

NEUROPATIA DIABÉTICA COMO COMPLICAÇÕES DO DIABETES MELLITUS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

*DIABETIC NEUROPATHY AS COMPLICATIONS OF DIABETES MELLITUS:
AN INTEGRATIVE REVIEW*

DOI: 10.16891/2317-434X.v10.e2.a2022.pp1321-1324

Recebido em: 06.04.2022 | Aceito em: 06.04.2022

Raíra Justino Oliveira Costa e Raimundo Azevedo Vilarouca Neto

Centro Universitário Doutor Leão Sampaio – UNILEÃO
E-mail: raira@leaosampaio.edu.br

RESUMO

Uma das principais consequências da Diabetes mellitus (DM) é a hiperglicemia, estado que pode levar a várias complicações no sistema nervoso como a neuropatia diabética. Dessa forma, essa pesquisa teve como objetivo realizar uma revisão integrativa da literatura sobre a neuropatia diabética como complicação do DM. Trata-se de um estudo do tipo revisão integrativa, baseado na pergunta norteadora: A hiperglicemia descompensada pode favorecer ou contribuir para o desenvolvimento de doenças sensório-motoras? Foram incluídos 13 artigos na pesquisa, pertencentes aos idiomas inglês, alemão e espanhol, disponíveis online, publicados entre os anos de 2016 a 2021. Foram utilizadas as bases de dados NLM (*National Library of Medicine*), Elsevier ScienceDirect, PubMed, MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*) e LILACS (*Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde*) e descritores extraídos do Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e *Medical Subject Headings* (MeSH). Dentre as complicações sistêmicas da hiperglicemia descompensada, destaca-se a neuropatia diabética, que a longo prazo afeta a qualidade de vida do paciente diabético. A glicoxidação e o uso dos metabólitos da glicólise em outras vias metabólicas geram produtos que afetam diretamente a função do nervo e do órgão inervado, tornando a neuropatia diabética uma doença de difícil diagnóstico e com espectro diferente. Dessa forma, conclui-se com esse estudo que o fator primordial na patogênese da neuropatia diabética é a hiperglicemia e que várias vias metabólicas estão envolvidas nesse processo fisiológicos que afeta a qualidade de vida do organismo.

Palavras-chave: Hiperglicemia; Diabetes mellitus; Doenças do sistema nervoso.

ABSTRACT

One of the main consequences of Diabetes mellitus (DM) is hyperglycemia, a condition that can lead to several complications in the nervous system such as diabetic neuropathy. Thus, this research aimed to carry out an integrative review of the literature on diabetic neuropathy as a complication of DM. This is an integrative review study, based on the guiding question: Can decompensated hyperglycemia favor or contribute to the development of sensorimotor diseases? 13 articles were included in the research, belonging to the English, German and Spanish languages, available online, published between the years 2016 to 2021. The databases NLM (*National Library of Medicine*), Elsevier ScienceDirect, PubMed, MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*) and LILACS (*Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences*) and descriptors extracted from Descriptors in Health Sciences (DeCS) and *Medical Subject Headings* (MeSH). Among the systemic complications of decompensated hyperglycemia, diabetic neuropathy stands out, which in the long term affects the quality of life of diabetic patients. Glucosylation and the use of glycolysis metabolites in other metabolic pathways generate products that directly affect the function of the nerve and the innervated organ, making diabetic neuropathy a difficult disease to diagnose and with a different spectrum. Thus, it is concluded with this study that the primary factor in the pathogenesis of diabetic neuropathy is hyperglycemia and that several metabolic pathways are involved in this physiological process that affects the quality of life of the organism.

Keyword: Hyperglycemia; Diabetes mellitus; Nervous system diseases.

INTRODUÇÃO

Diabetes mellitus (DM) é uma doença do pâncreas endócrino, que pode ser causada por vários fatores como: pancreatite, autoimunidade, trauma pancreático, pancreatectomia, neoplasia, fator genético ou adquirido através do mau estilo de vida do indivíduo. Apesar de ser uma patologia que inicialmente afeta o pâncreas, o descuido e o não acompanhamento dos níveis glicêmicos pode acarretar em consequências sistêmicas, afetando diversos órgãos e promovendo complicações severas (WEI et al., 2020).

É considerada uma doença alarmante, e dentre as causas mais comuns destacamos, principalmente, as relacionadas a autoimunidade (tipo 1) ou ao mau estilo de vida como a alta ingestão de alimentos muito gordurosos, o sedentarismo, o tabagismo e entre outros fatores, culminando no diabetes tipo 2. Essa última, é, portanto, mais prevalente, onde um em cada 11 adultos são diabéticos, correspondendo a cerca de 90% dos casos (ZHENG; LEY & HU, 2018).

A hiperglicemia, característica principal dessa doença, pode levar a complicações com acometimentos à nível microvascular, que acabam por comprometer nervos motores e sensitivos, acarretando, como consequências, déficits sensório-motores, ardência nos pés, alterações na força muscular, dificuldade de ficar em pé e tem como causa inicial principalmente a Neuropatia Diabética (ND) (FELDMAN et al., 2017; GONÇALVES; VÆGTER & PALLESEN, 2018; PANG et al., 2020).

Baseado no que foi exposto e diante da grande prevalência mundial de pessoas portadores do diabetes mellitus, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão na literatura para descrever os principais mecanismos associados ao desenvolvimento da neuropatia diabética como complicação do DM.

METODOLOGIA

Para realização da pesquisa dos artigos foi realizada uma revisão integrativa de abordagem qualitativa. A pergunta norteadora que guiou a coleta de dados foi: a hiperglicemia descompensada pode favorecer ou contribuir para o desenvolvimento de consequências sensório-motoras? Foram estabelecidos como critérios de inclusão: artigos científicos nos idiomas inglês, alemão e espanhol, disponíveis online e em formato de texto completo entre os anos de 2016 a 2021. Como critérios de exclusão, ficou estabelecido: desconsideração de teses, monografias e dissertações, artigos repetidos e que não correspondiam ao recorte temporal.

A busca pelos artigos utilizou as bases de dados:

MEDLINE, PubMed, *Elsevier ScienceDirect*, NLM e LILACS. Tais bases de dados foram selecionadas para dar início às pesquisas devido a sua relevância científica e seu potencial de abrangência. Os descritores utilizados na pesquisa foram extraídos do Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e *Medical Subject Headings* (MeSH), por meio dos seguintes cruzamentos: *Diabetes Mellitus*; *Diabetes Mellitus AND Complications*; *Diabetic Neuropathy AND Diabetes Mellitus*; *Diabetes Mellitus AND Motor Neuron Disease*; *Diabetes Mellitus AND Nervous System Disease*; *Diabetes Mellitus AND Clinical Observation*; *Hyperglycemia AND Neurological Disease*; *Diabetes Complications OR Complications Diabetes*; *Diabetes Mellitus AND Symptoms and Signs*; *Diabetes Mellitus AND Clinical Manifestation*; *Diabetes Mellitus AND Neurological Disease*; *Psychomotor Performance AND Diabetes Mellitus*; *Clinical Manifestation of Diabetes Mellitus AND Clinical Prediction Guides*; *Disorders Musculoskeletal AND Diabetes Mellitus*.

Foram identificados 138 artigos, dentre os quais, 127 foram extraídos da MEDLINE/PubMed, 2 da *Elsevier ScienceDirect*, 8 da NLM e 1 da LILACS. Após a leitura dos títulos e resumos de todos os trabalhos, foram selecionados 117 artigos para a leitura flutuante. Durante o decurso do processo, restaram 47 artigos para a leitura completa, os quais 13 atenderam aos critérios para compor o trabalho: 12 da MEDLINE/PubMed e 1 da NLM.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os produtos do metabolismo do excesso de glicose no organismo são os responsáveis pelo desenvolvimento das consequências do aumento da glicemia, cujo principal efeito deletério é a disfunção endotelial, que culmina em efeitos sistêmicos, alterando a função de órgãos como o coração e nervos, que são muito vascularizados com capilares sanguíneos. As principais consequências são redução na produção de ATP, prejuízo no transporte axonal, modificação de lipídios, proteínas e DNA, disfunção nervosa e depleção de metabólitos intermediários da glicólise (KNAPP; TU & WU, 2019; PANG et al., 2020).

Independente do tecido afetado, existe um mecanismo geral que auxilia na lesão celular causada pela hiperglicemia. Algumas vias são conhecidas por causar mecanismos de glicotoxicidade e estudos mostram que independente da via existe um fator comum: a formação das espécies reativas de oxigênio (EROs) (BUTTERFIELD & HALLIWELL, 2019).

Dentre as possíveis alterações causada por esse processo temos a neurodegeneração dos nervos sensoriais periféricos e a polineuropatia diabética, uma das causas

mais comuns das neuropatias crônicas. Apesar de ainda não ser bem esclarecido porque cerca de 30% dos diabéticos desenvolvem essa complicação. Trata-se de um diagnóstico baseado em exclusão a partir de outros achados e mais de 50% dos pacientes com tal complicação apresentam-se assintomáticos. Por tais motivos, grande parte dos pacientes, quando não reconhecem a patologia e não realizam o cuidado necessário, desenvolvem o pé diabético, cujo membro perde a sensibilidade pelo comprometimento dos nervos (POP-BUSUI et al., 2017; PRABODHA; SIRISENA & DISSANAYAKE, 2018; SEGERDAHL et al., 2018).

Evidências de experimentos noticiam que todo o neurônio, desde o pericário até sua porção terminal, é afetado pela diabetes. Porém, não se sabe se os primeiros danos ocorrem nos axônios periféricos associado às células de Schwann ou no pericário dos neurônios que residem em gânglios da raiz dorsal (DRG) (PANG et al., 2020; RUMORA et al., 2018).

Pacientes diabéticos também podem apresentar uma sobrecarga de acetil-CoA. Durante a glicólise e a β -oxidação há a formação de acetil-CoA que vai para o ciclo de Krebs resultar na formação de nicotinamida adenina dinucleotídeo (NADH) e flavina adenina dinucleotídeo (FADH₂). Nesses pacientes, há uma sobrecarga do substrato acetil-CoA, e este, por sua vez, se acumula e é convertido em acilcarnitina. O acúmulo deste último é tóxico para o organismo, especialmente para as células de Schwann e neurônios da DRG, contribuindo para a injúria contínua do sistema nervoso, propiciando o desenvolvimento da neuropatia diabética (PANG et al., 2020).

NADH e FADH₂ são encaminhados para a mitocôndria para o processo de fosforilação oxidativa e geração de ATP. Além da formação de ATP, outros subprodutos são emitidos como as EROs que são naturalmente neutralizadas pelas enzimas celulares superóxido dismutase, glutatona e catalase. Contudo, os pacientes diabéticos, por possuírem excesso de acetil-CoA, os substratos NADH e FADH₂ também estão em excesso, o que leva a uma falha na fosforilação oxidativa, que culmina na diminuição da produção de ATP e aumento das EROs, acarretando em danos oxidativos das células de Schwann e neurônios da DRG e falhas no metabolismo mitocondrial. Essa disfunção metabólica da mitocôndria que resulta em diminuição da produção de

ATP e perda da capacidade de trafegar para baixo dos axônios, contribuem para a lesão axonal (PANG et al., 2020).

Outros fatores importantes relacionados a esse processo é o excesso de ácidos graxos livres catabolizados pela β -oxidação, encarregado pela hiperlipidemia e que causa danos ao sistema nervoso periférico, especialmente nas células de Schwann pela geração de EROs e inflamação local e sistêmica pela via de ativação de macrófagos e produção de citocinas e quimiocinas. Lipídios também afetam o metabolismo diabético e são também capazes de culminar na neuropatia diabética. A LDL é oxidada pelas EROs e se ligam ao receptor de LDL oxidada 1 (LOX1), receptor *Toll-like* 4 (TLR4) e RAGE, expressos em diversas células. Essa ligação das LDL oxidadas vai sinalizar a ativação de caspase 3 e degradação do ácido desoxirribonucleico (DNA) nuclear, contribuindo para a geração de inflamação e mais produção de EROs, que continuam a causar danos ao nervo periférico (CARVALHO & CARDOSO, 2021; ORMAZABAL et al., 2018; PANG et al., 2020; PRABODHA; SIRISENA & DISSANAYAKE, 2018).

CONCLUSÃO

Dessa forma, são notórios os efeitos deletérios dos produtos metabólicos da glicose em excesso, os quais, por sua vez, desencadeiam, ao longo das vias metabólicas, a formação de produtos intermediários como as EROs, que promovem as alterações na mitocôndria, alterando a homeostase de cálcio e lipídios e diminuindo a produção de ATP, acabam por agravar o processo oxidativo, resultando em consequências como modificações de proteínas, lipídios, DNA, disfunções nervosas, prejuízo no transporte axonal e redução dos produtos da via do ciclo das pentoses como o NADPH.

Diante disso, pode-se perceber a necessidade de mais estudos sobre as alterações metabólicas desencadeadas pela hiperglicemia, visto que atualmente, a DM acomete grande parte da população mundial. Conhecimentos mais aprofundados sobre a participação dos metabólitos do excesso da glicose, poderiam auxiliar a compreender a gênese de algumas doenças do sistema nervoso, corroborando para melhores terapêuticas e, dessa forma, desenvolver novas alternativas para prevenção de doenças graves, como a ND.

REFERÊNCIAS

- BUTTERFIELD, D. A.; HALLIWELL, B. Oxidative stress, dysfunctional glucose metabolism and Alzheimer disease. *Nature Reviews Neuroscience*, v. 20, n. 3, p. 148-160, 2019.
- CARVALHO, C.; CARDOSO, S. Diabetes–Alzheimer’s Disease Link: Targeting Mitochondrial Dysfunction and Redox Imbalance. *Antioxidants & redox signaling*, v. 34, n. 8, p. 631-649, 2021.
- FELDMAN, E. L. et al. New horizons in diabetic neuropathy: mechanisms, bioenergetics, and pain. *Neuron*, v. 93, n. 6, p. 1296-1313, 2017.
- GONÇALVES, N. P.; VÆGTER, C. B.; PALLESEN, L. T. Peripheral glial cells in the development of diabetic neuropathy. *Frontiers in neurology*, v. 9, p. 268, 2018.
- KNAPP, M.; TU, X.; WU, R. Vascular endothelial dysfunction, a major mediator in diabetic cardiomyopathy. *Acta Pharmacologica Sinica*, v. 40, n. 1, p. 1-8, 2019.
- ORMAZABAL, V. et al. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovascular diabetology*, v. 17, n. 1, p. 1-14, 2018.
- PANG, L. et al. Understanding Diabetic Neuropathy: Focus on Oxidative Stress. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, v. 2020, 2020.
- PRABODHA, L. B. L.; SIRISENA, N. D.; DISSANAYAKE, V. H. W. Susceptible and prognostic genetic factors associated with diabetic peripheral neuropathy: a comprehensive literature review. *International journal of endocrinology*, v. 2018, 2018.
- POP-USUI, R. et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes care*, v. 40, n. 1, p. 136-154, 2017.
- RUMORA, A. E. et al. Dyslipidemia impairs mitochondrial trafficking and function in sensory neurons. *The FASEB Journal*, v. 32, n. 1, p. 195-207, 2018.
- SEGERDAHL, A. R. et al. A brain-based pain facilitation mechanism contributes to painful diabetic polyneuropathy. *Brain*, v. 141, n. 2, p. 357-364, 2018.
- WEI, Q. et al. Pathological Mechanisms in diabetes of the exocrine pancreas: What’s Known and What’s to Know. *Frontiers in Physiology*, v. 11, p. 1394, 2020.
- ZHENG, Y.; LEY, S. H.; HU, F. B. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nature Reviews Endocrinology*, v. 14, n. 2, p. 88, 2018.