

NEUROPATIAS PERIFÉRICAS ASSOCIADAS AO DIABETES: CONTRIBUIÇÕES DA VITAMINA E PARA O SEU TRATAMENTO E PREVENÇÃO

Jacqueline Nelisis Zanoni*
Priscila de Freitas**
Marcílio Hubner de Miranda Neto*

ZANONI, J. N.; FREITAS, P.; MIRANDA-NETO, M. H. Neuropatias periféricas associadas ao diabetes: contribuições da vitamina e para o seu tratamento e prevenção. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar*, 6(3): 141-144, 2002.

RESUMO: O diabetes mellitus (DM) é motivado por insuficiência de produção de insulina no pâncreas, quando este organismo já não produz qualquer quantidade de insulina ou a produz em quantidades insuficientes. Quando mal controlado, o nível de glicose torna-se elevado originando danos, tais como disfunção e falência de vários órgãos, principalmente em nervos, rins, olhos, coração e vasos sanguíneos. No DM a concentração de radicais livres e/ou o estresse oxidativo aumentam de forma descontrolada, provocando lesões sobre os neurônios. O estresse oxidativo no DM é intensificado devido a redução dos níveis de antioxidantes, em virtude de um aumento da glicação não-enzimática, através de respostas inflamatórias frequentes. Drogas que reduzem o estresse oxidativo podem ter um papel relevante no tratamento das complicações neurológicas do DM. A vitamina E é uma destas substâncias e tem-se mostrado promissora, não no sentido de curar o diabetes, mas por contribuir na manutenção de melhores condições de condução neural.

PALAVRAS CHAVE: ácido ascórbico; diabetes; estresse oxidativo; vitamina E.

PERIPHERAL NEUROPATHIES RELATED TO DIABETES: CONTRIBUTION OF VITAMINE FOR ITS TREATMENT AND PREVENTION

ZANONI, J. N.; FREITAS, P.; MIRANDA-NETO, M. H. Peripheral neuropathies related to diabetes: contribution of vitamin e for its treatment and prevention. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar*, 6(3): 141-144, 2002.

ABSTRACT: The diabetes mellitus (DM) is caused by inadequacy of insulin production in the pancreas, when this organ either totally stops producing insulin or does not produce enough of the hormone. When badly controlled, the glucose level increases abnormally and causes harm such as dysfunction and failure of several organs, especially nerves, kidneys, eyes, heart and blood vessels. In the DM, the concentration of free radicals and/or the oxidative stress increases in an uncontrolled way, causing lesions on the neurons. The oxidative stress in DM is intensified due to the reduction of antioxidant levels, an increase of non-enzymatic glycation, and also frequent inflammations. Drugs that reduce the oxidative stress may have a relevant role in the treatment of the neurological complications of DM. The vitamin E is one of these substances, and it seems to be a promising one, not in the sense of curing diabetes, but of contributing to the maintenance of better conditions of neural conduction.

KEY WORDS: ascorbic acid; diabetes; oxidative stress; vitamin E.

Introdução

O diabetes mellitus (DM) é uma síndrome de etiologia múltipla, decorrente da falta de insulina e/ou da incapacidade da insulina de exercer adequadamente seus efeitos. Caracteriza-se por hiperglicemia crônica com distúrbios do metabolismo dos carboidratos, lipídios e proteínas. As consequências do DM em longo prazo incluem danos, tais como: disfunção e falência de vários órgãos, especialmente rins, olhos, nervos, coração e vasos sanguíneos (HARRISON, 1992).

O DM é um sério problema de saúde pública, devido a sua elevada incidência e altos custos decorrentes do tratamento de suas complicações, que comprometem a produtividade, qualidade de vida e sobrevivência dos indivíduos. Deste modo, medidas de prevenção do DM, assim como de suas complicações, são eficazes ao reduzir o impacto desfavorável sobre a morbimortalidade destes pacientes.

Nosso grupo de pesquisas tem procurado contribuir com informações sobre as repercussões do diabetes sobre a inervação do trato gastrointestinal em especial sobre o sistema nervoso entérico (S.N.E.), pois a este importante componente do sistema nervoso cabe grande parte do controle das funções do aparelho digestório. Na presente revisão procuramos relacionar as principais manifestações decorrentes do diabetes verificadas no sistema nervoso periférico, em especial aquelas que implicam em manifestações digestivas. Partindo do princípio de que muitas destas manifestações podem estar relacionadas, entre outras causas, ao intenso estresse oxidativo ocorrido no diabetes, selecionamos alguns autores que utilizaram suplementações com vitamina E, que obtiveram resultados positivos no tratamento das manifestações crônicas do diabetes.

O objetivo desta revisão é reunir dados que motivem

* Professores Adjuntos do Departamento de Ciências Morfofisiológicas da Universidade Estadual de Maringá.

** Acadêmica do curso de Ciências Biológicas Universidade Estadual de Maringá.

Endereço: Jacqueline Nelisis Zanoni. DCM/UEM. Av. Colombo, 5790- Bloco H79. 87020-900. Maringá-Pr. E-mail: jnzanoni@uem.br

pesquisadores e clínicos, interessados no assunto, a refletirem sobre a utilização da vitamina E no tratamento das complicações crônicas do DM.

Desenvolvimento

Devido à fisiopatologia do DM, o trato gastrointestinal é intensamente acometido, são observadas grandes dilatações do estômago, e dos intestinos delgado e grosso (DIANI *et al*, 1979; ZANONI *et al*, 1997). Também foram relatados retardo no esvaziamento gástrico, diarreia diabética e/ou constipação (KATZ & SPIRO, 1966; HOSKING *et al*, 1978; CLEMENTS JUNIOR & BELL, 1982).

As manifestações observadas no trato gastrointestinal são geradas principalmente devido às alterações neurológicas que se localizam particularmente no Sistema Nervoso Autônomo (HOSKING *et al*, 1978; WAJCHENBERG, 1992). Os nervos periféricos são lesados em consequência da alteração na microcirculação dos nervos (*vasa nervorum*), e por alterações no metabolismo dos neurônios (LIMA, 1993).

O suprimento nervoso do intestino delgado é realizado por fibras nervosas periféricas simpáticas e fibras parassimpáticas que compreendem a inervação extrínseca do intestino. O componente nervoso periférico intrínseco, o sistema nervoso entérico (S.N.E.), é constituído pelo plexo mioentérico, cujos gânglios se localizam entre as camadas de músculo liso da túnica muscular, e pelo plexo submucoso, que possui seus gânglios na submucosa (FURNESS & COSTA, 1987).

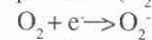
Em experimentos com ratos diabéticos, a análise ultraestrutural do plexo mioentérico não demonstrou mudanças significativas no estágio agudo da doença. Contudo, alterações degenerativas foram relatadas nos axônios, a partir de 7 dias até 6 semanas após a indução da doença (MONCKTON & PEHOWICH, 1980). Outros estudos no plexo mioentérico descrevem alterações tais como: presença de axônios desmielinizados e agregação de neurofilamentos (DIANI *et al*, 1979).

Verificamos através de experimentos realizados em nosso laboratório, que o DM crônico provoca redução do número de neurônios mioentéricos no colo (ROMANO *et al*, 1996), no ceco (ZANONI *et al*, 1997) e íleo de ratos (HERNANDES *et al*, 2000).

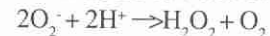
Em uma avaliação direcionada aos efeitos do DM sobre a inervação, observou-se, através de técnica imunohistoquímica, que esta patologia provoca mudanças no conteúdo de neuropeptídeos mioentéricos (BALLMANN & CONLON, 1985). Os autores constataram que no DM ocorre um aumento de 54% nos níveis de peptídeo intestinal vasoativo (VIP) e sugerem que as alterações nos níveis dos neurotransmissores estão relacionados com as alterações na motilidade intestinal que ocorrem no diabetes mellitus. BELAI & BURNSTOCK (1991), estudaram os efeitos do diabetes induzido por estreptozotocina na distribuição de nervos mioentéricos adrenérgicos e peptidérgicos no íleo e colo distal, verificaram que houve uma redução do nível de noradrenalina e uma elevação significativa do neuropeptídeo VIP no íleo. Comparado ao íleo, o colo distal teve sua inervação adrenérgica e peptidérgica menos afetada. Tais resultados não elucidam a real origem da neuropatia, mas demonstram que a neuropatia induzida pelo diabetes não é seletiva (BELAI & BURNSTOCK, 1991).

De acordo com o que foi descrito anteriormente nem todos os neurotransmissores e/ou neurônios são afetados na mesma extensão no diabetes. Alguns nervos apresentam os níveis de neurotransmissores reduzidos enquanto outros não são afetados. Um fator de particular interesse que pode estar relacionado com este efeito diferencial no tipo de neurotransmissor acometido é o estresse oxidativo (VINSON *et al*, 1989; BAYNES, 1991).

O estresse oxidativo ocorre quando há um aumento de certas moléculas reativas ao oxigênio dentro das células (PARTHIBAN *et al*, 1995; KUYVENHOVEN & MEINDERS, 1999). Durante a respiração celular, a redução dos quatro elétrons do O₂ pela citocromo C oxidase quase sempre é executado com grande rapidez e precisão, porém, algumas vezes, o O₂ é reduzido de modo parcial, produzindo espécies reativas ao oxigênio que reagem com uma variedade de componentes celulares. A espécie de oxigênio reativo mais conhecido é o radical superóxido (O₂⁻):

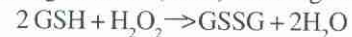


As células podem utilizar dois mecanismos para combater as espécies reativas ao oxigênio (radicais livres) que são os antioxidantes provenientes da alimentação e/ou mecanismos enzimáticos. A enzima superóxido dismutase (SOD), que está presente em quase todas as células, catalisa a conversão do O₂⁻ em H₂O₂ (PARTHIBAN *et al*, 1995, VOET *et al*, 2000):



A SOD é considerada a primeira linha de defesa contra as espécies reativas de oxigênio. O H₂O₂ produzido na reação é degradado em água e em oxigênio por enzimas como a catalase.

O H₂O₂ pode ser também degradado pela glutathionaperoxidase, que usa a glutathiona (GSH) como agente redutor:



A glutathionaperoxidase catalisa também a degradação de hidroperóxidos orgânicos (PARTHIBAN *et al*, 1995, VOET *et al*, 2000). A glutathiona reduzida é regenerada pela enzima glutathionaredutase (PARTHIBAN *et al*, 1995).

O H₂O₂ apresenta um comportamento distinto do radical superóxido, pois apresenta um número par de elétrons o que facilita a sua entrada nas células, e ao encontrar com ferro pode produzir a espécie de oxigênio mais potente nos sistemas biológicos que é o radical hidroxila (PARTHIBAN *et al*, 1995, VOET *et al*, 2000):



Os radicais livres podem reagir com certos componentes das células, incluindo os nervos, e causar danos (KUYVENHOVEN & MEINDERS, 1999). O aumento de espécies reativas ao oxigênio é associada com o desenvolvimento da neuropatia, além de outras complicações crônicas do DM (BAYNES, 1991; VANDAM & BRAVENBOER, 1997).

A disfunção no tecido nervoso provocada pelo DM, como resultado de um aumento da atividade dos radicais livres, pode ser provocado por efeitos diretos e/ou indiretos sobre os neurônios e células de Schwann (CAMERON *et al*, 1993). Os efeitos indiretos são gerados via vascular; o LDL, que é elevado no diabetes, inibe o relaxamento do tecido vascular, pois quando as lipoproteínas são oxidadas tornam-se citotóxicas para vários tipos de células incluindo as células endoteliais (MOREL & CHISOLM, 1989). Os efeitos diretos são originados através da peroxidação lipídica das membranas do axônio e das células de Schwann, acarretando uma

diminuição da função das células nervosas (CAMERON *et al.*, 1993).

O estresse oxidativo é intensificado no diabetes em virtude de um aumento da glicação não-enzimática, através de respostas inflamatórias frequentes, aumento do estresse metabólico, (BAYNES, 1991) e também é decorrente de redução dos níveis de antioxidantes como por exemplo, o ácido ascórbico (YOUNG *et al.*, 1992).

Um outro fator relacionado ao aumento do estresse oxidativo é que no DM há uma elevada atividade na via dos polióis, via que leva a produção de sorbitol. Esta substância é produzida pela redução de glicose na reação catalisada pela enzima aldose redutase (VINSON *et al.*, 1989). A elevação da sua concentração acarreta em um aumento da osmolaridade intracelular, com formação de edema, lesão neuronal e conseqüente redução da velocidade da condução nervosa (HOSKING *et al.*, 1978). A grande atividade da via dos polióis provoca uma redução dos níveis de glutathione, pois a glutathione redutase compete com a enzima aldose redutase pelo NADPH para regenerar a glutathione (PARTHIBAN, *et al.*, 1985; CAMERON *et al.*, 1993). Em adição a este fato, o estresse oxidativo no DM é intensificado, pois os níveis da enzima superóxido dismutase também são reduzidos nesta patologia (PARTHIBAN, *et al.*, 1985).

Os nervos apresentam mecanismos de defesa contra o estresse oxidativo, mas estas não trabalham na mesma extensão em populações diferentes. Portanto é possível que os nervos e neurônios com um maior nível de defesa contra o estresse oxidativo possam resistir aos efeitos do diabetes, enquanto outros com baixos níveis de defesa são particularmente susceptíveis a mudanças degenerativas (LINCOLN, 2001). Estudos com ratos diabéticos induzidos pela droga estreptozotocina têm demonstrado que o tratamento com antioxidantes pode prevenir o desenvolvimento da neuropatia diabética experimental (VAN DAM & BRAVENBOER, 1997), pois protege contra os efeitos diretos e/ou indiretos da ação dos radicais livres sobre os neurônios e células de Schwann (CAMERON *et al.*, 1994; SAGARA *et al.*, 1996).

Drogas que reduzem o estresse oxidativo podem ter um papel relevante no tratamento das complicações neurológicas do diabetes. A vitamina E é uma destas substâncias e tem sido estudada no tratamento das complicações crônicas desta patologia.

A vitamina E é uma substância altamente lipofílica e é transportada na circulação em associação com lipoproteínas do plasma. Esta vitamina ocorre na natureza em oito formas diferentes que variam nas atividades biológicas e também no grau de eficácia como antioxidante. O α -tocoferol é o que apresenta uma maior atividade biológica (TRABER & ARAI, 1999).

A vitamina E é muito efetiva na neuroproteção, pois, devido ao seu caráter lipofílico está presente em elevadas concentrações nas membranas celulares que estão sofrendo a ação dos radicais livres (COTTER *et al.*, 1995). O α -tocoferol é um potente inibidor da peroxidação lipídica, pois capta o radical peróxido ($ROO\cdot$) de um ácido graxo insaturado e o reduz a um hidroxiperóxido, o radical tocoferoxil também formado na reação é menos reativo (KUYVENHOVEN & MEINDERS, 1999).



O radical tocoferoxil pode ser novamente convertido para tocoferol pela ação do ácido ascórbico (COTTER *et al.*, 1995; KUYVENHOVEN & MEINDERS, 1999).

Vários estudos têm demonstrado que a vitamina E atua beneficemente no DM. Em pacientes com diabetes mellitus não insulino dependente (NIDDM), cuja dieta foi suplementada com doses farmacológicas de vitamina E, apresentaram uma melhora na ação da insulina (PAOLISSO *et al.*, 1993). Também foi relatado que a suplementação alimentar diária com vitamina E (600 e 1200 mg /Kg/dia) durante dois meses reduziu a glicação não enzimática protéica em pacientes com DM tipo 1 (CERIELLO *et al.*, 1991) e aumentou a glutathione dos glóbulos vermelhos (COSTAGLIOLA *et al.*, 1985), sendo uma nova perspectiva para o tratamento das complicações crônicas do DM.

Tem sido relatado que a vitamina E evitou a redução da velocidade de condução nervosa (COTTER *et al.*, 1995, TUTUNCU *et al.*, 1998). A vitamina E em elevada concentração, 1g/Kg/dia, protegeu em 80% a redução da velocidade de condução nervosa do nervo ciático em ratos diabéticos (COTTER *et al.*, 1995). Pacientes diabéticos que foram suplementados com doses farmacológicas (900 mg/dia) de vitamina E apresentaram uma melhora de alguns déficits existentes na condução nervosa (TUTUNCU *et al.*, 1998).

Considerações Finais

As repercussões do diabetes sobre a longevidade e sobre a qualidade de vida dos portadores desta patologia, bem como, suas implicações econômicas por afetarem o potencial produtivo e sobrecarregarem o sistema de saúde, tem atuado como motivadores de numerosas pesquisas que buscam avaliar substâncias que possam colaborar com a redução dos processos degenerativos decorrente do diabetes. Resultados de pesquisas com vitamina E têm-se mostrado promissores, não no sentido de curar o diabetes, mas de pelo menos contribuir na manutenção de melhores condições de condução neural, e redução do estresse oxidativo comum a esta patologia. Entendemos que a confirmação de reais benefícios desta vitamina serão consolidadas ou descartadas baseando-se em novas pesquisas, mas também será de suma importância, a divulgação do relato de casos clínicos em que foi administrado este produto no tratamento de pacientes, contribuindo desta forma para publicação de um histórico contendo comentários sobre a sua utilização.

Referências

- BALLMANN, M.; CONLON, J.M. Changes in the somatostatin, substance P and vasoactive intestinal polypeptide content of the gastrointestinal tract following streptozotocin-induced diabetes in the rat. *Diabetologia*, 28: 355-358, 1985.
- BAYNES, J.W. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes*, 40: 405-412, 1991.
- BELAI, A.; BURNSTOCK, G. Differential effect of streptozotocin-induced diabetes on the innervation of the ileum and distal colon. *Gastroenterology*, 100: 1024-1025, 1991.
- CAMERON, N.E. *et al.* Anti-oxidant and pro-oxidant effects on nerve conduction velocity, endoneurial blood flow and oxygen tension in non-diabetic and streptozotocin-diabetic rats. *Diabetologia*, 37: 449-459, 1994.

- CAMERON, N.E.; COTTER, M.A.; MAXFIELD, E.K. Antioxidant treatment prevents the development of peripheral nerve dysfunction in streptozotocin-diabetic rats. *Diabetologia*, 36: 299-304, 1993.
- CERIELLO, A. *et al.* Vitamin E reduction of protein glycosylation in diabetes: new prospect for prevention of the complication. *Diabetes Care*, 14: 68-72, 1991.
- CLEMENTS JUNIOR, R.S.; BELL, D.S.H Diabetic neuropathy: peripheral and autonomic syndromes. *Diabetic Neuropathy*, 71: 50-67, 1982.
- COSTAGLIOLA, C. *et al.* Vitamin E and red blood cell glutathione. *Metabolism*, 34: 712-714, 1985.
- COTTER, M.A. *et al.* Effects of natural free radical scavengers on peripheral nerve and neurovascular function in diabetic rats. *Diabetologia*, 38: 1285-1294, 1995.
- DIANI, A.R. *et al.* Radiologic abnormalities and autonomic neuropathology of the digestive tract of the Ketouric Diabetic Chinese Hamster. *Diabetologia*, 17: 33-40, 1979.
- FURNESS, J.B.; COSTA, M. The enteric nervous system. New York: Churchill Livingstone, 1987. 289p.
- HARRISON, T.R. *Medicina Interna*. 12.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1992. 94-96, 98, 109p.
- HERNANDES, L. *et al.* Streptozotocin-induced diabetes duration is important to determine changes in the number and basophilicity of myenteric neurons. *Arq Neuropsiquiatr.*, 58(4): 1035-1039, 2000.
- HOSKING, D. J.; BENNETT, T.; HAMPTON, D. M. Diabetic Autonomic Neuropathy. *The Journal of the American Diabetes Association*, *Diabetes*, 27(10): 1043-1055, 1978.
- KATZ, LA.; SPIRO, HM. Gastrointestinal manifestations of diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 275: 1350-1361. 1966.
- KUYVENHOVEN, J.P.; MEINDERS, A.E. Oxidative stress and diabetes mellitus-Pathogenesis of long-term complications. *Eur. J. Inter. Med.*, 10: 9-19, 1999.
- LIMA, A. *Manual da Terapêutica, Toxicologia e Farmacologia Clínica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1993.
- LINCONL, J. Mechanisms Underlying Autonomic Neuropathy in Diabetes www.ucl.ac.uk/anj/, 2001.
- MONCKTON, G.; PEHOWICH, E. Autonomic neuropathy in the streptozotocin diabetic rat. *Le J. Can. Des Sci. Neurol.*, 7(2): 135-142, 1980.
- MOREL, DW.; CHISOLM, G. Antioxidant treatment of diabetic rats inhibits lipoprotein oxidation and cytotoxicity. *J. Lipid. Res.*, 30: 1827-1834, 1989.
- PAOLISSO, G. *et al.* Pharmacological doses of the vitamin E improve insulin action in healthy subjects and non-insulin dependent diabetic subjects. *Am. J. Clin. Nutr.*, 57: 650-656, 1993.
- PARTHIBAN, A. *et al.* Oxidative stress and the development of diabetic complications-antioxidants and lipid peroxidation in erythrocytes and cell membrane. *Cell Biol. Intern.*, 19: 987-993, 1995.
- ROMANO, E.B.; MIRANDA-NETO, M.H.; CARDOSO, R.C. Preliminary investigation about the effects of streptozotocin induced chronic diabetes on the nerve cell number and size of myenteric ganglia in rat colon. *Rev. Chil. Anat.*, 14(2): 139-145, 1996.
- SAGARA, M. *et al.* T. Inhibition of development of peripheral neuropathy in streptozotocin-induced diabetic rats with N-acetylcysteine. *Diabetologia*, 39: 263-269, 1996. (8 autores)
- TRABER, M.G.; ARAI, H. Molecular mechanism of vitamin E transport. *Annu. Rev. Nutr.*, 19: 343-355, 1999.
- TUTUNCU, N.B.; BAYRAKTAR, M.; VARLI, K. Reversal of the defective nerve conduction with vitamin E supplementation in type 2 diabetes- a preliminary study. *Diabetes Care*, 21: 1915-1918, 1998.
- VAN DAM, P.S. *et al.* The role of oxidative stress in neuropathy and other diabetic complications. *Diabetes Metab. Ver.*, 11: 181-192, 1997.
- VAN DAM, P.S.; BRAVENBOER, B. Oxidative stress and antioxidant treatment in diabetic neuropathy. *Neurosci. Res. Commun.*, 21: 41-48, 1997.
- VINSON, J. A. *et al.* In vitro and in vivo reduction of erythrocyte sorbitol by ascorbic acid. *Diabetes*, 38: 1036-1041, 1989.
- VOET, D.; VOET, J.; PRATT, C.W. *Fundamentos de Bioquímica*. Porto Alegre: Artes Médicas Sul, 2000. 502p.
- WAJCHENBERG, B.L. *Tratado de Endocrinologia Clínica*. São Paulo: Roca, 1992. 683-685 p.
- YOUNG, I.S.; TORNEY, J.J.; TRIMBLE, E.R. The effect of ascorbate supplementation on oxidative stress in the streptozotocin diabetic rat. *Free Radical Biology & Medicine*, 13: 41-46, 1992.
- ZANONI, J.N. *et al.* Morphological and quantitative analysis of the neurons of the myenteric plexus of the cecum of streptozotocin

Recebido em: 20/04/02

Aceito em: 24/10/02