



Neuropatia diabética:

como evitar danos? A importância da abordagem precoce

Dra. Lenita Zajdenverg
CRM/RJ 5250564-9

Neuropatia diabética: como evitar danos? A importância da abordagem precoce

Dra. Lenita Zajdenverg - CRM/RJ 5250564-9

Doutora em Clínica Médica/Nutrologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Professora-associada do Departamento de Clínica Médica da UFRJ. Chefe do Serviço de Nutrologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro (HUCFF/UFRJ).

De 12 a 15 de setembro de 2019, a Espanha sediou o Neurodiab (*Diabetic Neuropathy Study Group*), principal encontro internacional de especialistas interessados no estudo e manejo das neuropatias diabéticas.

Durante o evento, foram apresentados protocolos e estudos desenvolvidos em diversas partes do mundo sobre prevalência, fisiopatologia e tratamento da neuropatia diabética.

Um destaque do Neurodiab foi o simpósio apresentado pelo professor Dan Ziegler, que abordou o tema “Detecção precoce da neuropatia em indivíduos com diabetes e pré-diabetes.”

O professor destacou que a neuropatia diabética é uma complicação frequentemente “esquecida”, resultando no atraso de seu diagnóstico e agravamento do seu quadro. Estudos populacionais revelam que há grande retardo na indicação de medidas de prevenção em fases precoces da doença quando teriam mais potencial para evitar danos graves e irreversíveis.

A complicação crônica do diabetes mais prevalente é a neuropatia diabética, sendo a polineuropatia sensorio-motora distal (DSPN) e a neuropatia autonômica cardiovascular (CAN) as mais estudadas.

As diversas formas de neuropatia diabética estão diretamente associadas ao desenvolvimento de complicações graves, como dor neuropática, úlceras nos pés, amputações, dano cardiovascular e hipotensão ortostática. Indivíduos com tais complicações têm importante piora da qualidade de vida e aumento significativo do risco de mortalidade.

Os dados sobre a prevalência das neuropatias diabéticas são muito diversos, pois sua estimativa depende:

- do tipo de neuropatia examinada (periférica, autonômica, dolorosa);
- da população de pacientes incluídos (pré-diabetes, diabetes tipo 1 ou 2);
- da metodologia de diagnóstico (baseada em sintomas, avaliação funcional ou ambos e na análise de fibras nervosas pequenas ou grandes).

Ao longo do simpósio, professor Ziegler apresentou três grandes estudos populacionais que confirmam a necessidade de alertar os profissionais de saúde quanto à importância da detecção das neuropatias diabéticas mais frequentes, mesmo em indivíduos sem diagnóstico estabelecido de diabetes, indivíduos com pré-diabetes ou com diabetes tipo 2 recém-diagnosticado: o estudo *German Diabetes Study* (GDS), o estudo *Cooperative Health Research in the Region of Augsburg, Germany* (KORA)² e o estudo PROTECT¹ (Figura 1³).

O estudo PROTECT, que avaliou a presença de sintomas de DSPN (dor, parestesia ou perda de sensibilidade álgica) em indivíduos com e sem diagnóstico de diabetes, mostrou que a DSPN foi detectada em 48,2% de pessoas sem diagnóstico prévio de diabetes. Entretanto, percentual significativo deles (39,2%) apresentou níveis de hemoglobina glicada (HbA1c), que indicavam a presença de pré-diabetes ou diabetes. DSPN não havia sido diagnosticada anteriormente na maioria dos participantes, mesmo naqueles que sabiam ter diabetes⁴.

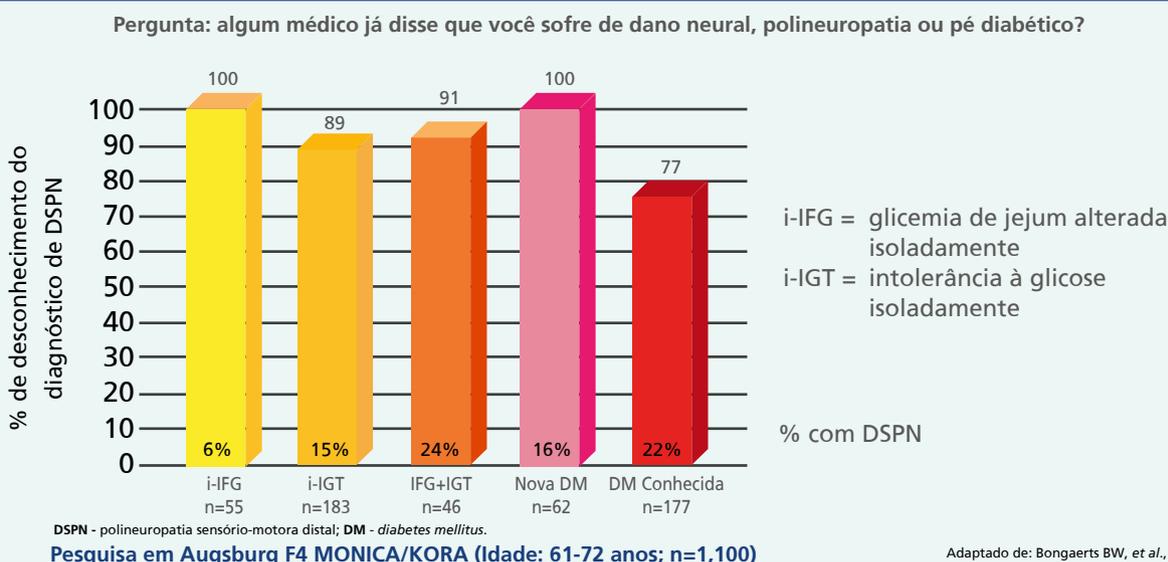


Figura 1. Elevada prevalência de desconhecimento da presença de neuropatia em indivíduos idosos com pré-diabetes e diabetes.

Apesar de seu grande impacto, a DSPN e a CAN são frequentemente subdiagnosticadas e tratadas. Uma avaliação de uma população atendida em uma instituição terciária na Alemanha revelou que 35,7% dos pacientes com diabetes tipo 1 e 61,5% com diabetes tipo 2 apresentavam neuropatia não diagnosticada anteriormente¹.

Maior duração do diabetes se associa ao aumento da chance de presença de complicações neuropáticas, por isso a visão tradicional sustenta que DSPN e CAN são complicações tardias do diabetes causadas por mau controle glicêmico.

No entanto, evidências indicam que o desenvolvimento tanto da DSPN como da CAN começa antes do início do diabetes.

Além do controle glicêmico e do tempo de doença, idade mais avançada, obesidade, dislipidemia, hipertensão, comprometimento da função renal, sedentarismo e tabagismo parecem contribuir para o risco de DSPN e CAN tanto em indivíduos com diabetes como naqueles com pré-diabetes.

É provável que DSPN e CAN sejam causadas por uma interação complexa entre fatores metabólicos, imunológicos e genéticos que podem também sofrer influência do estilo de vida.

Como o desenvolvimento e a progressão da neuropatia diabética não podem ser completamente explicados pela presença de hiperglicemia ou outros fatores de risco tradicionais, a busca por fatores geneticamente determinados permanece de grande interesse.

Desvio de intermediários glicolíticos da via da pentose fosfato foi sugerido como um mecanismo de proteção contra danos microvasculares induzidos por hiperglicemia. A transcetolase (TKT), enzima envolvida nessa via, é ativada por

seu cofator, a tiamina, e desvia os intermediários metabólicos da glicólise à via da pentose fosfato (Figura 2).

No estudo GDS que acompanha, prospectivamente, indivíduos com diabetes desde seu diagnóstico, foram genotipados polimorfismos de nucleotídeos únicos (SNPs) do gene TKT. Após o ajuste para vários testes, associações de SNPs com sintomas neuropáticos e limiares de detecção térmica reduzidos foram encontrados, principalmente em indivíduos do sexo masculino com diabetes tipo 2 recém-diagnosticados. Tais achados sugerem um papel para as vias que metabolizam intermediários glicolíticos no início da DSPN⁵.

Atualmente, a terapia direcionada ao controle dos sintomas da neuropatia é a mais frequentemente estudada e prescrita. Entretanto, a elucidação dos mecanismos fisiopatológicos que levam às neuropatias permitirá compreender melhor o potencial das terapias orientadas não só para aliviar os sintomas, mas também para que tenham potencial de atrasar, interromper ou reverter danos neuropáticos (Quadro 1).

Apesar de não ser achado incomum, é alta a prevalência de desconhecimento da DSPN clínica entre indivíduos com diabetes recém-diagnosticado e naqueles com pré-diabetes. A frequência de exames dos pés é baixa nessa população, sugerindo atenção inadequada à prevenção e ao tratamento de complicações como dor neuropática, úlceras e amputações.

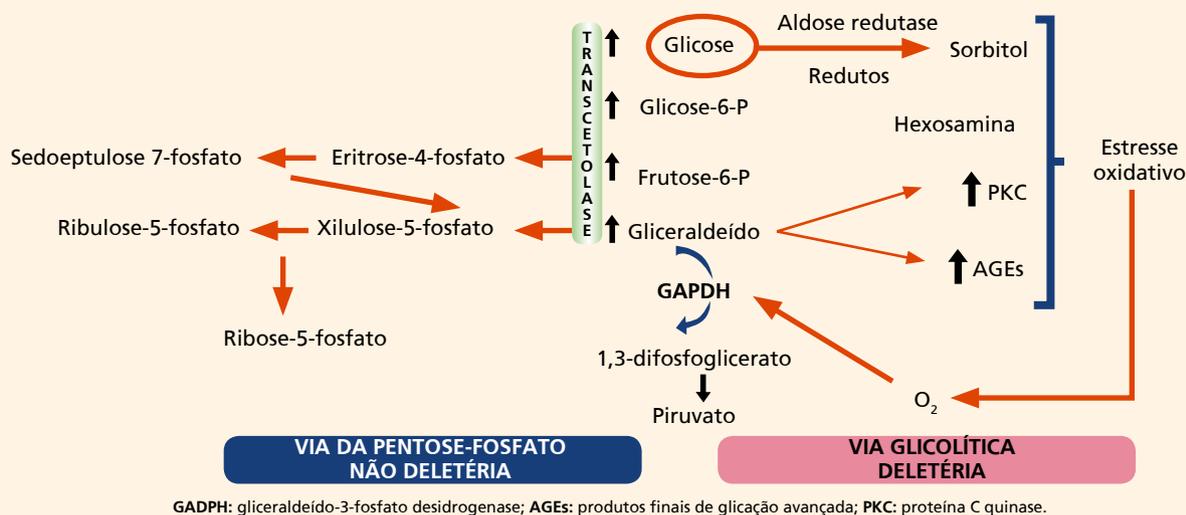


Figura 2. Ação da enzima transcetolase nas vias glicolíticas.

Adaptado de: Shangari N, et al., 2003⁶.

Quadro 1. Opções de terapias direcionadas à fisiopatologia e à prevenção das neuropatias diabéticas⁷

Mecanismo	Método
Controle glicêmico	Tratamento intensivo do diabetes
Controle de fatores de risco (obesidade, dislipidemia, sedentarismo, tabagismo, consumo de álcool)	Abordagem multifatorial
Ativação da enzima transcetolase (TKL) e inibição das vias glicolíticas deletérias	Benfotiamina (análogo da tiamina com mais biodisponibilidade)
Redução do estresse oxidativo	Benfotiamina e ácido alfalipoico

Conclusão: a benfotiamina é um derivado lipossolúvel de tiamina e apresenta mais biodisponibilidade após administração oral quando comparada a uma dose equivalente de tiamina solúvel em água. O papel da benfotiamina na inibição da produção de produtos finais de glicação avançada (AGEs), mediante ativação da transcetolase, está bem estabelecido⁸. A benfotiamina reduz o estresse metabólico induzido pela disglucemia, tendo potencial de prevenir os danos associados às complicações do diabetes.

Referências bibliográficas: 1. Ziegler D, Strom A, Lobmann R, Reiners K, Rett K, Schnell O. High prevalence of diagnosed and undiagnosed polyneuropathy in subjects with and without diabetes participating in a nationwide educational initiative (PROTECT Study). *J Diabetes Complications*. 2015;29(8):998-1002. 2. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, Meisinger C, Mielck A; KORA Study Group. Prevalence of polyneuropathy in prediabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Diabetes Care*. 2008;31(3):464-9. 3. Bongaerts BW, Rathmann W, Heir M, Kowall B, Herder C, Stöckl D, et al. Older subjects with diabetes and prediabetes are frequently unaware of having distal sensorimotor polyneuropathy: the KORA F4 Study. *Diabetes Care*. 2013;36(5):1141-6. 4. Ziegler D, Landgraf R, Lobmann R, Reiners K, Rett K, Schnell O, et al. Painful and painless neuropathies are distinct and largely undiagnosed entities in subjects participating in an educational initiative (PROTECT Study). *Diabetes Res Clin Pract*. 2018 May;139:147-54. 5. Ziegler D, Schleicher E, Strom A, Knebel B, Fleming T, Nawroth P, et al. Association of transketolase polymorphisms with measures of polyneuropathy in patients with recently diagnosed diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017;33(4). 6. Shangari N, Bruce WR, Poon R, O'Brien PJ. Toxicity of glyoxals – role of oxidative stress, metabolic detoxification and thiamine deficiency. *Biochemical Society Transactions*. 2003;31:1423. 7. Várkonyi T, Putz Z, Keresztes K, Martos T, Lengyel C, Stirban A, et al. Current options and perspectives in the treatment of diabetic neuropathy. *Curr Pharm Des*. 2013;19(27):4981-5007. 8. Raj V, Ojha S, Howarth FC, Belur PD, Subramanya SB. Therapeutic potential of benfotiamine and its molecular targets. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(10):3261-73.

As opiniões emitidas nesta publicação são de inteira responsabilidade da autora e não refletem, necessariamente, a opinião da Conectfarma® Publicações Científicas Ltda. nem do Laboratório Mantecorp Farmasa.

milgamma

benfotiamina

O neuroprotetor de alta biodisponibilidade^{1,2}

LOMBOCIATALGIA E NEUROPATIA PERIFÉRICA

Milgamma proporciona melhores resultados terapêuticos.^{3,5}

» Redução mais rápida da dor neuropática periférica com menor necessidade de drogas de ação central⁶

» Milgamma reduz a quantidade e o tempo de uso de anti-inflamatórios^{5,7}

» BENFOTIAMINA

Análogo lipossolúvel²

Alta absorção: **Biodisponibilidade**
15x maior que a tiamina em doses equivalentes⁴



» POSOLOGIA⁸

Dose de ataque

2 a 3 drágeas/dia
4 a 8 semanas

Dose de manutenção

1 drágea/dia

» Não contém corantes
Não contém lactose

Contraindicação: contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida a quaisquer componentes da fórmula. Interação Medicamentosa: a tiamina é desativada pelo 5-fluorouracil, uma vez que o 5-fluorouracil inibe competitivamente a fosforilação da tiamina pirofosfato.

MILGAMMA® – benfotiamina 150 mg. Drágea. MS 1.7817.0796. VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL. USO ADULTO. INDICAÇÕES: indicado para o tratamento da polineuropatia diabética e da polineuropatia alcoólica sintomáticas. CONTRAINDICAÇÕES: contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida a quaisquer componentes da fórmula. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES: Produto de uso exclusivo em adultos. O uso em crianças representa risco à saúde. Atenção: Este medicamento contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de diabetes. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: Interações medicamento-medimento: a tiamina é desativada pelo 5-fluorouracil uma vez que o 5-fluorouracil inibe competitivamente a fosforilação da tiamina pirofosfato. Até o momento, não houve relato de outras interações medicamentosas ou de interações com alimentos com MILGAMMA®. REAÇÕES ADVERSAS: Reações raras (0,01% e 0,1%): transtornos do sistema imunológico como reações alérgicas, erupções cutâneas, urticária, reações alérgicas graves (reações analáticas). Reações cuja incidência ainda não está determinada: transtornos gastrointestinais, como náuseas e outras queixas gastrointestinais. Uma reação causal com benfotiamina ainda não foi suficientemente elucidada e pode ser dose-dependente. POSOLOGIA: 1 drágea de MILGAMMA® 150mg, 2 vezes ao dia (de 12 em 12 horas) a 3 vezes ao dia (de 8 em 8 horas), durante pelo menos 4 a 8 semanas. Após este período inicial, o tratamento de manutenção deve ser baseado na resposta terapêutica. Exceto se prescrito em outra dose, recomenda-se 150mg de benfotiamina ao dia (1 drágea de MILGAMMA® 150mg, uma vez ao dia). VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. MBO1/16. Referências bibliográficas: 1. Loew D. Pharmacokinetics of thiamine derivatives especially of benfotiamine. Int J Clin Pharmacol Ther. 1996;34(2):47-50. 2. Balakumar P, et al. The multifaceted therapeutic potential of benfotiamine. Pharmacol Res. 2010;61(6):482-8. 3. Haupt E, Ledermann H, Köpcke W. Benfotiamine in the treatment of diabetic polyneuropathy-a three-week randomized, controlled pilot study (BEDIP study). Int J Clin Pharmacol Ther. 2005;43(2):71-7. 4. Schreeb KH, et al. Comparative bioavailability of two vitamin b1 preparations: benfotiamine and thiamine mononitrate. Eur J Clin Pharmacol. 1997;51:319-20. 5. Levin OS, Moseikin IA. Vitamin B complex (milgamma) in the treatment of vertebrogenic lumbosacral radiculopathy. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2009;109(10):30-5. 6. Mixcoatl-Zecuati T, et al. Synergistic antiallosteric interaction between gabapentin or carbamazepine and either benfotiamine or cyanocobalamin in neuropathic rats. Methods Find Exp Clin Pharmacol. 2008;30(6):431-41. 7. Rodrigues LA, et al. Potencialização do efeito anti-inflamatório e antinociceptivo do diclofenaco e da nimesulida por vitaminas do complexo B. Rev Ciênc Farm Básica Apl. 2007;28(1):45-9. 8. Bula do produto: Milgamma. MATERIAL DESTINADO EXCLUSIVAMENTE AO PROFISSIONAL DA SAÚDE. 05/2019. COD1993. 2135734 Fevereiro/2020