

## ETIOPATOGENIA DA NEUROPATIA DIABÉTICA

Cristina Elena Prado Teles Fregonesi\*  
Claudia Regina Sgobbi de Faria\*  
Sônia Lucy Molinari\*\*  
Marcílio Hubner de Miranda Neto\*\*

FREGONESI, C.E.P.T.; FARIA, C.R.S.; MOLINARI, S.L.; MIRANDA NETO, M.H. Etiopatogenia da neuropatia diabética. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar*, Umuarama, 8(2), mai./ago. p.147-156, 2004.

**RESUMO:** Embora as neuropatias diabéticas sejam extremamente comuns, representando uma das maiores complicações do diabetes *mellitus*, os mecanismos que produzem a lesão do nervo ainda permanecem inadequadamente entendidos e explorados. O presente trabalho teve como objetivo realizar uma revisão da literatura onde foram abordados aspectos das possíveis causas da origem da neuropatia diabética, assim como sua fisiopatologia.

**PALAVRAS-CHAVE:** Diabetes *mellitus*. Neuropatia diabética. Etiopatogenia.

### ETIOPATHOGENESIS OF DIABETIC NEUROPATHY

FREGONESI, C.E.P.T.; FARIA, C.R.S.; MOLINARI, S.L.; MIRANDA NETO, M.H. Etiopathogenesis of diabetic neuropathy. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar*, Umuarama, 8(2), mai./ago. p.147-156, 2004.

**ABSTRACT:** Although the diabetic neuropathies are extremely common, representing one of the major complications of diabetes *mellitus*, the mechanisms producing the nerve lesion still remain poorly understood and investigated. The present work had as objective to accomplish a review of the literature where aspects related to the possible causes of the origin of the diabetic neuropathy were approached, as well as the physiopathology.

**KEY-WORDS:** Diabetes *mellitus*. Diabetic neuropathy. Etiopathogenesis.

#### Introdução

O Diabetes *Mellitus* (DM) é um grupo heterogêneo de distúrbios caracterizados por elevação da glicose sanguínea, resultante de uma diminuição da capacidade corpórea em responder à insulina e/ou de uma redução ou até ausência da insulina produzida pelas células  $\beta$ -pancreáticas, levando a alterações no metabolismo de carboidratos, gorduras e proteínas.

Nas sociedades modernas, o DM se caracteriza por ser uma doença de alta prevalência (ROCHA *et al.*, 2000). Segundo a *AMERICAN DIABETES ASSOCIATION* (2002) aproximadamente 17 milhões de cidadãos americanos apresentam DM (6,2% da população), porém, estima-se que apenas 11 milhões desses sejam diagnosticados. O restante, compreendendo um terço da população diabética, desconhece sua presença. No Brasil, existem poucos estudos sobre a prevalência dessa doença. Segundo a *SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES* (2002), em um estudo realizado no último censo em nove capitais brasileiras, na população de 30 a 69 anos, o DM acomete cerca de 7,6% da população. Desses, aproximadamente metade desconhece o diagnóstico e 1/4 dos diagnosticados não faz qualquer tipo de tratamento.

Com a descoberta da insulina em 1921 (WATKINS, 1998), e sua utilização terapêutica em 1922 (GRENFELL, 1989), os diabéticos obtiveram maior expectativa de vida

devido à significativa diminuição de suas complicações agudas, principalmente da cetoacidose (FOSS, 1991). Porém, embora os avanços da medicina no diagnóstico e tratamento do Diabetes *Mellitus* tenham prolongado a vida dos diabéticos, ironicamente eles continuam a ser acometidos por complicações tardias crônico-degenerativas (GRENFELL, 1989; FOSS, 1991) como as macroangiopatias, microangiopatias (retinopatia e nefropatia) e a neuropatia diabética (ND) (COTRAN *et al.*, 1996), que têm se apresentado com uma prevalência crescente (FREITAS *et al.*, 1992), sendo geralmente observadas após 10 a 15 anos do início da doença (COTRAN *et al.*, 1996).

A neuropatia, que provavelmente representa uma das maiores complicações do DM (AFZAAL *et al.*, 2002), foi primeiramente descrita por Rollo no final do século XVIII (GRENFELL, 1989; SILVA & TEIXEIRA, 1999), porém, apenas em meados do século XIX passou a ser vista como uma consequência e não uma causa do diabetes (AFZAAL *et al.*, 2002).

Embora as neuropatias diabéticas sejam extremamente comuns, os mecanismos que produzem a lesão do nervo ainda permanecem inadequadamente entendidos e explorados (AFZAAL *et al.*, 2002). Com o intuito de contribuir para o estudo das neuropatias diabéticas, objetivamos, neste trabalho, ampliar os conhecimentos sobre sua etiopatogenia.

\*Departamento de Fisioterapia, Faculdade de Ciências e Tecnologia - Universidade Estadual Paulista (FCT/UNESP), Campus de Presidente Prudente, SP, Brasil.

\*\*Departamento de Ciências Morfofisiológicas - Universidade Estadual de Maringá (DCM/UEM), PR, Brasil.

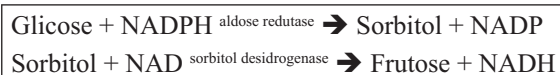
Endereço para correspondência: Cristina Elena Prado Teles Fregonesi, Rua Roberto Simonsen, 305, 19060-900, Presidente Prudente - São Paulo, Brasil. [cristina@prudente.unesp.br](mailto:cristina@prudente.unesp.br)

## Desenvolvimento

Na tentativa de elucidar os mecanismos fisiopatológicos desencadeantes da neuropatia diabética, várias hipóteses foram propostas.

### 1) Hiperatividade da via dos polióis

Como a célula nervosa não necessita de insulina para captação de glicose, a concentração dessa no tecido perineural reflete a concentração plasmática. As enzimas aldose-reductase e a sorbitol desidrogenase, presentes nos tecidos nervosos, ativam a via do polioliol. A primeira catalisa a transformação da glicose em sorbitol, enquanto que a segunda catalisa a transformação do sorbitol em frutose. Como as enzimas frutase e fosfo-frutase, que participam da metabolização do sorbitol e da frutose, apresentam uma atividade funcional limitante, e, como o sorbitol e a frutose não se difundem facilmente pela membrana plasmática, ocorre acúmulo gradual de sorbitol e de frutose no interior das fibras nervosas de indivíduos hiperglicêmicos (SILVA & TEIXEIRA, 1999) (Figura 1).



**Figura 1 - Hiperatividade da via dos polióis**

Quando a sorbitol desidrogenase é baixa ou ausente, como ocorre nas células nervosas e dos rins, retina e cristalino de indivíduos diabéticos, ocorre um acúmulo de sorbitol, que dá origem a um aumento da osmolaridade intracelular e ao conseqüente influxo de água, podendo resultar em lesão celular osmótica (CHAMPE & HARVEY, 1994).

O acúmulo de sorbitol também está associado com uma redução no conteúdo do mioinositol intraneural, resultando em queda no metabolismo do fosfoinositídeo e menor atividade de diacilglicerol, proteína cinase C e Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase (COTRAN *et al.*, 1996), levando a uma disjunção axo-glial e danificando a fibra, podendo ser a primeira anormalidade estrutural da neuropatia diabética (BENSTEAD & SANGALANG, 1995).

A redução do mioinositol no tecido nervoso é mais apreciável no axônio que na célula de Schwann e sua administração pode prevenir os efeitos adversos da hiperglicemia e do acúmulo de sorbitol e frutose nesse tecido (SILVA & TEIXEIRA, 1999).

MAYER e TOMLINSON (1983) estudando ratos com diabetes induzido por estreptozotocina demonstraram que a inibição na atividade da via do polioliol pode prevenir anormalidades eletrofisiológicas na neuropatia diabética.

RACCAH *et al.* (1998), estudando ratos com diabetes induzido por estreptozotocina, verificaram que o tratamento com um inibidor da aldose reductase preservou os níveis de mioinositol, a atividade da Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase e a velocidade de condução no nervo ciático.

### 2) Glicosilação não-enzimática das proteínas estruturais

Essa se refere ao processo pelo qual a glicose se une quimicamente e irreversivelmente ao grupo amino das proteínas sem a ajuda de enzima, sendo que o grau

de glicosilação está diretamente relacionado com o grau de glicemia. A glicosilação de proteínas de vida longa da parede dos vasos é potencialmente patogênica. Nos vasos calibrosos, pode causar o aprisionamento da lipoproteína de baixa densidade (LDL) na íntima, acelerando dessa forma a aterogênese. Nos capilares, as proteínas plasmáticas, tipo albumina, fixam-se na membrana basal glicosilada, sendo responsáveis, em parte, pela maior espessura da membrana basal, característica da microangiopatia diabética (COTRAN *et al.*, 1996). Essa última, quando instalada nos *vasa-nervorum*, contribui para a instalação da neuropatia diabética.

### 3) Comprometimento da ação de fatores tróficos e de crescimento nervoso

Para o crescimento normal, manutenção e regeneração do sistema nervoso periférico é necessário o transporte retrógrado, para o corpo celular, dos fatores de crescimento neuronais (NGF). Porém, a hiperglicemia constante pode tanto diminuir a síntese de fatores de crescimento em neurônios ou células de Schwann, quanto romper o transporte retrógrado para o corpo celular neuronal (STEVENS *et al.*, 1995). Como a expressão do gen que codifica o precursor da substância P é estimulada pelo NGF, cujo transporte se encontra comprometido em condições de diabetes, esse polipeptídeo se encontra com níveis reduzidos (SILVA & TEIXEIRA, 1999).

### 4) Alterações vasculares e hipóxia endoneural

Vários estudos têm demonstrado que a neuropatia diabética está de alguma forma relacionada com o dano vascular. Assim, alterações microvasculares, principalmente da *vasa nervorum*, tais como espessamento e duplicação da membrana basal e proliferação do epitélio vascular, com conseqüente obstrução do lúmen vascular, provocariam secundariamente lesão multifocal do nervo devido à hipóxia. Nos estágios mais avançados pode ocorrer desmielinização. Acredita-se que o processo de glicolização não enzimática das proteínas, causado pela hiperglicemia crônica, possa ser responsável pelo dano microvascular, pois afetaria principalmente as proteínas da matriz extracelular ocasionando espessamento da membrana basal (ZANOTELI *et al.*, 1996).

STEVENS (1995) sugere que o óxido nítrico (NO) possa ser a ponte de ligação entre as hipóteses metabólica e vascular na patogênese da neuropatia diabética. Em animais, logo após a indução do diabetes, defeitos metabólicos podem levar a uma diminuição na síntese de óxido nítrico no endotélio vascular ou no gânglio simpático, conduzindo para a diminuição do fluxo sanguíneo neural. Além disso, o óxido nítrico pode estar envolvido em alterações mais distais do metabolismo do nervo somático, no qual a atividade Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase é prejudicada pelo mecanismo envolvendo fosfoinositídeo e diacilglicerol, podendo, conseqüentemente, afetar a velocidade de condução nervosa independentemente de isquemia.

### 5) Mecanismos imunológicos

A ocorrência de lesões inflamatórias, caracterizadas por infiltrações de linfócitos T e B, macrófagos e eosinófilos

ao redor de vasos epineurais onde há degeneração axonal de fibras mielinizadas e amielínicas, sugere que, em alguns casos, mecanismos inflamatórios estão relacionados com a gênese da neuropatia diabética (Said *et al.*, 1997 *apud* SILVA & TEIXEIRA, 1999).

### 6) Estresse oxidativo

No diabetes o estresse oxidativo produz radicais livres de oxigênio e redução da atividade antioxidante, em decorrência da auto-oxidação da glicose, da glicosilação protéica, da formação de  $\text{PGF}_2$ , da micro e macroangiopatia relacionada à hipóxia e de menor formação de glutatona reduzida (GIULIANO *et al.*, 1996). Alguns autores atribuem a diminuição nos níveis de glutatona a uma grande atividade na via dos polióis já que a glutatona redutase (enzima que regenera a glutatona reduzida) compete com a aldose redutase pelo NADPH (PARTHIBAN *et al.*, 1995; CAMERON *et al.*, 1993). Em adição, o estresse oxidativo é intensificado no diabetes mellitus pela redução nos níveis da enzima superóxido dismutase (PARTHIBAN *et al.*, 1995), que catalisa a conversão do  $\text{O}_2^-$  (radical superóxido) em  $\text{H}_2\text{O}_2$  (peróxido de hidrogênio). YOUNG *et al.* (1992) relacionam a intensificação do estresse oxidativo no diabetes com a redução nos níveis de antioxidantes, como por exemplo o ácido ascórbico.

### 7) Comprometimento do metabolismo dos lipídeos

Anormalidades no metabolismo de ácidos graxos têm sido implicadas na patogênese da neuropatia diabética. A redução na disponibilidade da  $\delta$ -dessaturase, com conseqüente comprometimento na formação do ácido  $\gamma$ -linoléico e aracdônico a partir do ácido linoléico, pode ser induzida pela hiperglicemia e hipoinsulinemia (Jamal, 1990 *apud* SILVA & TEIXEIRA, 1999). Isto pode reduzir a síntese de muitos eicosanóides biologicamente importantes como a prostaglandina E1, a prostaglandina E2 e as prostaciclina (AFZAAL *et al.*, 2002) e acumular ácidos graxos tóxicos de cadeia longa no nervo periférico (STEVENS *et al.*, 1995). Segundo POP-BUSUI *et al.* (2002), as anormalidades no metabolismo dos ácidos graxos podem ser tanto causa como conseqüência da redução do fluxo sanguíneo neural (hipóxia endoneural), sendo que as alterações na produção e ação de prostaglandinas poderiam estar intermediando os componentes metabólico e vascular da neuropatia diabética periférica.

Anormalidades no metabolismo dos ácidos graxos relacionadas com alterações nos níveis de carnitina, predispondo ao desenvolvimento de neuropatias diabéticas, também têm sido relatadas por diversos autores (IDO *et al.*, 1994; STEVENS *et al.*, 1995; LOWITT *et al.*, 1995; NAKAMURA *et al.*, 1998; TAMAMOGULLARI, *et al.*, 1999; GIUDICE *et al.*, 2002).

A carnitina, estando diminuída, pode conduzir a defeitos no transporte de ácidos graxos através da membrana mitocondrial interna, com conseqüente prejuízo da  $\beta$ -oxidação. Segundo HOTTA *et al.* (1996), isto pode acarretar um acúmulo de lipídeos anfipáticos e ésteres de ácido graxo de cadeia longa, que modulam a atividade de algumas enzimas importantes como a proteína quinase C e a  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ ATPase.

O mecanismo preciso para a deficiência de carnitina observada em indivíduos e animais diabéticos não está definido. No entanto, diversos autores vêm observando os efeitos benéficos da suplementação com análogos da carnitina e seus ésteres sobre a velocidade de condução nervosa (LOWITT *et al.*, 1995; STEVENS *et al.*, 1996; NAKAMURA *et al.*, 1998; POP-BUSUI *et al.*, 2002) e a atividade da  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ ATPase (STEVENS *et al.*, 1996; POP-BUSUI *et al.*, 2002) em animais diabéticos.

### Considerações Finais

A revisão da literatura nos leva a concluir que, embora várias hipóteses tenham sido propostas para a elucidação da etiopatogenia da neuropatia diabética, muitos estudos ainda precisam ser realizados com o intuito de contribuir para a ampliação dos conhecimentos sobre sua etiopatogenia, relacionando as diversas hipóteses, chegando a um consenso comum.

### Referências Bibliográficas

- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. *Basic diabetes information*. Disponível em: <<http://www.diabetes.org>>. Acesso em: 5 dez. 2002.
- AFZAAL, S.; SING, M.; SALEEM, I. Aetiopathogenesis and management of neuropathy. *J. Assoc. Physicians Índia*, v. 50, n. 5, p. 707-711, 2002.
- BENSTEAD, T. J.; SANGALANG, V. E. Nerve microvessel changes in diabetes are prevented by aldose reductase inhibition. *Can. J. Neurol. Sci.* v. 22, n. 3, p. 192-197, 1995.
- CAMERON, N. E.; COTTER, M. A.; MAXFIELD, E. K. Anti-oxidant treatment prevents the development of peripheral nerve dysfunction in streptozotocin-diabetic rats. *Diabetologia*, v. 36, p. 299-304, 1993.
- CHAMPE, P. C.; HARVEY, R. A. *Biochemistry*. 2. ed. Philadelphia: Lippincott, 1994.
- COTRAN, R. S.; KUMAR, V.; ROBBINS, S. L. *Robins patologia estrutural e funcional*. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996.
- FOSS, M. C. Diabetes mellitus e suas complicações crônicas. *Rev Bras Neurol*, v. 27, n. 1, p. 3-6, 1991.
- FREITAS, M. R. G. et al. Neuropatia Diabética: conceito, epidemiologia, classificação, quadro clínico e eletroneuromiográfico: estudo de 210 casos. *Revista Brasileira de Neurologia*, v. 28, n. 3, p. 69-73, 1992.
- GIUDICE, P. L. et al. Autonomic neuropathy in streptozotocin diabetic rats: effect of acetyl-L-carnitine. *Diabetes Research and Clinical Practice*, v. 56, n. 3, p. 173-180, 2002.
- GRENFELL, A. History of diabetic complications. In: MOGENSEN, C. E.; STANDL, E. *Prevention and treatment of Diabetic Late complications*. Berlin: De Gruyter, 1989.
- HOTTA, N. et al. Effects of propionyl-L-carnitine and insulin on the electroretinogram, nerve conduction and nerve blood flow in rats with streptozotocin-induced diabetes. *Eur. J. Physiol.* v. 431, p. 564-570, 1996.
- IDO, Y. et al. Neural dysfunction and metabolic imbalances in diabetic rats: prevention by acetyl-L-carnitine. *Diabetes*, v. 43, p. 1469-1477, 1994.
- LOWITT, S. et al. Acetyl-L-carnitine corrects the altered peripheral nerve function of experimental diabetes. *Metabolism*, v. 44, n. 5, p. 677-680, 1995.
- MAYER, J. H.; TOMLINSON, D. R. Prevention of defects of axonal transport and nerve conduction velocity by oral administration of myoinositol or na aldose reductase inhibitor in streptozotocin-diabetic rats. *Diabetologia*,

v. 25, p. 433-438, 1983.

NAKAMURA, J. et al. Polyol pathway hyperactivity is closely related to carnitine deficiency in the pathogenesis of diabetic neuropathy of streptozotocin-diabetic rats. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, v. 287, n. 3, p. 897-902, 1998.

PARTHIBAN, A. Oxidative stress and the development of diabetic complications-antioxidants and lipid peroxidation in erythrocytes and cell membrane. *Cell Biol. Intern.* v. 19, p. 987-993, 1995.

POP-BUSUI, R. Dissection of metabolic, vascular and nerve conduction interrelationships in experimental diabetic neuropathy by cyclooxygenase inhibition and acetyl-L-carnitine administration. *Diabetes*, n. 51, n. 8, p. 2619-2628, 2002.

RACCAH, D. et al. Effect of the aldose reductase inhibitor tolrestat on nerve conduction velocity, Na/K ATPase activity, and polyols in red blood cells, sciatic nerve, kidney cortex, and kidney medulla of diabetic rats. *Journal of Diabetes and Its Complications*, v. 12, p. 154-162, 1998.

ROCHA, J. L. L. et al. Diabetes Mellitus e infecção: terapêutica em diabetes. *Boletim Médico do Centro B-D de Educação em Diabetes*, v. 5, p. 27, p. 1-8, 2000.

SILVA, C. B.; TEIXEIRA, M. J. Neuropatia diabética. *Rev. Med. São Paulo*, v. 78, p. 150-162, 1999.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. *Estatísticas do diabetes no Brasil*. 2002. Disponível em: <<http://www.diabetes.org.br>>. Acesso em: 9 dez. 2002.

STEVENS, M. J. Nitric oxide as a potential bridge between the metabolic and vascular hypotheses of diabetic neuropathy. *Diabetic Medicine*, v. 12, p. 292-295, 1995.

STEVENS, M. J.; FELDMAN, E. L.; GREENE, D. A. The aetiology of diabetic neuropathy: the combined roles of metabolic and vascular defects. *Diabetic Medicine*, v. 12, p. 566-579, 1995.

STEVENS, M. J. et al. Acetyl-L-carnitine deficiency as a cause of altered nerve myo-inositol content, Na, K-ATPase activity, and motor conduction velocity in the streptozotocin-diabetic rat. *Metabolism*, v. 45, n.7, p. 865-872, 1996.

TAMAMOGULLARI, N. et al. Carnitine deficiency in diabetes mellitus complications. *Journal of Diabetes and Its Complications*, v.13, p. 251-253, 1999.

WATKINS, P. J. *ABC do diabetes*. 3. ed. São Paulo: Organização Andrei, 1998. 105 p.

YOUNG, I. S.; TORNEY, J. J.; TRIMBLE, E. R. The effect ascorbate supplementation on oxidative stress in the streptozotocin diabetic rat. *Free Radical Biology & Medicine*, v. 13, p. 41-46, 1992.

ZONATELI, E. et al. Neuropatia diabética: terapêutica em diabetes. *Boletim Médico do Centro B-D de Educação em Diabetes*, v. 3, n. 12, p. 1-6, 1996.

Recebido para publicação em: 30/03/2004

Received for publication on: 30/03/2004

Aceito para publicação em: 29/03/2005

Accepted for publication on: 29/03/2005