

당뇨병성 말초 신경병증에 대한 천연제제의 효과 연구 고찰

김진미 · 정호영 · 박상우 · 윤성식 · 조충식 · 김철중*

대전대학교 한의과대학 신계내과학교실

Review of Natural Materials in Diabetic Peripheral Neuropathy

Jin Mi Kim, Ho Young Jeong, Sang Woo Park, Sung Sik Youn, Chung Sik Cho, Chul Jung Kim*

Internal Department of Oriental Medicine College, Daejeon University

To summarize and make a reference number of natural materials used to treat diabetic peripheral neuropathy. We surveyed all papers of diabetic peripheral neuropathy studies using natural materials in PubMed as "diabetic peripheral neuropathy AND plant", "diabetic peripheral neuropathy AND herbal", "diabetic peripheral neuropathy AND herb", etc. The number of papers, the formation of experiments, frequency of natural materials studies, and main studies were analyzed. Total 48 studies were finally selected. Of the papers, experiments with rats were the most common. Most studies were about fatty acids or herbal medicines. *Rehmannia glutinosa*, *Cinnamomi Ramulus*, *Astragali Radix* and so on were relatively studied much. This study produced an overview of worldwide natural materials used for diabetic peripheral neuropathy. This result may provide a valuable information of development of Korean herbal medicine used to treat diabetic peripheral neuropathy.

Key words : diabetic peripheral neuropathy, natural materials, herbal medicine

서 론

말초 신경병증은 인슐린 의존성과 비의존성 당뇨병 모두에서 나타나는 합병증이다. 신경섬유 소실의 진행으로 사지의 통증이나 감각실조, 신경병증성 궤양과 절단을 일으키며, 신경기능의 이상으로 신경전도속도, 온도감각, 건반사, 진동각 등이 감소된다¹⁾.

장기간의 혈당 상승은 당뇨병성 말초 신경병증의 결정적 원인으로, 혈장과 신경의 높은 혈당은 신경 퇴화를 조장하는 것으로 알려져 있다. 이 기전들은 polyol pathway의 증가, oxygen free radicals 형성의 증가, 최종 당산화물 형성의 증가와 같은 대사 변화를 포함하며, 감소된 신경 관류와 프로스타글란딘 혈관확장제의 생산 감소 또한 하나의 요인으로 관여한다. 철저한 혈당 조절이 신경병증 발달을 예방하는 가장 좋은 방법이나, 모든 환자에게서 막을 수 있는 것은 아니다¹⁾.

당뇨병의 이환기간이 길수록 당뇨병성 말초 신경병증의 유병률이 높아진다. 당뇨병 발견 당시에는 12% 였던 말초 신경병

증의 유병률이 시간이 지날수록 점진적으로 증가하여 25년 후에는 50%까지 도달한다²⁾. 이처럼 당뇨병성 말초 신경병증은 흔한 질병임에도 불구하고 효과적인 약물치료는 거의 없으며 종종 원치 않는 부작용을 발생시킨다³⁾.

이에 약물에 반응하지 않는 많은 환자들은 한약재나 각종 천연 식물제제에 관심을 돌려, 의사의 조언 없이 각종 허브나 영양 제품을 섭취하고 있고, 늘어나는 수요를 충족시키고자 대형 제약 회사와 같은 업체들도 이미 대체 의학 연구를 진행하고 있는 실정이다⁴⁾.

이에 저자는 현재까지 당뇨병성 말초 신경병증 치료에 연구된 천연제제를 대상으로 효능과 기전을 분석하여 향후 당뇨병성 말초 신경병증의 천연 치료제 개발을 위한 기초 자료로 활용하고자 한다.

본 론

1. 자료수집

논문은 PubMed를 통해 2011년 3월 1일까지 천연제제와 관련한 당뇨병성 말초 신경병증 연구에 관해 등록된 모든 논문을 검색하였다. Table 1에 제시된 검색어를 이용하여 중복되는 것

* 교신저자 : 김철중, 충북 청주시 상당구 용담동, 대전대학교 부속 한방병원

· E-mail : kidneykim@paran.com, · Tel : 043-229-3726

· 접수 : 2011/10/05 · 수정 : 2011/10/21 · 채택 : 2011/11/04

을 제외하고 1989년부터 2010년까지 발표된 총 48편을 수집하였다. 연구 논문들의 기본 정보를 얻기 위해 abstract와 full text를 통해 발표 연도, 연구 약물, 결과에 대하여 조사하였다. 연구된 약물을 조사할 때 중복을 허락하였다.

Table 1. Searched Terms in PubMed

diabetic peripheral neuropathy AND plant
diabetic peripheral neuropathy AND herbal
diabetic peripheral neuropathy AND herb
painful diabetic neuropathy AND plant
painful diabetic neuropathy AND herbal
painful diabetic neuropathy AND herb
diabetic peripheral neuritis AND plant
diabetic peripheral neuritis AND herbal
diabetic peripheral neuritis AND herb
diabetic sensorimotor polyneuropathy AND plant
diabetic sensorimotor polyneuropathy AND herbal
diabetic sensorimotor polyneuropathy AND herb
diabetic neuropathic pain AND plant
diabetic neuropathic pain AND herbal
diabetic neuropathic pain AND herb
diabetic peripheral neuropathic pain AND plant
diabetic peripheral neuropathic pain AND herbal
diabetic peripheral neuropathic pain AND herb
diabetic peripheral polyneuropathy AND plant
diabetic peripheral polyneuropathy AND herbal
diabetic peripheral polyneuropathy AND herb

2. 결과

총 48편의 논문이 검색되었다. 실험군으로는 Rat을 이용한 동물실험이 총 31건으로 가장 많았고, 그 중 30건이 streptozotocin을 이용하여 당뇨를 유발하였다. 임상 시험은 총 11건이었으며 그 중 randomized controlled clinical trial(RCT)은 8건이었다. 그 외 review 논문이 6건을 차지하였다.

나라별로는 중국이 18편으로 가장 많았고 그 다음으로 영국이 13편, 일본이 5편으로 많았으며 논문의 수는 매년 증가하는 추세이다(Fig. 1).

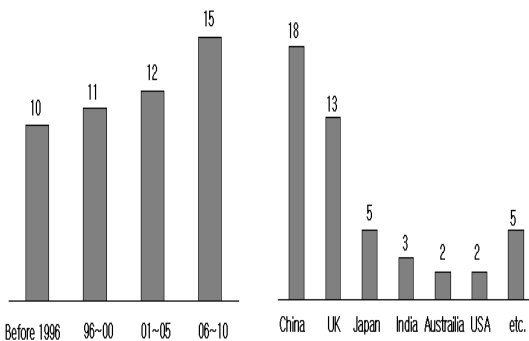


Fig. 1. The number of papers according to year passage(left) and country(right).

1) 한약재를 이용한 연구

한약재는 총 19개의 논문에서 52종류가 연구되었고 모두 유의한 효과가 있음이 보고되었다. 연구된 한약재의 빈도는 지황류가 18회로 가장 많았고 그 다음으로 계지류 15회, 황기 11회, 단삼, 목단피, 작약 9회, 갈근, 산약, 수질 7회 순으로 많았으며(Fig. 2), 이 외에 사상자, 국화, 산조인, 복분자, 상백피, 유향, 생강, 백

질여, 대조, 천마, 석고, 태자삼, 백강잠, 호장근, 황정, 시호, 창출, 백지, 구등, 단향, 소목, 백개자 등도 연구되었다. 이 중 3회 이상 연구된 본초들을 종류별로 분류해보면 보익약이 총 10가지로 가장 많았고 그 다음 청열약이 4가지로 많았으며 나머지 본초는 수삼약, 이수삼습약, 활혈거어약, 해표약, 평간약 등으로 분류되었다⁷⁾.

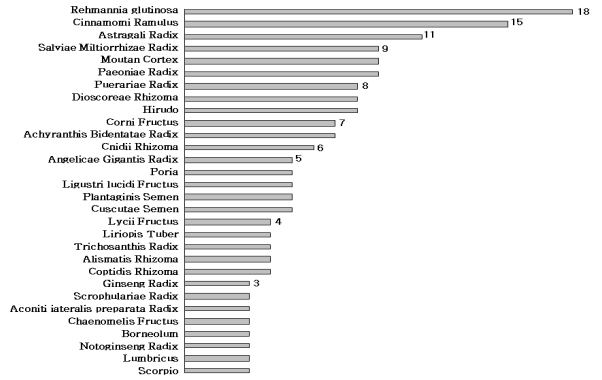


Fig. 2. Distribution of studied herbal medicines.

2) 지방산에 관한 연구

지방산의 효능 연구는 총 16건의 논문에서 연구되었으며 나라별로는 영국이 10편으로 가장 많았으며 미국 2편, 호주 2편, 프랑스와 캐나다가 각 한편씩이었다.

달맞이꽃 종자유(evening primrose oil)가 총 12회로 가장 많이 연구되었으며 1편을 제외하고는 모두 유의한 효과를 보였다. 오메가 6 지방산인 감마 리놀렌산(gamma-linolenic acid)과 아라키돈산(arachidonic acid)은 각각 6회, 1회 연구되었고 모두 유의한 효과가 있었으며 오메가 3 지방산이 풍부한 fish oil에 관한 2건의 연구와 알파리포산(alpha-lipoic acid)에 관한 6건의 연구도 모두 유의한 효과를 나타내었다(Fig. 3).

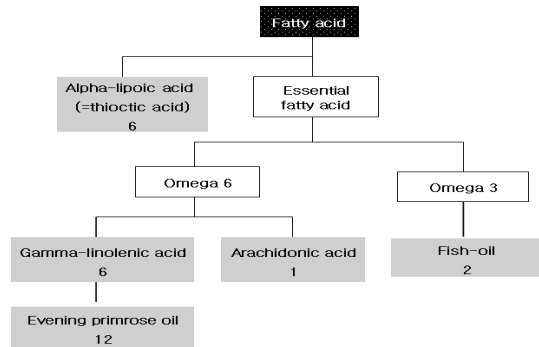


Fig. 3. Distribution of studied fatty acids.

3) 기타

한약재와 지방산 외에 다른 식물제제나 성분에 관한 실험이 14개 연구에서 이루어졌으며, Capsaicin과 Sativex라 불리는 대마초추출물이 주로 연구되었다. Capsaicin은 총 5회 연구되었는데 1건이 무효하였고 나머지 4건에서 효과가 있었다. 대마초추출물 tetrahydrocannabinol과 cannabiniol을 활성성분으로 하는 완전식

물성 의약품인 Sativex는 암환자들의 진통보조제나 다발성 신경통증에 사용되고 있는데, 총 3건이 연구되었으며 이 중 1건은 무효하였다^{3,5)}.

이 외에 식물로는 인도 구즈베리 나무의 열매인 암라, 열대 식물인 *Eugenia jambolana*와 *Mucuna pruriens* 등이 있었고, 성분으로는 thymoquinone, capsaicin, resveratrol, curcumin, chromium, ginkgolides, pentoxifylline, allyl glycoside 등이 연구되었다.

고찰 및 결론

몇몇 약제로 유의한 통증 경감을 보고한 실험 발표가 최근 증가하고 있으나 만성적으로 통증을 호소하는 당뇨병성 신경병증의 약물치료는 여전히 도전과제로 남아 있다⁶⁾. 신경병증성 통증치료를 경험한 의사들의 조사에서는 단지 소수만이 항우울제(40%), 항경련제(35%), 아편유사제(30%), 단순진통제(18%)가 진통 결과가 탁월하다고 판단하였다. 여기서 중요한 제한요소는 아직까지 충분히 대규모로 시행된 연구가 없는 것과 몇몇 군의 약제에서 비교적 부작용 발생률이 높다는 것이다. 가바펜틴과 트라마돌 같은 약제를 평가한 최근의 시험들은 충분히 큰 환자 표본을 가지고 있으나, 통증에 대한 효과는 수년간 사용된 삼환계 화합물보다 월등하지 못하였다. 또한 장기간의 진통효과와 약제의 병합 사용에 대한 유용한 정보는 거의 없으며, 약제의 병합 사용 혹은 치료 요법에 신약의 추가가 독성을 증가시키거나 효용을 감소시킬 수 있다⁶⁾.

민간에서 약물에 반응하지 않는 많은 당뇨병성 신경병증 환자들이 치료 목적으로 의사의 조언 없이 천연제제를 복용하고 있는데¹⁾, 아직 정확한 정보나 비교 연구가 부족한 실정이다.

이번 연구에서는 PubMed 검색엔진을 통해 연구 자료를 수집하여 당뇨병성 말초 신경병증 치료에 사용되고 있는 천연제제에 대한 객관적인 정보를 산출하였다.

논문의 수는 해가 거듭될수록 늘어나고 있으며, 연구의 37.5%가 중국에서 이루어졌고 약 27%는 영국에서 이루어져 두 국가에서 연구가 활발히 진행되고 있음을 알 수 있었다. 또한 전체 실험에서, 쥐를 이용한 효능실험이 전체의 62.5%를 차지한데 반해 임상연구는 약 23%를 차지하는 등 유효성과 안전성의 확인이 아직 미흡하여 약효에 대한 보다 신뢰성 있는 검증이 필요하였다.

연구된 식물제제들은 크게 한약재와 지방산으로 분류되었고, 연구된 한약재는 모두 유의한 효과가 있었으며 본초학⁷⁾ 분류상 보익약이 가장 많았다. 한의학에서 보익약을 임상에 응용하는 데는 두가지 의의가 있다. 하나는 병후에 정기가 허약한 경우에 사용하여 정기를 보조함으로써 허약한 증상을 개선하고 건강이 빨리 회복되도록 촉진하는 것이며, 둘째는 邪盛正虛하거나 혹은 정기가 허약하여 병사가 未盡한 병증에 사용하여 거사시키는 약물과 배합함으로써 扶正祛邪되어 질병을 이기며 질병의 치유를 촉진하게 되는 것이다⁷⁾. 당뇨병성 말초 신경병증은 주로 만성합병증으로 병증이 오래된 것이므로 보익약을 이용한 허증 치료로

주된 효과를 도모할 수 있을 것으로 사료된다.

다빈도로 연구된 한약재 중 지황은 국내에서 시행된 동물실험에서 항산화 작용이 있음이 증명되었고⁸⁾ 황기는 항산화 효과, 간기능 보호효과, 항바이러스효과, 항고혈압효과, 세포성장 효과 및 면역증강작용 등 다양한 효능이 있는 것으로 알려져 있다⁹⁾. 실험적으로 황기의 성분인 Astragaloside IV은 신경에서 glutathione peroxidase의 활성을 증가시키고, aldose reductase의 활성을 억제시킨다¹⁰⁾. 또한 advanced glycation end products(AGEs)의 축적을 감소시키고, Na⁺,K⁺-ATPase의 활성을 증가시킨다¹⁰⁾. 계지는 항혈소판 작용¹¹⁾과 angiogenesis의 억제¹²⁾ 등의 작용을 통해 혈관을 확장시키고 몸 안에 정체되어 있는 혈전을 풀어주는 생리활성, 즉 通利血脈의 효능이 있는 것으로 알려져 있다¹³⁾.

한약재들은 주로 aldose reductase의 활성과 AGEs의 생성을 억제하는 대사성 기전에 작용하였다. 또한 superoxide dismutase와 glutathione peroxidase와 같은 항산화효소들의 활성을 증가시키고, free radical을 제거하였으며 lipid peroxidation에 저항하였다(Fig. 4). 일부 연구에서는 쥐의 좌골신경의 인슐린양 성장인자(IGF 1) mRNA 수치를 증가시키기도 하였다. 이런 과정을 통해 한약재는 신경의 전기생리학적 기능과 말초신경의 병리학적인 변화를 감소시켜 nerve conduction velocity (NCV) 향상시키고 주관적 증상을 감소시켰다.

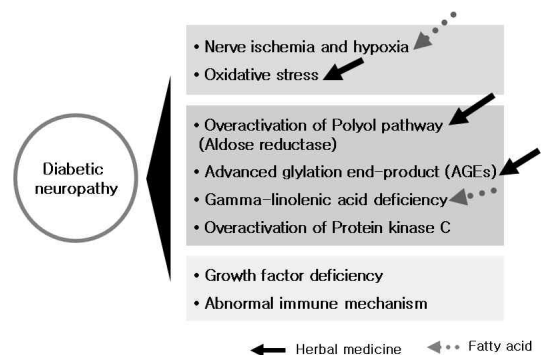


Fig. 4. Causes of diabetic neuropathy and targets of herbal medicine and fatty acid.

주요 연구 지방산인 달맞이꽃 종자유는 감마리놀렌산(gamma-linolenic acid)과 리놀레산(linoleic acid) 등 오메가 6 필수 지방산이 풍부한 것으로 알려져 있다¹⁴⁾. 실험에서 달맞이꽃 종자유는 신경 내부의 솔비톨과 과당의 축적을 감소하고 미오이노시톨(myo-inositol)의 결핍을 예방하였으며¹⁵⁾, 신경 내 혈류 흐름과 산소 분압의 감소를 예방하였다¹⁶⁾.

감마 리놀렌산은 리놀레산의 대사 과정 중 만들어지는 오메가-6 불포화 지방산으로서 인체의 건강 유지에 필수적인 생리활성물질인 프로스타글란딘을 만드는데 필요한 중간물질이다¹⁷⁾. 감마 리놀렌산이 대사되는 과정에서 prostaglandin E1이 생성되는데 prostaglandin E1는 항염증, 항응고, 혈관확장기능을 갖고 있다. 당뇨 환자에서는 6-desaturase를 포함한 효소활성이 저하되어 prostaglandin E1이 감소되어 있다. 감마 리놀렌산의 섭취

는 차단된 효소반응 단계를 우회하여 PGE1의 생산을 촉진시킨다. 일련의 과정으로 통해 임상시험에서 감마 리놀렌산의 투여는 신경 기능, 열역치 값, 증상 점수를 향상시켰다¹⁸⁻²⁰.

또한 Alpha-lipoic acid는 치옥트산(thioctic acid)이라고도 하며 독일에서 당뇨병성 신경병증 치료제로 승인되었다²¹. 알파 리포산은 혈관확장을 감소시키고 혈관내피에 손상을 주는 자유라디칼의 청소부이며²² 지용성과 수용성을 함께 가지고 있기 때문에 몸 전체에서 산화를 감소시킨다²¹. 실험에서 알파리포산을 고용량 투여할수록 효과는 좋았으나 부작용이 발생하였다²³. 또한, 일부실험에서는 신경전도 속도는 증가하였으나 주관적인 증상은 개선되지 못하여²⁴, 가볍거나 중증인 신경병증을 동반한 당뇨병 환자들에게 부가적인 치료로 사용되었다²⁵.

아라키돈산은 당뇨로 손상된 신경 내부의 영양 혈류와 감소된 NCV, 혈관 전도도를 교정시키고²⁶, Fish oil은 당뇨로 감소된 세포막에서의 Na, K-ATPase의 기능과 활성을 회복시켜 준다²⁷.

이처럼 연구된 5종류의 지방산은 다양한 기전에 대한 연구가 이루어졌으며, 주로 신경혈류흐름 개선과 항산화 작용으로 효과를 나타냈다(Fig. 4).

그 외, Capsaicin은 감각 섬유를 자극하고 substance P, vasoactive intestinal peptide, cholecystokinin and somatostatin 과 같은 통증 전달과 관련된 신호전달 물질의 저장을 감소시켜, 촉각, 온도각, 진동각, 통증에 대한 회피에 대한 감각은 유지시키면서 과잉의 활동 진위 전도를 막아 감각 섬유의 탈감작을 유도하였다²⁸. Sativex는 항산화 활동과 신경성장인자에 대한 작용이 있는 것으로 보고가 있으나 일부실험에서는 대조군과 별 차이가 없었다는 보고도 있다^{3,5}.

자유기에 의한 산화스트레스는 신경내막혈관의 저산소증과 이에 따른 신경의 기능이상을 야기하는 신경혈관 결손을 발생시킴으로써 당뇨병성 신경병증의 발병 기전에 깊이 관련되어 있다⁶.

앞에서 연구된 한약재와 지방산 등 천연제제들은 공통적으로 지질과산화 상태 개선, 항산화효소 수치 회복 등 산화스트레스로부터 신경기능 손상을 보호하고 치료하는 효과를 나타내고 있다²⁹⁻³¹.

특히 한약재는 다른 천연제제들이 갖고 있는 항산화작용 뿐만 아니라 대사성 요인 개선에도 효과를 보여 향후 당뇨병성 말초 신경병증 천연 치료제 개발에 주축이 되리라 사료되나, 한약재 사용 시 부작용이나 안전성에 대한 기본적인 연구가 보완되어야 할 것이다.

또한 실험에서 효능이 인정된 한약재를 중심으로 지방산 등 다른 천연제제와의 객관적 효능 비교 연구를 통한 보다 신뢰성 있는 검증이 향후 필요할 것으로 사료된다.

참고문헌

1. Kathleen M., Halat and Cathi E., Dennehy, Pharm D. Botanicals and Dietary Supplements in Diabetic Peripheral Neuropathy. J Am Board Fam Pract. 16(1):47-57, 2003.
2. 대한당뇨병학회. 당뇨병학 3판. 서울, 고려의학, p 490, 2005.

3. Selvarajah, D., Gandhi, R., Emery, C.J., Tesfaye, S. Randomized Placebo-Controlled Double-Blind Clinical Trial of Cannabis-Based Medicinal Product (Sativex) in Painful Diabetic Neuropathy. Diabetes Care. 33(1):128-130, 2010.
4. Mozersky, R.P. Herbal products and supplemental nutrients used in the management of diabetes. J Am Osteopath Assoc. 99(12 Suppl):S4-9, 1999.
5. Comelli, F., Bettoni, I., Colleoni, M., Giagnoni, G., Costa, B. Beneficial effects of a Cannabis sativa extract treatment on diabetes-induced neuropathy and oxidative stress. Phytother Res. 23(12):1678-1684, 2009.
6. 대한당뇨병학회. 당뇨병성 신경병증. 서울, 글드기획, p 186, 195, 2006.
7. 전국한의과대학 본초학 교실. 본초학. 서울, 영림사, pp 7-16, 530, 2000.
8. 안상원, 이철완. 숙지황과 육미지황탕이 노화과정 흰쥐에서의 항산화 기전에 미치는 영향. 대전대학교 한의학연구소 한의학논문집. 8(1):593-623, 1999.
9. Xie, Z.F. Classified dictionary of traditional Chinese medicine. Beijing, New Eorld Press, p 374, 1994.
10. Yu, J., Zhang, Y., Sun, S., Shen, J., Qiu, J., Yin, X., Yin, H., Jiang, S. Inhibitory effects of astragaloside IV on diabetic peripheral neuropathy in rats. Can J Physiol Pharmacol. 84(6):579-587, 2006.
11. 박선동, 박원환, 김종구. 계지복령환 및 그 구성약물의 혈소판응집 억제에 관한 연구. 동국한의학연구소 논문집. 8(2):115-129, 2000.
12. 강윤희, 최승훈, 안규석. 계지가 angiogenesis의 억제기전에 미치는 영향. 동의병리학회지 13(2):41-53, 1999.
13. Kim, J.B., Shin, H.M. Vasodilation of Ethanol Extract of Cinnamomi Ramulus via Voltage Dependent Channel Blockage. Korean J. Physiology & Pathology. 24(4):592-597, 2010.
14. Carter, J.P. Gamma-linolenic acid as a nutrient. Food Tech. 42(6):72-82, 1988.
15. Tomlinson, D.R., Robinson, J.P., Compton, A.M., Keen, P. Essential fatty acid treatment-effects on nerve conduction, polyol pathway and axonal transport in streptozotocin diabetic rats. Diabetologia. 32(9):655-659, 1989.
16. Cameron, N.E., Cotter, M.A. Effects of evening primrose oil treatment on sciatic nerve blood flow and endoneurial oxygen tension in streptozotocin-diabetic rats. Acta Diabetol. 31(4):220-225, 1994.
17. Horrobin, D.F. The regulation of prostaglandin biosynthesis by the manipulation of essential fatty acid metabolism. Rev Pure Appl Pharmacol Sci. 4: 339-383, 1983.
18. Brenner, R.R. Nutritional and hormonal factors influencing desaturation of essential fatty acids. Progr Lipid Res. 20:

- 41-48, 1982.
19. Boberg, M., Vessby, B., Selinus, I. Effects of dietary supplementation with n-6 and n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids on serum lipoproteins and platelet function in hypertriglyceridaemic patients. *Acta Med Scand.* 220: 153-160, 1986.
 20. Jamal, G.A., Carmichael, H. The effect of gamma-linolenic acid on human diabetic peripheral neuropathy: a double-blind placebo-controlled trial. *Diabet Med.* 7: 319-323, 1990.
 21. Packer, L., Witt, E.H., Tritschler, H.J. Alpha-Lipoic acid as a biological antioxidant. *Free Radic Biol Med.* 19: 227-250, 1995.
 22. Cameron, N.E., Cotter, M.A. Metabolic and vascular factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetes.* 46(Suppl 2):S31-37, 1997.
 23. Ziegler, D., Hanefeld, M., Ruhnau, K.J., et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant -lipoic acid. A three-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN study). *Diabetologia.* 38: 1425-1433, 1995.
 24. Reljanovic, M., Reichel, G., Rett, K., et al. Treatment of diabetic polyneuropathy with antioxidant thioctic acid (-lipoic acid): a two-year multi-center randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). *Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. Free Radic Res.* 31: 171-179, 1999.
 25. Halat, K.M., Dennehy, C.E. Botanicals and Dietary Supplements in Diabetic Peripheral Neuropathy. *J Am Board Fam Pract.* 16(1):47-57, 2003.
 26. Cotter, M.A., Cameron, N.E. Effects of dietary supplementation with arachidonic acid rich oils on nerve conduction and blood flow in streptozotocin-diabetic rats. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 56(5):337-343, 1997.
 27. Gerbi, A., Maixent, J.M., Barbey, O., Jamme, I., Pierlovisi, M., Coste, T., et al. Alterations of Na,K-ATPase isoenzymes in the rat diabetic neuropathy: protective effect of dietary supplementation with n-3 fatty acids. *J Neurochem.* 71(2):732-740, 1998.
 28. Kathleen, M. Halat and Cathi E. Dennehy, PharmD. Botanicals and Dietary Supplements in Diabetic Peripheral Neuropathy. *J Am Board Fam Pract.* 16: 47-57, 2003.
 29. Kumar, N.P., Annamalai, A.R., Thakur, R.S. Antinociceptive property of *Embllica officinalis* Gaertn (Amla) in high fat diet-fed/low dose streptozotocin induced diabetic neuropathy in rats. *Indian J Exp Biol.* 47(9):737-742, 2009.
 30. Cui, X.P., Li, B.Y., Gao, H.Q., Wei, N., Wang, W.L., Lu, M. Effects of grape seed proanthocyanidin extracts on peripheral nerves in streptozocin-induced diabetic rats. *J Nutr Sci Vitaminol.* 54(4):321-328, 2008.
 31. McCarty, M.F. Nitric oxide deficiency, leukocyte activation, and resultant ischemia are crucial to the pathogenesis of diabetic etinopathy/neuropathy-preventive potential of antioxidants, essential fatty acids, chromium, ginkgolides, and pentoxifylline. *Med Hypotheses.* 50(5):435-449, 1998.