

Mikihiro Nakayama, Jiro Nakamura, Yoji Hamada, Sadao Chaya, Ryuichi Mizubayashi, Yutaka Yasuda, Hideki Kamiya, Naoki Koh, Nigishi Hotta

Wpływ hamowania enzymu reduktazy aldozy na odruch źreniczny na światło oraz zmniejszenie latencji fali F u chorych z łagodną neuropatią cukrzycową

Aldose reductase inhibition ameliorates pupillary light reflex and F-wave latency in patients with mild diabetic neuropathy

Przedrukowano za zgodą z: *Diabetes Care* 2001, 24, 6, 1093–1098

STRESZCZENIE

WSTĘP. Zbadanie wpływu inhibitora reduktazy aldozy, epalrestatu, na wczesną fazę neuropatii autonomicznej i somatycznej u chorych na cukrzycę typu 2 przez ocenę odruchu źrenicznego na światło oraz minimalnej latencji fali F.

MATERIAŁ I METODY. Badanie objęło 30 chorych na cukrzycę z podkliniczną lub łagodną neuropatią cukrzycową, których losowo przydzielono do grupy kontrolnej ($n = 15$) lub do grupy leczonej epalrestatem (150 mg/d., $n = 15$). Po 24 tygodniach przeprowadzono badanie odruchu źrenicznego na światło, testy włókien autonomicznych układu sercowo-naczyniowego oraz badanie przewodzenia nerwowego.

WYNIKI. Korzystny wpływ epalrestatu na odruch źreniczny na światło zaobserwowano w odniesieniu do minimalnej średnicy po bodźcu świetlnym ($p = 0,044$), wskaźnika zwężenia ($p = 0,014$) oraz maksymalnej szybkości zwężania ($p = 0,008$). Spośród testów autonomicznych układu sercowo-naczyniowego leczenie epalrestatem spowodowało poprawę wskaźnika najdłuższego odstępu RR podczas wydechu do

najkrótszego odstępu RR w czasie wdechu obserwowanego podczas testu głębokiego oddychania ($p = 0,037$). Minimalna latencja fali F nerwów pośrodkowego oraz piszczelowego uległa istotnemu skróceniu w grupie chorych leczonych epalrestatem (odpowiednio $p = 0,002$ oraz $p = 0,001$); nie stwierdzono jednak istotnego wpływu na prędkość przewodzenia nerwowego w nerwach czuciowych oraz ruchowych.

WNIOSKI. Powyższe obserwacje sugerują, że epalrestat może korzystnie działać we wczesnej fazie neuropatii cukrzycowej oraz że odruch źreniczny na światło i minimalna latencja fali F mogą stanowić przydatne wskaźniki neuropatii cukrzycowej.

Słowa kluczowe: epalrestat, neuropatia cukrzycowa, odruch źreniczny na światło

ABSTRACT

INTRODUCTION. The present study was conducted to investigate the effect of an aldose reductase inhibitor, epalrestat, on autonomic and somatic neuropathy at an early stage in type 2 diabetic patients by assessing the pupillary light reflex and minimum latency of the F-wave.

MATERIAL AND METHODS. A total of 30 diabetic patients with subclinical or mild diabetic neuropathy were randomly allocated to a control group ($n = 15$) and epalrestat (150 mg/day) group ($n = 15$). After

Copyright © 2001 by American Diabetes Association, Inc.
American Diabetes Association nie odpowiada za poprawność tłumaczenia z języka angielskiego.

Diabetologia Praktyczna 2002, tom 3, nr 3, 149–156
Tłumaczenie: dr med. Anna Korzon-Burakowska
Wydanie polskie: Via Medica

24 weeks, the pupillary light reflex test, cardiovascular autonomic function tests, and nerve conduction study were performed.

RESULTS. The beneficial effect of epalrestat on the pupillary light reflex was observed in the minimum diameter after light stimuli ($P = 0.044$), constriction ratio ($P = 0.014$), and maximum velocity of constriction ($P = 0.008$). Among cardiovascular autonomic nerve functions, the ratio of the longest expiratory R-R interval to the shortest inspiratory R-R interval during deep breathing was significantly improved by epalrestat ($P = 0.037$). Minimum latencies of F-wave of median and tibial motor nerves were significantly shortened by epalrestat ($P = 0.002$ and $P = 0.001$, respectively); however, no significant effects were observed in motor or sensory nerve conduction velocity.

CONCLUSIONS. These observations suggest that epalrestat may have therapeutic value at the early stage of diabetic neuropathy and that the pupillary light reflex and minimum latency of F-wave may be useful indicators of diabetic neuropathy.

Key words: epalrestat, diabetic neuropathy, pupillary light reflex

Neuropatię cukrzycową można ogólnie podzielić na somatyczną oraz autonomiczną. W przebiegu neuropatii somatycznej pojawiają się objawy, takie jak uczucie drętwienia, mrowienia oraz zaburzenia czucia. Neuropatia autonomiczna może pozostać bezobjawowa aż do zaawansowanego stadium.

Cukrzycowa neuropatia autonomiczna może powodować dysfunkcję wielu narządów i układów, na przykład układu sercowo-naczyniowego, moczowo-płciowego, zaburzenia metaboliczne oraz zaburzenia odruchów źrenicznych. Zaburzenia dotyczące układu sercowo-naczyniowego mogą zwiększać ryzyko nagłego zgonu i wpływać na śmiertelność u chorych na cukrzycę [1, 2]. Dlatego też rozpoznanie oraz leczenie neuropatii autonomicznej w jej wczesnym stadium ma istotne znaczenie w terapii chorych na cukrzycę.

Powszechnie wiadomo, że neuropatia autonomiczna może rozwinąć się nawet u chorych z krótkotrwałą cukrzycą i przy braku cech neuropatii somatycznej [3, 4]. Ponadto zaburzenia odruchów źrenicznych można stwierdzić wcześniej niż zaburzenia funkcji włókien autonomicznych w układzie sercowo-naczyniowym i uważa się je za pierwszy objaw neuropatii autonomicznej w przebiegu cukrzycy [5–10]. Z tego powodu badanie odruchu źrenicznego na światło stosuje się w celu oceny autonomicznej neuropatii cukrzycowej.

Wykazano, że bardzo dobre wyrównanie glikemii może spowodować zmniejszenie częstości powikłań cukrzycy, w tym również neuropatii autonomicznej [11]. Jednak samo wyrównanie glikemii nie może całkowicie zapobiec powstawaniu powikłań, chyba że zostanie wykonany przeszczep trzustki. Dlatego na podstawie hipotez dotyczących patogenetycznych mechanizmów rozwoju powikłań powstają różne nowe leki [12]. Spośród nich najszerszej badano skuteczność związków z grupy inhibitorów reduktazy aldozy (ARI, *aldose reductase inhibitor*) w leczeniu neuropatii cukrzycowej [13]. Jednak w wielu pracach nie udało się wykazać ich korzystnego wpływu na neuropatię cukrzycową. Obejmowały one chorych z zaawansowaną neuropatią, a ocenę skuteczności prowadzono, opierając się na testach o niedostatecznej czułości, co do pewnego stopnia może tłumaczyć negatywne wyniki. Zatem badania kliniczne dotyczące wpływu ARI na neuropatię cukrzycową powinny obejmować chorych bez klinicznie jawnej neuropatii i należy stosować w nich badania funkcji nerwów o odpowiedniej czułości.

Niniejsze badanie przeprowadzono, aby ocenić wpływ leku z grupy ARI — epalrestatu [14, 15] — na funkcję układu autonomicznego u chorych z umiarkowaną neuropatią cukrzycową. Zastosowano w nim test odruchu źrenicznego na światło. Oceniono również wpływ epalrestatu na funkcję układu somatycznego, dokonując pomiaru minimalnej latencji fali F, który stanowi czuły i pewny parametr przewodzenia nerwowego [16–19].

Materiał i metody

Badana populacja

Do badania kwalifikowano pacjentów, którzy kolejno przychodzili do poradni cukrzycowej Nagoya University Hospital. Ogółem do badania włączono 30 chorych bez objawów neuropatii (drętwienie, mrowienia lub zaburzenia czucia obejmujące dystalne odcinki kończyn dolnych) lub z umiarkowanymi objawami neuropatii oraz osoby, u których stwierdzano nieznaczne zaburzenia czucia wibracji lub odruchów ścięgnistych. Z badania wykluczono chorych z nasilonymi objawami neuropatii (np. ból, ciągłe uczucie mrowienia lub brak czucia), chorobą naczyń obwodowych lub jakimikolwiek innymi schorzeniami mogącymi powodować neuropatię obwodową łącznie z zaawansowaną niewydolnością wątroby lub nerek, chorobami nowotworowymi, niedoczynnością tarczycy oraz chorych nadużywających alkoholu. Wykluczono również pacjentów ze schorzeniami mogącymi wpływać na odruchy autonomiczne w układzie

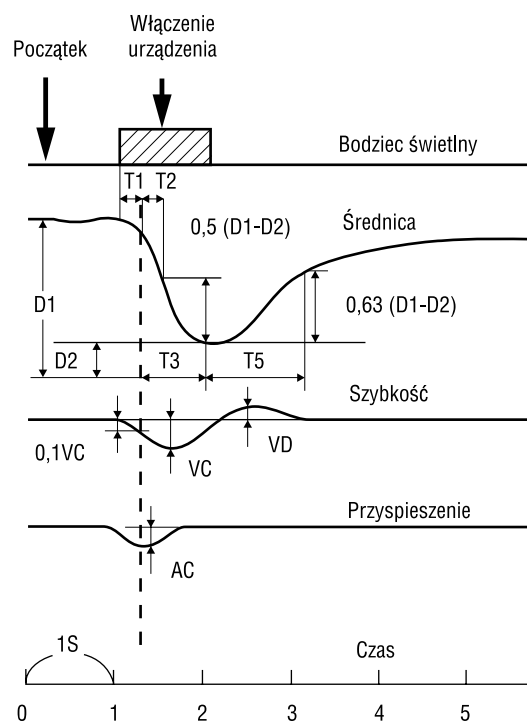
sercowo-naczyniowym (choroba niedokrwienności serca, niewydolność krążenia lub choroby zastawkowe serca), chorych po zabiegach okulistycznych lub ze schorzeniami mogącymi wpływać na odruchy źreniczne (przedproliferacyjna lub proliferacyjna retinopatia cukrzycowa, zaburzenia dotyczące tęczówki, jaskra, zapalenie błony naczyniowej oka lub schorzenia ośrodkowego układu nerwowego), a także osoby otrzymujące glikozydy nasercowe, leki antycholinergiczne, sympatykomimetyki, leki z grupy antagonistów receptorów β lub inne leki wpływające na częstość akcji serca, jak również leki okulistyczne wpływające na odruchy źreniczne na światło. U wszystkich badanych ustalono wyrównanie glikemii 3 miesiące przed rozpoczęciem badania.

Protokół badania

Otwarte randomizowane badanie z grupą kontrolną trwało 24 tygodnie. Po uzyskaniu zgody od chorych na uczestnictwo w badaniu, przeprowadzono wyjściowe testy neurologiczne, a następnie losowo przydzielono pacjentów do grupy kontrolnej albo do grupy leczonej epalrestatem (150 mg/d.). Ocenę neurologiczną obejmującą badanie neurologiczne, przewodzenie nerwowe, badanie odruchu źrenicznego na światło oraz testy funkcji autonomicznych przeprowadzono na początku i na końcu badania. Dokonywali jej badacze, którzy nie wiedzieli, do jakiej grupy przydzielono chorego. Podczas trwania próby klinicznej pacjenci kontynuowali terapię obejmującą dietę, wysiłek fizyczny, doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę. Starano się nie zmieniać tego leczenia w czasie badania oraz utrzymać stały poziom wyrównania glikemii.

Odruch źreniczny na światło

Badanie odruchu źrenicznego na światło przeprowadzono w oczach za pomocą przenośnego urządzenia rejestrującego w paśmie podczerwieni ruchy źrenicy (*Iriscorder model C-2514*; Hamamatsu Photonics, Hamamatsu, Japonia), składającego się z części pomiarowej kształtem przypominającej gogle z podłączoną kamerą video oraz z części kontrolnej z monitorem video oraz mikrokomputerem zawierającym oprogramowanie kontrolujące powstawanie bodźca świetlnego oraz analizę danych. Po dokładnym umieszczeniu gogli na twarzy chorego i całkowitym zamknięciu jego oczu, czekano 15 minut na adaptację wzroku do ciemności. Schemat badania oraz różnych ocenianych parametrów odruchu źrenicznego na światło przedstawiono na rycinie 1. Mierzono następujące parametry odruchu źrenicznego na światło: D1 — początkowa średnica źrenicy przed zadzia-



Rycina 1. Schemat badania odruchu źrenicznego (pupillografia)

łaniem bodźca świetlnego [mm]; D2 — minimalna średnica źrenicy po zadziaaniu bodźca świetlnego [mm]; CR — współczynnik zwężenia [$CR = (D1 - D2) / D1$]; T1 — latencja do zwężenia [ms]; T2 — czas do połowy maksymalnego zwężenia [ms]; T3 — czas do maksymalnego zwężenia; T5 — czas do chwili osiągnięcia 63% ponownego rozszerzenia [ms]; VC — maksymalna szybkość zwężenia [mm/s]; VD — maksymalna szybkość rozszerzania [mm/s] oraz AC — maksymalne przyspieszenie zwężenia [mm/s^2].

Testy autonomiczne układu sercowo-naczyniowego

Po 5 minutach odpoczynku w pozycji leżącej mierzono odstęp RR 100 ewolucji zapisywanych za pomocą elektrokardiografu (*Autocardiner model FCP-4129*; Fukuda Electronics, Tokyo) oraz automatycznie określano skorygowany czas QT (QTc) oraz spoczynkową zmienność akcji serca. Obliczono również stosunek najdłuższego odstępu RR w czasie wydechu do najkrótszego odstępu RR w czasie wdechu (współczynnik E/I) podczas głębokiego oddychania w tempie 6 oddechów na minutę. Różnicę ciśnienia tętniczego przy zmianie pozycji określono, mierząc ciśnienie tętnicze w pozycji leżącej oraz po przyjęciu przez chorego pozycji stojącej.

Próby czynnościowe nerwów somatycznych

Badanie przewodzenia nerwowego przeprowadzono w lewej kończynie górnej i dolnej za pomocą systemu elektromiograficznego (*Viking Four*; Nicolet, Madison, WI). Zmierzono szybkość przewodzenia nerwowego włókien ruchowych (NCV, *nerve conduction velocity*), minimalną latencję fali F w nerwach pośrodkowym i strzałkowym skorygowaną względem wzrostu oraz szybkość przewodzenia nerwowego we włóknach czuciowych nerwów pośrodkowego oraz łydkowego. Próg czucia wibracji określono na poziomie kostki przyśrodkowej kończyny dolnej lewej za pomocą stroika C64 [20], który umożliwia ilościową ocenę ubytku czucia wibracji (wynik 8 — czucie wibracji prawidłowe, wynik 1 — najbardziej zaawansowane zaburzenia czucia).

Wyrównanie glikemii

W celu oceny wyrównania glikemii co 4 tygodnie mierzono stężenie HbA_{1c}.

Analiza statystyczna

Wyniki przedstawiono jako średnie \pm SEM. Analizę statystyczną przeprowadzono, używając programu Statview (*Abacus Concepts*, Berkeley, CA). Do oceny różnic między dwiema grupami zastosowano analizę wariancji (ANOVA). W celu porównania różnic między ocenianymi parametrami w obrębie grup na początku badania oraz w trakcie obserwacji użyto sparowanego dwustronnego testu *t*-Studenta. Domniemany efekt leczenia oceniono, stosując test sparowany, za pomocą którego porównano różnice między danymi w chwili rozpoczęcia badania oraz po okresie obserwacji. Zastosowano również analizę wariancji dla powtarzanych pomiarów. Znamienność statystyczną określono jako $p < 0,05$.

Wyniki

Początkowo do badania włączono 30 pacjentów — 15 osób przydzielono do grupy kontrolnej, a 15 — do grupy leczonej epalrestatem. Dwóch mężczyzn z grupy kontrolnej wykluczono z badania: jednego z powodu wyjazdu, drugiego z powodu nieprawidłowego leczenia. Zatem badanie ukończyło 15 chorych w grupie epalrestatu i 13 w grupie kontrolnej.

Charakterystyka badanych grup

Grupy były dobrze dobrane i porównywalne pod względem cech klinicznych (tab. 1); nie stwierdzono istotnych różnic dotyczących rozkładu płci, wieku, czasu trwania czy też sposobu leczenia cukrzycy. Chociaż u 6 chorych z grupy przyjmującej epalrestat oraz u 5 chorych z grupy kontrolnej występowały łagodne objawy neuropatii somatycznej, nie stwierdzano nasilonych objawów neuropatii somatycznej ani żadnych objawów neuropatii autonomicznej (np. zawroty głowy związane z pionizacją lub gastropareza). U pozostałych badanych (8 w grupie kontrolnej oraz 9 w grupie epalrestatu) nie występowały objawy neuropatii somatycznej lub autonomicznej. Zatem biorąc pod uwagę objawy subiektywne, nie stwierdzano różnic w nasileniu neuropatii cukrzycowej między dwiema grupami.

Wyrównanie glikemii

Nie było istotnych różnic w stężeniach HbA_{1c} między grupami na początku badania (grupa kontrolna — HbA_{1c} 7,39 \pm 0,31%; grupa epalrestatu — HbA_{1c} 7,71 \pm 0,02%; $p = 0,453$) (tab. 1). Podczas trwania badania utrzymywano stężenia HbA_{1c} zbliżone do obserwowanych na początku i wynosiły one odpowiednio 7,39 \pm 0,29% oraz 7,69 \pm 0,27% przy końcu okresu obserwacji ($p = 0,404$).

Tabela 1. Charakterystyka kliniczna chorych

	Epalrestat	Grupa kontrolna
n	15	13
Płeć (M/K)	10/5	10/3
Wiek (lata)	60,9 \pm 1,8	62,2 \pm 1,8
Czas trwania cukrzycy (lata)	14,1 \pm 1,6	11,2 \pm 2,3
HbA _{1c} (%)	7,71 \pm 0,22	7,39 \pm 0,31
Leczenie		
Tylko dieta	2	1
Doustne leki hipoglikemizujące	7	7
Insulina	6	5
Objawowa neuropatia somatyczna	6	5

Dane przedstawiono w wartościach liczbowych lub jako średnie \pm SEM

Tabela 2. Wpływ epalrestatu na odruch źreniczny na światło

Parametr (wartość prawidłowa)	Epalrestat		Grupa kontrolna		p
	Przed	Po	Przed	Po	
D1 [mm] (6,42 ± 0,12)	5,08 ± 0,13	5,01 ± 0,11	4,74 ± 0,24	4,70 ± 0,25	0,852
D2 [mm] (4,22 ± 0,09)	3,67 ± 0,11	3,48 ± 0,08	3,42 ± 0,15	3,44 ± 0,17	0,044
CR (0,334 ± 0,007)	0,275 ± 0,016	0,294 ± 0,015	0,253 ± 0,023	0,244 ± 0,025	0,014
T1 [ms] (251 ± 3)	259 ± 5	252 ± 6	266 ± 11	267 ± 10	0,307
T2 [ms] (321 ± 7)	240 ± 7	233 ± 10	260 ± 27	262 ± 27	0,337
T3 [ms] (1,086 ± 21)	918 ± 37	897 ± 41	836 ± 48	824 ± 52	0,824
T5 [ms] (1,610 ± 54)	1,354 ± 44	1,346 ± 50	1,331 ± 119	1,367 ± 102	0,738
VC [mm/s] (4,54 ± 0,10)	4,00 ± 0,19	4,22 ± 0,19	3,64 ± 0,30	3,49 ± 0,34	0,008
VD [mm/s] (2,15 ± 0,09)	1,65 ± 0,06	1,70 ± 0,07	1,70 ± 0,07	1,56 ± 0,09	0,056
AC [mm/s ²] (61,5 ± 2,2)	55,5 ± 1,9	57,9 ± 2,43	54,92 ± 1,91	51,92 ± 2,84	0,145

Dane stanowią średnie ± SEM. Wartości p dotyczą porównania różnic w wynikach testów przed i po leczeniu między obiema grupami. Podane wartości prawidłowe pochodzą z Nagoya University Hospital. D1 — początkowa średnica źrenicy przed zadziałaniem bodźca świetlnego [mm]; D2 — minimalna średnica źrenicy po zadziałaniu bodźca świetlnego [mm]; CR — współczynnik zwężenia [CR = (D1-D2)/D1]; T1 — latencja do zwężenia [ms]; T2 — czas od połowy maksymalnego zwężenia [ms]; T3 — czas do maksymalnego zwężenia; T5 — czas do chwili osiągnięcia 63% ponownej dyatacji [ms]; VC — maksymalna szybkość zwężenia [mm/s]; VD — maksymalna szybkość rozszerzania [mm/s] oraz AC — maksymalne przyspieszenie zwężenia [mm/s²]

Odruch źreniczny na światło

Na początku badania nie stwierdzono istotnych różnic między żadnymi parametrami ocenianymi w testach odruchu źrenicznego na światło w obu grupach. W grupie kontrolnej nie obserwowano zmian w D1 lub D2 na początku i na końcu badania. Jednak w grupie epalrestatu D2 zmniejszył się pod koniec badania w porównaniu z jego początkiem i w tej grupie wykazano istotne zmniejszenie D2 w porównaniu z grupą kontrolną (p = 0,044) (tab. 2). Wskaźnik CR pod koniec okresu obserwacji obniżył się w grupie kontrolnej i uległ zwiększeniu w grupie epalrestatu. W grupie epalrestatu wykazano istotne podwyższenie wskaźnika CR w porównaniu z grupą kontrolną (p = 0,014). Wartości T1, T2, T3 oraz T5 w okresie obserwacji nie różniły się od wartości na początku badania zarówno w grupie kontrolnej, jak i w grupie epalrestatu. Chociaż wartości VC, VD oraz AC uległy

nieznacznemu pogorszeniu w grupie kontrolnej oraz poprawie w grupie otrzymującej epalrestat, istotną poprawę u osób leczonych epalrestatem obserwowano jedynie w odniesieniu do VC (p = 0,008). Nie stwierdzano poprawy wartości VD i AC.

Próby czynnościowe włókien autonomicznych układu sercowo-naczyniowego

Na początku badania nie stwierdzono istotnych różnic w żadnym z parametrów w testach autonomicznych układu sercowo-naczyniowego między obiema grupami. Leczenie epalrestatem nie wpływało znacząco na zmienność częstości akcji serca w warunkach podstawowych, na odstęp QTc w spoczynku lub przy zmianie ciśnienia skurczowego w czasie pionizacji, ale w istotny sposób wpłynęło na wskaźnik E/I podczas głębokiego oddychania (p = 0,037) (tab. 3).

Tabela 3. Wpływ epalrestatu na testy czynnościowe włókien autonomicznych układu sercowo-naczyniowego

Parametry	Epalrestat		Grupa kontrolna		p
	Przed	Po	Przed	Po	
Zmienność częstości akcji serca (%)	2,10 ± 0,28	2,66 ± 0,44	2,35 ± 0,48	2,16 ± 0,62	0,249
Wskaźnik E/I podczas					
głębokiego oddychania	1,20 ± 0,05	1,30 ± 0,06	1,27 ± 0,06	1,17 ± 0,05	0,037
QTc [s]	0,412 ± 0,007	0,414 ± 0,008	0,419 ± 0,008	0,418 ± 0,018	0,792
Pozycyjna zmiana ciśnienia					
skurczowego [mm Hg]	12,5 ± 4,7	4,5 ± 3,6	9,7 ± 2,7	9,8 ± 2,1	0,052

Dane stanowią średnie ± SEM. Wartości p dotyczą porównania różnic w wynikach testów przed i po leczeniu między obiema grupami

Tabela 4. Wpływ epalrestatu na funkcje nerwów somatycznych

	Epalrestat		Grupa kontrolna		p
	Przed	Po	Przed	Po	
NCV					
NCV włókien motorycznych nerwu pośrodkowego [m/s]	52,2 ± 2,0	51,7 ± 2,0	54,0 ± 1,9	55,1 ± 1,8	0,634
NCV włókien motorycznych nerwu piszczelowego [m/s]	42,7 ± 1,7	42,8 ± 0,7	39,0 ± 1,1	38,9 ± 1,1	0,896
NCV włókien czuciowych nerwu pośrodkowego [m/s]	57,0 ± 2,4	58,5 ± 1,4	59,9 ± 2,3	60,1 ± 2,1	0,477
NCV włókien czuciowych nerwu łydkowego [m/s]	46,0 ± 1,0	49,7 ± 2,7	46,7 ± 2,3	44,3 ± 2,0	0,082
Minimalna latencja fali F					
Włókna motoryczne nerwu pośrodkowego [ms]	25,8 ± 1,0	23,1 ± 1,1	22,9 ± 0,7	23,1 ± 0,8	0,020
Włókna motoryczne nerwu piszczelowego [ms]	43,8 ± 1,0	41,1 ± 1,5	43,6 ± 0,9	44,8 ± 1,2	0,011
Próg czucia wibracji	4,8 ± 0,3	5,2 ± 0,3	4,7 ± 0,3	4,7 ± 0,5	0,055

Dane stanowią średnie ± SEM. Wartości p dotyczą porównania różnic w wynikach testów przed i po leczeniu między obiema grupami

Badania funkcji nerwów somatycznych

Przewodzenie nerwowe w nerwach czuciowych i ruchowych mieściło się w górnej granicy normy i nie stwierdzano różnic między grupami na początku badania, a także nie obserwowano różnic w obrębie grup. Z kolei, minimalna latencja fali F włókien ruchowych nerwu pośrodkowego oraz strzałkowego uległa istotnemu skróceniu w grupie leczonej epalrestatem (odpowiednio $p = 0,020$ i $p = 0,011$) (tab. 4). Progi czucia wibracji w obu grupach na początku badania były obniżone, nie stwierdzano wówczas różnic między grupami. Chociaż w żadnej z grup nie było również istotnych zmian w czasie badania, w grupie leczonej epalrestatem obserwowano tendencję do poprawy tego parametru.

Wnioski

W niniejszym badaniu chorych na cukrzycę typu 2 bez klinicznie jawnej neuropatii lub z cechami umiarkowanej neuropatii przez 24 tygodnie leczono epalrestatem — lekiem z grupy inhibitorów reduktazy aldozy. Wykazano, że epalrestat jest skuteczny i powoduje poprawę wielu parametrów funkcji nerwów autonomicznych, takich jak D1, CR i VC, w przypadku odruchu źrenicznego na światło, oraz wskaźnika E/I podczas głębokiego oddychania będącego wskaźnikiem funkcji włókien autonomicznych w układzie sercowo-naczyniowym. Obserwowano również korzystny wpływ leku na funkcję nerwów somatycznych na podstawie oceny mini-

malnej latencji fali F, nie stwierdzano jednak korzystnych zmian w NCV.

Podstawę teoretyczną przedstawianego badania stanowi hipoteza, zgodnie z którą nadmierna aktywność ścieżki polioliowej odgrywa istotną rolę w rozwoju neuropatii cukrzycowej [12, 13, 21]. Zaproponowano również wiele innych przypuszczeń dotyczących patogenezy powikłań cukrzycy, między innymi hipotezę zmienionej aktywności kinazy proteiny C, zwiększenie stresu oksydacyjnego oraz nasilenie nieenzymatycznej glikacji [12]. W przypadku neuropatii cukrzycowej najszerzej badano rolę ścieżki polioliowej z zastosowaniem różnych związków należących do grupy inhibitorów reduktazy aldozy [22]. Donoszono o korzystnym wpływie tych leków na rozwój neuropatii cukrzycowej u zwierząt [23–26], przeprowadzono również wiele prób klinicznych dotyczących wpływu ARI na neuropatię somatyczną i autonomiczną — omówiono je w artykule Pfeiffera i wsp. [27]. Jednak w tych badaniach nie udało się z całą pewnością ustalić wpływu ARI na rozwój neuropatii cukrzycowej u ludzi. W powyższych pracach w celu oceny funkcji nerwów przeprowadzono badanie przewodzenia nerwowego i/lub testy autonomiczne układu sercowo-naczyniowego, z których nie wszystkie charakteryzowały się dobrą powtarzalnością. Ponadto do badań tych kwalifikowano chorych z zaawansowaną neuropatią cukrzycową z nieodwracalnymi zmianami morfologicznymi. Również w niektórych z tych badań okres obserwacji był zbyt krótki, co unie-

możliwość stwierdzenia poprawy lub progresji dysfunkcji nerwów odpowiednio u chorych leczonych i nieleczonych lekami z grupy ARI. Powyższe czynniki mogą tłumaczyć wyniki niektórych z badań prowadzonych wcześniej. Dlatego wydano zalecenia, aby próby kliniczne z zastosowaniem ARI prowadzono w grupach chorych z umiarkowaną neuropatią, a także, aby okres obserwacji był odpowiednio długi, a stosowane do oceny funkcji nerwów testy cechowały się odpowiednią czułością i powtarzalnością [27].

W niniejszym badaniu oceniano przede wszystkim odruch źreniczny na światło. Chociaż uważa się, że dzięki niemu można stwierdzić zaburzenia funkcji układu autonomicznego we wcześniejszym stadium w porównaniu z innymi testami [5–10], dotychczas stosowano go w niewielu badaniach oceniających działanie ARI [28, 29]. W badaniach tych spośród wielu parametrów oceniano jedynie VC oraz T1 i nie stwierdzono korzystnego wpływu ARI. Ponieważ zaawansowanie neuropatii w tych próbach klinicznych było podobne jak w niniejszym badaniu, należało ocenić D2, CR lub VC, które uległy poprawie w niniejszym badaniu.

Chociaż funkcje źrenicy są regulowane w złożony sposób zarówno przez układ współczulny, jak i przywspółczulny [30–32] ogólnie zwężenie źrenicy regulują nerwy parasympatyczne, a rozszerzenie — włókna współczulne [5, 6, 9]. Dlatego D2, CR, VC, T1, T2 i T3 stanowią wskaźniki funkcji włókien przywspółczulnych, a D1, T5 i VD — włókien przywspółczulnych. W tym badaniu korzystny wpływ epalrestatu na odruch źreniczny na światło wykazano tylko w odniesieniu do D2, CR i VC, co oznacza, że epalrestat wpływa korzystnie na włókna przywspółczulne, ale nie na współczulne. Może to również oznaczać, że nasilenie dysfunkcji włókien przywspółczulnych jest mniejsze niż włókien współczulnych. Chociaż nie jest pewne, czy u chorych na cukrzycę pierwotne zaburzenia rozwijają się we włóknach współczulnych, czy przywspółczulnych [6, 32, 33], wyniki autorów mogą potwierdzać hipotezę, że zmiany o charakterze neuropatii cukrzycowej w układzie współczulnym mogą występować wcześniej lub też być bardziej nasilone niż w układzie przywspółczulnym.

W niniejszym badaniu oceniano również wpływ epalrestatu na neuropatię somatyczną i obserwowano poprawę latencji fali F, ale szybkość przewodzenia nerwowego nerwów czuciowych i ruchowych nie poprawiła się. W większości prób klinicznych ze związkami z grupy ARI stosowano pomiar NCV nerwów czuciowych i ruchowych w celu oceny neuropatii somatycznej, a tylko w niewielu pracach [34, 35] oceniano zarówno NCV, jak i minimalną latencję fali F. Oba parametry uległy poprawie pod wpływem ARI. Wyniki

badań nie potwierdzają tej obserwacji, co może być spowodowane różnicami w nasileniu neuropatii somatycznej u pacjentów kwalifikowanych do obu tych badań. Do opisywanego badania włączano chorych na cukrzycę z asymptomatyczną neuropatią; średnia wartość NCV mieściła się u nich w granicach normy, natomiast Fagius i wsp [34] do swojego badania kwalifikowali wyłącznie chorych z objawową neuropatią; NCV była u nich obniżona w porównaniu z opisywanym badaniem. Dlatego neuropatia somatyczna w grupie badanej przez autorów mogła być znacznie mniej zaawansowana, co może tłumaczyć brak poprawy w NCV. Test ten charakteryzuje się znacznie mniejszą czułością i powtarzalnością w porównaniu z minimalną latencją fali F [11–13].

Podsumowując, w niniejszym badaniu, mimo względnie krótkiego (24-tygodniowego) czasu obserwacji, wykazano korzystny wpływ leku z grupy ARI — epalrestatu na neuropatię autonomiczną i somatyczną we wczesnym stadium u chorych na cukrzycę przez ocenę odruchu źrenicznego na światło oraz minimalnej latencji. Przy prowadzeniu badań prewencyjnych lub interwencyjnych dotyczących neuropatii cukrzycowej bardzo ważne byłoby określenie stadium zaawansowania neuropatii cukrzycowej. Wpływ ARI na przewodzenie nerwowe i parametry morfometryczne u chorych na cukrzycę opisali ostatnio Green i wsp. [36]. Dalsze badania u chorych z umiarkowaną neuropatią cukrzycową z zastosowaniem czułych metod, takich jak odruch źreniczny na światło oraz minimalna latencja fali F, prawdopodobnie potwierdzą terapeutyczną rolę leków z grupy ARI.

Podziękowania

Niniejsze badanie w znacznym stopniu sfinansowano ze środków funduszu naukowego Ministerstwa Zdrowia Japonii.

Autorzy dziękują Satsuki Uno za pomoc techniczną.

PIŚMIENNICTWO

1. Ewing D.J., Campbell I.W., Clarke B.: The natural history of diabetic autonomic neuropathy. *Quart. J. Med.* 1980; 49: 95–108.
2. Sampson M.J., Wilson S., Karagiannis P., Edmonds M., Watkins P.J.: Progression of diabetic autonomic neuropathy over a decade in insulin-dependent diabetics. *Quart. J. Med.* 1990; 75: 635–646.
3. Straub R.H., Zietz B., Palitzsch K.D., Scholmerich J.: Impact of disease duration on cardiovascular and pupillary autonomic nervous function in IDDM and NIDDM patients. *Diabetes Care* 1996; 19: 960–967.
4. Pfeifer M.A.: Autonomic neural dysfunction in recently diagnosed diabetic subjects. *Diabetes Care* 1984; 7: 447–453.
5. Smith S.E., Smith S.A., Brown P.M., Fox C., Sonksen P.H.: Pupillary signs in diabetic autonomic neuropathy. *BMJ* 1978; 6142: 924–927.

6. Lanting P., Bos J.E., Aartsen J., Schuman L., Reichert-Thoen J., Heimans J.J.: Assessment of pupillary light reflex latency and darkness adapted pupil size in control subjects and in diabetic patients with and without cardiovascular autonomic neuropathy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1990; 53: 912–914.
7. Clarke C.F., Piesowicz A.T., Spathis G.S.: Pupillary size in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabet. Med.* 1989; 6: 780–783.
8. Pena M.M., Donaghue K.C., Fung A.T. i wsp.: The prospective assessment of autonomic nerve function by pupillometry in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Diabet. Med.* 1995; 12: 868–873.
9. Pfeifer M.A., Cook D., Brodsky J. i wsp.: Quantitative evaluation of sympathetic and parasympathetic control of iris function. *Diabetes Care* 1982; 5: 518–528.
10. Donaghue K.C.: Autonomic neuropathy: diagnosis and impact on health in adolescents with diabetes. *Horm. Res.* 1998; 50 (supl. 1): 33–37.
11. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetologia* 1998; 41: 416–423.
12. Greene D.A., Sima A.A., Stevens M.J., Feldman E.L., Lettmer S.A.: Complications: neuropathy, pathogenetic considerations. *Diabetes Care* 1992; 15: 1902–1925.
13. Tomlinson D.R., Willars G.B., Carrington A.L.: Aldose reductase inhibitors and diabetic complications. *Pharmacol. Ther.* 1992; 54: 151–194.
14. Terashima H., Hama K., Yamamoto R. i wsp.: Effects of a new aldose reductase inhibitor on various tissues in vitro. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1984; 229: 226–230.
15. Goto Y., Hotta N., Shigeta Y., Sakamoto N., Kikkawa R.: Effects of an aldose reductase inhibitor, epalrestat, on diabetic neuropathy: clinical benefit and indication for the drug assessed from the results of a placebo-controlled double-blind study. *Biomed. Pharmacother.* 1995; 49: 269–277.
16. Andersen H., Stalberg E., Falck B.: F-wave latency, the most sensitive nerve conduction parameter in patients with diabetes mellitus. *Muscle Nerve* 1997; 20: 1296–1302.
17. Jeffrey L., Fraser M.D., Richard K.: The relative diagnostic sensitivity of different F-wave parameters in various polyneuropathies. *Muscle Nerve* 1992; 15: 912–918.
18. Chaudhry V., Corse A.M., Freimer M.L. i wsp.: Inter- and intra-examiner reliability of nerve conduction measurements in patients with diabetic neuropathy. *Neurology* 1992; 44: 1459–1462.
19. Weber F.: The diagnostic sensitivity of different F wave parameters. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1998; 65: 535–540.
20. Hotta N., Sugimura K., Tsuchida I. i wsp.: Use of the C64 quantitative tuning fork and the effect of nickeritol in diabetic neuropathy. *Clin. Ther.* 1994; 16: 1007–1015.
21. Sima A.A.F., Sugimoto K.: Experimental diabetic neuropathy: an update. *Diabetologia* 1999; 88: 773–788.
22. Hotta N.: New approaches for treatment in diabetes: aldose reductase inhibitors. *Biomed. Pharmacother.* 1995; 49: 232–243.
23. Engerman R.L., Kern T.S., Larson M.E.: Nerve conduction and aldose reductase inhibition during 5 years of diabetes or galactosaemia in dogs. *Diabetologia* 1994; 37: 141–144.
24. Ohi T., Saita K., Furukawa S., Ohta M., Hayashi K., Matsukura S.: Therapeutic effects of aldose reductase inhibitor on experimental diabetic neuropathy through synthesis/secretion of nerve growth factor. *Exp. Neurol.* 1998; 151: 215–220.
25. Hotta N., Kakuka H., Fukasawa H. i wsp.: Effect of a fructose-rich diet and the aldose reductase inhibitor, ONO-2235, on the development of diabetic neuropathy in streptozotocin-treated rats. *Diabetologia* 1985; 28: 176–180.
26. Nakamura J., Koh N., Sakakibara F. i wsp.: Diabetic neuropathy in sucrose-fed Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rats: effect of an aldose reductase inhibitor, TAT. *Life Sci.* 1998; 60: 1847–1857.
27. Pfeifer M.A., Schumer M.P., Gelber D.A.: Aldose reductase inhibitors: the end of an era or the need for different trial designs? *Diabetes* 1997; 46 (supl. 2): S82–S89.
28. Faes T.J., Yff G.A., DeWeerd O., Lanting P., Heimans J.J., Bertelmann F.W.: Treatment of diabetic autonomic neuropathy with an aldose reductase inhibitor. *J. Neurol.* 1993; 240: 156–160.
29. Ziegler D., Mayer P., Rathmann W., Gries F.A.: One-year treatment with the aldose reductase inhibitor, ponalrestat, in diabetic neuropathy. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1991; 14: 63–73.
30. Hunyor A.P.: Reflexes and the eye. *Aust. N. Z. J. Ophthalmol.* 1994; 22: 155–159.
31. Bitsios P., Prettyman R., Szabadi E.: Changes in autonomic function with age: a study of pupillary kinetics in healthy young and old people. *Age Aging*. 1996; 25: 432–438.
32. Hreidarsson A.B.: The pupil of the eye in diabetes mellitus, an indicator of autonomic nervous dysfunction. *Dan. Med. Bull.* 1992; 39: 400–408.
33. Kuroda N., Taniguchi H., Baba S., Yamamoto M.: The pupillary light reflex in borderline diabetics. *J. Int. Med. Res.* 1989; 17: 205–211.
34. Fagius J., Brattberg A., Jameson S., Berne C.: Limited benefit of treatment of diabetic polyneuropathy with an aldose reductase inhibitor: a 24-week controlled trial. *Diabetologia* 1985; 28: 323–329.
35. Hotta N., Ishii J., Sakamoto N.: Effects of fidarestat, an aldose reductase inhibitor, on diabetic peripheral neuropathy: a 52-week placebo-controlled double-blind study. *Diabetes* 2000; 49 (supl. 1): A35 (streszczenie).
36. Greene D.A., Arezzo J.C., Broen M.B.: Effect of aldose reductase inhibitor on nerve conduction and morphometry in diabetic neuropathy. *Neurology* 1999; 53: 580–591.