták a

szövetekben pro- vagy anti-inflamatorikus fenotípussá alakulnak, illetve a szövetekben makrofágokká differenciálódnak. (202) A szervezetbe bejutott glukóz elszállításáért is az izomszövet a felelős, ezért az izomszövet inzulinrezisztenciája felelős a szervezet egyéb szerveinek rezisztenciája miatt. Az inzulinrezisztencia kialakulásában az izomszövet gyulladásának fontos szerepe van, és az is megfigyelhető, hogy elhízás esetén az izomsejtek hasonló gyulladásos választ adnak. Ezek a gyulladásos folyamatok hozzájárulnak az inzulinrezisztencia patogeneziséhez, az érlemezésedéshez, a neurodegenerációhoz és a tumor kialakulásához. Az izmokat az anyagcserében betöltött szerepük és mechanikai aktivitásuk alapján határozzuk meg. A vázizom nem elhízott egyének esetében a szervezet legnagyobb szerve, amelyek más szervek, szövetek és az izom élettani folyamatait befolyásolják. (170)

A citokinek autokrin, parakrin és endokrin hatást fejtenek ki a velük kapcsolatban levő, illetve az őket körülvevő szervekre, mint például a zsírszövetre, májra, pancreasra, csontokra és az agyra. A testmozgás növeli a citokinek termelését, amelyek gyulladásgátló metabolikus hatásokat kiváltó és immunszabályozó szerepet töltenek be. (88) Az izomösszehúzódások során IL-1 receptor antagonisták és TNF receptor szabadul fel, amelyek mind hozzájárulnak a gyulladáscsökkentő hatásokhoz. Több számos vizsgálat során a kutatók összefüggést kerestek a humoralis változások és az izomösszehúzódások között. Intenzív rezisztencia edzés során az edzés első egy órájában nukleáris faktor kB (NF-kB) aktiválódik a vázizmokban, amely bekapcsolódik miokinek átírásába, az NF-kB az edzések utáni gyulladásos reakciók rendezésében is részt vesz. (140)

A miokinek, amelyek a mozgás hatása révén keletkeznek, a zsigeri zsír csökkentésében és/vagy közvetlenül egy anti-inflamatorikus környezetben fejtik ki gyulladáscsökkentő hatásukat. A miokinek termelése nagyban függ az edzés során létrejövő izomösszehúzódás típusától, továbbá az izmok reaktív nitrogénfajtákat (RNS) és reaktív oxigénfajtákat (ROS) termelnek, amelyek pihenés közben alacsony szinten, izomösszehúzódás során pedig magasabb szinten mutathatóak ki. A miokineket főként az izomzat között lévő zsírsejtek termelik, ezért helyesebb az „adipomiokin” elnevezés. Vannak miokinek, amelyek magában az izomzatban fejtik ki hatásukat, s vannak, amelyek az izomzat tömegének növekedésében és az izomsejtképződésben játszanak szerepet. (141)

A nem inzulinfüggő, a cukorfelvételt segítő mechanizmusok az egyszeri izomműködést követően egy-két nap alatt eltűnnek, míg ismételt fizikai aktivitások a cukorfelvétel és a cukoranyagcsere kulcsfehérjéinek expresszióját fokozzák. Az AMP-aktivált proteinkináz fokozott aktivitása jellemzi az edzéshatást a diabeteses izomzatban, emellett még az

inzulinrezisztencia csökkentésében is fontos szerepe van a szabadzsírsavak felhasználásnak (77). A cukorbetegség következményeként az izomzatban a mitokondriumok oxidatív energiatermelő képességének csökkenése figyelhető meg. A membránvesztés, amely az oxidatív károsodás miatt következik be, illetve az aerob enzimaktivitást csökkenése, a lipidek felszaporodása az izomban, a zsírégető képesség romlása, az uncoupling fehérjék nagymértékű csökkent vagy nagyobb aktivitása miatt is romló energiaképesség jellemző a cukorbeteg izmaira. A rendszeres fizikai aktivitás hatása ezekre a tényezőkre épp ellenkezőleg hatnak. Az edzés következtében nő a mitokondriumok száma és az antioxidáns védelem. (73)

2.9.4. Az optimális edzés

Az optimális eredmény elérése multifaktoriális, ami az életvitel (mozgás, táplálkozás) és a gyógyszerelés megfelelő adaptálása. Önmagában a mozgás nem minden esetben elegendő, de a rendszeres fizikai aktivitás segít az anyagcsere egyensúlyának fenntartásában, az ajánlott testsúly elérésében, megtartásában, a szövődmények elkerülésében, és a késleltetésében is nagy szerepe van. (58) Az izom, mint metabolikusan aktív, a cukrot és a zsírokat égető szervként fejti ki hatását. Ahhoz, hogy a beteg legalább napi 30 perc gyaloglásra vagy egyéb mozgásra alkalmas legyen, ahhoz feltétlenül fel kell erősíteni az izomzatot, ez pedig csak tudatosan fokozatosan felépített mozgásprogrammal lehetséges. Kezdetben érdemes minden második nap vagy hetente háromszor 30 perc mozgással elkezdni. Ajánlatos olyan mozgásprogramot választani, amit szívesen végez az egyén, és lehetőleg egyszerűen kivitelezhető. A mozgás megkezdése előtt fel kell mérni a keringési és izom-ízületi állapotot, hogy az esetleges veszélyek és/vagy sérülések elkerülhetők legyenek. A tornaprogram elkezdése előtt nyugalmi EKG, vérnyomás ellenőrzés, légzésfunkciós vizsgálat elvégzése és általános egészségügyi állapotfelmérés szükséges. (13) Az állapotfelmérések azért is fontosak, hogy az egyén, a „beteg” tisztában legyen állapotáról, illetve hogy reális célokat tudjon célul kitűzni. Időközönként ajánlatos a változásokat kontrollálni, mivel a folyamat ellenőrzése segítséget nyújthat abban, hogy honnan hová tartunk, illetve hogy a választott mozgásprogram és az edzésprogram megfelelő-e. A motiváció fenntartása talán az egyik legnehezebb tényező, ezért igyekezni kell olyan mozgás típust választani, amit szívesen jókedvvel végez, élvezi a mozgással töltött időt az egyén, illetve hogy az általános állapotukhoz és az esetleges betegségükhöz szorosan illeszthető legyen. (9)

A 2-es típusú cukorbeteg 80%-a jelentős súlyfelesleggel rendelkezik, amely kedvezőtlenül befolyásolja a zsíryanycserét, az LDL-koleszterinszint és a triglicerid szinteket. Ezért a

testsúlycsökkentés érdekében leginkább a dinamikus mozgások alkalmasak. (150) A dinamikus testmozgás a vázizom összehúzódásának és elernyedésének ritmikus váltakozása. Klinikai vizsgálatok bizonyították, hogy a cukorbetegség körében mind az aerob, mind a rezisztenciaedzés és a statikus mozgás (anaerob) hatására javulás volt megfigyelhető a szénhidrát anyagcsere állapotában és a sejtek inzulinérzékenysége tekintetében. (10) (202)

2.9.5. Miokinek

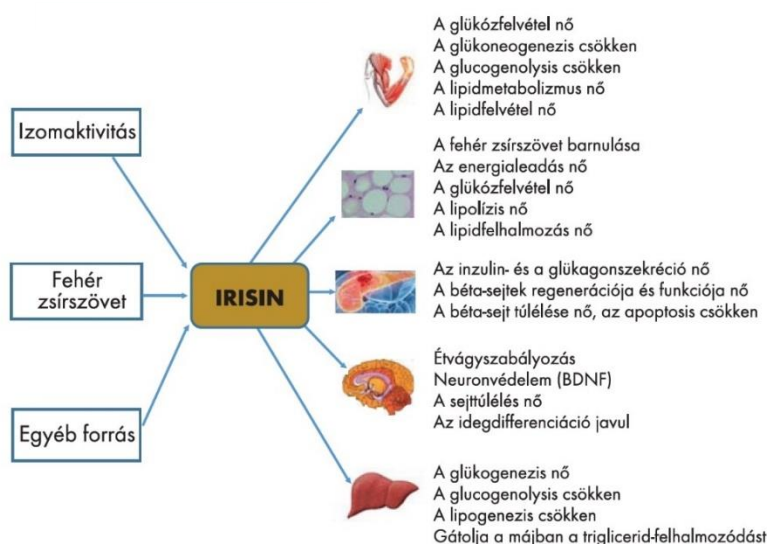
A vázizomzat az akaratlagos mozgások kivitelezésében szerepet játszó szekretáló szerv, amely a testmozgás meghatározó szerve. A mai napig több mint 500 peptidet azonosítottak, amelyek az anyagcsere-folyamatokra hormonszerűen hatnak, és amelyeket elnevezték miokineknek. A miokinetek elsősorban az izomzat között elhelyezkedő zsírsejtek termelik, ezért talán helyesebb, ha az adipomiokin elnevezést használjuk. Néhány miokin az izomzat tömegének növekedésében és a miogenezisben (izomsejtképződés) játszanak szerepet, mások pedig magában az izomzatban fejtik ki hatásukat. (73)

2.9.5.1. Irizin

Az irizin egy edzés által indukált miokin, először emlősökben fedezték fel, és csak később mutatták ki emberekben. Az ember és az egér irizin szerkezete 100%-ban azonos, míg az inzulin szerkezete 85%-ban, a glukagon 90%-ban, a leptin 83%-ban egyezik meg. Az izomtömeg és az életkor a keringő irizin elsődleges prediktív tényezői. Az irizin az egyik leggyakrabban kutatott fizikai aktivitás által indukált fehérje. (23) A zsírszövetben és izomszövetben ható termogenetikus fehérje, ezért az adipomiokinek családjába tartozik, amely elősegíti az energia leadást barna zsírszövet által. (158) Főként az izmokból és a zsírszövetből szabadul fel, de a máj, tüdő, petefészek, herék, nyelv és az idegsejtek szövetei is termelik és fejtik ki jótékony hatását. Ezt a hatást a PGC-1 α (peroxisoma proliferator gamma coactivator 1-alpha) közvetíti, a génátírást serkenti, aktiválja, transzkripciós faktor, amely felelős az 5-ös fehérje domaint tartalmazó fibronectin III-as típusú (FNDC5) fehérje szintéziséért. Az FNDC5 glycolizált membrán protein, amely a vázizomban nagy mennyiségben expresszálódik. N-terminális rész III-as típusú fibronectin ismétlődést tartalmaz. Az FNDC5 N-terminális része extracellulárisan, míg a C-terminális része a cytoplazmában helyezkedik el. (206) Az irizin szerepe jelentős az anyagcserében, inzulin-érzékenységben, a sejtek fejlődésében, differenciálódásában az immunfolyamatokban és a tumorfejlődésben. A PGC-1 α képződését az izomzatban az

izomösszehúzódás indukálja. A PGC-1 α részt vesz az energiaforgalomban, illetve az anyagcsere számos biológiai folyamatában, valami szerepet játszik az izomnak a gyakorláshoz való adaptációjában. (76) Az N-terminális rész az FNDC5 proteolitikus hatásának eredményeként a keringésbe jut, mint irizin. (49) Fizikai aktivitás hatására a keringő irizin szint növekszik, míg ülő életmód esetén csökken. A hideg hatásának következményeként az irizin szintje változik, és mennyisége pozitívan korrelál az izomtömeggel. (136) (113) (83)

A rendszeres fizikai aktivitás és az irizin szint között inverz kapcsolatot találtak felnőtt férfiak körében (139), a kapott eredmények azzal magyarázhatóak, hogy az irizin szintje csak akkor emelkedik, ha az ATP-koncentráció jelentős mértékben csökken az izmokban fizikai aktivitás nélkül, vagy amikor több energia szükséges. (83) Az irizin serkenti a glukózfelvételt a vázizomzatban, illetve javítja a máj, lipid, és glukóz metabolizmusát, (5. ábra) s kedvezően befolyásolja a hyperlipidaemiát, a hyperglykaemiát, az obesitast valamint a metabolikus szindrómát. (83)



5. ábra: Az irizin fő anyagcserehatásai

Hozzájárul a β -sejtek túléléséhez, funkciójához, és javítja a máj metabolizmusát azáltal, hogy csökkenti az endoplazmatikus reticulum stresszt, valamint fokozza az izomsejtekben a glukózfelvételt. A keringő irizin szintek pozitívan korrelálnak a BMI-vel, a vércukorral, ghrelinnel és IGF1-gyel. A máj AMPK aktivitásának kedvező antidiabetikus és anyagcsere hatása van oly módon, hogy módosítja a glukóz és zsíryanycserét, gyengíti a gluconeogenesis és a lipogenesis, elősegíti a glycolízist, a zsírok oxidációját, és fokozza a glukózfelvételt az izomsejtekben. (213) Az FNDC5 experimentális állatmodellen indukálta az UCP-1 expresszióját a szubkután fehér zsírszövetben, amelyet fokozott oxigén-felhasználás és az irizin

szint növekedése követett. (144) Az FNDC5- tel kezelt zsírsejtek barna zsírszövethez hasonló sejtekké alakultak, és az UCP-1 tartalmuk növekedést mutatott. (24) A zsírszövet a szervezetben eloszlik, és körülveszi a szerveket, szöveteket, és így mechanikai és hővédelmet nyújt azok számára. (160) (195)

A zsírszövet amellest hogy adiponektint, leptint, resistint és nesfatint termel, ezen felül még irizint is előállít. Az irizin főleg a fehér subcutan zsírszövetben termelődik, és fontos szerepet játszik a fehérzsírszövet barna zsírszövetté alakításában, ezáltal nagy jelentősége van a zsírfelhalmozódásban és javítja a metabolikus folyamatot az obesitasban. (177) A CD137 egy sejtfelszíni protein, ami a bézs zsírszövet egyik markere. Az irizin UPC-1-et indukáló hatása a CD137-ben szegény, primer fehér praedipocytákban nem érvényesül. (41) Másfelől a CD137-ben gazdag fehérvérsejtek intenzív UPC-1 indukcióval válaszolnak az irizin hatására, hasonlóan érvényes a thermogenesisre is. Alátámasztva azt a megállapítást, hogy az irizin bézs prekursor zsírsejtekben meglévő thermogenicus programot indukálja. Tehát az irizin nem a fehér preadipocyták sejtvonalának megváltozását, hanem a bézs preadipocyták bézs sejtekké történő alakulását okozza. A viscerális zsírszövetben az FNDC5 expressziót 100-200-szor kisebb az izomzathoz képest. (143) Egyes vizsgálatokban pozitív korrelációt találtak a szérumban irizin BMI és elhízás között. (139) (119) Más tanulmányok negatív korrelációt igazolt a keringő irizin szint és a BMI között. (69) De akadtak olyan tanulmányok is, amelyekben nem észleltek a keringő irizin szintben változást obezitasban. (84) (112) (68) A BMI és az irizin között pozitív összefüggést találtak, és ez arra utal, hogy a zsírszövet, és az izomtömeg növekedése szerepet játszhat az irizin szint alakulásában (136) (84), és szintén pozitív kapcsolat figyelhető meg az irizin és a zsírtömeg, a haskörfogat, derék/csípő hányados és a leptin között. (84) (41) (177) (115) A szerzők negatív összefüggést találtak az irizin és az adiponektin szint között. (18) A metabolikus tényezők javulásával csökkent a 2-es típusú diabetes kialakulásának rizikója és a szérumban lipopoliszacharid szint csökkent. (21)

A has/csípő aránnyal és a haskörfogattal az irizin szint negatívan korrelál. (115) A keringő irizin és a BMI között pozitív korrelációt találtak. (84) (41) (171) Az irizin lehetséges terápia lehet metabolikus betegségekben és egyéb elváltozásokban, amelyek a fizikai aktivitás hatására javulnak. (177)

2.9.5.2. Fibroblast Growth Faktor 21 (FGF21)

A fibroblast növekedési faktor 21-et (FGF21) a közelmúltban a vázizomzat által termelt miokinként azonosították, amely az endokrin FGF alcsalád tagja, és amely 22 polipeptidből áll. Az FGF21 egy metabolikus, máj által termelt hormon, amely pleiotrop hatást fejt ki a glukóz és lipid homeosztázis, valamint az inzulinérzékenység szabályozására. Az FGF21 inzulintól független módon fokozza a glukóz felvételt és az oxidációt azáltal, hogy indukálja a glukóz transporter-1 (GLUT-1) expresszióját zsírszövetekben és myocitákban. (101)

Korábbi humán és kísérleti vizsgálatok igazolták, hogy a fizikai aktivitás növelheti az FGF21 szérum szintjét 2-es típusú cukorbetegségben. (175) Egy korábbi vizsgálat szerint az intenzív testmozgás szignifikánsan képes növelni az FGF21 szérumkoncentrációját felnőtt emberekben. A vizsgálat szerint ez független az elhízás mértékétől és a testtölegetől, azonban a szerzők felhívják a figyelmet arra, hogy ennek oka lehet a kisszámú obez alanyokat vizsgáló tanulmány és a kevés mintaszám azon kutatásokban, ahol túlsúlyos vagy elhízott betegeket válogattak be. Megfigyelték, hogy az FGF21 szint emelkedése az edzést követő 1 óra múlva érte el a csúcsot, és a mozgás abbahagyása után 3 órára visszatér a kiindulási szintre. Ezenfelül arra a következtetésre jutottak, hogy az FGF21 szint növekedése követi a plazma szabad zsírsavak és glükagon szintek változásait. A foszfoinozítid 3-kináz/protein kináz (PI3K/AKT1) jelátviteli útvonala az izomhypertrophiához kapcsolódik. A miogén AKT1 indukció növeli az izomtömeget, csökkenti a zsírtömeget, és javítja az egész test anyagcseréjét, valamint szerepet játszik a sejtek proliferációjában, növekedésében és differenciációjában. (3)

Vizsgálatok bizonyították, hogy a testmozgás megemelkedett FGF21 szintet indukál a plazmában és az izomban, és hogy a keringő FGF21 fokozza a lipolízist és csökkenti a vércukorszintet. (175) Az edzés közben megemelkedő glükagon szint fokozza a máj FGF21 termelését, ami azt jelezheti, hogy az izom-hasnyálmirigy-máj tengely lehet a felelős a megemelkedett FGF21 szintért a fizikai aktivitás során. (175) Az FGF21 egy 24 kDa-os fehérje, amely egy klasszikus FGF-receptorból az FGF R1C-ből és a β -klotho FGF koreceptorból álló sejt felszíni receptoron keresztül továbbít jeleket. (208) Egy másik vizsgálat is arra a következtetésre jutott, hogy az FGF21 mellett szükség van a β -klotho jelenlétére is a jelátvitel elindításához. Leírják, hogy a β -klotho-t nem expresszálló sejtek esetén nem következett be FGF21 szignalizáció, amit az FRS2 α és az ERK1/2 foszforilációjának hiánya bizonyított, viszont a β -klotho fehérjét expresszálló sejtek képesek voltak reagálni az FGF21-re és megindítani a jelátvitelt. (108) Az FGF21 főként a májban, az izomban és zsírszövetben termelődik és helyi szabályozó szerepet játszik endokrin és parakrin módon, illetve bejut a

keringési rendszerbe, hogy egyéb anyagcsere-szabályozó szerepet töltsön be több célszervben, mint pl. a májban, hasnyálmirigyben és a hipotalamuszban. (22) Tanulmányok igazolták, hogy az FGF21 előnyökkel járhat az elhízás és a cukorbetegség kezelésében, ezenkívül az FGF21-et a tápláltsági állapot is szabályozza, és befolyásolhatja a szervezet tápanyag-összetételének preferenciáját az étrendben. (61) Az FGF21 megvédi a hasnyálmirigy β -sejtjeit a glukolipotoxicitás által kiváltott sejthaláltól, s javítja az inzulinérzékenységet. Az FGF21-gyel kezelt diabeteses FGF21-transzgénikus egerekben az inzulinérzékenység javult, még kényszerített overexpressziós feltételek között is. (101) További vizsgálatok eredményei rávilágítottak arra, hogy az FGF21 csökkentheti az elhízást, növelheti az energiafelhasználást és hozzájárulhat a lipolízis stimulálásához a zsírszövetben, különösen a hormon szenzitív lipáz és az adipocita triacilglicerol lipáz aktiválása által. (86) Inzulin rezisztencia esetén a mitokondriális légzési lánc elégtelensége az izomszövet kompenzatórikus válaszát okozza, mely az FGF21 mRNS-ének fokozott expresszióját és csökkent degradációját jelenti. Ennek eredményeképpen megnöveli a mitokondriális funkciót PGC-1alfa dependens útvonalakon keresztül. (128) A PGC-1 alfa egyike a mitokondriumban lejátszódó biogenezis fő szabályozóinak a nukleáris respiratorikus faktor és a mitokondriális transzkripció faktor upregulációja által. Ez a mitokondriális DNS replikációs és gén transzkripció folyamatok fokozódásához vezet. FGF21 knockout egerekben nem történik meg a PGC-1alfa expressziójának indukciója elhúzódó éhezés során és ebben az esetben károsodott glükoneogenezis és ketogenezis figyelhető meg. (149) Egyre több bizonyíték van arra, hogy az FGF21 csökkentheti az atherosclerosis mértékét kardiovaszkularis megbetegedésekben. (91) Friss kutatások rávilágítottak, hogy az FGF21 képes lehet az artériákban lejátszódó kalcifikációt meggátolni vaszkuláris sérülést mutató kísérletes modellekben, különféle mechanizmusok által, mint az endoplazmatikus retikulum stressz közvetítette apoptózisának gátlása vagy az érben található simaizom sejtek osteogén átalakulásának gátlása révén. (169) Ellentmondásos módon pozitív asszociáció fedezhető fel a kardiovaszkularis és metabolikus betegségek (koszorúér betegség, obesitas, T2DM) száma, valamint az FGF21 szintek között. (117) (100) Egy másik klinikai tanulmány alapján ugyanakkor az akut miokardiális infarktus alacsony keringésben mérhető FGF21 szintekkel párosul. (215) 2-es típusú diabetes mellitusban az egészséges kontrollokhoz képest a szérum FGF21 szint szignifikánsan magasabb. (114) Kitartó aktivitás után a máj FGF21 mRNS expressziója szignifikánsan nőtt. (17)

Az FGF21 szintjét három humán tanulmányban is vizsgálták. Ezek a tanulmányok ellentétes eredményeket hoztak:

- három hónapos kombinált aerobik és statikus edzés csökkentette az FGF21 szérumszintjét, (103)
- két hónapig tartó edzés nem hatott az FGF21 szérumszintjére és mRNA expressziójára a vázizomzatban, (209)
- kéthetes napi tartós edzés és akut kitartó aktivitás növelte az FGF21 szintet, amelyet a szérumban nem észterifikált zsírsavszint emelkedése követett. (3) (35)

2.9.5.3. Tumor necrosis factor alpha (TNF-alfa)

A tumor nekrosis faktor alfa (TNF-alfa) egy gyulladásos citokin, illetve egy proinflammatorikus adipokin, amelynek emelkedett szintje β -sejt elégtelenséggel és inzulinrezisztenciával mutat összefüggést cukorbetegségben és elhízásban. (151) 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél a zsigeri zsírszövetben a TNF-alfa növekedése pozitívan korrelál az inzulinrezisztenciával és az elhízással. A TNF-alfa magas szinten levő expressziója az inzulin receptor egy szubsztrát (IRS-1) foszforilációját okozza, és így megakadályozza az inzulin kölcsönhatását az inzulin receptorral. (186) A rendszeres testmozgás csökkentheti a proinflammatorikus citokinek termelődését és csökkentheti a zsigeri zsír raktározását, gátolva a gyulladásos sejtek beszűrődését és aggregációját, hatékonyan enyhítve a szisztémás gyulladást és fenntartva az egyensúlyi állapotot. Bizonyos gyulladáscsökkentő tényezők, amelyek a vázizomrostok összehúzódásából erednek, edzés közben a vérben felszabadulnak, mint például a TNF-alfa. A TNF-alfa fokozza a hormonszenzitív lipáz aktivitását a zsírszövetben, és így fokozza a szabad zsírsavak keringésbe jutását. (151)

Az FNDC5 gén expresszió és a transzdifferentiáció negatív szabályozójaként ismert TNF-alfa, LEP, illetve FSP-27 szintek között negatív asszociáció áll fenn, míg a barna zsírszövet markerei (PRDM-16 és UCP-1) és az FNDC5 gén expresszió szintjei között pozitív összefüggést mutattak ki. (136) (72) (200)

2.9.6. Adipokinek

A túlzott zsírosodás és a zsírsejtek diszfunkciója szorosan összefügg olyan anyagcsere-betegségekkel, mint például az elhízás, a 2-es típusú diabetes és az érlemeszesedés.

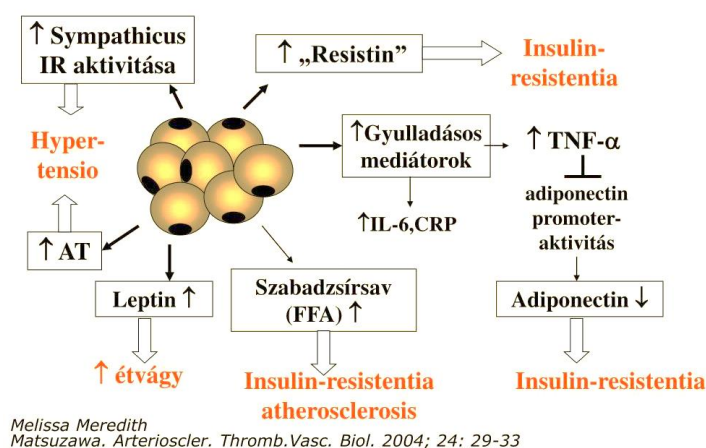
2.9.6.1. Adiponektin

Az adiponektin az egyik jól jellemzett klasszikus adipokin. Elhízott egyéneknél az adiponektin zsírsejtek általi expressziója csökken, és gátolja a gyulladást elősegítő citokinek, mint például IL-6, TNF-alfa termelődését, ezáltal csökkenti az oxidatív stressz mértékét. (206) Az adiponektin plazmaszintje csökken elhízott 2-es típusú cukorbetegségben és inzulinrezisztenciában, és fordítottan korrelál a BMI-vel. A megnövekedett szintek súlycsökkenéssel, a csökkent szintek súlygyarapodással járnak. A hideg expozíció elősegíti az elhízás elleni hormon, azaz az adiponektin termelődését a subcutan fehér zsírsejtekben. A hideg által kiváltott adiponektin az M2 makrofágok proliferációján keresztül szabályozza a thermogen folyamatot, ami a subcutan fehér zsírsejtek barnulásához vezet. (67)

Továbbá az adiponektin fokozza a zsírsav oxidációt és glukózfelvételt a vázizomzatban, és az AMPK aktiválása révén elnyomja a glukóztermelést a májban, ezenkívül in vivo stimulálja az inzulin szekréciót, és a hypoadiponektinaemia pedig β -sejt diszfunkciót okoz. (162) Összefüggés mutatható ki a PPAR- α aktiválásával, melynek eredményeként javulás figyelhető meg a zsírsavak fokozott oxidációjával és az inzulinérzékenységgel, másrészt a testmozgásnak ellentmondásos hatása van az adiponektin és a plazma adiponektin szintjére. Megfigyelték, hogy az elhízott férfiak plazma adiponektin szintje jelentősen megemelkedett akut aerob edzés hatására, ezzel szemben más tanulmányok azt igazolták, hogy enyhe vagy mérsékelt testmozgás nem befolyásolta az adiponektin szintjét. (117) Azt is megállapították, hogy a nagy intenzitású edzés csökkentette az adiponektin koncentrációt a kis (LMW) és közepes (MMW) molekulatömegű adiponektin szintjének csökkentésével, de nem a nagy molekulatömegű szintjével. Ezek az adatok arra a következtetésre mutatnak rá, hogy az edzés intenzitása és az időtartama fontos az adiponektin szint szabályozásában. Az adiponektin gyulladáscsökkentő tulajdonságai fontos szerepet játszanak az atherosclerosis progressziójának lassításában 2-es típusú diabetesben, és jótékony hatással lehetnek az inzulinrezisztenciára azáltal, hogy gátolják az NF- κ B indukált aktiválódását az endothel sejtekben. (130)

2.9.6.2. Leptin

A leptin egy klasszikus adipokin, amely jórészt zsírséjtekből választódik ki és jut a véráramba. Ez egy gyulladást elősegítő adipokin, amelyet leptinhoányos egerekben azonosítottak. A leptinhoányos egerekben fokozott táplálékfelvételt, csökkent energiafelhasználást, inzulinrezisztenciát, diszlipidémiát és elhízást találtak. (16) Azonban pozitív korrelációt találtak a vér leptinszintje és a zsírtömeg között, és arra a következtetésre jutottak, hogy elhízott egyének vérében magas a leptinszint. Így a leptin az elhízás fontos prediktora lehet, továbbá a leptin fokozza a monociták TNF-alpha és IL-6 termelését, elősegítik bizonyos reaktív oxigénfajták (ROS) termelődését, és serkenti a migrációs válaszokat a monocitákban, valamint a sejtproliferációt. (6. ábra) (16)



6. ábra: Leptin rezisztencia

Továbbá a krónikus gyulladás és megnövekedett TNF-alpha fontos szerepet játszik a leptinrezisztens elhízott egyének hyperleptinaemiájában. Fokozott gyulladásgátló válasz figyelhető meg leptinrezisztenciában, 2-es típusú cukorbetegség körében. (196)

3. Célkitűzések

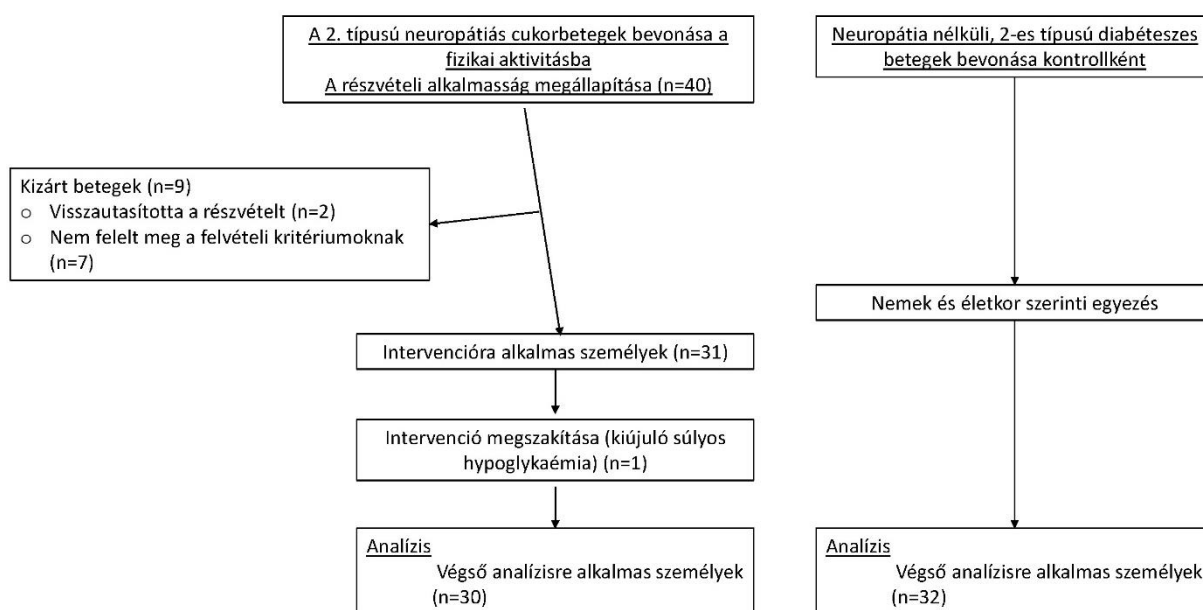
Munkánk célja volt, hogy felmérjük az endothel diszfunkció markerei és a NO szintézis közötti összefüggéseket disztális szenzoros polyneuropathiában szenvedő 2-es típusú cukorbetegéknél hat hónapos ALA kezelés után. Ezen túlmenően összefüggéseket kerestünk az ADMA szint változása és a perifériás szenzoros és autonóm neuropátia súlyossága között az ALA kezelést követően.

Vizsgálatunkban az FGF21 szint változását elemeztük gyulladásos paraméterek, az adiponektin és a leptin szérumszintjével összefüggésben 6 hetes aerob edzésprogramot követően disztális szenzoros polyneuropathiában szenvedő T2DM betegek esetén. Összefüggést feltételeztünk az FGF21 szint változása és a perifériás szenzoros neuropátia súlyossága között a T2DM-es betegek fizikai aktivitás után.

4. Betegek és módszerek

4.1. Betegek beválasztása a 6 hetes mozgásterápia vizsgálatához

Vizsgálati csoportunkban 30 felnőtt, 2-es típusú diabetesben és disztális szenzomotoros polyneuropathiával szövődött beteg (9 férfi és 21 nő, átlag életkor: $61,97 \pm 8,1$ év; T2DM fennállásának átlagos ideje $10,3 \pm 3,7$ év, disztális neuropathia fennállásának ideje $8,7 \pm 5,6$ év) vett részt. Emellett kontrollként 32 fő életkorhoz és nemhez illeszkedő diabéteszes nem polyneuropathiás személyt vontunk be vizsgálatunkba (10 férfi és 22 nő, átlag életkor: $64,37 \pm 6,52$ év, a 2-es típusú diabetes fennállásának átlagos ideje $10,9 \pm 4,1$ év volt). A betegek kiválasztási folyamata a 7. ábrán látható.



7. ábra: Neuropathiás és nem neuropathiás T2DM betegek kiválasztási folyamata

4.2. Betegek beválasztása az alfa-liponsav (ALA) kezelés hatásának vizsgálatához

Második vizsgálatunkba 54 fő neuropathiás 2-es típusú diabetesben szenvedő beteg (22 férfi és 32 nő, átlag életkor: $64,15 \pm 8,66$ év, T2DM fennállásának átlagos ideje $12,4$ (4,1-14,7) év, diabéteszes neuropathia fennállásának időtartama $3,2 \pm 1,4$ év) vett részt. A kutatás ideje alatt valamennyi beteget naponta orális úton 600 mg ALA-val (WÖRWAG PHARMA GmbH, Böblingen, Németország) kezeltünk 6 hónapon át. Emellett 28 fő életkorban és nemben illesztett, neuropathiával nem rendelkező T2DM betegeket vontunk be (diabetes időtartama $12,1$ (4,0-14,6) év). A vizsgálat ideje alatt minden résztvevő állapota megfelelően kontrollálva volt orális antidiabetikumokkal (metformin, szulfonilurea és/vagy DPP4-gátlók),

inzulinterápiában részesülő betegek nem kerültek beválasztásra. A kutatásba nem kerültek beválogatásra diabeteses nephropathiában (eGFR <60 ml/perc/1,73 m² és/vagy perzisztáló albuminuria), diabéteses proliferatív retinopathiában, 1-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek és azok, akiknek kórelőzményében kardiovaszkuláris betegség, coronaria betegség vagy myocardialis infarctus, NYHA III-IV.stádiumú súlyos szívelégtelenség vagy malignitás szerepelt. Kizárásra kerültek továbbá terhesek, májbetegek, neurológiai és haematológiai betegek, autoimmun és endokrin betegek, dohányosok és alkoholisták, akiknek a betegségük befolyásolhatta volna a perifériás neuropathia kialakulását. Az edzéscsoportba tartozó betegek minden tagja normál nyugalmi EKG eredménnyel és megfelelő boka/kar index-szel rendelkezett és ischaemiás szívbetegségre vagy perifériás artériás megbetegedésre utaló eredmények, illetve jelek nem voltak felfedezhetőek kivizsgálásuk során. A betegek a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Belgyógyászati Klinika „A” épület – Debreceni Diabeteses Neuropathia Centrumából kerültek beválogatásra. Valamennyi résztvevő megfelelő tájékoztatás után beleegyező nyilatkozatot írt alá. A kutatási tervet a helyi és regionális etikai bizottságok elfogadták (ETT-TUKEB: 5287-2/2019/EKU), a vizsgálat kivitelezése a Helsinki Nyilatkozat irányelvei szerint zajlott.

4.3. Edzésprogram kivitelezése

Az alkalmazott mozgásterápia a Nordic Walking tréning volt, amelyet gyógytornász felügyelt és szükségyszerűen korrigált. A mozgásprogram hat héten át tartott, hetente három alkalommal, egy-egy edzés 70 percet vett igénybe. Minden edzést állapotfelméréssel kezdtünk és fejeztük be, az edzések mindig előre megbeszélte időpontban történtek. Az első alkalom előtt tájékoztattuk a betegeket, hogy a mozgás programon kényelmes sportruházatban és lábbeliben jelenjenek meg, emellett felhívtuk a betegek figyelmét a hypoglykaemia veszélyére, és megkértük őket, hogy ennek elkerülése érdekében hozzanak magukkal könnyen mobilizálódó szénhidrátot (például szőlőcukor), illetve szendvicset, valamint vizet. Szükséges volt még mindenki számára egy vércukorszint mérőt magával hozni, amellyel az edzések előtt és után a vércukorszinteket ellenőrizni tudtuk, hogy a megfelelő tartományban vannak-e.

4.4. A tornaprogram felépítése

A Nordic Walking tornaprogram tízperces bemelegítéssel, nyújtással kezdődött, ennek célja az edzésre történő fizikális és mentális ráhangolódás, valamint a sérülések elkerülése, megelőzése volt. A gyakorlatokat a fokozatosság elvének betartásával építettük egymásra, így a nagyobb

ízületek és izomcsoportok átmozgatásával kezdtünk, majd haladtunk a kisebbek felé. Kezdetben kisebb amplitúdójú gyakorlatokkal indítottunk, majd a bemelegítés végére eljutottunk a dinamikus gyakorlatokig, amelyek a pulzusszámot már a megfelelő szintre emelték. A mozgásprogram törzsét 50 percen át tartó Nordic Walking tréning adta, a gyalogló edzések közepes intenzitással történtek. Az edzések közben folyamatosan figyeltük a betegek állapotát, szükség esetén csökkentettünk az intenzitáson, illetve megálltunk, és a keringés helyreállítása érdekében pár légzőgyakorlatot végeztettünk. Az edzések 10 perces levezetéssel fejeződtek be, légző- és nyújtógyakorlatokat alkalmaztunk a légzés és keringés nyugalmi állapotba történő visszaállítása érdekében. A mozgásprogram előtt és után felmérésre került az állóképesség a VO_{2max} (ml/kg/min) mérése által, 1600 méteres gyaloglási tesztel vizsgálva.

A VO_{2max} megbecsülhető egy 1 mérföldes séta során a táv elvégzéséhez szükséges idő, a beteg neme, életkora, túlsúlya és a séta végi pulzusszáma alapján. A betegek BMI (Body Mass Index) értéke és pulzusszáma (POLAR 300, 17954515,02 ENG 04/2016, Kína, eszközzel monitorozva) mérve voltak az edzésprogram előtt és után. A 6 hetes edzésprogram befejeztével minden beteg esetében vérvétel és neurofiziológiai vizsgálatokat végeztünk.

A szenzoros neuropathia áramérzet küszöbértékét Neurometer[®] eszköz használatával tudtuk vizsgálni ambuláns ellátás keretein belül. A kontroll betegek nem vettek részt mozgásterápiában, értékeik csak az összehasonlítások alapjául szolgáltak a vizsgálat során.

4.5. Vérvétel

A vénás vérvételek éjszakai éhezést követően reggel történtek, a szérum minták levétele után előkészítésre kerültek a laboratóriumi vizsgálatokhoz. A rutin laboratóriumi vizsgálatokat (összcholeszterin, HDL-C, LDL-C, triglicerid, kreatinin, húgysav, glukóz, HbA1c) Cobas c501 autoanalizátor segítségével friss szérumból végezték (Roche Ltd., Mannheim, Németország) a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Laboratóriumi Medicina Intézetében.

A szérum minták tárolása a további elemzések elvégzéséig -70 C-on történt.

A reagensek ugyanattól a gyártótól kerültek beszerzésre, és a vizsgálatokat a gyártó ajánlása szerint végezték.

4.6. Laboratóriumi mérések

4.6.1. FGF21 szint mérése

A szérum FGF21 koncentráció meghatározása kereskedelmi forgalomban kapható ELISA módszerrel (HUMAN FGF21 ELISA, Biovendor, Brno, Cseh Köztársaság) történt 1,6 és 2,4% közötti szórás tényezőn belül (intra-assay CV értékek), illetve 3,1 és 3,5% közötti szórási tartományban. Az FGF21 mérése a gyártó utasításai szerint történtek. Az értékeket pg/ml-ben fejeztük ki.

4.6.2. Irizin szint mérése

Az irizin szérum koncentráció mérésére kereskedelmi forgalomban kapható ELISA kitet használtunk (HUMAN FGF21 ELISA, Biovendor, Brno, Cseh Köztársaság). A próbán belüli (intra-assa) és a próbák közötti (inter-assa) CV értékek az irizin mérése során 4,8-7,9% és 8,0-9,7% voltak. Az irizin legalacsonyabb szintje (1 ng/ml) ezzel a vizsgálattal mérhető, a gyártó utasításainak figyelembevételével.

4.6.3. Leptin és adiponektin szint mérése

A vizsgálatba bevont betegek adiponektin és leptin szérumok mérése a kereskedelmi forgalomban elérhető ELISA kittel történt (Human Total Adiponektin/Acrp30 Quantikine és Human Leptin Quantikine Immunoassay, R&D Systems Europe Ltd., Abington Anglia).

A totál adiponektin mérésére vonatkozó intra- és inter-assay együttható variációi 2,5-4,7% illetve 5,8-6,9% voltak. A leptin mérésének pontossága a vizsgálaton belül CV-k 3,0% és 3,3% között terjedt, a próbák közötti szórástényező 3,5 és 5,4% között voltak.

4.6.4. ADMA szint mérése

A szérum ADMA-koncentrációkat kereskedelmi forgalomban kapható, kompetitív ELISA kittel (ADMA-ELISA, DLD Diagnostica GmbH, Hamburg, Németország) mértük 5,7 és 6,4% közötti intra-assay, illetve 8,3-10,3%, vizsgálatok közötti CV-kkel. Az ADMA szérum szint mérését a gyártó utasítása szerint végeztük. Az értékeket $\mu\text{mol/l}$ -ben fejeztük ki.

4.6.5. TNF-alfa szint mérése

A TNF-alfa szérumszintjét szendvics ELISA teszttel (high-sensitivity TNF- α Quantikine ELISA kit, R&D Systems Europe Ltd., Abington, Anglia) mértük. A szérumszintek mérése a gyártó és instrukcióinak megfelelően történt. A vizsgálaton belüli CV-k 1,9 és 2,2%, illetve az inter-assay CV-k 6,2 és 6,7% között változtak. Az értékeket pg/ml mértékegységben kerültek megadásra.

4.6.6. Oxidált LDL szint mérése

Az oxidált LDL (oxLDL) szint meghatározása szendvics ELISA teszttel történt (Mercodia AB, Uppsala, Svédország). Közvetlen szendvics technikán alapszik, amely során két monoklonális antitestek az antigén determinánsok ellen irányul az oxidált apolipoprotein B molekulán. Az oxLDL mérésére szolgáló intra- és inter-assay koefficiens variációi 5,5-7,3% illetve 4,0-6,2% voltak, érzékenység < 1 mU/l.

4.6.7. ICAM és VCAM-1 szint mérése

Az ICAM és VCAM-1 szinteket ICAM és VCAM-1 szendvics ELISA teszttel történt (R&D Systems Europe Ltd., Abington, Anglia). Az ELISA eljárásokat szigorúan a gyártó utasításai szerint végeztük. A vizsgálaton belüli CV-k és az inter-assay CV-k 3,7-5,2% és 4,4-6,7% (ICAM-1), 2,3-3,6% és 5,5-7,8% (VCAM-1) voltak. Az értékek ng/ml mértékegységben történtek megadásra.

4.6.8. Nitrit-koncentráció mérése

A nitrit tartalmat az NO-termelés indikátorként vizsgáltuk Griess reakció szerint.

300 μ l deprotonizált plazmát inkubáltunk azonos térfogatú Griess-reagenssel (szulfanilamid és N- (1-naftil)-etil-diamin-dihidroklorid, 2,5% H_3PO_4 -ben oldva, 0,5%-os illetve 0,05%-os oldatban, majd összekevertük 1:1 térfogatarányban, közvetlenül a használat előtt) 10 percig szobahőmérsékleten, sötétben. Az optikai sűrűséget spektrofotometriásan 550 nm-en mértük.

A nitrit-koncentráció mérése standard nátrium-nitrit alkalmazásával történt (10-100 μ mol/l). Az értékek μ mol/l-ben lettek kifejezve.

4.7. A perifériás idegi funkció felmérése

A programban minden résztvevő esetében részletesen felmérésre került a perifériás neuropathia DN4 kérdőív segítségével. A neuropathiás fájdalom szindróma szűrésére rezgésérzékelési küszöbérték, illetve kvantitatív szenzoros tesztek elvégzésére is sor került. A disztális szenzomotoros polyneuropathia diagnózisának vizsgálatára in vivo corneális konfokális mikroszkópos diagnosztikát alkalmaztunk szemész szakorvos bevonásával. A perifériás szenzoros idegi funkció vizsgálatára az áramérzett küszöbérték tesztet (CPT) használtunk Neurometer® (Neutron Inc., Baltimore, Maryland, USA, 2002) eszköz használatával. A Neurometer® a gyártó által elvégzett vizsgálatok szerint alkalmas a perifériás neuropathia kimutatására különböző megbetegedésekben, többek között a cukorbetegségben (Neurometer® 1999).

4.7.1. DN4 kérdőív

A DN4 kérdőívet kutatásra vagy rutin klinikai felhasználás céljára fejlesztették ki. Segítségével egyszerűen és nagy biztonsággal elkülöníthető egymástól a neuropathiás és nociceptív fájdalom. A fájdalom erősségének vagy a fájdalomcsillapító terápia hatékonyságának megítélésére nem alkalmas. A kérdőív első része a beteg kikérdezéséből áll, melyet egy egyszerű és gyors betegvizsgálat követ. A kérdőív kitöltése során minden kérdésre „igen” vagy „nem” választ kell adni. Minden „igen” válasz 1 pontot ér. A beteg kikérdezésével és vizsgálatával szerezhető 10 pontból 4 vagy magasabb pontszám esetén a neuropathiás fájdalom diagnózisa nagy biztonsággal felállítható. A DN4 kérdőív a mellékletben található.

4.7.2. Neurometer®

A Neurometer®-rel végzett CPT vizsgálat során szinuszos váltakozóáram formájában egy rövid inger kerül leadásra három különböző frekvencián: 2 kHz, 250 Hz és 5 Hz-en. Ilyen módon vizsgálhatóak a vastag myelinizált A-B rostok, a vékony myelinizált A-B rostok és vékony myelinizálatlan C-rostok funkciói is. Az eljárás lényege az áram érzett meghatározásán alapszik, amellyel a test felületen végzett alacsony feszültségű elektromos impulzus (0,01-9,99 milliampères tartományon belül ± 50 mikroampères) pontossággal lehet megállapítani. Az áramingert a mutatóujj disztális két oldalán szimmetrikusan helyezzük fel a kézen (n. medianus), a lábon pedig a hallux disztális dorsalis felszínére (n. peroneus) helyezett két kis elektródán keresztül kerül leadásra. Az áramerősséget fokozatosan emeljük, amíg a beteg meg nem érzi az impulzusokat, majd fokozatosan csökkentjük mindaddig, amíg a vizsgálati alany egy már fájdalomtalan, de még érzékelhető inger megjelenítését jelzi az adott területen. A

Neurometer[®] CPT teszt automatikusan állítja be a stimuláció szintjét a beteg reakciója alapján. Az értékek mA mértékegységben kerültek kiszámításra.

4.8. A cornea beidegzésének vizsgálata

A diabeteses retinopathia a cukorbetegség fontos mikrovaskuláris szövődménye, melynek rutinszerű vizsgálata mellett egyre nagyobb jelentőségű a szaruhártya károsodásának megítélése is. A vékonyrost neuropathia diagnosztikájában a cornea beidegzésének vizsgálata bizonyított eljárás, amely a diabeteses neuropathia monitorozására és súlyosságának megállapítására is alkalmas.

4.8.1. Konfokális cornea mikroszkópia

A konfokális cornea mikroszkópia a szaruhártya nagyfelbontású, sejtszintű, in vivo és nem invazív elemzésében új távlatokat nyitott. A konfokális cornea mikroszkópia alkalmazásával in vivo a cornea felszínével párhuzamosan jó minőségű, torzításmentes optikai metszetek készíthetők. A jelenleg is használatban lévő modern konfokális cornea mikroszkópia diffrakció-limitált leképezéssel, a pontszerű fényforrást a cornea igen kis területére fókuszálják, és a reflektálódó fényt összegyűjtő detektorok pontszerű képet biztosítanak, mivel a fókuszon kívül eső zavaró szignálokat nem rögzítik, így 1-2 μm -es horizontális és 10-14 μm -es axiális felbontóképesség is regisztrálható a használt objektív leképezésétől (600-800-szoros nagyítás) függően.

4.9. Statisztikai módszerek

A statisztikai elemzéseket a Statistica[®] 13.5.0.17 szoftverrel (TIBCO Software Inc. USA) végeztük. Az eloszlás normalizálásának a vizsgálatához Kolmogorov-Smirnov tesztet alkalmaztunk. Két kategorikus változó közötti kapcsolat számítása Khi-négyzet próba segítségével történt. Normál eloszlás esetén a laboratóriumi és antropometriai paraméterek közötti különbséget, a diabeteses kontrolloknál és a diabeteses neuropathiás betegeknél edzésprogram előtt kétmintás t-próbával vizsgáltuk. Az adatok megadása átlag $\pm$ szórás formátumban történt. Nem normál eloszlás esetén a korábban említett különbséget Mann-Whitney u-teszttel elemeztük. Az adatokat medián (alsó kvartilis – felső kvartilis) formátumban kerültek feltüntetésre. Az edzésprogram előtt és után értékek közötti különbségek vizsgálatához párosított t-próbát (normál eloszlás esetén) illetve Wilcoxon-próbát (nem normál eloszlás esetén) alkalmaztunk. A változók közötti különböző kapcsolatokat Pearson korrelációval analizáltuk és szükség esetén a vizsgálandó paramétereket, ha azok nem voltak normál eloszlásúak, logaritmizáltuk. Az eredmények értékelése során a $p \leq 0,05$ p-értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

5. Eredmények

5.1. 6 hetes fizikai aktivitás kedvező hatásainak vizsgálata

A disztális szenzoros polyneuropathiában (DSPN) szenvedő betegek edzésprogram előtti és utáni állapotára jellemző, illetve a kontroll személyeknél mért klinikai és laboratóriumi adatokat az 4. táblázat foglalja össze.

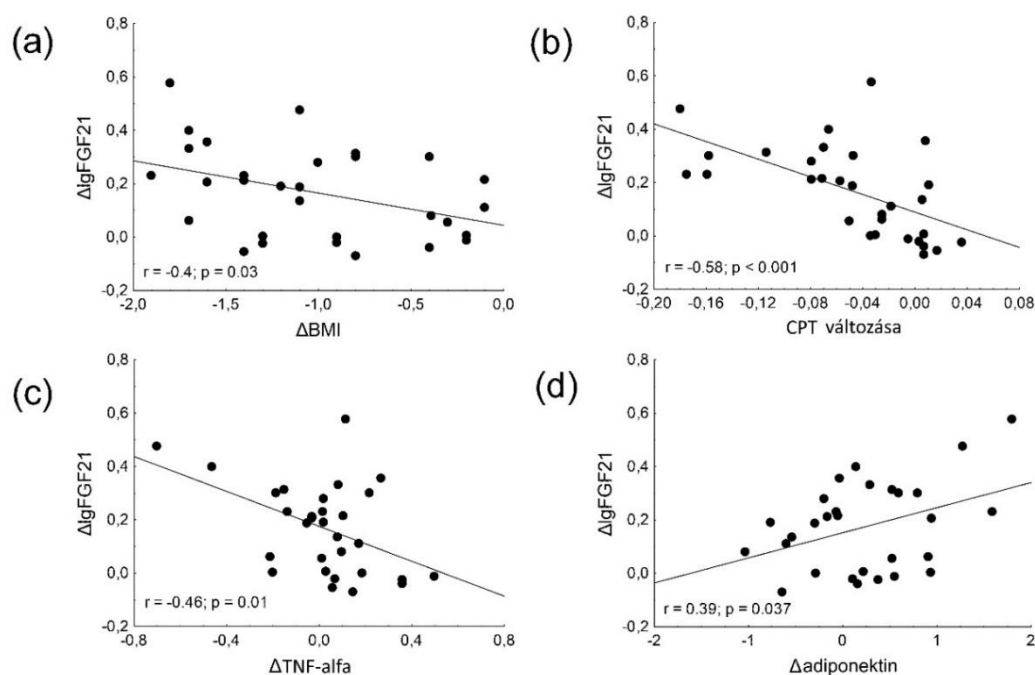
	1. Diabeteses betegek neuropathiával aerob edzés előtt	2. Diabeteses betegek neuropathiával aerob edzés után	3. Kontroll betegek 2-es típusú diabetes mellituszal	p-érték (1_2)	p-érték (1_3)	p-érték (2_3)
Betegek száma (férfi/nő)	30 (9/21)		32 (10/22)			
Betegek életkora (évek)	61.97 ± 8.09		64.37 ± 6.52		0.2	
Diabetes fennállásának hossza (évek)	10.3 ± 3.7		10.9 ± 4.1		0.3	
BMI (kg/m ²)	31.6 ± 3.94	31 ± 3.81	29.3 ± 2.88	<0.001	0.004	0.1
Haskőrfogat (cm)	92.2 ± 16.22	90.07 ± 16.04	88.82 ± 10.68	<0.001	0.001	0.005
hsCRP (mg/l)	3.95 (1.5-9.1)	3.49 (1.8-6.5)	1.4 (0.6-2.9)	0.001	0.2	0.037
HbA1C (%)	7.09 ± 0.81	6.78 ± 0.87	6.98 ± 1.05	0.004	0.6	0.4
Kreatinin (μmol/l)	72.73 ± 14.48	74.27 ± 18	77.44 ± 19.66	0.4	0.4	0.5
Húgysav (μmol/l)	305.57 ± 68.6	308.33 ± 67.31	300.22 ± 61.95	0.7	0.8	0.6
Alanin	34.5 ± 3.6	32.1 ± 4.2	36.7 ± 2.8	0.7	0.7	0.8
Aminotranszferáz (U/l)						
Aszpartát	26.4 ± 3.7	28.9 ± 3.9	25.7 ± 3.5	0.7	0.7	0.3
Aminotranszferáz (U/l)						
Gamma-Glutamyl Transzferáz (U/l)	38.6 ± 4.4	36.3 ± 5.1	33.8 ± 5.2	0.2	0.4	0.8
Triglicerid (mmol/l)	2.5 ± 1.54	2.23 ± 1.09	2.3 ± 1.28	0.2	0.8	0.9
Totál koleszterin (mmol/l)	4.79 ± 1.17	4.77 ± 1.18	4.8 ± 0.97	0.9	1.0	1.0
HDL-koleszterin (mmol/l)	1.27 ± 0.32	1.31 ± 0.35	1.34 ± 0.36	0.3	0.5	0.8
nonHDL-koleszterin (mmol/l)	3.65 ± 1.12	3.49 ± 1.18	3.49 ± 1.25	0.3	0.6	1.0
LDL-koleszterin (mmol/l)	3.0 ± 1.03	2.95 ± 1.01	2.76 ± 1.09	0.7	0.4	0.5
FGF-21 (pg/ml)	140.62 (73.19-373.07)	168.89 (111.4-513.69)	133.54 (81.52-281.76)	0.002	0.6	0.1
TNF-alfa (pg/ml)	0.7 ± 0.4	0.57 ± 0.21	0.59 ± 0.27	0.04	0.02	0.3
Irizin (μg/ml)	4.32 ± 1.33	4.3 ± 1.29	4.73 ± 0.8	0.8	0.3	0.6
Adiponektin (μg/ml)	6.91 ± 3.32	7.09 ± 3.88	6.89 ± 3.32	0.4	1.0	0.9
Leptin (ng/ml)	30.72 ± 19.98	30.59 ± 18.38	20.93 ± 18.97	0.8	0.05	0.048
Áramérzet-küszöbérték (CPT) Neurometer® által mérve, mA	0.545 ± 0.082	0.498 ± 0.088	0.458 ± 0.021	0.04	<0.001	0.02

4. táblázat: Diabeteses neuropathiás betegek antropometriai és laboratóriumi vizsgálati adatai 6 hetes fizikai aktivitás során kettes típusú diabeteses, neuropathiával nem rendelkező betegek paramétereivel összehasonlítva

Az adatokat átlag ± standard eltérés vagy medián (alsó-felső kvartilis) formájában adjuk meg. Rövidítések: BMI, testtömegindex; FGF21, fibroblaszt növekedési faktor-21; HbA1c, hemoglobin A1c; HDL, nagy sűrűségű lipoprotein; hsCRP, magas érzékenységű C-reaktív protein; LDL, alacsony sűrűségű lipoprotein; TNF-alfa, tumor nekrosis faktor-alfa. ##: $p < 0,005$ a DN betegeknel a fizikai aktivitás előtt és után \$: $p < 0,05$ a DN betegeknel a fizikai aktivitás előtt a diabeteses kontrollokhöz képest \$\$: $p < 0,005$ a DN betegeknel a fizikai aktivitás előtt a diabeteses kontrollokhöz képest †: $p < 0,05$ a DN betegeknel a fizikai aktivitás után a diabeteses kontrollokhöz képest. ††: $p < 0,005$ a DN betegeknel a fizikai aktivitás után a diabeteses kontrollokhöz képest.

A neuropathiás betegek körében a BMI, a haskőrfogat, a hsCRP és a HbA1c értékekben szignifikáns csökkenést tapasztaltunk a 6 hetes aerob mozgásprogramot követően.

Ugyanakkor nem találtunk különbséget a szérum kreatinin, húgysav és a májenzim szintekben, valamint triglicerid, totál koleszterin, HDL-C, non HDL-C, LDL-C értékeiben, továbbá az irizin, adiponektin, leptin szintekben sem, az aerob mozgásprogram előtti és utáni értékeket összehasonlítva a DSPN szenvedő betegekben. A TNF-alfa és a hs-CRP szérum szintje szignifikánsan magasabb volt a diabeteses neuropathiában szenvedő betegekben, mint a kontroll személyekben. A hathetes mozgásprogram után az FGF21 szint szignifikánsan magasabb, ugyanakkor a TNF-alfa szérum szintje szignifikánsan alacsonyabb volt a DSPN betegeknél. A Neurometer[®] segítségével mért CPT-értékek szignifikáns javulást mutattak mozgásterápiát követően a DSPN betegekben, de a kontroll csoporthoz képest így is mindkét esetben (mozgásterápia előtt és után) szignifikánsan magasabbak voltak az értékek (4. táblázat).



8. ábra: A fibroblast growth factor 21 szint változásának (ΔFGF21) korrelációja (a) a testtömeg index változásával (ΔBMI); (b) az áramérzet küszöbérték változásával (ΔCPT); (c) a tumor nekrozis faktor- alfa szint változásával (ΔTNF-alfa) és (d) az adiponektin szint változásával (Δadiponektin) disztális szenzoros polyneuropathiában szenvedő 2-es típusú diabetes mellitusos betegekben 6 hetes fizikai aktivitás után

Negatív korreláció igazolódott a BMI változása és az FGF21 szint változása ($r=-0,4$; $p=0,03$), a CPT változása és a FGF21 változása ($r=-0,58$; $p<0,001$), valamint a TNF-alfa változása és FGF21 szint változása között ($r=-0,46$; $p=0,01$) (11. a-c. ábra). Szignifikáns pozitív korrelációt találtunk a BMI változása és a TNF-alfa szint változása között ($r=0,39$, $p=0,045$) a DSPN-ben szenvedő betegeknél 6 hetes fizikai aktivitás után (nincs feltüntetve). Negatív korrelációt figyeltünk meg a BMI változása és az adiponektin szint változása között ($r=-0,38$, $p<0,05$), továbbá szignifikáns pozitív korrelációt mutattunk ki az adiponektin változása és az FGF21 szint változása között ($r=0,39$, $p<0,037$) (8.d. ábra). Nem volt összefüggés a TNF-alfa és az FGF21 szintjének változása és a HbA1c szint változása között a DSPN-ben szenvedő betegeknél (nincs feltüntetve). A CPT és a TNF-alfa koncentráció változása között ($r=0,62$, $p<0,001$) szignifikáns pozitív korrelációt találtunk, valamint negatív korrelációt a CPT és az adiponektin szint változásai között ($r=-0,4$, $p<0,05$). Nem találtunk összefüggést a CPT-értékek változása és az irizin szint között (nincs feltüntetve).

5.2. ALA kezelés hatása az oxidatív stressz paraméterekre diabeteses neuropathiás betegekben

Az ALA kezelés előtti és utáni betegek klinikai és laboratóriumi jellemzőit, valamint a kontroll alanyok adatait az 5. táblázat foglalja össze.

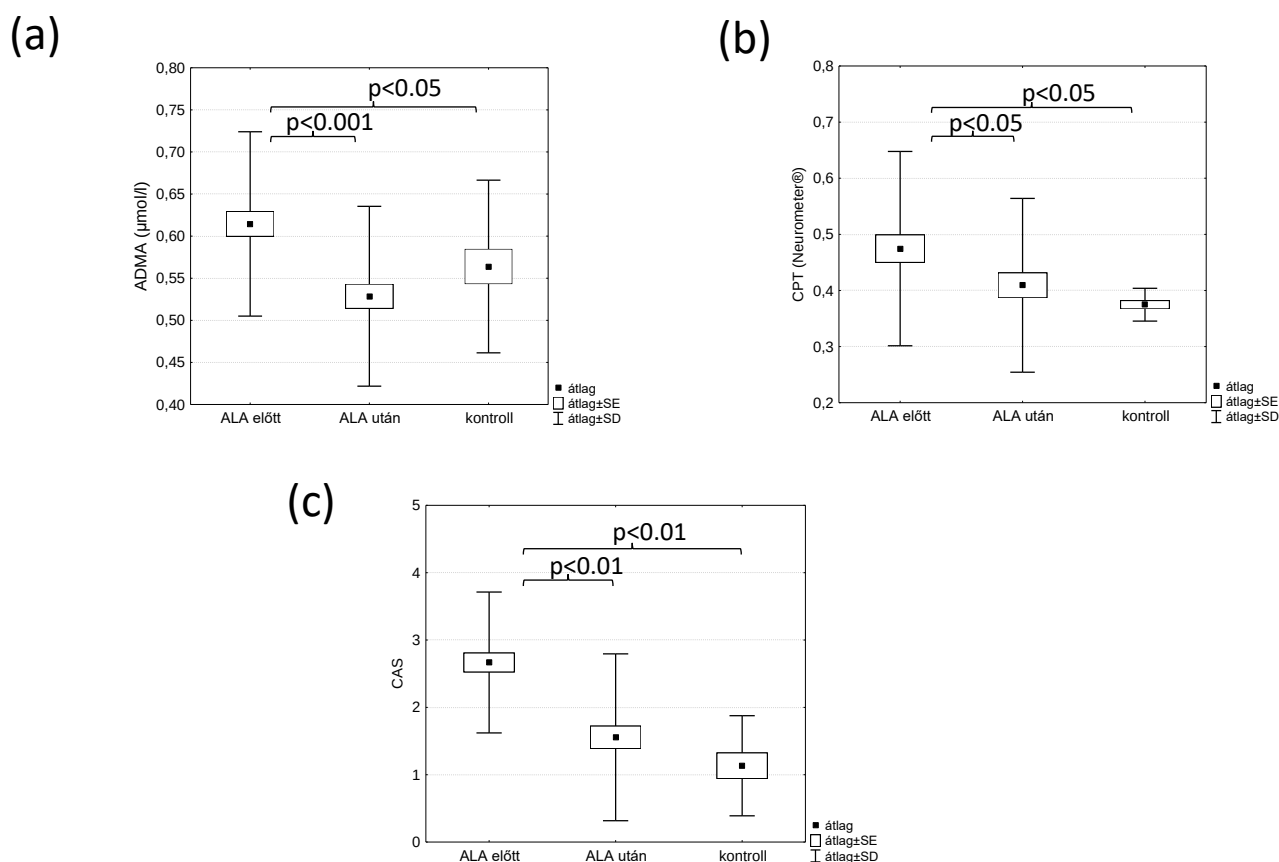
	1. Neuropathiás cukorbeteg az ALA- kezelés előtt	2. Neuropathiás cukorbeteg az ALA- kezelés után	3. Diabeteses kontrollbetegek	p-érték
Betegszám (férfi/nő)	54 (22 férfi, 32 nő)		28 (11 férfi, 17 nő)	
Betegek életkora (év)	64,15 ± 8,66		63,58 ± 5,12	nsz.
BMI (kg/m ²)	30,02 ± 3,29	29,95 ± 3,73	29,50 ± 2,86	nsz.
Glukóz (mmol/l)	7,34 ± 2,18	7,51 ± 2,60	7,44 ± 1,36	nsz.
Kreatinin (μmol/l)	72,61 ± 16,97	74,75 ± 14,65	75,17 ± 20,97	nsz.
Húgysav (μmol/l)	296,51 ± 76,44	304,33 ± 77,69	316,13 ± 57,37	nsz.
Triglicerid (mmol/l)	2,11 ± 0,72	2,03 ± 0,74	1,90 ± 0,67	nsz.
Teljes koleszterinszint (mmol/l)	4,84 ± 1,16	4,76 ± 1,24	4,90 ± 1,17	nsz.
HDL-C (mmol/l)	1,38 ± 0,37	1,38 ± 0,44	1,26 ± 0,33	nsz.
LDL-C (mmol/l)	2,98 ± 0,97	2,87 ± 1,16	2,84 ± 1,07	nsz.
NonHDL (mmol/l)	3,47 ± 1,08	3,38 ± 1,19	3,63 ± 1,19	nsz.
HbA1C (%)	6,94 ± 0,93	6,84 ± 1,04	6,78 ± 0,75	nsz.
ADMA (μmol/l)	0,62 ± 0,11	0,53 ± 0,11	0,56 ± 0,10	p<0,001 (1-2), p<0,05(1-3)
NO (μmol/l)	16,78 ± 11,10	21,58 ± 8,84	19,13 ± 10,86	p<0,05 (1-2)
VCAM-1 (ng/ml)	883,12 ± 322,05	885,25 ± 356,75	739,78 ± 127,83	p<0,05 (2-3)
ICAM-1 (ng/ml)	232,14 ± 81,61	248,62 ± 93,39	nk.	nsz.
oxLDL (U/l)	74,06 ± 32,97	76,86 ± 45,55	75,14 ± 25,13	nsz.
TNF-alfa (pg/ml)	1,21 ± 0,42	1,05 ± 0,50	nk.	p<0,05 (1-2)
Áramérzékelési küszöbérték (Neurometerrel, mA)	0,473 ± 0,171	0,409 ± 0,154	0,375 ± 0,124	p<0,05 (1-2), p<0,05(1-3)
Összetett autonóm pontszám (CAS)	2,67 ± 1,05	1,56 ± 1,24	1,13 ± 0,77	p<0,01 (1-2), p<0,01(1-3)

nk. nem kimutatható; nsz. nem szignifikáns

5. táblázat: Diabeteses neuropathiás betegek antropometriai és laboratóriumi adatai 6 hónapos alfa-liponsav (ALA) kezelés előtt és után 2-es típusú diabeteses, neuropathiával nem rendelkező betegek paramétereivel összehasonlítva

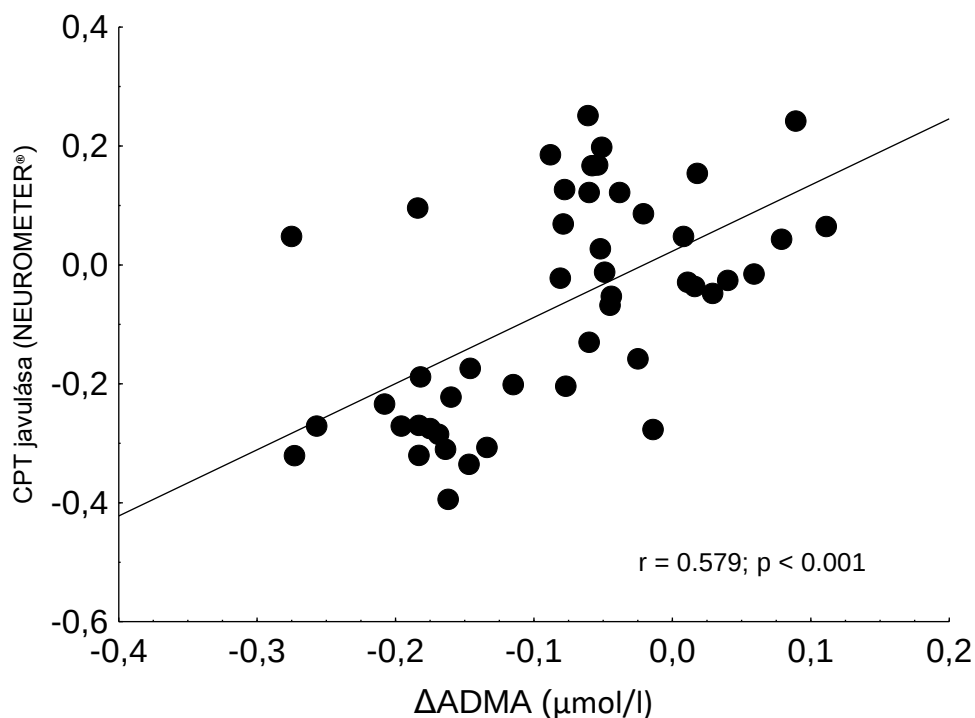
Az ALA kezelést követően a betegcsoportban nem történt szignifikáns változás a BMI, glukóz, kreatinin, húgysav, triglicerid, összkoleszterin, HDL-C, LDL-C, nonHDL, HbA1c, ICAM-1 és az oxLDL szint tekintetében. A VCAM-1 szint szignifikánsan magasabb volt a diabeteses

neuropathiában szenvedő betegeknel az ALA kezelés után, összehasonlítva a kontrollal (5. táblázat). Az ADMA és a TNF-alfa szint szignifikánsan csökkent, míg az NO szint szignifikánsan emelkedett a neuropathiás betegeknel az ALA kezelés után. A kezelés előtti ADMA szint szignifikánsan magasabb volt a neuropathiás betegeknel a diabeteses nem neuropathiás kontrollokhoz képest (5. táblázat, 9. a. ábra). Neurometerrel® miert CPT értékekben szignifikáns javulást és alacsonyabb CAS értékeket észleltünk diabeteses neuropathiában szenvedő betegeknel ALA kezelés után (9. b. és c. ábra). Továbbá mind a CPT, mind a CAS magasabb volt a betegeknel az ALA kezelés előtt a kontrollokhoz képest (5. táblázat, valamint 9. b. és c. ábra).



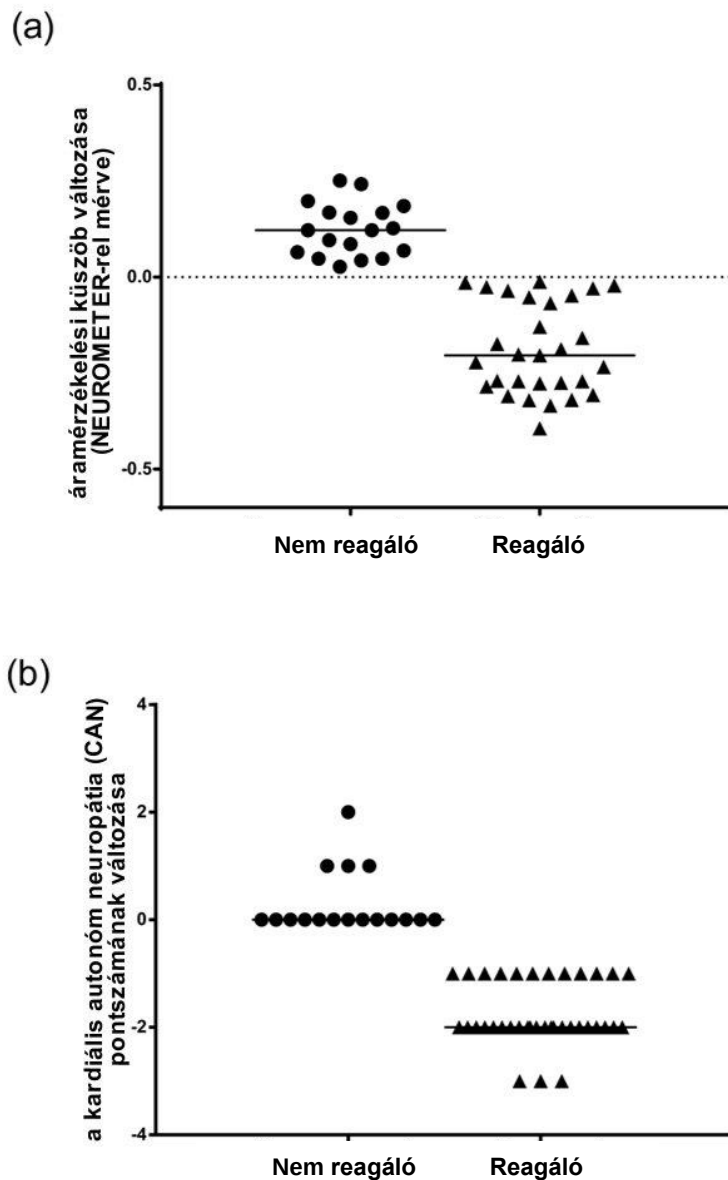
9. ábra: Az (a) aszimmetrikus dimetil-arginin (ADMA); (b) a Neurometerrel® mért áramérzet küszöbérték (CPT) és (c) az összetett autonóm tünet pontszám (CAS) disztális szenzoros polyneuropathiában szenvedő 2-es típusú diabeteses betegekben alfa-liponsav (ALA) kezelés előtt és után; 2-es típusú neuropathiával nem rendelkező betegek (kontroll) adataival összehasonlítva

A CPT-értékek javulása pozitívan korrelált az ADMA szint változásával ($r=0,58$; $p<0,001$) (10. ábra) neuropathiás betegekben ALA kezelés hatására. A TNF-alfa szintek változása pozitív korrelációt mutatott az ADMA szint változásával ($r=0,31$, $p<0,05$). Az ICAM-1 koncentrációk változása pozitív korrelációban voltak a VCAM-1 és a TNF-alfa szinttel ($r=0,43$, $p<0,01$; $r=0,49$, $p<0,01$). A CPT-értékek javulása szignifikánsan korrelált a CAS csökkenésével ($r=0,77$, $p<0,001$) (nincsenek feltüntetve).



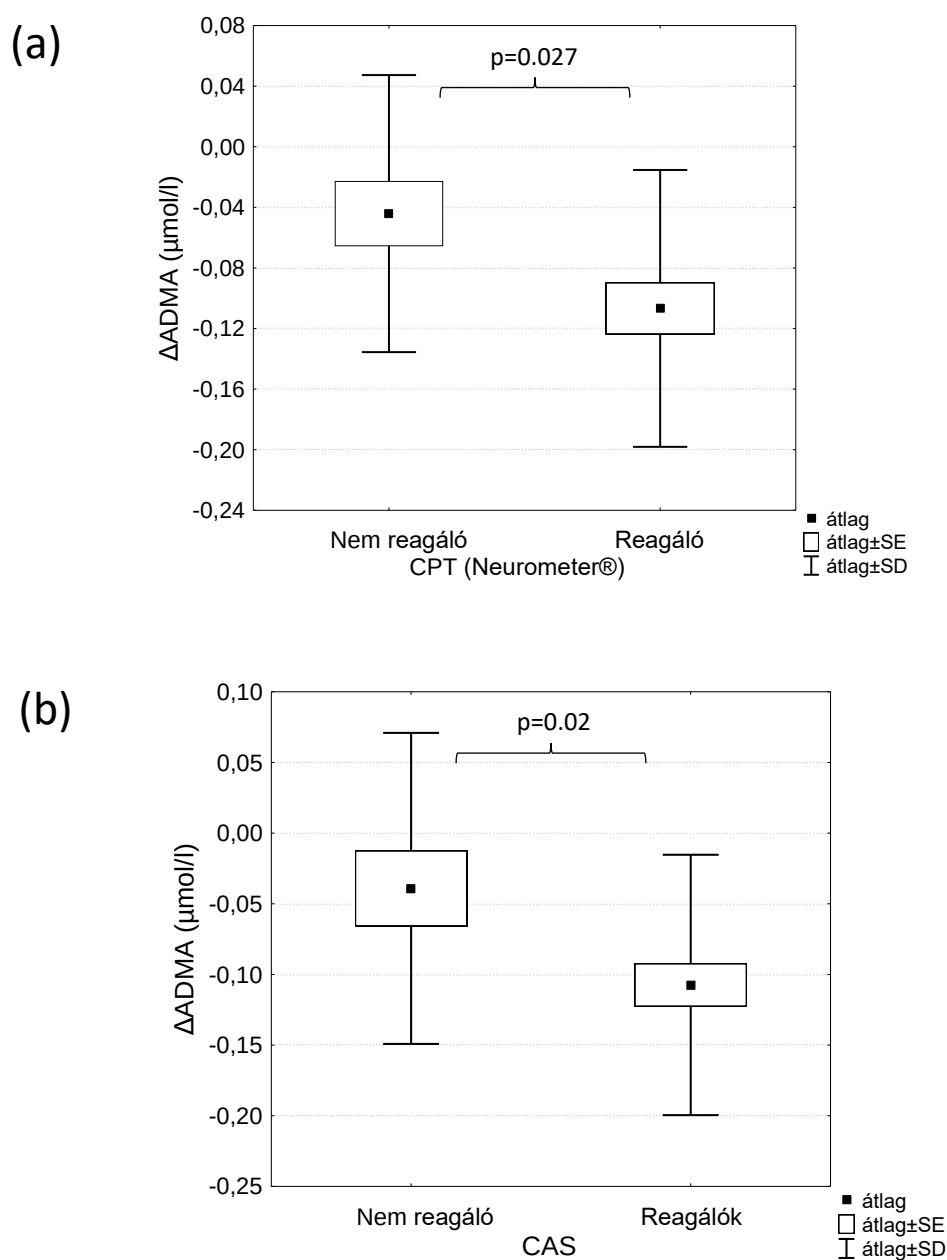
10. ábra: A Neurométerrel mért áramérzet küszöbérték (CPT) javulása és az aszimmetrikus dimetil-arginin (ADMA) szint változása közötti összefüggés diabeteses neuropatiával rendelkező betegekben ALA kezelés hatására

A továbbiakban a neuropathiás betegcsoportot két alcsoportra osztottuk az ALA kezelésre adott válasz alapján, amelyet a klinikai tünetek, valamint a CPT és a CAS javulása határozott meg. Ez alapján 36 reagálót (9 férfi/27 nő) és 18 nem reagálót különítettünk el (6 férfi/12 nő) (11. ábra).



11. ábra: (a) A Neurometer®-rel mért áramérzet küszöbérték (CPT) és (b) az összetett autonóm tünet pontszám (CAS) változása nem reagáló és reagáló neuropathiás kettős típusú diabeteses betegekben alfa-liponsav (ALA) kezelés hatására

Az ADMA szint csökkenése a reagálókban kifejezettebb volt a nem reagálókhoz képest (12. a. és b. ábra).



12. ábra: (a) Az aszimmetrikus dimetil-arginin (ADMA) szint változása a Neurometer®-rel meghatározott nem reagálók és reagálók, valamint (b) Az aszimmetrikus dimetil-arginin (ADMA) szint változása az összetett autonóm tünet pontszám (CAS) által meghatározott nem reagálók és reagálók esetében

6. Megbeszélés

6.1. A 6 hetes fizikai aktivitás kedvező hatása az FGF21 szintjére diabeteses neuropathiás betegek körében

Kutatásunk során szignifikáns összefüggést mutattunk ki az FGF21 koncentráció változása és a BMI, a CPT, a TNF-alfa ill. az adiponektin szintek változása között disztális szenzoros polyneuropathiában szenvedő 2-es típusú cukorbetegknél 6 hetes aerob mozgásterápiát követően. Ilyen irányú vizsgálatok korábban még nem történtek. A vizsgálati személyek FGF21 szintje szignifikánsan emelkedett a testmozgás hatására. Ezt a megfigyelést korábbi tanulmányok is alátámasztották, miszerint a fizikai aktivitás emeli az FGF21 szérumszintjét 2-es típusú cukorbetegségben. (175) Emellett egy friss retrospektív tanulmány igazolta, hogy a szérumszint FGF21 szint nagyobb mértékben emelkedett a nagyobb BMI-vel rendelkező betegekben a normál vagy alacsony BMI-vel rendelkező betegekhez képest. Magasabb FGF21 koncentrációt találtak azoknál a betegekben is, akik rendszeresen edzettek, sportoltak, azokhoz képest, akik csak időnként vagy egyáltalán nem végeztek ilyen jellegű tevékenységet. (180) Feltételezzük, hogy eredményeink azzal magyarázhatóak, hogy az FGF21 aktiválja az FGFR1 receptort és β -klotho kofaktort, amely a zsírsavak oxidációját és a lipogenezis gátlását idézi elő. (101) Kísérletes vizsgálatok során azt találták, hogy az FGF21 terápia növeli az inzulinérzékenységet, csökkenti a triglicerid szintet, valamint jó hatással bír a testsúlyra és a zsír eloszlásra elhízott állatmodelleken vizsgálva. Mind a fehér, mind a barna zsírsejtek nagy mennyiségű β -klotho-t és FGFR1c-t expresszálnak, ami következetesen magas FGF21 érzékenységet okoz az adipocitákban. (56) Az FGF21 plazmaszintjét közvetlenül a PPAR α indukálja a májban az éhomi és a PPAR α agonisták hatására. Kísérleti tanulmányok kimutatták, hogy az FGF21 kezelés növeli az inzulinérzékenységet, csökkenti a triglicerid szintet, és jótékony hatással van az elhízott állatmodellek testtömegére és zsíreloszlására. (101)

Az FGF21-et túltermelő transzgenikus egerek lipolízist indukálnak a zsírszövetben, különösen a hormonérzékeny lipáz és a zsírsav triglicerid lipáz aktiválása révén. (86) Ugyanakkor FGF21 *knock out* egerekben csökkent éhomi vércukorszint, glükogenezis, máj béta-oxidáció és ketogenezis igazolódott, ami azt mutatja, hogy az FGF21 közvetítette a PPAR α hatását a vázizomzatban az éhezéshöz és edzéshez történő alkalmazkodás során. (149) Az inzulinrezisztencia esetében a mitokondriális légzési lánc hiánya, amely a vázizomsejtek kompenzáló válaszával jár együtt az FGF21 mRNS fokozott expressziója és csökkent lebomlása révén, serkenti a mitokondriális funkciót egy PGC-1 α függő úton. (136) A PGC-1 α

a mitokondriális biogenezis fő szabályozója, a nukleáris légzőfaktor és a mitokondriális transzkripciós faktor felerősítésével, ami a mitokondriális DNS replikáció és a géntranszkripció általános növekedéséhez vezet. A hosszan éheztetett FGF21 *knock out* (KO) egerek nem indukálják a PCG-1 α expressziót, valamint szervezetükben károsodott a glükoneogenezis és a ketonezis. Egyre több bizonyíték utal arra, hogy az FGF21 csökkentheti az ateroszklerózist szív- és érrendszeri betegségekben. (91)

Legújabb kutatások kimutatták, hogy az FGF21 gátolhatja az artériás meszesedést az érkárosodás kísérleti modelljeiben különböző mechanizmusokon keresztül, beleértve az endoplazmatikus retikulum stressz által közvetített apoptózisának elnyomását és a vaszkuláris simaizomsejtek oszteogén átmenetének gátlását. (169) Ugyanakkor paradox módon pozitív összefüggés van az FGF21 szint és a szív- és érrendszeri, anyagcsere-betegség, mint például a koszorúér-betegség, az elhízás és a 2-es típusú cukorbetegség között. (117) (100) (118) Egy másik klinikai vizsgálatban az akut miokardiális infarktust a keringő FGF21 szint csökkenésével is összefüggésbe hozták. (215) Mindezek alapján megállapítható, hogy az elmúlt években számos tanulmány jelent meg ebben a témában, amelyek gyakran ellentmondásos eredményeket mutattak a metabolikus paraméterek és a betegek gyógyszeres kezelése tekintetében. A vizsgálatunkba bevont DSPN-es betegek körében kapott eredményeink összhangban vannak azokkal a vizsgálatokkal, amelyek szerint az edzés nem csak a T2DM betegekben, hanem a polyneuropathiával szövődött diabeteses betegeknél is megnövekedett FGF21 szinteket okoz. (103) Továbbá ezidáig nem volt adat az aerob testmozgás FGF21 szintre gyakorolt hatásáról a diabeteses neuropathiában szenvedő betegek körében. Ez az első vizsgálat a fizikai aktivitás előnyös hatásairól FGF21 szintekre DSPN-ben, illetve a szenzoros tünetek neuropathiás deficitre a 2-es típusú cukorbetegség esetén. Vizsgálatunkban az FGF21 szint változása korrelált a perifériás neuropathia súlyosságával a Neurometer®-rel mért vizsgálatok eredményei szerint. Ennek alapján megállapítható, hogy a szérumban FGF21 szint változásának mértéke előre jelezheti az aerob edzésre adott klinikai választ. Eredményeink összhangban vannak más munkacsoportok adataival, ugyanis a DSPN-es betegek körében elvégzett korábbi vizsgálatokban az edzésprogramot követően szignifikáns javulás volt a neurológiai funkciókban, valamint a perifériás idegrendszer szenzomotoros és autonóm komponensét tekintve is. (123) (89)

A neuropathiás tünetek és az idegi funkciók javulásának mechanizmusa feltételezhetően összefügg a gyulladás és az endotheliális diszfunkció súlyosságának csökkenésével. Eredményeink alátámasztják azt a hipotézist, miszerint a megnövekedett FGF21 szint a

diabetese neuropathiás betegek esetében a krónikus gyulladás markere lehet. További vizsgálatok szükségesek, hogy ezt az összefüggést megfelelően alá tudjuk támasztani. Pozitív korrelációt találtunk az adiponektin szint emelkedése és az FGF21 koncentráció között a diabetese neuropathiás betegekben 6 hetes fizikai aktivitást követően. A megfigyelés háttérében az FGF21 adiponektinnel való funkcionális hasonlósága állhat. Az FGF21 az adiponektin ún. csökkentő hatásaként működik, ugyanis kedvezően szabályozza a glukóz szintet és a lipid metabolizmust a zsírszövetben és a vázizomzatban. (117) Ugyanakkor az adiponektin fokozza az FGF21 energiaegyensúlyra és inzulinérzékenységre kifejtett hatását. Ilyen módon az FGF21–adiponektin tengely részt vehet a glukóz és lipid homeosztázis szabályozásában. (79)

Kutatásunk során szignifikáns összefüggést találtunk az adiponektin koncentráció és a neurológiai funkció javulása között, amely befolyásolja a perifériás idegrendszer szenzomotoros komponensét diabetese neuropathiában szenvedő betegeknél. Korábbi kutatások kimutatták az alacsony adiponektin szint emelkedett DN rizikójával való összefüggését T2DM betegekben. Ezenkívül szoros összefüggés volt a csökkent idegi vezetési sebesség és az adiponektin koncentráció között krónikus gyulladásban, ill. diabetese szenzomotoros neuropathiában. (162)

Vizsgálatunk rámutatott, hogy a 6 hetes aerob fizikai aktivitás diabetese neuropathiás betegekben a TNF-alfa és a hsCRP szint szignifikáns csökkenéséhez vezet. Adataink alátámasztják más munkacsoportok eredményeit, akik szintén leírták az aerob edzés gyulladásos markerekre kifejtett kedvező hatásait diabetese neuropathiában. (137) (123) A TNF-alfa kulcsfontosságú szerepet játszik a különböző gyulladásos folyamatok elindításában, amely később a glukóztolerancia és az inzulinérzékenység súlyos károsodásához vezet, következményesen növelheti a szív- és érrendszeri betegségek kockázatát 2-es típusú cukorbetegségben. (146) A TNF-alfa továbbá serkenti a zsírszövetekben a lipolízist, így a megnövekedett szabad zsírsavszint hozzájárulhat a T2DM-es betegek atherogeneziséhez. Ezenkívül a TNF-alfa fokozza a leptintermelést, amely szabályozni képes az energiaháztartást a hasnyálmirigy inzulinszekréciójának csökkentése és az inzulinrezisztencia elősegítése révén. A TNF-alfa közvetve, de szintén hozzájárulhat az inzulinrezisztencia kialakulásához azáltal, hogy gátolja az adiponektint, és stimulálja a leptint a glukóz anyagcsere útjain keresztül. Összességében elmondható, hogy a fizikai aktivitásnak protektív hatása lehet a diabetese idegi károsodással szemben az endothelialis funkció visszaállítása és a TNF-alfa mint gyulladásos citokin termelődésének csökkentése révén T2DM-ben.

Vizsgálatunkban az irizin szint nem változott fizikai aktivitás hatására diabeteses neuropathiás betegekben. Korábbi tanulmányokban azonban bemutatásra került, hogy elhízott betegekben az FNDC5 expressziója a vázizomzatban csökken, ill. a keringő irizin összefügg az inzulinérzékenység mértékével 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegekben. (137)

A keringő irizin szintje és az edzés által kiváltott változások közötti összefüggést vizsgáló tanulmányok vegyes eredményeket hoztak. Egyes tanulmányok erős összefüggést írtak le, míg mások nem találtak szignifikáns összefüggést. (142) (88) (43) Egy korábbi vizsgálatban a szérumban irizin szint emelkedett közvetlenül a fizikai aktivitás után és valószínűsíthetően korrelált az edzés intenzitásával. Mindemellett az irizin hozzájárult a fizikai aktivitás neuroprotektív folyamatokban megfigyelhető jótékony hatásának kialakításához diabetesben. (5) (93) Mindezen megfigyelések alapján további követéses vizsgálatok elvégzésére van szükség, hogy pontosabban meghatározzassuk, a különböző befolyásoló tényezők közvetve vagy közvetlenül milyen hatást gyakorolnak az irizin szintjének változása perifériás neuropathiával járó T2DM-ben.

Érdemes megemlíteni tanulmányunk korlátait. A viszonylag kis betegszám, illetve a rövid követési idő a vizsgálatunk erejét csökkentheti. A gyulladás és az endothel diszfunkció egyéb markereire vonatkozó adatok, valamint az áramlás mediált dilatációra és az artériás merevség paramétereire vonatkozó adatok bővítenék ismereteinket a testmozgás krónikus gyulladásra és endothel diszfunkcióra kifejtett hatásáról, illetve a perifériás neuropathiában megfigyelhető kedvező hatásairól. Hasznos kiegészítő információ lehet a perifériás ideg automatizált vezetésének elemzése is DSPN diagnózisában.

6.2. A 6 hónapos ALA kezelés kedvező hatása az endothel diszfunkcióra diabeteses neuropathiás betegekben

A diabeteses neuropathia progressziójának megakadályozására, illetve megállítására továbbra is a leghatékonyabb a glykaemiás kontroll és az anyagcsere helyzet rendezése. A hyperglykaemiához társuló krónikus gyulladás, a megnövekedett oxidatív stressz és a károsodott antioxidáns válasz az endothelsejtek funkciójához és az adhéziónak molekulák, például a VCAM-1 és ICAM-1 fokozott expressziójához vezet. Az endothelialis adhéziónak molekulák expressziója szerepet játszik a leukociták tapadásában, az érlemezésedés progressziójában és a szív koszorúér-betegség előfordulásában. (65) A T2DM érrendszeri szövődményeinek kialakulásában szerepet játszhatnak az elhízás és az inzulinrezisztencia következtében kialakult gyulladásos folyamatok, a csökkent NO szint, a megnövekedett VCAM-1 és oxLDL szint. (127) (173) Egy korábbi in vitro vizsgálat humán endothelsejtekben az antioxidáns ALA hatását vizsgálta a TNF-alfa által indukált adhéziónak molekula expresszióban és az NF-kappa B jelátvitelben. Arra a megállapításra jutottak, hogy az ALA dózisfüggő módon gátolja a TNF-alfa által kiváltott Ikappa B-kináz aktiválódását, a citoplazmatikus NF-kappa B inhibitor későbbi lebomlását és az NF-kappa B nukleáris transzfúzióját. (212)

Vizsgálatunkban szintén magasabb VCAM-1 szintet mértünk DSPN betegekben a kontrollcsoportéhoz képest, azonban az ICAM-1 és VCAM-1 szintekben ALA kezelést követően a DSPN betegek körében nem volt szignifikáns változás. Cukorbeteg populációban a mai napig nincsenek adatok az ALA hatásáról VCAM-1 és ICAM-1 szérumszintje tekintetében. Egy korábbi in vitro tanulmányban azonban az ALA szuppresszálta a humán aorta endothelsejtek homociszteinnel stimulált ICAM-1 és VCAM-1 expresszióját. (82)

Az emelkedett TNF-alfa szint a koszorúér-betegség rizikóját is növeli a koronária artéria NO mediálta dilatációjának gátlásán keresztül és szuperoxid termelésével endothelsejtekben. (211) Noha a szérumszint magasabb volt a neuropathiás betegek esetében a kontrolléhoz képest, a különbség viszont nem volt szignifikáns. Az ADMA az endothelialis NO-szintáz endogén inhibitora, indukálja az adhéziónak molekulák expresszióját az endothelialis sejtekben, segíti az LDL oxidációját a vasculáris endotheliumban, illetve elősegíti a trombociták tapadását az endotheliumban. (27) Több tanulmányban is rámutattak, hogy az ADMA nemcsak az endothel diszfunkciónak elősegítésében játszik szerepet, hanem a T2DM kardiovaszkuláris kockázatának prediktora is. (60) (1) (116) Az emelkedett ADMA szint szerepet játszik a diabeteses neuropathia kialakulásában, de szoros kapcsolat figyelhető meg a magas ADMA szint és az inzulinrezisztencia között is. (178) (48) Más kutatók is a cukorbetegéknél magasabb ADMA-

szintet találtak a nem diabeteses kontrollokhöz képest, azonban az ADMA-koncentrációk változásai nem mutattak szoros kapcsolatot a diabeteses neuropathiával. (210) A korábbi adatokhoz hasonlóan szignifikánsan magasabb ADMA-szintet találtunk neuropathiás betegeknél ALA kezelés előtt. Mivel az ADMA-t főként a dimetil-arginin-dimetil-aminohidroláz (DDAH) enzim metabolizálja, elképzelhető, hogy az ADMA gátlása a DDAH felfelé történő szabályozásával új terápiás célpont lehet a kardiovaszkuláris betegségek megelőzésében cukorbetegség körében. (207)

Több klinikai vizsgálat igazolta az ALA kezelés kedvező betegségmódosító hatását. E tanulmányok szerint a diabeteses neuropathiában szenvedő betegeknél mind a perifériás szenzomotoros neuropathia, mind az autonóm neuropathia és a CAN komponens tekintetében a neurológiai funkció javulását találták. (217) (218) (154) Az ALA terápia jótékony hatását a perifériás neuropathia tekintetében eredményeink is alátámasztják. Úgy gondoljuk, hogy a neuropathiás tünetek és az idegműködés javulásának mechanizmusa összefüggést mutat az endothel diszfunkció javulásával. Vizsgálatunk során szignifikánsan csökkent ADMA-szintet és emelkedett NO-koncentrációt találtunk az ALA kezelést követően T2DM-ben. Valamint hat hónapos ALA-kezelés eredményeként szignifikánsan alacsonyabb TNF-alfa szérumszintet találtunk. Ezek az adatok arra utalnak, hogy az ALA szabályozza az NO-szintáz aktivitását, amely szerepet játszik az endoneuralis véráramlás növelésében, valamint az endothelialis adhéziós molekulák expressziójának csökkenésében. Ez a jótékony hatás a diabeteses neuropathia endothelialis funkciójának és az antioxidáns státusz javulásának köszönhető.

Bár számos szerző bemutatta 6-12 hétig tartó ALA kezelés során az ADMA-koncentráció csökkenését diabeteses nephropathiában és neuropathiában szenvedő betegek körében (133) (37), nem volt olyan korábbi vizsgálat, amely az ADMA-szint hosszú távú változását vizsgálta volna. E tanulmányokban az ADMA-t a diabeteses nephropathia független kardiovaszkuláris rizikófaktorának találták, ill. az ALA kezelés összefüggésben lehet a kardiovaszkuláris kockázat csökkenésével részben az ADMA plazmaszintjének csökkentésével. (133) (37) Az ADMA gátolja az endothelialis nitrogén-monoxid-szintáz, ami részben megmagyarázhatja az endothelialis funkció károsodását és az endoneuralis véráramlás csökkenését. (166)

Eredményeink rávilágítanak a krónikus gyulladás, a megnövekedett endothelialis ADMA-koncentráció, a csökkent antioxidáns aktivitás és a fokozott ROS képződés közötti összefüggések fontosságára a diabeteses neuropathia patogenezisében. Pozitív korrelációt találtunk az ADMA szint és a TNF-alfa koncentráció változása, valamint az ICAM-1 változása és a TNF-alfa változása között hat hónapos ALA-kezelést követően. Feltételezzük, hogy az

emelkedett ADMA szint és az oxidatív stressz felelős lehet az endothelialis diszfunkcióért diabeteses nephropathiában. Az ALA-val történő terápia kiegészítő védő hatással bírhat a diabeteses nephropathia kezelésében azáltal, hogy helyreállítja az endothel funkciót és csökkenti a gyulladásos citokinek TNF-alfa termelését 2-es típusú diabetesben. Eredményeink alátámasztják azt a kezdeti hipotézist, miszerint a megnövekedett ADMA szint az endothelialis diszfunkció és a kardiovaszkuláris kimenetel markere lehet diabeteses neuropathiában. A perifériás szenzoros neuropathia súlyosságával az ADMA szoros korrelációt mutatott, ill. szignifikánsan alacsonyabb ADMA-koncentrációt mutattunk ki azoknál a betegeknél, akiknél az ALA kezelés után csökkent a CAS értéke. Ezért a szérumban ADMA szintjének változásai megjósolhatja az ALA kezelésre adott klinikai választ.

Vizsgálatunknak voltak bizonyos korlátai. A viszonylag kis beteglétszám miatt a vizsgálat ereje csökkenhet. Az ALA-val történő kezelés az endothel diszfunkcióra, a kardiovaszkuláris autonóm neuropathiára és a perifériás autonóm neuropathiára gyakorolt kedvező hatása megalapozottnak tűnik.

7. Összefoglalás

A DSPN a hiperglikémia talaján kialakuló fokozott oxidatív stresszel, endothel diszfunkcióval, elhízással, megváltozott adipokin és miokin profillal járó kórkép, mely a 2-es típusú diabeteses betegek egyre nagyobb hányadát érinti Magyarországon is. A DSPN kiegészítő kezelésében alkalmazott kíméletes, rendszeres fizikai aktivitás, valamint kedvező hatású antioxidáns szerek alkalmazása hatékonyan csökkenthetik a diabetes neuropathia progresszióját. Eredményeink rávilágítanak a rendszeres fizikai aktivitás fontosságára a diabeteses neuropathia kezelésében. Adataink szerint a fizikai aktivitás növeli az FGF21 szintjét diabetes neuropathiás betegeknél, továbbá az FGF21 szint változása negatív korrelációban állt a testtömegindex, TNF-alfa változásával, ill. pozitívan korrelált az adiponektin szint változásával hat hetes fizikai aktivitást követően. A jövőben az FGF21 szint jó biomarkerként szolgálhat a Neurometer® áramérzet küszöbérték tesztel kimutatott aerob edzés hatékonyságának monitorozására. A gyulladás és az oxidatív stressz egyéb biomarkereire vonatkozó adatok bővíthetik ismereteinket a fizikai aktivitás perifériás szenzomotoros neuropathiában kifejtett hatásáról.

Az elmúlt években a perifériás és autonóm diabeteses neuropathia hosszú távú kezelésében az antioxidáns hatású ALA adása szintén jelentős kedvező hatásokkal bír. Megállapítottuk, hogy hat hónapos ALA kezelést követően az ADMA, TNF-alfa, Neurometer® áramérzet küszöbérték teszt, összetett autonóm tünet pontszám szignifikánsan csökkent, míg az NO szint szignifikánsan nőtt DSPN betegeknél. Az ADMA változása pozitívan korrelált a Neurometer® áramérzet küszöbérték teszt változásával DSPN betegeknél. Az ALA reagáló DSPN csoport ADMA csökkenése szignifikánsan kifejezettebb volt a nem reagálókhoz képest. Az ADMA szérumszint vizsgálata ezért jó marker lehet az ALA kezelés hatékonyságának kimutatására. További vizsgálatok szükségesek az ALA neuropathiában jelentkező további kedvező hatásainak tisztázásához, azonban az ALA endothel diszfunkcióra gyakorolt pozitív hatása felhívja a figyelmet az oxidatív stressz folyamatos monitorozására perifériás és autonóm neuropathiában, továbbá felveti új antioxidáns terápiás szerek kifejlesztését.

8. Summary

DSPN is characterized by increased oxidative stress, endothelial dysfunction, obesity, and preserved adipokine and myokine profiles due to hyperglycemia, which affects an increasing proportion of type 2 diabetes patients in Hungary as well. Regular physical activity used in the additional treatment of diabetic neuropathy, as well as the use of beneficial antioxidants can effectively reduce the progression of diabetic neuropathy.

Our results highlight the importance of regular physical activity in the treatment of diabetic neuropathy. According to our data, physical activity increases FGF21 level in DN patients, and the change in FGF21 level was negatively correlated with the change in body mass index, current sensation threshold, TNF-alpha, and positively correlated with changes in adiponectin levels after six weeks of physical activity. In the future, the level of FGF21 may serve as a good biomarker for monitoring the effectiveness of aerobic training as demonstrated by the Neurometer® test. Data on other biomarkers of inflammation and oxidative stress may expand our knowledge of the effect of physical activity in peripheral sensorimotor neuropathy.

In recent years, administration of the antioxidant ALA in the long-term treatment of peripheral and autonomic diabetic neuropathy also has significant positive effects. We found that after six months of ALA treatment, the ADMA, TNF-alpha, Neurometer® current sensation threshold test, composite autonomic symptom score decreased significantly, while the NO level significantly increased in patients with DSPN. The change in ADMA was positively correlated with the change in the Neurometer® current threshold test in patients with diabetic neuropathy. The decrease in ADMA in the ALA responder diabetic neuropathy group was significantly more pronounced compared to the non-responders. The examination of ADMA serum level can therefore be a good marker to demonstrate the effectiveness of ALA treatment. Further studies are necessary to clarify the additional beneficial effects of ALA in neuropathy, however, the positive effect of ALA on endothelial dysfunction draws attention to the continuous monitoring of oxidative stress in peripheral and autonomic neuropathy, and also suggests the development of new antioxidant therapeutics.

9. Irodalomjegyzék

- 1 Abbasi F, Asagmi T, Cooke JP, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM, et al. Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine are increased in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2001;88(10):1201-203.
- 2 Albers, J.W.Hermom, W.H., Pop-Busui R., et al. (2007) Subclinical neuropathy among Diabetes Control and Complications Trial participants without diagnosable neuropathy at trial Completion: possible predictors of incident neuropathy? *Diabetes Care.*30 (10):2613-2618
- 3 Al-Khalili L, Bouzakri K, Glund S, Lönnqvist F, Koistinen HA, Krook A. Signaling specificity of interleukin-6 action on glucose and lipid metabolism in skeletal muscle. *Mol Endocrinol.* 2006;20(12):3364-75.
- 4 Al-Rejaie, S. S., Aleisa, A. M., Abuohashish, H. M., et al.: Naringenin neutralises oxidative stress and nerve growth factor discrepancy in experimental diabetic neuropathy. *Neurol. Res.*, 2015, 37, 924-933.
- 5 Ametov, A. S., Barinov, A., Dyck, P. J., et al.: The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial. *Diabetes Care*, 2003, 26, 770-776.
- 6 Anastasilakis, A.D.; Polyzos, S.A.; Saridakis, Z.G.; Kynigopoulos, G.; Skouvaklidou, E.C.; Molyvas, D.; Vasiloglou, M.F.; Apostolou, A.; Karagiozoglou-Lampoudi, T.; Siopi, A.; et al. Circulating irisin in healthy, young individuals: day-night rhythm, effects of food intake and exercise, and associations with gender, physical activity, diet, and body composition. *J Clin Endocrinol Metab* 2014, 99, 3247-3255, doi:10.1210/jc.2014-1367.
- 7 Anderssohn, M., Schwedhelm, E., Lüneburg, N., et al.: Asymmetric dimethylarginine as a mediator of vascular dysfunction and a marker of cardiovascular disease and mortality: an intriguing interaction with diabetes mellitus. *Diab. Vasc. Dis. Res.*, 2010, 7, 105-118.
- 8 Ang L, Jaiswal M, Martin C, Pop-Busui R: glucose control and diabetic neuropathy: lessons from recent large clinical trials. *Curr diab Rep* 20

- 9 Apor P, Rádi A: Fizikai aktivitás a cukorbetegség kialakulásának és progressziójának fékezése-a cukorbetegek edzése. *Diabetol Hung.* 2009; 17:143-149.
- 10 Apor P., Nyakas Cs.: A krónikus betegségek kezelése edzéssel. *Sportorvosi Szemle*, 2008, 49, 104-108.
- 11 Apor P., Rádi A.: Fizikai terhelés és oxidatív károsodás. *Orv. Hetil.*, 2006, 147, 1025-1031.
- 12 Apor P.: Küszöbértékek haszna a klinikumban. *Orv. Hetil.*, 2000, 141, 2383-2388.
- 13 Ballak, D. B., Stienstra, R., Tack, C. J., et al.: IL-1 family members in the pathogenesis and treatment of metabolic disease: Focus on adipose tissue inflammation and insulin resistance. *Cytokine*, 2015, 75, 280-290.
- 14 Bansal, D., Badhan, Y., Gudala, K., et al.: Ruboxistaurin for the treatment of diabetic peripheral neuropathy: a systematic review of randomized clinical trials. *Diabetes Metab. J.*, 2013, 37, 375-384.
- 15 Baynes, J. W.: Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes*, 1991, 40, 405–412.
- 16 Berglund ED, Vianna CR, Donato J Jr, Kim MH, Chuang JC, Lee CE, és mtsai. Direct leptin action on POMC neurons regulates glucose homeostasis and hepatic insulin sensitivity in mice. *J Clin Invest.* 2012; 122(3):1000–9.
- 17 Besse-Patin A, Montastier E, Vinel C, Castan-Laurell I, Louche K, Dray C, et al. Effect of endurance training on skeletal muscle myokine expression in obese men: identification of apelin as a novel myokine. *Int J Obes (Lond).* 2014;38(5):707-13.
- 18 Blüher S, Panagiotou G, Petroff D, Markert J, Wagner A, Klemm T, et al. Effects of a 1-year exercise and lifestyle intervention on irisin, adipokines, and inflammatory markers in obese children. *Obesity (Silver Spring).* 2014;22(7):1701-8.
- 19 Boger RH, Bode-Böger SM, Frölich JC: The L-arginine – nitric oxide pathway: Role in atherosclerosis and therapeutic implications. *Atherosclerosis* 1996;127:1-11.
- 20 Boger RH, Sydow K, Borlak J, Thum T, Lenzen H, Schubert B, Tsikas D, Bode-Böger SM: LDL cholesterol upregulates synthesis of asymmetrical dimethylarginine

in human endothelial cells: involvement of S-adenosylmethionine-dependent methyltransferases. *Circ Res* 2000;87:99-105.

- 21 Bonfante ILP, Chacon-Mikahil MPT, Brunelli DT, Gáspari AF, Duft RG, Oliveira AG, et al. Obese with higher FND5/Irisin levels have a better metabolic profile, lower lipopolysaccharide levels and type 2 diabetes risk. *Arch Endocrinol Metab.* 2017;61(6):524-33.
- 22 Bookout és mtsai, 2013;Dring et al., 2012;Lin és mtsai, 2013;Sarruf et al., 2010; Wente és mtsai, 2006; Xu, Stanislaus és mtsai, 2009.
- 23 Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, et al. A PGC- α dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature.* 2012;481(7382):463-
- 24 Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature.* 2012;481(7382):463-468.
- 25 Boulton AJ: The pathway to foot ulceration in diabetes. *Med Clin north Am* 2013; 97: 775-790.
- 26 Boulton AJM, Gries FA, Jervell JA. guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med* 1998;15:508-514.
- 27 Böger RH. The emerging role of asymmetric dimethylarginine as a novel cardiovascular risk factor. *Cardiovasc Res.* 2003;59(4):824-33.
- 28 Brownlee M: Banting Lecture 2004. The pathobiology of diabetic complications. *Diabetes* 54:1615-1625, 2005.
- 29 Brownlee, M.: Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*, 2001, 414, 813-820.
- 30 Cakatay, U., Telci, A., Salman, S., et al.: Oxidative protein damage in type I diabetic patients with and without complications. *Endocr. Res.*, 2000, 26, 365–379.
- 31 Calabrese, V., Cornelius, C., Leso, V., et al.: Oxidative stress, glutathione status, sirtuin and cellular stress response in type 2 diabetes. *Biochimica et Biophysica Acta.* 2012, 1822, 729–736.

- 32 Callaghan, B. C., Cheng, H. T., Stables, C. L., et al.: Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *The Lancet Neurology*, 2012, 11, 521–534.
- 33 Cameron, N. E., Cotter, M. A.: Pro-inflammatory mechanisms in diabetic neuropathy: focus on the nuclear factor kappa B pathway. *Curr. Drug. Targets.*, 2008, 9, 60–67.
- 34 Cameron, N. E., Eaton, S. E., Cotter, M. A., et al.: Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetologia*, 2001, 44, 1973–1988.
- 35 Carey AL, Steinberg GR, Macaulay SL, Thomas WG, Holmes AG, Ramm G, et al. Interleukin-6 increases insulin-stimulated glucose disposal in humans and glucose uptake and fatty acid oxidation in vitro via AMP-activated protein kinase. *Diabetes*. 2006;55(10):2688-97.
- 36 Chakravarthy MV, Siddiqui MS, Forsgren MF and Sanyal AJ. Harnessing Muscle–Liver Crosstalk to Treat Nonalcoholic Steatohepatitis. *Front. Endocrinol*. 2020; 11:592373. doi: 10.3389/fendo.2020.592373
- 37 Chang JW, Lee EK, Kim TH, Min WK, Chun S, Lee KU, et al. Effects of alpha-lipoic acid on the plasma levels of asymmetric dimethylarginine in diabetic end-stage renal disease patients on hemodialysis: a pilot study. *Am J Nephrol*. 2007;27(1):70-4.
- 38 Claus D, Spitzer A, Hilz MJ. Diagnose der peripheren diabetischen Polyneuropathie. *Diabetes und Stoffwechsel* 1992;1:34-41.
- 39 Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, Horton ES, Castorino K, Tate DF. Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2016 Nov; 39(11):2065-2079.
- 40 Cowell, R. M., Russell, J. W.: Nitrosative injury and antioxidant therapy in the management of diabetic neuropathy. *J. Investig. Med.*, 2004, 52, 33-44.
- 41 Crujeiras AB, Zulet MA, Lopez-Legarrea P, de la Iglesia R, Pardo M, Carreira MC, et al. Association between circulating irisin levels and the promotion of insulin resistance during the weight maintenance period after a dietary weight-lowering program in obese patients. *Metabolism*. 2014;63(4):520-31.

- 42 Cuff PJ, Menilly C, Martin C, et al.: Effective exercise modality to reduce insulin resistance in women with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2003; 26: 2977-2982
- 43 Dinas PC, Lahart IM, Timmons JA, Svensson PA, Koutedakis Y, Flouris AD, Metsios GS. Effects of physical activity on the link between PGC-1 α and FNDC5 in muscle, circulating Irisin and UCP1 of white adipocytes in humans: A systematic review. *F1000Res*. 2017 Mar 17; 6:286.
- 44 Du, X. L., Edelstein, D., Rossetti, L., et al.: Hyperglycemia-induced mitochondrial superoxide overproduction activates the hexosamine pathway and induces plasminogen activator inhibitor-1 expression by increasing Sp1 glycosylation. *PNAS*, 2000, 97, 12222–12226.
- 45 Dubé, J. J., Amati, F., Stefanovic-Radic, M. és mtsai: Exercise-induced alterations in intramyocellular lipids and insulin resistance: the athletes paradox revisited. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2008, 294, E882-E888.
- 46 Dyck PJ: detection, characterization, and staging of polyneuropathy: assessed in diabetics. *Muscle nerve* 1988; 11: 21-32
- 47 Edwards, J. L., Vincent, A. M. Cheng, H. T., et al.: Diabetic neuropathy: mechanisms to management. *Pharmacology and Therapeutics*, 2008, 120, 1–34.
- 48 El-Mesallamy HO, Hamdy NM, et al: Levels of soluble advanced glycation end product-receptors and other soluble serum markers as indicators of diabetic neuropathy in the foot. *J Investig Med*. 2011; 59(8): 1233-8.
- 49 Erickson HP. Irisin and FNDC5 in retrospect: An exercise hormone or a transmembrane receptor? *Adipocyte*. 2013;2(4):289-93.

- 50 Erika A. Petersen; Thomas G. Stauss; James A. Scowcroft; Elizabeth S. Brooks; Judith L. White; Shawn M. Sills; Kasra Amirdelfan; Maged N. Guirguis; Jijun Xu; Cong Yu; Ali Nairizi; Denis G. Patterson; Kostandinos C. Tsoulfas; Michael J. Creamer; Vincent Galan; Richard H. Bundschu; Neel D. Mehta; Dawood Sayed; Shivanand P. Lad; David J. DiBenedetto; Khalid A. Sethi; Johnathan H. Goree; Matthew T. Bennett; Nathan J. Harrison; Atef F. Israel; Paul Chang; Paul W. Wu; Charles E. Argoff; Christian E. Nasr; Rod S. Taylor; David L. Caraway; Nagy A. Mekhail: Durability of High-Frequency 10-kHz Spinal Cord Stimulation for Patients With Painful Diabetic Neuropathy Refractory to Conventional Treatments: 12-Month Results From a Randomized Controlled Trial <https://diabetesjournals.org/care/article/45/1/e3/139017/Durability-of-High-Frequency-10-kHz-Spinal-Cord?searchresult=1> (2022)
- 51 Eva L. Feldman, Brian C. Callaghan, Rodica Pop-Busui, Douglas W. Zochodne, Douglas E. Wright, David L. Bennett, Vera Bril, James W. Russell & Vijay Viswanathan: Diabetic neuropathy <https://www.nature.com/articles/s41572-019-0092-1> (2018)
- 52 Ewing DJ, Campbell IW, Burt AA, et al. Vascular reflexes in diabetic autonomic neuropathy. *Lancet* 1973; 2: 1354-1356.
- 53 Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clark BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experiences in diabetes. *Diabetes Care* 1985;8:491-8
- 54 Fleck C, Schweitzer F, Karge E, Busch M, Stein G: Serum concentrations of asymmetric (ADMA) and symmetric (SDMA) dimethylarginine in patients with chronic kidney diseases. *Clin Chim Acta* 2003;336:1-12.
- 55 Fleissner F, Thum T. Critical role of the nitric oxide/reactive oxygen species balance in endothelial progenitor dysfunction. *Antioxid Redox Signal*. 2011 Aug 15;15(4):933-48. doi: 10.1089/ars.2010.3502.
- 56 Fon Tacer K, Bookout AL, Ding X, Kurosu H, John GB, Wang L, Goetz R, Mohammadi M, Kuro-o M, Mangelsdorf DJ, Kliewer SA. Research resource: Comprehensive expression atlas of the fibroblast growth factor system in adult mouse. *Mol Endocrinol*. 2010; 24(10):2050-64.
- 57 Fujita. H., Fujishima, H., Chida, S., et al.: Reduction of renal superoxide dismutase in progressive diabetic nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2009, 20, 1303–1313.

- 58 Gaede, P, Vedel, P, Larsen, N, Jensen, GV, Parving, HH, Pedersen, O: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patient with type 2 diabetes, *N Engl J Med* 348:383-393, 2003.
- 59 Ganesh-Yerra, V., Negi, G., Sharma, S. S., et al.: Potential therapeutic effects of the simultaneous targeting of the Nrf2 and NF- κ B pathways in diabetic neuropathy. *Redox. Biol.*, 2013, 1, 394-397.
- 60 Gąsiorek P, Sakowicz A, Banach M, von Haehling S, Bielecka-Dabrowa A. Arterial Stiffness and Indices of Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Patients with Embolic Stroke of Undetermined Etiology. *Dis Markers*. 2019;2019:9636197.
- 61 Geng et al., 2019; vonHolstein –Rathlou és mtsai, 2016; Markan et al., 2014; Vienberg et al., 2012.
- 62 Ghafourifar, P., Bringold, U., Klein, S. D., et al.: Mitochondrial nitric oxide synthase, oxidative stress and apoptosis. *Biol. Signals. Recept.*, 2001, 10, 57–65.
- 63 Gimbrone M.A., García-Cardena G. (2016): Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res*. 118(4): 620-636.
- 64 Golbidi, S., Ebadi, S. A., Laher, I.: Antioxidants in the treatment of diabetes. *Curr. Diabetes Rev.*, 2011, 7, 106-125.
- 65 Goldberg RB. Cytokine and cytokine-like inflammation markers, endothelial dysfunction, and imbalanced coagulation in development of diabetes and its complications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(9):3171-82.
- 66 Gorenflo M, Zheng C, Werle E, Fiehn W, Ulmer HE: Plasma levels of asymmetrical dimethyl-L-arginine in patients with congenital heart disease and pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001;37:489-492.
- 67 Goth, L., Eaton, J. W.: Hereditary catalase deficiencies and increased risk of diabetes. *Lancet*, 2000, 356, 1820–1821.
- 68 Gouni-Berthold I, Berthold HK, Huh JY, Berman R, Spenrath N, Krone W, et al. Effects of lipid-lowering drugs on irisin in human subjects in vivo and in human skeletal muscle cells ex vivo. *PLoS One*. 2013;8(9):e72858.

- 69 Grygiel-Górniak B, Puszczewicz M. A review on irisin, a new protagonist that mediates muscle-adipose-bone-neuron connectivity. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017;21(20):4687-93.
- 70 Guilherme, A.; Virbasius, JV; Puri, V.; Cseh, MP Fat cell dysfunction linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2008 , 9 , 367–377. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
- 71 Guo, L., Chen, Z., Amarnath, V., et al.: Identification of novel bioactive aldehyde-modified phosphatidylethanolamines formed by lipid peroxidation. *Free Radical Biol. Med.*, 2012, 53, 1226–1238.
- 72 Gustafson, B. Fatty tissue, inflammation and atherosclerosis. *J. Atheroscler. Thromb.* 2010 , 17 , 332–341. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
- 73 Halmos, T., Suba, I.: Obesity and its consequences. [Az elhízás és következményei, az elhízás-paradoxon.] *Metabolizmus*, 2013, 11(2), 142-146. [Hungarian]
- 74 Hammes, HP, Dn X, Edelstein, D, Taguchi, T, Matsumura, T, Ju, Q Lin, J, Bierhans, A, Nawroth, P, Hanna, D, Neumaier, M, Bergfeld, R, Giordino, I, Brownlee, M: Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy. *Nat Med* 9:194-199, 2003.
- 75 Han, T., Bai, J., Liu, W., et al.: A systematic review and meta-analysis of α-lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Eur. J. Endocrinol.*, 2012, 167, 465–471.
- 76 Handschin, C., Spiegelman, B. M.: The role of exercise and PGC1α in inflammation and chronic disease. *Nature*, 2008, 454(7203), 463-469.
- 77 Hawley, JA, Lessard, SJ: Exercise training-induced improvements in insulin action. *Acta Physiol Scand* 192: 127-135, 2008.
- 78 Hermányi Zs, Kempler P, Kiss G, Komoly S. A somatic neuropathia típusai, klinikai képe és diagnosztikája. In Kempler P, editor. *Neuropathiák a klinikai gyakorlatban*. Budapest: Zafir Press; 2012:35-65. 16.
- 79 Holland WL, Adams AC, Brozinick JT, Bui HH, Miyauchi Y, Kusminski CM, Bauer SM, Wade M, Singhal E, Cheng CC, Volk K, Kuo MS, Gordillo R, Kharitonkov

- A, Scherer PE. An FGF21-adiponectin-ceramide axis controls energy expenditure and insulin action in mice. *Cell Metab.* 2013 May 7; 17(5):790-7.
- 80 Horváth Zs, Mayer ÁA, Ormos G. Az időskorúak eleséskockázatát meghatározó tényezők vizsgálata, lekérve: 2020. 03. 19. http://www.szeretetkorhaz.hu/useruploads/Horváth%20Zsófia_absztrakt_eleséskockázat_MGYFT.pdf.
 - 81 Hosseini, A., Abdollahi, M.: Diabetic neuropathy and oxidative stress: therapeutic perspectives. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2013, 2013, 168039.
 - 82 Hu H, Wang C, Jin Y, Meng Q, Liu Q, Liu K, et al. Alpha-lipoic acid defends homocysteine-induced endoplasmic reticulum and oxidative stress in HAECs. *Biomed Pharmacother.* 2016;80:63-72.
 - 83 Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, Brinkoetter M, Vamvini MT, Schneider BE, et al. FND5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism.* 2012;61(12):1725-38.
 - 84 Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, Brinkoetter M, Vamvini MT, Schneider BE, et al. FND5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism.* 2012;61(12):1725-38.
 - 85 Huijberts, M. S., Schaper, N. C., Schalkwijk, C. G.: Advanced glycation end products and diabetic foot disease. *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 2008, 24, 19-24.
 - 86 Inagaki, T.; Dutchak, P.; Zhao, G.; Ding, X.; Gautron, L.; Parameswara, V.; Li, Y.; Goetz, R.; Mohammadi, M.; Esser, V.; et al. Endocrine regulation of the fasting response by PPARalpha-mediated induction of fibroblast growth factor 21. *Cell Metab* 2007, 5, 415-425, doi:10.1016/j.cmet.2007.05.003.
 - 87 Incalza M.A., D'Oria R., Natalicchio A., Perrini S., Laviola L., Giorgino F. (2018): Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. *Vascular Pharmacology.* 100:1-19.

- 88 J.; Kim, H. So, B.; Choi, M.; Kang, D.; Song, W. Resistance exercise training increases the expression of irisin concomitant with improvement of muscle function in aging mice and humans. *Exp Gerontol* 2015, 70, 11-17, doi:10.1016/j.exger.2015.07.006.
- 89 Jafarnezhadgero A, Mamashli E, Granacher U. An Endurance-Dominated Exercise Program Improves Maximum Oxygen Consumption, Ground Reaction Forces, and Muscle Activities in Patients With Moderate Diabetic Neuropathy. *Front Physiol.* 2021 Mar 18; 12:654-755.
- 90 Jermendy Gy, Hernandez E, Nádas J. Diabetes és alkoholos eredetű szenzoros polyneuropathia Milgamma-kezelésével szerzett tapasztalatok. *Medicus Universalis* 1995;28:217-220.
- 91 Jin, L.; Lin, Z.; Xu, A. Fibroblast Growth Factor 21 Protects against Atherosclerosis via Fine-Tuning the Multiorgan Crosstalk. *Diabetes Metab J* 2016, 40, 22-31, doi:10.4093/dmj.2016.40.1.22.
- 92 Juan Sun, Ya Wang, Xiaoyi Zhang, Shengze Zhu, Hong He: Prevalence of peripheral neuropathy in patients with diabetes: A systematic review and meta-analysis https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1751991819302840?casa_token=0ac56-Js71kAAAAA:B-GySI2I060uoZSGVQWGctF_val9eAbCIYmSjPuBi2VolNtkY4_swmGU4tH32PIXZaqRnHoz6w (2020)
- 93 Kalkan ÖF, Aktaş O, Sürmeneli YE, Alver A, Özcan M, Şahin Z. Does irisin has neuroprotective effect against diabetes induced neuropathy in male rats? *Arch Physiol Biochem.* 2020 Nov; 3:1-10.
- 94 Kang, K., Hatano, B., Lee, C. H.: PPAR delta agonist and metabolic diseases. *Curr. Atheroscler. Rep.*, 2007, 9, 72-77.
- 95 Kell RT, Bell G, Quinney A: Musculoskeletal fitness, health outcomes and quality of life. *Sports Med.* 2001, 31(12): 863-873.
- 96 Kempler P, Kerényi Zs, Abdulla MA, Karádi I, Vargha P, Tamás Gy, Az EURODIAB IDDM Szövödmény Vizsgálat 5: A neuropathia prevalenciája inzulindependens (I. típusú) cukorbetegségben Magyarországon. *LAM* 1995;5:24-31.

- 97 Kempler P, Keresztes K, Komoly S, Winkler G. (2011) A neuropathiák etiológiája. In: Kempler P, Várkonyi T (szerk.). Neuropathiák a klinikai gyakorlatban. Zafir Press, Budapest, 1 -9.
- 98 Kempler P, Tesfaye S, Chaturvedi N, Stevens LK, Webb DJ, Eaton S, Kerényi Z, Tamás G, Ward JD, Fuller JH, EURODIAB IDDM Complications Study Group: Autonomic is associated with increased cardiovascular risk factors: the EuRodIAB neuropathy IddM complications study. *diabet Med* 2002;19: 900-909.
- 99 Kempler P, Váradi A, Tamás Gy. (1993) Autonomic neuropathy in newly diagnosed diabetes mellitus. *Diabetes Care* 16: 848-849.
- 100 Kharitononkov A, DiMarchi R. Fibroblast growth factor 21 night watch: advances and uncertainties in the field. *J Intern Med.* 2017; 281:233–46.
- 101 Kharitononkov, A.; Shiyanova, T.L.; Koester, A.; Ford, A.M.; Micanovic, R.; Galbreath, E.J.; Sandusky, G.E.; Hammond, L.J.; Moyers, J.S.; Owens, R.A.; et al. FGF21 as a novel metabolic regulator. *J Clin Invest* 2005, 115, 1627-1635.
- 102 Kim HJ, So B, Choi M, Kang D, Song W. Resistance exercise training increases the expression of irisin concomitant with improvement of muscle function in aging mice and humans. *Exp Gerontol.* 2015 Oct; 70:11-17.
- 103 Kim HJ, Song W. Resistance training increases fibroblast growth factor-21 and irisin levels in the skeletal muscle of Zucker diabetic fatty rats. *J Exerc Nutrition Biochem* 2017; 21:50-54.
- 104 Kirk A, Mutrie N, Macintyre P: Increasing physical activity in people with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2003; 26:1186-1192.
- 105 Konya H, Miuchi M, Satani K, et al: Asymmetric dimethylarginine, a biomarker of cardiovascular complications in diabetes mellitus. *World J Exp Med.* 2015; 5(2): 110- 9.
- 106 Korshunov, S. S., Skulachev, V. P., Starkov, A. A.: High protonic potential actuates a mechanism of production of reactive oxygen species in mitochondria. *FEBS Lett.,* 1997, 416, 15–18.
- 107 Kostyuk, E. P.: Cellular mechanisms underlying the development of diabetic neuropathies. *Neurophysiology,* 1998, 30, 151–160.

- 108 Kovács É. Az időskori elesések megelőzése. Rehabilitáció: A magyar rehabilitációs társaság folyóirata 2016;26, 134-138.
- 109 Kowluru, R. A., Atasi, L., Ho, Y. S.: Role of mitochondrial superoxide dismutase in the development of diabetic retinopathy. Invest. Ophthalm. Visual Science, 2006, 47, 1594–1599.
- 110 Körei Anna AE, Putz Zs, Istenes I, Németh N, Martos T, Kempler M, Vági O, Keresztes K, Kempler P. (2014) A vékonyrost-neuropathia klinikai jelentősége diabetes mellitusban. Diab Hung 22:15-23.
- 111 Kumar, A., Negi, G., Sharma, S. S.: JSH-23 targets nuclear factor-kappa B and reverses various deficits in experimental diabetic neuropathy: effect on neuro inflammation and antioxidant defence. Diab. Obes. Metab., 2011, 13, 750–758.
- 112 Kurdiova T, Balaz M, Mayer A, Maderova D, Belan V, Wolfrum C, et al. Exercise-mimicking treatment fails to increase Fndc5 mRNA & irisin secretion in primary human myotubes. Peptides. 2014;56:1-7.
- 113 Lee P, Linderman JD, Smith S, Brychta RJ, Wang J, Idelson C, et al. Irisin and FGF21 are cold-induced endocrine activators of brown fat function in humans. Cell Metab. 2014;19(2):302-9.
- 114 Lee YS, Morinaga H, Kim JJ, Lagakos W, Taylor S, Keshwani M, et al. The fractalkine/CX3CR1 system regulates β cell function and insulin secretion. Cell. 2013;153(2):413-25.
- 115 Leung WKC, Yu AP, Lai CWK, Siu PM. Association of Markers of Proinflammatory Phenotype and Beige Adipogenesis with Metabolic Syndrome in Chinese Centrally Obese Adults. J Diabetes Res. 2018;2018:8956509.
- 116 Li H, Horke S, Förstermann U. Vascular oxidative stress, nitric oxide and atherosclerosis. Atherosclerosis. 2014;237(1):208-19.
- 117 Lin Z, Pan X, Wu F, Ye D, Zhang Y, Wang Y. és mtsai. Fibroblast growth factor 21 prevents atherosclerosis by suppression of hepatic sterol regulatory element-binding protein-2 and induction of adiponectin in mice. Circulation. 2015; 131:1861–71.

- 118 Lin, Z.; Tian, H.; Lam, K.S.; Lin, S.; Hoo, R.C.; Konishi, M.; Itoh, N.; Wang, Y.; Bornstein, S.R.; Xu, A.; et al. Adiponectin mediates the metabolic effects of FGF21 on glucose homeostasis and insulin sensitivity in mice. *Cell Metab* 2013, 17, 779-789, doi:10.1016/j.cmet.2013.04.005.
- 119 Liu JJ, Wong MD, Toy WC, Tan CS, Liu S, Ng XW, et al. Lower circulating irisin is associated with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2013;27(4):365-9.
- 120 Long YC, Zierath JR. AMP-activated protein kinase signaling in metabolic regulation. *J Clin Invest*. 2006;116(7):1776-83.
- 121 Low PA, Benrud-Larson LM, Sletten DM, Opfer-Gehrking TL, Weigand SD, O'Brien PC, Suarez GA, Dyck PJ: Autonomic symptoms and diabetic neuropathy: a population-based study. *diabetes Care* 2004; 27: 2942-2947.
- 122 Lykke JA, Tarnow L, Parving HH, Hilsted J. (2008) A combined abnormality in heart rate variation and QT corrected interval is a strong predictor of cardiovascular death in type 1 diabetes. *Scand J Clin Lab Invest* 68: 654–659.
- 123 Ma XQ, Qin J, Li HY, Yan XL, Zhao Y, Zhang LJ. Role of Exercise Activity in Alleviating Neuropathic Pain in Diabetes via Inhibition of the Pro-Inflammatory Signal Pathway. *Biol Res Nurs*. 2019 Jan; 21(1):14-21.
- 124 Malik RA, Veves A, Tesfaye S, Smith G, Cameron N, Zochodve D, et al. on behalf of the Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy: Small Fibre neuropathy :role in the diagnosis of diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Diabetic Metat Res Rev* 2011;27:678-684.
- 125 Marshall, S., Bacote, V., Traxinger, R.R.: Discovery of a metabolic pathway mediating glucose induced desensitization of the glucose transport system. Role of hexosamine biosynthesis in the induction of insulin resistance. *J. Biol. Chem.*, 1991, 266, 4706–4712.
- 126 Martin CL, Albers JW, Pop-Busui R, DCCT/EDIC Research Group: neuropathy and related findings in the diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of diabetes Interventions and Complications study. *diabetes Care* 2014; 37:31-38.

- 127 Masha A, Dinatale S, Allasia S, Martina V. Role of the decreased nitric oxide bioavailability in the vascular complications of diabetes mellitus. *Curr Pharm Biotechnol.* 2011;12(9):1354-63.
- 128 Mashili FL, Austin RL, Deshmukh AS, Fritz T, Caidahl K, Bergdahl K, Zierath JR, Chibalin AV, Moller DE, Kharitonenkov A, Krook A. Direct effects of FGF21 on glucose uptake in human skeletal muscle: implications for type 2 diabetes and obesity. *Diabetes Metab Res Rev.* 2011 Mar; 27(3):286-297.
- 129 Masson EA, Veves A, Fernando D, Boulton AJM:Calibration problems with the biothesiometer. *Diabetic Med* 1990;7:261-262.
- 130 Maury, E.; Brichard, S.M. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol* 2010, 314, 1-16, doi:10.1016/j.mce.2009.07.031.
- 131 McGill M, Molyneaux L, Spencer R, Heng LF, Yue DK: Possible sources of discrepancies in the use of the Semmes- Weinstein monofilament. *Diabetes Care* 1999;22:598-602.
- 132 Meuer JW, Smit AJ, Lefrandt JD, Van der Hoeven JH, Hoogenberg K, Links TP:Back to basics in diagnosing diabetic polyneuropathy with the tuning fork. *Diabetes Care* 2005;28:2201-2205.
- 133 Mittermayer F, Pleiner J, Francesconi M, Wolzt M. Treatment with alpha-lipoic acid reduces asymmetric dimethylarginine in patients with type 2 diabetes mellitus. *Transl Res.* 2010;155(1):6-9.
- 134 Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP, Usui M, Ueda S, Okuda S, Imaizumi T: Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. *Circulation* 1999;99:1141-1146.
- 135 Mizisin, AP, Powell, HC, Schmidt, RE, Ziegler, D, Sima, AAF, Pierson, CR: Pathogenesis and pathology of diabetic neuropathy. (In Gries, FA, Cameron, NE, Low, PA, Ziegler, D/eds/:Textbook of diabetic neuropathy. Stuttgart-New York, Thieme, 2003.) pp. 83-124.

- 136 Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Serrano M, Guerra E, Pardo G, Tinahones F, Ricart W, Fernández-Real JM. Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98:769–778.
- 137 Nadi M, Bambaiechi E, Marandi SM. Comparison of the effect of two therapeutic exercises on the inflammatory and physiological conditions and complications of diabetic neuropathy in female patients. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2019 Aug 20; 12:1493-1501.
- 138 Pacher, P., Szabo, C.: Role of poly(ADP-ribose) polymerase-1 activation in the pathogenesis of diabetic complications: endothelial dysfunction, as a common underlying theme. *Antioxid. Redox. Signal.*, 2005, 7, 1568–1580.
- 139 Park KH, Zaichenko L, Brinkoetter M, Thakkar B, Sahin-Efe A, Joung KE, et al. Circulating irisin in relation to insulin resistance and the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(12):4899-4907.
- 140 Pedersen, B. K.: Muscles and their myokines. *J. Exp. Biol.*, 2011, 214, 337-346.
- 141 Pedersen, Bente K.- Febbraio, Mark A. (2012): Muscles, Exercise and Obesity: Skeletal Muscle as a Secretory Organ. *Nature Reviews Endocrinology.* 3,8,8,457-465 DOI:10. 1038/urendo. 2012.49
- 142 Pekkala, S.; Wiklund, P.K.; Hulmi, J.J.; Ahtiainen, J.P.; Horttanainen, M.; Pöllänen, E.; Mäkelä, K.A.; Kainulainen, H.; Häkkinen, K.; Nyman, K.; et al. Are skeletal muscle FNDC5 gene expression and irisin release regulated by exercise and related to health? *J Physiol* 2013, 591, 5393-5400
- 143 Perakakis N, Triantafyllou GA, Fernández-Real JM, Huh JY, Park KH, Seufert J, et al. Physiology and role of irisin in glucose homeostasis. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(6):324-37.
- 144 Petrovic N, Walden TB, Shabalina IG, Timmons JA, Cannon B, Nedergaard J. Chronic peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) activation of epididymally derived white adipocyte cultures reveals a population of thermogenically competent, UCP1-containing adipocytes molecularly distinct from classic brown adipocytes. *J Biol Chem.* 2010;285(10):7153-64.

- 145 Pham H, Armstrong DG, Harvey C, Harkless LB, Giurini JM, Veves A: Screening techniques to identify people at high risk for diabetic foot ulceration. *Diabetes Care* 2000;23:606-611.
- 146 Popa, C.; Netea, M.G.; van Riel, P.L.; van der Meer, J.W.; Stalenhoef, A.F. The role of TNF- α in chronic inflammatory conditions, intermediary metabolism, and cardiovascular risk. *J Lipid Res* 2007, 48, 751-762, doi:10.1194/jlr.R600021-JLR200.
- 147 Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, Sosenko JM, Ziegler D: diabetic neuropathy: A Position Statement by the American diabetes Association. *diabetes Care* 2017; 40: 136-154.
- 148 Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC, Fonseca V, Fleg JL, Hoogwerf BJ, Genuth S, Grimm RH, Corson MA, Prineas R, Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group: Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in diabetes (ACCORD) trial. *diabetes Care* 2010; 33: 1578-1584.
- 149 Potthoff MJ, Inagaki T, Satapati S, Ding X, He T, Goetz R, et al. FGF21 induces PGC-1 α and regulates carbohydrate and fatty acid metabolism during the adaptive starvation response. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 10853-10858.
- 150 Praet, SFE, van, Loon, LJC: Optimizing the therapeutic benefits of exercise in Type 2 diabetes. *J Appl Physiol* 103:1113-1120, 2007.
- 151 Rajkovic, N.; Zamaklar, M.; Lalic, K.; Jotic, A.; Lukic, L.; Milicic, T.; Singh, S.; Stosic, L.; Lalic, N.M. Relationship between obesity, adipocytokines and inflammatory markers in type 2 diabetes: relevance for cardiovascular risk prevention. *Int J Environ Res Public Health* 2014, 11, 4049-4065
- 152 Ramzy, D., Rao, V., Tumati, L. C., et al.: Elevated endothelin-1 levels impair nitric oxide homeostasis through a PKC-dependent pathway. *Circulation*, 2006, 114, 319–326.
- 153 Rani, V., Deep, G., Singh, R. K., et al.: Oxidative stress and metabolic disorders: Pathogenesis and therapeutic strategies. *Life Sci.*, 2016, 148, 183-193.

- 154 Reljanovic M, Reichel G, Rett K, Lobisch M, Schuette K, Möller W, et al. Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). *Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy*. *Free Radic Res*. 1999;31(3):171-179.
- 155 Ren, F.; Huang, J.; Dai, T.; Gan, F. Retrospective analysis of factors associated with serum levels of fibroblast growth factor-21 in patients with diabetes. *Ann Palliat Med* 2021, 10, 3258-3266
- 156 Rhys W, Stephen C, Joe C, és mtsai. *IDF Diabetes Atlas*. 9th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2019. p. 10-11.
- 157 Rochette L., Ghibu S., Muresan A., Vergely C. (2015) Alpha- lipoic acid: molecular mechanism and therapeutic potential in diabetes. *Can J Physiol Pharmacol*. 93(12):1021-1027.
- 158 Rodríguez A, Becerril S, Ezquerro S, Méndez-Giménez L, Frühbeck G. Crosstalk between adipokines and myokines in fat browning. *Acta Physiol (Oxf)*. 2017;219(2):362-81.
- 159 Rogers MA, Yamamoto C, King DS, et al.: Improvement in glucose tolerance after 1 week of exercise in patients with mild NIDDM. *Diabetes Care*. 1998;11:613-618.
- 160 Saely CH, Geiger K, Drexel H. Brown versus white adipose tissue: a mini-review. *Gerontology*. 2012;58(1):15-23.
- 161 Sasaki T, Yasuda H, Maeda K, Kikkawa R. Hyperalgesia and decreased neuronal nitric oxide synthase in diabetic rats. *Neuroreport*. 1998;9(2):243-7.
- 162 Schamarek I, Herder C, Nowotny B, Carstensen-Kirberg M, Straßburger K, Nowotny P, Strom A, Püttgen S, Müssig K, Szendroedi J, Roden M, Ziegler D; German Diabetes Study Group. Adiponectin, markers of subclinical inflammation and nerve conduction in individuals with recently diagnosed type 1 and type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol*. 2016 Apr; 174(4):433-443.
- 163 Schemmel, K. E., Padiyara, R. S., D'Souza, J. J.: Aldose reductase inhibitors in the treatment of diabetic peripheral neuropathy: a review. *J Diab. Compl.*, 2010, 24, 354-360.

- 164 Schmeichel, A. M., Schmelzer, J. D., Low, P. A.: Oxidative injury and apoptosis of dorsal root ganglion neurons in chronic experimental diabetic neuropathy. *Diabetes*, 2003, 52, 165–171.
- 165 Schmid, U., Stopper, H., Heidland, A., et al.: Benfotiamine exhibits direct antioxidative capacity and prevents induction of DNA damage in vitro. *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 2008, 24, 371-377.
- 166 Serban C, Sahebkar A, Ursoniu S, Mikhailidis DP, Rizzo M, Lip GY, et al. A systematic review and meta-analysis of the effect of statins on plasma asymmetric dimethylarginine concentrations. *Sci Rep*. 2015;5:9902.
- 167 Shakher, J., Stevens, M. J.: Update on the management of diabetic polyneuropathies. *Diab. Metab. Syndr. Obesity.*, 2011, 4, 289–305.
- 168 Sharpey-Schafer EP, Taylor PJ. Absent circulating reflexes in diabetic neuritis. *Lancet* 1960;1: 559-62
- 169 Shi Y, Wang S, Peng H, és mtsai. Fibroblast Growth Factor 21 Attenuates Vascular Calcification by Alleviating Endoplasmic Reticulum Stress Mediated Apoptosis in Rats. *Int J Biol Sci* 2019; 15:138-147.
- 170 Sidó Z, Jákó P, Pucsok J, et al.: Elhízott cukorbetegék kondicionálásával szerzett tapasztalatok. *Sportorvosi Szemle*. 1994; 35: 143-149.
- 171 So WY, Leung PS. Irisin ameliorates hepatic glucose/lipid metabolism and enhances cell survival in insulin-resistant human HepG2 cells through adenosine monophosphate-activated protein kinase signaling. *Int J Biochem Cell Biol*. 2016;78:237-47.
- 172 Sosenko JM, Sparling YH, D, Welty T, Howard BV, Lee E, Robinson DC: Use of the Semmes-Weinstein monofilament in the Strong Heart Study. Risk Factors for clinical neuropathy. *Diabetes care* 1999;22:1715-21.
- 173 Sozer V, Himmetoglu S, Korkmaz GG, Kaya S, Aydin S, Yumuk V, et al. Paraoxonase, oxidized low density lipoprotein, monocyte chemoattractant protein-1 and adhesion molecules are associated with macrovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *Minerva Med*. 2014;105(3):237-44.

- 174 Spallone V, Ziegler D, Freeman R, Bernardi L, Frontoni S, Pop-Busui R, Stevens M, Kempler P, Hilsted J, Tesfaye S, Low P, Valensi P, Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy: Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *diabetes Metab Res Rev* 2011; 27: 639-653.
- 175 Staiger, H.; Keuper, M.; Berti, L.; Hrabe de Angelis, M.; Häring, H.U. Fibroblast Growth Factor 21-Metabolic Role in Mice and Men. *Endocr Rev* 2017, 38, 468-488
- 176 Stanford, K. I., Middelbeek, R. J., Townsend, K. L., et al.: Brown adipose tissue regulates glucose homeostasis and insulin sensitivity. *J. Clin. Invest.*, 2013, 123(1), 215-223.
- 177 Stengel A, Hofmann T, Goebel-Stengel M, Elbelt U, Kobelt P, Klapp BF. Circulating levels of irisin in patients with anorexia nervosa and different stages of obesity--correlation with body mass index. *Peptides*. 2013;39:125-130.
- 178 Stojanovic I, Djordjevic G, Pavlovic R, et al: The importance of L-arginine metabolism modulation in diabetic patients with distal symmetric polyneuropathy. *J Neurol Sci*. 2013; 324(1-2): 40-44
- 179 Suleman A, Riaz K, Heffner KD: Exercise physiology. <http://emedicine.medscape.com/article/88484-overview#showall> (2008. szept. 10.)
- 180 Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan B, Stein C, Basit A, et al. 15IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022 Jan;183:109119.
- 181 Suzuki M, Uehara Y, Motomura-Matsuzaka K, Oki J, Koyama Y, Kimura M, Asada M, Komi-Kuramochi A, Oka S, Imamura T. BetaKlotho is required for fibroblast growth factor (FGF) 21 signaling through FGF receptor (FGFR) 1c and FGFR3c. *Mol Endocrinol*. 2008 Apr; 22(4):1006-1014.
- 182 Sztanek F, Molnárné Molnár Á, Balogh Z: The role of oxidative stress in the development of diabetic neuropathy. *orv Hetil* 2016; 157: 1939-1946

- 183 Sztanek, F., Jebelovszki, É., Gaszner, B., Zrínyi, M., Páll, D., Kempler, P., Harangi, M.: A diabeteses cardialis autonóm neuropathia diagnosztikája. *Orv. hetil.* 160 (35), 1366-1375, 2019.
- 184 Sztanek, F., Lőrincz, H., Molnár, Á., Szentpéteri, A., Zöld, E., Seres, I., Páll, D., Harangi, M., Kempler, P., Paragh, G.: Effect of alpha-lipoic acid treatment on plasma asymmetric dimethylarginine, a biomarker of endothelial dysfunction in diabetic neuropathy. *Arch. Med. Sci.* 2020, 1-9, 2020.
- 185 Sztanek, F., Zöld, E., Kempler, P.: A diabeteses neuropathia osztályozása és diagnosztikája a legújabb nemzetközi ajánlások alapján. *Magyar Belorv. Arch.* 71 5-12, 2018.
- 186 Tanti JF, Jager J. Cellular mechanisms of insulin resistance: role of stress-regulated serine kinases and insulin receptor substrates (IRS) serine phosphorylation. *Curr Opin Pharmacol.* 2009; 9(6):753-762.
- 187 Tapp R, Shaw J. Epidemiology of diabetic neuropathy. In: Tesfaye S, Boulton A (eds.). *Diabetic Neuropathy*, Oxford University Press, Oxford, UK, 2009.
- 188 Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, Lauria G, Malik RA, Spallone V, Vinik A, Bernardi L, Valensi P, Toronto Diabetic Neuropathy Expert 200 Magyar Belorvosi Archívum 2018/4 Group: diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. *diabetes Care* 2010; 33: 2285-2293.
- 189 Tesfaye, S, Chaturvedi, N, Eaton, SE, Ward, SD, Manes, c, Ionescu- Tirgvviste, C, Wie, DR, Fuller, DH, EURODIAB Prospective Complications study Group: Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 352:341-350, 2005.
- 190 Tomlinson, D. R., Fernyhough, P., Diemel, L.T.: Role of neurotrophins in diabetic neuropathy and treatment with nerve growth factors. *Diabetes*, 1997, 46, 43–49.
- 191 Traber MC, Ladge JK, Packer L:Thiol chelation of Cn^{2+} by dihydrolipoic acid prevents human low density lipoprotein peroxidation. *Free Radic Biol Med*, 1998; 25(3):287-297, doi 10. 1016/S0 891-5849 (98) 00048-3

- 192 Tzoulaki I, Murray G. D., Lee A.J., Rumley A., Lowe G. D., Fowkes F. G. (2005):C-Reactive Protein, Interleukin-6, and Soluble Adhesion Molecules as Predictors of Progressive Peripheral Atherosclerosis in the General Population. Edinburgh Artery Study. *Circulation*. 112:976-983
- 193 Valensi P, Pariés J, Attali JR; French Group for Research and Study of Diabetic Neuropathy. (2003) Cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients: influence of diabetes duration, obesity, and microangiopathic complications – the French multicenter study. *Metabolism* 52: 815–820.
- 194 Van Acker K, Bouhassira D, De Bacquer D, Weiss S, Matthys K, Raemen H, Mathieu C, Colin IM: 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: 206–213.
- 195 Vargas-Castillo A, Fuentes-Romero R, Rodriguez-Lopez LA, Torres N, Tovar AR. Understanding the Biology of Thermogenic Fat: Is Browning A New Approach to the Treatment of Obesity? *Arch Med Res*. 2017;48(5):401-13.
- 196 Vázquez-Vela, M.E.; Torres, N.; Tovar, A.R. White adipose tissue as endocrine organ and its role in obesity. *Arch Med Res* 2008, 39, 715-728, doi:10.1016/j.arcmed.2008.09.005.
- 197 Veves, A, Akbari, CM, Primavera, J, Donaghue, VM, Zacharoulis,D, Chrzan, JS, DeGirolami, U, LoGerfo, FW, Freeman, R: Endothelial dysfunction and the expression of endothelial nitric oxide synthase in diabetic neuropathy, vascular disease and foot ulcer. *Diabetes* 1998;47:457-463.
- 198 Vincent, AM, Russel, J, Low, P, Feldman, E: Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Endocrine Reviews* 25:618-628. 2004.
- 199 Vinik, A.I., Bril, V., Kempler, P., et al.: Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the protein kinase C beta-inhibitor ruboxistaurin mesylate during a 1-year, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Clin. Ther.* 2005, 27, 1164-1180.
- 200 Virtanen, K. A., Lidell, M. E., Orava, J., et al.: Functional brown adipose tissue in healthy adults. *N. Engl. J. Med.*, 2009, 360(15), 1518-1525.

- 201 Wang Q, Yuan J, Yu Z, Lin L, Jiang Y, Cao Z. és mtsai. FGF21 Attenuates High-Fat Diet-Induced Cognitive Impairment via Metabolic Regulation and Anti-inflammation of Obese Mice. *Mol Neurobiol.* 2018; 55:4702–17.
- 202 Williams C: Physiological response to exercise. In: Nagi D (ed): *Exercise and Sport in Diabetes*, Second Edition. John Wiley and Sons, 2005; 1-24.
- 203 Williams, B., Gallacher, B., Patel, H., et al.: Glucose-induced protein kinase C activation regulates vascular permeability factor mRNA expression and peptide production by human vascular smooth muscle cells in vitro. *Diabetes*, 1997, 46, 1497–1503.
- 204 Winkler G, Kempler P. (2010), Pathomechanism of diabetic neuropathy: background of the pathogenesis-oriented therapy. *Orv. Hetil.* 151(24):971-981
- 205 Wittmann I. The Common Single Cause of Chronic Multi-Hormonal Resistance in Oxidative Stress. *Antioxidants* 2022 Dec 29;12(1):75. doi: 10.3390/antiox12010075.
- 206 Wu, J, Boström, P., Sparks, L. M., et al.: Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell*, 2012, 150(2), 366-376.
- 207 Yamagishi S, Ueda S, Nakamura K, Matsui T, Okuda S. Role of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in diabetic vascular complications. *Curr Pharm Des.* 2008;14(25):2613-8.
- 208 Yan, S. F., Ramasamy, R., Schmidt, A. M.: Mechanisms of disease: advanced glycation end-products and their receptor in inflammation and diabetes complications. *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.*, 2008, 4, 285-293.
- 209 Yang SJ, Hong HC, Choi HY, Yoo HJ, Cho GJ, Hwang TG, et al. Effects of a three-month combined exercise programme on fibroblast growth factor 21 and fetuin-A levels and arterial stiffness in obese women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;75(4):464-9.
- 210 Yaşar H, Senol MG, Kendirli T, Önem Y, Özdağ F, Saraçoğlu M. Serum asymmetric dimethylarginine levels in diabetic patients with neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;92(2):223-7.

- 211 Zhang C, Xu X, Potter BJ, Wang W, Kuo L, Michael L, et al. TNF-alpha contributes to endothelial dysfunction in ischemia/reperfusion injury. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26(3):475-80.
- 212 Zhang WJ, Frei B. Alpha-lipoic acid inhibits TNF-alpha-induced NF-kappaB activation and adhesion molecule expression in human aortic endothelial cells. *FASEB J.* 2001;15(13):2423-32.
- 213 Zhang Y, Li R, Meng Y, Li S, Donelan W, Zhao Y, et al. Irisin stimulates browning of white adipocytes through mitogen-activated protein kinase p38 MAP kinase and ERK MAP kinase signaling. *Diabetes.* 2014;63(2):514-525.
- 214 Zhang, W. J., Bird, K. E., McMillen, T. S., et al.: Dietary alpha-lipoic acid supplementation inhibits atherosclerotic lesion development in apolipoprotein E-deficient and apolipoprotein E/low-density lipoprotein receptor-deficient mice. *Circulation*, 2008, 117, 421–428.
- 215 Zhang, W.; Chu, S.; Ding, W.; Wang, F. Serum Level of Fibroblast Growth Factor 21 Is Independently Associated with Acute Myocardial Infarction. *PLoS One* 2015, 10, e0129791, doi:10.1371/journal.pone.0129791.
- 216 Ziegler D, Gries FA, Mühlen H, Rathmann W, Spüler M, Lessmann F. (1993) Prevalence and clinical correlates of cardiovascular autonomic and peripheral diabetic neuropathy in patients attending diabetes centers. *Diabetes Metab* 19 (1 Pt 2): 143–151
- 217 Ziegler D, Low PA, Litchy WJ, Boulton AJ, Vinik AI, Freeman R, 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(9):2054-60.
- 218 Ziegler D, Schatz H, Conrad F, Gries FA, Ulrich H, Reichel G. Effects of treatment with the antioxidant alpha-lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Stud). *Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie. Diabetes Care.* 1997;20(3):369-73.
- 219 Ziegler, D., Low, P. A., Litchy, W. J., 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, 2054-2060.

10. Az értekezés alapjául szolgáló közlemények



**DEBRECENI
EGYETEM**

DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK//2023.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Molnár Ágnes

Doktori Iskola: Egészségtudományok Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. Molnár, Á., Szentpéteri, A., Lőrincz, H., Seres, I., Harangi, M., Balogh, Z., Kempler, P., Paragh, G., Sztanek, F.: Change of fibroblast growth factor 21 level correlates with the severity of diabetic sensory polyneuropathy after six-week physical activity.
Rev. Cardiovasc. Med. 23 (5), 1-10, 2022.
IF: 4.43 (2021)
2. Sztanek, F., Lőrincz, H., Molnár, Á., Szentpéteri, A., Zöld, E., Seres, I., Páll, D., Harangi, M., Kempler, P., Paragh, G.: Effect of alpha-lipoic acid treatment on plasma asymmetric dimethylarginine, a biomarker of endothelial dysfunction in diabetic neuropathy.
Arch. Med. Sci. 2020, 1-9, 2020.
DOI: <https://doi.org/10.5114/aoms.2020.100822>
IF: 3.318

További közlemények

3. Sztanek, F., Molnár, Á.: A diabéteszes neuropathia diagnosztikája és kezelése a nemzetközi ajánlások alapján.
Metabolizmus. 20 (1), 4-8, 2022.
4. Sztanek, F., Demeter, Z., Katkó, M., Molnár, Á., Jakab, A. Á., Harangi, M.: A diabéteszes autonóm neuropathia vizsgálata a Debreceni Egyetem Diabéteszes Neuropathia Centrum betegeinek körében kérdőíves módszer segítségével.
Diabetol. Hung. 29 (1), 39-46, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.24121/dh.2021.4>
5. Nádró, B., Lőrincz, H., Molnár, Á., Szentpéteri, A., Zöld, E., Seres, I., Páll, D., Paragh, G., Kempler, P., Harangi, M., Sztanek, F.: Effects of alpha-lipoic acid treatment on serum progranulin levels and inflammatory markers in diabetic neuropathy.
J. Int. Med. Res. 49 (5), 1-13, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/03000605211012213>
IF: 1.573



6. Paragh, G., Bácsné Bába, É., **Molnár, Á.**, Sztanek, F.: Fizikai aktivitás során képződő myokinek szerepe az anyagcsere-folyamatokban.
Metabolizmus. 29 (2), 75-80, 2021.
7. Sztanek, F., Balogh, B., **Molnár, Á.**, Zöld, E., Tóth, N., Jakab, A. Á., Paragh, G.: A diabeteses neuropathia és egyéb szövődmények előfordulása a Debreceni Egyetem Diabeteses Neuropathia Centrumában.
Orv. hetil. 161 (30), 1243-1251, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2020.31799>
IF: 0.54
8. Paragh, G., **Molnár, Á.**, Sztanek, F., Balogh, Z.: Koenzim-Q10 - lipidanyagcsere - a Q-Symbio és KiSel-10-vizsgálat eredményei.
Metabolizmus. 18 (2.), 114-119, 2020.
9. Sztanek, F., **Molnár, Á.**, Bányai, D., Sándor, P., Lőrincz, H., Szentpéteri, A., Seres, I., Balogh, Z., Paragh, G.: A PON1 paraoxonáz enzim és az endothelialis diszfunkciót jellemző markerek változása alfa-liponsav-kezelés hatására diabeteses neuropathiában.
Diabetol. Hung. 26 (1), 43-53, 2018.
10. Sztanek, F., Kiss, E. V., **Molnár, Á.**, Seres, I., Lőrincz, H., Paragh, G., Balogh, Z.: A diabeteses neuropathia és az irizin hormon változása fizikai aktivitás hatására 2-es típusú cukorbetegségben.
Diabetol. Hung. 24 (3), 189-197, 2016.

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 9,861

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre): 7,748

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2023.03.16.

11. Tárgyszavak

Tárgyszavak:

aszimmetrikus dimetilarginin, 2-es típusú cukorbetegség, disztális szenzomotoros polyneuropathia, fibroblaszt növekedési faktor 21, endothel diszfunkció, oxidatív stressz, alfa-liponsav

Keywords:

asymmetric dimethylarginine, type 2 diabetes mellitus, distal sensorimotor polyneuropathy, fibroblast growth factor21, endothel dysfunction, oxidative stress, alpha-lipoic acid

12.Köszönetnyilvánítás

Szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, dr. Sztanek Ferencnek, hogy támogatta és irányította tudományos munkámat. Hálával tartozom neki munkám szakmai feltételeinek megteremtéséért és a tudományos publikációk megírásához nyújtott értékes segítségéért.

Ezúton szeretném megköszönni Paragh György Professzor úrnak a Belgyógyászati Intézet korábbi igazgatójának, hogy mindvégig támogatott és értékes szakmai tanácsaival segítette kutatómunkámat.

Köszönettel tartozom dr. Harangi Mariann Professzornőnek és dr. Seres Ildikó tudományos főmunkatársnak, hogy támogatásukkal lehetővé tették a doktori értekezésemhez szükséges laboratóriumi munkát.

Köszönöm dr. Balla József Professzor úrnak, hogy lehetővé tette számomra, hogy doktori dolgozatomat a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Belgyógyászati Intézet A épületében végezhessem.

Köszönetemet szeretném kifejezni dr. Lőrinc Hajnalkának és dr. Szentpéteri Anitának a kutató laboratóriumi munkában nyújtott segítségükért és a Kutatólaboratórium valamennyi dolgozójának, akik segítették és támogatták munkámat.

Köszönettel tartozom Lénárt Ferencnének és Pap Magdolnának a vérvételek során nyújtott segítségükért.

Végül, de nem utolsó sorban szeretném megköszönni férjemnek és gyerekeimnek türelmüket és támogatásukat, hogy mindvégig kiegyensúlyozott családi háttérrel biztosítottak a doktori munkám elvégzéséhez.

13.Függelék

DN4 Kérdőív

Kérjük, nyomtassa ki az alábbi kérdőívet, jelölje be az 1-7. kérdésre adott válaszait.
A kérdőívvel keresse fel orvosát, aki a többi vizsgálatot elvégzi!

A beteg kikérdezése

Jellemző-e az Ön által tapasztalt fájdalomra az alábbi tulajdonságok közül egy vagy több?

	IGEN	NEM
1 - Égő érzés	☐	☐
2 - Fájdalmas hidegérzet	☐	☐
3 - Áramütésszerű érzés	☐	☐

Tapasztalható-e a fájdalmas területen az alábbi tünetek közül egy vagy több?

	IGEN	NEM
4 - Bizsergés	☐	☐
5 - Tú szúrásszerű érzés	☐	☐
6 - Zsibbadás	☐	☐
7 - Viszketés	☐	☐

A beteg vizsgálata (Orvos tölti ki)

Tapasztalható-e fájdalom azon a területen, ahol a vizsgálat kimutatja az alábbi eltéréseket?

	IGEN	NEM
8 - Tactilis hypaesthesia	☐	☐
9 - Algetikus hypaesthesia	☐	☐

A fájdalmas területen kiváltja vagy fokozza-e a fájdalmat:

	IGEN	NEM
10 - Érintés (vatta vagy finom ecset alkalmazása)?	☐	☐

Beteg pontszáma: /10

Az értékeléshez szükséges információk a következő oldalon találhatóak.

DN4 Kérdőív tájékoztató

A DN4 diagnosztikus kérdőív bemutatása

A DN4 kérdőívet a Francia Neuropátiás Fájdalom Munkacsoport fejlesztette ki kutatási vagy rutin klinikai felhasználás céljára. Ön a nemzetközi MAPI intézet által validált magyar változatot tartja a kezében.

A DN4 kérdőív segítségével egyszerűen és nagy biztonsággal elkülöníthető egymástól a neuropátiás és nociceptív fájdalom.

A DN4 kérdőív a neuropátiás és nociceptív eredetű fájdalom elkülönítésére szolgál, nem alkalmas a fájdalom erősségének, vagy a fájdalomcsillapító terápia hatékonyságának megítélésére.

A DN4 kérdőív kifejlesztése során több fájdalom-centrum szakemberei egymástól függetlenül, klinikai és műszeres vizsgálattal igazolt neuropátiás fájdalomtól szenvedő betegeket, illetve tisztán nociceptív fájdalomtól szenvedő betegeket kérdeztek ki, illetve vizsgáltak meg egy szakértők által előre összeállított kérdéssor segítségével.

A vizsgálatba perifériás és centrális neuropátiás fájdalomtól szenvedő betegeket is bevontak. A vizsgálat igazolta, hogy néhány jellegzetes panasz és tünet kombinációja nagy biztonsággal alkalmas a neuropátiás és nociceptív fájdalom elkülönítésére. A kérdőív összeállítása során gondos statisztikai elemzéssel választották ki azokat a könnyen és egyértelműen megválaszolható tételeket, melyek a legjobban elkülönítik egymástól a neuropátiás és nociceptív fájdalmat.

A kérdőív használata

A kérdőív első része a beteg kikérdezéséből áll, melyet egy egyszerű és gyors betegvizsgálat követ. A beteg kikérdezése önmagában is elvégezhető, azonban a betegvizsgálattal együtt megbízhatóbb eredményt kapunk.

A beteg kikérdezése

1. kérdés - a fájdalom jellegére kérdez rá
2. kérdés - a kóros fonákérzések meglétére kérdez rá (paraesthesia, dysaesthesia)

A beteg vizsgálata

3. kérdés - a fájdalom területén kimutatható érzéscsökkenésre kérdez rá

Tactilis hypaesthesia

A szerzők finom ecset érintésével vizsgálták az érzéscsökkenést a fájdalmas területen. Erre a célra vatta érintése is megfelel.

Algetikus hypaesthesia

A szerzők 13-as erősségű von Frey monofilamentum segítségével tesztelték a csökkent fájdalomérzést a fájdalmas területen. Erre a célra finom tűszűrő is alkalmas.

4. kérdés - a fájdalmas területen érintés vagy dörzsölés által kiváltott vagy fokozódó fájdalomra kérdez rá

Mechanikus allodynia

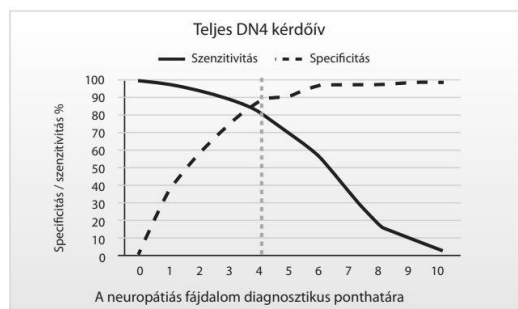
A szerzők az érzésvizsgálat során használt finom ecset háromszori mozdulatával váltották ki az allodyniát. Az allodyniát finom vattával is ki lehet váltani.

A kérdőív értékelése

A kérdőív kitöltése során minden kérdésre „igen” vagy „nem” választ kell adni. Minden igen válasz 1 pontot ér.

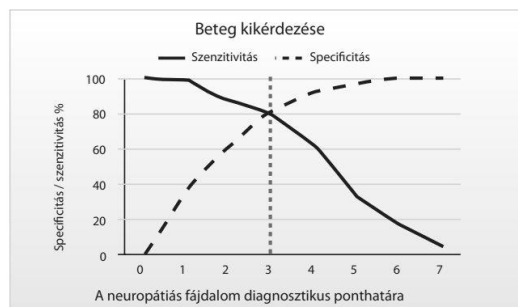
A teljes DN4 kérdőív

A beteg kikérdezésével és vizsgálatával szerezhető 10 pontból 4 vagy magasabb pontszám elérése esetén a neuropátiás fájdalom diagnózisa nagy biztonsággal felállítható.



A beteg kikérdezése

A beteg kikérdezésével szerezhető 7 pontból 3 pont vagy magasabb pontszám elérése szintén a neuropátiás fájdalom diagnózisát támasztja alá. Elsősorban szűrés céljára ajánlott.



A fenti ábrákról leolvasható, hogy magasabb diagnosztikus pontthár esetén a kérdőív szenzitivitása csökkenne, vagyis a ténylegesen neuropátiás fájdalomtól szenvedő esetek jelentős részénél negatív eredményt kapnánk. Alacsonyabb pontthár esetén a specifikitás csökkenne, vagyis nőne a tévesen neuropátiás fájdalomnak diagnosztizált esetek aránya.

Szenzitivitás

Azt mutatja, hogy a kérdőív milyen valószínűséggel jelzi a tényleges diagnózist.

Specifikitás

Azt mutatja, hogy a kérdőív milyen valószínűséggel zárja ki a negatív eseteket.