

FIZIOPATOLOGIA POLINEUROPATIEI DIABETICE – TEORII METABOLICE

ADINA STOIAN¹, M. STOIAN², OLGA BRUSNIC³, CARMEN DUICU⁴, CRISTINA GÎRBOVAN⁵,
C. NEAGU⁶, F. BUICU⁷

^{1,4,5,6,7}Universitatea de Medicină și Farmacie Tg-Mureș, ²Spitalul Clinic Județean Mureș, ³Spitalul Clinic Județean de Urgență Mureș

Cuvinte cheie: polineuropatie diabetică, factori de risc, teorii metabolice

Rezumat: Scopul acestui articol este de a readuce în discuție teorii metabolice recente care stau la baza modificărilor fiziopatologice care conduc în final la dezvoltarea polineuropatiei diabetice. Factorii care contribuie la dezvoltarea polineuropatiei diabetice nu sunt pe deplin înțeleși, motiv pentru care au fost avansate multiple ipoteze. În general se acceptă că este un proces multifactorial. Dezvoltarea simptomelor depinde de o multitudine de factori precum hiperglicemia prelungită și alți factori de risc cum sunt dislipidemia, hipertensiunea arterială, fumatul, supraponderalitatea, expunerea și la alți agenți toxici precum alcoolul etilic. Factorii genetici joacă, de asemenea, un rol important.

Keywords: diabetic polyneuropathy, risk factors, metabolic theories

Abstract: The aim of this article is to bring into light the current metabolic theories underlying the pathophysiological changes that lead ultimately to the development of diabetic polyneuropathy. The factors that contribute to the development of diabetic polyneuropathy are not fully understood, so that multiple hypotheses were advanced. It is generally accepted as a multifactorial process. The development of clinical symptoms depends on many factors such as prolonged hyperglycaemia and other risk factors such as dyslipidaemia, hypertension, smoking, overweight, exposure to other toxic agents like alcohol. Genetic factors also play an important part.

Factorii care contribuie la dezvoltarea polineuropatiei diabetice nu sunt pe deplin înțeleși, motiv pentru care au fost avansate multiple ipoteze.(1,2,3,4,5) În general se acceptă că este un proces multifactorial.

1. Hiperglicemia

Patogeneza este complexă însă hiperglicemia este factorul primordial. Numeroase studii clinice printre care DCCT(Diabetes Control and Complications Trial) și UKPDS (The United Kingdom Prospective Diabetes Study) care au analizat relația dintre controlul glicemic pe de o parte și debutul și progresia complicațiilor microvasculare pe de altă parte, au confirmat acest lucru.(6)

În UKPD riscul de complicații micro- sau macrovasculare la pacienții cu DZ tip 2 este strâns asociat cu hiperglicemia, inclusiv măsurată prin HbA1c. Nu există dovezi legate de o valoare prag, dar riscul crește de 3 ori de la HbA1c 6% la $\geq 10\%$.(7)

În studiile Oxford, Stockholm (8) și DCCT (9), terapia intensivă asociată cu un control glicemic strâns a fost asociată clar cu reducerea progresiei polineuropatiei.

Studiul Kumamoto care a randomizat 110 japonezi cu DZ tip 2, 55 cu retinopatie diabetică neoproliferativă la înrolare, a demonstrat după 8 ani că în grupul cu injecții zilnice multiple de insulină cu control glicemic strâns, a existat o rată redusă de progresie a retinopatiei și mai degrabă o ameliorare decât o înrăutățire a vitezelor de conducere nervoasă în comparație cu grupul mai puțin intens tratat.(10)

Studiul ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) a demonstrat o reducere a complicațiilor microvasculare la nivel renal, ocular și a nervilor periferici la grupul de pacienți cu diabet zaharat tip 2 și control glicemic intens cu o valoare a HbA1c 6%, comparativ cu grupul cu

terapie standard și o valoare a HbA1c de 7-7,9%. Aceste beneficii la nivel microvascular trebuie puse în balanță cu riscul de hipoglicemie severă, creștere ponderală și creștere a mortalității de cauză cardiovasculară și a mortalității totale care a apărut la grupul cu control glicemic intens.(11)

Deși unii autori contestă prezența evidențelor neurofiziologice sugestive pentru polineuropatia diabetică la pacienții cu IGT (IGT = impaired glucose tolerance) (12), studii recente demonstrează rolul dezechilibrului glicemic și dezvoltarea polineuropatiei.

Copiii cu DZ tip 1 prezintă o reducere precoce a vitezei conducerii nervoase, sugerând faptul că disfuncția neuronală debutează relativ precoce (13), existând însă un grad de reversibilitate, în ciuda disfuncției nervoase avansate, la pacienții cu transplant pancreatic (posttransplant s-a constatat o îmbunătățire a rezultatelor neurofiziologice la acești pacienți).

Îmbunătățind hiperglicemia prin terapie insulinică intensivă sau transplant pancreatic (14) se ameliorează și testele electrofiziologice la pacienții cu DZ tip 1.

2. Calea polioliol

Hiperglicemia determină creșterea nivelului intracelular al glucozei la nivelul celulei nervoase, conducând la saturarea căii glicolitice normale. Activitatea hexokinazei/glucokinazei este insuficientă pentru a contrabalansa efectul creșterii influxului de glucoză iar excesul de glucoză este metabolizat pe căi alternative, în primul rând pe „calea polioliolilor” și convertită la sorbitol și fructoză de către enzimele aldoo-reductază și sorbitol-dehidrogenază. (15) Aldo-reductaza reduce glucoza la sorbitol prin utilizarea NADPH și sorbitolul este redus la fructoză de către sorbitol-dehidrogenază utilizând NAD⁺. Supraconsumul de NADPH reduce oxidul nitric la nivel vascular (16) și creșterea raportului

¹Autor Corespondent: Florin Buicu, Str. Maramureș, Nr. 10, cod postal: 540552, Tg-Mureș, e-mail: gabrielabuicu@yahoo.com
Articol intrat în redacție în 05.04.2012 și acceptat spre publicare în 18.05.2012
ACTA MEDICA TRANSILVANICA Iunie 2012;2(2):100-103

NADH/NAD⁺ crește stresul oxidativ și reduce activitatea Na⁺-K⁺ ATP-azei.(17)

Consecințele acestei alterări metabolice sunt: - sorbitolul și fructoza străbat slab membrana celulară și astfel se acumulează intracelular cu dezvoltarea hiperosmolarității și dezechilibrului osmotic, cu influx crescut de apă și efluxul altor osmo-efectori cum sunt mio-inozitolul și taurina.(18,19) Depleția mioinozitolului a fost considerată responsabilă pentru alterarea secundară a fosfoinozotidelor membranare cu reducerea activității ATP-azei Na⁺-K⁺ dependente cu acumulare intraaxonală de Na și accentuarea în continuare a hiperosmolarității intracelulare ducând la alterarea transportului axonal, leziuni structurale ale nervilor cu propagarea anormală a potențialului de acțiune și scăderea vitezelor de conducere nervoasă. - Accentuarea stresului oxidativ și „pseudohipoxie” prin dezechilibrul complexului NADH/NAD. Creșterea emiterii de produși finali de glicare avansată (fructoza este de 10 ori mai susceptibilă la procesul de glicare decât glucoza).

Studii efectuate pe modele animale au demonstrat convingător asocierea dintre creșterea fluxului prin calea polioli și reducerea vitezei de conducere nervoasă, ambele putând fi ameliorate prin inhibitorii de aldozo-reductază.(20) Zenarestat, un inhibitor potent de aldozo-reductază a demonstrat reducerea nivelului de sorbitol cu peste 80% la biopsia nervului sural și îmbunătățește vitezele de conducere nervoasă și modificările morfologice la pacienții cu polineuropatie diabetică.(21) Un studiu efectuat pe 279 de pacienți cu DZ a demonstrat creșterea vitezei de conducere nervoasă în nervul median acompaniată de diminuarea simptomelor de durere, parestezie și hiperestezie după administrarea de fidadestat, un puternic inhibitor al AR.(22)

3. Activarea căii hexozaminelor

Aceasta a fost propusă ca un mecanism autoreglator la nivelul celulelor pentru reglarea preluării și utilizării de glucoză.(23) Excesul de glucoză-6-fosfat în loc să fie metabolizat la fructoză-1,6-bisfosfat, pe calea glicolizei, este transformat în glucosamină-6-fosfat, proces catalizat de enzima fructoză-6-fosfat aminotransferaza și mai departe convertit spre sinteza de UDP (uridin-disfosfat)-N-acetil-glucosamina care la rândul ei induce: alterări în fosforilarea proteinelor cu scăderea activității eNOS (nitric-oxid-sintetaza endotelială); activarea unor factori de transcripție nucleari și creșterea sintezei de TGF-β1 (transforming growth factor-β1), TGF-α (transforming growth factor-α), a PAI-1 (inhibitorul activatorului plasminogenului-1), care intervin în reglarea vasculară și dezvoltarea complicațiilor diabetului.(24)

4. Glicozilarea proteinelor

Hiperglicemia din diabet poate induce glicozilarea ireversibilă atât a proteinelor intracelulare, cât și a celor extracelulare rezultând AGEs (Advanced Glycation End-products) care joacă un rol important în procesele de îmbătrânire și de dezvoltare a complicațiilor diabetice vasculare.(25) Faza inițială a acestui proces, formarea bazelor Schiff este reversibilă.

Apariția produșilor Amadori – produși de glicare precoce – reflectă modificări ireversibile. Acești produși precoce ai glicozilării se transformă ulterior în AGEs în prezența oxigenului.

Formarea excesivă de AGEs (Advanced Glycation End-products) induce leziuni celulare prin câteva mecanisme incluzând modificarea structurii proteinelor extracelulare precum colagenul de tip I și IV (26) și alterarea secundară a funcțiilor lor. AGEs acționează pe receptori specifici (RAGEs= Receptors for Advanced Glycation End-products), unii identificați la nivelul celulelor endoteliale, pericite, celule musculare vasculare netede, celule mesangiale, monocite/macrofage și limfocite care sunt toate implicate în

dezvoltarea complicațiilor diabetice vasculare.(27) În diabetul experimental aceste modificări pot fi prevenite prin administrarea de inhibitori de AGE.(28,29)

Produșii Amadori acționează ei înșiși ca și catalizatori în reacțiile care implică formarea radicalilor liberi și joacă rol în leziunile tisulare provocate de peroxidarea lipidelor.

Interacțiunea dintre mielină și AGEs pe de o parte și macrofage pe de altă parte este considerată de unii autori ca primul stadiu de demielinizare segmentară.(30)

AGEs au fost identificați la pacienții cu PND la nivelul endonervului, capilarele endonervului și la nivelul perinervului.(31)

5. Mioinozitolul

Deși deficiența de mioinozitol a fost suspectată a avea rol în patogeneza PND există o multitudine de date contradictorii ilustrând faptul că o serie de probleme nerezolvate persistă în pofida aplicării metodelor de tehnologie recentă și a eforturilor intensive efectuate de cercetători. Afectarea transportului axonal a anumitor enzime precum acetilcolinesteraza și dopamin β-hidroxlilaza a fost demonstrată la pacienții cu PND (polineuropatie diabetica).(32) Se presupune că anumite etape ale transportului lent anterograd sunt relaționate cu modificări în metabolismul mioinozitolului. Aceste presupuneri sunt sugerate de observația că atât administrarea de mioinozitol, cât și de inhibitori de aldozo-reductază normalizează transportul întârziat al colin acetil-transferazei la diabetul indus de streptozocină.(33)

În regiunile paranodale, adiacente nodurilor Ranvier, creșterea nivelului intracelular al Na⁺ conduce la disjunctie axogială cu edem axonal și detașarea stratului de mielină de pe axon. După unii autori cauza primară a acestor leziuni este disfuncția Na⁺-K⁺ ATP-azei deoarece nu s-a putut demonstra o relație causală dintre depleția de mioinozitol și reducerea activității Na⁺-K⁺ ATP-azei. Un alt studiu din 2000 relevă faptul că nivelul mioinozitolului în nervul sural nu diferă la pacienții cu toleranță normală la glucoză, IGT sau DZ tip 2.(34)

6. Stresul oxidativ

Fiziologic, concentrația tisulară de specii reactive de oxigen (ROS) este reglată de balanța acțiunilor pro-oxidative și antioxidative. Creșterea stresului oxidativ apare datorită formării în exces a ROS (radicali superoxid și hidroxil) și datorită reducerii gunoierilor acestor ROS (glutacion, catalaza și superoxid dismutaza).(35)

Hiperglicemia poate induce stresul oxidativ prin câteva mecanisme. (36) Acumularea AGEs și interacțiunea AGEs-RAGE cauzează stres vascular oxidativ, acțiune mediată probabil prin activarea NADH oxidazei și a proteinkinazei C. O sursă majoră de formare a ROS la diabetici este fluxul crescut prin lanțul respirator mitocondrial (17) cu producerea unor cantități crescute de protoni cu rol reducător, crescând generarea superoxidurilor.

Formarea ROS și stresul oxidativ crescut poate contribui la leziuni vasculare multiple la pacienții diabetici, precum disfuncție endotelială, modificarea permeabilității vasculare, inducerea adeziunii leucocitare, alterarea tonusului vasomotor.

Rolul stresului oxidativ în dezvoltarea complicațiilor vasculare diabetice este susținut de o serie de studii care demonstrează efectul benefic al antioxidantilor. Administrarea în studii pe animale de antioxidanți precum vitamina C, vitamina E și acidul α-lipoic previn parțial modificările patologice vasculare, fiind raportate efecte pozitive în ceea ce privește neuropatia diabetică.(37)

Studiul Aladin II raportează beneficii după administrarea acidului α-lipoic, un antioxidant puternic ce neutralizează radicalii hidroxil, superoxid și peroxid și

REFERATE

regenerează glutationalul.(38)

Există evidențe că polimorfismul genelor pentru superoxid dismutază mitocondrială (SOD2) și extracelulară (SOD3) poate conferi un risc crescut pentru dezvoltarea polineuropatiei.(39) Aceasta poate explica parțial lipsa efectului unor antioxidanți.

BIBLIOGRAFIE

1. Goetz CG, Pappert EJ. Textbook of Clinical Neurology. Philadelphia: WB Saunders Co; 1999.
2. Sugimoto K, Murakawa Y, Sima AA. Diabetic neuropathy-a continuing enigma. *Diabetes Metab Res Rev.* Nov-Dec 2000;16(6):408-33.
3. Vinik AI, Park TS, Stansberry KB, Pittenger GL. Diabetic neuropathies. *Diabetologia.* 2000 Aug;43(8):957-73.
4. Zochodne DW. Diabetic polyneuropathy: an update. *Curr Opin Neurol.* 2008 Oct;21(5):527-33.
5. Malik RA. Pathology and pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetes Reviews.* 1999;7:253-6.
6. U.K.P.D.S. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet.* 1998;352:837-853.
7. Amoris Remus Popa et al. Complicațiile cronice ale diabetului zaharat. Impactul epidemiei DZ asupra sistemului de sănătate public; 2008. p. 19.
8. Reichard P, Nilsson BY, Rosenqvist U. The effect of long term intensified treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;329:304-9.
9. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and Nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med.* 2000;287:2563-9.
10. Schiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. Long term results of the Kumamoto study on optimal diabetes control in Type 2 patients. *Diabetes Care.* 2000;23 (suppl 2): B21-9.
11. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2545-2559.
12. Eriksson KF, Nilsson H, Lindarde F, Osterlin S, Dahlin LB, Lilja B, et al. Diabetes mellitus but not impaired glucose tolerance is associated with dysfunction in peripheral nerves. *Diab Med.* 1994;1:279-285.
13. Solders G, Thalme B, Aguirre-Aquino M, Brandt L, Berg U, Persson A. Nerve conduction and autonomic nerve function in diabetic children: a 10-year follow up study. *Acta paediatr.* 1997;86:361-366.
14. Navarro X, Sutherland DE, Kennedy WR. Long-term effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy. *Ann Neurol.* 1997;42:727-736.
15. Carrington AL, Litchfield JE. The aldose reductase pathway and nonenzymatic glycation in the pathogenesis of diabetic neuropathy: a critical review for the end of the 20th century. *Diabetes Reviews.* 1999;7:275-99.
16. Tesfamariam B. Free radicals in diabetic endothelial cell dysfunction. *Free Radic Biol Med.* 1994;16:383-91.
17. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature.* 2001;414:813-20.
18. Kempner P (ed) Neuropathies. Pathomechanism, clinical presentation, diagnosis, therapy. Springer Scientific Publisher; 2002. p. 21-41.
19. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications. A unifying mechanism. *Diabetes.* 2005;54:1615-1625.
20. Oates PJ. Polyol pathway and diabetic peripheral neuropathy. *Int Rev Neurobiol.* 2002;50:325-392.
21. Greene DA, Arezzo JC, Brown MB, for the Zenarestat Study Group. Effect of the aldose reductase inhibition on nerve conduction and morphometry in diabetic neuropathy. *Neurology.* 1999;53:580-91.
22. Hotta N, Toyota T, Matsuoka K, Shigeta Y, Kikkawa R, Kaneko T, et al. Diabetic Neuropathy Study Group: Clinical efficacy of fidarestat, a novel aldose reductase inhibitor, for diabetic peripheral neuropathy: a 52-week multicenter placebo-controlled double-blind parallel group study. *Diabetes Care.* 2001;24:1776-1782.
23. McClain DA, Crook ED. Hexosamines and insulin resistance. *Diabetes.* 1996;45:1003-9.
24. Wu G, Haynes TE, Yan W, Meininger CJ. Presence of glutamine: fructose-6-phosphate aminotransferase for glucosamine-6-phosphate synthesis in endothelial cells: effects of hyperglycaemia and glutamine. *Diabetologia.* 2001;44:196-202.
25. Vlassara H, Palace MR. Diabetes and advanced glycation end products. *J Intern Med.* 2002;251:87-101.
26. Haitglou CS, Tsilibary EC, Brownlee M, Charonis AS. Altered cellular interactions between endothelial cells and nonenzymatically glucosylated laminin/type IV collagen. *J Biol Chem.* 1992;267:12404-7.
27. Vlassara H. The AGE-receptor in the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetes Metab Res Rev.* 2001;17:436-43.
28. McLennan SV, Martell SK, Yue DK. Effects of mesangium glycation on matrix metalloproteinase activities: possible role in diabetic nephropathy. *Diabetes.* 2002;51:2612-2618.
29. Portero-Otin M, Pamplona R, Bellmunt MJ, Ruiz MC, Prat J. Advanced glycation end product precursors impair epidermal growth factor receptor signalling. *Diabetes.* 2002;51:1535-1542.
30. Kempner P. Neuropathies. Nerve dysfunction of diabetic and other origin. Budapest, Springer Hungarica Ltd.; 1997.
31. Stevens MJ, Feldman EL, Thoma T, Greene DA. Pathogenesis of diabetic neuropathy. In *Contemporary Endocrinology: Clinical management of Diabetic Neuropathy.* Veves A, Ed. Totowa NJ. Humana Press; 1998. p. 13-48.
32. Thomas PK. Diabetic neuropathy: Epidemiology and pathogenesis. In: PICKUP J, WILLIAMS G. eds. *Textbook of diabetes.* Blackwell Scientific Publ., London-Edinburgh-Boston. 1991;2:613-622.
33. Schemmel KE, Padiyara RS, D'Souza JJ. Aldose reductase inhibitors in the treatment of diabetic peripheral neuropathy: a review. *J Diabetes Complications.* Sep 10 2009;(Medline)
34. Sundkvist G, Dahlin LB, Nilsson H, Eriksson KF, Lindgarde F, Rosen I, et al. Sorbitol and myo-inositol levels and morphology of sural nerve in relation to peripheral nerve function and clinical neuropathy in men with diabetic, impaired, and normal glucose tolerance. *Diabet Med.* 200;17:259-268.
35. Low PA, Nickander KK. Oxygen free radical effects in sciatic nerve in experimental diabetes. *Diabetes.* 1991;40:873-877.
36. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Oxidative stress and stress-activated signalling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes. *Endocr Rev.* 2002;23:599-622.
37. Nagamatsu M, Nickander KK, Schmelzer JD, Raya A, Wittrock DA, Tritschler H, Low PA. Lipoic acid improves

REFERATE

nerve blood flow, reduces oxidative stress, and improves distal nerve conduction in experimental diabetic neuropathy. *Diabetes Care*. 1995;18:1160-7.

38. Reljanovic M, Reichel G, Rett K, Lobisch M, Schuette K, Moller W. Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two year multicentre randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). *Free Radic Res*. 1999;31:171-179.
39. Zotova EV, Chistiakov DA, Savostianov KV, Bursa TR, Galeev IV, Stokov IA. Association of the SOD2 Ala (-9) Val and SOD3 Arg213Gly polymorphisms with diabetic polyneuropathy in patients with diabetes mellitus type 1. *Mol Biol (Mosk)*. 2003;37:404-408.