# MECANISM METABOLIC PENTRU NEUROPATIA DIABETICĂ

**DIVIJA DESHPANDE[1], ASA HIDMARK[2], THOMAS FLEMING[3], PETER NAWROTH[4]**

[1,2,3,4]*Spitalul Universitar Heidelberg, INF 410, 69120 Heidelberg*

***Cuvinte cheie:*** *neuropatie diabetică, mecanism, metabolism*

***Rezumat:*** *Doar valorile crescute ale glucozei în sânge nu pot explica dezvoltarea şi avansarea neuropatiei diabetice, iar scăderea valorilor glucozei în sânge nu este suficientă pentru a preveni neuropatia la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2. Dicarboxili cum ar fi metilglioxalul sunt produşi endogeni secundari glicolizei, înregistrând valori crescute la pacienţii diabetici. Metabolitul reactiv, de exemplu metilglioxalul poate modifica ADN-ul, precum şi proteinele extracelulare şi intracelulare, conducând la formarea de produşi finali de glicozilare avansată. Metilglioxalul poate contribui la dezvoltarea neuropatiei diabetice prin modificarea post - translațională a canalelor ionice neuronale implicate în chemosensibilitate și generarea de acțiune potențială în terminațiile nervoase nociceptive. Formarea crescută de produşi finali de glicozilare avansată duce la creşterea stresului celular, disfuncție și în cele din urmă la moartea celulei. Interacțiunea proteinelor modificate ca urmare a produşilor finali de glicozilare avansată prin receptori celulari de suprafață, cum ar fi receptorii pentru produşi finali de glicozilare avansată, poate duce la creșterea activării celulare și la răspunsuri inflamatorii susținute. Un răspuns imun inflamator este asociat cu etapele ulterioare, degenerative ale neuropatiei diabetice. Efectele directe și indirecte ale dicarbonililor asupra nervilor oferă un mecanism unificator pentru dezvoltarea şi avansarea neuropatiei diabetice. Prevenirea acumulării de metilglioxal în caz de diabet și / sau inhibarea semnalizării receptorilor pentru produşi finali de glicozilare avansată (RAGE) poate astfel oferi abordări terapeutice noi, mai eficiente privind tratamentul neuropatiei diabetice.*

***Keywords:*** *diabetic neuropathy, mechanism, metabolism*

***Abstract:*** *Elevated blood glucose alone cannot explain the development and progression of diabetic neuropathy (DN) and the lowering of blood glucose is insufficient in preventing and/or reversing neuropathy in patients with type 2 diabetes. Dicarbonyls, such as methylglyoxal (MG), are endogenous by-products of glycolysis, which are elevated in diabetic patients. Reactive metabolite such as MG can modify DNA as well as extra- and intracellular proteins, leading to the formation of advanced glycation endproducts (AGEs). MG can contribute to the development of DN via post-translational modification of neuronal ion channels involved in chemosensing and action potential generation in nociceptive nerve endings. Increased formation of AGEs leads to increased cellular stress, dysfunction and ultimately cell death. The interaction of AGE-modified proteins through cell surface receptors, such as RAGE, can lead to increased cellular activation and sustained inflammatory responses. An inflammatory immune response is associated with later, degenerative, stages of DN. The direct and indirect effects of dicarbonyls on nerves provides a unifying mechanism for the development and progression of DN. Preventing the accumulation of MG during diabetes and/or inhibiting of RAGE signalling may therefore provide new, more effective, therapeutic approaches for the treatment of DN.*

Diabetul este o afecţiune cu o povară economică semnificativă pentru serviciile de sănătate la nivel mondial. Aproximativ 50% din pacienţii diabetici dezvoltă neuropatie diabetică (ND) ca şi complicaţie tardivă.(1) Neuropatia diabetică caracterizează sistemul nervos periferic şi are o predominanţă distală. Pacienţii cu ND prezintă o serie de sensibilităţi modificate, cum ar fi sensibilitatea crescută la durere (hiperalgezie), precum şi o capacitate foarte mare de răspuns la stimuli, care în mod normal sunt inofensivi (alodinie), în stadiile iniţiale ale bolii. Pe tot parcursul afecţiunii, pot fi întâlnite simptome de pierdere senzorială, predominând în etapele ulterioare ale bolii, ca urmare a degenerării neuronilor şi a tecii de mielină.(2)

Având în vedere faptul că hiperglicemia caracterizează diabetul, controlul strict al glucozei din sânge continuă să reprezinte prima opţiune de tratament. Cu toate acestea, dezavantajul controlului glicemic intens îl reprezintă riscul crescut de apariţie a episoadelor hipoglicemice cu risc de leziuni cerebrale, chiar deces. Mai mult decât atât, normalizarea nivelului glucozei în sânge nu reduce semnificativ incidenţa simptomelor neuropatice la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2, putând doar parţial restabili funcţiile nervoase anormale la pacienţii cu diabet zaharat de tip 1.(3-8) Aceste studii indică faptul că modalităţile prin care are loc fluxul metabolic sau prin care acesta este redirecționat sunt mai importante decât nivelul crescut de glucoză în sine, atunci când avem în vedere o anumită strategie de tratament pentru neuropatia diabetică. Această concluzie este susţinută de un studiu în care s-a arătat că pacienţii cu diabet zaharat sunt mai predispuşi în a acumula trioze fosfaţi (intermediarul glicolitic) decât lotul de martori

[1]Autor corespondent: Peter P. Nawroth, Departamentul de Medicină I şi Chimie Clinică, Spitalul Universitar din Heidelberg, INF 410, 69120 Heidelberg, Germania, Email: peter.nawroth@med.uni-heidelberg.de, Tel: +496221-568601
Articol intrat în redacţie în 19.01.2014 şi acceptat spre publicare în 28.01.2014
ACTA MEDICA TRANSILVANICA Martie 2014;2(1):24-28

sănătoşi, chiar şi după normalizarea concentraţiei individuale de glucoză.(9)

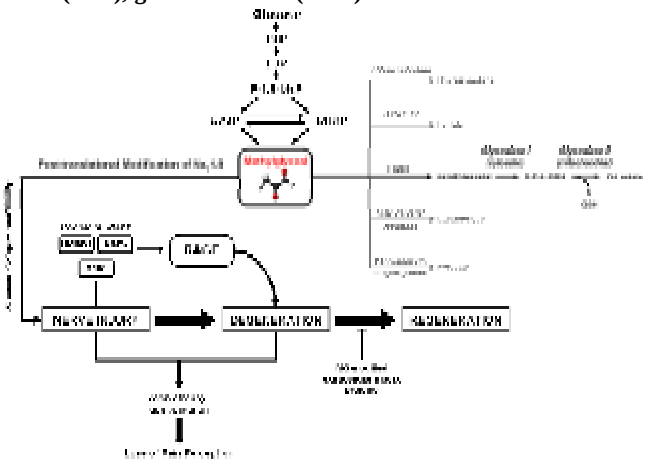
La pacienţii diabetici, concentraţia triozelor fosfaţi se corelează pozitiv cu concentraţia metabolitului reactiv metilglioxal (MG), format prin defosforilarea non-enzimatică a acestor intermediari. Acest studiu a arătat că, chiar şi la niveluri normale ale glucozei, pacienţii cu diabet zaharat prezintă concentraţii semnificativ mărite ale metaboliţilor reactivi-derivaţi din glucoză.

**Hiperexcitabilitatea indusă de metilglioxal: un mecanism pentru hiperalgezie în stadiile iniţiale ale neuropatiei diabetice**

Hiperglicemia determină creşterea fluxului prin glicoliză şi creşterea producţiei de metilglioxal, prin acumularea de trioze fosfaţi.(10) (figura nr. 1). Ţesutul neuronal presupune un consum ridicat de energie absorbând cantităţi mari de glucoză, independent de insulină chiar şi în cazul valorilor normale ale glicemiei, existând astfel un risc mai mare pentru acumularea de metilglioxal.

Metilglioxalul poate fi metabolizat prin (*i*) reductaza metilglioxalului la lactedehidă (11); (*ii*) izoenzime de aldozo-reductaza, cum ar fi Akr1b1, reducerea metilglioxalului dependent de NADPH la hidroxiacetonă (12); (*iii*) betain-aldehid dehidrogenază sau Aldh7a1, care catalizează oxidarea metilglioxalul în piruvat (13) şi (*iv*) dehidrogenază 2 oxo-aldehidă, care, se asemenea, catalizează oxidarea metilglioxalul în piruvat.(13)

**Figura nr. 1. Producerea şi detoxifierea metilglioxalului şi rolul acestuia în neuropatia diabetică. Glucoză-6-fosfat (G6P), Fructoză-1, 6-bisfosfat (F-1, 6-biP), Gliceraldehide-3-fosfat (GA3P), Dihidroxiacetonă fosfat (DHAP), Riboză-5-fosfat (R5P), glutation redus (GSH)**



Studii recente au descoperit că DJ1/Park7 poate funcţiona pentru a metaboliza metilglioxalul direct în acid lactic, independent de glutation.(14) Cu toate acestea, majoritatea metilglioxalului produs în timpul glicolizei este metabolizat la produsul final stabil, D-lactat prin glioxalaza 1 (Glo1) şi glioxalaza 2 (Glo2), împreună cu cantităţi catalitice de glutation redus (GSH).(15) În contextul neuropatiei diabetice, s-a arătat că nervii sciatici sunt mai sensibili la metilglioxal ca urmare a unei reduceri în transcrierea, expresia şi activitatea Glo1, deşi mecanismul pentru acest tip de reducere rămâne incert. Şoarecii cu defecte peritoneale reprezintă un model bun pentru studiul activităţii Glo1.(16)

Reducerea cantităţii de Glo1 în nervii periferici ai şoarecilor cu diabet zaharat a fost corelată cu o sensibilitate crescută la durerea mecanică.(17) Tulpini provenite de la şoareci care cuprindeau mai multe copii ale genei Glo1 sunt mai puţin predispuse la dezvoltarea hiperalgeziei diabetului zaharat şi la reducerea densităţii fibrelor nervoase faţă de şoarecii cu o singură copie a genei.(18) Cu toate acestea, pentru a măsura şi interpreta durerea la şoarecii modificaţi genetic prin inducerea de diabet, este important să se evalueze critic tipul de şoarece pentru a putea trage concluzii relevante privind neuropatia diabetică la om.(19)

Asocierea dintre activitatea redusă a Glo1 şi neuropatia diabetică dureroasă a fost demonstrată, de asemenea, şi în studiile clinice efectuate la pacienţi cu diabet zaharat.(20) Mai mult, s-a demonstrat că reducerea Glo1 la specia *C. elegans*, un model bun pentru studierea mecanismelor neuropatiei, corespunzător din cauza accesibilităţii sistemului nervos, a condus la degenerarea neuronală accelerată asociată cu înaintarea în vârstă.(21,22) Astfel, importanţa acesteia nu a fost demonstrată doar în menţinerea funcţiei nervoase, ci şi în ceea ce priveşte integritatea neuronală.

Metilglioxalul acumulat în ţesutul neuronal în caz de diabet interacţionează ireversibil cu grupările libere de amino ale lizinei şi argininei în vederea obţinerii de produşi finali de glicozilare avansată.(10,23) Publicarea numeroaselor studii arată accentuarea procesului de glicozilare a ţesutului neuronal în diabet.(24-31) S-a demonstrat că valorile crescute ale metilglioxalului şi ale produşilor finali de glicozilare avansată modulează perceperea durerii prin modificarea canalelor de ioni prezente în nervii periferici. Bierhaus şi colab. au arătat că metilglioxalul în concentraţii găsite în plasma pacienţilor diabetici poate modifica rapid reziduurile de arginină în interiorul canalului de sodiu dependente de voltaj $Na_V1.8$, o proteină a canalului care joacă un rol esenţial în durerea acută şi cronică.(32)

Modificarea canalului $Na_V1.8$ de către metilglioxal este asociată cu o excitabilitate electrică ridicată şi cu o capacitate de ardere facilitată de neuronii nociceptivi. De asemenea, acţiunea metilglioxalului determină schimbarea depolarizării în potenţialul de membrană de repaus al neuronilor DRG de cultură şi reduce pragul actual de activare a potenţialului de acţiune. Reducerea depolarizării necesare atingerii pragului de tensiune, observată în prezenţa metilglioxalului este independentă de modificarea canalului $Na_V1.8$ de către metilglioxal. Depolarizarea indusă de metilglioxal ar putea contribui la creşterea excitabilităţii neuronale prin facilitarea activării canalului $Na_V1.8$, care are în mod normal un prag relativ de înaltă tensiune. Descoperiri importante au fost, de asemenea, raportate pentru canalul de receptori potenţiali tranzitori din subfamilia A, membrul 1, care joacă rolul de chemosenzor aproape universal la nivelul nociceptorilor (TRPA1).(33,34)

Astfel, schimbarea metabolică care determină acumularea excesivă şi detoxifierea redusă a metilglioxalului poate explica disfuncţia nervoasă la începutul diabetului. Cu toate acestea, efectul MG şi consecinţele hiperexcitabilităţii induse de metilglioxal pot de asemenea, asigura condiţiile apariţiei simptomelelor caracteristice stadiului avansat al neuropatiei diabetice, prin inducerea de leziuni neuronale la activarea unui răspuns imun.

**Hiperexcitabilitatea indusă de metilglioxal induce leziuni neuronale provocate de inflamare?**

Afectările metabolice persistente în timpul diabetului pot provoca un răspuns inflamator în ţesutul neuronal.(35-38) La nivelul nervilor periferici, celulele Schwann şi macrofagele din interiorul canalului endoneural, care sunt de fapt celulele fagocitare – aflate în interiorul nervilor, pot produce citokine proinflamatorii, cum ar fi IL - 1β , IL - 6 şi TNF – α, dacă sunt activate.(39,37,40) Răspunsul inflamator este exacerbat de către macrofagele şi limfocitele care se infiltrează în ţesutul nervos

periferic.(41-43) Mediul proinflamator din sistemul nervos central este mediat de celulele microgliale in timpul diabetului.(44-46) Produşii finali de glicozilare avansată formaţi în timpul diabetului se leagă de receptorii pentru produşii finali de glicozilare avansată (RAGE) şi declanşează modalităţi de semnalizare care determină activarea susţinută a factorului de transcriere proinflamatorie N F –kB.(37,47,48) Acţiunea RAGE asupra celulelor hematopoietice a fost recent dovedită a fi suficientă pentru a preveni regenerarea după rănire în timpul diabetului.(49) Folosind şoarecii ca modele pentru studiul durerii neuropatice, numeroase studii au demonstrat legătura dintre citokinele proinflamatorii şi hiperalgezie.(50)

Țesutul nervos este supus leziunii ischemice în timpul diabetului. Celule Schwann şi macrofagele iniţiază pierderea de fibre nervoase departe de locul unde se produce leziunea. Acest proces este numit degenerare Walleriană. De asemenea, celulele Schwann încep procesul de demielinizare a axonilor lungi ai nervilor periferici.(51-53) În caz de hiperglicemie, celulele Schwann au raportat apoptoza.(54) S-a demonstrat că activarea căilor p38 MAPK indusă de metilglioxal este responsabilă pentru moartea celulelor Schwann.(55) În condiţii normale, răspunsul imun implică o etapă antiinflamatorie urmată de o fază proinflamatorie, în care are loc regenerarea nervului deteriorat. Embrionii transparenţi de peşte zebră pot fi folosiţi pentru a studia regenerarea nervilor în caz de diabet, care permit sondarea creșterii prelungirilor neuronale.(56) În diabetul zaharat, procesul de regenerare a nervului, care este orchestrată de celule Schwann, este mult afectat. Hiperglicemia suprimă proliferarea celulelor Schwann, o condiţie esenţială pentru regenerarea nervilor, diminuând, de asemenea, regenerarea axonilor şi dendritelor nediferenţiate Modificarea metilglioxalului a fost implicată în incapacitatea de regenerare a nervului şi ramificaţii colaterale.(57,58) Astfel, în etapele ulterioare ale diabetului, pierderea progresivă a integrităţii neuronale, a mielinizării alături de compromiterea regenerării nervului conduc la pierderea percepţiei senzoriale.

**Concluzie:**

Un dezechilibru între producerea şi detoxifierea metaboliţilor reactivi oferă un mecanism unificator privind dezvoltarea şi avansarea neuropatiei diabetice. Simptomele precoce ale bolii sunt mediate de modificări structurale şi funcţionale ale proteinelor canalului de ioni legaţi de membrană, în timp ce ultimele stadii ale afecţiunii sunt mediate fie prin acţiuni directe ale MG la nivel intracelular sau, indirect, prin modularea răspunsului imun, ca urmării a activării RAGE. Rămâne însă incert dacă metabolismul modificat la nivel nervos induce şi modelează o inflamaţie locală în timpul neuropatiei diabetice, sau dacă efectele metabolice sistemice ale diabetului asupra sistemului imunitar determină inflamarea nervului.

***Notă:***

*Această lucrare a fost realizată cu sprijinul Deutsche Forschungsgemeinschaft (BI-1281/3-1 & NA 138 /7-1) şi Dietmar-Hopp-Stiftung.*

## REFERINȚE

1. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2·7 million participants. Lancet. 2011 Jul 2;378(9785):31–40.
2. Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. Lancet Neurol. 2012 Jun;11(6):521–34.
3. Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, Hughes RAC. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. Cochrane Database Syst Rev. 2012;6:CD007543.
4. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. Lancet. 2010 Aug 7;376(9739):419–30.
5. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet. 1998 Sep 12;352(9131):837–53.
6. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2009 Jan 8;360(2):129–39.
7. Bongaerts BWC, Rathmann W, Kowall B, Herder C, Stöckl D, Meisinger C, et al. Postchallenge hyperglycemia is positively associated with diabetic polyneuropathy: the KORA F4 study. Diabetes Care. 2012 Sep;35(9):1891–3.
8. Lu B, Hu J, Wen J, Zhang Z, Zhou L, Li Y, et al. Determination of peripheral neuropathy prevalence and associated factors in Chinese subjects with diabetes and pre-diabetes - ShangHai Diabetic neuRopathy Epidemiology and Molecular Genetics Study (SH-DREAMS). PloS One. 2013;8(4):e61053.
9. Fleming T, Cuny J, Nawroth G, Djuric Z, Humpert PM, Zeier M, et al. Is diabetes an acquired disorder of reactive glucose metabolites and their intermediates? Diabetologia. 2012 Apr;55(4):1151–5.
10. Thornalley PJ, Jahan I, Ng R. Suppression of the accumulation of triosephosphates and increased formation of methylglyoxal in human red blood cells during hyperglycaemia by thiamine in vitro. J Biochem (Tokyo). 2001 Apr;129(4):543–9.
11. Ray M, Ray S. Purification and partial characterization of a methylglyoxal reductase from goat liver. Biochim Biophys Acta. 1984 Nov 6;802(1):119–27.
12. Vander Jagt DL, Robinson B, Taylor KK, Hunsaker LA. Reduction of trioses by NADPH-dependent aldo-keto reductases. Aldose reductase, methylglyoxal, and diabetic complications. J Biol Chem. 1992 Mar 5;267(7):4364–9.
13. Vander Jagt DL, Hunsaker LA. Methylglyoxal metabolism and diabetic complications: roles of aldose reductase, glyoxalase-I, betaine aldehyde dehydrogenase and 2-oxoaldehyde dehydrogenase. Chem Biol Interact. 2003 Feb 1;143-144:341–51.
14. Lee J, Song J, Kwon K, Jang S, Kim C, Baek K, et al. Human DJ-1 and its homologs are novel glyoxalases. Hum Mol Genet. 2012 Jul 15;21(14):3215–25.
15. Thornalley PJ. Glyoxalase I--structure, function and a critical role in the enzymatic defence against glycation. Biochem Soc Trans. 2003 Dec;31(Pt 6):1343–8.
16. Müller-Krebs S, Zhang W, Kihm LP, Reiser J, Nawroth PP, Schwenger V. Glucose effects on the peritoneum: what can we learn from rodent models? Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc. 2012 Apr;120(4):197–8.
17. Jack MM, Ryals JM, Wright DE. Characterisation of glyoxalase I in a streptozocin-induced mouse model of diabetes with painful and insensate neuropathy. Diabetologia. 2011 Aug;54(8):2174–82.
18. Jack MM, Ryals JM, Wright DE. Protection from diabetes-induced peripheral sensory neuropathy--a role for elevated glyoxalase I? Exp Neurol. 2012 Mar;234(1):62–9.

19. Bierhaus A, Nawroth PP. Critical evaluation of mouse models used to study pain and loss of pain perception in diabetic neuropathy. Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc. 2012 Apr;120(4):188–90.
20. Skapare E, Konrade I, Liepinsh E, Strele I, Makrecka M, Bierhaus A, et al. Association of reduced glyoxalase 1 activity and painful peripheral diabetic neuropathy in type 1 and 2 diabetes mellitus patients. J Diabetes Complications. 2013 Jun;27(3):262–7.
21. Mendler M, Schlotterer A, Morcos M, Nawroth PP. Understanding diabetic polyneuropathy and longevity: what can we learn from the nematode Caenorhabditis elegans? Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc. 2012 Apr;120(4):182–3.
22. Morcos M, Du X, Pfisterer F, Hutter H, Sayed AAR, Thornalley P, et al. Glyoxalase-1 prevents mitochondrial protein modification and enhances lifespan in Caenorhabditis elegans. Aging Cell. 2008 Mar;7(2):260–9.
23. Thornalley PJ. Protein and nucleotide damage by glyoxal and methylglyoxal in physiological systems--role in ageing and disease. Drug Metabol Drug Interact. 2008;23(1-2):125–50.
24. Vlassara H, Brownlee M, Cerami a. Nonenzymatic glycosylation of peripheral nerve protein in diabetes mellitus. Proc Natl Acad Sci U S A. 1981 Aug;78(8):5190–2.
25. Vlassara H, Brownlee M, Cerami A. Excessive nonenzymatic glycosylation of peripheral and central nervous system myelin components in diabetic rats. Diabetes. 1983 Jul;32(7):670–4.
26. Williams SK, Howarth NL, Devenny JJ, Bitensky MW. Structural and functional consequences of increased tubulin glycosylation in diabetes mellitus. Proc Natl Acad Sci U S A. 1982 Nov;79(21):6546–50.
27. Cullum NA, Mahon J, Stringer K, McLean WG. Glycation of rat sciatic nerve tubulin in experimental diabetes mellitus. Diabetologia. 1991 Jun;34(6):387–9.
28. Sugimoto K, Nishizawa Y, Horiuchi S, Yagihashi S. Localization in human diabetic peripheral nerve of N(epsilon)-carboxymethyllysine-protein adducts, an advanced glycation endproduct. Diabetologia. 1997 Dec;40(12):1380–7.
29. Ryle C, Donaghy M. Non-enzymatic glycation of peripheral nerve proteins in human diabetics. J Neurol Sci. 1995 Mar;129(1):62–8.
30. Ryle C, Leow CK, Donaghy M. Nonenzymatic glycation of peripheral and central nervous system proteins in experimental diabetes mellitus. Muscle Nerve. 1997 May;20(5):577–84.
31. Sensi M, Morano S, Morelli S, Castaldo P, Sagratella E, De Rossi MG, et al. Reduction of advanced glycation end-product (AGE) levels in nervous tissue proteins of diabetic Lewis rats following islet transplants is related to different durations of poor metabolic control. Eur J Neurosci. 1998 Sep;10(9):2768–75.
32. Bierhaus A, Fleming T, Stoyanov S, Leffler A, Babes A, Neacsu C, et al. Methylglyoxal modification of Nav1.8 facilitates nociceptive neuron firing and causes hyperalgesia in diabetic neuropathy. Nat Med. 2012 Jun;18(6):926–33.
33. Rush AM, Dib-Hajj SD, Liu S, Cummins TR, Black JA, Waxman SG. A single sodium channel mutation produces hyper- or hypoexcitability in different types of neurons. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006 May 23;103(21):8245–50.
34. Eberhardt MJ, Filipovic MR, Leffler A, De La Roche J, Kistner K, Fischer MJ, et al. Methylglyoxal activates nociceptors through TRPA1 - a possible mechanism of metabolic neuropathies. J Biol Chem. 2012;
35. Vincent AM, Callaghan BC, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: cellular mechanisms as therapeutic targets. Nat Rev Neurol. 2011 Oct;7(10):573–83.
36. Hur J, Sullivan KA, Pande M, Hong Y, Sima AAF, Jagadish HV, et al. The identification of gene expression profiles associated with progression of human diabetic neuropathy. Brain J Neurol. 2011 Nov;134(Pt 11):3222–35.
37. Sbai O, Devi TS, Melone MAB, Feron F, Khrestchatisky M, Singh LP, et al. RAGE-TXNIP axis is required for S100B-promoted Schwann cell migration, fibronectin expression and cytokine secretion. J Cell Sci. 2010 Dec 15;123(Pt 24):4332–9.
38. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. Nature. 2006 Dec 14;444(7121):860–7.
39. Nukada H, McMorran PD, Baba M, Ogasawara S, Yagihashi S. Increased susceptibility to ischemia and macrophage activation in STZ-diabetic rat nerve. Brain Res. 2011 Feb 10;1373:172–82.
40. Murwani R, Hodgkinson S, Armati P. Tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 mRNA expression in neonatal Lewis rat Schwann cells and a neonatal rat Schwann cell line following interferon gamma stimulation. J Neuroimmunol. 1996 Dec;71(1-2):65–71.
41. Machelska H. Dual peripheral actions of immune cells in neuropathic pain. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 2011 Feb;59(1):11–24.
42. 42. Younger DS. Diabetic neuropathy: a clinical and neuropathological study of 107 patients. Neurol Res Int. 2010;2010:140379.
43. Conti G, Stoll G, Scarpini E, Baron PL, Bianchi R, Livraghi S, et al. p75 neurotrophin receptor induction and macrophage infiltration in peripheral nerve during experimental diabetic neuropathy: possible relevance on regeneration. Exp Neurol. 1997 Jul;146(1):206–11.
44. Tsuda M, Ueno H, Kataoka A, Tozaki-Saitoh H, Inoue K. Activation of dorsal horn microglia contributes to diabetes-induced tactile allodynia via extracellular signal-regulated protein kinase signaling. Glia. 2008 Mar;56(4):378–86.
45. Zhuo M, Wu G, Wu L-J. Neuronal and microglial mechanisms of neuropathic pain. Mol Brain. 2011;4:31.
46. Feng Y, Busch S, Gretz N, Hoffmann S, Hammes H-P. Crosstalk in the retinal neurovascular unit - lessons for the diabetic retina. Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc. 2012 Apr;120(4):199–201.
47. Mahajan N, Dhawan V. Receptor for advanced glycation end products (RAGE) in vascular and inflammatory diseases. Int J Cardiol. 2013 Oct 3;168(3):1788–94.
48. Yeh CH, Sturgis L, Haidacher J, Zhang XN, Sherwood SJ, Bjercke RJ, et al. Requirement for p38 and p44/p42 mitogen-activated protein kinases in RAGE-mediated nuclear factor-kappaB transcriptional activation and cytokine secretion. Diabetes. 2001 Jun;50(6):1495–504.
49. Juranek JK, Geddis MS, Song F, Zhang J, Garcia J, Rosario R, et al. RAGE deficiency improves postinjury sciatic nerve regeneration in type 1 diabetic mice. Diabetes. 2013 Mar;62(3):931–43.
50. Austin PJ, Moalem-Taylor G. The neuro-immune balance in neuropathic pain: involvement of inflammatory immune cells, immune-like glial cells and cytokines. J Neuroimmunol. 2010 Dec 15;229(1-2):26–50.

51. Greene DA, Sima AA, Stevens MJ, Feldman EL, Lattmer SA. Complications: neuropathy, pathogenetic considerations. Diabetes Care. 1992 Dec;15(12):1902–25.
52. Feldman EL, Stevens MJ, Greene DA. Pathogenesis of diabetic neuropathy. Clin Neurosci N Y N. 1997;4(6):365–70.
53. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. J Clin Invest. 2005 May;115(5):1111–9.
54. Delaney CL, Russell JW, Cheng HL, Feldman EL. Insulin-like growth factor-I and over-expression of Bcl-xL prevent glucose-mediated apoptosis in Schwann cells. J Neuropathol Exp Neurol. 2001 Feb;60(2):147–60.
55. Fukunaga M, Miyata S, Higo S, Hamada Y, Ueyama S, Kasuga M. Methylglyoxal induces apoptosis through oxidative stress-mediated activation of p38 mitogen-activated protein kinase in rat Schwann cells. Ann N Y Acad Sci. 2005 Jun;1043:151–7.
56. Jörgens K, Hillebrands J-L, Hammes H-P, Kroll J. Zebrafish: a model for understanding diabetic complications. Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc. 2012 Apr;120(4):186–7.
57. Gumy LF, Bampton ETW, Tolkovsky AM. Hyperglycaemia inhibits Schwann cell proliferation and migration and restricts regeneration of axons and Schwann cells from adult murine DRG. Mol Cell Neurosci. 2008 Feb;37(2):298–311.
58. Duran-Jimenez B, Dobler D, Moffatt S, Rabbani N, Streuli CH, Thornalley PJ, et al. Advanced glycation end products in extracellular matrix proteins contribute to the failure of sensory nerve regeneration in diabetes. Diabetes. 2009 Dec;58(12):2893–903.