

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia

Polineuropatia periférica em mulheres e homens obesos graves com síndrome metabólica sem diagnóstico de diabetes: prevalência e associações

Otto Henrique Nienov

Porto Alegre, 2015

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia

Polineuropatia periférica em mulheres e homens obesos graves com síndrome metabólica sem diagnóstico de diabetes: prevalência e associações

Otto Henrique Nienov

Orientador: Profa. Dra. Helena Schmid

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Porto Alegre, 2015

CIP - Catalogação na Publicação

Nienov, Otto Henrique

Polineuropatia periférica em mulheres e homens
obesos graves com síndrome metabólica sem diagnóstico
de diabetes: prevalência e associações / Otto
Henrique Nienov. -- 2015.
114 f.

Orientadora: Helena Schmid.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e
Obstetrícia, Porto Alegre, BR-RS, 2015.

1. Polineuropatias. 2. Obesidade. 3. Síndrome
Metabólica. 4. Hipertensão. 5. HDL-colesterol. I.
Schmid, Helena, orient. II. Título.

DEDICATÓRIA

“Aos meus pais e avós, pela dedicação e exemplo; à minha orientadora Helena Schmid, por acreditar na minha competência; aos meus colegas e amigos, pelo apoio e incentivo; e ao Programa de Pós-Graduação em Ginecologia e Obstetrícia, por possibilitar a realização do meu trabalho e permitir que eu possa fazer o que gosto: pesquisar e aprender.”

SUMÁRIO

RESUMO	5
ABSTRACT	6
LISTA DE TABELAS	11
LISTA DE FIGURAS	12
1. INTRODUÇÃO	13
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	16
2.1 ESQUEMA DE BUSCA NA LITERATURA.....	16
2.2 POLINEUROPATIA PERIFÉRICA	18
2.2.1 Etiologia	20
2.2.2 Epidemiologia.....	21
2.2.3 Classificação	22
2.2.4 Diagnóstico.....	23
2.2.5 Patogênese da polineuropatia	24
2.2.6 Polineuropatia e Obesidade	30
2.2.7 Polineuropatia e Síndrome Metabólica.....	33
2.2.8 Polineuropatia, Pré-Diabetes e Hiperglicemia.....	38
2.2.9 Polineuropatia, baixo HDL-colesterol e risco cardiovascular	47
2.2.10 Polineuropatia, uso de metformina e níveis séricos de vitamina B12	53
3. JUSTIFICATIVA.....	55

4. HIPÓTESES.....	56
4.1 HIPÓTESE NULA	56
4.2 HIPÓTESE ALTERNATIVA	56
5. OBJETIVOS.....	57
5.1 OBJETIVO GERAL	57
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	57
REFERÊNCIAS	58
6. ARTIGO.....	73
CONSIDERAÇÕES FINAIS	102
PERSPECTIVAS	104
ANEXOS	105
Anexo 01. Questionário CAGE	106
Anexo 02. Exame físico de Michigan.....	107
Anexo 03. Questionário de sintomas de neuropatia de Michigan	109
Anexo 04. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	110
Anexo 05. Aprovação CEP	112

RESUMO

Introdução: As polineuropatias periféricas (PNP) relacionadas ao diabetes têm sido descritas em associação com fatores causais como obesidade, hipertrigliceridemia, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e síndrome metabólica (SM), alterações que frequentemente precedem o diabetes.

Objetivo: Avaliar a prevalência da PNP em indivíduos obesos graus 2 e 3 com SM sem diabetes e buscar possíveis fatores associados.

Métodos: Em um estudo transversal, realizado em indivíduos obesos graus 2 e 3 com SM e sem diagnóstico de diabetes, o *Michigan Neuropathy Screening Instrument* (MNSI) foi utilizado para avaliar a presença de PNP.

Resultados: Um total de 46 de 218 pacientes obesos graus 2 e 3 com SM e sem diabetes tinham PNP. Das variáveis estudadas, HAS ($p=0.003$), pressão arterial média (PAM) ($p<0.001$), baixo HDL-colesterol ($p=0.011$), níveis séricos de HDL-colesterol ($p=0.048$), IMC ($p=0.036$) e circunferência da cintura ($p=0.035$) mostraram-se significativamente associados com PNP. Houve uma tendência para os níveis séricos de triglicerídeos ($p=0.107$) se associarem com a presença de PNP. Após regressão multivariada, HAS, baixo HDL-colesterol, IMC e circunferência da cintura mantiveram-se independentemente associados.

Conclusão: Baixos níveis de HDL-colesterol, hipertensão e aumento do IMC e da circunferência da cintura estão associados com PNP definido pelo MNSI em pacientes com obesidade severa e SM mas sem diabetes.

Palavras-chave: Polineuropatia periférica. Obesidade. Síndrome Metabólica. Hipertensão.

ABSTRACT

Introduction: Peripheral polyneuropathy (PPN) related to diabetes has been reported in association with causal factors such as obesity, hypertriglyceridemia, systemic arterial hypertension (SAH) and metabolic syndrome (MS), changes which frequently precede diabetes.

Objective: To evaluate the prevalence of PPN in subjects with grade 2 and 3 obesity with MS without diabetes and to investigate for possible associating factors.

Methods: A cross-sectional study performed with grade 2 and 3 obese subjects with MS and without a diagnosis of diabetes using the Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI) to assess the presence of PPN.

Results: A total of 46 of 218 obese patients grade 2 and 3 with MS and without diabetes had PPN. From the variables studied, SAH ($p=0.003$), mean blood pressure (MBP) ($p<0.001$), low HDL-cholesterol ($p=0.011$), serum levels of HDL-cholesterol ($p=0.048$), BMI ($p=0.036$) and waist circumference ($p=0.035$) were significantly associated with PPN. There was a tendency for serum triglyceride levels ($p=0.107$) to associate with the presence of PPN. After multivariate regression, SAH, low HDL-cholesterol, BMI and waist circumference remained independently associated.

Conclusion: Low levels of HDL-cholesterol, hypertension and increase of BMI and waist circumference are associated with PPN defined by the MNSI in patients with severe obesity and MS but without diabetes.

Keywords: Peripheral polyneuropathy, obesity, metabolic syndrome, hypertension.

LISTA DE ABREVIATURAS

‰: por cento

=: igual

<: menor

>: maior

≥: maior ou igual

α: alfa

β: beta

ABCA1: *ATP-binding cassette transporter A1*

ABCG1: *ATP-binding cassette transporter G1*

ACCORD: *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*

ADA: *American Diabetes Association*

ADP: Adenosina Difosfato

Apo: Apolipoproteína

ApoAI: Apolipoproteína AI

ApoAII: Apolipoproteína AII

AR: Aldose Redutase

ATP: Adenosina Trifosfato

BMI: *Body Mass Index*

CETP: Proteína de Transferência de Éster de Colesterol

cm: centímetros

DAP: Doença Arterial Periférica

DCCT: *Diabetes Control and Complications Trial*

DM: Diabetes Mellitus

DM1: Diabetes Mellitus tipo 1

DM2: Diabetes Mellitus tipo 2

DNA: Ácido Desoxirribonucleico

DPS: *Finnish Diabetes Prevention Study*

ECN: Estudos de Condução Nervosa

EMG: Eletromiografia

ER: Retículo Endoplasmático

EURODIAB: *The Epidemiology and Prevention of Diabetes*

g: gramas

GMSI: Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado

h: horas

HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica

HBA1c: Hemoglobina glicosilada

HDL: Lipoproteína de alta densidade

HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana

HR: *Hazard Ratio*

IAM: Infarto Agudo do Miocárdio

IC: Índice de Confiança

ICAM-1: *Intercellular Adhesion Molecule-1*

IDF: *International Diabetes Federation*

IFG: Glicemia de jejum alterada

IGF: Fatores de Crescimento tipo Insulina

IGT: Intolerância à glicose ou pré-diabetes

IKKb: *Inhibitor of Nuclear Factor Kb Kinase b*

IL-6: Interleucina 6

IMC: Índice de Massa Corporal

IRE1: *Endoplasmic Reticulum-to-nucleus Signaling 1*

JNK: *Jun N-terminal Kinases*

Kg/m²: quilogramas por metro quadrado

KORA: *Cooperative Research in the Region of Augsburg*

LCAT: Lecitina Colesterol Acil-Transferase

LDL: Lipoproteína de baixa densidade

LPL: Lipase Lipoprotéica

mg/dL: miligramas por decilitro

mmHg: milímetro de Mercúrio

MNSI: *Michigan Neuropathy Screening Instrument*

MONICA: *Monitoring Trends and Determinants on Cardiovascular Diseases*

mTOR: *Mammalian Target of Rapamycin*

n: amostra

Na/K-ATPase: Bomba de Sódio/Potássio

NADPH: *Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate*

NFkB: *Nuclear Factor Kappa B*

NGF: Fator de Crescimento Neural

NHANES: *National Health and Nutrition Examination Survey*

NNT: Número Necessário para Tratar

NO: Óxido Nítrico

OMS: Organização Mundial da Saúde

p: p-value

PAD: Pressão Arterial Diastólica

PAS: Pressão Arterial Sistólica

PLTP: Proteína de Transferência de Fosfolipídios

PNP: Polineuropatia periférica

PON: Paraoxonase

RCT: Transporte Reverso de Colesterol

RI: Resistência à insulina

SDH: Sorbitol Desidrogenase

SM: Síndrome Metabólica

SR-B1: *Scavenger-Receptor B1*

TNF- α : Fator de Necrose Tumoral- α

UKPDS: *United Kingdom Prospective Diabetes Study*

VCAM-1: *Vascular Cell Adhesion Molecule-1*

VLDL: Lipoproteína de muito baixa densidade

vs: versus

LISTA DE TABELAS

Tabela 01. Resultado de busca de referências bibliográficas nas bases de dados PubMed, Scielo e portal CAPES.....	16
Tabela 02. Resultado do cruzamento de busca de referências bibliográficas na base de dados PubMed.....	17

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Etiologia multifatorial da neuropatia diabética.....	26
Figura 2. Vias de sinalização de excesso de nutrientes e de neuropatia metabólica.....	37
Figura 3. Vias do HDL que podem ser influenciadas pelo exercício.....	52

1. INTRODUÇÃO

Ensaio clínicos randomizados têm mostrado que em pacientes com Diabetes Mellitus (DM) tipo 1 (DM1) o controle glicêmico reduz a incidência e a progressão da polineuropatia periférica (PNP), enquanto que no DM tipo 2 (DM2) tal efeito não ocorre, sendo necessários estudos para definir os mecanismos subjacentes ao desenvolvimento de PNP nestes indivíduos. Antes do desenvolvimento do DM, os indivíduos podem apresentar uma intolerância à glicose (IGT) ou pré-diabetes, que tem sido associada com a PNP. Evidências apontam que não somente a hiperglicemia, mas outros fatores tais como a obesidade, hipertensão, dislipidemia, inflamação e resistência à insulina, podem estar envolvidos no desenvolvimento da PNP que antecede o DM2 (1–3).

A PNP é uma doença crônica, microvascular, relacionada a disfunções do metabolismo, sendo a principal causa o DM (4–6). A neuropatia é o fator de risco mais importante e prevalente na formação de úlceras nos pés de pacientes com Diabetes, estando presente em 80% dos pacientes diabéticos que apresentam ulceração nos pés (4,7), e as úlceras nos pés precedem 85% das amputações (4,8). Entre 11 e 62% dos pacientes com PNP idiopática tem pré-diabetes ou IGT (9–15), e em indivíduos com IGT, 11-25% tem PNP e 13-21% tem dor neuropática (15).

Achados na literatura apontam que possa haver um gradiente de risco, que é menor em indivíduos normais e aumenta na transição da glicemia de jejum alterada (IFG) para o IGT até chegar no quadro diabético (15). Tem sido sugerido que a neuropatia associada com o pré-diabetes, representa a fase mais precoce da lesão do nervo no paciente diabético (10), sendo está neuropatia menos grave (12,15) e que acomete as fibras finas (12,13,16–18). A neuropatia de fibras finas pode ser uma manifestação precoce do pré-diabetes e do DM e/ou resistência à insulina (RI) em pacientes obesos e é frequentemente associada com dor,

ocorrência de feridas e cicatrização prejudicada (18).

A obesidade e suas complicações, incluindo a dislipidemia (19), especialmente a hipertrigliceridemia (6,20), vêm sendo associadas com o risco de neuropatia e/ou dor neuropática em pacientes com (4) e sem diabetes (19) e no IGT (10) e, tal risco aumenta quando a obesidade está associada à baixa atividade física (21). A obesidade e a hipertrigliceridemia são importantes fatores de risco precoces na PNP em pacientes com (6) e sem DM (19), independente do controle glicêmico (6).

A hiperlipidemia exerce um efeito neurotóxico direto na PNP (15). Outros vários fatores associados com a SM, tais como a circunferência da cintura (22), peso corporal (23) e obesidade abdominal (21), parecem ter papéis no desenvolvimento de neuropatia. Além disso, a hipertrigliceridemia e a obesidade estão correlacionadas com a integridade das fibras finas, enquanto que o controle glicêmico está mais estreitamente correlacionado com a função das fibras grossas mielinizadas (6). Estudos apontam uma associação entre a presença e/ou gravidade da PNP e a dislipidemia, em particular elevados níveis de colesterol total (24), LDL-colesterol (24) e triglicerídeos (10,20,24–26) e, baixo HDL-colesterol (6,10). Porém, há discordância sobre tal associação em outros estudos (21). Os triglicerídeos elevados em conjunto com baixos níveis de HDL-colesterol estão associados à síndrome metabólica (SM) e aumentam o risco cardiovascular (27). Estudos epidemiológicos têm demonstrado que baixos níveis de HDL-colesterol correlacionam-se com a doença cardiovascular (28–32). No entanto, a relação entre triglicerídeos e complicações não cardiovasculares não estão esclarecidas.

A SM é caracterizada pelo conjunto de fatores de risco para doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, que incluem a RI e/ou diabetes, hipertensão arterial sistêmica (HAS), dislipidemia e obesidade central. Estima-se que cerca de 20-25% da população adulta têm SM (33). A SM está associada a um risco duas a três vezes maior de doença aterosclerótica (34),

mas sua relação com a ocorrência de neuropatia ainda é desconhecida (35). Estudos sugerem que a SM pode ser importante na patogênese da PNP, independentemente da hiperglicemia (35).

Vários estudos relataram uma maior incidência de neuropatia semelhante ao da diabetes em pacientes com IGT (12,23,36) e SM (10,34,36,37), embora a existência de uma associação entre a glicemia de jejum alterada ou tolerância diminuída à glicose e a neuropatia não seja uniformemente aceita (36,38). A etiologia da neuropatia antes da hiperglicemia não é bem compreendida, e estudos clínicos e experimentais vêm associando fatores como obesidade, HAS, glicemia de jejum alterada, tolerância à glicose diminuída, triglicerídeos elevados, colesterol, ácidos graxos não esterificados e dislipidemia, assim como estresse oxidativo com a presença de PNP (22,25,35–37,39).

Embora a maioria dos estudos demonstre uma associação entre SM e neuropatia, a relação de ambos é uma fonte de debate. É necessário estabelecer se a SM e seus componentes podem causar PNP ou dor neuropática, uma vez que a SM e suas complicações são altamente prevalentes e aumentam o risco de DM e doença macrovascular (16,38,40,41). Assim, considerando estudos como o de Smith et al. (2008), que sugeriu que a SM pode ser um fator importante na PNP, buscou-se estabelecer qual a prevalência da PNP em pacientes obesos graus 2 e 3 com SM mas sem DM e quais fatores de risco, tais como glicemia, trigliceridemia, colesterolemia, peso corporal, cintura, uso de metformina e níveis séricos de vitamina B12, estão associados.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 ESQUEMA DE BUSCA NA LITERATURA

A busca de referências bibliográficas envolveu as seguintes palavras-chave: 1) *Peripheral Polyneuropathy*; 2) *Obesity*; 3) *Metabolic Syndrome*; 4) *Prediabetes*; 5) *Impaired Glucose Tolerance*; 6) *Dyslipidemia*; 7) *Hypertension*; 8) *Low HDL*; 9) *BMI* e; 10) *Triglycerides* nas bases de dados PubMed, Scielo e portal CAPES (tabela 01).

Tabela 01. Resultado de busca de referências bibliográficas nas bases de dados PubMed, Scielo e portal CAPES.

Palavras-chave	PubMed	Scielo	Portal CAPES
<i>Peripheral Polyneuropathy</i>	8.259	47	9.764
<i>Obesity</i>	214.359	4.551	583.969
<i>Metabolic Syndrome</i>	53.531	1.283	206.680
<i>Prediabetes</i>	5.279	49	11.338
<i>Impaired Glucose Tolerance</i>	21.102	84	56.932
<i>Dyslipidemia</i>	75.492	681	92.583
<i>Hypertension</i>	397.385	5.761	590.716
<i>Low HDL</i>	27.690	453	82.475
<i>BMI</i>	84.375	2.692	413.154
<i>Triglycerides</i>	91.776	1.338	239.494

Em seguida realizou-se o cruzamento das palavras-chave no PubMed: 1) *Peripheral*

Polyneuropathy AND Obesity; 2) *Peripheral Polyneuropathy AND Metabolic Syndrome*; 3) *Peripheral Polyneuropathy AND Obesity AND Metabolic Syndrome*; 4) *Peripheral Polyneuropathy AND Prediabetes*; 5) *Peripheral Polyneuropathy AND Obesity AND Metabolic Syndrome AND Prediabetes*; 6) *Peripheral Polyneuropathy AND Impaired Glucose Tolerance*; 7) *Peripheral Polyneuropathy AND Dyslipidemia*; 8) *Peripheral Polyneuropathy AND Obesity AND Metabolic Syndrome AND Prediabetes AND Dyslipidemia*; 9) *Peripheral Polyneuropathy AND Hypertension*; 10) *Peripheral Polyneuropathy AND Obesity AND Metabolic Syndrome AND Prediabetes AND Dyslipidemia AND Hypertension*; 11) *Peripheral Polyneuropathy AND Low HDL*; 12) *Peripheral Polyneuropathy AND Obesity AND Metabolic Syndrome AND Prediabetes AND Low HDL*; 13) *Peripheral Polyneuropathy AND BMI*; 14) *Peripheral Polyneuropathy AND Obesity AND Metabolic Syndrome AND Prediabetes AND BMI*; 15) *Peripheral Polyneuropathy AND Triglycerides e*; 16) *Peripheral Polyneuropathy AND Obesity AND Metabolic Syndrome AND Prediabetes AND Triglycerides* (tabela 02). Também se realizou busca nas referências dos artigos selecionados, aonde os dados encontrados eram relevantes para este estudo.

Tabela 02. Resultado do cruzamento de busca de referências bibliográficas na base de dados PubMed.

Palavras-chave	PubMed
<i>Peripheral Polyneuropathy AND Obesity</i>	39
<i>Peripheral Polyneuropathy AND Metabolic Syndrome</i>	77
<i>Peripheral Polyneuropathy AND Obesity AND Metabolic Syndrome</i>	5
<i>Peripheral Polyneuropathy AND Prediabetes</i>	17
<i>Peripheral Polyneuropathy AND Obesity AND Metabolic Syndrome</i>	0

AND Prediabetes

<i>Peripheral Polyneuropathy AND Impaired Glucose Tolerance</i>	37
<i>Peripheral Polyneuropathy AND Dyslipidemia</i>	76
<i>Peripheral Polyneuropathy AND Obesity AND Metabolic Syndrome</i>	0
<i>AND Prediabetes AND Dyslipidemia</i>	
<i>Peripheral Polyneuropathy AND Hypertension</i>	102
<i>Peripheral Polyneuropathy AND Obesity AND Metabolic Syndrome</i>	0
<i>AND Prediabetes AND Dyslipidemia AND Hypertension</i>	
<i>Peripheral Polyneuropathy AND Low HDL</i>	17
<i>Peripheral Polyneuropathy AND Obesity AND Metabolic Syndrome</i>	0
<i>AND Prediabetes AND Low HDL</i>	
<i>Peripheral Polyneuropathy AND BMI</i>	18
<i>Peripheral Polyneuropathy AND Obesity AND Metabolic Syndrome</i>	0
<i>AND Prediabetes AND BMI</i>	
<i>Peripheral Polyneuropathy AND Triglycerides</i>	19
<i>Peripheral Polyneuropathy AND Obesity AND Metabolic Syndrome</i>	0
<i>AND Prediabetes AND Triglycerides</i>	

2.2 POLINEUROPATIA PERIFÉRICA

A PNP é um termo geral que indica qualquer desordem do sistema nervoso periférico, sendo a complicação microvascular mais comum (5,19). É uma doença crônica (15), que afeta cerca de 2-4% da população, mas em pessoas com mais de 55 anos, a prevalência chega a 8% (5), sendo a causa mais comum o DM1 e DM2, onde afeta 45-50% dos indivíduos (19,36,42).

A neuropatia é causa importante de incapacidade devido à dor, perda da sensibilidade protetora, ulceração e amputação, e risco de quedas que acarreta (4–6). A neuropatia é o fator de risco mais importante e prevalente para a formação de úlceras, estando presente em 80% dos pacientes diabéticos que apresentam ulceração nos pés (4,7) e, as úlceras nos pés precedem, aproximadamente, 85% das amputações que ocorrem em pacientes diabéticos (4,8).

A importância da PNP se relaciona ao fato de ser uma das desordens mais comumente vistas em serviços especializados em neurologia e doenças neuromusculares (10,35), sendo a principal causa de dor e dormência nos pés (35). A dor neuropática, definida como consequência direta de uma lesão que afeta o sistema somato-sensorial, pode ser causada por um número de diferentes doenças (como DM, herpes zoster, porfíria, hanseníase, deficiência de vitamina B12, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)), intervenções médicas (como quimioterapia, procedimentos cirúrgicos), e traumas (como por exemplo, avulsão do plexo braquial) (43).

A dor neuropática pode ser classificada em três grandes categorias: dor devido à doença ou danos no tecido (dor nociceptiva, como ocorre na osteoartrite), dor causada pela doença ou danos no sistema somatossensorial (dor neuropática), e coexistência de dor nociceptiva e neuropática. Os pacientes com neuropatia geralmente têm percepções sensoriais como dor (sintoma positivo) combinado com sensações de sensibilidade reduzida (sintoma negativo) (44). A neuropatia de origem idiopática é uma das principais causas de morbidade no paciente devido à dor e à instabilidade da marcha (19). A dor neuropática exerce impacto substancial no bem estar físico, mental, psicológico e emocional do indivíduo, causando, particularmente, interferência considerável no sono e nas atividades diárias (43,45). A complicação neuropática é preocupante, pois, particularmente nos membros inferiores, pode causar úlceras plantares que, sem tratamento adequado culminam em amputações, o que

encurta a vida útil dos pacientes e reduz consideravelmente a qualidade de vida, impondo pesado ônus aos familiares e ao sistema de saúde.

O tipo mais comum é a polineuropatia distal simétrica, em que a lesão das fibras nervosas depende do comprimento, ou seja, da distância do final do axônio ao corpo da célula nervosa (ou ao gânglio da raiz dorsal do neurônio sensorial ou ao corno anterior do neurônio motor). Assim, os dedos e as solas dos pés são afetados em primeiro lugar. Este tipo de neuropatia está associado a diversas doenças sistêmicas adquiridas, distúrbios metabólicos e toxinas exógenas. A maioria das polineuropatias evolui lentamente, sendo a mais comumente vista a associada com DM. Os primeiros sintomas de polineuropatia são anormalidades geralmente sensoriais, tais como dormência, queimação, parestesias, disestesias nos dedos do pé ou nos pés. Em alguns casos, fraqueza muscular pode ser percebida (5).

Como a polineuropatia progride, os sintomas e sinais evoluem de forma centrípeta. Ocorre perda sensorial e disestesia nas pernas e, à medida que os sintomas sensoriais pioram, dormência ou disestesias também são percebidos na ponta dos dedos. Neste ponto, os pacientes apresentam instabilidade considerável de marcha por causa da perda de sensibilidade proprioceptiva e fraqueza dos músculos extensores das pernas. Quando a perda sensorial atinge as coxas e braços, ela também pode ser encontrada na parte inferior do abdômen e, nesses casos, o indivíduo não consegue ficar de pé ou andar sem suporte. Com o agravamento, ocorre perda de massa muscular, fraqueza e ausência de reflexos (5).

2.2.1 Etiologia

A PNP pode estar relacionada a vários fatores causais e de risco relacionados a disfunções do metabolismo tais como idade avançada (45); peso corporal (6,45);

hiperglicemia (26,46–49); dislipidemia (24,26,46,48); hipertrigliceridemia (6,24,26,48,50); colesterolemia (24,26,48); obesidade (6,24); estresse oxidativo, que altera o equilíbrio entre vasodilatação e vasoconstrição (46–49,51); doença arterial periférica (DAP) (24,45,48,51); fluxo sanguíneo comprometido e hipóxia endoneural (46,48); etilismo (45); uremia (45); hipotireoidismo (45); deficiência de vitamina B12 (45); anormalidades na sinalização da insulina, como no DM1 e DM2 (26); câncer (45); hanseníase (5); doenças inflamatórias e infecciosas (5,45) e; drogas neurotóxicas (5,45).

Possíveis causas de polineuropatias de fibras finas incluem diabetes, amiloidose, HIV, e várias outras doenças. Após a exclusão de diabetes, provavelmente a causa mais comum é uma polineuropatia idiopática que geralmente é vista em adultos mais velhos (5). Estudos vêm sugerindo que o pré-diabetes e outras características da SM são importantes contribuintes para a PNP (35) e, que o pré-diabetes, pode estar associado com um maior risco de PNP (52). Por isso, distinguir os fatores causais e associados à PNP se torna necessária, ainda mais pelo fato de que dois terços dos pacientes com neuropatia permanecem sem diagnóstico, sendo designados como neuropatia idiopática (35).

2.2.2 Epidemiologia

O *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) mostrou uma prevalência de 14% de PNP em 2.873 indivíduos com mais de 39 anos de idade. O risco entre os diabéticos era aproximadamente o dobro do que os indivíduos não diabéticos (28,5%) (53). Em um estudo realizado com 150 pacientes (77 mulheres e 73 homens) com neuropatia, a neuropatia sensorial foi diagnosticada em 124 pacientes (61 mulheres e 63 homens), com idade variando de 22 a 84 anos. Baseando-se nos achados clínicos, neurofisiológicos, testes

quantitativos sensoriais e biópsia da pele, classificaram os pacientes em neuropatia de fibras finas (54%), neuropatia de fibras grossas (17,7%), neuropatia de fibras finas e grossas (16,9%), neuropatia sensorial (4%), neuropatia sensorial desmielinizante (1,6%), mononeuropatia sensorial (3,2%) e mononeuropatia multiplex (2,4%) (54).

No mesmo estudo, definiram a etiologia da neuropatia em 66 pacientes (53,2%), enquanto que 58 pacientes (47%) permaneceram com neuropatia idiopática. Neuropatia foi associada com diabetes em 23 pacientes (18,5%), IGT em oito pacientes (6%), gamopatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI) em oito pacientes (6%), síndrome de Sjögren em cinco pacientes (4%), vírus da hepatite C em quatro pacientes (3,2%), anticorpos anti-mielina associados à glicoproteína em dois pacientes (1,6%), síndrome sensorial de Guillain-Barre' em dois pacientes (1,6%), outras doenças reumatológicas em seis pacientes (4,8%), drogas anti-neoplásicas em dois pacientes (1,6%), hipotireoidismo em três pacientes (2,4%), compressão do nervo em dois pacientes (1,6%) e, doença celíaca em um paciente (0,8%) (54).

2.2.3 Classificação

A PNP pode ser classificada com base na função das fibras nervosas ou de acordo com seu diâmetro e velocidade de condução. Em relação às funções, três tipos de fibras nervosas periféricas podem ser descritas: fibras motoras somáticas, fibras sensoriais somáticas e fibras autonômicas. Funções sensoriais incluem sensação ao toque, vibração, temperatura e dor. Funções autonômicas incluem sudorese, movimentos intestinais, lacrimejamento, funções sexuais, pressão arterial e variabilidade da frequência cardíaca. Com base no tamanho, podemos ter fibras grossas mielinizadas (A-alfa e A-beta), médias mielinizadas (A-gama),

finas mielinizadas (A-delta) e fibras não mielinizadas (C). Fibras grossas mielinizadas realizam funções motoras e sensoriais ao toque e vibratórias. Fibras médias mielinizadas realizam a função motora nos fusos musculares. Fibras finas mielinizadas e fibras não mielinizadas conduzem sensação dolorosa e de temperatura e funções autônomas. Neuropatias de fibras finas afetam preferencialmente as fibras de pequeno calibre mielinizadas e não mielinizadas (55).

A presença de fraqueza ou atrofia, perda de reflexos ou ataxia sensitiva indicam o envolvimento de fibras grossas. Por outro lado, a dor e sensibilidade à temperatura, bem como as funções autonômicas são mediadas por fibras finas. Polineuropatias sensoriais de fibras finas apresentam-se com a perda da sensibilidade à picada de uma agulha e da temperatura acompanhada de sintomas sensitivos positivos, tais como dor e queimação nos pés. Se a polineuropatia é exclusivamente das fibras finas, força muscular e os reflexos serão preservados (5).

2.2.4 Diagnóstico

As manifestações clínicas da PNP são variáveis. Normalmente ocorre uma associação de sintomas, caracterizada por sensibilidade alterada, dor, fraqueza muscular, ou atrofia, e sintomas autonômicos (5). O diagnóstico preciso é obtido através da combinação de achados clínicos, sinais e testes eletrodiagnósticos, e assim, a maioria das neuropatias podem ser categorizadas pelo subtipo e etiologia (5,55). Essa classificação permite uma avaliação racional das opções de prognóstico e tratamento (55). Estudos eletrodiagnósticos são sensíveis, específicos e validados para presença de PNP, e incluem estudos de condução nervosa (ECN) e eletromiografia (EMG) (5).

O *Michigan Neuropathy Screening Instrument* (MNSI) (anexo 02 e 03) é amplamente utilizado para a avaliação da PNP simétrica distal em indivíduos com diabetes. O MNSI inclui duas avaliações distintas, um questionário auto-administrado de 15 itens que é avaliado pela soma das respostas anormais, e um exame físico nos membros inferiores, que inclui inspeção dos pés (anormalidades e úlceras), avaliação da sensibilidade vibratória, monofilamento e do reflexo Aquileu, e é marcado pela atribuição de pontos para resultados anormais (56).

Um estudo realizado por Herman et al. (2012), avaliou a sensibilidade e especificidade do MNSI utilizando um ponto de corte $\geq 2,5$ pontos, e constatou uma sensibilidade 61% e especificidade 79% (56). Neste estudo, o padrão-ouro utilizado para avaliar a presença de PNP foi a EMG juntamente com a avaliação por um neurologista. Outro estudo utilizou diferentes pontos de corte e encontrou diferentes sensibilidades e especificidades: ponto de corte $\geq 1,5$ pontos, 79% e 65%, respectivamente; ponto de corte $\geq 2,0$ pontos, 65% e 83%, respectivamente; ponto de corte $\geq 2,5$ pontos, 50% e 91%, respectivamente; ponto de corte $\geq 3,0$ pontos, 35% e 94%, respectivamente (57). Este estudo utilizou como padrão-ouro ECN e EMG.

Choi et al. (2007), utilizando um ponto de corte $\geq 2,0$ pontos e a EMG como padrão-ouro, encontrou uma sensibilidade 63,5% e especificidade 78,3% (58). O MNSI também é utilizado como padrão-ouro para avaliar a presença de PNP em estudos epidemiológicos (59,60). Com base nos dados encontrados, acredita-se que o ponto de corte que melhor avalia a presença de PNP é o $\geq 2,0$ pontos.

2.2.5 Patogênese da polineuropatia

Em pacientes diabéticos, a PNP é caracterizada pela perda progressiva de fibras

nervosas, sendo as fibras finas as mais afetadas na fase inicial do diabetes ou no pré-diabetes, seguido pelo envolvimento de fibras grossas relacionadas com a diminuição da velocidade da condução do nervo ou diminuição do limiar vibratório. Com isso, pode-se considerar que os sinais e sintomas na PNP são baseados nas alterações estruturais. Inicialmente, quando ocorre a degeneração das fibras nervosas ou a regeneração prejudicada do nervo, essas fibras conduzem impulsos excitatórios que causam sintomas subjetivos como dor ou parestesia (sintomas positivos). Uma vez que as fibras nervosas são perdidas, ocorre a perda de sensibilidade (sintomas negativos). Com o aumento progressivo da perda dessas fibras, a área de perda sensorial ou a sua gravidade vão aumentando. Devido à sensibilidade prejudicada, o risco de formação de úlceras e, conseqüentemente, amputação de membros também aumenta (42).

Em condições fisiológicas, a ativação de fibras não mielinizadas (fibras C) e pouco mielinizadas (fibras A-delta) indica dano tecidual, quanto a estímulos mecânicos, térmicos e químicos, que ultrapassam o limiar nociceptivo da fibra nervosa. Estas condições mudam drasticamente nos estados de dor neuropática. Após a lesão do nervo periférico, ocorre um aumento da expressão de canais de sódio nas fibras lesionadas e intactas, o que pode reduzir o limite do potencial de ação. Alterações semelhantes dentro de segunda ordem ocorrem nos neurônios nociceptivos após lesões centrais, levando a dor neuropática central (44).

A patogênese da neuropatia diabética é bastante complexa, tendo envolvimento de fatores metabólicos, vasculares, autoimunes, além de deficiências neuro-hormonais e fatores de crescimento. (15). A hiperglicemia de longo prazo é responsável por perturbações metabólicas, principalmente o aumento da ativação crônica da via do poli-ol e aumento da produção de produtos de glicação avançada (AGE). Estes, por sua vez, exercem ações pró-inflamatórias e promovem o estresse oxidativo e levam à secreção excessiva de citocinas, bem como ativação da proteína quinase C (15). Além disso, ocorre a ativação da polimerase

poli(ADP-ribose), sendo todos os passos metabólicos citados, inter-relacionados na causa e no desenvolvimento de neuropatia (figura 1). Estes, por sua vez, ativam ou suprimem a atividade da proteína quinase C ou ativam a quinase MAP, resultando na perturbação funcional e estrutural do sistema nervoso periférico (42).

Como resultado destas perturbações metabólicas, inflamatórias e microvasculares, a produção de fatores de crescimento do nervo é reduzida, causando o dano neuronal. Além disso, a predisposição genética também desempenha um papel, uma vez que alguns polimorfismos estão associados com o aumento da prevalência da neuropatia (15), embora ainda não esteja claro se esses mecanismos estão relacionados uns aos outros ou se funcionam independentemente (42).

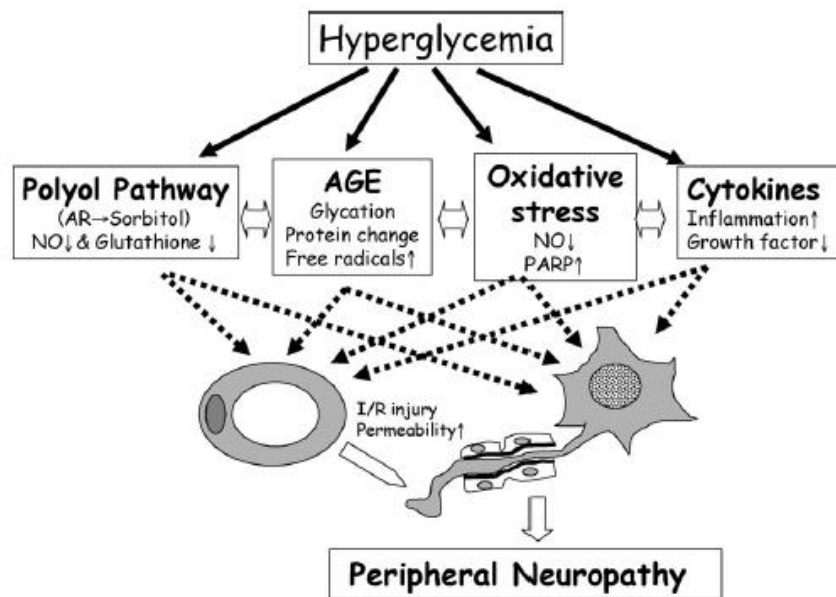


Figura 1. Etiologia multifatorial da neuropatia diabética (42).

A via do polioliol é uma via metabólica simples na qual a glicose é convertida em sorbitol pela ação da enzima aldose redutase (AR) e, em seguida, ocorre a conversão de sorbitol em frutose, através da ativação da sorbitol desidrogenase (SDH). Sob condição normoglicêmica, a glicose é metabolizada pela via glicolítica com fosforilação oxidativa

através das mitocôndrias, havendo produção de ATP pelo ciclo do ácido cítrico. Na hiperglicemia, o excesso de glicose entra nas células nervosas e endoteliais e é convertido em sorbitol pela ativação da AR. Durante este processo, NADPH é consumido como coenzima. O consumo de NADPH, por sua vez, induz a diminuição de síntese de óxido nítrico (NO) ou glutatona reduzida, resultando em insuficiência vascular e superprodução de radicais livres. A distribuição de AR nas células de Schwann reforça o papel da via do poliol na lesão do nervo sob hiperglicemia. A expressão de AR nos tecidos é determinada em parte pelo polimorfismo do gene, da função do gene promotor ou outras regulamentações epigenéticas, indicando que indivíduos com uma superexpressão do gene AR são propensos a complicações relacionadas à lesão do nervo (42).

No caso do DM, por causa da hiperglicemia, a ativação da via do poliol, tanto em neurônios quanto em células endoteliais, leva ao acúmulo de sorbitol intracelular com diminuição compensatória de mioinositol. A queda dos níveis de mioinositol relaciona-se com a redução na síntese e *turnover* de fosfoinositol. A depleção de mioinositol em neurônios, em ratos diabéticos, associa-se a menor atividade da Na/K-ATPase e diminuição da velocidade de condução nervosa. A diminuição da incorporação de mioinositol e inibição da bomba Na/K-ATPase resulta em retenção de sódio, edema da bainha de mielina, disjunção axo-glial e degeneração nervosa (61,62).

A hiperglicemia leva a um aumento de espécies reativas de oxigênio e prejudica a vasodilatação mediada pelo NO, prostaciclina (63) e fator de hiperpolarização derivado do endotélio (64). O aumento da produção de fatores constritores prostanóides derivados do endotélio e de angiotensina II promovem vasoconstrição (65,66). Por outro lado, agentes vasodilatadores administrados melhoram o fluxo sanguíneo do nervo, aumentando a velocidade da condução nervosa, o que leva a uma lenta progressão dos sintomas clínicos neuropáticos na neuropatia diabética experimental (67–69). No pré-diabetes, estudos sugerem

uma fisiopatologia semelhante, o que reforça a hipótese de que a neuropatia do pré-diabetes representa uma fase inicial da lesão nervosa induzida pela hiperglicemia (35).

Também se acredita que os mecanismos já mencionados possam ter início durante a fase pré-diabética. Com base nas evidências disponíveis até agora, a patogênese da neuropatia em pré-diabetes envolve quatro mecanismos principais: hiperglicemia, alterações microvasculares, dislipidemia e fatores diversos associados com a SM. Dada a associação mais forte de neuropatia no IGT do que no IFG, a hiperglicemia pode ser um mecanismo chave na patogênese da PNP no pré-diabetes. A hiperglicemia conduz ao aumento da tensão oxidativa, acumulação de produtos finais de glicação avançada, ativação da proteína quinase C e da via do polioliol, bem como outros efeitos, e é diretamente neurotóxica. Em pessoas com pré-diabetes, a hiperglicemia pode ser transitória, ocorrendo predominantemente na fase pós-prandial (15).

Em estudos experimentais que utilizaram ratos tratados agudamente com infusão de glicose, foi sugerido que a hiperglicemia induz apoptose em neurônios do gânglio da raiz dorsal e nas células de Schwann (70). Em modelos genéticos de ratos com DM, a exposição aguda à hiperglicemia exerce um efeito desfavorável sobre a função mitocondrial (71). Do mesmo modo, em ratos Wistar BioBreeding-diabéticos, a hiperglicemia transitória gera impulsos espontâneos em neurônios nociceptivos aferentes primários, o que leva a dor neuropática (72). Nos seres humanos, a incubação de células endoteliais, em altas concentrações de glicose, induz a produção de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, que por sua vez leva a uma ruptura do DNA, a ativação da polimerase poli(ADP-ribose) e comprometimento do metabolismo da glicose (73). Variabilidade glicêmica aguda em indivíduos com pré-diabetes provoca estresse oxidativo e disfunção endotelial, ambos estabelecidos como fatores neurotóxicos (74,75).

A neuropatia é uma condição microvascular, onde danos estruturais na

microcirculação podem levar à disfunção do nervo (35). A microangiopatia capilar endoneural tem sido associada com o comprometimento da regulação da glicose, pois foi visto que indivíduos com DM ou IGT que evoluiu para DM ou IGT em longo prazo, têm um aumento da densidade capilar em comparação com indivíduos normais. Estes resultados corroboram a hipótese de que a patologia microvascular é uma característica no início do mecanismo subjacente ao desenvolvimento de PNP associada à diabetes (76). Essa disfunção endotelial é, em grande parte, relacionada ao estresse oxidativo, aos efeitos neurotóxicos e ao dano endotelial causado pela variabilidade glicêmica (74,75).

A diminuição da síntese de fator de crescimento neural (NGF) no diabetes também parece estar envolvida na patogênese da degeneração das fibras finas. Fatores de crescimento tipo insulina (IGF) I e II têm sido implicados no crescimento e na diferenciação das fibras nervosas e foi demonstrada a presença de receptores para IGF em neurônios, células de Schwann e gânglios. Os IGF e as proteínas ligadoras de IGF são regulados pela insulina e pela glicemia. Assim, uma das consequências da diminuição da insulina é a redução no nível de IGF, o que levaria a regeneração prejudicada das fibras nervosas (61,62).

A ligação entre as condições etiológicas da neuropatia e desordens metabólicas, tais como obesidade, diabetes ou distúrbios cardiovasculares, podem ser uma função da ação da insulina sobre o tônus vascular (77). Tem sido estudada a hipótese de que a lesão de pequenos vasos pode dar origem à má circulação nas extremidades e, finalmente, a PNP. Além disso, este processo pode começar bem antes do diagnóstico de diabetes, o que sugere a utilidade da análise de indivíduos pré-diabéticos (25).

2.2.6 Polineuropatia e Obesidade

A obesidade e o sobrepeso são definidos como um acúmulo anormal ou excessivo de tecido adiposo, que pode prejudicar a saúde do indivíduo. A obesidade, desde 1980, dobrou em prevalência em todo o mundo. Em 2013, 42 milhões de crianças com menos de 5 anos de idade estavam acima do peso recomendado ou eram obesos. Segundo dados de 2014 da Organização Mundial da Saúde (OMS), mais de 1,9 bilhões de adultos acima de 18 anos, estavam com sobrepeso e, destes, mais de 600 milhões eram obesos. Cerca de 13% da população mundial adulta (11% dos homens e 15% das mulheres) eram obesos em 2014 e 39% dos adultos com 18 anos ou mais (38% de homens e 40% das mulheres) estavam acima do peso corporal recomendado (78). No Brasil, estima-se que entre 0,5 a 1% da população tenha obesidade grau III ou obesidade mórbida (79) e a obesidade tem sido associada à neuropatia presente no DM (4).

O índice de massa corporal (IMC) é definido pelo peso (em quilos) dividido pela altura ao quadrado (em metros) e é utilizado para classificar sobrepeso e obesidade em adultos. Segundo a OMS, um IMC maior ou igual a 25 Kg/m² é considerado sobrepeso e; um IMC maior ou igual a 30 Kg/m² é considerado obesidade (78). A obesidade ainda pode ser classificada pelo IMC em obesidade grau I (IMC \geq 30 a 34,9 kg/m²), grau II (IMC \geq 35 a 39,9 kg/m²) e grau III (IMC \geq 40 kg/m²) (80). O IMC fornece uma medida útil de sobrepeso e obesidade, uma vez que é o mesmo para ambos os sexos e para todas as faixas etárias em indivíduos adultos (78).

A obesidade está associada a RI e à SM. A obesidade contribui para o desenvolvimento da HAS, da elevação do colesterol sérico, do baixo HDL-colesterol sérico e da hiperglicemia, e é independentemente associado com maior risco de doença cardiovascular

(33). Vários estudos vêm ligando a obesidade e suas complicações, incluindo a dislipidemia (19), com o risco de neuropatia e/ou dor neuropática em pacientes com (4) e sem diabetes (19) e no pré-diabetes (10) e, tal risco, aumenta quando a obesidade está associada à baixa atividade física (21). A gordura visceral é um componente preditivo de doença cardiovascular e RI em homens e mulheres de idade avançada (81). Homens com uma circunferência de cintura aumentada, o que se relaciona com tecido adiposo visceral, tem maior número de eventos cardiovasculares (81). Além disso, homens apresentam maiores níveis de LDL-colesterol, triglicerídeos e menor HDL-colesterol, quando comparados as mulheres e a prevalência de obesidade, HAS e dislipidemia é também maior nos homens (82).

O acúmulo de gordura abdominal está intimamente correlacionado com a SM e a RI e um aumento do risco de diabetes e doenças cardiovasculares. O tecido adiposo visceral é um órgão endócrino metabolicamente ativo, cuja disfunção é responsável pelo aumento de ácidos graxos livres no plasma. O acúmulo inapropriado de lipídios no músculo e no fígado devido ao metabolismo anormal de ácidos graxos são as principais características da RI. A dislipidemia resultante correlaciona-se fortemente com o aumento do risco de doenças cardiovasculares. Além disso, o tecido adiposo visceral corresponde a um infiltrado de células inflamatórias e secreta citocinas pró-inflamatórias tais como a interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral- α (TNF- α), que estão implicados no desenvolvimento de RI (83).

Um estudo verificou hipofuncionamento das fibras sensoriais finas em indivíduos obesos mórbidos com e sem hiperglicemia e hiperinsulinemia, comparado com indivíduos magros. A neuropatia de fibras finas pode ser uma manifestação precoce do pré-diabetes e do DM e/ou RI em pacientes obesos e é frequentemente associada com dor, ocorrência de feridas e cicatrização prejudicada. A hiperglicemia (pré-diabetes e diabetes) mostrou ser um potencial fator na neuropatia de fibras finas entre os indivíduos obesos, mas apenas 70% foram considerados hiperglicêmicos. Um possível mecanismo seria o estresse oxidativo aumentado,

que ocorre na obesidade, DM, RI e na neuropatia (18).

Lupachyk et al. (2013), em um estudo experimental com ratos Zucker obesos (n=10) demonstrou que a hipertrigliceridemia e/ou concentrações elevadas de ácidos graxos não-esterificados desempenham papel importante no retardamento da condução do nervo sensorial e provocam mudanças na função sensorial, causando neuropatia pré-diabética por estresse oxidativo-nitrosativo (36).

Outros modelos animais de obesidade induzida por dieta demonstraram tanto alterações microvasculares como disfunção neural em animais não hiperglicêmicos (84,85). Esses estudos mostram diminuição do relaxamento vascular e prejuízo na velocidade da condução nervosa, do fluxo endoneural e da nocicepção térmica. Camundongos C57BL/6J alimentados com uma dieta rica em gordura desenvolvem obesidade, hiperglicemia pós-prandial moderada e neuropatia (85).

Anderson et al. (2014), verificou a hipótese de que a condição pré-diabética ou causada por uma dieta rica em gordura pode causar danos no sistema nervoso periférico. Para isso, grupos de camundongos C57BL/6 e Swiss Webster foram alimentados com uma dieta contendo 60% de gordura e, um grupo controle e outro diabético com 10%. Ambos desenvolveram intolerância à glicose, indicativo da RI, mas apenas os camundongos C57BL/6 mostraram hiperglicemia. Camundongos C57BL/6 alimentados com dieta rica em gordura desenvolveram disfunção do nervo periférico, indicado pela diminuição da condução do nervo e pela hiperalgesia térmica. Estes dados indicam que a diabetes ou uma dieta rica em gordura pode danificar o sistema nervoso periférico (86).

Noutro estudo, utilizando uma dieta com alto teor de gordura em camundongos pré-diabéticos C57BL/6, foi visto um déficit na velocidade de condução do nervo sensorial e motor, hiperalgesia térmica e redução do comprimento dendrítico. Dietas com alto teor de gordura podem causar grandes danos nas fibras nervosas mielinizadas e pequenos danos nas

fibras nervosas sensoriais, levando assim a neuropatia. O comprimento dendrítico pode ser um marcador mais sensível para a detecção precoce de PNP e a diminuição do fornecimento de sangue aos nervos e o aumento do estresse oxidativo pode contribuir para o desenvolvimento e gravidade da PNP (87). Camundongos não diabéticos alimentados com uma dieta rica em gordura desenvolvem níveis elevados de LDLs, ácidos graxos livres e triglicérides, bem como aumento do estresse oxidativo. Estes camundongos desenvolvem déficit sensorial e na velocidade de condução do nervo antes de serem intolerantes à glicose (88).

2.2.7 Polineuropatia e Síndrome Metabólica

A SM é caracterizada pelo conjunto de fatores de risco para doenças cardiovasculares e cerebrovasculares (33). A SM consiste, segundo a *International Diabetes Federation* (IDF), na obesidade central (circunferência da cintura ≥ 94 cm para homens e ≥ 80 cm para mulheres, para indivíduos caucasianos) associada a mais dois dos seguintes critérios: triglicérides ≥ 150 mg/dL ou tratamento específico para tal anormalidade lipídica; HDL-colesterol < 40 mg/dL para homens e < 50 mg/dL para mulheres ou tratamento específico para tal anormalidade lipídica; pressão arterial sistólica (PAS) ≥ 130 mmHg ou diastólica (PAD) ≥ 85 mmHg ou tratamento para HAS previamente diagnosticada e; glicemia de jejum alterada (≥ 100 mg/dL) ou DM2 previamente diagnosticada (89).

Indivíduos com IGT ou diabetes são mais susceptíveis a ter outras características da SM (10). A RI e a obesidade central são considerados fatores significativamente associados na casuística da SM (33). Além disso, fatores genéticos, sedentarismo, envelhecimento, estados pró-inflamatórios e alterações hormonais podem também ter um efeito causal.

Independentemente dos fatores, todos provavelmente devem estar envolvidos e muitos relacionados com mudanças no estilo de vida (90).

A RI ocorre quando as células do organismo mais responsivas à insulina (hepáticas, musculares e adipócitos) tornam-se menos sensíveis e, conseqüentemente, resistentes à insulina. A glicose, que necessita de concentrações mais altas de insulina para entrar nas células dos tecidos insulino-dependentes, permanece no sangue, provocando a liberação, pelas células β do pâncreas, de mais insulina para o sangue (hiperinsulinemia). A produção constante e crescente de insulina pode enfraquecer e desgastar as células β do pâncreas. Se o pâncreas não for capaz de produzir insulina suficiente, se estabelece um quadro hiperglicemiante (33). Fatores genéticos e ambientais (sedentarismo, obesidade, tabagismo, estresse e envelhecimento) afetam a resposta pancreática ao desenvolvimento da RI (83).

A associação da PNP com a SM parece ser atribuível principalmente à obesidade. A obesidade pode levar ao aumento dos níveis de TNF e lipídios circulantes (triglicerídeos e ácidos graxos livres), que por sua vez poderiam agravar a hiperglicemia, promovendo a gliconeogênese hepática, mas também pode atuar de forma independente na função nervosa. Elevadas concentrações de TNF e de lipídios levam ao estresse oxidativo, disfunção endotelial e efeitos neurotóxicos (10,35).

Estima-se que cerca de 20-25% da população adulta tenha SM e, tais indivíduos, possuem duas vezes mais chances de morrer, três vezes mais chances de sofrer um ataque cardíaco ou acidente vascular cerebral e cinco vezes mais chance de desenvolver DM2 (33). Segundo o estudo FINRISK, a SM está associada à IGT em 84,8% dos homens e em 65,4% das mulheres (82). Dados do *Finnish Diabetes Prevention Study* (DPS) mostram que a SM está presente em 78,4% dos homens e 72,2% das mulheres com IGT (82).

Em indivíduos com neuropatia e pré-diabetes, há uma prevalência de 86% de SM e pacientes com neuropatia idiopática (não-diabética) tem maior risco de dislipidemia e

obesidade do que a população normal (10). A SM está associada a um risco duas a três vezes maior de desenvolvimento de doença aterosclerótica (34), mas sua relação com doenças microvasculares, tais como a neuropatia, retinopatia e nefropatia, ainda é desconhecida (35). Estudos vêm sugerindo que a SM pode ser importante na patogênese da PNP, independentemente da hiperglicemia, e que a disfunção microvascular pode ser importante no mecanismo da doença (35).

Em um estudo realizado com 249 pacientes com polineuropatia axonal idiopática crônica e 709 controles, 55% dos pacientes com polineuropatia tinham SM enquanto que, em contrapartida, no grupo controle, haviam 34%. Foi observado que a obesidade abdominal e a HAS foram componentes da SM prevalentes nos pacientes com polineuropatia (91). Vários estudos apontaram associações entre a presença e/ou gravidade da PNP diabética e dislipidemia, em particular, elevados níveis de colesterol total (24), LDL-colesterol (24) e triglicerídeos (10,20,24–26) e, baixo HDL-colesterol (6,10). No entanto, há estudos que discordam de tal associação (21).

Há dados na literatura que apontam que níveis elevados de triglicerídeos podem ser um fator de risco para amputação de membros inferiores (50,92,93), independentemente dos níveis de HDL e LDL-colesterol (50), e se correlacionam com a perda da densidade das fibras nervosas mielinizadas (26). No entanto, níveis elevados de HDL-colesterol conferem efeito protetor para amputação (50). Tal hipótese vem sendo sustentada por estudos experimentais que sugerem um retardamento da condução nervosa sensorial e mudanças na função sensitiva com HDL-colesterol sérico baixo (36). Os triglicerídeos elevados em conjunto com baixos níveis de HDL-colesterol estão associados à SM e aumentam o risco cardiovascular (27). Callaghan et al. (2011) em um estudo realizado com 28.700 pacientes diabéticos, além de demonstrar associação dos níveis aumentados de triglicerídeos com o risco de amputação de membros inferiores, ainda relacionou os níveis de HBA1c e a altura com o risco de

amputação (50).

Ziegler et al. (2008) demonstrou um aumento significativo e constante no seguimento de indivíduos normais à IFG, IGT e DM no IMC, circunferência da cintura, PAS, HBA1c e a prevalência de PNP, enquanto o HDL-colesterol apresentou uma diminuição correspondente (22). Além disso, foi notada diferença significativa entre os grupos estudados na altura e baixa atividade física (22).

Na SM, a hiperglicemia e hiperlipidemia (desequilíbrio energético) poderiam estar ativando vias de sinalização contra-reguladores que inibem a sinalização de insulina e promovem a inflamação metabólica, causado por um dano celular com produção de espécies reativas de oxigênio que levam ao estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e, paralelamente, estresse retículo endoplasmático (ER) (figura 2). Estas modificações não só poderiam conduzir a lesão neuronal, mas também promover o excesso de nutrientes mediada pela RI, iniciando a inflamação do tecido, que por sua vez piora a RI e medeia uma série de prejuízos. No modelo, é previsto o recrutamento de leucócitos, com a produção de quimiocinas inflamatórias prejudiciais aos tecidos e ativação de *Jun N-terminal kinases* (JNK), *inibidor of nuclear factor K β kinase b* (IKK β), *mammalian target of rapamycin* (mTOR) e *endoplasmic reticulum-to-nucleus signaling 1* (IRE1), provocando ainda mais RI, respostas inflamatórias e danos nos tecidos. JNK e IKK β também medeiam a ativação de *nuclear factor kappa B* (NF κ B), levando à produção de sinais inflamatórios e prejudiciais aos tecidos. A inflamação promove a RI e causa perda do neurotropismo pela insulina, e adipócitos neurais secretam quimiocinas inflamatórias capazes de recrutar macrófagos pró-inflamatórias M1 até o nervo, intensificando a lesão neural. A inflamação sistêmica provoca HAS, resultando em isquemia do nervo, estresse oxidativo e nitrosativo, função mitocondrial neuronal e axonal irregular, falta de energia, e lesão do nervo. Coletivamente, estas vias diversas, mas interligadas, reforçam um ciclo destrutivo de comprometimento e dano celular

que liga o excesso de nutrientes com a neuropatia metabólica (4).

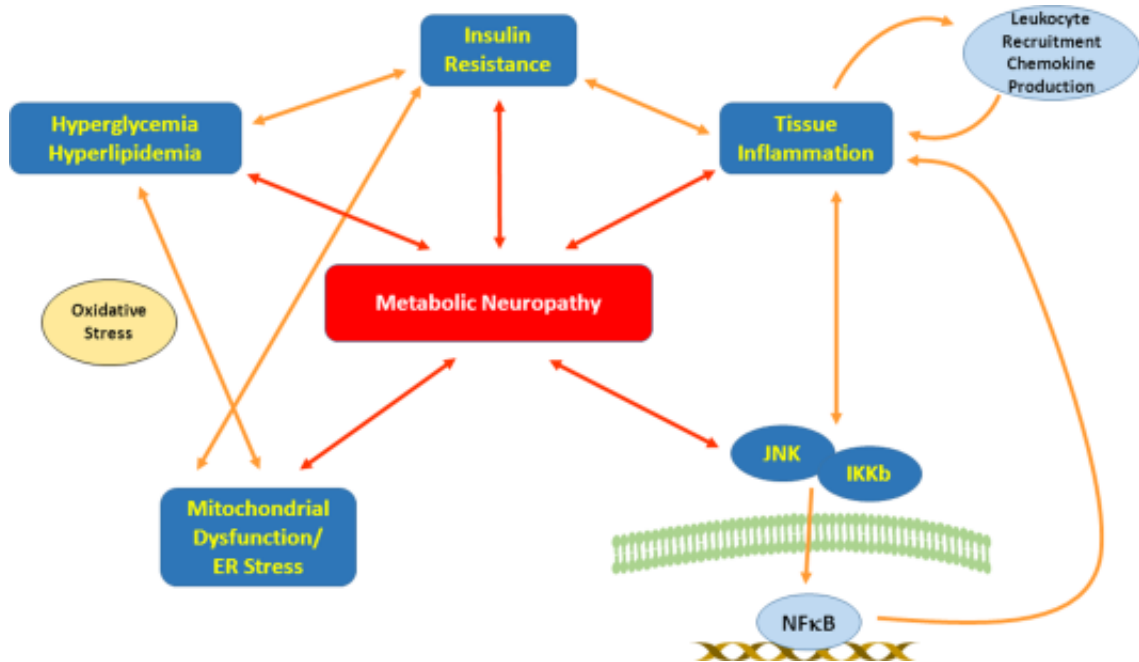


Figura 2. Vias de sinalização de excesso de nutrientes e de neuropatia metabólica (4).

Uma explicação plausível para a neuropatia do DM2 é a de que a SM está subjacente ao aparecimento e progressão da neuropatia e que a obesidade e suas consequências são os fatores determinantes que levam à lesão do nervo. Na obesidade ocorre o desequilíbrio de energia, onde há baixo gasto de energia e elevado consumo calórico. O excesso de nutrientes é inicialmente armazenado em tecidos metabólicos ditos “profissionais”, como o tecido adiposo, músculo esquelético e fígado. Quando a capacidade de armazenamento destes tecidos é excedido, tecidos como o sistema nervoso são submetidos ao excesso de nutrientes, mas possuem pouca capacidade para lidar com estes substratos, resultando na disfunção celular extrínseca e intrínseca. Extrinsecamente ocorre deposição de gordura no nervo e glicação e oxidação das proteínas extracelulares. Intrinsecamente ocorre um desequilíbrio metabólico com lipídios e glicose levando à disfunção mitocondrial e subsequente estresse oxidativo e do retículo endoplasmático. Os neurônios também expressam receptores para LDLs, e elevados níveis de LDL oxidadas, uma característica fundamental da obesidade e

SM, ativam receptores para oxidar LDLs, que podem promover uma lesão mitocondrial adicional (4).

2.2.8 Polineuropatia, Pré-Diabetes e Hiperglicemia

A PNP diabética é a complicação mais comum de ambos DM1 e DM2 (1). Dos indivíduos com DM, 5% têm DM1, uma doença típica de crianças e adultos jovens, caracterizada por uma destruição autoimune das células das ilhotas pancreáticas com perda de produção de insulina. Os 95% restantes, correspondem ao DM2, uma doença metabólica com alta produção de insulina pelo pâncreas e caracterizada pela RI no músculo, células adiposas e células hepáticas, que se tornam pouco responsivas à insulina. Antes do desenvolvimento do DM, pode ocorrer uma IGT ou pré-diabetes, que também vêm sendo relacionada com a PNP (1).

De acordo com a *American Diabetes Association* (ADA), pré-diabetes engloba duas condições: IFG e IGT (94). O pré-diabetes é definido como uma alteração na glicemia de jejum (100 a 125 mg/dL), na HBA1c (5,7 a 6,4%) e/ou glicemia após duas horas da ingestão de 75g de glicose via oral (140 a 199 mg/dL) (94). Sabe-se que a RI é iniciada anos antes do desenvolvimento do DM e que a diminuição da função das células β do pâncreas já está presente na fase pré-diabética. Primeiramente, ocorre um longo período de RI acompanhado por um aumento de compensação na secreção de insulina e aumento da massa das células β . No entanto, pode ocorrer que as células β não consigam compensar totalmente, e os valores da glicemia de jejum e pós-carga não são completamente mantidos. Esse período provavelmente ocorre antes da fase pré-diabetes. As células β tornam-se incapazes de compensar a RI e conseqüentemente as concentrações de glicose aumentam. Esse período se

estende do pré-diabetes até o diabetes (16).

Os neurônios não são dependentes de insulina para entrada da glicose, mas eles são responsivos à insulina. No caso dos neurônios, a insulina é um fator essencial para o crescimento e tem um papel importante no desenvolvimento e sobrevivência neuronal. Acredita-se que os neurônios possam desenvolver RI, semelhante a outros tecidos, e considerando o papel neurotrófico da insulina, é possível que a perturbação na sinalização da insulina secundária à RI, resulte em danos neuronais e contribua para a patogênese da PNP (1).

O diabetes é a causa mais comum de PNP em todo o mundo (35) e metade dos diabéticos desenvolvem PNP (35). A neuropatia, no início do diabetes, é geralmente caracterizada por sintomas sensoriais, incluindo dor e disfunção autonômica (35). Tais achados clínicos vêm sugerindo o envolvimento precoce das fibras nervosas finas não mielínicas e levemente mielinizadas que carregam dor, temperatura e função autonômica (35). Indivíduos com IGT tem uma neuropatia menos grave, quando comparados com a neuropatia do DM (12,15), e tal neuropatia acomete as fibras finas (12,13,16–18).

Cerca de 5-10% das pessoas com pré-diabetes se tornam diabéticas a cada ano (16). Segundo dados da Sociedade Brasileira de Diabetes, existem cerca de 35 milhões de brasileiros com pré-diabetes (95). O IGT é cada vez mais visto como um importante contribuinte para a neuropatia, especialmente quando a causa desta não é desconhecida (idiopática ou neuropatia criptogênica) (15). Entre 25 e 62% dos pacientes com PNP idiopática tem pré-diabetes ou IGT, e em indivíduos com IGT, 11-25% tem PNP e 13-21% tem dor neuropática (15). Outros estudos vêm apontando uma prevalência de 11-50% de IGT em pacientes com neuropatia idiopática (9–14). Indivíduos com neuropatia idiopática tem um risco de 40% de pré-diabetes (35). Evidências apontam que possa haver um gradiente de risco, que é menor em indivíduos normais e aumenta na transição da IFG para o IGT até

chegar no quadro diabético (15). No entanto, num estudo realizado por Dyck et al. (2012), a frequência de PNP somente foi maior em casos novos de diabetes e não houve diferença em pacientes com glicemia alterada comparada aos controles (96).

Vários estudos vêm investigando se a pré-diabetes está associada com neuropatia idiopática (9,11–14,20). Neles, a neuropatia foi descrita como periférica (12) ou como distal crônica simétrica, predominantemente polineuropatia sensorial (9), dolorosa (13,14) ou axonal (11). Pré-diabetes foi mais frequente entre os indivíduos com neuropatia do que entre os controles (9,11–14). Outros estudos verificaram a presença de neuropatia em indivíduos com pré-diabetes (21–23,57). Neuropatia (22) e dor neuropática (21,23) tem sido relatada em indivíduos com IGT.

Tanto a PNP do IGT como do DM, é dependente do comprimento das fibras nervosas periféricas, caracterizada por uma perda distal para proximal dos axônios dos nervos periféricos e, assim, conseqüentemente, gera uma perda da função. A neuropatia no IGT e no início do DM se manifesta com sintomas de dor distal no pé e perda da sensibilidade térmica, o que se relaciona com danos causados nas fibras finas mielinizadas e não mielinizadas. Com a transição do pré-diabetes para DM2, e como os pacientes com DM1 e DM2 têm uma lesão metabólica contínua, há uma perda gradual das fibras finas mielinizadas e não mielinizadas. Com esta perda, a sensação dolorosa no pé é substituída por dormência no pé e perda proprioceptiva, o que se relaciona com as fibras grossas mielinizadas. Com isso, desenvolve-se um pé insensível. Nesta fase, os indivíduos ficam suscetíveis a quedas, formação de úlceras e até mesmo amputações, levando à redução da qualidade de vida (1).

A PNP no IGT é caracterizada por sintomas semelhantes à neuropatia de fibras finas e é patologicamente caracterizada por perda de fibras nervosas intradérmicas (42). A hipótese da presença precoce de neuropatia nos pacientes com IGT é suportada por diversos estudos que vêm apontando a sua presença em indivíduos com neuropatia e sem diabetes. Estudos

vêm apoiando a hipótese de que a neuropatia associada ao pré-diabetes e ao diabetes precoce tem a mesma origem (6) e, tem sido sugerido que a neuropatia associada com o pré-diabetes representa a fase mais precoce da lesão do nervo no paciente diabético (10). Indivíduos com neuropatia no IGT apresentam uma neuropatia sensorial dolorosa idêntica à observada no diabetes precoce (35).

Pré-diabetes também está associada a uma variabilidade menor da frequência cardíaca (um marcador de função parassimpático), menores alterações posturais na frequência cardíaca, aumento da prevalência de disfunção erétil nos homens e um mau prognóstico em testes de função simpático e parassimpático. Nenhuma evidência consistente sugere que o pré-diabetes está associado com queda da pressão arterial ortostática (um marcador de neuropatia diabética), diminuição da razão expiratória-inspiratória ou alterações do ritmo cardíaco durante a respiração (16).

Segundo a *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT), o controle glicêmico reduz o risco de neuropatia em pacientes com DM1. Embora se saiba que a falta de controle glicêmico aumenta o risco de neuropatia no DM2, há poucos dados que mostram um risco neuropático reduzido em indivíduos que tenham um controle intensivo dos níveis de glicose. No DCCT, o controle intensivo da glicemia reduziu o desenvolvimento de neuropatia em 64% dos pacientes após 5 anos de seguimento. A prevalência de anormalidade na condução nervosa e no sistema nervoso autonômico foi reduzida em 44% e 53%, respectivamente. Após 15 anos de seguimento, houve uma redução de 57% no desenvolvimento de PNP (2,3,19). No *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), 3.867 indivíduos com DM2 recém-diagnosticados foram randomizados em um tratamento intensivo para controle glicêmico e em um tratamento convencional. Depois de 10 anos, não houve diferença significativa no desenvolvimento de PNP. Portanto, o controle glicêmico não reduz a incidência e a progressão da PNP no DM2 (97). Assim, fatores de risco como obesidade, HAS e

dislipidemias, que caracterizam a SM, têm sido investigados como possivelmente mais relevantes no DM2.

Outros estudos têm demonstrado que o controle intensivo da glicemia não retarda a progressão ou não diminui a incidência da PNP (98–100). Num estudo randomizado que avaliou o efeito do controle intensivo no DM2, 80 pacientes foram aleatoriamente designados para receber tratamento convencional e 80 para receber tratamento intensivo que teve como alvo a hiperglicemia, HAS, dislipidemia e microalbuminúria, juntamente com a prevenção secundária da doença cardiovascular. A PNP foi avaliada com um *Biothesiometer*. Os indivíduos tinham uma média de 55,1 anos e foram acompanhados durante uma média de 7,8 anos. A PNP progrediu em 37 pacientes do grupo de terapia convencional, e em 40 do grupo de terapia intensiva. Portanto, não houve redução da progressão da PNP (CI: 95%; RR: 1,09 (0,54–2,22); $p=0,66$) (100). Outro estudo randomizado que buscou avaliar os efeitos do controle intensivo da glicemia nos eventos cardiovasculares em 1.791 militares veteranos com idade média de 60,4 anos e com DM2 diagnosticado, não encontrou alterações na PNP no grupo com terapia intensiva comparado ao grupo controle ($p=0,61$). A presença de PNP foi avaliada por um exame físico anual completo. O controle intensivo da glicemia em pacientes com DM2 mal controlado não teve efeito sobre as taxas elevadas de eventos cardiovasculares e PNP (99).

Outro estudo que verificou se o controle glicêmico reduzia a incidência e progressão de PNP em 153 homens com DM2 durante 2 anos de acompanhamento, mostrou que, em termos de sintomas de PNP, não houve alteração na sensação anormal nas extremidades superior e inferior durante o estudo e que a prevalência de PNP aumentou no final do estudo independentemente do controle glicêmico (98). A prevalência de PNP no início do estudo foi de 53% no grupo controle, e 48% no grupo de controle intensivo. Aos 24 meses, a prevalência tinha aumentado para 69% no grupo controle ($p=0,005$), e 64% no grupo intensivo ($p=0,008$),

comparado ao início do estudo. Os indivíduos do estudo tinham idade média de 60 ± 6 anos de idade e com diagnóstico de diabetes há $7,8\pm 4$ anos. A PNP foi diagnosticada clinicamente pelo histórico médico e exame físico. Portanto, o controle glicêmico intensivo não diminuiu a prevalência de PNP no DM2, conforme mais este estudo.

Já Ismail-Beigi et al. (2010), que investigaram se a redução da glicemia diminuía a taxa de complicações microvasculares em pessoas com DM2, verificaram que a terapia intensiva não reduzia o risco de complicações microvasculares, mas retardou o início de alguns testes para neuropatia (101). Os indivíduos do estudo tinham idades entre 40-79 anos e com história de doença cardiovascular, ou 55-79 anos com evidências de aterosclerose significativa, albuminúria, hipertrofia ventricular esquerda, ou pelo menos dois fatores de risco para doença cardiovascular (dislipidemia, HAS, ser fumante, ou obesidade). O ACCORD foi um grupo paralelo, randomizado, realizado em 77 centros clínicos na América do Norte com indivíduos com DM2, com altas concentrações de HbA1c ($>7,5\%$), e doenças cardiovasculares (ou ≥ 2 fatores de risco cardiovascular), distribuídos aleatoriamente por randomização em dois grupos: grupo controle glicêmico intensivo ou grupo padrão. Dos 10.251 diabéticos tipo 2, 5.128 foram randomizados no grupo com controle glicêmico intensivo e 5.123 no grupo padrão. A terapia intensiva foi interrompida antes do final de estudo por causa de mortalidade mais elevada nesse grupo, a qual foi associada a episódios de hipoglicemia, e os pacientes foram transferidos para o tratamento padrão. O MNSI foi utilizado com ponto de corte $\geq 2,0$ para rastreamento da PNP. A PNP através do MNSI foi menos comum no grupo intensivo do que no grupo de terapia padrão no final do estudo (IC:95%; HR: 0,92 (0,86–0,99); $p=0,0265$; NNT=33). A perda do reflexo Aquileu e de sensibilidade à pressão pelo monofilamento foram ambos mais raros no grupo intensivo do que na terapia padrão (IC:95%; HR: 0,90 (0,84–0,97); $p=0,0050$; NNT=28; e IC:95%; HR: 0,85 (0,76–0,95); $p=0,0043$; NNT=49, respectivamente), mas a perda da sensibilidade

vibratória não foi diferente entre os dois grupos (IC:95%; HR: 0,93 (0,85–1,01); p=0,0808).

A associação do DM2 com vários aspectos da SM têm conduzido a diversos estudos que investigam sobre os efeitos da SM e seus componentes na PNP. Componentes da SM, tais como obesidade, HAS, LDL-colesterol aumentado, HDL-colesterol baixo, e/ou hipertrigliceridemia podem desempenhar um papel na neuropatia. Singleton et al. (2001) em um estudo com 107 pacientes com neuropatia idiopática, obteve uma prevalência de IGT em 34% dos indivíduos, dos quais 92% apresentavam dor neuropática e 81% apresentavam queixas sensoriais, sugerindo que o pré-diabetes pode causar ou contribuir para a neuropatia das fibras finas (13). Um estudo realizado entre 1999 e 2004 com indivíduos com mais de 40 anos, demonstrou que, em comparação com indivíduos sem diabetes, indivíduos pré-diabéticos (16%) têm 11% maior risco de PNP e, aqueles com diabetes diagnosticada, tinham 74% maior risco (52).

O estudo MONICA/KORA examinou o risco de dor neuropática em 214 pacientes diabéticos e 212 controles pareados por idade e gênero. Entre os controles, IGT estava presente em 28,8%. A presença de dor neuropática em indivíduos com DM, IGT, IFG e normoglicemia foi de 13,3%, 8,7%, 4,2% e 1,2%, respectivamente. Em toda população estudada, idade, circunferência abdominal, DAP e diabetes foram fatores independentes associados à dor neuropática. Não houve relação de dor neuropática com sexo, IMC, glicemia de jejum, glicemia 2h após ingestão de 75g de glicose via oral, HBA1c, HDL-colesterol e triglicérides em toda a população (21). No mesmo grupo, o risco de neuropatia foi avaliado utilizando o instrumento de triagem de Michigan com ponto de corte de $\geq 2,0$ pontos e a prevalência de neuropatia foi de 28% entre os pacientes com DM, 13% entre aqueles com IGT, 11,3% entre aqueles com IFG, e de 7,4% entre aqueles com normoglicemia (22). A dor neuropática foi duas a três vezes mais frequente entre indivíduos com DM ou IGT do que entre aqueles com IFG ou normoglicemia (21), e em torno de duas a quatro vezes mais

frequentes entre os sobreviventes de infarto agudo do miocárdio (IAM) (23). Os pontos fortes deste estudo são a base populacional de coorte, a avaliação de neuropatia e de dor neuropática e a utilização de um instrumento validado para o diagnóstico de PNP.

O estudo EURODIAB, que acompanhou 1.172 pacientes com DM1, mostrou que a obesidade, dislipidemia e HAS constituem fator de risco independente para neuropatia em pacientes com diabetes, evidenciando que o risco de neuropatia incidente está aumentado em ambos controle glicêmico e em outros fatores de risco vasculares, incluindo hipertrigliceridemia, HAS, obesidade e tabagismo. Utilizando um modelo de regressão logística multivariada, ajustado para a presença de todos os fatores de risco, o valor de HBA1c estava significativamente associado com a incidência de neuropatia (24).

Wiggin et al. (2009), num estudo com 427 pacientes diabéticos com leve a moderada neuropatia, correlacionou elevados níveis de triglicerídeos com a perda da densidade das fibras nervosas mielinizadas, independentemente da duração da doença, da idade e do controle do diabetes (26). Um estudo caso-controle revelou uma prevalência elevada de IGT em pacientes com neuropatia quando comparado a pacientes sem neuropatia. A prevalência de pré-diabetes ou diabetes recém-diagnosticada em paciente com neuropatia foi duas vezes maior do que no grupo controle (14/49 vs 6/49), mas quando a idade, sexo e IMC foram estratificados nesta diferença, não houve significância. Em pacientes com neuropatia dolorosa, pré-diabetes foi observada em 10 (45,5%) de 22 dos indivíduos, e em pacientes com neuropatia não dolorosa, foi observada IGT em quatro (14,8%) de 27 indivíduos; os níveis séricos de triglicerídeos foram maiores em pacientes neuropáticos. O mesmo estudo apontou que pacientes com neuropatia dolorosa apresentavam concentrações de glicemia de 2 horas e de insulina maiores que o grupo controle (20).

Em um estudo com 138 pacientes, 87 foram submetidos à glicemia 2h após ingestão de 75g de glicose via oral recomendada; 61% tinham uma anormalidade, 45% com pré-

diabetes e 16% com diabetes não reconhecidos anteriormente (11). No estudo realizado por Sumner et al. (2003), dos 41 pacientes com glicemia 2h após ingestão de 75g de glicose anormal, 63% dos pacientes eram pré-diabéticos e o restante diabéticos. Os pacientes com IGT tinham uma neuropatia menos grave, quando comparados com os diabéticos, e que acometia as fibras finas (12). Em outro estudo, foram associados os sintomas sensoriais e dolorosos ao IGT. O mesmo estudo apontou que pacientes com IGT ou IFG são menos propensos a demonstrar uma redução na resposta motora ou sensorial do que indivíduos com diabetes, o que reforça o conceito de que a extensão da lesão axonal se correlaciona com a gravidade e duração da hiperglicemia (14).

Novella et al. (2001) em um estudo envolvendo 48 pacientes com neuropatia sensorial idiopática, mostrou um total de 50% de pacientes com metabolismo anormal da glicose. Os pacientes foram divididos em dois grupos, um contendo os que relataram sintomas sensoriais dolorosos (n=28), incluindo dor em queimação ou formigamento, e outro contendo pacientes sem quaisquer sintomas dolorosos (n=20). Dos pacientes com sintomas dolorosos, 65% tinham evidência de metabolismo anormal da glicose, enquanto que 30% dos pacientes sem quaisquer sintomas dolorosos apresentavam tal evidência (9).

Um estudo realizado com 218 indivíduos com DM2 encontrou que indivíduos com neuropatia possuíam maior duração de DM, eram mais altos e mais pesados, e tinham uma maior média de HBA1c e menor HDL-colesterol do que aqueles sem neuropatia. Comparando-se os fatores de risco com a neuropatia, encontraram a hipertrigliceridemia como o único determinante de risco significativo. Estes resultados indicaram que no grupo estudado, a obesidade e a hipertrigliceridemia foram importantes fatores de risco precoces na neuropatia diabética, independentes do controle glicêmico. Além disso, a hipertrigliceridemia e obesidade estiveram significativamente correlacionadas com a integridade das fibras finas, enquanto que o controle glicêmico estava mais estreitamente correlacionado com a função das

fibras grossas mielinizadas (6).

É necessário ter cuidado na interpretação destas associações, pois altas frequências de pré-diabetes foram calculadas principalmente com base em comparações com controles de estudos de base populacional realizados há alguns anos e as faixas etárias foram extremamente amplas (20-74 anos). Além disso, alguns estudos tiveram amostras pequenas e nem todos os pacientes realizaram avaliação pela glicemia 2h após ingestão de 75g de glicose via oral. Embora a maioria dos estudos demonstre uma associação entre IGT e neuropatia, estes não tem sido sempre consistentes em estabelecer uma relação (17) e, assim, a associação do pré-diabetes com a neuropatia permanece como discutível (19).

2.2.9 Polineuropatia, baixo HDL-colesterol e risco cardiovascular

Em revisões da literatura, as lipoproteínas de alta densidade (HDLs) tem sido descritas como apresentando um amplo espectro de atividades biológicas, incluindo atividade de efluxo de colesterol celular, ações anti-inflamatórias e anti-oxidantes e também contribuindo para a função das células β pancreáticas. A funcionalidade da HDL é potencialmente atero-protetora. HDLs aparentemente mantêm a vaso-reatividade endotelial, atenuam o estresse oxidativo, inibem a apoptose de células endoteliais, contribuem para a reparação do endotélio danificado, inibem a ativação de monócitos, e reduzem a expressão de moléculas de adesão e citocinas. A apolipoproteína (Apo) AI (ApoAI), abundante nas HDL, parece também imunoregular linfócitos e células mononucleares. Todas essas ações poderiam potencialmente atenuar passos que compõem a formação da placa aterosclerótica (102). Estudos epidemiológicos apoiam esta hipótese, uma vez que têm mostrado que o baixo HDL-colesterol está associado com o risco cardiovascular, independente de outras lipoproteínas

aterogênicas (28–32).

Os efeitos cardioprotetores da HDL foram atribuídos ao seu papel no transporte reverso de colesterol (RCT), mas também ao seu efeito antioxidante, anti-inflamatório, antitrombótico e antiapoptótico bem como a propriedades de reparação e de estabilização do endotélio (29,32).

Na realidade, as chamadas lipoproteínas de alta densidade são um grupo heterogêneo de partículas que diferem em tamanho, forma, densidade, teor de colesterol e fosfolipídios, bem como na composição de apolipoproteínas (28). As principais proteínas associadas ao HDL são as ApoAI e ApoAII, embora existam cerca de 48 outras proteínas que constituem o proteoma do HDL (30). O ciclo de vida do HDL começa com a ApoA-I, sendo segregada pelo fígado. Como ApoAI liga fosfolipídios e colesterol circulantes, HDLs muito pobres em lipídios são encontrados no plasma (28).

A HDL promove a homeostase do colesterol através do RCT ou pela transferência de colesterol, centripetamente a partir de tecidos periféricos para o fígado. Novas partículas de HDL são formadas quando o *ATP-binding cassette transporter A1* (ABCA1) transfere lipídios da periferia para lipídios pobres em ApoAI, e a HDL aumenta de tamanho através da via *ATP-binding cassette transporter G1* (ABCG1), pois estas partículas de HDL imaturas desencadeiam o efluxo do colesterol de macrófagos e fibroblastos subendoteliais e, por interações ABCA1, armazenam o colesterol no núcleo das HDL (28,30,103). O colesterol livre liberado por macrófagos (através da difusão, interação com ABCA1 e ABCG1 ou por *scavenger-receptor B1* (SR-B1)) é esterificado por lecitina colesterol acil-transferase (LCAT) para ésteres de colesterol, na partícula de HDL, em seguida, sendo transportado para o fígado e intestino (excreção trans-intestinal de colesterol) (30,103). Tais partículas de HDL obtêm uma forma esférica, consistindo em duas das principais partículas maduras, HDL2 e HDL3 (28).

Subsequentemente, as evidências sugerem que o HDL-colesterol entrega a sua carga, diretamente para o fígado por meio do SR-B1, ou indiretamente através da transferência do colesterol para partículas de muito baixa densidade (VLDL) ou partículas de LDL, que por sua vez são absorvidos pelo fígado através do receptor de LDL. Esta mudança é efetuada pela proteína de transferência de éster de colesterol (CETP), uma proteína associada à HDL (28). Apolipoproteínas livres de lipídeos ou pré- β -HDL pobres em lipídios são formados em reações catalisadas por proteína de transferência de fosfolipídios (PLTP), CETP, e pela lipase hepática (29). De qualquer maneira, o colesterol finalmente é excretado nas fezes como esteróides neutros ou ácidos biliares (28). Vários mecanismos têm sido associados com a modulação e a função da HDL com o exercício. Fundamentalmente, estas vias são quase idênticas as que são responsáveis por determinar a composição da HDL e incluem alterações em transportadoras de colesterol, CETP, lipase hepática, e lipase lipoprotéica (LPL) (30).

HDL e ApoAI parecem proteger os eritrócitos contra a geração da atividade pró-coagulante e aumentam a atividade anticoagulante da proteína S. Esta última aumenta a função da proteína C ativada, um fator crítico na regulação da coagulação do sangue através de inativação proteolítica dos fatores Va e VIIIa. HDL também é provável que afete a agregação de plaquetas e a inibição da ligação induzida por trombina do fibrinogênio a plaquetas. No DM2, em que a função anti-aterogênica da HDL é defeituosa, a infusão de HDL reconstituído aumenta o potencial anti-inflamatório e o efluxo de colesterol *in vitro* da HDL e reduz a hiper-reatividade das plaquetas através da redução do teor de colesterol nas membranas das plaquetas (102). Estudos *in vitro* também demonstraram que a HDL inibe a expressão de moléculas de adesão endoteliais, tais como *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1), *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1), e E-selectina (28).

Estudos epidemiológicos sugerem que os níveis séricos de HDL-colesterol são influenciados por fatores genéticos (30). Desordens monogênicas no metabolismo da HDL

(envolvendo os genes da ApoAI, LCAT, ABCA1, SCARB1, LPL, lipase hepática (gene LIPC), CETP e alvos adicionais, tais como lipase endotelial (gene LIPG)) aparentemente modulam os aspectos funcionais do HDL-colesterol, e, em resposta à dieta e ao exercício (102).

Em um estudo, a dieta de alto teor calórico foi um importante fator de risco para o dano neuronal resultante de estresse oxidativo relacionado ao metabolismo lipídico. Em um estudo experimental com ratos sob dieta rica em gordura, a dislipidemia mostrou ser um fator de risco independente para o desenvolvimento de neuropatia. Além disso, o estresse oxidativo e respostas inflamatórias desempenham um papel importante na patogênese da neuropatia induzida por dieta rica em gordura (104).

Tem sido observado que, *in vitro*, partículas de HDL-colesterol, podem ser captadas por axônios distais lesados, sendo o colesterol utilizado para a regeneração destas fibras (105). Se esta captação ocorresse também *in vivo*, a partir da ligação de HDL plasmático, pelos receptores SR-B1 já descritos como presentes em axônios distais, uma menor regeneração axonal periférica poderia estar ocorrendo nos pacientes com HDL-colesterol baixo. Em estudos nos quais culturas de neurônios simpáticos de ratas foram incubadas com pravastatina, na ausência de lipídeos fornecidos exogenamente, a síntese de colesterol é inibida e o crescimento axonal é prejudicado. A adição de colesterol nos axônios ou nos corpos celulares de neurônios tratados com este inibidor restaura o alongamento axonal para o normal. Da mesma forma, a oferta de colesterol via lipoproteínas restaura o crescimento axonal normal. Em contraste, as lipoproteínas não fornecem aos axônios fosfatidilcolina suficiente para o alongamento normal quando a síntese de fosfatidilcolina axonal é inibida. Assim, se suporta a ideia de que durante a regeneração axonal, lipoproteínas podem ser retomadas pelos axônios e fornecer colesterol suficiente para a regeneração, mas não fosfatidilcolina (30,105).

Aumento da atividade física de animais tem sido associado com melhor função autonômica podendo ser prevenida a queda da função dos nervos relacionada ao envelhecimento quando os animais praticam exercícios físicos regularmente (106,107). Em ratos infartados, a resistência adquirida no exercício, reduz o estresse cardíaco e melhora significativamente a modulação vascular e autonômica cardíaca (107). Outro estudo, também realizado em ratos infartados, constatou que o exercício físico melhora o sistema autônomo, e tal melhora é mantida mesmo após o período de destreinamento (106). Estes dados colaboram para a hipótese de que, a utilização do exercício físico como estratégia terapêutica, aumenta a função autonômica cardiovascular.

Em humanos, nos quais a presença de desnervação foi avaliada através de biópsia cutânea e estudo dos nervos intra-dérmicos, foi observado que mudança do estilo de vida (exercícios e dieta), além de determinar melhora das alterações lipídicas presentes, determinou aumento da densidade de fibras nervosas na biópsia subsequente (108,109). Um estudo que avaliou os efeitos do exercício sobre a capacidade de regeneração cutânea na SM verificou uma redução na capacidade de regeneração cutânea comparável à observada no diabetes. O exercício induziu uma maior capacidade regenerativa cutânea, sugerindo o potencial benefício de uma modificação comportamental e no estilo de vida para melhoria metabólica e para a função do nervo periférico (109).

O exercício é amplamente reconhecido e recomendado para melhorar o HDL-colesterol, que está comumente anormal em pacientes com diabetes e/ou RI (30). Em crianças, o IMC e o condicionamento aeróbico vêm sendo correlacionados com maioria dos fatores de risco cardiovasculares. Crianças de ambos os sexos, com IMC mais elevado demonstraram um aumento de chances de ter insulinemia elevada e múltiplos fatores de risco cardiovasculares (110).

Mecanismos indiretos pelos quais o exercício pode modificar a função do HDL podem

incluir aumento da biodisponibilidade do NO, o que pode diminuir a modificação oxidativa do HDL e, assim, melhorar a sua função. O exercício físico tem sido relacionado com o aumento da atividade da LPL. Há também uma correlação direta entre a atividade da LPL no plasma e o HDL, como o papel da LPL na maturação da partícula de HDL por carregamento de colesterol e proteínas. A atividade da LPL é alostericamente regulada pela insulina, e a RI melhorando com o exercício, melhora a atividade da LPL que, conseqüentemente, pode contribuir com o aumento da disponibilidade e função do HDL-colesterol. Antioxidantes, tais como paraoxonase (PON), podem também conferir fator protetor (30) (figura 3).

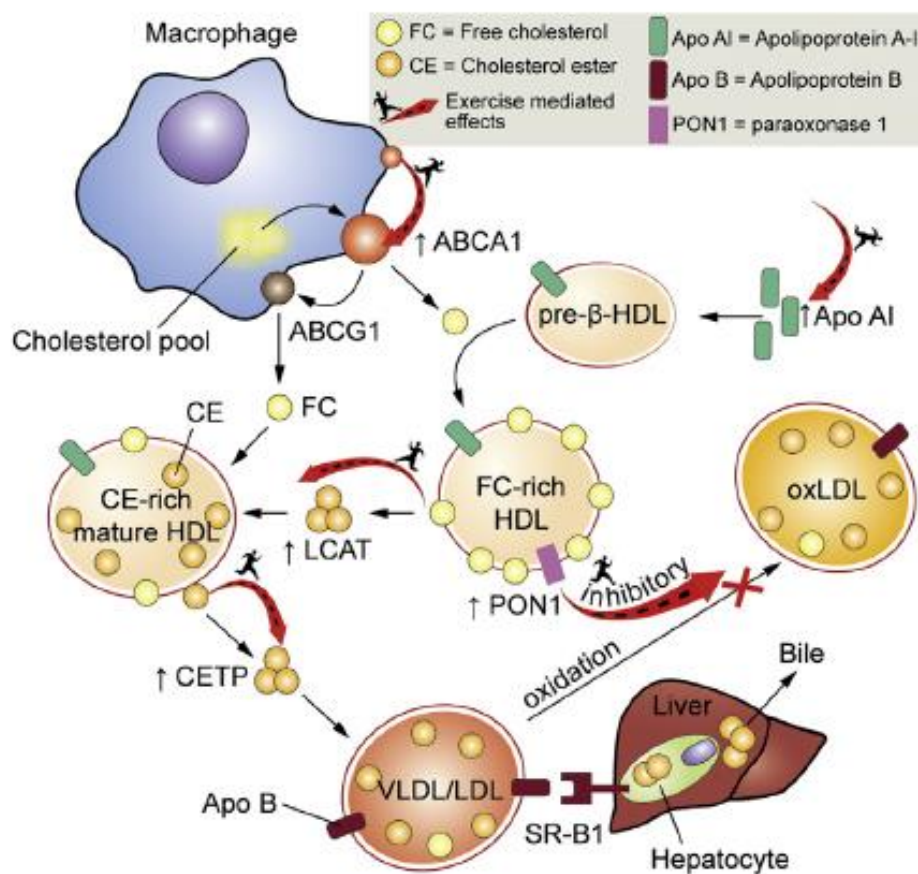


Figura 3. Vias do HDL que podem ser influenciadas pelo exercício (30).

Em um estudo, exercícios físicos realizados por curto prazo (6 semanas) aumentaram

os níveis de HDL-colesterol e as subclasses (HDL2 e HDL3), e os níveis de LCAT (30). Outro estudo sugeriu que cinco semanas de treinamento aeróbio de intensidade moderada, além de implicar em mudanças significativas no peso corporal, melhoraram os níveis de HDL-colesterol em mulheres jovens (111).

Em um ensaio clínico randomizado com 19 crianças, foi realizada uma intervenção de 14 semanas de exercício num grupo de intervenção e um aconselhamento geral sobre saúde no grupo controle. Após 14 semanas de intervenção, foi observado maior nível sérico de HDL-colesterol no grupo que recebeu a intervenção ($p=0,066$). Os pacientes que aderiram ao tratamento também demonstraram uma PAD menor quando comparado ao grupo controle ($p=0,013$) (112).

O estilo de vida que leva ao baixo HDL-colesterol é explicado, principalmente pela não prática de atividade física e exercício aeróbico, tabagismo, excesso de peso corporal e composição da dieta, mas também o consumo de álcool, ressaltando o fato de que as partículas de HDL de alcoólatras são disfuncionais. Isto é importante uma vez que, tem sido demonstrado que não é apenas a quantidade de HDL e o nível de HDL-colesterol plasmático que importa para a prevenção de doença aterosclerótica, mas também a sua qualidade e funcionalidade. A HDL de pacientes diabéticos também perde algumas de suas propriedades antiaterogênicas, mas uma característica comum dos pacientes com DM2 é a dislipidemia aterogênica que se caracteriza exatamente por baixo HDL-colesterol e triglicérides elevados (32).

2.2.10 Polineuropatia, uso de metformina e níveis séricos de vitamina B12

A relação entre o uso prolongado de metformina e a PNP ainda precisa ser estudada.

Segundo alguns estudos, o uso da metformina afetaria a absorção de vitamina B12, o que poderia ser um efeito iatrogênico para a existência de neuropatia (113). A dose de 1g por dia da metformina por mais de 3 anos acarretaria num risco de 2,39 de deficiência de vitamina B12 quando comparados com os que usam somente nos primeiros 3 anos (114). Portanto, a metformina é um preditor para a deficiência de vitamina B12.

A deficiência de vitamina B12 é um fator causador do desenvolvimento da neuropatia (115–117). Em um estudo, ECN e biópsia do nervo sural foram realizadas em três pacientes com deficiência de vitamina B12 e sintomas de PNP. Os achados patológicos foram os de degeneração axonal, mas sem nenhuma evidência de desmielinização. Os pacientes foram acompanhados em intervalos de 5-15 anos do início do tratamento para a deficiência de vitamina B12. A progressão da neuropatia havia cessado após o tratamento, mas em todos os casos anormalidades neurológicas residuais foram encontradas (118).

As características neurológicas da deficiência de vitamina B12 incluem encefalopatia, atrofia óptica, mielopatia e PNP (118). A PNP relacionada à deficiência de vitamina B12 se apresenta como lesões típicas degenerativas nos cordões dorsal e lateral da medula espinal (119). É conhecido que as complicações no sistema nervoso podem ser muito variadas e incluem o nervo periférico e distúrbios psiquiátricos (119). Os sintomas são geralmente parestesia, sensibilidade prejudicada, perda de massa muscular, redução da sensibilidade vibratória e perda dos reflexos, além de ECN anormal (118). Estudos de condução nervosa são comumente anormais. Estudos vêm mostrando que não somente a deficiência da vitamina B12, mas seus baixos níveis séricos também contribuem para o desenvolvimento da PNP (120).

3. JUSTIFICATIVA

A PNP afeta cerca de 2-4% da população em geral, e esse número sobe para 8% quando nos referimos a indivíduos com mais de 55 anos. Quando DM passa a afetar 50% dos indivíduos, estando presente em 80% das úlceras diabéticas que culminam em amputação, o que encurta a vida útil dos pacientes e impõe pesado ônus aos familiares e ao sistema de saúde. A neuropatia ainda causa incapacidade devido à dor e perda da sensibilidade protetora. A dor neuropática exerce impacto substancial no bem físico, mental, psicológico e emocional do indivíduo, interferindo na qualidade de vida do paciente.

Em concordância com estudos que vêm ligando a obesidade e suas complicações e a SM com a PNP, além de considerarmos a alta prevalência dessas co-morbidades, se torna necessário distinguir os fatores causais e associados à PNP, especialmente pelo fato de dois terços dos pacientes com neuropatia permanecerem sem diagnóstico etiológico. Assim, considerando estes fatos, se justifica estabelecer qual a prevalência da PNP em pacientes obesos graus 2 e 3 com SM mas sem DM e quais dos fatores considerados como potencialmente de risco, tais como hiperglicemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemias, peso corporal e cintura aumentados, uso de metformina e níveis séricos baixos de vitamina B12, poderiam estar associados.

Para alcançar a resposta da questão em estudo, realizou-se um estudo transversal em homens e mulheres obesos graus 2 e 3 com SM e sem diabetes, utilizando-se o MNSI como instrumento de avaliação de sinais e sintomas de PNP e buscou-se associar a presença de PNP com variáveis como peso corporal, altura, cintura, glicemia, HDL-colesterol, LDL-colesterol, triglicérides, presença de HAS, uso de metformina e níveis séricos de vitamina B12.

4. HIPÓTESES

4.1 HIPÓTESE NULA

A prevalência de PNP em mulheres e homens com obesidade grau 2 e 3 e SM, não diabéticos, não apresenta associação com fatores metabólicos relacionados a glicemia, triglicerídeos séricos, colesterol sérico, peso corporal, cintura, sexo masculino, uso de metformina e níveis séricos de vitamina B12.

4.2 HIPÓTESE ALTERNATIVA

A prevalência de PNP em mulheres e homens com obesidade grau 2 e 3 e SM, não diabéticos, apresenta associação com fatores metabólicos relacionados a glicemia, triglicerídeos séricos, colesterol sérico, peso corporal, cintura, sexo masculino, uso de metformina e níveis séricos de vitamina B12.

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a prevalência de PNP em mulheres e homens com obesidade grave e SM e buscar pela presença ou não de uma associação de PNP com possíveis alterações metabólicas como hiperglicemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, peso corporal elevado, cintura aumentada, uso de metformina e níveis séricos baixos de vitamina B12, num ambulatório onde os pacientes são referidos para cirurgia bariátrica.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar os valores do escore de MNSI conforme as recomendações da ADA em mulheres e homens com obesidade grau 2 e 3 com SM e sem diabetes;

Avaliar a possibilidade de associação entre peso corporal e da cintura, gênero, níveis de vitamina B12, uso de metformina, HDL-colesterol, LDL-colesterol, triglicerídeos, glicemia e glicemia 2h após 75g de glicose via oral com a presença do escore de MNSI positivo em mulheres e homens com obesidade grau 2 e 3 com SM e sem diabetes.

REFERÊNCIAS

1. Callaghan BC, Hur J, Feldman EL. Diabetic neuropathy: one disease or two? *Curr Opin Neurol.* 2012;25(5):536–41.
2. DCCT. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;329(14):977–86.
3. DCCT. The Effect of Intensive Diabetes Therapy on the Development and Progression of Neuropathy. *Ann Intern Med.* 1995;122(8):561–8.
4. Callaghan B, Feldman E. The Metabolic Syndrome and Neuropathy: Therapeutic Challenges and Opportunities. *Ann Neurol.* 2013;74:397–403.
5. England JD, Asbury AK. Peripheral neuropathy. *Lancet.* 2004;363:2151–61.
6. Smith AG, Singleton JR. Obesity and hyperlipidemia are risk factors for early diabetic neuropathy. *J Diabetes Complications.* 2013;27(5):436–42.
7. Edmonds M, Blundell M, Morris M, Thomas E, Cotton L, Watkins P. Improved survival of the diabetic foot: the role of a specialized foot clinic. *Q J Med.* 1986;60(232):763–71.
8. Adler A, Boyko E, Ahroni J, Smith D. Lower-extremity amputation in diabetes. The independent effects of peripheral vascular disease, sensory neuropathy, and foot ulcers. *Diabetes Care.* 1999;22(7):1029–35.
9. Novella SP, Inzucchi SE, Goldstein JM. The frequency of undiagnosed diabetes and

impaired glucose tolerance in patients with idiopathic sensory neuropathy. *Muscle&Nerve*. 2001;2:1229–31.

10. Smith AG, Rose K, Singleton JR. Idiopathic neuropathy patients are at high risk for metabolic syndrome. *J Neurol Sci*. 2008;273(1-2):25–8.

11. Smith AG, Singleton JR. The Diagnostic Yield of a Standardized Approach to Idiopathic Sensory-Predominant Neuropathy. *Arch Intern Med*. 2004;164:1021–5.

12. Sumner CJ, Sheth S, Griffin JW, Cornblath DR, Polydefkis M. The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. 2003;01:1–4.

13. Singleton JR, Smith AG, Bromberg MB. Increased Prevalence of Impaired Glucose Tolerance in Patients with Painful Sensory Neuropathy. *Diabetes Care*. 2001;24(8):1448–53.

14. Singleton JR, Smith AG, Bromberg MB. Painful sensory polyneuropathy associated with impaired glucose tolerance. *Muscle&Nerve*. 2001;24:1225–8.

15. Papanas N, Vinik AI, Ziegler D. Neuropathy in prediabetes: does the clock start ticking early? *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7(11):682–90.

16. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet*. 2012;379(9833):2279–90.

17. Rajabally YA. Neuropathy and impaired glucose tolerance : an updated review of the evidence. *Acta Neurol Scand*. 2011;124:1–8.

18. Herman RM, Brower JB, Stoddard DG, Casano AR, Targovnik JH, Herman JH, et al. Prevalence of somatic small fiber neuropathy in obesity. *Int J Obes*. 2007;31:226–35.

19. Smith AG. Impaired glucose tolerance and metabolic syndrome in idiopathic

neuropathy. *J Peripher Nerv Syst.* 2012;17:15–21.

20. Hughes RAC, Umapathi T, Gray IA, Gregson NA, Noori M, Pannala AS, et al. A controlled investigation of the cause of chronic idiopathic axonal polyneuropathy. *Brain.* 2004;127(Pt 8):1723–30.

21. Ziegler D, Rathmann W, Meisinger C, Dickhaus T, Mielck A. Prevalence and risk factors of neuropathic pain in survivors of myocardial infarction with pre-diabetes and diabetes. The KORA Myocardial Infarction Registry. *Eur J Pain.* 2009;13(6):582–7.

22. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, Meisinger C, Mielck A. Prevalence of polyneuropathy in Pre-Diabetes and Diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy. *Diabetes Care.* 2008;31:464–9.

23. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, Meisinger C, Mielck A. Neuropathic pain in diabetes, prediabetes and normal glucose tolerance: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Pain Med.* 2009;10(2):393–400.

24. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, Ward JD, Manes C, Ionescu-tirgoviste C, et al. Vascular Risk Factors and Diabetic Neuropathy. *N Engl J Med.* 2005;352:341–50.

25. Ylitalo KR, Sowers M, Heeringa S. Peripheral Vascular Disease and Peripheral Neuropathy in Individuals With Cardiometabolic Clustering and Obesity: National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2004. *Diabetes Care.* 2011;34:1642–7.

26. Wiggin TD, Sullivan KA, Pop-busui R, Amato A, Sima AAF, Feldman EL. Elevated Triglycerides Correlate with Progression of Diabetic Neuropathy. *Diabetes.* 2009;58:1634–40.

27. Steiner G. How Can We Improve the Management of Vascular Risk in Type 2

Diabetes : Insights from FIELD. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2009;23:403–8.

28. Ali KM, Wonnerth A, Huber K, Wojta J. Cardiovascular disease risk reduction by raising HDL cholesterol - Current therapies and future opportunities. *Br J Pharmacol.* 2012;167(6):1177–94.
29. Assmann G, Gotto AM. HDL cholesterol and protective factors in atherosclerosis. *Circulation.* 2004;109(23 Suppl 1):III8–I14.
30. Blazek A, Rutsky J, Osei K, Maiseyeu A, Rajagopalan S. Exercise-mediated changes in high-density lipoprotein: Impact on form and function. *Am Heart J.* 2013;166(3):392–400.
31. Hayashi T, Kawashima S, Itoh H, Yamada N, Sone H, Watanabe H, et al. Low HDL Cholesterol Is Associated With the Risk of Stroke in Elderly Diabetic Individuals. *Diabetes Care.* 2009;32(7):1221–3.
32. Reiner Z, Muacevic-Katanec D, Katanec D, Tedeschi-Reiner E. Low HDL-cholesteron--an important risk factor for cardiovascular diseases. *Lijec Vjesn.* 2011;133(3-4):111–6.
33. IDF. The IDF consensus worldwide definition of the Metabolic Syndrome. *Int Diabetes Fed.* 2006;24.
34. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, et al. Cardiovascular Morbidity and Mortality Associated With the Metabolic Syndrome. *Diabetes Care.* 2001;24(4):683–9.
35. Smith AG, Singleton JR. Idiopathic neuropathy, prediabetes and the metabolic syndrome. *J Neurol Sci.* 2006;242(1-2):9–14.

36. Lupachyk S, Watcho P, Obrosov AA, Stavniichuk R, Obrosova IG. Endoplasmic reticulum stress contributes to prediabetic peripheral neuropathy. *Exp Neurol*. 2013;247:342–8.
37. Pittenger GL, Mehrabyan A, Simmons K, Rice A, Dublin C, Barlow P, et al. Small Fiber Neuropathy is Associated with the Metabolic Syndrome. *Metab Syndr Relat Disord*. 2005;3(2):113–21.
38. Dyck PJ, Dyck PJB, Klein CJ. Does impaired glucose metabolism cause polyneuropathy? Review of previous studies and design of a prospective controlled population-based study. *Muscle Nerve*. 2007;36:536–41.
39. Tesfaye S, Selvarajah D. The Eurodiab study: What has this taught us about diabetic peripheral neuropathy? *Curr Diab Rep*. 2009;9(6):432–4.
40. Russell JW, Feldman EVAL. Impaired Glucose Tolerance — Does it cause neuropathy? *Muscle Nerve*. 2001;24:1109–12.
41. Kissel JT. Peripheral Neuropathy With Impaired Glucose Tolerance. *Arch Neurol*. 2006;63:1055–6.
42. Yagihashi S, Yamagishi S-I, Wada R. Pathology and pathogenetic mechanisms of diabetic neuropathy: correlation with clinical signs and symptoms. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;77 Suppl 1:S184–9.
43. O'Connor AB, Dworkin RH. Treatment of neuropathic pain: an overview of recent guidelines. *Am J Med*. 2009;122(10 Suppl):S22–32.
44. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol*. 2010;9(8):807–19.

45. Ziegler D. Painful diabetic neuropathy: advantage of novel drugs over old drugs? *Diabetes Care*. 2009;32 Suppl 2:S414–9.
46. Cameron NE, Eaton SEM, Cotter MA, Tesfaye S. Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetologia*. 2001;44:1973–88.
47. Low PA, Nickander KK, Tritschler HJ. The Roles of Oxidative Stress and Antioxidant Treatment in Experimental Diabetic Neuropathy. *Diabetes*. 1997;46:S38–42.
48. Dyck PJ, Albers JW, Biessels G, Bril V, Feldman EL, Litchy WJ, et al. Diabetic polyneuropathies : update on research definition , diagnostic criteria and estimation of severity. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;27:620–8.
49. Pop-Busui R. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a clinical perspective. *Diabetes Care*. 2010;33(2):434–41.
50. Callaghan B, Feldman E, Liu J, Kerber K, Pop-busui R, Moffet H, et al. Triglycerides and Amputation Risk in Patients With Diabetes: ten-year follow-up in the DISTANCE study. *Diabetes Care*. 2011;34:635–40.
51. Han T, Bai J, Liu W, Hu Y. A systematic review and meta-analysis of a -lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Eur J Endocrinol*. 2012;16:465–71.
52. Katon JG, Reiber GE, Nelson KM. Peripheral neuropathy defined by monofilament insensitivity and diabetes status: NHANES 1999-2004. *Diabetes Care*. 2013;36(6):1604–6.
53. Gregg EW, Sorlie P, Paulose-Ram R, Gu Q, Eberhardt MS, Wolz M, et al. Prevalence of Lower-Extremity Disease in the U . S . Adult Population > 40 Years of Age With and Without Diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(7):1591–7.

54. Devigili G, Valeria T, Penza P, Camozzi F, Lombardi R, Melli G, et al. The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology. *Brain*. 2008;131:1912–25.
55. Hoitsma E, Reulen JPH, de Baets M, Drent M, Spaans F, Faber CG. Small fiber neuropathy: a common and important clinical disorder. *J Neurol Sci*. 2004;227(1):119–30.
56. Herman WH, Pop-busui R, Braffett B, Martin C, Cleary P, Albers JW, et al. Use of the Michigan Neuropathy Screening Instrument as a measure of distal symmetrical peripheral neuropathy in Type 1 diabetes: results from the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications. *Diabet Med*. 2012;29(7):937–44.
57. Moghtaderi A, Bakhshipour A, Rashidi H. Validation of Michigan neuropathy screening instrument for diabetic peripheral neuropathy. *Clin Neurol Neurosurg*. 2006;108(5):477–81.
58. Choi HY, Do HJ, Oh SW, Lym YL, Choi JK, Joe HG, et al. The Validity of Michigan Neuropathy Screening Instrument as a Screening Test and Risk Factors for Diabetic Peripheral Neuropathy. *Korean Acad Fam Med*. 2007;28:610–5.
59. Mete T, Aydin Y, Saka M, Cinar Yavuz H, Bilen S, Yalcin Y, et al. Comparison of efficiencies of michigan neuropathy screening instrument, neurothesiometer, and electromyography for diagnosis of diabetic neuropathy. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:1-7.
60. Al-Geffari M. Comparison of different screening tests for diagnosis of diabetic peripheral neuropathy in Primary Health Care setting. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2012;6(2):109–15.

61. Gagliardi ART. Neuropatia diabética periférica. *J Vasc Br.* 2003;2(1):67–74.
62. Greene DA, Stevens MJ, Obrosova I, Feldman EL. Glucose-induced oxidative stress and programmed cell death in diabetic neuropathy. *Eur J Pharmacol.* 1999;375(1-3):217–23.
63. Ward KK, Low PA, Schmelzer JD, Zochodne DW. Prostacyclin and Noradrenaline in Peripheral Nerve of Chronic Experimental Diabetes in Rats. *Brain.* 1989;112(1):197–208.
64. Maxfield EK, Cameron NE, Cotter MA. Effects of diabetes on reactivity of sciatic vasa nervorum in rats. *J Diabetes Complications.* 199;11(1):47–55.
65. Cameron NE, Cotter MA, Archibald V, Dines KC, Maxfield EK. Anti-oxidant and pro-oxidant effects on nerve conduction velocity , endoneurial blood flow and oxygen tension in non-diabetic and streptozotocin-diabetic rats. *Diabetologia.* 1994;37:449–59.
66. Takahashi K, Ghatei MA, Hospital H. Elevated plasma endothelin in patients with diabetes mellitus. *Diabetologia.* 1990;33:306–10.
67. Reja A, Tesfaye S, Harris ND, Ward JD. Is ACE Inhibition with Lisinopril Helpful in Diabetic Neuropathy ? *Diabet Med.* 1995;12:307–9.
68. Obrosova IG, Huysen CVAN, Fathallah L, Cao X, Stevens MJ, Greene DA. Evaluation of α 1-adrenoceptor antagonist on diabetes- induced changes in peripheral nerve function , metabolism , and antioxidative defense. *FASEB J.* 2000;14:1548–58.
69. Malik RA, Williamson S, Abbott C, Carrington AL, Iqbal J, Schady W. Early report Effect of angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitor trandolapril on human diabetic neuropathy : randomised double-blind controlled trial. *Lancet.* 1998;352:1978–81.
70. Russell JW, Sullivan KA, Windebank AJ, Herrmann DN, Feldman EL. Neurons

undergo apoptosis in animal and cell culture models of diabetes. *Neurobiol Dis.* 1999;6(5):347–63.

71. Edwards JL, Quattrini A, Lentz SI, Figueroa-Romero C, Cerri F, Backus C, et al. Diabetes regulates mitochondrial biogenesis and fission in mouse neurons. *Diabetologia.* 2010;53(1):160–9.

72. Burchiel KIMJ, Russell LC, Lee RP, Sima AAF. Spontaneous activity of primary afferent nervons in diabetic BB/Wistar rats: a possible mechanism of chronic diabetic neuropathic pain. *Diabetes.* 1985;34:1210–3.

73. Soriano F, Virág L, Jagtap P, Szabó E, Mabley J, Marton A, et al. Diabetic endothelial dysfunction : the role of poly (ADP-ribose) polymerase activation. *Nat Med.* 2001;7(1):108–13.

74. Heine RJ, Balkau B, Ceriello A, Del Prato S, Horton ES, Taskinen M-R. What does postprandial hyperglycaemia mean? *Diabet Med.* 2004;21(3):208–13.

75. Su Y, Liu X-M, Sun Y-M, Jin H-B, Fu R, Wang Y-Y, et al. The relationship between endothelial dysfunction and oxidative stress in diabetes and prediabetes. *Int J Clin Pract.* 2008;62(6):877–82.

76. Thrainsdottir S, Malik RA, Dahlin L, Wiksell P, Eriksson K, Rosén I, et al. Endoneurial capillary abnormalities presage deterioration of glucose tolerance and accompany peripheral neuropathy in man. *Diabetes.* 2003;52:2615–22.

77. Cleland SJ, Petrie JR, Ueda S, Elliott HL, Connell JMC. Insulin as a vascular hormone: implications for the pathophysiology of cardiovascular disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1998;25:175–84.

78. WHO. Obesity and overweight. World Health Organization. 2015.
79. Repetto G, Rizzolli J, Bonatto C. Prevalência, riscos e soluções na obesidade e sobrepeso: Here, There, and Everywhere. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2003;47(6):633–5.
80. WHO Technical Report Series 894. (1999: Geneva S. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. 2000. 252 p.
81. Attallah H, Friedlander AL, Hoffman AR. Visceral obesity, impaired glucose tolerance, metabolic syndrome, and growth hormone therapy. *Growth Horm IGF Res.* 2006;16 Suppl A:S62–7.
82. Ilanne-Parikka P, Eriksson JG, Lindstrom J, Hamalainen H, Keinanen-Kiukaanniemi S, Laakso M, et al. Prevalence of the Metabolic Syndrome and Its Components: Findings from a Finnish general population sample and the Diabetes Prevention Study cohort. *Diabetes Metab.* 2004;27(9):2135–40.
83. Kim B, Feldman EL. Insulin resistance in the nervous system. *Trends Endocrinol Metab.* 2012;23(3):133–41.
84. Oltman CL, Coppey LJ, Gellett JS, Davidson EP, Lund DD, Yorek M a. Progression of vascular and neural dysfunction in sciatic nerves of Zucker diabetic fatty and Zucker rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005;289(1):E113–22.
85. Obrosova IG, Ilnytska O, Lyzogubov VV, Pavlov IA, Mashtalir N, Nadler JL, et al. Effects of “Healthy” Diet and Aldose Reductase Inhibition. *Diabetes.* 2007;56:2598–608.
86. Anderson NJ, King MR, Delbruck L, Jolivald CG. Role of insulin signaling impairment, adiponectin and dyslipidemia in peripheral and central neuropathy in mice. *Dis Model Mech.* 2014;7(6):625–33.

87. Xu L, Tang D, Guan M, Xie C, Xue Y. Effect of high-fat diet on peripheral neuropathy in C57BL/6 mice. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:1-8.
88. Vincent AM, Hinder LM, Pop-busui R, Feldman EL. Hyperlipidemia: a new therapeutic target for diabetic neuropathy. *J Peripher Nerv Syst*. 2009;267:257–67.
89. IDF. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome Part 1 : Worldwide definition for use in clinical practice. 2006;1–16.
90. Alberti K, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome — a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366:13–6.
91. Visser NA, Vrancken AF, van der Schouw YT, van den Berg LH, Notermans NC. Chronic idiopathic axonal polyneuropathy is associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2013;36:817–22.
92. Davis WA, Norman PE, Bruce DG, Davis TME. Predictors, consequences and costs of diabetes-related lower extremity amputation complicating type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia*. 2006;49(11):2634–41.
93. Humphrey A, Dowse G, Thoma K, Zimmet P. Diabetes and Nontraumatic Lower Extremity Amputations : Incidence , risk factors , and prevention — a 12 - year follow - up study in Nauru. *Diabetes Metab*. 1996;19:710–4.
94. ADA. Report and Recommendations of the San Antonio Conference on Diabetic Neuropathy. *Diabetes Care*. 1988;11(7):592–7.
95. Severo M. Perguntas e respostas sobre pré-diabetes. Sociedade Brasileira de Diabetes. 2015.

96. Dyck PJ, Clark VM, Overland CJ, Davies JL, Pach JM, Dyck PJB, et al. Impaired glycemia and diabetic polyneuropathy: the OC IG Survey. *Diabetes Care*. 2012;35:584–91.
97. UKPDS Study Group. 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(Ukpds 33):837–53.
98. Azad N, Emanuele N V., Abaira C, Henderson WG, Colwell J, Levin SR, et al. The effects of intensive glycemic control on neuropathy in the VA cooperative study on type II diabetes mellitus (VA CSDM). *J Diabetes Complications*. 1999;13(5-6):307–13.
99. Duckworth W, Abaira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360(2):129–39.
100. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving H-H, Pedersen O. Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2003;348:383–93.
101. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: An analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet*. 2010;376(9739):419–30.
102. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Borén J, Catapano AL, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: Evidence and guidance for management. *Eur Heart J*. 2011;32(11):1345–61.
103. Scanu AM, Edelstein C. HDL: bridging past and present with a look at the future.

FASEB J. 2008;22(12):4044–54.

104. Ozay R, Uzar E, Aktas A, Uyar M, Gurer B, Evliyaoglu O, et al. The role of oxidative stress and inflammatory response in high-fat diet induced peripheral neuropathy. *J Chem Neuroant.* 2014;55:51–7.

105. Posse de Chaves EI, Rusinol AE, Vance DE, Campenot RB, Vance JE. Role of lipoproteins in the delivery of lipids to axons during axonal regeneration. *J Biol Chem.* 1997;272(49):30766–73.

106. Rodrigues B, Santana AA, Santamarina AB, Oyama LM, Caperuto ÉC, de Souza CT, et al. Role of Training and Detraining on Inflammatory and Metabolic Profile in Infarcted Rats: Influences of Cardiovascular Autonomic Nervous System. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:1–13.

107. Grans CF, Feriani DJ, Absamra MEV, Rocha LY, Carrozzi NM, Mostarda C, et al. Resistance Training After Myocardial Infarction in Rats: Its Role on Cardiac and Autonomic Function. *Arq Bras Cardiol.* 2014;103(1):60–8.

108. Smith AG, Russell J, Feldman EL, Goldstein J, Peltier A, Smith S, et al. Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy. *Diabetes Care.* 2006;29(6):1294–9.

109. Singleton J, Marcus R, Lessard M, Jackson J, Smith A. Supervised exercise improves cutaneous reinnervation capacity in metabolic syndrome patients. *Ann Neurol.* 2015;77(1):146–53.

110. Gonçalves R, Szmuchrowski LA, Medeiros ML De, Couto BP, Lamounier JA. Association of body mass index and aerobic physical fitness with cardiovascular risk factors in children. *Rev Paul Pediatr.* 2014;32(3):208–14.

111. Eftekhari E, Zafari A, Gholami M. Physical activity , lipid profiles and Leptin. *J Sport Med Phys Fit.* 2015;(Mar 13).
112. Cesa CC, Barbiero SM, Petkowicz RDO, Martins CC, Marques R das V, Andreolla AAM, et al. Effectiveness of Physical Exercise to Reduce Cardiovascular Risk Factors in Youths : A Randomized Clinical Trial. *J Clin Med Res.* 2015;7(5):348–55.
113. Wile DJ, Toth C. Association of metformin, elevated homocysteine, and methylmalonic acid levels and clinically worsened diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care.* 2010;33(1):156–61.
114. Ting R, Szeto C, Chan M, Ma K, Chow K. Risk Factors of Vitamin B 12 Deficiency in Patients Receiving Metformin. *Arch Intern Med.* 2006;166:1975–9.
115. England JD, Gronseth GS, Franklin G, Carter G, Kinsella L, Cohen J, et al. Practice Parameter: Evaluation of distal symmetric polyneuropathy: Role of autonomic testing, nerve biopsy, and skin biopsy (an evidence-based review). *Neurology.* 2009;72:177–84.
116. Lindergrnbaum J, Rosenberg IH, Wilson PW, Stabler SP, Allen RH. Prevalence of cobalamin deficiency in the Framingham elderly population. *Am J Clin Nutr.* 1994;60:2–11.
117. Lindenbaum J, Savage DG, Stabler SP, Allen RH. Diagnosis of cobalamin deficiency: II. Relative sensitivities of serum cobalamin, methylmalonic acid, and total homocysteine concentrations. *Am J Hematol.* 1990;34(2):99–107.
118. McCombe P, McLeod J. The Peripheral Neuropathy of Vitamin B12 Deficiency. *J Neurol Sci.* 1984;66:117–26.
119. Reynolds E, Road C. Vitamin B12 , folic acid , and the nervous system. *Lancet Neurol.* 2006;5:949–60.

120. Saperstein DS, Wolfe GI, Gronseth GS, Nations SP, Herbelin LL, Bryan WW, et al. Challenges in the Identification of Cobalamin-Deficiency Polyneuropathy. *Arch Neurol.* 2003;60:1296–301.

6. ARTIGO

Artigo: Peripheral polyneuropathy in severely obese patients with metabolic syndrome but without diabetes: association with high blood pressure, BMI and low HDL-cholesterol

O presente artigo foi elaborado conforme as normas da Revista *Metabolic Syndrome and Related Disorders*.

Peripheral polyneuropathy in severely obese patients with metabolic syndrome but without diabetes: association with high blood pressure, BMI and low HDL-cholesterol

Otto Henrique Nienov¹, Luciana Matte², Lisiane Stefani Dias¹, Helena Schmid^{1,2,3,4}

¹Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia, UFRGS, Porto Alegre, Brazil.

²Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, UFCSPA, Porto Alegre, Brazil.

³Departamento de Medicina Interna, UFRGS, Porto Alegre, Brazil.

⁴Centro de Tratamento da Obesidade, Hospital Santa Rita/Complexo Hospitalar Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil.

Correspondence to:

Dra. Helena Schmid

Departamento de Medicina Interna, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Rua Ramiro Barcelos 2350/700, 90035-903 – Santa Cecília, Porto Alegre, RS, Brazil.

Phone: +55051 9514-8055

E-mail: schmidhelena@yahoo.com.br

Summary

Background: Peripheral polyneuropathy (PPN) related to diabetes has been reported in association with causal factors such as obesity, hypertriglyceridemia, systemic arterial hypertension (SAH) and metabolic syndrome (MS), changes which frequently precede diabetes. To evaluate the prevalence of PPN in subjects with grade 2 and 3 obesity with MS without diabetes and to investigate for possible associating factors.

Methods: A cross-sectional study performed with grade 2 and 3 obese subjects with MS and without a diagnosis of diabetes using the Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI) to assess the presence of PPN.

Results: A total of 46 of 218 obese patients grade 2 and 3 with MS and without diabetes had PPN. From the variables studied, SAH ($p=0.003$), mean blood pressure (MBP) ($p<0.001$), low HDL-cholesterol ($p=0.011$), serum levels of HDL-cholesterol ($p=0.048$), BMI ($p=0.036$) and waist circumference ($p=0.035$) were significantly associated with PPN. There was a tendency for serum triglyceride levels ($p=0.107$) to associate with the presence of PPN. After multivariate regression, SAH, low HDL-cholesterol, BMI and waist circumference remained independently associated.

Conclusion: Low levels of HDL-cholesterol, hypertension and increase of BMI and waist circumference are associated with PPN defined by the MNSI in patients with severe obesity and metabolic syndrome but without diabetes.

Keywords: Peripheral polyneuropathy, obesity, metabolic syndrome, hypertension.

Author Disclosure Statement

The authors declare that no competing financial interests exist for the present paper.

Introduction

Clinical trial results have shown that intensive metabolic control reduces the incidence and progression of neuropathy in patients with diabetes mellitus (DM) type 1 (DM1). Yet, for patients with type 2 diabetes (DM2), it is unclear that glycemic control has so striking effect, although other microvascular complications can be clearly prevented. As polyneuropathy occurring in patients with DM2 has been related to risk factors such as obesity, dyslipidemia, peripheral arterial disease, vitamin deficiencies and pre-diabetes, these and other factors often associated with DM2 presence could have a relevant impact as determinant on the onset and progression of the disease (1–3).

On the other hand, peripheral polyneuropathy (PPN) has also been reported at 11 to 62% of patients with pre-diabetes or impaired glucose tolerance (IGT) (4–10), and among subjects with IGT, 11-25 % have PPN and 13-21 % have neuropathic pain (10). Due to these descriptions, it has been suggested that neuropathy related to IGT represents the earlier stage of the nerve lesion in a diabetic patient (5) and is characterized by being less severe (7,10) and by often involving only the thin fibers (7,8,11–13).

Besides pre-diabetes, other metabolic disorders such as obesity, increased visceral fat, systemic arterial hypertension (SAH), high triglycerides and other dyslipidemias, associated or not, have been described as risk factors for PPN (14–18). If in DM2 these associations had great impact on PPN, patients who have them, even before having metabolic changes consistent with the diagnosis of DM, could already present PPN. Therefore, knowing the prevalence of PPN and its risk factors for patients with predisposition to DM could be useful to define the determining factors of PPN in obese patients with and without DM2.

In Brazil, it is estimated that between 0.5 to 1% of the population has obesity grade 3 or morbid obesity (19). Obesity and its complications, including dyslipidemia (20), especially

hypertriglyceridemia (21,22), have been related to the risk of neuropathy and/or neuropathic pain in patients with (23) and without diabetes (20) and in the IGT (5). Moreover, such risk increases when obesity is associated with little physical activity (24).

SAH and obesity are risk factors for idiopathic PPN progression (25) and individuals with PPN show higher prevalence of SAH (18). As these are components of the metabolic syndrome (MS) studies evaluating if the presence of MS is associated with a higher risk of developing autonomic and sensory-motor neuropathic disease could better elucidate the relationship between the components of the syndrome and the presence of PPN (14). Accordingly, Smith et al. (2008) (5), already suggested that MS may be an important factor in the PPN.

Therefore, considering the above reported aspects, we sought to establish the prevalence of PPN in obese patients grade 2 and 3 with MS and without DM and which possible risk factors such as hyperglycemia, dyslipidemia, increased body weight or waist circumference, use of metformin and decreased serum vitamin B12 levels are associated with the presence of PPN defined by the Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI).

Methods

Subjects

A cross-sectional study in women and men with grade 2 and 3 obesity (severe obesity) with MS and without diabetes was conducted in the Obesity Treatment Center (OTC) at Santa Rita Hospital of the Hospital Complex Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, in the period of January to December 2014. The studied subjects underwent tests and appointments according to a surgical protocol to undergo bariatric surgery. Patients were evaluated consecutively during their routine visits by two examiners who were unaware of the comorbidities related to obesity or dyslipidemia and MS components that the patient had. The following inclusion criteria were adopted: patients of both sexes, minimum age of 18, grade 2 and 3 obesity established by the World Health Organization (WHO) (26) (BMI ≥ 35 to 39.9 kg/m^2 and BMI $\geq 40 \text{ kg/m}^2$, respectively), with SM established by the International Diabetes Federation (IDF) (27), without diabetes diagnosis according to American Diabetes Association (ADA) (28) and participation consent in the study. Exclusion criteria were: individuals with hypothyroidism (TSH levels greater than 6 mU/L), vitamin B12 deficient patients (serum levels below 210 pg/mL), prior bariatric surgery, patients with a history of alcohol abuse according to the CAGE questionnaire (29), creatinine clearance less than 60 mL/min according to the Cockcroft-Gault (30), acute liver disease, leprosy, HIV positive, nursing mothers and pregnant women.

By patients charts analysis, the following data, which was obtained in the last three months of assessment for neuropathy, were collected: anthropometric data and blood pressure (mmHg), and serum - fasting glycemia (mg/dL) glucose 2 hours after intake of 75g of glucose

(mg/dL), glycosylated hemoglobin (HbA1c) (%), total cholesterol (mg/dL), HDL-cholesterol (mg/dL), LDL-cholesterol (mg/dL), triglycerides (mg/dL), creatinine (mg/dL), TSH (mU/L) and vitamin B12 (pg/mL). After authorizing their participation in the study, patients were asked to complete the questionnaire which comprised questions about the presence of neuropathy – the MNSI (31,32). Simultaneously, researchers evaluated the presence and degree of neuropathy by physical examination, using MNSI. In addition, waist circumference was measured at the same day that presence of neuropathy was evaluated.

MS was characterized according to the IDF criteria (27), and considered present when the waist was ≥ 80 cm for women and ≥ 94 cm for men and at least two of the following risk factors were also present: triglycerides ≥ 150 mg/dL, HDL-cholesterol < 40 mg/dL for men and < 50 mg/dL for women, systolic blood pressure ≥ 130 mmHg or diastolic blood pressure ≥ 85 mmHg, or fasting glucose ≥ 100 mg/dL, or previous diagnosis of DM, or patients undergoing treatment for hypertension or dyslipidemia.

LDL-cholesterol was defined as increased if > 130 mg/dL, fasting glucose ≥ 100 mg/dL and < 126 mg/dL was considered as fasting hyperglycemia (28), blood glucose 2 hours after oral intake of 75 g of glucose ≥ 140 mg/dL and < 200 mg/dL was defined as IGT (33), HbA1c $< 6.5\%$ was considered normal (28), and creatinine > 1.4 mg/dL.

Of the 315 patients, 67 were excluded for having diabetes, 23 for not having criteria for MS, 3 for hypothyroidism, 3 for previous bariatric surgery and one for vitamin B12 deficiency. In the end, 218 individuals remained in the study.

Ethical aspects

The study was approved by the Research Ethics Committee of the Hospital Complex

Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre and all patients were informed about this research through the Free and Clarified Consent Term (FCCT), according to resolution 466/2012.

Proceedings

MNSI was used to assess the presence and degree of neuropathy (31,32). This instrument was first validated with the Consensus of San Antonio criteria (34) and was highly specific (79%) and sensitive (61%) (31).

Questionnaire of symptoms from MNSI consists of 15 questions, which were translated into Portuguese and used to track the PPN symptoms. The maximum amount of points achieved per patient was 13 points since questions 4 and 10 serve to assess the association with peripheral vascular disease and asthenia, respectively. The higher the patient score the greater is its degree of neuropathic symptoms.

On MNSI physical examination, criteria such as the appearance of the feet, presence or absence of ulceration, Achilles reflex, sensitivity to vibration and pressure with monofilament were evaluated. All patients with PPN had symptoms according to the questionnaire MNSI. The survey was conducted in a comfortable and calm room of the OTC, with temperatures between 22°C and 26°C. The patients remained seated or at supine position lying comfortably and blindfolded to raise the perception.

Each part of the test was recorded. The appearance of the feet was considered abnormal when deformities such as hammer toes, overlapping toes, hallux valgus, joint subluxation, head of the prominent metatarsal and median convexity were found. The score was distributed with a point for any abnormality, as well as ulceration, and zero for normal. For the vibratory sensibility exam, initially it was applied a tuning fork of 128 Hz on any

bony prominence of the finger, elbow or patient's clavicle to perceive the type of feeling tested (presence of vibration versus absence). After, the tuning fork was applied perpendicular and steadily on the bony part of the distal phalanx of the hallux, with the patient blindfolded. Patient was asked if the vibratory perception was present or absent. The test was considered abnormal (1 point) if the vibratory perception was absent. When the patient answered correctly about the presence of vibration, the same was instructed to report when it stopped feeling it. Immediately after the report, the examiner moved the tuning fork to the second distal phalanx of his first finger of the hand and clocked the time until the sensation of vibration was no longer felt. If the period of vibration felt by the examiner exceeded 10 seconds, the test was also considered abnormal (1/2 points).

The Semmes-Weinstein monofilament was used in the pressure sensitivity examination and it was applied in the same location as the tuning fork. Initially, the monofilament was applied perpendicular to the skin surface with sufficient force to bend in the hand or elbow of the patient to demonstrate the type of sensation it would be tested. When folded, it produces a 10 g pressure on the skin surface. On examination, the monofilament was folded out for about 2 seconds. The pressure was then removed and the patient is asked about the presence or absence of sensitivity. When the feeling was absent, a point was assigned to the score; decreased sensation, half a point; present sensation, no point. Finally, a test was conducted to evaluate the response to a blow with a neurological hammer on the Achilles tendon, just above its insertion on the calcaneus, with the patient seated and with his legs dangling (Achilles reflex). To this result one point was given when the reflex was absent; half a point when presented with one reinforcement and zero point when present, even without reinforcement. In total, the points were summed and it was assigned a cutoff of 2 or more for the presence of neuropathy.

Statistical analysis

At first, a univariate descriptive analysis was performed, in which the quantitative data were described by the median and the qualitative data by frequency. All categorical data were tested using the chi-square test or Fisher's exact test, when appropriate. Continuous variables were first tested using the Shapiro-Wilk test followed by the Student t test to compare the average if normal distribution of the data was found. Mann-Whitney test was used when the distribution was not normal. Significant difference was considered when $p \leq 0.05$.

At last, Poisson regression analysis was performed to assess which of the factors studied was independently associated with the occurrence of PPN. The combination of measures was evaluated by the prevalence ratio for the 95% confidence interval. Variables included in the model were those which in the univariate analysis had a result of p lower or equal to 0.1. The statistical program used was SPSS for Windows, version 18.

Results

A 21% prevalence (n= 46) of PPN was found in individuals with obesity grade 2 and 3 with MS and not diagnosed with diabetes. In this study, 81.2 % of individuals with obesity grade 2 and 3 with MS and without DM were female. In Table 1, we verified the features of the 218 individuals evaluated for PPN presence, according to MNSI, with cut-off point ≥ 2.0 .

According to the data found, there was a higher frequency of SAH and low HDL-cholesterol in the neuropath group compared to the non-neuropath group (p=0.003 and p=0.011, respectively). In both groups, most subjects had grade 3 obesity (78.3% vs 72.1%, respectively). There were no significant differences between neuropathic and non-neuropathic patients on the number of individuals with high levels of LDL-cholesterol (p=0.935), hypertriglyceridemia (p=0.730), increased HbA1c (p=0.557), impaired fasting glucose (p=0.737), use of metformin (p=0.692) and pre-diabetes or IGT (p=0.949).

In Table 2 are the anthropometric and clinical data, which are expressed as median, from the study subjects with obesity grade 2 and 3 with MS and without DM, evaluated for the presence of PPN according to MNSI, with cut-off point ≥ 2.0 .

From the anthropometric and clinical data analyzed, the group with neuropathy showed higher BMI, waist circumference and MBP, and lower serum levels of HDL-cholesterol when compared to those without neuropathy (p=0.036, p=0.035, p<0.001 and p=0.048, respectively). There was a tendency towards higher average body weight and higher serum levels of triglycerides in the neuropathy group compared to the non-neuropathy group (p=0.081 and p=0.107, respectively).

On the other hand, there was no significant difference between the neuropathy and non-neuropathy group, respectively, on: age (35 years vs. 34 years, p=0.236), height (1.65m vs 1.63m, p=0.869), fasting glucose (94 mg/dL vs. 93 mg/dL, p=0.765), blood glucose 2

hours after oral intake of 75 g glucose (126 mg/dL versus 127 mg/dL, $p=0.756$), HbA1c (5.8 % vs 5.6 %, $p=0.264$), total cholesterol (188 mg/dL versus 187 mg/dL, $p=0.460$), LDL-cholesterol (111 mg/dL versus 114 mg/dL, $p=0.281$), creatinine (0.8 mg/dL vs. 0.8 mg/dL, $p=0.698$), TSH (2.2 mU/L vs 2.2 mU/L; $p=0.860$) and vitamin B12 (445 pg/mL vs 441 pg/mL, $p=0.772$).

Based on the evaluated data, we performed a multivariate Poisson regression (Table 3) in order to assess which of the factors was independently associated with the occurrence of PPN in individuals with grade 2 and 3 obesity with MS and without DM.

In model 1, the variables used were low HDL-cholesterol, SAH, BMI and triglycerides. PPN was associated with low HDL-cholesterol ($p=0.006$), SAH ($p=0.002$) and BMI ($p=0.006$), but there was no association with serum triglycerides levels. In model 2, we used the low HDL-cholesterol, SAH, waist circumference and triglycerides variables. There was PPN association with low HDL-cholesterol ($p=0.007$), SAH ($p=0.002$) and waist circumference ($p=0.009$) and again, there was no association with serum triglyceride levels and the presence of PPN.

A cutoff ≥ 2.5 of MNSI was also used to assess the presence of PPN. By using this cutoff point, we would have a prevalence of PPN of 11% ($n=24$) in subjects with grade 2 and 3 obesity with MS and without DM. When we performed the multivariate Poisson regression model, only the low HDL-cholesterol was independently associated with the presence of PPN defined by this other cut-off point (RP=4.09; IC 95%: 1.02-16.5; $p=0.048$).

Discussion

Few studies assess the prevalence of PPN and factors associated with it in obesity and metabolic syndrome. This study aimed to evaluate the prevalence and some factors that could be associated with PPN in both men and women with severe obesity and MS, but without diabetes. We observed a 21% prevalence of PPN in these individuals and, although there were more women (73.9%) with PPN than men the difference between both sexes was not significant. Ylitalo et al (2011), in a study based on data from men and women in the NHANES study, found a 10.9% prevalence of PPN in the obese group (18). Although we found twice as many individuals with PPN, it seems important to identify differences between this and the present study, which may have contributed to this disparity. In the comparative study, participants were older than 40 years, obesity was determined by a lower BMI (≥ 30 kg/m²) and they were not selected for the presence of MS. Moreover, diabetic patients were not excluded and the presence of PPN was evaluated using Semmes-Weinstein monofilament applied in three different locations at the plantar aspect of each foot (method which identifies neuropathy only later than the majority of other methods).

Data varied when considering the prevalence of PPN in subjects with IGT. Singleton et al. (2001) evaluated 107 idiopathic neuropathy patients and obtained a 34% prevalence of IGT individuals, of which 92% had neuropathic pain and 81% had sensory complaints (8). Smith and Singleton (2004) found a 45% prevalence of pre-diabetes in patients with idiopathic sensory neuropathy (6). Ziegler et al. (2008) found a 13% prevalence of PPN in individuals with pre-diabetes, 11.7% in those with impaired fasting glucose and 7.4% in normal (15). A study performed between 1999 and 2004 in individuals above 40 years has shown that, compared with patients without diabetes, pre-diabetic subjects had 11% higher risk of PPN (35). However, several groups have observed higher prevalence than expected of

pre-diabetes in patients with idiopathic neuropathy in comparison with data of the healthy population (20).

No difference was found between the percent of patients with positive criteria for pre-diabetes (fasting hyperglycemia, HbA1c and altered hyperglycemia 2 hours after 75 grams oral glucose intake in groups with and without neuropathy), which suggests that the loss of glycemic control is not the main determinant mechanism of polyneuropathy in the neuropathy group. In addition, there was no association between the presence of PPN with gender, age, weight, height, SBP, DBP, LDL-cholesterol and total cholesterol.

After a multivariate Poisson regression in two different models, one using BMI and other considering waist circumference, SAH, low HDL-cholesterol and BMI, they demonstrated to be independently associated with the presence of PPN, in the first model and, in the second model, SAH, low HDL-cholesterol and waist circumference were also associated. Considering these study models, severely obese individuals with MS and without DM with low HDL-cholesterol had approximately 3 times higher prevalence of PPN and hypertensive individuals would have 2 times higher chances of having it. Similarly, Callaghan et al. (2011) related triglyceride levels with the risk of amputation in patients with diabetes and showed that HDL-cholesterol levels between 40-59 mg/dL confer protection against the probability of having a lower limb amputation (36).

Another study showed that SAH and abdominal obesity are more prevalent (2.9 times more and 3.3 time, respectively) in patients with chronic idiopathic axonal polyneuropathy (CIAP). In the same study, 55% of individuals with CIAP had MS, and those who had predominantly sensory pain, 62% had MS (24).

Tesfaye et al. (2005) found that cardiovascular risk factors are the ones associated with the development of neuropathy, such as: BMI and serum levels of total cholesterol, LDL-cholesterol and triglycerides (37). We observed that, although there was a tendency of

association between serum triglyceride levels with the presence of PPN, this association was not confirmed in the multivariate regression.

In the KORA study (24), serum triglycerides were not associated with neuropathic pain. In another research, there was an association of triglycerides with lower limb amputation however; there was no association with LDL and HDL-cholesterol (36). Other groups have also associated triglyceride levels with the incidence of neuropathy (21,22,37).

Our study, worked with the hypothesis that obese patients grade 2 and 3 with MS and without diabetes and with PPN would have lower levels of vitamin B12 compared to those without PPN and that there would be an association with the use of metformin, since many pre-diabetic patients, in our environment, receive metformin prescription to prevent the evolution to DM. However, the results showed no association between the presence or PPN with vitamin B12 levels, nor with the use of metformin.

We demonstrate that there is a significant prevalence of PPN in severely obese subjects with MS without diabetes diagnosis and there is a significant association of PPN with frequently obesity related factors (low HDL-cholesterol levels, SAH, BMI and circumference waist). When increasing MNSI cutoff point to ≥ 2.5 , the only factor associated with the presence of neuropathy was low HDL-cholesterol. We found important to consider this finding as the most consistent one and we will make some considerations about this possibility.

Besides being a marker for future (38) or concurrent (39) cardiovascular disease, low HDL-cholesterol is also associated with many clinical situations like low levels of physical activity (39) accordingly, the main recommendation made to increase HDL-cholesterol is physical exercise (40–42).

Clinical and epidemiological studies have shown that HDL, a plasma lipoprotein class, can be very heterogeneous in size and density, and have an athero-protective role attributed to

its ability to promote efflux of cholesterol from arterial macrophages loaded with cholesterol (43,44). However recent studies have recognized a great physical heterogeneity of HDL, which is associated with its multiple functions. Both the protein and lipid components of these particles are involved in its effect. The apolipoprotein AI (ApoA-I) is quantitatively the major protein constituent having a suitable structure for transporting lipids. It readily interacts with the ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1), the scavenger-receptor B-1 (SR-B1) and activates the enzyme lecithin-cholesterol acyl transferase (LCAT), which is essential for the maturation of HDL. The resulting primary mature particles are HDL2 and HDL3. Moreover, ApoA-1 has antioxidant and anti-inflammatory properties, together with other enzymes. Regarding the lipid fraction, an atheroprotective role has been recognized by sphingolipids, particularly sphingosine-1-phosphate (S1P), which is involved in the process of cholesterol reverse transfer. All these atheroprotective functions are apparently lost in the plasma of patients with systemic inflammation, coronary heart disease, diabetes and chronic kidney disease; plasma of these patients is considered dysfunctional (43–45). Certainly, as was observed in this study for patients classified as neuropathic, when HDL-cholesterol levels are low, the atheroprotective effect is also decreased.

On the other hand, it has been observed that, *in vitro*, HDL-cholesterol particles can be captured by injured distal axons and used for the regeneration of these fibers (46). If this uptake also occurred *in vivo*, from plasma HDL binding, by the SRB-1 receptors previously described as present in distal axons, lower peripheral axonal regeneration could be occurring in patients with low HDL-cholesterol, which would explain our findings.

Increased physical activity of animals has been associated with better autonomic function and could prevent the decrease of nerve function related to aging when animals practice regular exercise (47,48). In humans, in which the presence of denervation was assessed by skin biopsy and study of intra-dermal nerves, it was observed that lifestyle

changes (exercise and diet), not only determined improvement of the lipid abnormalities present but also determined an increase of nerve fibers density in the subsequent biopsy (49,50). These data, as well as the present study, suggest that HDL-cholesterol could be either a mediator involved in this effect as well as a marker indicating few physical activity or other alterations, for example, increased oxidative stress which would favor neuronal dysfunction. If the results found in this study are proven in studies with other population samples and other designs, there would be a common explanation for the etiology of neuropathy in sedentary subjects (obese, with MS and DM2).

No difference was found between men and women for the presence of PPN and the study variables. Low number of men with PPN was the limitation of this study to evaluate this aspect. Increasing the number of men in the neuropathic group would allow us to analyze if all associated factors found would associate in both sexes or if any of these would prevail in male or female. As men have an average HDL-cholesterol values lower than normal women, it is possible that the prevalence of neuropathy and amputations in men is a reflection of these lower HDL-cholesterol levels. Another limitation for assessment of this relationship is the study design, which is transverse. In a longitudinal study performed with a larger number of patients with PPN and obesity grade 2 and 3 with MS and without diabetes, other associations would be found. Therefore, cross-sectional studies with larger sample and higher number of men, and longitudinal studies would be necessary to confirm that PPN is associated with low serum HDL-cholesterol and whether there are other associated risk factors for PPN in these patients.

Conclusion

Our study observed a 21% prevalence of PPN in individuals with obesity grade 2 and 3 with MS and not diagnosed with diabetes, and this PPN was independently associated with low-HDL-cholesterol, SAH, BMI and waist circumference when we used a cutoff ≥ 2.0 of MNSI. When a cutoff ≥ 2.5 of MNSI was used to define the presence of PPN, we found a prevalence of PPN of 11% and, in this case, only low HDL-cholesterol was independently associated with PPN. Since an increase in HDL-cholesterol is rarely achieved with the treatment of these patients, the PPN of these patients should show a progress, especially if they will become more hyperglycemic.

References

1. DCCT. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;329(14):977–86.
2. DCCT. The Effect of Intensive Diabetes Therapy on the Development and Progression of Neuropathy. *Ann Intern Med.* 1995;122(8):561–8.
3. UKPDS Study Group. 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(Ukpds 33):837–53.
4. Novella SP, Inzucchi SE, Goldstein JM. The frequency of undiagnosed diabetes and impaired glucose tolerance in patients with idiopathic sensory neuropathy. *Muscle&Nerve.* 2001;24:1229–31.
5. Smith AG, Rose K, Singleton JR. Idiopathic neuropathy patients are at high risk for metabolic syndrome. *J Neurol Sci.* 2008;273(1-2):25–8.
6. Smith AG, Singleton JR. The Diagnostic Yield of a Standardized Approach to Idiopathic Sensory-Predominant Neuropathy. *Arch Intern Med.* 2004;164:1021–5.
7. Sumner CJ, Sheth S, Griffin JW, et al. The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. 2003;01:1–4.
8. Singleton JR, Smith AG, Bromberg MB. Increased Prevalence of Impaired Glucose Tolerance in Patients with Painful Sensory Neuropathy. *Diabetes Care.* 2001;24(8):1448–53.

9. Singleton JR, Smith AG, Bromberg MB. Painful sensory polyneuropathy associated with impaired glucose tolerance. *Muscle&Nerve*. 2001;24:1225–8.
10. Papanas N, Vinik AI, Ziegler D. Neuropathy in prediabetes: does the clock start ticking early? *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7(11):682–90.
11. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, et al. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet*. 2012;379(9833):2279–90.
12. Rajabally YA. Neuropathy and impaired glucose tolerance : an updated review of the evidence. *Acta Neurol Scand*. 2011;124:1–8.
13. Herman RM, Brower JB, Stoddard DG, et al. Prevalence of somatic small fiber neuropathy in obesity. *Int J Obes*. 2007;31:226–35.
14. Smith AG, Singleton JR. Idiopathic neuropathy, prediabetes and the metabolic syndrome. *J Neurol Sci*. 2006;242(1-2):9–14.
15. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, et al. Prevalence of polyneuropathy in Pre-Diabetes and Diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy. *Diabetes Care*. 2008;31:464–9.
16. Pittenger GL, Mehrabyan A, Simmons K, et al. Small Fiber Neuropathy is Associated with the Metabolic Syndrome. *Metab Syndr Relat Disord*. 2005;3(2):113–21.
17. Tesfaye S, Selvarajah D. The Eurodiab study: What has this taught us about diabetic peripheral neuropathy? *Curr Diab Rep*. 2009;9(6):432–4.
18. Ylitalo KR, Sowers M, Heeringa S. Peripheral Vascular Disease and Peripheral Neuropathy in Individuals With Cardiometabolic Clustering and Obesity: National Health and

Nutrition Examination Survey 2001-2004. *Diabetes Care*. 2011;34:1642–7.

19. Repetto G, Rizzolli J, Bonatto C. Prevalência, riscos e soluções na obesidade e sobrepeso: Here, There, and Everywhere. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2003;47(6):633–5.
20. Smith AG. Impaired glucose tolerance and metabolic syndrome in idiopathic neuropathy. *J Peripher Nerv Syst*. 2012;17:15–21.
21. Smith AG, Singleton JR. Obesity and hyperlipidemia are risk factors for early diabetic neuropathy. *J Diabetes Complications*. 2013;27(5):436–42.
22. Hughes RAC, Umapathi T, Gray IA, et al. A controlled investigation of the cause of chronic idiopathic axonal polyneuropathy. *Brain*. 2004;127(Pt 8):1723–30.
23. Callaghan B, Feldman E. The Metabolic Syndrome and Neuropathy: Therapeutic Challenges and Opportunities. *Ann Neurol*. 2013;74:397–403.
24. Ziegler D, Rathmann W, Meisinger C, et al. Prevalence and risk factors of neuropathic pain in survivors of myocardial infarction with pre-diabetes and diabetes. The KORA Myocardial Infarction Registry. *Eur J Pain*. 2009;13(6):582–7.
25. Visser NA, Vrancken AF, van der Schouw YT, et al. Chronic idiopathic axonal polyneuropathy is associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2013;36:817–22.
26. WHO Technical Report Series 894. (1999: Geneva S. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. 2000. 252 p.
27. Alberti K, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome — a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366:13–6.
28. Diabetes VII, In C. Standards of medical care in diabetes--2011. *Diabetes Care*.

2011;34(Suppl 1):S11–61.

29. Buchsbaum D, Buchanan R, Centor R, et al. Screening for Alcohol Abuse Using CAGE Scores and Likelihood Ratios. *Ann Intern Med.* 1991;115:774–7.

30. Cockcroft D, Gault M. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16:31–41.

31. Herman WH, Pop-busui R, Braffett B, et al. Use of the Michigan Neuropathy Screening Instrument as a measure of distal symmetrical peripheral neuropathy in Type 1 diabetes: results from the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications. *Diabet Med.* 2012;29(7):937–44.

32. Moghtaderi A, Bakhshipour A, Rashidi H. Validation of Michigan neuropathy screening instrument for diabetic peripheral neuropathy. *Clin Neurol Neurosurg.* 2006;108(5):477–81.

33. Russell JW, Feldman EVAL. Impaired Glucose Tolerance — Does it cause neuropathy? *Muscle Nerve.* 2001;24:1109–12.

34. ADA. Report and Recommendations of the San Antonio Conference on Diabetic Neuropathy. *Diabetes Care.* 1988;11(7):592–7.

35. Katon JG, Reiber GE, Nelson KM. Peripheral neuropathy defined by monofilament insensitivity and diabetes status: NHANES 1999-2004. *Diabetes Care.* 2013;36(6):1604–6.

36. Callaghan B, Feldman E, Liu J, et al. Triglycerides and Amputation Risk in Patients With Diabetes: ten-year follow-up in the DISTANCE study. *Diabetes Care.* 2011;34:635–40.

37. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, et al. Vascular Risk Factors and Diabetic

Neuropathy. *N Engl J Med*. 2005;352:341–50.

38. Hayashi T, Kawashima S, Itoh H, et al. Low HDL Cholesterol Is Associated With the Risk of Stroke in Elderly Diabetic Individuals. *Diabetes Care*. 2009;32(7):1221–3.

39. Reiner Z, Muacevic-Katanec D, Katanec D, et al. Low HDL-cholesteron--an important risk factor for cardiovascular diseases. *Lijec Vjesn*. 2011;133(3-4):111–6.

40. Blazek A, Rutsky J, Osei K, et al. Exercise-mediated changes in high-density lipoprotein: Impact on form and function. *Am Heart J*. 2013;166(3):392–400.

41. Eftekhari E, Zafari A, Gholami M. Physical activity , lipid profiles and Leptin. *J Sport Med Phys Fit*. 2015;(Mar 13).

42. Cesa CC, Barbiero SM, Petkowicz RDO, et al. Effectiveness of Physical Exercise to Reduce Cardiovascular Risk Factors in Youths : A Randomized Clinical Trial. *J Clin Med Res*. 2015;7(5):348–55.

43. Scanu AM, Edelstein C. HDL: bridging past and present with a look at the future. *FASEB J*. 2008;22(12):4044–54.

44. Ali KM, Wonnerth A, Huber K, et al. Cardiovascular disease risk reduction by raising HDL cholesterol - Current therapies and future opportunities. *Br J Pharmacol*. 2012;167(6):1177–94.

45. Assmann G, Gotto AM. HDL cholesterol and protective factors in atherosclerosis. *Circulation*. 2004;109(23 Suppl 1):III8–I14.

46. Posse De Chaves EI, Vance DE, Campenot RB, et al. Uptake of lipoproteins for axonal growth of sympathetic neurons. *J Biol Chem*. 2000;275(26):19883–90.

47. Rodrigues B, Santana AA, Santamarina AB, et al. Role of Training and Detraining on Inflammatory and Metabolic Profile in Infarcted Rats: Influences of Cardiovascular Autonomic Nervous System. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:1–13.
48. Grans CF, Feriani DJ, Abssamra MEV, et al. Resistance Training After Myocardial Infarction in Rats: Its Role on Cardiac and Autonomic Function. *Arq Bras Cardiol.* 2014;103(1):60–8.
49. Smith AG, Russell J, Feldman EL, et al. Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy. *Diabetes Care.* 2006;29(6):1294–9.
50. Singleton J, Marcus R, Lessard M, et al. Supervised exercise improves cutaneous reinnervation capacity in metabolic syndrome patients. *Ann Neurol.* 2015;77(1):146–53.

Table 1: Characteristics of 218 degree 2 and 3 obesity patients with MS and without DM assessed for the PPN presence (≥ 2.0). The numbers shown are the total number of patients with the condition described in each group. Between parentheses is the percentage of patients with the condition described in each group.

	Neuropathic Group (n=46)	Non Neuropathic Group (n=172)	P value
Female Sex (%)	34 (73.9)	143 (83.1)	0.226 (a)
Degree 2 Obesity (%) (c)	10 (21.7)	48 (27.9)	0.514 (a)
Degree 3 Obesity (%) (c)	36 (78.3)	124 (72.1)	
SAH (%) (d)	32 (69.6)	75 (43.6)	0.003 (a)*
Low HDL-C (%) (e)	41 (89.1)	119 (69.2)	0.011 (a)*
High LDL-C (%) (f)	7 (15.2)	23 (13.4)	0.935 (a)
Hypertriglyceridemia (%)	22 (47.8)	75 (43.6)	0.730 (a)
HbA1c ≥ 6.5 (%)	6/33 (18.2)	9/68 (13.2)	0.557 (b)
High Fasting Glucose (%)	16 (34.8)	53 (30.8)	0.737 (a)
High Glucose 2h pos 75g (%)	12/36 (33.3)	51/164 (31.1)	0.949 (a)
Metformin use (%)	1 (2.2)	9 (5.2)	0.692 (b)

* Statistically significant ($P < 0.05$). (a) Chi-Squared Test. (b) Fisher's Exact Test (c) BMI = Body Mass Index. (d) SAH = Systemic Arterial Hypertension. (e) HDL-C = High-density lipoprotein cholesterol. (f) LDL-C = Low-density lipoprotein cholesterol. (g) HbA1c = Glycosylated Hemoglobin.

Table 2: Anthropometric and clinical data in 218 degree 2 and 3 obesity patients with MS and without diagnosed DM, assessed for the presence of PPN. These figures represent the median. The values in parentheses correspond to 25% and 75% quartiles, respectively.

	Neuropathic Group (n=46)	Non Neuropathic Group (n=172)	P value (a)
Age (years)	35 (32.5; 42)	34 (28; 40)	0.236
Height (m)	1.65 (1.59; 1.68)	1.63 (1.58; 1.70)	0.869
Weight (Kg)	122 (106; 139)	115 (104; 126)	0.081
BMI (Kg/m ²) (b)	44.9 (40.2; 50.0)	42.4 (39.7; 46.0)	0.036*
Waist Circunference (cm)	126 (119; 136)	122 (115; 131)	0.035*
SBP (mm/Hg) (c)	130 (124; 140)	130 (120; 140)	0.731
DBP (mm/Hg) (d)	80 (80; 90)	80 (80; 90)	0.519
MBP (mm/Hg) (e)	113 (107; 120)	102 (96; 112)	<0.001*
Fasting Glucose (mg/dL)	94 (82; 102)	93 (87; 101)	0.765
Glucose 2h pos 75 g (mg/dL)	126 (112; 151)	127 (106; 145)	0.756
HbA1c value (%) (f)	5.8 (5.5; 6.1)	5.6 (5.2; 6.0)	0.264
Total-Cholesterol (mg/dL)	188 (156; 214)	187 (166; 214)	0.460
HDL-C (mg/dL) (g)	43 (37; 48)	45 (39; 50)	0.048*
LDL-C (mg/dL) (h)	111 (82; 134)	114 (93; 135)	0.281
Triglycerides (mg/dL)	147 (113; 214)	122 (99; 192)	0.107
Creatinine (mg/dL)	0.8 (0.7; 0.9)	0.8 (0.7; 0.9)	0.698
TSH (mU/L)	2.2 (1.6; 3.3)	2.2 (1.6; 3.1)	0.860
B12 vitamin (pg/mL)	445 (349; 549)	441 (324; 664)	0.772

*Statistically significant (P<0.05). (a) Mann-Whitney U Test (b) BMI = Body Mass Index.

(c) SBP = Systolic Blood Pressure. (d) DBP = Diastolic Blood Pressure. (e) MBP = Mean

Blood Pressure. (f) HbA1c = Glycosylated Hemoglobin. (g) HDL-C = High-density lipoprotein cholesterol. (h) LDL-C = Low-density lipoprotein cholesterol.

Table 3: Multivariate Poisson regression, in order to evaluate which of the factors were independently associated to the occurrence of PPN in the sample of degree 2 and 3 obesity patients with MS and without DM.

Variables	Model 1		Model 2	
	PR (CI 95%)	P value	PR (CI 95%)	P value
Low HDL-C (a)	3.24 (1.39 – 7.55)	0.006*	3.19 (1.37 – 7.43)	0.007*
SAH (b)	2.38 (1.36 – 4.14)	0.002*	2.40 (1.38 – 4.20)	0.002*
Waist Circunference (cm)	NA	NA	1.02 (1.01 – 1.04)	0.009*
BMI (c)	1.05 (1.02 – 1.10)	0.006*	NA	NA
Triglycerides (mg/dL)	1.002 (1.000 – 1.004)	0.063	1.002 (1.000 – 1.004)	0.134

NA= not applicable

*Statistically significant (P<0.05). (a) HDL-C = High-density lipoprotein cholesterol. (b)

SAH = Systemic Arterial Hypertension. (c) BMI = Body Mass Index.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A maioria dos estudos sobre PNP em pacientes com DM2 foram realizados em pacientes com Diabetes bem estabelecido e mostram claramente uma relação entre hiperglicemia e progressão da neuropatia diabética. Em ensaios clínicos, delineados para promover um maior controle da hiperglicemia, as intervenções utilizadas não foram eficazes, de modo que se pode pressupor que outros mecanismos estejam envolvidos no desenvolvimento da polineuropatia que complica mais de 50% dos casos de DM2. Poucos estudos avaliam pacientes obesos com pré-diabetes ou SM, na ausência de Diabetes, com o objetivo de identificar fatores que poderiam se associar a alterações neurológicas que ocorrem em pacientes com predisposição ao DM2, antes da influência de níveis glicêmicos elevados. A importância de se realizar este estudo advém da falta de dados sobre o exame neurológico dos nervos periféricos destes pacientes e da necessidade de realizar futuros ensaios clínicos que tenham como fator de intervenção outras alterações associadas à SM e pré-diabetes.

Em pacientes com obesidade grave e SM e ainda sem valores glicêmicos que caracterizem DM, encontramos uma prevalência de 21% de PNP definida pelo escore de Michigan para neuropatia (ponto de corte $\geq 2,0$ para alterações no exame físico), não havendo diferença na prevalência entre homens e mulheres. Este percentual nos pareceu alto, especialmente porque não houve relação com glicemia de jejum alterada, valores de HBA1c e da glicemia 2h após ingestão de 75g de glicose via oral, o que reforça a hipótese de que a PNP pode se manifestar independentemente da hiperglicemia.

A presença de PNP nos pacientes do nosso estudo estava associada com HAS, baixo HDL-colesterol e valores do IMC e circunferência da cintura e houve uma tendência a correlação positiva com os níveis de triglicédeos. Os indivíduos obesos graves com SM e sem DM quando com baixo HDL-colesterol sérico tiveram uma prevalência

aproximadamente 3 vezes maior de PNP e quando hipertensos, a prevalência foi em torno de 2 vezes maior.

Nosso estudo também trabalhou com a hipótese de que pacientes obesos graus 2 e 3 com SM sem diabetes e com PNP poderiam ter níveis séricos mais baixos de vitamina B12 comparado aos sem PNP, e que poderia ocorrer uma associação com o uso de metformina, que está descrito que diminui os níveis séricos de vitamina B12. Tal associação, no entanto, não foi encontrada.

Uma das limitações deste estudo é o baixo número de participantes do sexo masculino, com PNP. Possivelmente, se tivéssemos um número maior de homens no grupo definido como apresentando alterações neuropáticas, poderíamos ver se todos os fatores descritos como associados ocorreriam em ambos os sexos ou se algum destes prevaleceria no sexo masculino ou feminino. Outra limitação é o desenho do estudo, que é transversal. Se um estudo longitudinal for realizado com pacientes com PNP e com SM e sem diabetes, provavelmente fatores de risco importantes para PNP na SM, na ausência de hiperglicemia, poderiam ficar definidos.

PERSPECTIVAS

Com base nos resultados encontrados, acredita-se que mais estudos relacionados aos fatores que possam estar associados a PNP em indivíduos obesos com ou sem SM, com pré-diabetes ou não, mas ainda sem diagnóstico de Diabetes deveriam ser realizados. Uma das formas em que se poderia verificar os fatores de risco relacionados à PNP nestes indivíduos, seria traçar um estudo longitudinal com indivíduos com e sem PNP sem história de Diabetes, aumentando o número de indivíduos, de ambos os sexos, para também verificar se há diferença entre mulheres e homens. Tal ideia se reforça ao vermos que nossos resultados mostram fatores que se associam a PNP, que se comprovados como de risco poderiam ser modificados em intervenções terapêuticas, farmacológicas ou não.

ANEXOS

Anexo 01. Questionário CAGE

PACIENTE: _____

DATA: ____/____/____

Alguma vez você sentiu que deveria diminuir a quantidade de bebida?

 Sim Não

As pessoas o aborrecem porque criticam o seu modo de beber?

 Sim Não

Você se sente culpado pela maneira como bebe?

 Sim Não

Você costuma beber de manhã para diminuir o nervosismo ou a ressaca?

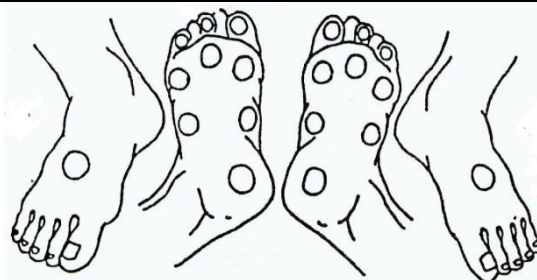
 Sim Não

Considera-se CAGE positivo se duas das respostas forem positivas.

Anexo 02. Exame físico de Michigan

PACIENTE: _____

DATA: ____/____/____



Amputação prévia sim não Sinais de isquemia: sim não T°C: ____

Sinais de infecção sim não Edema sim não Pulsos sim não

EXAME DOS PÉS

PÉ DIREITO	PÉ ESQUERDO
1. APARÊNCIA DOS PÉS: PACIENTE DEITADO	
Normal: [] SIM (0) [] NÃO (1)	Normal: [] SIM (0) [] NÃO (1)
Se NÃO marcar o que encontra:	
Deformidades []	Deformidades []
Pele seca (com rachaduras) []	Pele seca com rachaduras []
Calosidade	Calosidade
Infecção []	Infecção []
Fissura []	Fissura []
[]	[]
Outros	Outros
Especificar []	Especificar []

2. ULCERAÇÃO: PACIENTE DEITADO	
Ausente []	Ausente []
Presente []	Presente []
Região:	Região:
3. REFLEXO AQUILEU: PACIENTE SENTADO	
Presente [] (0)	Presente [] (0)
Presente c/ reforço []	Presente c/ reforço [] (0,5)
Ausente (0,5)	Ausente [] (1)
[] (1)	
4. PERCEPÇÃO VIBRATÓRIA: PACIENTE DEITADO - 2º FALANGE DO 1º DEDO	
Vibração c/ diapasão 128-Hz	
Presente [] (0)	Presente [] (0)
Diminuída []	Diminuída [] (0,5)
Ausente (0,5)	Ausente [] (1)
[] (1)	
5. MONOFILAMENTO 10g: PACIENTE DEITADO - 2º FALANGE DO 1º DEDO	
Presente [] (0)	Presente [] (0)
Diminuída [] (0,5)	Diminuída [] (0,5)
Ausente [] (1)	Ausente [] (1)
PÉ DIREITO Total de pontos:	PÉ ESQUERDO Total de pontos:

Anexo 03. Questionário de sintomas de neuropatia de Michigan

PACIENTE: _____

DATA: ____/____/____

		SIM	NÃO
1	Sente as pernas e/ou pés dormentes?	[](1)	[](0)
2	Já sentiu dor em queimação nas suas pernas e/ou pés?	[](1)	[](0)
3	Tem os pés muito sensíveis ao toque?	[](1)	[](0)
4	Apresenta câimbras musculares nas pernas ou pés?	[](0)	[](0)
5	Já sentiu alfinetadas nas pernas ou pés?	[](1)	[](0)
6	Sente que as cobertas de cama lhe machucam quando você cobre as pernas?	[](1)	[](0)
7	No banho, sabe dizer se água está quente ou fria?	[](0)	[](1)
8	Já apresentou ferida aberta nos seus pés?	[](1)	[](0)
9	Alguma vez seu médico lhe disse que tinha neuropatia?	[](1)	[](0)
10	Você se sente fraco na maior parte do tempo?	[](0)	[](0)
11	Seus sintomas pioram à noite?	[](1)	[](0)
12	Você sente dor nas pernas quando caminha?	[](1)	[](0)
13	Você sente os pés quando caminha?	[](0)	[](1)
14	A pele de seus pés é tão seca a ponto de rachar?	[](1)	[](0)
15	Você alguma vez sofreu uma amputação?	[](1)	[](0)
TOTAL:			

Anexo 04. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Eu, através deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, declaro que autorizo a minha participação nesta pesquisa, pois fui informado(a), de forma clara e detalhada, livre de qualquer forma de constrangimento e coerção. Sei que esta pesquisa quer avaliar a sensibilidade dos meus pés, através do toque, percussão, pressão e vibração. Os testes serão realizados nos mesmos dias em que estarei consultando no Hospital Santa Casa.

Fui informado(a) que estes testes não colherão qualquer amostra de líquido corporal e que poderei sair da pesquisa sem combinação prévia e sem qualquer prejuízo ao meu cuidado e tratamento.

Fui informado(a) que as informações obtidas serão mantidas em segredo. Os resultados desta pesquisa serão utilizados para apresentação de congresso e publicação e poderão ajudar a melhorar a saúde de todos os pacientes obesos e portadores da Síndrome Metabólica.

Por isso, minha colaboração, assinando abaixo, autorizando a realização da avaliação, é muito importante.

Foi-me assegurado que não terei gasto financeiro com a participação nesta pesquisa. E, os dados da pesquisa só poderão ser divulgados para fins científicos, omitindo meu nome ou qualquer outra forma de identificação que não preserve minha identidade. Sei que posso receber resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida acerca dos testes, riscos, benefícios e outros assuntos relacionados com a pesquisa.

Fui informado(a) ainda da disponibilidade de tratamento médico e indenização, conforme estabelece a legislação, caso existam danos à minha saúde, diretamente causados por esta pesquisa. E que se existirem gastos adicionais, estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.

O pesquisador responsável por este estudo é Helena Schmid (Fone: 51 3214-8246 ou pelo endereço Rua Professor Annes Dias, 285, Hospital Santa Clara, terceiro andar, Centro de Pesquisa, Porto Alegre/RS), tendo este documento sido revisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Complexo Hospitalar Santa Casa e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Para qualquer pergunta sobre os meus direitos como participante deste estudo ou pensar que fui prejudicado pela sua participação, poderá entrar em contato com Otto Nienov pelo telefone 51 9998-8017 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa da Santa Casa pelo telefone 51 3214-8571.

Data: ___/___/___

Paciente: _____

Nome: _____

Pesquisador(a): _____

Helena Schmid/Otto Henrique Nienov

Testemunha: _____

Nome: _____

Anexo 05. Aprovação CEP



Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre

Rua Prof. Annes Dias, 295 – Telefone: (51) 3214.8080 – Fax: (51) 3214.8585
 CEP 90020-090 – Porto Alegre – Rio Grande do Sul – CNPJ: 92815000/0001-68
 Site: www.santacasa.org.br – E-mail: marketing@santacasa.tche.br



PARECER CONSUBSTANCIADO

Parecer nº 441/11.

Protocolo nº 3642/11

Título: “Neuropatia diabética somática em obesos mórbidos com síndrome metabólica”.

Pesquisador Responsável: Helena Schmid

Instituição onde se realizará – Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.

Data de Entrada: 06/10/2011

II – Objetivos – Objetivo Geral: Avaliar a prevalência de manifestações clínicas de neuropatia diabética somática em pacientes com síndrome metabólica e obesidade mórbida e os efeitos da cirurgia bariátrica do tipo bypass gástrico em y de Roux.

Objetivos Específicos: • Avaliar os valores do escore de Michigan e Neuropathy Disability Score (NDS) conforme as recomendações da *American Diabetes Association* e avaliação de sudorese nos pés (Neuropad) em pacientes com síndrome metabólica e obesidade mórbida antes e após a cirurgia bariátrica.

• Avaliar a possibilidade de associação entre perda ponderal e da cintura com mudanças do escore de Michigan e Neuropathy Disability Score (NDS) conforme as recomendações da *American Diabetes Association* e avaliação de sudorese nos pés (Neuropad) em pacientes com síndrome metabólica e obesidade mórbida antes e após a cirurgia bariátrica.

III - Sumário do Projeto

Descrição e caracterização da amostra: Será realizado um ensaio clínico não randomizado, paralelo, nos pacientes com obesidade mórbida tratados com cirurgia bariátrica ou não (controles) no Centro de Pesquisa e Educação em Diabetes e Obesidade, situado no terceiro andar do Hospital Santa Clara, núcleo da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre/RS, sob responsabilidade e orientação da professora Dra. Helena Schmid, durante o período de outubro de 2011 a outubro de 2012. O número da amostra calculado foi de 40 pacientes em cada grupo, totalizando 80 pacientes.

Crítérios de inclusão: Idade ≥ 18 anos; independente do sexo; com síndrome metabólica estabelecida por critérios da IDF (International Diabetes Federation) e obesidade grau 3 estabelecida pela OMS (Organização Mundial de Saúde) com $IMC \geq 35 \text{Kg/m}^2$.

Crítérios de exclusão: Indivíduos com idade inferior a 18 anos, sem síndrome metabólica e sem obesidade ($IMC < 30 \text{Kg/m}^2$), com hipotireoidismo, deficiência vitamínica de B12, alcoolismo identificado através do questionário CAGE, tabagista, neuropatia por outra causa além da síndrome metabólica e/ou DM, insuficiência renal ou doença hepática aguda, lactação e gravidez.

Adequação das condições - Hospital escola com infra-estrutura adequada para a realização do estudo descrito

Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/ISCOMPA Fone/Fax (51) 3214-8571 – e-mail: cep@santacasa.tche.br
 Reconhecido: Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP / Ministério da Saúde
 IRB – Institutional Review Board pelo U.S. Department of Health and Human Services (DHHS)
 Office for Human Research Protections (ORPH) sob número - IRB00002509.
 FWA – Federalwide Assurance sob número - FWA00002949.



Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre

Rua Prof. Annes Dias, 295 – Telefone: (51) 3214.8080 – Fax: (51) 3214.8585
 CEP 90020-090 – Porto Alegre – Rio Grande do Sul – CNPJ: 92815000/0001-68
 Site: www.santacasa.org.br – E-mail: marketing@santacasa.tche.br



IV - Comentários:

- **Justificativa do uso de placebo** – Não se aplica.
- **Análise de riscos e benefícios** – Adequado.
- **Adequação do termo de consentimento e forma de obtê-lo** – Adequado.
- **Informação adequada quanto ao financiamento** – Adequado.
- **Outros centros no caso de estudos multicêntricos** – Não se aplica.

V - Parecer do Relator — “Após avaliação do protocolo acima descrito, o presente comitê não encontrou óbices quanto ao desenvolvimento do estudo em nossa Instituição e poderá ser iniciado a partir da data deste parecer”.

VI - Data da Reunião: 01/11/11.

“Projeto e Termo de Consentimento, Aprovados”.

Obs.: 1 - O pesquisador responsável deve encaminhar à este CEP, Relatórios de Andamento dos Projetos desenvolvidos na ISCMPA. Relatórios Parciais (pesquisas com duração superior à 6 meses), Relatórios Finais (ao término da pesquisa) e os Resultados Obtidos (cópia da publicação).

2 – Para o início do projeto de pesquisa, o investigador deverá apresentar a chefia do serviço (onde será realizada a pesquisa), o Parecer Consubstanciado de aprovação do protocolo pelo Comitê de Ética.

Porto Alegre, 09 de Novembro de 2011.


 Prof. Dr. Cláudio Telöken
 Coordenador do CEP/ISCMPA

Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/ISCMPA
 Reconhecido:

Fone/Fax (51) 3214-8571 – e-mail: cep@santacasa.tche.br
 Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP / Ministério da Saúde
 IRB – Institutional Review Board pelo U.S. Department of Health and Human Services (DHHS)
 Office for Human Research Protections (ORPH) sob número - IRB00002509.
 FWA – Federalwide Assurance sob número - FWA00002949.

Parecer 441/11