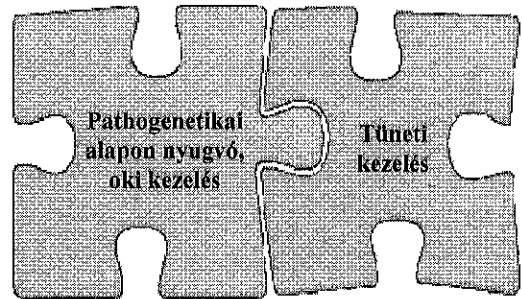


Neuropathia diabetica pathofiziológiai alapon nyugvó kezelése

Kempler Péter

Semmelweis Egyetem ÁOK,
I. sz. Belgyógyászati Klinika

Neuropathiák Modern Szemlélete
Kaposvár, 2013. október 4.



Az oki terápia célja a neuropathia
progressziójának lassítása,
megállítása, vagy visszafordítása és
a tünetek csökkentése

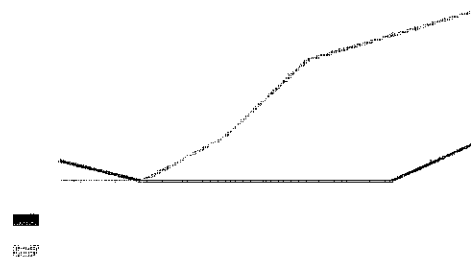
Can we change the natural history?



A diabeteses neuropathia oki kezelése

- Optimális anyagserehelyzet biztosítása
- Rizikófaktorok befolyásolása
- Aldóz-reduktáz gátlók
- Benfotiamin
- Alpha-liponsav

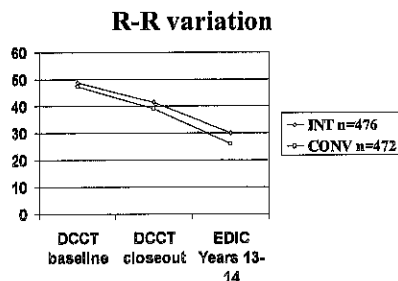
Az autonóm funkció változása az 1-es típusú
diabetes felfedezését követő első 5 évben az
anyagserehelyzet függvényében



Ziegler, 1991

Pop-Busui R, Low P, Waberski BH, Martin CL, Feldman E, Albers JW, Cleary PA, Sommer CI, Herman WH, DCCT/EDIC Research Group. Cardiac autonomic neuropathy in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study (DCCT/EDIC).

Diabetes 2008; 57(Suppl 1): A68-69.



Callaghan B. C. et al. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. The Cochrane Library 13th June, 2012.

Egyértelmű evidenciák alapján az intenzív glikémiás kontroll 1-es típusú cukorbetegségben szenvedőkben

- szignifikáns módon hozzájárul a klinikai neuropathia megelőzéséhez
- mérsékli az idegvezetési sebesség és a vibrációs idegkúszó csökkenésének mértékét

Callaghan B. C. et al. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. The Cochrane Library 13th June, 2012.

Az intenzív glikémiás kontroll 2-es típusú diabetesesekben

- csökkenti a klinikai neuropathia incidenciáját, bár ennek mértéke formálisan nem érte el a szignifikáns mértéket ($p = 0,06$)
- mérsékli az idegvezetési sebesség és a vibrációs ingerküszöb csökkenésének mértékét

A diabeteses neuropathia oki kezelése

- Optimális anyagserehelyzet biztosítása
- Rizikófaktorok befolyásolása
- Aldóz-reduktáz gátlók
- Benfotiamin
- Alpha-liponsav

Kempler P, Tesfaye S, Chaturvedi N. et al. Autonomic neuropathy is associated with increased cardiovascular risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. Diabetic Med 2002; 19: 900-09.

* adjusted for age, duration and HbA _{1c}		Crude	Adjusted*
** testing difference from non-smoking		relative risk of abnormal R-R ratio (p-value, testing for trend)	
Smoking	- ex	$p < 0,01^{**}$	$p < 0,05^{**}$
	- current	$p < 0,0001^{**}$	$p < 0,0001^{**}$
Blood pressure	- systolic	$p < 0,05$	N.S.
	- diastolic	$p < 0,05$	N.S.
Total cholesterol		$p < 0,001$	N.S.
HDL-cholesterol		$p < 0,01$	$p < 0,01$
LDL-cholesterol		$p < 0,001$	N.S.
Total cholesterol/HDL cholesterol ratio		$p < 0,001$	$p < 0,001$
Fasting triglyceride		$p < 0,0001$	$p < 0,0001$

Risk Factors for Neuropathy after Adjustment for HbA_{1c} and Duration of Diabetes

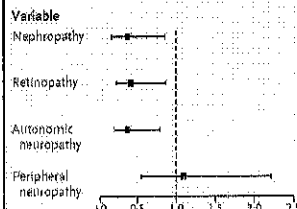
Eurodiab: 276/1172 patients developed neuropathy in 7.3y

Variable	Odds Ratio	P value
CVD	2.74	<0.0001
Albuminuria	1.48	0.02
Hypertension	1.92	<0.001
Smoking	1.55	<0.001
BMI	1.40	<0.001
Triglycerides	1.35	<0.001
Total Cholesterol	1.26	0.001
LDL-C	1.22	0.001

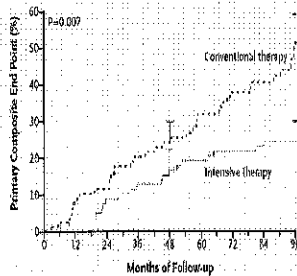
Tesfaye et al NEJM, 2005; 352: 344

A multifaktoriális intervenció hatásossága – Steno-2

Mikrovaszkuláris szövődmények



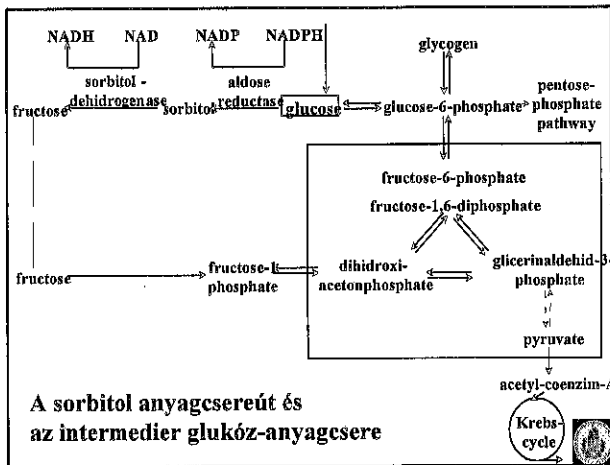
Makrovaszkuláris szövődmények



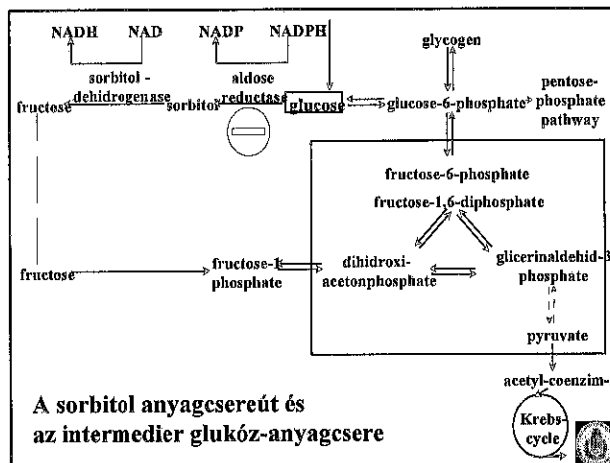
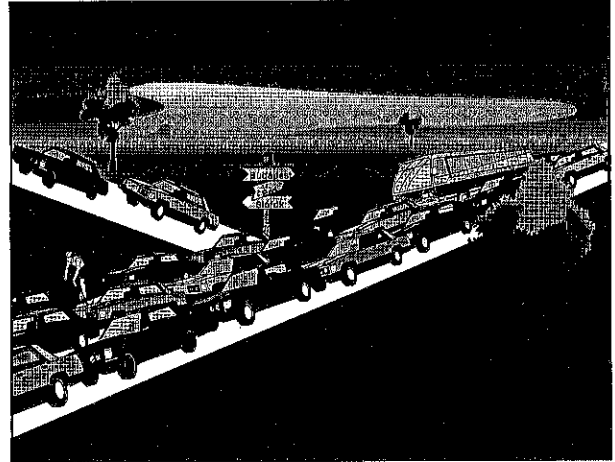
RR 0,47 (95% CI 0,22-0,74, P=0,007)
Gaede P et al. N Engl J Med 348:383-393, 2003

A diabeteses neuropathia oki kezelése

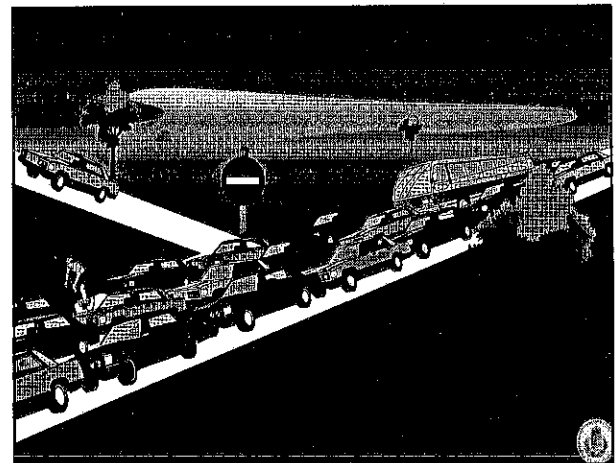
- Optimális anyagcserehelyzet biztosítása
- Rizikófaktorok befolyásolása
- Aldóz-reduktáz gátlók
- Benfotiamin
- Alpha-liponsav



A sorbitol anyagcsereút és az intermedier glukóz-anyagcsere

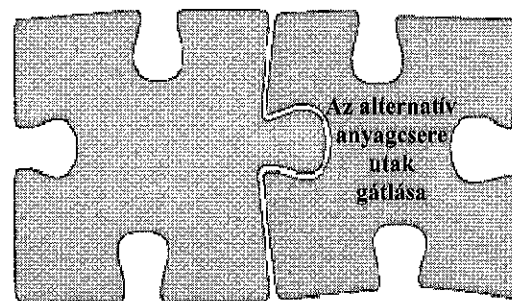


A sorbitol anyagcsereút és az intermedier glukóz-anyagcsere

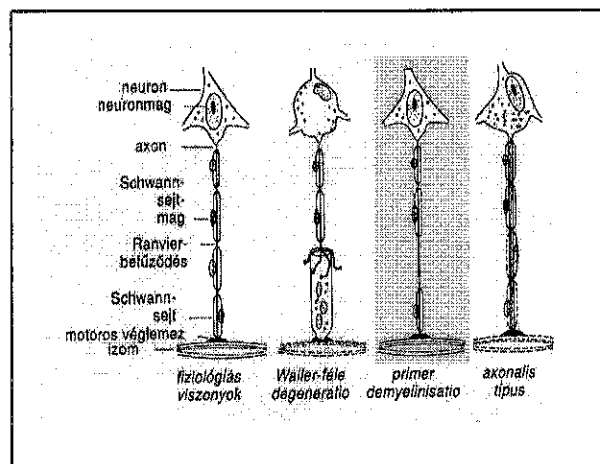
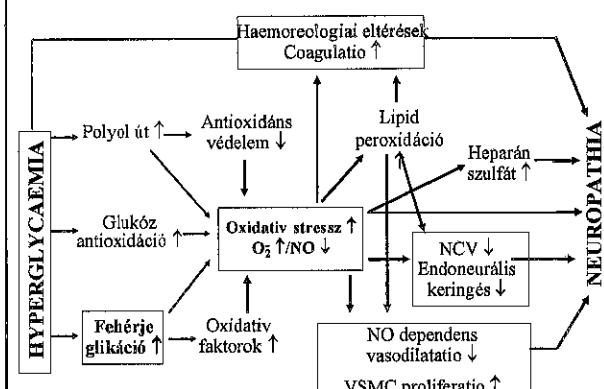


A diabeteses neuropathia oki kezelése

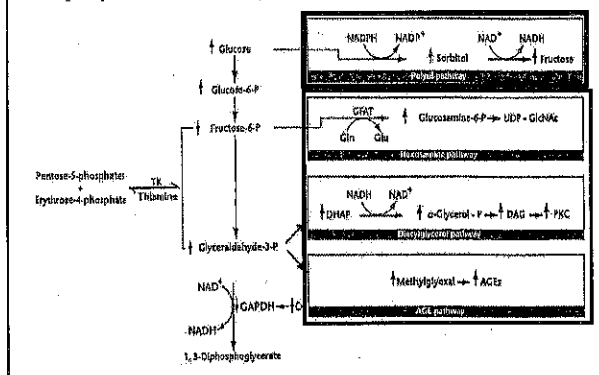
- Optimális anyagcserehelyzet biztosítása
- Rizikófaktorok befolyásolása
- Aldóz-reduktáz gátlók
- Benfotiamin
- Alpha-liponsav



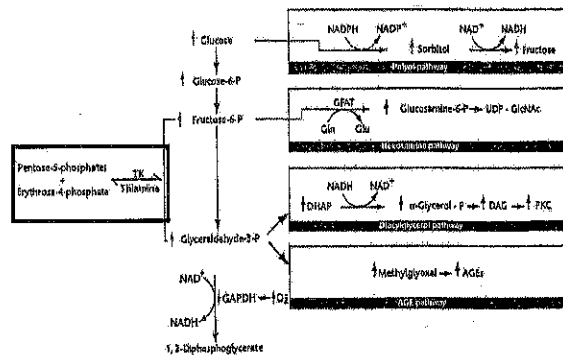
Az oxidatív stressz összefüggése a diabeteses neuropathia kialakulásában szerepet játszó egyéb kórosi tényezőkkel



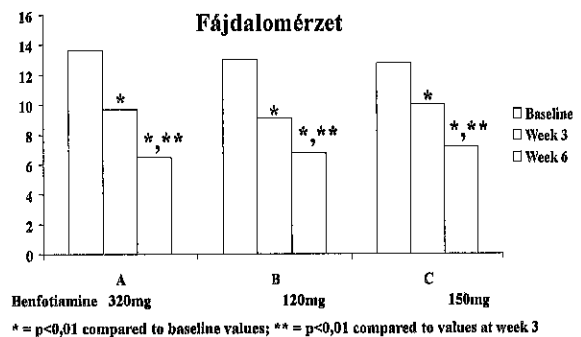
Hammes HP, Brownlee M. et al. Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy. Nature Med 2003; 9: 294-9.



Hammes HP, Brownlee M. et al. Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy. *Nature Med* 2003; 9: 294-9.



Winkler et al. Effectiveness of different benfotiamine dosage regimens in the treatment of painful diabetic neuropathy. *Drug Res* 1999; 49: 220-224.



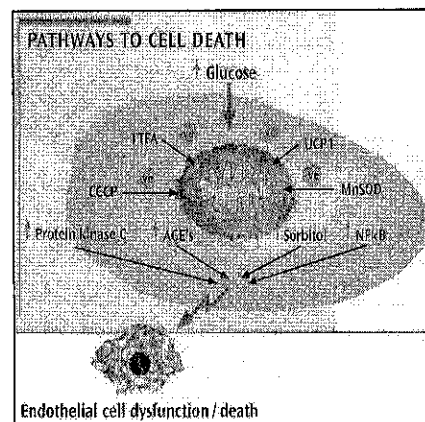
18th IDF Congress 24-29th August,
2003 Paris, France.
The Claude Bernard Prize
for Professor Michael Brownlee.

ADA
5th June 2004, Orlando, USA
Banting Medal for Scientific Achievement
Prof. Michael A. Brownlee

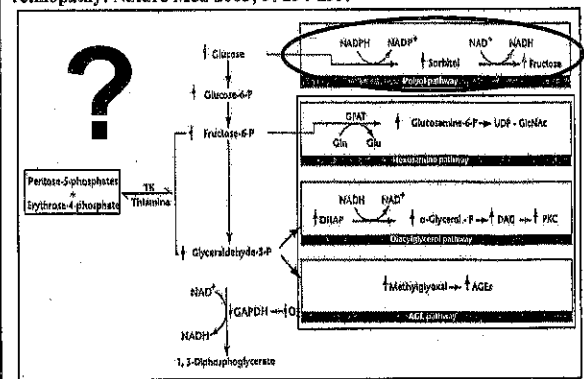
Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications. A unifying mechanism. *Diabetes* 2005; 54: 1615-1625.

Mi ez az egységes mechanizmus?

A pathogenetikai változások közös
mechanizmusa:
a szabad oxigén gyökök, a szuperoxid
közös felszabadulása



Hammes HP, Brownlee M. et al. Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy. *Nature Med* 2003; 9: 294-299.



Care 2003; 26: 1589-1596.

Hyperglycemia

Mitochondria

SOD Mimetics
Catalase
L-Propionyl-Carnitine
Lipoic Acid

Thiazolidinediones

PKC

NF- κ B

INOS eNOS

LY-333531

NAD(P)H Oxidase

Statin
ACE Inhibitors
AT-1 Blockers

Adhesion Molecules
Proinflammatory Cytokines

Peroxyntirite

NO

FP15

Nitrotyrosine

L-Propionyl-Carnitine

DNA Damage

PARP

PJ34

NAD⁺

GAPDH

Diabetic Complications

Endothelial Dysfunction

Polylol Pathway
AGE formation
Hexosamine Flux

```
graph TD
    Hyperglycemia --> Mitochondria
    Mitochondria --> O2_minus["O2-"]
    Mitochondria --> Polylol["Polylol Pathway"]
    Mitochondria --> AGE["AGE formation"]
    Mitochondria --> Hexosamine["Hexosamine Flux"]
    O2_minus --> PKC
    O2_minus --> NFkB["NF-κB"]
    O2_minus --> Thiazolidinediones
    O2_minus --> Peroxyntirite
    O2_minus --> Polylol
    O2_minus --> AGE
    O2_minus --> Hexosamine
    SOD["SOD Mimetics  
Catalase  
L-Propionyl-Carnitine  
Lipoic Acid"] --> Mitochondria
    SOD --> O2_minus
    LY333531["LY-333531"] --> NADPH["NAD(P)H Oxidase"]
    Statins["Statin  
ACE Inhibitors  
AT-1 Blockers"] --> NADPH
    NADPH --> O2_minus
    NADPH --> EndothelialDysfunction["Endothelial Dysfunction"]
    NFkB --> INOS_eNOS["INOS eNOS"]
    INOS_eNOS --> NO
    NO --> Peroxyntirite
    FP15 --> Peroxyntirite
    Peroxyntirite --> AdhesionMolecules["Adhesion Molecules  
Proinflammatory Cytokines"]
    Peroxyntirite --> Nitrotyrosine
    LPropionylCarnitine["L-Propionyl-Carnitine"] --> DNA Damage
    DNA Damage --> PARP
    PARP --> EndothelialDysfunction
    PARP --> DiabeticComplications["Diabetic Complications"]
    GAPDH --> NADplus["NAD+"]
    NADplus --> EndothelialDysfunction
    PJ34 --> PARP
    EndothelialDysfunction --> DiabeticComplications
```

[illegible]

89 cukorbeteg követek 6.2 éven keresztül.

SYDNEY Study

Emerging Treatments and Technologies

The Sensory Symptoms of Diabetic Polyneuropathy Are Improved With α -Lipoic Acid

The SYDNEY Trial

THE SYDNEY TRUST AGREEMENT, FOR THE
SYDNEY TRUST SPONSOR GROUP:
ALEXANDER S. AMERSON, MD¹
GURMIL BASSINET, MD²
PETER J. DYCK, MD³
ROBERT FLEMING, MD⁴
NARAYANA KOLAKA, MD⁵
WILLIAM J. LUTHEY, MD⁶
FREDERICK S. LUND, MD⁷
CHIEF OF MEDICAL STAFF, THE SYDNEY TRUST

STARR, NANCY MARJORIE, MD²
 PETER C. O'LEARY, MD¹
 MICHAEL S. REICHENBOM, MD¹
 MARION KAPLAN-BERLIN, MD¹
 ROBERT SCHWARTZ, MD¹
 LUCY SIMON, MD¹
 HANS J. TILDSCHER, MD¹
 KAREN WERRELL, MD¹
 NORA S. YAMANO, MD²
 DAN ZIMMER, MD¹

several other mousepoxes and poxles. The low percentage of symptoms was attributed to incomplete nerve gathering by the virus and increased virus titre (optimal titres = 100 times of infectivity) and to the fact on patients' neurologic tests no symptoms and other neurologic and poxles that day appears to be a useful in clarifying reasons for the symptoms of disease in neurologic disease.

Received 15 November 2003

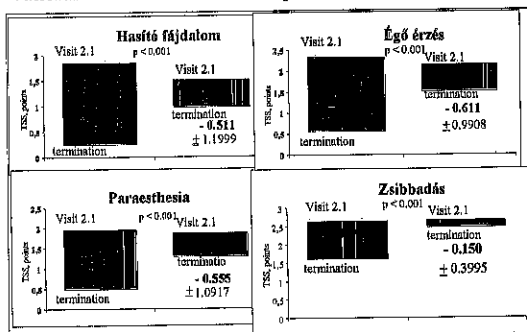
OBJECTIVE — To determine the prevalence of *Salmonella* spp. in the feces of dogs and cats in a large metropolitan area.

The detergents associated with abrasives are hexamethylene (6). Perhaps the most common variety is

SYDNEY Vizsgálat

Tünetek pontszámai

Változás a kiindulási értékhez képest



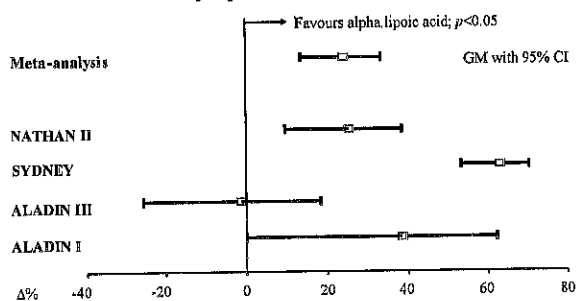
Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant α -lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med* 2004; 21: 114-121.

A meta-analízisbe történő bevonás kritériumai

- Diabeteses beteg polyneuropathiás tünetekkel
- Randomizált kettős vak vizsgálat
- Placebo-kontrollált, párhuzamos csoportok
- ALA (alfa-liponsav) infúzió 600 mg iv. naponta
- A kezelés időtartama = 3 hét, hétvégék kivételével
- A Total Symptom Score (TSS) meghatározása naponta

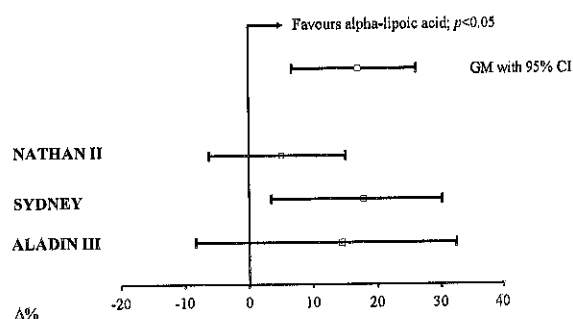
Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant α -lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med* 2004; 21: 114-121.

Total Symptom Score (TSS)

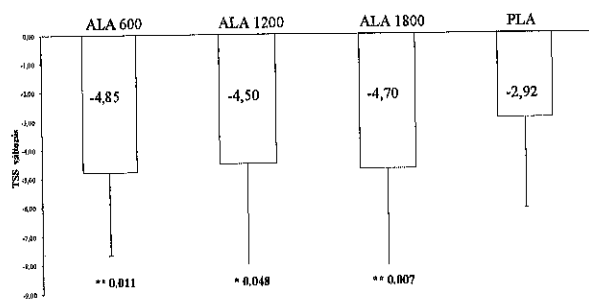


Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant α -lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med* 2004; 21: 114-121.

Neuropathy Impairment Score (NIS)

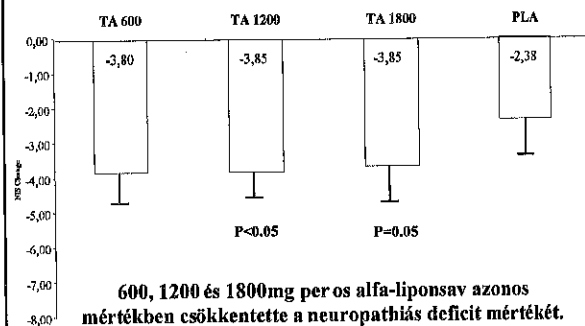


Ziegler D et al. Oral treatment with α -lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy. The SYDNEY II. Trial. *Diabetes Care* 2006; 29: 2365-2370.



600, 1200 és 1800mg per os alfa-liponsav azonos mértékben csökkentette a neuropathia tüneteit.

Ziegler D et al. Oral treatment with α -lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy. The SYDNEY II. Trial. *Diabetes Care* 2006; 29: 2365-2370.



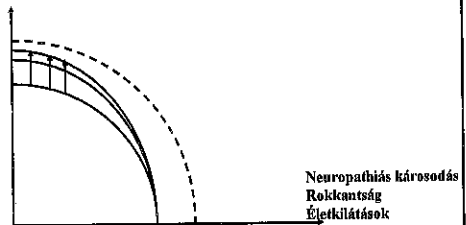
600, 1200 és 1800mg per os alfa-liponsav azonos mértékben csökkentette a neuropathias deficit mértékét.

Du, X, Edelstein, D, Brownlee, W
Oral benfotiamine plus alpha-lipoic acid normalises complication-causing pathways in type 1 diabetes.
Diabetologia 2008; 51: 1930-1932.

Neuropathia diabetica tüneti kezelése – az életminőség javulása

Fájdalom /
életminőség

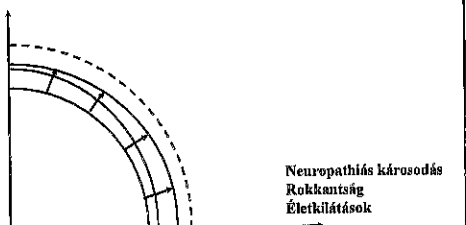
Neuropathiás károsodás
Rokksátság
Életkilátások



Neuropathia diabetica pathogenetikai alapon nyugvó oki kezelése - az életminőség és a túlélés javulása

Fájdalom /
életminőség

Neuropathiás károsodás
Rokkantság
Életkilátások



Neuropathia diabetica kombinált kezelése

Current Pharmacological Design, 2013, 13, 491-507

Current Options and Perspectives in the Treatment of Diabetic Neuropathy

Tamás Vékonyi^{1,4}, Zsuzsanna Puitz², Katalin Keresztes², Tímea Martos², Csaba Lengyel³, Alin Stărbu⁴, György Jermendy⁴ and Peter Kempler¹

¹First Department of Medicine, University of Szeged, Szeged, Hungary; ²First Department of Medicine, Semmelweis University Budapest, Budapest, Hungary; ³First Department of Medicine, Saint Elizabeth Budapest, Budapest, Hungary; ⁴Frédéric Institute for Neurologic Research, Mainz, Germany; ⁵3rd Department of Internal Medicine, Balassa-Strömberg Hospital, Budapest, Hungary

Abstract: We aimed to summarize recent advances in the therapy of diabetic neuropathy. Although all therapeutic choices in the treatment of diabetes mellitus itself are based on close pathophysiological links, this approach is best present in the treatment of the "topogenic complications", diabetic neuropathy. As part of pathogenetic related treatment, the role of glycaemic control and endothelial risk factors are reviewed. The mode of action of benfotiamine is based on inhibition of key alternative pathways, including the polyol, hexosa-



Current Options and Perspectives in the Treatment of Diabetic Neuropathy

Tomás Václavský^{1,4}, Zsuzsanna Puzs², Katalin Keresztes², Tímea Martos², Csaba Lengyel⁴, Alin Stărbun⁴, György Jermendy⁴ and Peter Kempler¹

¹First Department of Medicine, University of Szeged, Szeged, Hungary; ²First Department of Medicine, Semmelweis University Budapest, Hungary; ³First Department of Medicine, United Hospital Szendrő and Szent László, Budapest, Hungary; ⁴Profil Institute for Metabolic Research, Hesse, Germany; ⁵3rd Department of Internal Medicine, Bajcsy-Zsibóky Hospital, Budapest, Hungary

Abstract: We aimed to summarize recent advances in the therapy of diabetic neuropathy. Although all therapeutic choices in the treatment of diabetic neuropathy itself are based on clear pathophysiological basis, this approach is less present in the treatment of the "topical complications", diabetic neuropathy. As part of pathogenetic related treatment, the role of glycemic control and cardiovascular risk factors are reviewed. The mode of action of benfotiamine is based on inhibition of key affective pathways, including the polyol, hexosa-

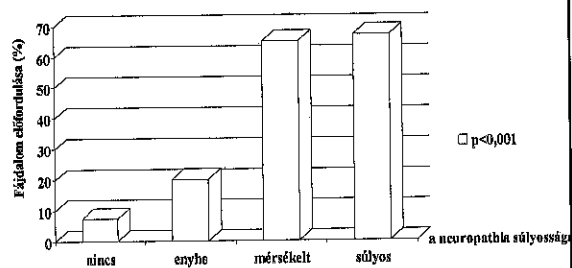
[illegible]

Nathan DM et al. *Diabetes Care*. 2006;29:1963-1972.
ADA. *Diabetes Care*. 2007;30(suppl 1):S4-S41.

**A hypertonia kezelésére
cukorbetegekben gyakran három,
sőt annál több készítményt is
alkalmazunk.**

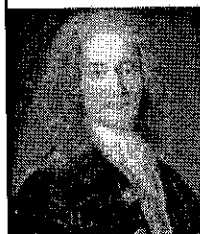
Davies et al. Diabetes Care 2006; 29:1518-1522

A neuropathiás károsodás súlyossága és
neuropathiás fájdalom összefüggése



Toronto Clinical Scoring System

„Az orvoslás művészete abban áll,
hogy nemcsak a természet gyógyítja
meg a betegeket.”



Voltaire

„A konferencia fontos emberek
gyülekezete, akik külön-külön semmit
nem tudnak tenni, együtt azonban
kimondhatják, hogy semmit nem lehet
tenni.”

F. Allen

