
O impacto da obesidade na dor neuropática diabética durante o envelhecimento

Mateus Medeiros Leite, Max Sarmet Moreira Smiderle Mello e Marina Morato Stival *

O processo de transição demográfica com uma maior taxa de envelhecimento populacional é uma realidade atualmente. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), as projeções indicam que a população idosa será de 1,2 bilhão em 2025 e 2 bilhões em 2050 (1). O envelhecimento populacional e a mudança no perfil demográfico representam fenômenos relevantes no que se refere às demandas dos serviços de atenção à saúde (2,3).

Concomitante à transição demográfica, observa-se um perfil de transição epidemiológica (4), principalmente através das alterações biológicas/fisiológicas e psicossociais que ocorrem de maneira progressiva, acumulativa e deletéria durante o envelhecimento (5). Estas geralmente são acompanhadas por complicações multifatoriais, tornando esta população mais suscetível ao desenvolvimento de Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) (6,7).

Dentre as principais DCNTs presentes durante o envelhecimento está o diabetes mellitus (DM), o qual acometeu mundialmente 463 milhões de indivíduos em 2019, com estimativa de aumento para 700 milhões em 2045 (8). O DM é caracterizado por um distúrbio metabólico com aumento da resistência à insulina e consequente hiperglicemia crônica (9,10). A presença do DM apresenta efeitos deletérios e consequências adversas de longo prazo, como neuropatia, doença renal crônica, perda de visão associada à retinopatia diabética e menor qualidade de vida (11–13).

Na população idosa, o DM ocasiona em complicações metabólicas agudas e disfunções em vários órgãos e sistemas do corpo, causando especialmente lesões em membros inferiores, aumento da taxa de hospitalização e mortalidade (10,14). Além disso, o DM está associado a um pior desempenho físico, mobilidade reduzida, redução da força e massa muscular aumentando a prevalência de sarcopenia, anormalidades metabólicas, dislipidemia, maior percentual de gordura corporal, com distribuição predominante na região abdominal e consequente aumento da obesidade (10,15–18), principal fator de risco associado à fisiopatologia do DM (8,19).

Neste cenário, o baixo nível de atividade física representa papel importante como gerador de uma série de alterações biológicas e fisiológicas que acompanham a incidência, o desenvolvimento e agravamento das DCNTs (20). Dentre as principais, destacam-se o aumento do tecido adiposo e obesidade (21), presença de doenças cardiovasculares e DM como os principais fatores de risco para consequências adversas e aumento de mortalidade na população idosa (11,22,23).

Dentre as consequências adversas observadas nesta relação DM-obesidade, está a presença de dor neuropática, a qual recebe contribuições diretas

e indiretas do excesso de peso, níveis baixos de atividade física e inflamação sistêmica relacionada ao metabolismo do tecido adiposo (24). Em uma população com obesidade, Callaghan e colaboradores (25) identificaram pré-diabetes e DM como os principais componentes metabólicos associados à neuropatia periférica. Em idosos, DM e obesidade estão associados à neuropatia periférica (26). Em uma coorte com 4.002 participantes, os principais fatores associados à neuropatia foram idade, DM e massa corporal (27).

A neuropatia pode ser classificada como o desencadeamento variado de sinais e sintomas ocasionados pela presença de uma lesão ou doença do sistema nervoso somatossensorial. Geralmente afeta fibras nervosas sensoriais, motoras e/ou autônomas, resultando em uma perda sensorial predominantemente distal, ocasionado em dor, instabilidade em marcha, fraqueza, aumento do risco de queda e em alguns casos formação de úlceras e amputações (17,28,29). A dor neuropática crônica é um fator importante que contribui para a carga global da doença, com uma prevalência entre 6,9% e 10% da população geral (30) e entre 20% e 50% dos indivíduos com DM (31).

Os potenciais de ação nervosos prejudicados observados em indivíduos com obesidade, podem ser explicados em parte, através do mecanismo de resistência à insulina e hiperglicemia aumentados com a obesidade e presentes no DM e em indivíduos com neuropatia sensorial (24,32). Estudos apontam que pacientes com sobrepeso e com dor neuropática se queixam de dor mais intensa do que os pacientes com peso normal (32). Nesse contexto, ainda é possível observar que a inflamação, o estresse oxidativo e a apoptose têm relação com a dor neuropática (33).

Estudos recentes mostraram que a obesidade tem estreita relação com o aumento da dor neuropática (32,34), incluindo a dor crônica (35). Um dos principais mecanismos na relação obesidade e dor neuropática, explica-se pelo estado inflamatório elevado em indivíduos com obesidade observado através da secreção de citocinas pró-inflamatórias como fator de necrose tumoral α (TNF α), interleucina-1b (IL-1b), interleucina-6 (IL-6) (36). Estas citocinas, por sua vez, sensibilizam os neurônios nociceptivos aumentando a expressão e a fosforilação dos canais de sódio dependentes de voltagem (NaV) e dos potenciais receptores transitórios (37).

Além disso, a inflamação pode levar à sensibilização periférica e central no sistema de transmissão da dor e resultar em hiperalgesia e alodinia. Em um estudo de modelo animal com obesidade, um ambiente hiperlipídico elevou a dor neuropática no tecido nervoso acompanhada de inflamação, estresse oxidativo e apoptose através da via Proteína Quinase Ativada por AMP (AMPK)- quinases extracelulares (ERK)- oxidase 4 (NOX4), as quais são anormalmente ativadas nos adipócitos (33).

Outro mecanismo que explica esta relação está no papel que a obesidade e a hiperlipidemia desempenham na homeostase lipídica mitocondrial e miélnica, sobretudo, no que diz respeito a manutenção, estrutura e função dos

nervos periféricos. Isto pode ocasionar danos aos nervos e contribuir para o desenvolvimento de neuropatia periférica e outras complicações neurológicas, havendo uma ruptura precoce da homeostase lipídica mitocondrial e mielínica (38). Nesse sentido, a hiperglicemia e a dislipidemia podem afetar diversas células do sistema nervoso periférico, incluindo axônios neuronais e células de Schwann. Um dos principais mecanismos que explica este impacto de dano ao nervo sensorial, está na sobrecarga que a glicose exerce nessas células no que diz respeito à formação de espécies reativas de oxigênio, função mitocondrial prejudicada, ativação de vias de estresse e glicação de proteínas essenciais. Tais mecanismos provocam danos ao DNA, estresse do retículo endoplasmático, apoptose e aumento da sinalização pró-inflamatória (39).

Assim, cabe verificar quais os principais fatores que compõem esta relação bem como o impacto da dor na qualidade de vida dos indivíduos (40,41). Estudos brasileiros têm observado que indivíduos com neuropatia apresentam pior qualidade de vida, maior intensidade de dor, distúrbios do sono e alterações na sensibilidade periférica (42). Em idosos, o sedentarismo, hemoglobina glicada elevada e depressão têm sido indicados como fatores preditivos para neuropatia diabética (43). Além disso, em idosos com DM, observa-se uma relação entre a dor crônica com obesidade e inflamação, bem como maior intensidade de dor naqueles com obesidade (44).

Com isso, é possível observar que existem fatores modificáveis na relação estabelecida entre DM – Obesidade – Dor neuropática, sobretudo no que diz respeito ao conhecimento de que há uma carga mecânica aumentada conferida pelo excesso de peso nos músculos, articulações e ossos, as quais tornam indivíduos com obesidade mais propensos a sofrer de condições de dor (35). Assim, o aumento da atividade física nessa população é uma das principais estratégias para controle destes desfechos de obesidade e dor (45), diminuindo o peso corporal, aumentando a sensibilidade periférica à insulina e colaborando para uma melhor qualidade de vida dos pacientes.

Referências:

1. World Health Organization - WHO. Envelhecimento ativo: uma política de saúde. Organ Pan-Americana da Saúde Brasília [Internet]. 2005;1o ed. Org:60 p. Available from: <https://www.who.int/ageing/en/>
2. Silva LM, Silva AO, Tura LFR, Moreira MASP, Rodrigues RAP, Marques M do C. Representações sociais sobre qualidade de vida para idosos. Rev Gaúcha Enferm [Internet]. 2012 Mar;33(1):109–15. Available from: <https://doi.org/10.1590/S1983-14472012000100015>
3. Miranda GMD, Mendes A da CG, Silva ALA da. Population aging in Brazil: current and future social challenges and consequences. Rev Bras Geriatr e Gerontol [Internet]. 2016 Jun;19(3):507–19. Available from: <https://doi.org/10.1590/1809-98232016019.150140>

4. Siqueira RL de, Botelho MIV, Coelho FMG. A velhice: algumas considerações teóricas e conceituais. *Cien Saude Colet* [Internet]. 2002;7(4):899–906. Available from: <https://doi.org/10.1590/S1413-81232002000400021>
5. Sgarbieri VC, Pacheco MTB. Healthy human aging: intrinsic and environmental factors. *Brazilian J Food Technol* [Internet]. 2017 Aug 31;20. Available from: <https://doi.org/10.1590/1981-6723.00717>
6. Ponciano Netto MO. Estudo da Velhice: Histórico, Definição do Campo e Termos Básicos. *Tratado Geriatr e Gerontol* 4a ed Rio Janeiro Guanabara Koogan. 2016;62-75p.
7. Souza JD, Martins MV, Franco FS, Martinho KO, Tinôco AL. Dietary patterns of the elderly: characteristics and association with socioeconomic aspects. *Rev Bras Geriatr e Gerontol* [Internet]. 2016 Dec;19(6):970–7. Available from: <https://doi.org/10.1590/1981-22562016019.160035>
8. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas 9th Edition*. 2019;
9. Roden M, Shulman GI. The integrative biology of type 2 diabetes. *Nature* [Internet]. 2019 Dec 5;576(7785):51–60. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1797-8>
10. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care* [Internet]. 2021 Jan 9;44(Supplement 1):S15–33. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/lookup/doi/10.2337/dc20-S002>
11. Teo ZL, Tham Y-C, Yu M, Chee ML, Rim TH, Cheung N, et al. Global Prevalence of Diabetic Retinopathy and Projection of Burden through 2045: Systematic Review and Meta-analysis. *Ophthalmology* [Internet]. 2021 May; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2021.04.027>
12. de Lima LR, Stival MM, Funghetto SS, Volpe CRG, Rehem TCMSB, Santos WS, et al. Lower quality of life, lower limb pain with neuropathic characteristics, female sex, and ineffective metabolic control are predictors of depressive symptoms in patients with type 2 diabetes mellitus treated in primary care. *Int J Diabetes Dev Ctries* [Internet]. 2019 Jul 8;39(3):463–70. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13410-018-0667-5>
13. Gurney JK, Stanley J, York S, Rosenbaum D, Sarfati D. Risk of lower limb amputation in a national prevalent cohort of patients with diabetes. *Diabetologia* [Internet]. 2018 Mar 3;61(3):626–35. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4488-8>
14. Bansal N, Dhaliwal R, Weinstock RS. Management of Diabetes in the Elderly. *Med Clin North Am* [Internet]. 2015 Mar;99(2):351–77. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2014.11.008>
15. de Carvalho DHT, Scholes S, Santos JLF, de Oliveira C, Alexandre T da S. Does Abdominal Obesity Accelerate Muscle Strength Decline in Older Adults? Evidence From the English Longitudinal Study of Ageing. *Journals*

-
- Gerontol Ser A [Internet]. 2019 Jun 18;74(7):1105–11. Available from: <https://doi.org/10.1093/gerona/gly178>
16. Wang T, Feng X, Zhou J, Gong H, Xia S, Wei Q, et al. Type 2 diabetes mellitus is associated with increased risks of sarcopenia and pre-sarcopenia in Chinese elderly. Sci Rep [Internet]. 2016 Dec 13;6(1):38937. Available from: <https://doi.org/10.1038/srep38937>
17. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes-2019-2020. SBD São Paulo; 2019.
18. Åström MJ, von Bonsdorff MB, Perälä MM, Salonen MK, Rantanen T, Kajantie E, et al. Glucose regulation and physical performance among older people: the Helsinki Birth Cohort Study. Acta Diabetol [Internet]. 2018 Oct 21;55(10):1051–8. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00592-018-1192-1>
19. Bellou V, Belbasis L, Tzoulaki I, Evangelou E. Risk factors for type 2 diabetes mellitus: An exposure-wide umbrella review of meta-analyses. Nerurkar P V., editor. PLoS One [Internet]. 2018 Mar 20;13(3):e0194127. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194127>
20. Pedersen BK. Muscles and their myokines. J Exp Biol [Internet]. 2011 Jan 15;214(2):337–46. Available from: <https://doi.org/10.1242/jeb.048074>
21. Batsis JA. Obesity in the Older Adult: Special Issue. J Nutr Gerontol Geriatr [Internet]. 2019;38(1):1–5. Available from: <https://doi.org/10.1080/21551197.2018.1564197>
22. Brasil. Ministério da Saúde S de V em S. Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas não Transmissíveis (DCNT) no Brasil 2011-2022. [Internet]. 2011. p. 148. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano_acoes_enfrent_dcnt_2011.pdf
23. de Paiva FTF, Stival MM, de Lima LR, de Oliveira Silva A, de Sousa Barbalho YG, da Costa MVG, et al. Predictive factors for reduced functional mobility in elderly diabetics and non-diabetics. Int J Diabetes Dev Ctries [Internet]. 2021 Jun 10;41(2):314–21. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13410-020-00873-w>
24. Chin S-H, Huang W-L, Akter S, Binks M. Obesity and pain: a systematic review. Int J Obes [Internet]. 2020 May 17;44(5):969–79. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41366-019-0505-y>
25. Callaghan BC, Xia R, Reynolds E, Banerjee M, Rothberg AE, Burant CF, et al. Association Between Metabolic Syndrome Components and Polyneuropathy in an Obese Population. JAMA Neurol [Internet]. 2016 Dec 1;73(12):1468. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.3745>
26. Callaghan BC, Xia R, Banerjee M, de Rekeneire N, Harris TB, Newman AB, et al. Metabolic Syndrome Components Are Associated With Symptomatic Polyneuropathy Independent of Glycemic Status. Diabetes

-
- Care [Internet]. 2016 May 1;39(5):801–7. Available from: <https://doi.org/10.2337/dc16-0081>
27. Callaghan BC, Gao L, Li Y, Zhou X, Reynolds E, Banerjee M, et al. Diabetes and obesity are the main metabolic drivers of peripheral neuropathy. *Ann Clin Transl Neurol* [Internet]. 2018 Apr;5(4):397–405. Available from: <https://doi.org/10.1002/acn3.531>
28. Scholz J, Finnerup NB, Attal N, Aziz Q, Baron R, Bennett MI, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain. *Pain* [Internet]. 2019 Jan;160(1):53–9. Available from: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001365>
29. Tesfaye S, Selvarajah D. Advances in the epidemiology, pathogenesis and management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Metab Res Rev* [Internet]. 2012 Feb;28:8–14. Available from: <https://doi.org/10.1002/dmrr.2239>
30. Rice ASC, Smith BH, Blyth FM. Pain and the global burden of disease. *Pain* [Internet]. 2016 Apr;157(4):791–6. Available from: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000454>
31. Sloan G, Shillo P, Selvarajah D, Wu J, Wilkinson ID, Tracey I, et al. A new look at painful diabetic neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2018 Oct;144:177–91. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.08.020>
32. Hozumi J, Sumitani M, Matsubayashi Y, Abe H, Oshima Y, Chikuda H, et al. Relationship between Neuropathic Pain and Obesity. *Pain Res Manag* [Internet]. 2016;2016:1–6. Available from: <https://doi.org/10.1155/2016/2487924>
33. Fu C-N, Wei H, Gao W-S, Song S-S, Yue S-W, Qu Y-J. Obesity increases neuropathic pain via the AMPK-ERK-NOX4 pathway in rats. *Aging (Albany NY)* [Internet]. 2021 Jul 31;13(14):18606–19. Available from: <https://doi.org/10.18632/aging.203305>
34. Gavini CK, Bookout AL, Bonomo R, Gautron L, Lee S, Mansuy-Aubert V. Liver X Receptors Protect Dorsal Root Ganglia from Obesity-Induced Endoplasmic Reticulum Stress and Mechanical Allodynia. *Cell Rep* [Internet]. 2018 Oct;25(2):271–277.e4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.09.046>
35. Okifuji A, Hare B. The association between chronic pain and obesity. *J Pain Res* [Internet]. 2015 Jul;8:399. Available from: <https://doi.org/10.2147/JPR.S55598>
36. Farkas GJ, Gater DR. Neurogenic obesity and systemic inflammation following spinal cord injury: A review. *J Spinal Cord Med* [Internet]. 2018 Jul 4;41(4):378–87. Available from: <https://doi.org/10.1080/10790268.2017.1357104>

-
37. Eichwald T, Talbot S. Neuro-Immunity Controls Obesity-Induced Pain. *Front Hum Neurosci* [Internet]. 2020 Jun 9;14:181. Available from: <https://doi.org/10.3389/fnhum.2020.00181>
38. Palavicini JP, Chen J, Wang C, Wang J, Qin C, Baeuerle E, et al. Early disruption of nerve mitochondrial and myelin lipid homeostasis in obesity-induced diabetes. *JCI Insight* [Internet]. 2020 Nov 5;5(21). Available from: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.137286>
39. Callaghan BC, Gallagher G, Fridman V, Feldman EL. Diabetic neuropathy: what does the future hold? *Diabetologia* [Internet]. 2020 May 23;63(5):891–7. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05085-9>
40. Severina IC, Silva ACG, Lima LR de, Funghetto SS, Rehem TCMSB, Santos WS, et al. DOR CRÔNICA E PREJUÍZOS NAS ATIVIDADES COTIDIANAS DE IDOSOS. *Rev Interdiscip Estud em Saúde* [Internet]. 2018 Dec 1;7(2):262–74. Available from: <https://doi.org/10.33362/ries.v7i2.1409>
41. Paiva FTF de, Lima LR, Funez MI, Volpe CRG, Funghetto SS, Stival MM. A influência da dor na qualidade de vida de idosos portadores de Diabetes Mellitus. *Rev Enferm UERJ* [Internet]. 2019 Mar 11;27:e31517. Available from: <http://dx.doi.org/10.12957/reuerj.2019.31517>
42. Silva ACG, Stival MM, Funghetto SS, Volpe CRG, Funez MI, Lima LR de. Comparação da dor e qualidade de vida entre indivíduos com e sem neuropatia diabética. *Rev Enferm da UFSM* [Internet]. 2021 Aug 17 [cited 2021 Aug 31];11:e62. Available from: <https://doi.org/10.5902/2179769263722>
43. Reis I, Lima L, Funez M, Funghetto S, Costa M, Leite M, et al. Fatores preditivos da neuropatia diabética em idosos atendidos na atenção primária. *Rev Enferm Ref* [Internet]. 2021 Aug 31;V Série(No 7):e20148. Available from: <https://doi.org/10.12707/RV20148>
44. Lima LR de, Menezes AG, Stival MM, Funghetto SS, Volpe CRG, Silva ICR da, et al. Dor crônica, obesidade e inflamação de pacientes diabéticos atendidos na atenção primária: um estudo transversal. *Rev Enferm do Centro-Oeste Min* [Internet]. 2021 Dec 23;11. Available from: <https://doi.org/10.19175/recom.v11i0.4153>
45. Dong H-J, Larsson B, Rivano Fischer M, Gerdle B. Facing obesity in pain rehabilitation clinics: Profiles of physical activity in patients with chronic pain and obesity—A study from the Swedish Quality Registry for Pain Rehabilitation (SQRP). Oyeyemi AL, editor. *PLoS One* [Internet]. 2020 Sep 28;15(9):e0239818. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239818>