

# Atualização em Neuropatias Periféricas relacionadas às alterações neurais e vasculares ocorrentes na Diabetes Mellitus em modelos animais

Update on Peripheral Neuropathies related to neural and vascular changes that occur in Diabetes Mellitus in animal models.

Ronald Rodrigues Guimarães<sup>1</sup>; Marco Orsini<sup>2</sup>;  
Mariana Pimentel Mello<sup>3</sup>; Júlia Fernandes Eigenheer<sup>4</sup>;  
Marco Antônio Araújo Leite<sup>5</sup>; Roney Rodrigues Guimarães<sup>6</sup>;  
José Augusto Coupey Quintanilha<sup>7</sup>; Osvaldo JM Nascimento<sup>8</sup>.

## Resumo

*O trabalho de revisão sistemática aponta os principais aspectos patogênicos relacionados às lesões neurais e vasculares da neuropatia diabética, estudados em modelos animais. Tem como escopo comparar as diversas espécies animais utilizadas nos estudos, salientando os aspectos semelhantes encontrados nos animais e os ocorrentes na doença humana. Foram revistos os trabalhos publicados a partir de 2000, inserindo-se alguns anteriores que serviram de referência para trabalhos atuais.*

**Unitermos:** Neuropatia diabética; alterações fisiopatológicas; modelo animal.

## Abstract

*The systematic review shows the main aspects related to pathological neural and vascular lesions of diabetic neuropathy, studied in animal models. It has the scope to compare the various species of animals used in studies, highlighting the similar aspects found in animals and the issues occurring in human disease. We reviewed the papers published since 2000, as well as some earlier ones that served as a reference for the present studies.*

**Keywords:** Diabetic neuropathy; pathophysiological changes; animal model.

<sup>1</sup>Médico Veterinário, Mestre em Doenças Parasitárias, Professor da Faculdade de Ciências Biológicas e da Saúde – UNIG; Programa de Iniciação Científica - UFF; <sup>2</sup>Graduando em Medicina UNIGRANRIO e Doutorando em Neurologia|Neurociências – UFF ; <sup>3</sup>Aluna do Programa de Iniciação Científica da Pós-Graduação em Neurologia|Neurociências – UFF; <sup>4</sup>Graduanda em Medicina UNIGRANRIO; <sup>5</sup>Neurologista do Setor de Distúrbios do Movimento da Neurologia do HUAP/UFF – RJ - Professor de Neurologia - UNIGRANRIO; <sup>6</sup>Doutor em Zoologia, Professor da Faculdade de Ciências Biológicas e da Saúde – UNIG; <sup>7</sup>Professor do Programa de Iniciação Científica – ESEHA; <sup>8</sup>Professor Titular e Coordenador da Pós-Graduação em Neurologia|Neurociências – UFF.

Endereço para Correspondência:

Marco Orsini e Osvaldo JM Nascimento

Rua. Professor Miguel Couto, n322, complemento 1001 – tel: (021)81257634

E-mail: orsini@predialnet.com.br; osvaldo\_nascimento@hotmail.com

## Introdução

A neuropatia associada à diabetes é a neuropatia periférica mais comum no mundo desenvolvido. A doença pode se apresentar nas formas simétrica e assimétrica. A forma simétrica é predominantemente sensitiva e autônoma, enquanto a forma assimétrica pode ser sensorial ou motora, ou ambas, e pode afetar os nervos cranianos ou periféricos<sup>1</sup>. Além do quadro clínico complexo de significativa morbidade, a neuropatia não tem terapia efetiva e afeta mais de 50% dos pacientes diabéticos<sup>2</sup>.

A patogenia das alterações relativas à neuropatia diabética é considerada multifatorial. Além de possíveis alterações metabólicas envolvidas na sua gênese, como estresse oxidativo causado pelo aumento da formação de radicais livres<sup>3</sup>, são também importantes no seu desenvolvimento lesões focais fasciculares, provavelmente devido à microangiopatia diabética. Também nos casos graves, aparecem lesões características de isquemia em torno do perineuro e epineuro danificados<sup>4</sup>. As alterações microvasculares foram estudadas em pacientes diabéticos com mínima ou nenhuma neuropatia, mas onde importantes microangiopatias endoneurais estão presentes desde o início do curso da doença<sup>5,7</sup>. Ainda assim, o papel da microangiopatia relacionada à neuropatia diabética ainda precisa ser mais bem elucidado<sup>8</sup>. De modo geral, a fisiopatologia da disfunção nervosa na diabetes tem sido explicada pela redução da microcirculação e pelas alterações no metabolismo endoneurais<sup>9</sup>.

Outros aspectos importantes dizem respeito às lesões de células nervosas com depósito de glicogênio em axônio relacionado à glicemia, degeneração do axônio<sup>10</sup>, desmielinização de fibras mielinizadas e que podem estar relacionadas a alterações eletrofisiológicas levando a diminuição na amplitude das respostas sensitivas e motoras dos nervos periféricos<sup>11</sup>.

A disponibilidade de um modelo animal é um dos maiores obstáculos para o estudo das alterações relacionadas à neuropatia diabética. Para caracterizar um bom modelo animal para o estudo da doença é necessário que as lesões no modelo assemelhem-se àquelas que ocorrem no paciente humano. Estudos realizados em animais convencionais de laboratório têm permitido algum avanço sem, contudo, elucidar todos os aspectos dos processos patológicos<sup>8</sup>.

Alguns animais de laboratório desenvolvem diabetes espontaneamente, enquanto em outros, a doença deve

ser induzida. Dentre os animais utilizados para o estudo, a literatura reporta o uso de camundongos transgênicos diabéticos, camundongos com diabetes induzida por vacor, estrepto-zotocina ou aloxana, hamsters, cães, macacos e felinos<sup>12</sup>.

Pelo exposto, observa-se que há uma gama de possíveis modelos animais suscetíveis, naturalmente ou não, a diabetes e que desenvolvem lesões neurais semelhantes àquelas ocorrentes no homem. Entretanto, os gatos domésticos desenvolvem diabetes espontaneamente semelhante à diabetes tipo 2 que ocorre no homem. Assim, essa espécie tem sido largamente utilizada como modelo animal, demonstrando, entre outras semelhanças com o quadro humano, profundas e marcantes patologias em nervo mielinizado semelhantes às que ocorrem na neuropatia diabética humana<sup>13-14</sup>. Também apresentam lesões vasculares semelhantes às que ocorrem no homem<sup>8,15</sup>.

O que ora se propõe é um estudo revisional comparativo entre os aspectos característicos das lesões celulares e aspectos bioquímicos presentes nas diversas espécies animais que tem servido como modelo para o estudo da neuropatia diabética, no sentido de se detectar que espécies animais apresentam quadro clínico com maior similaridade com o quadro da diabetes no homem.

## Método

Para identificar os estudos publicados sobre a neuropatia periférica relacionada à diabetes em felinos, foi realizada revisão sistemática da literatura, durante os meses de outubro e novembro de 2008, nas bases de dados MEDLINE, PUBMED, LILACS e SciELO, compreendendo o período de janeiro de 2000 a outubro de 2008.

Foram consideradas as citações com as seguintes palavras-chave e seus correspondentes em inglês e espanhol (MeSH, Medical Subject Heading): neuropatia diabética, polineuropatia, diabetes, gato, que foram cruzadas com as seguintes: neuropatia, diabetes, *diabetes mellitus*, felino, gato, glicemia, lesão nervosa, histopatologia, modelo animal, combinando-se duas a duas. Foram eliminados da seleção de resumos os artigos que apresentavam em seu título as seguintes palavras: retinopatia, tratamento, fatores associados, fatores de risco, cáries, aplicações clínicas, perda auditiva, achados de fundoscopia, disfunção erétil, nefropatia, sono e transplante.

Foram considerados critérios para análise integral do texto os artigos que contivessem aspectos referentes a resultados de eletromiografia, taxa glicêmica, histopatologia de lesões nervosas, gatos diabéticos, biópsias de nervos e lesões vasculares. Não foram incluídos na revisão os relatos de casos isolados.

Alguns artigos publicados antes de 2000 foram também considerados por terem sido achados importantes no contexto e por servirem de referências a estudos mais modernos.

São analisados os estudos relativos às alterações morfo-estruturais, principalmente dos nervos e vasos periféricos encontradas na neuropatia periférica, em cada espécie animal. Outras alterações morfo-estruturais relativas a outros órgãos e alterações metabólicas são apontadas, quando julgado necessário para contextualização das informações.

## Resultados

Na prática clínica veterinária, não é raro, em cães e gatos, a ocorrência de retinopatia, nefropatia e neuropatia diabética. A patogenia quase sempre multifatorial tendo sido relacionada às alterações metabólicas secundárias, à hiperglicemia e às alterações vasculares<sup>16</sup>.

No campo da pesquisa, várias são as espécies animais estudadas passíveis de desenvolverem lesões relativas à neuropatia diabética, seja por diabetes induzida ou espontânea<sup>8,17,18</sup>. Observe-se que não só os modelos animais servem ao estudo das alterações metabólicas e estruturais, mas também em ensaios para eleição de drogas para tratamento<sup>19</sup>.

## Roedores como modelos animais

Os roedores tem sido utilizados para estudos em diabetes, primeiramente pela facilidade do manejo e devido à existência de cepas transgênicas que desenvolvem patologias concernentes à doença.

A cepa transgênica OVE26 de camundongos (*Mus musculus* Linnaeus, 1758) desenvolve diabetes espontaneamente e tem servido para diversos estudos da patogenia da diabetes. Carlson e colaboradores realizaram estudos histológicos em camundongos OVE26 e detectaram espessamento da membrana basal de capilares de glomérulos, de retina, de alvéolo pulmonar e de diafragma toracoabdominal<sup>15</sup>.

O camundongo TSOD (Tsumura, Suzuki, Obesos Diabetes) é uma cepa recém-desenvolvida, que exhibe diabetes e marcante obesidade com hiperinsulinemia e

hipertrofia das ilhotas pancreáticas. Pode apresentar uma forma obesa de diabetes tipo 2, semelhante a que ocorre comumente em seres humanos. A caracterização fenotípica revelou que esse modelo apresenta resistência à insulina e alterações na secreção de insulina glicose-estimulada<sup>20</sup>. Os espécimes do sexo masculino apresentam polidipsia e poliúria aos 2 meses de idade, após o que a hiperglicemia e hiperinsulinemia são detectadas. A obesidade se desenvolve gradualmente até cerca de 12 meses de idade, e ao exame histopatológico do pâncreas, observa-se hipertrofia acentuada de ilhotas de Langerhans devida à proliferação de células B e edema. No rim, observa-se o espessamento da membrana basal dos glomérulos e aumento da área mesangial aos 18 meses de idade. A neuropatia motora começa a aparecer aos 14 meses de idade, e a maioria dos machos com mais de 17 meses de idade mostram fraqueza das pernas anteriores e posteriores causada pela degeneração neuronal periférica. Na neuropatia sensitiva, o teste do limiar de pressão na cauda diminuiu significativamente aos 12 meses de idade<sup>21</sup>. Tais achados são similares aos que ocorrem em seres humanos na diabetes não-insulino dependente.

Também se utiliza para os estudos da diabetes tipo 2 o camundongo db/db, que desenvolve hiperinsulinemia e obesidade espontaneamente. Esses animais possuem mutações no gene que determina a síntese do receptor de leptina, que determina também animais resistentes à insulina, hiperleptinêmicos e obesos<sup>22</sup>. Desenvolvem neuropatia sensitiva média e anormalidades motoras, que estão associadas à diminuição na velocidade de condução nervosa (VCN), atrofia e degeneração axonal e desmielinização segmentar. A atividade proliferativa de células de Schwann contribui para uma contínua degeneração axonal e para o ciclo de regeneração. As fibras desmielinizadas exibem encolhimento e perda axonal<sup>18</sup>.

A espécie *Rattus norvegicus* (Linnaeus, 1758) apresenta duas linhagens que desenvolvem diabetes espontaneamente: a cepa BBZDR/Wor que desenvolve a diabetes tipo 2 (não-insulino-dependente) e a cepa BB/Wor que desenvolve a diabetes do tipo 1 (insulino-dependente). Estudo de Sima e colaboradores aponta que a diabetes tipo 1 desenvolvida no rato BB/Wor, apresenta alteração grave na condução nervosa profunda e atrofia nodular das fibras mielinizadas. Na diabetes tipo 2, em ratos BBZDR/Wor ocorreu

alteração lenta e progressiva na condução nervosa, atrofia das fibras mielinizadas, discretas alterações do nódulo de Ranvier, significativa desmielinização e degeneração Walleriana<sup>23</sup>.

Outros estudos tem sido realizados com ratos albinos da linhagem Wistar. Essa espécie é de fácil manuseio, possibilita o trabalho com vários grupos experimentais simultâneos, tem elevada resistência a infecções, e permite, com facilidade, a retirada de órgãos para estudo<sup>17</sup>. O quadro clínico, os aspectos histopatológicos e laboratoriais da diabetes induzida em ratos são semelhantes aos da diabetes humana e grande número de experimentos são realizados em todo o mundo nesses animais<sup>24-27</sup>.

Vários são os métodos para indução da diabetes em ratos: estresse, infecções, toxinas, pancreatectomia, lesões do hipotálamo, corticóides antinsulínicos, exposição à hidrocortisona e ACTH, indução por vírus e agentes químicos betacitotóxicos. Entretanto, em um grande número de métodos, não se verifica todas as alterações presentes na diabetes humana<sup>17</sup>.

Muitos estudos têm sido realizados em ratos com diabetes induzida a partir da aplicação de diversos fármacos betacitotóxicos. Um dos mais utilizados é a estreptozotocina (STZ), aplicada em dose única de 65 mg/kg PV, em ratos submetidos a jejum<sup>17</sup>. Os ratos diabético-induzida por estreptozotocina (Ratos STZ-diabetes-induzida) são os mais utilizados como modelo animal no estudo da diabetes tipo 1, revelando quadro caracterizado por redução na velocidade da condução nervosa, do limiar da dor e do fluxo sanguíneo<sup>28</sup>. Além disso, apresentam hiperglicemia, permanecendo viáveis sem suplementação insulínica<sup>18</sup>.

Estudos em ratos com diabetes induzida por estreptozotocina demonstraram expansão das áreas luminal vascular e dos microvasos endoneurais, principalmente os de grandes dimensões. A proporção média de células endoteliais vasculares por área se revelou menor em ratos diabéticos quando comparados aos ratos não-diabéticos. A membrana basal vascular não se encontrou espessada nos ratos diabéticos e a área luminal está aumentada em relação à área vascular<sup>12,29</sup>.

Experimentos com ratos STZ-diabetes-induzida da linhagem Sprague-Dawley ficou demonstraram que a redução da velocidade da condução motora assim como da concentração de glicose e mioinositol no nervo ciático, mas aumentada a concentração de frutose e sorbitol. Não foram encontraram diferenças

significativas na área fascicular, na densidade de fibras mielinizadas, nas áreas das fibras e dos axônio e no diâmetro e densidade das fibras não-mielinizadas dos ratos diabéticos, quando comparados com os ratos normais. A densidade capilar endoneural, a área da membrana basal e o número de células endoteliais não diferiram entre os animais controle e os diabéticos. No entanto, a área luminal foi aumentada e a área ocupada pela célula endotelial foi diminuída nos ratos diabéticos. Os autores concluíram que não havia base estrutural detectável para a redução na velocidade condução nervosa, do limiar da dor ou do fluxo sanguíneo, observados nos ratos STZ-diabetes-induzida<sup>28</sup>.

Curiosamente, van Dam e colaboradores consideram como uma das causas de diabetes o estresse oxidativo e, em ratos com diabetes induzida por estreptozotocina, testam um tratamento à base dos antioxidantes ácido alfa-lipóico e glutatona. Concluem que são pequenos os efeitos benéficos das doses ácido alfa-lipóico aplicadas e insuficientes para melhorar a deficiência da condução nervosa<sup>9</sup>.

As microangiopatias endoneurais diabéticas foram estudadas em nervo sural de ratos com diabetes induzida por Vacor (Piriminil). A diabetes induzida determinou aumento do peso corporal e da glicemia. A glicemia foi significativamente mais elevada nos ratos diabéticos agudos do que os ratos diabéticos crônicos. Houve aumento do diâmetro vascular interno e externo, da área vascular, da área luminal, da área e da espessura da membrana basal nos ratos diabéticos agudos em relação ao grupo controle, mas não entre ratos com diabetes crônica e ratos com diabetes aguda. Foi determinada uma correlação positiva entre a hiperglicemia e a espessura da membrana basal. Os autores salientam que a diminuição da perfusão através dos microvasos endoneurais alterados parece ter um papel importante na etiopatogenia da neuropatia periférica diabética<sup>30</sup>.

Para indução de diabetes em ratos também é utilizada a aplicação de aloxana 2% por via intravenosa caudal na dose de 42mg/Kg PV, após jejum de 12 horas. Estudos com ratos Wistar fizeram concluir que, apesar da aloxana induzir diabetes experimental grave no rato, com quadro clínico e laboratorial bem caracterizado, os animais não apresentaram alterações da lipidemia. A ausência da alteração da taxa lipídica é de grande importância, já que está relacionada às microangiopatias diabéticas<sup>30</sup>. Entretanto, anteriormente

já havia sido observada a lesão patológica clássica da microangiopatia diabética que é o espessamento da membrana basal de capilares em ratos portadores crônicos de diabéticos induzida por aloxana<sup>31</sup>. O espessamento da membrana basal dos microvasos endoneurais também foi descrito em ratos na diabetes aguda induzida por vacor, embora ausente nos doentes crônicos<sup>30</sup>. Dessa forma pode-se aduzir que nem sempre os fenômenos ocorrentes em diabetes induzidas seguem o mesmo padrão.

### Macacos

O macaco japonês, *Macaca fuscata* Linnaeus, 1758, foi avaliado como modelo para estudos da neuropatia relacionada à diabetes crônica induzida por estreptozotocina. Macacos com até 36 meses da doença desenvolveram atrofia de fibras nervosas, mas não proliferação endotelial e de pericitos, nem espessamento da membrana basal. Os autores concluem que esses animais podem ser úteis para estudos de axonopatias diabéticas, mas as lesões encontradas, nem de leve se assemelham às encontradas na espécie humana<sup>32</sup>.

### Cães

Os estudos hematológicos em cães (*Canis lupus familiaris*, Linnaeus 1758) com diabetes relacionada a estresse oxidativo indicam que as alterações eritrocitárias presentes em cães tratados com insulina são mínimas, não diferindo significativamente dos índices presentes em cães saudáveis. Esses aspectos contrastam com aqueles normalmente observados em seres humanos<sup>33</sup>.

De outra forma, estudos das alterações em cães com neuropatia diabética mostraram que mais de 90% dos cães diabéticos estudados desenvolveram as principais lesões características da neuropatia: atrofia axonal de fibras mielinizadas e não-mielinizadas, desmielinização e, em 25% dos animais examinados, acúmulo intra-axonal de glicogênio. Deferentemente da polineuropatia vascular diabética humana, as membranas basais dos vasos endoneurais dos cães examinados não sofreram alterações. Em apenas alguns casos foram observados espessamentos das membranas basais perineurais<sup>34</sup>.

### Gatos

Os gatos (*Felis catus* Linnaeus, 1758) têm sido eleitos os melhores modelos para o estudo da neuropatia diabética e da diabetes em geral, pela semelhança do quadro clínico e laboratorial com o quadro que ocorre no homem. Ou seja, existem similaridades

fisiopatológicas entre a *diabetes mellitus* de humanos e felinos<sup>35</sup>. A diabetes tipo 1, insulino dependente, é resultado da destruição auto-imune de células beta pancreáticas e parece ser rara em gatos. A diabetes tipo 2 caracterizada pela secreção insuficiente de insulina e ação insulínica incipiente é a forma mais comum de diabetes em felinos. A obesidade, a idade avançada, e a raça birmanesa são fatores de risco reconhecidos para o desenvolvimento de diabetes em felinos<sup>36</sup>.

Os gatos diabéticos apresentam quadro clínico caracterizado por polidipsia, poliúria, polifagia, letargia, perda de peso ou obesidade, hepatomegalia, seborréia seca, perda muscular e desidratação. Em treze gatos estudados, um apresentou típico caminhar plantigrado e suspeitou-se de ter desenvolvido neuropatia diabética. Os exames laboratoriais demonstram hiperglicemia, glicosúria, altas atividades das enzimas hepáticas, hipercolesterolemia, hiperproteinemia, e baixas concentrações de eletrólitos. Após tratamento observou-se que o pico de concentração de insulina ocorreu entre 2 a 6 horas após a injeção de insulina de ação intermédia e de 6 a 12 horas após a injeção de insulina de ação lenta. A concentração de glicose mais baixa foi registrada 4 a 8 horas após a injeção de insulina de ação intermédia, e de 6 a 12 horas após a injeção de insulina de ação lenta<sup>37</sup>.

Em estudo posterior com sete gatos diabéticos, os sinais clínicos relativos à neuropatia incluíram postura plantigrada, reflexo patelar deprimido, fraqueza dos membros posteriores e fracas reações posturais. O exame eletromiográfico demonstrou redução na velocidade de condução dos nervos ciático e ulnar. Os sinais clínicos se reduziram após insulino-terapia e regulação de glicose no sangue ou após a resolução da *diabetes mellitus*<sup>38</sup>.

Estudos das alterações microestruturais na neuropatia diabética, através de microscopia eletrônica, reportaram que, em gatos, as principais características foram a atrofia axonal de fibras mielinizadas e não-mielinizadas, desmielinização e - em menor grau - acúmulo intraaxonal de glicogênio. Salienta-se ainda que não foi detectado o espessamento da membrana basal vascular perineural<sup>34</sup>. Em estudos posteriores em gatos diabético-espontâneos, em biópsia de nervos, foram encontradas alterações somente nas células mielinizadas de Schwann relacionando a patogenia da neuropatia diabética àquelas alterações<sup>39</sup>.

**Quadro 1.** Sumário das alterações observadas nas diversas espécies animais que servem de modelo para o estudo da neuropatia diabética periférica.

DIABETES	ESPÉCIE ANIMAL	ÓRGÃO OU ESTRUTURA	CONDIÇÃO OBSERVADA	ARTIGO
Diabetes Tipo 1	Rato BB/Wor	Nervos Periféricos Fibras mielinizadas	Alteração grave na condução nervosa Atrofia nodular	Sima et al., 2000
	Ratos STZ	Nervos Periféricos	VCN ↓ Limiar da dor ↓ Fluxo sanguíneo ↓	Walker et al., 1999
	Ratos STZ	Vasos Endoneurais Células Endoteliais Membrana Basal	Área luminal ↑ Densidade ↓ Sem espessamento	Sugimoto et al., 1997 Ueghara et al., 1997 Walker et al., 1999
	Ratos Vancor-Agudos	Vasos Endoneurais  Membrana Basal	Diâmetro interno ↑ Diâmetro externo ↑ Área luminal ↑ Área ↑ Espessura ↑	Kim et al., 2002
	Ratos Aloxana	Vasos Endoneurais Membrana Basal	Espessura ↑	Powell e Myers, 1984
	Macaco Japonês STZ	Fibras Nervosas Vasos Endoneurais Células Endoteliais Pericitos Membrana basal	Atrofia  Proliferação ↑ Proliferação ↑ Espessura ↑	Yasuda et al., 1989
	Diabetes Tipo 2	Camundongo OVE26	Rim, diafragma, retina e pulmão Vasos capilares Membrana Basal	Espessura ↑
Camundongo TSOD		Nervos Periféricos Pinçamento caudal	Degeneração Walleriana Hiperalgisia	Iizuka et al., 2005
Camundongo db/db		Nervos Periféricos Células de Schwann	VCN ↓ Degeneração Walleriana Proliferação ↑	Fricker et al., 2008
Rato BDZ		Nervos Periféricos Fibras Mielinizadas Nódulos de Ranvier	VCN ↓ Degeneração Walleriana Atrofia Desmielinização ↑ Discretas alterações	Sima et al., 2000
Cão		Fibras mielinizadas Fibras não-mielinizadas Vasos Endoneurais Membrana Basal Vasos Perineurais Membrana Basal	Atrofia axonal Atrofia axonal  Sem espessamento  Com espessamento	Dahme et al., 1989
Gato Doméstico		Nervos Periféricos Fibras mielinizadas Fibras não-mielinizadas Vasos Endoneurais Membrana Basal	VCN ↓ Atrofia axonal Densidade ↓ Degeneração Walleriana Diâmetro luminal ↑ Vasoconstrição ↓ Espessura	Kramek et al., 1984 Dahme et al., 1989 Estrella et al., 2008

VCN = Velocidade de Condução Nervosa; ↑ = aumentado; ↓ = diminuído.

Em estudo de caso observou-se que o tratamento com terapêutica insulínica fez reverter o quadro de hiperalbuminemia, hiperproteinemia, hiponatremia, hipocloremia, hiperglicemia e glicosúria em uma gata ovariectomizada de nove anos de idade<sup>40</sup>. Em outros estudos restou demonstrado que a resistência à insulina é uma característica da *diabetes mellitus* felina e que gatos diabéticos têm uma relativa diminuição da sensibilidade à insulina semelhante ao que ocorre em seres humanos com diabetes tipo 2<sup>41</sup>.

Mizisin e colaboradores estudaram a neuropatia diabética em gatos domésticos e encontraram uma diversidade de sinais clínicos, sendo que o mais importante e notável, foi a estação ou locomoção em postura plantígrada. Foi detectado déficit na condução sensorial, aumento da onda F e latência potencial da medula dorsal, em ambos os membros torácicos e pélvicos. Anormalidades eletromiográficas foram detectadas apenas nos animais mais severamente afetados, assim com a degeneração axonal. Ocorreram alterações estruturais com lesões das células de Schwann e alterações da mielina, tais como dissociação, abaolamento e desmielinização<sup>13</sup>.

Os mesmos autores relataram que a ocorrência de neuropatia diabética em gatos proporciona uma oportunidade para estudar a evolução e o tratamento das complicações neurológicas, que não presentes em modelos roedores diabéticos, onde poucas alterações patológicas são evidentes. Realizando biópsias de nervo fibular encontraram lesões tanto em células de Schwann quanto em axônios de fibras mielinizadas, as quais foram notavelmente similares à que estão presentes na neuropatia diabética humana. Além de desmielinização, a remielinização foi indicada por incomuns fibras com delgadas bainhas de mielina. Presentes também notável lesão axonal, consistindo de acúmulo distrófico de restos membranosos ou neurofilamentos. Os autores sublinham a utilidade potencial da neuropatia diabética felina como um modelo fiel da lesão nervosa na *diabetes mellitus* humano<sup>14</sup>.

Gatos diabéticos apresentam elevação dos níveis séricos de hemoglobina glicosilada e frutossamina. Apresentam também diminuição da velocidade de condução nervosa motora e da amplitude do potencial de ação muscular composto e acentuada diminuição da densidade de fibras nervosas mielinizadas. O diâmetro luminal também se encontra aumentado, enquanto o índice de vasoconstricção está diminuído.

Nos gatos diabéticos ocorre também espessamento da membrana basal e lesões em fibras nervosas mielinizadas. Essas últimas mostram similaridade com as lesões que ocorrem nas neuropatias diabéticas humana e murina<sup>8</sup>.

O Quadro 1 apresenta resumo das principais alterações que ocorrem na neuropatia diabética nos modelos animais utilizados.

## Conclusão

Dentre os modelos animais propostos para o estudo da diabetes, alguns proporcionam a observação de alterações morfofisiopatológicas que são comuns a diabetes humana, sem, no entanto, nenhum deles apresentar quadro com similaridade total. Os roedores têm sido utilizados por seu fácil manejo e por uma maior similitude entre as lesões características da neuropatia diabética, apresentadas na diabetes fármaco-induzida. Entretanto, entre os modelos que apresentam maior similaridade com a diabetes humana, elege-se o gato doméstico, que desenvolve espontaneamente a diabetes tipo 2. A semelhança entre o *modus vivendi* do gato doméstico e do homem pode estar relacionada a essa similaridade.

## Referências

1. Horowitz SH. Diabetic neuropathy. Clin Orthop Relat Res 1993;(296):78-85.
2. Sima AA. Pathological mechanisms involved in diabetic neuropathy: can we slow the process. Curr Opin Invest Drugs 2006;7:324-27.
3. Low PA, Nickander KK, Tritschler HJ. The roles of oxidative stress and antioxidant treatment in experimental diabetic neuropathy. Diabetes 1997;46(suppl 2):38-42.
4. Johnson PC, Doll SC, Cromey DW. Pathogenesis of diabetic neuropathy. Ann Neurol 1986 May;19(5):450-457.
5. Giannini C, Dyck PJ. Basement membrane reduplications and pericyte degeneration precede development of diabetic polyneuropathy and are associated with its severity. Ann Neurol 1995;37:498-504.
6. Malik RA, Veves A, Masson EA, Sharma AK, Ah-See Ak, Schady W, Lye RH, Boulton AJ. Endoneurial capillary abnormalities in mild human diabetic neuropathy. J Neurosurg Psychiat 1992;55:557-561.
7. Malik RA, Tesfaye S, Newrick PG, Walker D, Rajbhandari SM, Sharma AK, Boulton AJM, King RHM, Thomas PK, Ward JD. Sural nerve pathology in diabetic patients with minimal but progressive neuropathy. Diabetologia 2005;48:578-585.
8. Estrella JS, Nelson RN, Sturges BK, Vernau KM, Williams DC, LeCouteur RA, Shelton GD, Mizisin AP. Endoneurial microvascular pathology in feline diabetic neuropathy. Microvasc Res 2008 Apr; 75(3):403-10.

9. van Dam PS, van Asbeck BS, Van Oirschot JF, Biessels GJ, Hamers FP, Marx JJ. Glutathione and alpha-lipoate in diabetic rats: nerve function, blood flow and oxidative state. *Eur J Clin Invest* 2001 May;31(5):417-24.
10. Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J, Mervaala E, Siitonen O, Uusitupa M. Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1995;333:89-94.
11. Herrmann DN, Ferguson ML, Loggiani EL. Conduction slowing in diabetic distal polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2002; 26:232-7.
12. Sugimoto K, Yagihashi S. Effects of aminoguanidine on structural alterations of microvessels in peripheral nerve of streptozotocin diabetic rats. *Microvasc Res* 1997 Mar;53(2):105-12.
13. Mizisin AP, Shelton GD, Burgers ML, Powell HC, Cuddon PA. Neurological complications associated with spontaneously occurring feline diabetes mellitus. *J Neuropathol Exp Neurol* 2002 Oct;61(10):872-84.
14. Mizisin AP, Nelson RW, Sturges BK, Vernau KM, Lecouteur RA, Williams DC, Burgers ML, Shelton GD. Comparable myelinated nerve pathology in feline and human diabetes mellitus. *Acta Neuropathol* 2007 Apr;113(4):431-42.
15. Carlson EC, Audette JL, Veitenheimer NJ, Risan JA, Laturnus DI, Epstein PN. Ultrastructural morphometry of capillary basement membrane thickness in normal and transgenic diabetic mice. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 2003 Apr;271(2):332-41.
16. Muñana KR. Long-term complications of diabetes mellitus, Part I: Retinopathy, nephropathy, neuropathy. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1995 May;25(3):715-30.
17. Lercio MM, Padella CT, Machado JLM, Schellini AS, Padovani CR. Caracterização de um modelo experimental de diabetes mellitus, induzido pela aloxana em ratos. *Acta Cirúrgica Brasileira* 2003; 18:132-42.
18. Fricker B, Muller A, René F. Evaluation Tools and Animal Models of Peripheral Neuropathies. *Neurodegenerative Dis* 2008;5:72-108.
19. Hounsom L, Tomlinson DR. Does neuropathy develop in animal models? *Clin Neurosci* 1997;4(6):380-9.
20. Hirayama I, Yi Z, Izumi S, Arai I, Suzuki S, Nagamachi Y, Kuwano H, Takeuchi T, Izumi T. Genetic analysis of obese diabetes in the TSOD mouse. *Diabetes* 1999 48(5):1183-91.
21. Iizuka S, Suzuki W, Tabuchi M, Nagata M, Imamura S, Kobayashi Y, Kanitani M, Yanagisawa T, Kase Y, Takeda S, Aburada M, Takahashi KW. Diabetic complications in a new animal model (TSOD mouse) of spontaneous NIDDM with obesity. *Exp Anim* 2005 Jan;54(1):71-83.
22. Cesaretti MLR, Kohlmann Jr O. Modelos experimentais de resistência à insulina e obesidade: lições aprendidas. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006 Abr;50(2):190-97.
23. Sima AAF, Zhang W, Xu G, Sugimoto K, Guberski DL, Yorek MA: A comparison of diabetic polyneuropathy in type-2 diabetic BBZDR/Wor-rat and in type 1 diabetic BB/Wor-rat. *Diabetologia* 2000;43:786-93.
24. Junod A, Lambert AE, Stauffacher W, Renold AE. Diabetogenic action of streptozotocin: relationship of dose to metabolic response. *J Clin Invest* 1969;48:2129-39.
25. Orloff MJ, Lee S, Charters AC, Grambort DE, Storck G, Knox D. Long-term studies of pancreas transplantation in experimental diabetes mellitus. *Ann Surg* 1975;182:198-206.
26. Spadella CT. Avaliação funcional do transplante pancreatoduodenal no rato diabético: estudo clínico, laboratorial, anátomo-patológico e imunohistoquímico [Tese Doutorado]. Universidade Estadual Paulista - Faculdade de Medicina de Botucatu. 1989.
27. Schellini SA. Retinopatia diabética experimental: estudo estrutural, ultraestrutural e morfométrico da retina de ratos normais, diabéticos e diabéticos tratados. [Tese Doutorado]. Universidade Estadual Paulista - Faculdade de Medicina de Botucatu. 1992.
28. Walker D, Carrington A, Cannan SA, Sawicki D, Sredy J, Boulton AJ, Malik RA. Structural abnormalities do not explain the early functional abnormalities in the peripheral nerves of the streptozotocin diabetic rat. *J Annat* 1999 Oct;195 (Pt 3):419-27.
29. Uehara K, Sugimoto K, Yoshikawa T, Marukawa K, Yaasuda Y, Kimura Y, Yagihashi S. Effects of cilostazol on the peripheral nerve functions and structure in STZ-induced diabetic rats. *J Diabetes Complications* 1997;11:194-202.
30. Kim J, Lee MC, Moon JD, Lee JS, Kim HS, Suh CH. Endoneurial microangiopathy of sural nerve in experimental vacor-induced diabetes. *Ultrastruct Pathol* 2002;26:393-401.
31. Powell HC, Myers RR. Axonopathy and microangiopathy in chronic alloxan diabetes. *Acta Neuropathol* 1984;65:128-37.
32. Yasuda H, Sonobe M, Yamashita M, Terada M, Hatanaka Z, Shigeta Y. Effect of prostaglandin. E1 analogue TFC 612 on diabetic neuropathy in streptozotocin-induced diabetic rats. Comparison with aldose reductase inhibitor ONO 2235 1989;38:832-838.
33. Comazzi S, Paltrinieri S, Spagnolo V, Sartorelli P. Some aspects of erythrocyte metabolism in insulin-treated diabetic dogs. *Research in Veterinary Science* 2002;72(1):23-27.
34. Dahme E, Hafner A, Reusch C, Schmidt P. [Diabetic neuropathy in dogs and cats—a bioptic electron microscopic study] *Tierarztl Prax* 1989;17(2):177-88.
35. Starkey SR, Tan K, Church DB. Investigation of serum IGF-I levels amongst diabetic and non-diabetic cats. *Journal of Feline Medicine & Surgery* 2004 June; 6(3):149-55.
36. Rand, J. Current understanding of feline diabetes: Part 1, pathogenesis. *Journal of Feline Medicine & Surgery* 1999 Sep;1(3):143-53.
37. Moise NS, Reimers TJ. Insulin therapy in cats with diabetes mellitus. *J Am Vet Med Assoc* 1983;182(2):158-64.
38. Kramek BA, Moise NS, Cooper B, Raffae MR. Neuropathy associated with diabetes mellitus in the cat. *J Am Vet Med Assoc* 1984 Jan;184(1):42-5.
39. Mizisin AP, Shelton GD, Wagner S, Rusbridge C, Powell HC. Myelin splitting, Schwann cell injury and demyelination in feline diabetic neuropathy. *Acta Neuropathol* 1998 Feb;95(2): 171-4.
40. Wolf, A. Neuropathy associated with transient diabetes mellitus in 2 cats. *Mod Vet Pract* 1984; 65:726-8.
41. Feldhahn JR, Rand JS, Martin G. Insulin sensitivity in normal and diabetic cats. *Journal of Feline Medicine & Surgery* 1999;1(2):107-115.