

# Diabetes melito: hiperglicemia crônica e suas complicações

Diabetes mellitus: hyperglycemia and its chronic complications

Leandro Tadeu Ferreira<sup>1</sup>, Israel Hideo Saviolli<sup>1</sup>, Vitor Engrácia Valenti<sup>1</sup>, Luiz Carlos de Abreu<sup>1</sup>

## Resumo

**Introdução:** O termo diabetes melito descreve uma desordem metabólica de múltipla etiologia, caracterizado por hiperglicemia crônica decorrente de defeitos na secreção e/ou ação da insulina. O diabetes melito é classificado em tipo 1 e 2, diabetes gestacional e outros tipos. A hiperglicemia crônica é o fator primário desencadeador das complicações do diabetes melito. **Objetivo:** Descrever os mecanismos fisiopatológicos das complicações crônicas e dos distúrbios metabólicos decorrentes da hiperglicemia. **Métodos:** Foram consultadas as bases de dados do SciELO, Lilacs e Medline. As consultas incluíram artigos registrados entre 1999 e 2010, nas línguas portuguesa e inglesa. **Resultados:** A hiperglicemia promove a formação dos produtos de glicação avançada (AGEs), responsáveis por complicações macrovasculares. A insulinopenia estimula a secreção de hormônios contrainsulínicos como glucagon, cortisol, catecolaminas e hormônio do crescimento. Iniciam-se processos catabólicos (lipólise e proteólise). Ácidos graxos são captados pelas células hepáticas. Ocorre síntese de acetil-Coa que é convertida em corpos cetônicos. A retenção de corpos cetônicos no plasma provoca acidose metabólica. Alterações na fisiologia ocular são derivadas da opacificação do cristalino e de modificações vasculares retinianas. Nefropatia diabética é a complicação crônica microvascular que compromete a função renal por aumento da membrana basal glomerular. A neuropatia diabética envolve a ativação da via do polioli, a síntese de AGEs e a redução do fluxo sanguíneo neural. **Conclusão:** A patogênese das alterações fisiológicas e metabólicas decorrentes da hiperglicemia compreende mecanismos fisiológicos, biológicos e bioquímicos que afetam a qualidade de vida do organismo.

**Palavras-chave:** diabetes mellitus; hiperglicemia; complicações do diabetes; cetoacidose diabética.

## Abstract

**Introduction:** The term diabetes mellitus describes a metabolic disorder of multiple etiology, which is characterized by chronic hyperglycemia resulting from defects in the secretion and/or insulin action. It is classified as type 1 and 2, gestational diabetes, and other types. The chronic hyperglycemia is the primary factor triggering the complications of diabetes mellitus. **Objective:** To describe the pathophysiologic mechanisms of chronic complications and metabolic disorders, resulting from hyperglycemia. **Methods:** The following databases were consulted: SciELO, Lilacs, and Medline. Surveys included items recorded from 1999 and 2010 in Portuguese and English languages. **Results:** Hyperglycemia promotes the endogenous formation of advanced glycation end products (AGEs), which are responsible for macrovascular complications. Insulinopenia stimulates the secretion of insulin and counterregulatory hormones glucagon, cortisol, catecholamines, and growth hormone. Catabolic processes (lipolysis and proteolysis) begin. Fatty acids are taken up by liver cells. The synthesis of acetyl-CoA occurs, which is converted to ketone bodies. The retention of ketone bodies plasma causes metabolic acidosis. Regarding diabetic retinopathy, this mechanism changes the physiology of the eye, derived from the opacity of the lens and retinal vascular changes. Diabetic nephropathy is the chronic microvascular complication that compromises renal function, specifically renal glomeruli by increasing the glomerular basement membrane. Diabetic neuropathy involves the activation of polyol pathway, the synthesis of AGEs, and neural blood flow reduction. **Conclusion:** The pathogenesis of metabolic and physiological changes resulting from hyperglycemia comprises physiological, biological, and biochemical mechanisms, which affect the quality of life of the organism.

**Keywords:** diabetes mellitus; hyperglycemia; diabetes complications; diabetic ketoacidosis.

**Recebido em:** 26/06/2011

**Revisado em:** 29/10/2011

**Aprovado em:** 08/11/2011

Trabalho realizado na Faculdade de Medicina do ABC (FMABC) – Santo André (SP), Brasil.

<sup>1</sup> Laboratório de Escrita Científica, Disciplina de Fisiologia, Faculdade de Medicina do ABC (FMABC) – Santo André (SP), Brasil.

**Endereço para correspondência:** Luiz Carlos de Abreu – Departamento de Fisiologia da Faculdade de Medicina do ABC – Avenida Príncipe de Gales, 821 – Vila Príncipe de Gales – CEP: 09060-650 – Santo André (SP), Brasil – E-mail: abreu.luizcarlos@gmail.com.

Fonte de financiamento: nenhuma.

Conflito de interesse: nada a declarar.

## Introdução

O termo diabetes melito (DM) descreve uma desordem metabólica de múltipla etiologia, caracterizado por hiperglicemia crônica decorrente de defeitos na secreção e/ou ação da insulina, resultando em resistência insulínica. Altas concentrações plasmáticas de glicose levam ao desenvolvimento de degenerações crônicas associadas à falência de diversos órgãos, principalmente olhos, rins, coração, nervos e vasos sanguíneos<sup>1</sup>.

O DM é classificado em tipo 1 e 2, diabetes gestacional e outros tipos. No DM tipo 1 (DM1) ocorre uma destruição crônica das

células  $\beta$  pancreáticas, por meio de mecanismos autoimunes, mediados por células como linfócitos T e macrófagos. O processo de autodestruição se inicia meses a anos antes do diagnóstico clínico da doença e, dependendo da idade do diagnóstico, cerca de 70 a 90% das células  $\beta$  já foram destruídas após os primeiros sintomas de hiperglicemia<sup>2,3</sup> (Figura 1).

No DM tipo 2 (DM2), o principal fenômeno fisiopatológico é a resistência à ação da insulina, diminuindo a captação de glicose em tecidos insulina dependentes. No início da doença, em resposta a esta resistência, ocorre hiperinsulinemia compensatória, continuando por meses ou anos. Com o avanço do DM2, por causa da disfunção e re-

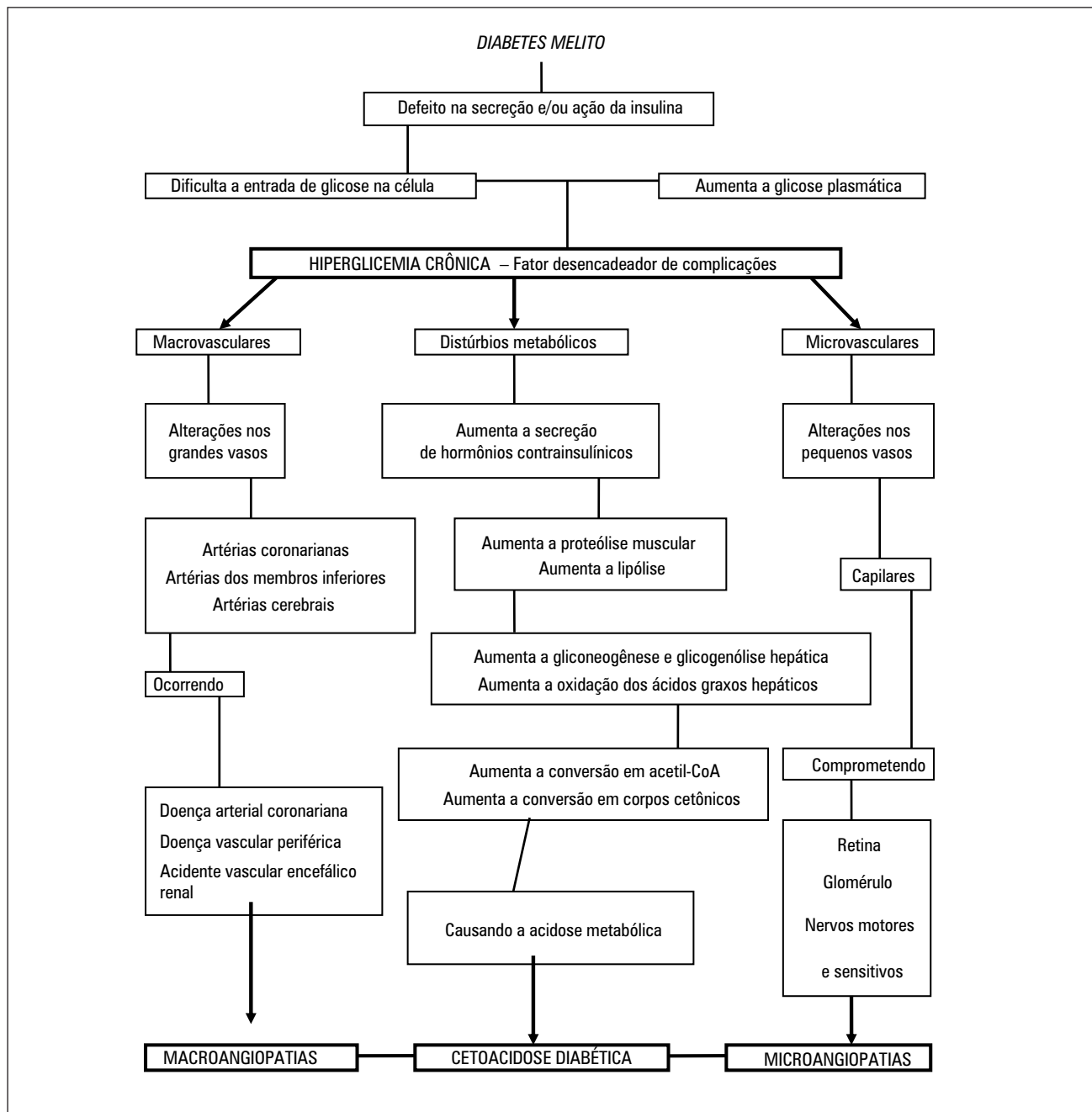


Figura 1: Hiperglicemia crônica e suas complicações

dução das células  $\beta$  pancreáticas, a síntese e a secreção de insulina poderão ficar comprometidas e, em alguns casos, a insulinoterapia será essencial<sup>4,5</sup>.

O DM gestacional (DMG) é determinado pela diminuição da tolerância à glicose. O início ou o reconhecimento acontece pela primeira vez durante a gestação, podendo ou não persistir após o parto. No período pós-gestacional há redução da concentração plasmática de hormônios contrainsulínicos, diminuindo as necessidades maternas de insulina e a glicemia voltando à normalidade. No entanto, as gestantes que apresentam DMG possuem alto risco de desenvolverem DM2 posteriormente<sup>6,7</sup>.

Na categoria “outros tipos de DM”, destaca-se o *Maturity Onset Diabetes of the Young* (MODY), um subtipo que acomete indivíduos com menos de 25 anos e não-obesos. Caracteriza-se por defeito na secreção de insulina, porém, sem causar dependência da mesma. Há uma herança autossômica dominante, abrangendo, portanto, muitas gerações de uma mesma família<sup>8</sup>.

Uma síndrome poliúrica conhecida é o *Diabetes Insipidus* (DI), decorrente de dois principais mecanismos fisiopatológicos: deficiência total ou parcial na síntese da vasopressina ou diminuição da sensibilidade renal a esse hormônio. Com base nisto, o DI é classificado, respectivamente, como DI Central (DIC) e DI Nefrogênico (DIN)<sup>9</sup>.

O DIC pode associar-se a causas congênitas, envolvendo mutações que aumentam a degeneração de neurônios magnocelulares vasopressinérgicos nos núcleos supraóptico (NSO) e paraventricular (NPV) do hipotálamo. No DIN, há defeitos no receptor para a vasopressina tipo 2 ( $V_2R$ ), inibindo a ativação da proteína quinase A (PKA) e consequente exocitose dos canais de aquaporina 2 ( $AQP_2$ ) na membrana luminal das células do ducto coletor e porção ascendente da alça de Henle do néfron<sup>9,11</sup>.

A hiperglicemia crônica é o fator primário desencadeador das complicações do DM. É comum o desenvolvimento das macroangiopatias, que comprometem as artérias coronarianas, dos membros inferiores e as cerebrais. Outras complicações também são conhecidas no DM e englobam as microangiopatias, afetando, especificamente, a retina, o glomérulo renal e os nervos periféricos<sup>1,12</sup>.

Uma complicação metabólica aguda do DM, caracterizada por hiperglicemia, cetose e acidose, é a cetoacidose diabética (CAD). O não-reconhecimento desta condição causa progressiva deterioração metabólica, podendo originar graves sequelas. A CAD ocorre quando há defeitos na secreção de insulina, total ou parcial, estimulando a liberação de hormônios contrainsulínicos como glucagon, cortisol, catecolaminas e hormônio do crescimento<sup>13,14</sup>.

No DM, o não-controle glicêmico acarreta alterações fisiológicas e metabólicas. Portanto, o objetivo foi descrever os mecanismos fisiopatológicos das complicações crônicas e dos distúrbios metabólicos decorrentes da hiperglicemia.

## Métodos

Para a estruturação deste estudo, realizou-se uma revisão do conhecimento disponível, na literatura científica, de artigos publicados entre 1999 e 2010, nas bases de dados SciELO (*Scientific Electronic Library Online*), Lilacs (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e Medline (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*). Foram adotados, para consulta às bases de dados, os seguintes descritores: *diabetes mellitus*, hiperglicemia crônica, complicações do diabetes e cetoacidose diabética, nas línguas portuguesa e inglesa.

## Resultados

Na análise das publicações, agruparam-se as informações de modo a apresentar os mecanismos fisiopatológicos das macroangiopatias (doença arterial coronariana, doença vascular periférica – DVP e acidente vascular encefálico – AVE), microangiopatias (retinopatia, nefropatia e neuropatia) e dos distúrbios metabólicos (CAD). A síntese dos resultados está descrita nos Quadros 1 e 2.

**Quadro 1:** Síntese dos artigos sobre os mecanismos fisiopatológicos das macroangiopatias e os distúrbios metabólicos

Autor	Principais achados
Barbosa <i>et al.</i> <sup>1</sup>	A hiperglicemia leva ao desenvolvimento das cardiopatias associadas ao DM.
Scheffel <i>et al.</i> <sup>12</sup>	No DM2 é comum o comprometimento das artérias coronarianas, dos membros inferiores e as cerebrais.
Bertoluci <i>et al.</i> <sup>15</sup>	A relação entre DE e hiperglicemia crônica aumenta o risco de doenças cardíacas.
Quadros <i>et al.</i> <sup>16</sup>	DAC, AVE e DVP são complicações graves nos pacientes diabéticos.
Bartnik <i>et al.</i> <sup>17</sup>	A SCA está presente em indivíduos com tolerância diminuída à glicose e a estados hiperglicêmicos.
Barone <i>et al.</i> <sup>13</sup>	Deficiência de insulina e excesso de hormônios contrarreguladores resulta em CAD.
Damiani e Damiani <sup>14</sup>	Uma grave condição clínica do diabético descompensado é a CAD e deve ser tratada em UTI.
Rodacki <i>et al.</i> <sup>18</sup>	Indivíduos com DM2 também podem apresentar quadro de CAD.
Andrade <i>et al.</i> <sup>19</sup>	A ACM poderá originar complicações para o SNC devido ao edema cerebral.
Lucchetti <i>et al.</i> <sup>20</sup>	Na CAD, os níveis plasmáticos de triglicérides poderão aumentar e acarretar uma pancreatite.

DM: diabetes melito; DM2: diabetes melito tipo 2; DE: disfunção endotelial; DAC: doença arterial coronariana; AVE: Acidente vascular encefálico; DVP: doença vascular periférica; SCA: síndrome coronariana aguda; CAD: cetoacidose diabética; UTI: Unidade de Terapia Intensiva; ACM: acidose metabólica; SNC: Sistema nervoso central.

**Quadro 2:** Síntese dos artigos sobre os mecanismos fisiopatológicos das microangiopatias

Autor	Principais achados
Pereira <i>et al.</i> <sup>21</sup>	A opacificação do cristalino e as alterações vasculares retinianas promovem mudanças na fisiologia ocular do indivíduo diabético.
Pizzol <i>et al.</i> <sup>22</sup>	Hiperglicemia crônica é um dos fatores responsáveis por modificações em proteínas cristalinas.
Esteves <i>et al.</i> <sup>23</sup>	Altos níveis de hemoglobina glicada estão relacionados com a incidência e a progressão da RD.
Rezende <i>et al.</i> <sup>24</sup>	Microaneurismas, espessamento da membrana basal, oclusão focal dos capilares e quebra na barreira retiniana aumentam a permeabilidade vascular.
Antcliff <i>et al.</i> <sup>25</sup>	A isquemia microvascular na camada de fibras nervosas da retina causa destruição dos axônios.
Brownlee <sup>26</sup>	O principal determinante da ND é o aumento da concentração plasmática de glicose, lesionando os glomerúlos renais.
Lagranha <i>et al.</i> <sup>27</sup>	A ocorrência de macroalbuminúria ou proteinúria persistente caracteriza a nefropatia clínica.
Gross <i>et al.</i> <sup>28</sup>	ND é uma complicação crônica microvascular frequente em indivíduos com DM2, resultando em IRT.
Zanatta <i>et al.</i> <sup>29</sup>	Nas fases mais avançadas da ND ocorre atrofia tubular e fibrose intersticial.
Murussi <i>et al.</i> <sup>30</sup>	O aumento da EUA é um indicio do agravamento da lesão renal.
Porciúncula <i>et al.</i> <sup>31</sup>	Na PNDD há o comprometimento dos nervos motores e dos nervos sensitivos no paciente diabético.
Freitas <i>et al.</i> <sup>32</sup>	Redução no fluxo sanguíneo neural e alterações na microcirculação endoneural, com consequente isquemia ou hipóxia, englobam a patogênese da neuropatia diabética.
Vinik <i>et al.</i> <sup>33</sup>	Alterações gastrintestinais e urinárias e disfunções sexuais são manifestações típicas de neuropatia autonômica no indivíduo diabético.
Sullivan <i>et al.</i> <sup>34</sup>	É necessário aumentar o fluxo sanguíneo aos nervos e impedir a progressão da degeneração axonal.
Moreira <i>et al.</i> <sup>35</sup>	Queimação, dormência ou formigamento são comuns em pacientes com neuropatia diabética.

RD: retinopatia diabética; ND: nefropatia diabética; DM2: diabetes melito tipo 2; IRT: insuficiência renal terminal; EUA: excreção urinária de albumina; PNDD: polineuropatia distal diabética.

## Discussão

O aumento da glicose sérica promove a formação endógena dos produtos de glicação avançada (AGEs), responsáveis por complicações macrovasculares, incluindo danos celulares e teciduais. Os AGEs englobam várias moléculas sintetizadas a partir de interações aminocarbonilo, de origem não-enzimática, entre açúcares redutores ou lipídeos oxidados e proteínas, aminofosfolipídeos ou ácidos nucleicos. O dano celular ocorre por modificações das estruturas intracelulares, envolvidas com a transcrição gênica, alteração da sinalização entre as moléculas da matriz extracelular e a célula e pelas mudanças das proteínas ou lipídeos plasmáticos<sup>1</sup>.

O quadro hiperglicêmico provoca o aumento de AGEs circulantes e consequente dificuldade de degradação e eliminação. Isto aumenta os níveis de apoproteína B (ApoB-AGE) no plasma e, por ser constituinte da lipoproteína de baixa densidade (LDL), colabora para o desenvolvi-

mento da aterosclerose por meio da deposição da LDL e ApoB-AGE na parede das artérias. Há comprometimento dos grandes vasos sanguíneos como as artérias coronarianas, dos membros inferiores e as cerebrais, resultando na doença arterial coronariana (DAC), DVP e no AVE<sup>1,12,15-16</sup>.

Na síndrome coronariana aguda (SCA) ocorre a oclusão do vaso sanguíneo, determinando um quadro clínico que se apresenta entre a angina instável, o infarto agudo do miocárdio (IAM) e a morte súbita. Acontece um enfraquecimento focal da placa de ateroma, que sofre ruptura e subsequente trombose. As placas instáveis, tipo mais frequente em indivíduos diabéticos, sofrem ruptura devido à menor espessura da capa fibrosa e maior quantidade de lipídeos<sup>17</sup>.

O óxido nítrico (NO) é importante para o funcionamento adequado do endotélio vascular, pois apresenta propriedades vasodilatadoras, inibe a agregação plaquetária e a proliferação das células musculares lisas vasculares. É sintetizado dentro da célula endotelial a partir da L-arginina pelo NO sintase endotelial (eNOS) na presença de oxigênio. Difunde-se do endotélio para a camada de células musculares lisas e plaquetas, ativando a guanilato ciclase (Gca) com consequente produção de GMP cíclico (GMPc), que promove o relaxamento vascular e inibe a agregação plaquetária<sup>15,17</sup>.

A disfunção endotelial (DE) está presente no DM, diminuindo a disponibilidade de NO pelo desacoplamento do eNOS, no qual a transferência de elétrons na cadeia oxidativa não se completa adequadamente. Os elétrons vazam e são captados pelo oxigênio molecular, gerando radicais livres como o superóxido. A perda das propriedades do endotélio vascular, como a alteração no perfil antiaterogênico, causando migração e proliferação de células musculares lisas, agregação de plaquetas, oxidação da LDL, adesão de monócitos, plaquetas e síntese de citocinas inflamatórias, contribui para a aterogênese e, consequentemente, para os problemas macrovasculares<sup>15</sup>.

A CAD, na condição de deficiência na secreção de insulina, total ou parcial, estimula a secreção de hormônios contrainsulínicos como glucagon, cortisol, catecolaminas e hormônio do crescimento. Esta resposta hormonal faz os tecidos dependentes de insulina metabolizarem os lipídeos ao invés dos carboidratos. Iniciam-se alguns processos catabólicos (lipólise, proteólise), e outros substratos (glicerol, alanina, lactato) são utilizados na síntese hepática de glicose (gliconeogênese), o que promove aumento do glicogênio hepático com posterior utilização (glicogenólise), logo, ocorre secreção de glicose pela célula hepática, agravando o quadro hiperglicêmico<sup>13,18-19</sup>.

Na lipólise, os triglicerídeos do adipócito são hidrolisados, liberando ácidos graxos de cadeia longa e glicerol na circulação. Os ácidos graxos mobilizados são captados pelos tecidos, inclusive pelas células hepáticas. A enzima carnitina palmitoil transferase 1 (CPT 1) carrega os ácidos graxos livres (AGL), presentes no citosol dos hepatócitos, para o interior da mitocôndria. No entanto, a atividade da CPT 1 é controlada pela malonil-CoA. Devido ao grande catabolismo, diminui malonil-CoA e deixa livre a CPT 1, que transporta os AGL para o interior mitocondrial, ativando a  $\beta$ -oxidação com con-

versão dos AGL em acetil-CoA. Quando a síntese de acetil-Coa é maior que a utilização hepática, a substância é convertida em corpos cetônicos (CC). A retenção de CC no plasma provoca acidose metabólica (ACM), característica da CAD<sup>13,14,18,19</sup>.

O edema cerebral é a complicação clínica mais grave na CAD e abrange mecanismos diferentes: acidose paradoxal do líquido durante o tratamento com bicarbonato de sódio, redução da oxigenação do sistema nervoso central (SNC), efeito direto da insulina, efeito vasogênico e síntese de osmóis idiogênicos. Na acidose paradoxal do líquido, o bicarbonato não penetra no líquido cefalorraquidiano. A hipóxia do SNC resulta da rápida correção da acidose periférica com administração de bicarbonato. Devido à insulino-terapia, partículas osmoticamente ativas passam para o meio intracelular. No mecanismo vasogênico acontece ação direta das cetonas e/ou de citocinas inflamatórias na barreira hematoencefálica<sup>13,19,20</sup>.

O neurônio produz os osmóis idiogênicos (mioinositol, taurina e betaína) para manter o seu volume e impedir a sua retração, por causa da hiperosmolaridade extracelular proveniente da hiperglicemia. A metabolização dos osmóis idiogênicos é mais lenta do que a redução da osmolaridade, logo, há influxo de líquidos para o interior neuronal, provocando o edema cerebral<sup>13</sup>.

A hipertrigliceridemia está relacionada com a CAD. Em razão da insulino-penia, aumenta o fluxo hepático de AGL com esterificação a triglicerídeos. Ocorre secreção na circulação como VLDL (*very low density lipoproteins*), mas devido à redução da atividade da lipase lipoproteica, diminui-se o *clearance* de VLDL, aumentando a concentração plasmática<sup>14,20</sup>.

A retinopatia diabética (RD) ocorre no indivíduo diabético com quadro hiperglicêmico permanente, que está propenso a apresentar alterações na fisiologia ocular, derivadas da opacificação do cristalino e de modificações vasculares retinianas. Diversos mecanismos bioquímicos explicam os efeitos da hiperglicemia crônica acerca da RD, como o acúmulo de polioliol, a formação de AGEs, o estresse oxidativo, a ativação da via da proteína kinase C (PKC) e o aumento da via da hexosamina. Na RD, as mudanças iniciam-se na área temporal à mácula (área crítica na circulação retiniana), sucedendo o fechamento dos capilares retinianos próximos à área foveal avascular<sup>21-25</sup>.

A formação de microaneurismas, manchas algodonsas (exsudatos moles), exsudatos duros, hemorragias e edema macular compreende as alterações da RD. A proliferação de células endoteliais a partir do leito venoso do capilar ocasiona oclusão capilar e conseqüente microaneurisma. A mancha algodonsa (exsudato mole) é decorrente da isquemia microvascular que acomete a fibra nervosa da retina com destruição do axônio. O aumento da permeabilidade vascular retiniana propicia a passagem e o depósito de lipoproteína e/ou lipídeo, que compõe o exsudato duro. A hemorragia ocorre devido ao dano do endotélio vascular. O espessamento retiniano ou exsudato duro no interior da área correspondente a um diâmetro papilar (1.500 mm), a partir do núcleo da fóvea, constitui o edema macular<sup>24,25</sup>.

A nefropatia diabética (ND) ocorre com gênese e progressão associada à hiperglicemia e à predisposição genética. Trata-se de uma complicação crônica microvascular que compromete a função renal, especificamente os glomérulos renais, por aumento da membrana basal glomerular, espessamento da membrana basal tubular e esclerose mesangial difusa. Estas alterações fisiológicas conduzem a insuficiência renal crônica (IRC), com macroalbuminúria ou proteinúria persistente. O processo de esclerose dos glomérulos renais inicia-se com a multiplicação das células mesangiais, nas quais o transporte de glicose para o meio intracelular não diminui com a hiperglicemia crônica, causando maior concentração citoplasmática de glicose<sup>26-30</sup>.

A célula mesangial glomerular participa na manutenção da estrutura e do funcionamento fisiológico do glomérulo renal. A glicose do meio extracelular passa para o citoplasma da célula mesangial por difusão facilitada, mediado por transportador de glicose (GLUT). O excesso de glicose no meio intracelular ativa a via da PKC, estimulando a síntese de proteínas da matriz extracelular, como a fibronectina, laminina, tenascina e o colágeno. Por causa do aumento da produção celular, ocorre acúmulo de componentes proteicos na matriz extracelular do glomérulo renal, principalmente de colágeno (tipo I e III) e tenascina, com conseqüente modificação da matriz mesangial e formação do glomérulo renal esclerótico<sup>27,29</sup>.

A neuropatia diabética é uma complicação neurológica procedente do inadequado controle glicêmico, com lesão progressiva das fibras somáticas (sensitivas e motoras) e autonômicas. O acometimento da porção mais distal do sistema nervoso periférico (comum nos pés) e as manifestações relacionadas aos sistemas (geniturinário, gastrointestinal, sudoral, cardiovascular) caracterizam a polineuropatia distal diabética (PNDD) e a neuropatia autonômica diabética (NAD), respectivamente. O processo de lesão microvascular endoneural está associado à entrada excessiva de glicose nas células dos tecidos neuronal e endotelial, cujo transporte para o meio intracelular independe da insulina<sup>31-35</sup>.

A atividade celular do neurônio e da célula endotelial é modificada em razão do acúmulo de glicose no citoplasma. A patogênese da neuropatia diabética envolve a ativação da via do polioliol, a síntese de AGEs e a redução do fluxo sanguíneo neural. Com a ativação da via do polioliol, ocorre aumento da atividade da enzima aldose reductase, gerando excesso de sorbitol, depleção de mioinositol e redução da atividade da bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase-dependente, o que diminui a velocidade de propagação do potencial de ação. A alta produção celular de AGEs afeta o endotélio vascular, dificultando o fluxo sanguíneo neural com conseqüente isquemia ou hipóxia e aumento da produção de radicais livres de oxigênio<sup>32,35</sup>.

Em suma, a persistência do estado hiperglicêmico é o fator primário desencadeador de complicações macrovasculares, microvasculares e dos distúrbios metabólicos no indivíduo diabético. É complexa a patogênese das alterações fisiológicas e metabólicas decorrentes da hiperglicemia crônica, a qual compreende mecanismos fisiológicos, biológicos e bioquímicos.

## Referências

- Barbosa JHP, Oliveira SL, Seara LT. Produtos da glicação avançada dietéticos e as complicações crônicas do diabetes. *Rev Nutr.* 2009;22(1):113-24.
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2005;28(Suppl 1):S37-42.
- Voltarelli JC, Couri CEB, Rodrigues MC, Moraes DA, Stracieri ABPL, Pieroni F, *et al.* Terapia Celular no Diabetes Mellitus. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2009;31(1):149-56.
- Matthaei S, Stumvoll M, Kellerer M, Häring HU. Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin resistance. *Endocr Rev.* 2000;21(6):585-618.
- McLellan KCP, Barbalho SM, Cattalini M, Lerario AC. *Diabetes mellitus* do tipo 2, síndrome metabólica e modificação no estilo de vida. *Rev Nutr.* 2007;20(5):515-24.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2007. *Diabetes Care.* 2007;30(Suppl 1):S4-41.
- Schaefer-Graf UM, Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Kjos SL. Clinical predictors for a high risk for the development of diabetes *mellitus* in the early puerperium in women with recent gestational diabetes *mellitus*. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186(4):751-6.
- Campagnolo N, Dallapicola PF, Murussi N, Canani LH, Gross JL, Silveiro SP. Aspectos clínicos e moleculares do Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY). *Revista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.* 2005;24:51-9.
- Naves LA, Vilar L, Costa ACF, Domingues L, Casulari LA. Distúrbios na secreção e ação do hormônio antidiurético. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2003;47(4):467-81.
- Calvo B, Bilbao JR, Rodriguez M, Rodrigues A, Castano L. Molecular analysis in familial neurohypophyseal diabetes insipidus: Early diagnosis of an asymptomatic carrier. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;88:3351-3.
- Rocha JL, Friedman E, Boson WL, Marco L. Diabetes Insipidus Nefrogênico: Conceitos Atuais de Fisiopatologia e Aspectos Clínicos. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2000;44(4):290-9.
- Scheffel RS, Bortolanza D, Weber CS, Costa LA, Canani LH, Santos KG, *et al.* Prevalência de complicações micro e macrovasculares e de seus fatores de risco em pacientes com diabetes melito do tipo 2 em atendimento ambulatorial. *Rev Assoc Med Bras.* 2004;50(3):263-7.
- Barone B, Rodacki M, Cenci MCP, Zajdenverg L, Milech A, Oliveira JEP. Cetoacidose Diabética em Adultos – Atualização de uma Complicação Antiga. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007;51(9):1434-47.
- Damiani DU, Damiani DA. Complicações Hiperglicêmicas Agudas no Diabetes Melito Tipo 1 do Jovem. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008;52(2):367-74.
- Bertoluci MC, Cé GV, Silva AMV, Puñales MKC. Disfunção Endotelial no Diabetes Melito Tipo 1. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008;52(2):416-26.
- Quadros AS, Leite RS, Bertoluci M, Duro K, Schmidt A, De Lucca GJ, *et al.* Angiographic coronary artery disease is associated with progressively higher levels of fasting plasma glucose. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;75(2):207-13.
- Bartnik M, Malmberg K, Rydén L. Management of patients with type 2 diabetes after acute coronary syndromes. *Diabetes Vasc Dis Res.* 2005;2:144-54.
- Rodacki M, Zajdenverg L, Lima GAB, Nunes RC, Milech A, Oliveira JEP. Relato de Caso: Diabetes *Flatbush* – da Cetoacidose ao Tratamento Não-Farmacológico. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007;51(1):131-5.
- Andrade OVB, Ihara FO, Troster EJ. Metabolic acidosis in childhood: why, when and how to treat. *J Pediatr.* 2007;83(2 Suppl):S11-21.
- Lucchetti G, Granero AL, Almeida LGC, Battistella VM. Hipertrigliceridemia grave na cetoacidose diabética: relato de caso. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2009;53(7):880-3.
- Pereira GAB, Archer RLB, Ruiz CAC. Avaliação do grau de conhecimento que pacientes com diabetes mellitus demonstram diante das alterações oculares decorrentes dessa doença. *Arq Bras Oftalmol.* 2009;72(4):481-5.
- Pizzol MMD, Esteves JF, Scocco CA, Roggia MF, Rosa CM, Lambert JHF, *et al.* Catarata e diabetes mellitus tipo 1. *Arq Bras Oftalmol.* 2008;71(4):564-7.
- Esteves J, Laranjeira AF, Roggia MF, Dalpizol M, Scocco C, Kramer CK, *et al.* Fatores de Risco para Retinopatia Diabética. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008;52(3):431-41.
- Rezende MP, Dias AFG, Oshima A, Andrade EP, Serracarbassa PD. Avaliação da acuidade visual e da pressão intraocular no tratamento do edema macular diabético com triancinolona intravítrea. *Arq Bras Oftalmol.* 2010;73(2):129-34.
- Antcliff RJ, Marshall J. The pathogenesis of edema in diabetic maculopathy. *Semin Ophthalmol.* 1999;14(4):223-32.
- Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes.* 2005;54(6):1615-25.
- Lagranha CJ, Fiorino P, Casarini DE, Schaan BD, Irigoyen MC. Bases Moleculares da Glomerulopatia Diabética. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007;51(6):901-12.
- Gross JL, Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care.* 2005;28:164-76.
- Zanatta CM, Canani LH, Silveiro SP, Burtet L, Nabinger G, Gross JL. Papel do Sistema Endotelina na Nefropatia Diabética. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008;52(4):581-8.
- Murussi M, Coester A, Gross JL, Silveiro SP. Nefropatia diabética no diabetes melito tipo 2: fatores de risco e prevenção. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2003;47:207-19.

31. Porciúncula MVP, Rolim LCP, Garofolo L, Ferreira SBG. Análise de fatores associados à ulceração de extremidades em indivíduos diabéticos com neuropatia periférica. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007;51(7):1134-42.
32. Freitas MCF, Junior WM, Foss MC. Neuropatia Autonômica: Uma Complicação de Alto Risco no Diabetes Melito Tipo 1. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008;52(2):398-406.
33. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care.* 2003;26(5):1553-79.
34. Sullivan KA, Feldman EL. New developments in diabetic neuropathy. *Curr Opin Neurol.* 2005;18:586-90.
35. Moreira RO, Amâncio APRL, Brum HR, Vasconcelos DL, Nascimento GF. Sintomas depressivos e qualidade de vida em pacientes diabéticos tipo 2 com polineuropatia distal diabética. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2009;53(9):1103-11.