

DIABETES, SAÚDE OCULAR E SUPLEMENTAÇÃO

O que é diabetes

O diabetes é uma doença grave e crônica caracterizada pelo acúmulo de glicose no sangue que ocorre quando o pâncreas não produz insulina suficiente ou quando o corpo não pode efetivamente usar a insulina produzida.

COLOCAR AQUI A FIGURA 1

Há três principais tipos de diabetes:

Diabetes Tipo 1: Responsável por 5% a 10% das pessoas com diabetes, é resultado da destruição autoimune de células pancreáticas⁽²⁾ levando a uma produção de insulina deficiente no organismo. Tem início súbito e os pacientes são dependentes de insulina para regular a quantidade de glicose no sangue^(1,3).

Diabetes Tipo 2: A maioria das pessoas com diabetes, entre 90% e 95%, tem diabetes tipo 2^(1,2) conhecida como sendo resistente a insulina, pois no início as células não respondem adequadamente a insulina produzida e com a progressão da doença pode haver uma produção insuficiente de insulina. Os sintomas podem passar despercebidos por vários anos, até que surjam complicações^(1,3), mas os pacientes geralmente não requerem tratamento com insulina⁽²⁾.

Diabetes Gestacional: O diabetes gestacional ocorre em aproximadamente 9,2% de todas as gestações, é uma condição temporária que ocorre na gravidez e tipicamente se resolve com o parto, porém traz o risco do desenvolvimento de diabetes especialmente tipo 2 em uma fase mais tardia^(1,3).

Complicações da diabetes

A glicemia aumentada, um efeito comum na diabetes descontrolada, pode ao longo do tempo causar danos graves ao coração, vasos sanguíneos, olhos, rins e nervos^(1,3) ameaçando a vida, a saúde e a qualidade de vida das pessoas.

Complicações oculares da diabetes

COLOCAR AQUI A FIGURA 2

O olho é um dos principais órgãos afetados pela diabetes. Tanto a diabetes tipo 1 como a diabetes tipo 2 estão associadas a um risco aumentado de complicações macrovasculares e microvasculares e aumento da opacização do cristalino que leva a um desenvolvimento precoce da catarata. Entre as complicações microvasculares a mais comum é a Retinopatia Diabética (RD)^(2,3,4).

Retinopatia Diabética (RD)

A RD é a causa mais comum e importante de comprometimento da visão e cegueira entre as pessoas diabéticas com idade entre 20 e 74 anos⁽⁵⁾ e ocorre como resultado do dano acumulado a longo prazo a pequenos vasos sanguíneos da retina^(1,4). Após 20 anos de doença, mais de 90% dos diabéticos tipo 1 e 60% tipo 2 apresentarão algum grau de retinopatia⁽⁵⁾.

O edema macular diabético é uma consequência da retinopatia diabética e a principal causa de perda visual, podendo estar presente desde as fases iniciais da RD, acometendo 30% dos pacientes com mais de 20 anos de diabetes⁽⁵⁾.

O que causa a Retinopatia Diabética?

A RD ocorre como consequência dos efeitos prejudiciais da hiperglicemia nos tecidos, que são mediadas por alterações bioquímicas em células da retina.

A retina é a região dos olhos que detecta luz e converte-a em sinais enviados através do nervo óptico para o cérebro. No centro da retina existe uma pequena área responsável pelo que vemos no centro do nosso campo de visão chamada mácula lútea. Essa pequena região é muito

importante, pois nos proporciona a visão necessária para atividades detalhadas como leitura, escrita e a capacidade de apreciar a cor.

A RD pode fazer com que os vasos sanguíneos na retina vazem fluídos (soro e/ou sangue), distorcendo a visão. Em seu estágio mais avançado, ocorre um aumento de novos vasos sanguíneos anormais, o que pode levar a cicatrizes e perda de células na retina⁽⁴⁾.

A retinopatia diabética pode progredir através de quatro estágios⁽⁵⁾:

Retinopatia não proliferativa leve: na fase inicial da doença, podem ocorrer microaneurismas (inchaços nos pequenos vasos sanguíneos da retina) que podem vazarem fluídos para a retina.

Retinopatia não proliferativa moderada: com a progressão da doença, os vasos sanguíneos que alimentam a retina podem inchar e deformar, podendo perder a capacidade de transportar sangue.

Retinopatia não proliferativa grave: há bloqueio de muitos vasos sanguíneos, privando o fornecimento de sangue para a retina, fazendo com que essas áreas secretem fatores de crescimento sinalizando para a retina a necessidade de se desenvolver novos vasos sanguíneos.

Retinopatia diabética proliferativa: Estágio avançado e frequentemente relacionado com a perda visual grave, pois fatores de crescimento secretados pela retina desencadeiam a proliferação de novos vasos sanguíneos frágeis, mais vulneráveis a vazamentos e sangramento⁽⁴⁾. Estima-se que nesse estágio a RDP não tratada chegue a uma taxa de evolução para a cegueira de 50% em 5 anos.

Muitos fatores contribuem para o desenvolvimento da RD e a deficiência visual associada ao diabetes, pois além de ser uma doença vascular, a diabetes desencadeia alterações metabólicas que são responsáveis pelo dano celular: aumento da expressão e secreção de mediadores inflamatórios, aumento da produção de oxigênio reativo e disfunção mitocondrial, que leva a uma maior produção de Espécies Reativas de Oxigênio (ROS). Tanto a retina quanto a mácula são regiões altamente susceptíveis ao estresse oxidativo e a inflamação associados ao desenvolvimento da RD levando ao aparecimento de disfunção neuronal e vascular, e comprometimento visual^(6,8).

COLOCAR AQUI A FIGURA 3 (legenda: Imagem adaptada das referências citadas para descrever os fatores que contribuem para o desenvolvimento da RD⁽⁶⁻⁸⁾).

O aumento do estresse oxidativo está associado⁽⁶⁻⁸⁾:

- ✓ A um desequilíbrio entre as ROS e as defesas antioxidantes, desencadeando alterações bioquímicas prejudiciais, diminuindo o fluxo sanguíneo e pressão parcial de oxigênio na coróide produzindo um estado hipóxico na retina, além de oxidação de proteínas, lipídios e danos ao DNA.
- ✓ A uma degradação ou diminuição de proteínas funcionais, tais como: sinaptofisina (proteína importante para liberação de neurotransmissores. A sinaptofisina é baixa na diabetes (e também na doença de Alzheimer).
- ✓ A uma diminuição do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), proteína regulada pela atividade sináptica e neuronal, que promove a formação de sinapses e a sobrevivência neuronal (sua diminuição contribui para a morte celular).

A hiperglicemia causa um *up regulation*, aumento de uma variedade de mediadores inflamatórios que podem levar a uma resposta inflamatória crônica muito frequente na RD. Os efeitos da hiperglicemia no metabolismo celular produzem um ambiente favorável ao desenvolvimento de complicações, entre elas, a disfunção microvascular, o aumento na formação de produtos finais de glicação avançada (AGEs) que pode elevar a permeabilidade vascular, e estar envolvida na inflamação e nos desequilíbrios do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), levando ao aparecimento da RD e suas complicações como a neovascularização e edema macular⁽²⁾.

O edema macular diabético (EMD) ocorre pelo acúmulo de fluído (edema) e depósitos de proteína na retina e/ou mácula, uma região da retina essencial para a visão⁽¹⁾. É a principal causa de perda de visão entre pessoas com RD, com espessamento da retina e é caracterizada

por vazamento de microaneurismas. É a causa mais comum de deficiência visual em pessoas com diabetes⁽⁴⁾.

Todas essas alterações oculares resultarão em deficiência visual induzida por diabetes e se não tratada, cegueira.

Luteína e zeaxantina (L&Z)

Seletivamente depositadas na mácula e no cristalino, a L&Z são os carotenoides que formam o pigmento macular (PM) que é dependente exclusivamente de fontes dietéticas, como vegetais de folhas verde escuro, frutas, gema de ovo, entre outros, pois o organismo não é capaz de sintetizar estes dois carotenoides^(9,10).

COLOCAR AQUI A FIGURA 4

Os carotenóides são poderosos antioxidantes e, ao eliminar os radicais livres, protegem as células contra seus danos. As propriedades antioxidantes dos carotenóides estão ligadas aos seus efeitos benéficos sobre doenças crônicas, incluindo a diabetes⁽¹¹⁾.

A L&Z também absorvem luz a aproximadamente a 446 nm, cujo comprimento de onda está dentro da faixa de luz azul do espectro eletromagnético. Como os comprimentos de onda de luz azul podem ser prejudiciais ao tecido retiniano, uma elevada concentração de L&Z na mácula, correspondendo a uma alta Densidade Óptica do Pigmento Macular (MPOD), resulta numa maior absorção de luz azul e está associada a uma redução do risco de doenças⁽¹²⁾.

Numerosos estudos epidemiológicos e de intervenção demonstram que a L&Z auxiliam em problemas oculares, entre eles a Degeneração Macular Relacionada a Idade (DMRI).

Diabetes e luteína & zeaxantina

Concentrações Plasmáticas de L&Z e Densidade Óptica do Pigmento Macular (MPOD)

A RD pode ser associada a níveis alterados de carotenoides presentes no organismo, especialmente os níveis de L&Z no soro e retina, alterando o equilíbrio entre o balanço pró-oxidação e antioxidação⁽¹³⁾.

O estudo de Brazionis et al (2009)⁽¹³⁾ avaliou a relação entre carotenoides plasmáticos e RD em indivíduos com diabetes tipo 2. Os autores mostraram que a RD está associada a uma menor concentração de carotenoides não pro-vitamina A (não-PVA) (luteína + zeaxantina + licopeno) quando comparada com carotenoides pro-vitamina A (alfa + beta caroteno + beta-criptoxantina) em relação a indivíduos saudáveis.

Da mesma forma, o estudo Hu et al (2011)⁽¹⁴⁾ mostrou que as concentrações séricas de L&Z eram significativamente menores em pacientes com retinopatia diabética não proliferativa (RDNP) também em relação a indivíduos saudáveis.

Vários estudos epidemiológicos mostram também que a MPOD é mais baixa nos doentes diabéticos com ou sem RD em relação indivíduos saudáveis (controle)^(13, 15-19). Da mesma forma, estes estudos mostram que o doente diabético tem a densidade óptica do cristalino (LOD) aumentada estando isso possivelmente associado a um posterior desenvolvimento de catarata^(15, 17).

Estudos em animais mostrou que a suplementação com L&Z protege as células das alterações induzidas pela diabetes, atenuando seus efeitos e auxiliando na disfunção visual^(11, 20-23):

- ✓ Reduzindo o estresse oxidativo na retina e aumentando a capacidade antioxidante.
- ✓ Diminuindo o número de capilares degenerativos na vasculatura retiniana.
- ✓ Protegendo a retina do aumento dos mediadores inflamatórios (VEGF, NF-kB).
- ✓ Reduzindo as alterações no eletro-retinograma (ERG).
- ✓ Prevenindo alterações histológicas, como a diminuição da espessura da retina e a morte celular, contribuindo para a melhora das alterações da estrutura dos olhos, além de preservar e ter ação neuroprotetora.

COLOCAR AQUI A FIGURA 5 (Imagem adaptada das referências citadas para descrever os fatores que contribuem para o desenvolvimento da RD e a suplementação com luteína e zeaxantina⁽⁶⁻⁸⁾)

Os estudos clínicos conduzidos até a data suportam o potencial benéfico de L&Z na diabetes. Em um estudo publicado em 2011, Hu e seus colaboradores⁽¹⁴⁾ propuseram comparar as concentrações séricas de L&Z entre pacientes com RDNP e indivíduos saudáveis, bem como avaliar seus níveis plasmáticos e função visual. Os resultados mostraram que as concentrações séricas de L&Z em pacientes com RDNP são significativamente menores do que em indivíduos saudáveis e que a ingestão de L&Z além de aumentar seus níveis plasmáticos, pode melhorar a acuidade visual, a sensibilidade ao contraste e o edema macular, pois diminui a oxidação e a inflamação, tornando possível o reestabelecimento das estruturas oculares.

Mais recentemente o estudo de Chous et al (2015)⁽²⁴⁾, também mostrou que indivíduos suplementados com L&Z em combinação com outros antioxidantes apresentaram melhora na MPOD e função visual, melhora no HDL-C, LDL-C e triglicérides, nos valores da proteína C-reativa de alta sensibilidade e na pontuação da neuropatia periférica diabética.

Embora um controle glicêmico seja extremamente necessário na prevenção do desenvolvimento de complicações diabéticas, ele não é suficiente para preveni-las completamente. Cada vez mais estudos tem mostrado que a suplementação com L&Z melhora as complicações relacionadas ao processo oxidativo e inflamatório presentes na RD, e pode ser utilizado como coadjuvante nas alterações observadas nesta situação⁽²²⁾, mas não substitui o uso contínuo de medicações e controles fundamentais para saúde dos pacientes.

COLOCAR AQUI A FIGURA 6

Conclusão

O olho é o principal órgão afetado pela diabetes e a RD é a complicação ocular mais comum, sendo uma das principais causas de cegueira evitável. Está associada a uma baixa concentração plasmática de carotenoides não pró-vitamina A como luteína e zeaxantina.

COLOCAR AQUI A FIGURA 7

Os carotenóides são poderosos antioxidantes e, ao eliminar os radicais livres, eles protegem as células dos danos causados por eles. As propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias desses carotenóides estão rotineiramente ligadas aos seus efeitos benéficos sobre doenças crônicas, incluindo diabetes.

Os pacientes diabéticos têm uma menor MPOD e uma maior LOD quando comparado com controles saudáveis, e a suplementação com luteína e zeaxantina aumenta a MPOD.

Estudos mostram que a suplementação auxilia na preservação da estrutura retiniana contra as anormalidades funcionais associadas ao diabetes, podendo ajudar os pacientes diabéticos a atenuar as complicações oculares relacionadas a essa doença.

Referências Bibliográficas

1. WHO Global Report on Diabetes. 2016.
2. Pelino, Carlo J. http://www.helio.com/optometry/education-lab/2015/08_august/diabetic-eye-disease-consults/defining-diabetic-retinopathy. 2015/08.
3. IDF. <http://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/19-atlas-6th-edition.html>. 2013.
4. Facts About Diabetics Eye Disease. <http://nei.nih.gov/health/diabetic/retinopathy>. 2015.
5. Milech, Adolfo. et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2015-2016. 2016.
6. Ozawa, Y., Sasaki, M., et al. Neuroprotetive effects of lutein in the retina. *Curr pharm Des.* 18(1), 2012, 51-6.
7. Gong, X., Rubin, L.P. Role of macular xanthophylls in prevention of common neovascular retinopathies: retinopathy of prematurity and diabetic retinopathy. *Arch Biochem Biophys.* 572, 2015, 40-8.
8. Ozawa, Y., Sasaki, M. Diabetes, oxidative stress and dietary antioxidants. Elsevier Inc. Chapter 23, 2014.
9. Handelman, G.J. et al. Lutein and zeaxanthin concentrations in plasma after dietary supplementation with egg yolk. *American Journal of Clinical Nutrition.* 1999, 247-51.
10. Sayed, E.L. Dietary sources of lutein and zeaxanthin carotenoids and their role in eye health. *Nutrients.* 2013, 1169-85.
11. Kowluru, R.A., et al. Beneficial effects of the nutritional supplements on the development of diabetic retinopathy. *Nutr. Meta. (Lond).* 2014.

12. Green, J. Introduction to macular pigment optical density. Technical Literatute Kemin. 2013.
13. Brazionis, L. et al. Plasma carotenoids and diabetic retinopathy. Br. J. Nutr. 270-7, 2009.
14. HU, B-J., et al. Application of lutein and zeaxanthin in nonproliferative diabetic retinopathy. Int J. Ophthalmol. 4(3), 2011, 303-306.
15. Davies, N.P., Morland, A.B. Color matching in diabetes: optical density of the crystalline lens and macular pigments. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 281-289, 2002, Vol. 43.
16. Mares, J.A. et al. Predictors of optical density of lutein and zeaxanthin in retinas of older women in the Carotenoids in Age-Related Eye Disease Study, an ancillary study of the Women's Health Initiative. Am. J. Clin Nutr. 1107-22, 2006.
17. Zagers, N.P.A. et al. Spectral and directional reflectance of the fovea in diabetes mellitus: Photoreceptor integrity, macular pigment and lens. Vision research 45. 1745-1753, 2005.
18. Scanlon, G. et al. Macular pigment optical density is lower in type2 diabetes, compared with type1 diabetes and normal controls. Retina. 2015, 1808-16.
19. Lima, V.C. et al. Macular pigment optical density measured by dual-wavelength autofluorescence imaging in diabetic and nondiabetic patients: a comparative study. Invets ophthalmol Vis Sci. 2010, 5840-5.
20. Sasaki, M., Ozawa, Y., et al. Neurodegenerative influence of oxidative stress in the retina of a murine model of diabetes. Diabetologia. 971-9, 2010.
21. Yeh, P-T., et al. Astaxanthin inhibits expression of retinal oxidative stress and inflammatory mediators in Streptozotocin-Induced diabetic rats. journal.pone. 2016.
22. Muriach, M., et al. Lutein effect on retina and hippocampus of diabetic mice. Free radic. Biol. Med. 979-84, 2006.
23. Arnal, e., et al. Beneficial effect of docosahexanoic acid and lutein on retinal structural, metabolic, and functional abnormalities in diabetic rats. Curr. Eye Res. 928-38, 2009.
24. Chous, A.P. et al. The Diabetes Visual Function Supplement Study (DiVFuSS). Br J Ophthalmol. 2016, 227-34.

** Wlândia Möller Vilar é Gerente da Área Técnica & Regulatória da Human Nutrition and Health Division - Kemin*

Kemin do Brasil Ltda.

Tel.: (19) 2107-8053

kemin.com