

Neuropatia Diabética, Desnutrição e Sistema Nervoso

Diabetic Neuropathy, Malnutrition and Nervous System

Carlos Augusto Carvalho de Vasconcelos^{1‡}, Valéria Paula Sassoli Fazan^{2†}, Marcelo Moraes Valença¹

RESUMO

O diabetes é um problema de saúde pública atual, diversos órgãos e tecidos são acometidos por essa síndrome silenciosa que afeta milhões de pessoas todos os anos. Na sua abrangência patológica, ela acomete também os nervos periféricos, causando vários danos morfo-funcionais. Mais recentemente, ficou evidente a associação entre diabetes e problemas nutricionais, sendo comum a associação entre ambos.

PALAVRAS-CHAVE: Neuropatia periférica, diabetes, desnutrição, sistema nervoso.

ABSTRACT

The diabetes is a current public health problem, several organs and tissues are attacked by this silent syndrome that affects millions of people every year. As part of its pathological characteristics, it attacks the peripheral nerves, causing a variety of morphological injuries associated with neurological symptoms. The association of diabetes and nutritional problems has increased in the recent years and both conditions are usually associated in diabetic patients.

KEY WORDS: Peripheral neuropathy, diabetes, malnutrition, nervous system.

¹Departamento de Neuropsiquiatria, Divisão de Neurologia e Neurocirurgia. Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, Universidade Federal de Pernambuco, 50.670-901, Recife, Brasil.

[‡]Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami – LIKA/UFPE, Setor de Microscopia Eletrônica. *E-mail: cacv@ufpe.br

²Departamento de Cirurgia e Anatomia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Av. Bandeirantes, 3.900, 14.049-900, Ribeirão Preto SP, Brasil. [†]Central Microscopy Research Facility, The University of Iowa, 85 Eckstein Medical Research Building, Iowa City, IA, 52241, USA.

1.1- O Nervo periférico

Os nervos periféricos são constituídos por prolongamentos das células nervosas, e por tecidos especiais de sustentação. A unidade funcional do nervo periférico é a fibra nervosa, que é constituída por um prolongamento do neurônio (axônio ou dendrito), envoltos pelas células de Schwann, recobertos ou não pela bainha de mielina (Varejão, 2003; Sherman; Brophy, 2005).

O nervo isquiático (*Nervus ischiadicus*) é um nervo misto formado por fibras aferentes somáticas, eferentes motoras e autonômicas. É o maior nervo do corpo humano, inervando a musculatura e a pele da perna. No homem ele emerge da margem inferior do glúteo máximo, abaixo da fáscia profunda, passando profundamente à cabeça longa do bíceps femoral, tomando o trajeto descendente, dividindo-se nos seus dois ramos principais: os nervos tibial e fibular (Matejck; Benetin; Hulin I Jr, 2001).

O coto proximal de um nervo seccionado sofre um processo retrógrado de redução no diâmetro das fibras e suas bainhas de mielina, que pode estender-se proximalmente por alguns milímetros, dependendo da gravidade da lesão. Após a secção, o segmento da fibra nervosa distal à lesão separa-se do restante do neurônio interrompendo o fluxo axoplasmático e, como consequência, há a fragmentação das fibras nervosas. As células de Schwann proliferam-se e assumem o papel de macrófagos e fagocitam os restos do material degenerado. Esse processo é chamado de degeneração Walleriana. As células de Schwann proliferam também em direção ao local da lesão, na tentativa de unirem-se com as células provenientes do coto proximal, para restabelecer a continuidade da fibra. O processo de regeneração axonal também é bastante complexo e envolve o crescimento do axônio de acordo com sinais provenientes do corpo celular e do local da lesão (Kang; Tian; Thompson, 2003; Varejão, 2003; Sherman; Brophy, 2005).

Outros mecanismos de lesão, que não a secção completa do nervo, afetam o SNP, sendo

os fatores mecânicos, metabólicos e infecciosos os principais. Entre os fatores mecânicos, a compressão ou lesão por esmagamento e a distensão são os mais comuns. Entre os fatores metabólicos, diabete, desnutrição e hipóxia podem ser citados.

O nervo isquiático é um bom modelo para estudos de neuropatias periféricas e degeneração/regeneração, porque é o maior nervo do corpo em mamíferos, sendo freqüentemente acometido por diversas lesões traumáticas.

1.2 – Diabetes mellitus: um breve histórico e conceitos

O *diabetes mellitus* já era conhecida antes da era cristã. No papiro de Ebers descoberto no Egito, correspondente ao século XV a.C., já se descrevem sintomas que parecem corresponder à diabetes. Foi Areteu da Capadócia quem, no século II da era cristã, deu a esta afecção o nome de diabetes, que em grego significa sifão, referindo-se ao seu sintoma mais chamativo que é a eliminação exagerada de água pelo rim, expressando que a água entrava e saía do organismo do diabético sem fixar-se nele (Wikipédia, 2005).

No século II, Galeno de Pérgamo (*Claudius Galenus*, 129–201, da era cristã) também se referiu à diabetes. Nos séculos posteriores não se encontram nos escritos médicos referências a esta enfermidade até que, no século XI, Avicena (*Abu Ali al-Husayn Abdallah ibn Sina*, 980-1037, da era cristã) fala com clara precisão desta afecção em seu famoso Cânon da Medicina (*Al-Quānun fi Ft-Tibb*). Após um longo intervalo, foi Thomas Willis (1621-1675) quem, por volta de 1650, fez descrições magistrais sobre a diabetes, ficando desde então reconhecida por sua sintomatologia como entidade clínica. Foi ele quem, referindo-se ao sabor doce da urina, lhe deu o nome de diabetes mellitus (sabor de mel), já que os médicos gregos também tinham observado uma forte atração das formigas pela urina de seus pacientes diabéticos (Messina; Messina; Setchell, 2002). Em 1776, Dopson de Liverpool identificou a presença de glicose na urina. A primeira observação feita por necropsia em um diabético foi realizada por Cawley e publicada no *London Medical Journal* em 1788. Em 1796 o

inglês John Rollo conseguiu melhorias notáveis com um regime rico em proteínas e gorduras e limitado em hidratos de carbono. Os primeiros trabalhos experimentais relacionados com o metabolismo dos glicídios foram realizados pelo fisiologista francês Claude Bernard (1813-1878), o qual descreveu, em 1848, a função do glicogênio hepático e provocou a excreção de glicose na urina excitando os centros bulbares. Na metade do século XIX, o grande clínico francês Apollinaire Bouchardat (1806-1886) assinalou a importância da obesidade e da vida sedentária na origem da diabetes e traçou as normas para o tratamento dietético, baseando-a na restrição dos glicídios e no baixo valor calórico da dieta. Os trabalhos clínicos e anatômico-patológicos adquiriram grande importância em fins do século XIX, tendo culminado em experiências de pancreatemia em cães, realizadas por Mering e Mikowski em 1889. A busca do suposto hormônio produzido pelas ilhotas de Langerhans, células do pâncreas descritas em 1869 por Paul Langerhans (1847-1888), iniciou-se de imediato, o qual foi conseguido pelos jovens canadenses Frederick Banting e Charles Best, que conseguiram, em 1921, isolar a insulina e demonstrar seu efeito hipoglicêmico. Esta descoberta significou uma das maiores conquistas médicas do século XX, porque transformou as expectativas e a vida dos diabéticos e ampliou horizontes no campo experimental e biológico para o estudo da diabetes e do metabolismo dos glicídios (Wikipédia, 2005). Posteriormente, o transplante de pâncreas passou a ser considerado uma alternativa viável à insulina para o tratamento da *diabetes mellitus* do tipo 1. O primeiro transplante de pâncreas com essa finalidade foi realizado em 1966, na universidade de Manitoba/Canada. Uma linha mais recente de pesquisa médica tem buscado fazer o transplante apenas das ilhotas de Langerhans. O procedimento é simples, tem poucas complicações e exige uma hospitalização de curta duração. O grande problema é a obtenção das células, que são originárias de cadáveres. São necessários em média três doadores para se conseguir um número razoável de células. O primeiro transplante de ilhotas de Langerhans para curar diabetes do tipo 1 ocorreu no Brasil em 2004, feito pela equipe do Dr.

F. G. Eliaschewitz do Hospital Albert Einstein em São Paulo (Eliaschewitz et al., 2004).

Diabetes mellitus é um grupo de enfermidades metabólicas caracterizadas por hiperglicemia, um aumento dos níveis de glicose no sangue, resultado de defeitos na secreção de insulina, em sua ação ou ambos. Trata-se de uma complexa síndrome e não uma doença, pois representa uma somatória de vários sinais e sintomas clínicos de várias doenças, na qual coexiste um transtorno global do metabolismo dos carboidratos, lipídios e proteínas. Existem múltiplos fatores implicados em sua patogênese. Calcula-se uma prevalência estimada na população adulta ao redor de 9% para o ano de 2025 (WHO, 1999). Um estudo recente mostrou que nativos do Alaska/USA possuem menores chances de desenvolver diabetes em relação aos nativos americanos, pelo fato de possuírem uma dieta rica em óleos e carne de salmão. O elevado consumo de peixes, seis vezes maior do que os nativos americanos e uma atividade física diária moderada, leva essa população a menores riscos de intolerância a glicose. Porém com a mudança do estilo de vida nas últimas décadas, estes fatores preventivos estão diminuindo com uma elevada ingestão de carboidratos, obesidade e conseqüentemente o aumento na prevalência do diabetes (Naylor et al., 2003). Fica clara a associação entre fatores nutricionais e o risco de desenvolvimento de complicações metabólicas, tais como intolerância à glicose e diabete.

O pâncreas é um órgão retroperitoneal que possui duas funções distintas: uma exócrina, produtora de suco pancreático e outra endócrina, constituída por aglomerações (*clusters*) de células especiais chamadas ilhotas de Langerhans, constituídas por células α e β . As células alfa são produtoras de glucagon, hormônio antagônico à insulina, que visa manter a glicemia constante, ou seja, quando a glicemia cai, mais glucagon é secretado visando restabelecer o nível de glicose na circulação. As células β , são produtoras de insulina, hormônio responsável pela regulação da glicemia. Para que as células das diversas partes do corpo humano possam realizar o processo de respiração aeróbica, utilizando glicose como fonte de energia,

é necessário que a glicose esteja presente na célula. Portanto, as células possuem receptores de insulina, que quando acionados "abrem" a membrana celular para a entrada da glicose presente na circulação sangüínea. Uma falha na produção de insulina resulta em altos níveis de glicose no sangue, já que a mesma não é devidamente dirigida ao interior das células. O pâncreas também possui células deltas (δ), produtoras de somatostatina, tendo o principal papel de estender o período de tempo durante o qual os nutrientes da alimentação são assimilados ao sangue. Ao mesmo tempo, a somatostatina, ao deprimir a secreção de insulina e de glucagon, diminui a utilização dos nutrientes absorvidos pelos tecidos, impedindo assim a rápida exaustão do alimento, desta maneira tornando-o disponível por um período maior de tempo (Wikipédia, 2005).

O pâncreas possui também células PP, produtoras de polipeptídeos pancreáticos. A fadiga crônica de todas essas células leva ao aparecimento do diabetes no pâncreas (WHO, 1999). As ilhotas pancreáticas também podem sofrer alterações morfofuncionais decorrentes de vários fatores, dentre os quais, fármacos que produzem radicais livres como a estreptozotocina (STZ) (Walker et al., 1999; Kullin et al., 2000; Biessels et al., 2005). O uso experimental da STZ é amplamente conhecido por induzir e manter o modelo de neuropatia diabética sensorial em ratos (Calcutt, 2004).

Pacientes diabéticos têm maior propensão em desenvolver hipertensão, arteriosclerose, doenças oculares, doenças renais, e devem principalmente estar atento a feridas não cicatrizantes em extremidades do corpo, como os pés, pernas e as mãos, que podem levar à amputação do membro, bem como o aparecimento de várias desordens nutricionais, metabólicas, infecciosas e as mais diversas polineurites e polineuropatias autonômicas e periféricas, sistêmicas ou localizadas, comprometendo todo o organismo (Watkins; Thomas, 1998; WHO, 1999; N`Guyen Thi et al., 2005).

Pelo menos quatro tipos de *diabetes mellitus* são identificados: a) *Diabetes mellitus* tipo 1; b) *Diabetes mellitus* tipo 2; c) Outros tipos de *Diabetes mellitus* (tipo 3) e d) Diabetes gestacional.

O *diabetes mellitus* tipo 1, normalmente se inicia na infância ou adolescência, e se caracteriza

por um déficit de insulina, devido à destruição das células beta do pâncreas por processos auto-imunes ou idiopáticos. Somente cerca de um a cada 20 diabéticos tem diabetes tipo 1, a qual se apresenta mais freqüentemente entre em jovens e crianças. Este tipo de diabetes se conhecia como diabetes mellitus insulino-dependente ou diabetes infantil, termos não usados na nomenclatura atual. Nesses casos, o corpo produz pouca ou nenhuma insulina. Os portadores usualmente devem receber injeções diárias de insulina. A quantidade de injeções diárias é variável em função do tratamento escolhido e também em função da quantidade de insulina produzida pelo pâncreas. A insulina sintética pode ser de ação lenta ou rápida: a de ação lenta é ministrada ao acordar e ao dormir; a de ação rápida é indicada logo após grandes refeições. O controle rigoroso da dieta é vital para o diabético tipo 1, devendo o mesmo evitar carboidratos simples, bem como grandes variações de ingestão calórica. O diabético com dieta descompensada pode ter surtos de hipoglicemia ou hiperglicemia, que se não tratados a tempo podem trazer seqüelas ou até mesmo levar à morte (WHO, 1999).

O Diabetes mellitus tipo 2, possui mecanismo fisiopatológico complexo e não completamente elucidado. Parece haver uma diminuição na resposta à insulina dos receptores de glicose presentes no tecido periférico, levando ao fenômeno de resistência à insulina. As células beta do pâncreas aumentam a produção de insulina e, ao longo dos anos, a resistência à insulina acaba por levar as células beta à exaustão. Desenvolve-se freqüentemente em etapas adultas da vida e é muito freqüente a associação com a obesidade; antigamente denominada diabetes do adulto, diabetes relacionada com a obesidade, diabetes não insulino-dependente, termos não usados atualmente. Outros tipos de diabetes, também chamados diabete tipo 3, representam menos que 5% de todos os casos diagnosticados. Esses ainda podem ser sub-divididos em: Tipo 3A: defeito genético nas células β ; Tipo 3B: resistência à insulina determinada geneticamente; Tipo 3C: doenças no pâncreas; Tipo 3D: causada por defeitos hormonais; e Tipo 3E: causada por compostos químicos ou fármacos.

○ Diabetes gestacional: Ao redor de 2-5% de todas as gestações. Entre 20 e 50% destas mulheres desenvolvem diabetes tipo 2 após o término da gravidez (WHO, 1999).

Antes pensava-se que o fator que predisponha à enfermidade era um consumo alto de carboidratos de rápida absorção. Posteriormente descobriram que não havia possibilidades de se contrair *diabetes mellitus* com o consumo de carboidratos de assimilação lenta. Recentemente descobriu-se que os fatores mais importantes são o excesso de peso e a falta de exercício, principalmente para o diabetes tipo 2. A atividade física melhora a administração das reservas de açúcares do corpo. As reservas de glicogênio aumentam e se distribuem melhor quando o corpo está em forma, já que os lipídios se queimam com mais facilidade, reservando os carboidratos para esforços mais intensos (Wikipédia, 2005).

1.3 – Desnutrição, Sistema Nervoso e Dieta Básica Regional (DBR)

○ fator ambiental mais importante para o desenvolvimento morfo-funcional do organismo vivo é uma nutrição equilibrada que satisfaça as necessidades do organismo, influenciando todos os fenômenos que ocorrem nos seres vivos (Morgane et al., 1993).

Em países do terceiro mundo não é raro se encontrar desnutrição em seres humanos, que é usualmente de natureza crônica, ocorrendo geralmente antes do nascimento e continuando até a vida adulta (Resnick et al., 1979). A desnutrição calórico-protéica é a principal carência nutricional, ocasionando elevados índices de morbi-mortalidade infantil em todo o mundo (FAO/OMS, 1976; Chaves, 1985; Fundo das Nações Unidas Para a Infância, 1995).

Dependendo do grau, a desnutrição pode causar alterações irreversíveis, principalmente se ocorrer no período crítico de desenvolvimento ou de maior vulnerabilidade neural, que no homem vai do terceiro trimestre da gestação até o segundo ano de vida (Dobbing; Smart, 1974; Forbes et al., 1977; Allen, 1995).

Nos primeiros períodos do desenvolvimento do sistema nervoso central (SNC) e periférico (SNP), os processos fundamentais de aumento da quantidade (hiperplasia) e tamanho das células (hipertrofia), bem como o revestimento dos axônios com mielina (mielinização) ocorrem em grande velocidade. Como esse período compreende a fase de amamentação, requer uma nutrição adequada da mãe (Morgane et al., 1993).

A desnutrição exerce grandes influências e danos durante o período do crescimento rápido do cérebro, interferindo no começo dos processos de neurogênese, migração celular e diferenciação. Avaliações quantitativas têm mostrado relações distorcidas entre os neurônios e as células da glia, com pobre formação dos circuitos neuronais, com alterações regressivas incluindo morte celular e axonal e redução dendrítica, resultando em padrões modificados da organização do cérebro (Morgane et al., 1993; Morgane; Mokler; Galler, 2002).

Segundo o Dr. M. Winick (1989), o crescimento do cérebro passa por três fases ou períodos: *Embriogênico* (vai da concepção, até o funcionamento da placenta, aproximadamente com seis semanas de gestação), *Fetal* (começa com o funcionamento da placenta até o nascimento) e o *Pós-natal* (após o nascimento). Em consequência de uma desnutrição materna, o cérebro da criança pode apresentar tamanho reduzido, e conter um menor número de células, o que explicaria a redução da circunferência craniana ao nascer. A desnutrição entre outras consequências ocasiona diversas alterações morfo-funcionais no SNC e periférico (Winick, 1989; Morgane et al., 1993).

○ O modelo experimental de desnutrição pela dieta básica regional (DBR) foi descrito com base nas pesquisas relacionadas ao consumo desta dieta multideficiente pela população mais pobre da zona da mata sul do estado de Pernambuco (Teodósio et al., 1990). A DBR contém 8% de proteínas, sendo grande parte de origem vegetal, 0,8% de lipídios e 69% de glicídios. É constituída de FEIJÃO MULATINHO (*Phaseolus vulgaris*), FARINHA DE MANDIOCA (*Manioc esculenta*), BATATA DOCE (*Ipomoea batatas*) e CHARQUE (Carne bovina salgada e prensada). Estes alimentos são cozidos, secados em estufa (60 - 70 C), moídos (exceto a

farinha de mandioca), misturados de acordo com proporções encontradas em inquéritos alimentares, peletizados e secados em estufa (60 - 70 C), e é utilizada como modelo experimental de desnutrição humana na experimentação com modelos animais (Vasconcelos et al., 2004).

Embora os efeitos da desnutrição no desenvolvimento do SNC e nos processos patológicos que o envolvem estejam bem explorados (Morgane et al., 1993; Morgane; Mokler; Galler, 2002; Vasconcelos et al., 2004) pouco se sabe sobre o comportamento do SNP normal ou submetidos à lesões experimentais na ausência de suprimento alimentar adequado.

1.4 – Regeneração do nervo periférico

A regeneração é um processo necessário e vitalmente importante para o processo de reparo do nervo danificado, seja no retardo da mielinização ou na regeneração axonal. Augustus Waller (1850) contribuiu decisivamente para o desenvolvimento da neurobiologia celular ao demonstrar que quando um nervo periférico sofre uma lesão grave, as fibras nervosas do segmento distal degeneram, enquanto que as do segmento proximal à lesão sobrevivem. Quando as fibras nervosas são danificadas, seja por esmagamento, secção, isquemia ou no decorrer de um processo inflamatório, de forma a causar interrupção da integridade do axônio, surge um fenômeno degenerativo nas fibras distais à lesão, denominado degeneração Walleriana. Após a lesão axonal também surgem alterações do tipo degenerativo no segmento proximal, com a consequente reação do corpo celular (Varejão, 2003). O primeiro pré-requisito para a regeneração axonal é a sobrevivência do neurônio após a lesão. Esta sobrevivência vai depender de vários fatores, incluindo: O tipo de neurônio, a idade, e a proximidade da lesão com o corpo celular. De uma forma geral, os neurônios motores dos nervos espinais são menos susceptíveis à morte celular que os dos nervos cranianos ou sensitivos; os neurônios de animais adultos são menos susceptíveis do que os neurônios imaturos dos neonatos; quanto mais afastadas do corpo celular ocorrerem as lesões, maior será a probabilidade de sobrevivência do

neurônio (Varejão, 2003). Cerca de 3 horas após a lesão, no coto proximal do nervo surgem os cones de crescimento, que não dependem do corpo celular, mas sim do material presente no axônio que estão em trânsito no citoesqueleto. O brotamento dos axônios ocorrem fundamentalmente nos nodos de Ranvier, localizados até uma distância de 6 mm proximal a lesão, denominada de “zona germinativa” por Cajal em 1928. É importante salientar que o material fornecido pelo corpo celular via transporte axonal é vital para o alongamento axonal, já que os axônios em regeneração são incapazes de sintetizar a quantidade de proteína necessária para o novo citoesqueleto em formação (Varejão, 2003). A remielinização dos axônios em regeneração é iniciada com o contato entre o axolema e as células de Schwann das bandas de Büngner, e a sua extensão de remielinização é determinada pelas dimensões do axônio. Fatores de crescimento, neurotróficos e moleculares estão envolvidos no processo (Varejão, 2003).

1.5 - Perspectivas

Tendo em vista a associação clínica evidente entre *diabetes mellitus* e problemas nutricionais, há uma necessidade de se explorar as alterações do SNC e SNP em modelos experimentais que possa reproduzir essas associações, na busca de um melhor entendimento da fisiopatologia das lesões que afetam os pacientes portadores dessas doenças. Alteração dos nervos sensitivos e/ou motores no modelo de desnutrição pela DRB não estão completamente exploradas pela literatura. A associação desse modelo experimental com o diabete induzido pela SZT poderá auxiliar na elucidação dos mecanismos de interação entre a deficiência nutricional e as possíveis agressões inflamatórias, localizadas ou difusas no SNP, causadas pelo diabete experimental em nervos de ratos. Para tanto, a utilização de técnicas modernas de morfometria e a análise ultraestrutural do SNP serão ferramentas básicas na realização de tais investigações. Além disso, análise funcional deve ser

realizada e, com o conjunto dos dados obtidos, futuras investigações com técnicas de regeneração nervosa poderão ser melhor interpretadas.

2 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Allen LH. Malnutrition and human function: A comparison of conclusions from the INCAP and nutrition CRSP studies. *J Nutr* 1995, 125:1119-1126.
- Biessels GJ, ter Laak MP, Kamal A, Gispen WH. Effects of the Ca²⁺ antagonist nimodipine on functional deficits in the peripheral and central nervous system of streptozotocin-diabetic rats. *Brain Res* 2005, 21,1035:86-93.
- Bittar RSM, Sanchez TG, Santoro PP, Medeiros IRT. O metabolismo do ouvido interno. *Arq Otorrinolaringol* 1998, 2:39-44.
- Calcutt NA. Modeling diabetic sensory neuropathy in rats. *Methods Mol Med* 2004, 99:55-65.
- Chaves N. *Nutrição Básica e Aplicada*. Ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro/RJ, 2ª edição, 1985.
- Dobbing JB, Smart JL. Vulnerability of developing brain and behavior. *Brit Med Bull* 1974, 30:164-168.
- Eliaschewitz FG, Aita CA, Genzini T, Noronha IL, Lojudice FH, Labriola L, et al. First Brazilian pancreatic islet transplantation in a patient with type 1 diabetes mellitus. *Transplant Proc* 2004, 36:1117-8.
- FAO/OMS. Organización Panamericana de la salud - Terminología sobre alimentos y nutrición; definición de términos y expresiones de uso corriente. Washington, 12-16, 1976.
- Forbes WB, Stern WC, Tracy CS, Resnick O, Morgane PJ. Effects of chronic malnutrition on experimentally induced seizures in rats. *Exp Neurol* 1978, 62:475-481.
- Fundo das Nações Unidas Para a Infância - Situação mundial da infância. Brasília, UNICEF, 1995.
- Kang H, Tian, L, Thompson, W. Terminal Schwann cells guide the reinnervation of muscle after nerve injury. *J Neurocytol* 2003, 32:975-985.
- Kennedy JM, Zochodne, DW. The regenerative deficit of peripheral nerves in experimental diabetes: its extent, timing and possible mechanisms. *Brain* 2000, 123:2118-2129.
- Kullin M, Li Z, Hansen JB, Björk E, Sandler S, Karlsson FA. K(ATP) channel openers protect rat islets against the toxic effect of streptozotocin. *Diabetes* 2000, 49:1131-6.
- Matejčík, V, Benetin, J, Hulin, I Jr. Our experience with surgical treatment of ischial nerve injuries. *Bratisl Lek Listy* 2001, 102: 462-6.
- Messina M, Messina V, Setchell K. Soja e Diabetes. In: Documentos 176/Embrapa Soja, Londrina/PR, 2002.
- Miric D, Bumbasirevic M, Radulovic N, Lesic A. External fixation of war injuries of the proximal femur. *Acta Chir Iugosl* 2005, 52:101-105.
- Morgane PJ, Austin-LaFrance RJ, Bronzino JD, Tonkiss J, Diaz-Cintra S, Cintra L, et al.. Prenatal malnutrition and development of the brain. *Neurosci Biobehav Rev* 1993, 17:91-128.
- Morgane PJ, Mokler DJ, Galler JR. Effects of prenatal protein malnutrition on the hippocampal formation. *Neurosci Biobehav Rev* 2002, 26:471-483.
- Naylor JL, Schraer CD, Mayer AM, Lanier AP, Treat CA, Murphy NJ. Diabetes among Alaska natives: A review. *Int J Circumpolar Health* 2003, 62:4,363-387.
- N`Guyen Thi N, Pariest J, Attali JR, Valensi P. High prevalence and severity of cardiac autonomic neuropathy in Vietnamese diabetic patients. *Diabet Med* 2005, 22:1072-1078.
- Nichols CM, Myckatyn, TM, Rickman, SR, Fox IK, Hadlock, T, Mackinnon SE. Choosing the correct functional assay: A comprehensive

- assessment of functional tests in the rat. *Biobehav Brain Res* 2005, 163:143-158.
22. Resnick O, Miller M, Forbes W, Hall R, Kemper T, Bronzino J, et al. Developmental protein malnutrition; influences on the central nervous system of the rat. *Neurosci Biobehav Rev* 1979, 3:233-246.
 23. Sherman, D, Brophy, PJ. Mechanisms of axon ensheathment and myelin growth. *Nat Rev Neurosci* 2005, 6:683-90.
 24. Teodósio NR, Lago ES, Romani SAM, Guedes RAC. "A regional basic diet from northeast Brazil as a dietary model of experimental malnutrition". *Arch Latinoam Nutr* 1990, 40:533-547.
 25. Varejão ASP. Regeneração do nervo periférico: recuperação funcional num modelo experimental. Tese de Doutorado. Área: Neurociências da Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro, Vila Real, Portugal, 2003.
 26. Varejão ASP, Melo-Pinto P, Meek MF, Filipe VM, Bulas-Cruz J. Methods for the experimental functional assessment of rat sciatic nerve regeneration. *Neurol Res* 2004, 26:186-194.
 27. Vasconcelos CAC, Barreira AA. Síndrome de Landry-Guillain-Barré-Strohl, neurite alérgica experimental e o comprometimento do VIII par de nervo craniano. *Neurobiologia* 2003, 66:37-42.
 28. Vasconcelos CAC, Oliveira JAF, Oliveira LA, Guedes RCA. Malnutrition and REM-sleep deprivation modulate in rats the impairment of spreading depression by a single sub-convulsing dose of pilocarpine. *Nutr Neurosci* 2004, 7:163-170.
 29. Vasconcelos CAC. Aspectos descritivos e quantitativos da anatomia macroscópica e microscópica do nervo vestibulo-coclear de cobaias. Dissertação de Mestrado. Área de concentração: Neurologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP, 2005.
 30. Walker D, Carrington A, Cannan SA, Sawicki D, Sredy J, Boulton AJM, et al. Structural abnormalities do not explain the early functional abnormalities in the peripheral nerves of the streptozotocin diabetic rat. *J Anat* 1999, 195:419-427.
 31. Waller A. Experiments on the section of the glossopharyngeal and hypoglossal nerves of the frog, and observations of the alterations produced thereby in the structure of their primitive fibers. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London [Biol Sci]* 1850, 140:423-429.
 32. Watkins PK, Thomas PK. Diabetes mellitus and the nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998, 65:620-632.
 33. Wikipédia. http://pt.wikipedia.org/wiki/Diabetes_mellitus. Acessado em: 21 de outubro de 2005.
 34. Winick M. - Early nutrition and brain development. In: Lebenthal E. - *Textbook of gastroenterology and nutrition in infancy*. 2ª ed. New York. Reven Press, Ltda. 1989.
 35. World Health Organization/WHO. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Department of Noncommunicable Disease Surveillance. Geneva, Part 1:1-59, 1999.