

# A HIPERGLICEMIA E OS MECANISMOS ENVOLVIDOS NAS DISFUNÇÕES VASCULARES DO DIABETES MELLITUS

Nelson Rodrigues da Silva<sup>1</sup>  
Cecília Edna Mareze da Costa<sup>2</sup>

SILVA, N. R.; COSTA, C. E. M. A hiperglicemia e os mecanismos envolvidos nas disfunções vasculares do Diabetes Mellitus. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar*, Umuarama, v. 12, n. 3, p. 265-270, set./dez. 2008.

**RESUMO:** O Diabetes Mellitus (DM) é uma síndrome de etiologia múltipla, decorrente da falta de insulina e/ou da incapacidade de a insulina exercer adequadamente seus efeitos. Caracteriza-se por hiperglicemia crônica, com distúrbios do metabolismo dos carboidratos, lipídios e proteínas. Constitui-se um importante problema de saúde pública, devido à sua elevada prevalência, ao desenvolvimento de complicações crônicas incapacitantes e ao alto custo econômico gerado pelo seu tratamento. A hiperglicemia é um dos fatores mais importantes para o aparecimento e progressão das complicações vasculares do DM. A elevação persistente nas concentrações da glicose provoca mudanças na estrutura e na função de proteínas plasmáticas e tissulares, com efeitos indesejáveis sobre a saúde do portador de diabetes. O aumento da via dos polióis, glicosilação não-enzimática, com a produção dos produtos finais da glicação avançada (AGEs); estresse oxidativo, gerando o aumento de radicais livres e alteração da proteína quinase C, levando à disfunção endotelial e à aterogênese, são alguns dos mecanismos que tentam explicar o dano vascular induzido pela hiperglicemia. O objetivo desta revisão bibliográfica é discutir os mecanismos pelos quais a hiperglicemia pode desencadear as disfunções vasculares associadas com o DM.

**PALAVRAS-CHAVE:** Complicações vasculares; Hiperglicemia; Sorbitol; Diabetes.

## HYPERGLYCEMIA AND THE MECHANISMS INVOLVED IN VASCULAR DYSFUNCTIONS OF DIABETES MELLITUS

**ABSTRACT:** Diabetes Mellitus (DM) is a variable aetiology syndrome due to the lack of insulin and/or its incapacity to achieve its actions. DM is characterized by chronic hyperglycemia, disturbances of carbohydrate, protein and fat metabolism. The disease is an important public health matter because of its high prevalence, development of chronic disabling complications and high economical cost generated by its treatment. Hyperglycemia is one of the most important factors for the emergence and progression of the vascular complications of DM. The persistent elevation of the glucose concentrations provokes changes in the structure and function of plasma and tissue proteins with undesirable effects on the diabetic's health. The increase of the polyol pathway, non-enzymatic glycosilation with the production of advanced glycation end products (AGEs), oxidative stress causing the increase in free radicals and alteration of protein kinase C leading to atherogenesis and endothelial dysfunction are some of the mechanisms trying to explain the vascular damage induced by hyperglycemia. The purpose of this bibliographic review is to discuss the mechanisms through which hyperglycemia may trigger the vascular dysfunctions linked to DM.

**KEYWORDS:** Vascular complications; Hyperglycemia; Sorbitol; Diabetes.

## Introdução

O Diabetes Mellitus (DM) e suas complicações crônicas comprometem a produtividade, a qualidade de vida e a sobrevivência do ser humano, gerando elevados custos diretos e indiretos. Devido ao aumento da prevalência na última década, o DM é considerado um problema de Saúde Pública. De acordo com a Associação Americana de Diabetes (2006), a previsão é de que cerca de 300 milhões de pessoas no mundo apresentem esta doença até 2025. No Brasil e em outros países em desenvolvimento, a estimativa é de que o número de indivíduos diabéticos aumente em 170% em relação ao período de 1995 a 2025. A maior expectativa de vida da população humana e as mudanças no estilo de vida, como os hábitos alimentares e o sedentarismo, são fatores que contribuem significativamente no incremento destes índices (GEORG et al., 2005; MONTENEGRO et al., 2004; COELI et al., 2002).

As complicações crônicas do DM são as responsáveis pela alta morbimortalidade de pacientes diabéticos, sendo a doença cardiovascular a principal causa de morte (52%) entre estes pacientes (BRASIL,

2001).

Evidências experimentais e clínicas demonstram que os distúrbios metabólicos, principalmente a hiperglicemia, estejam estritamente relacionados com as complicações do DM (NISHIKAWA et al., 2000). Segundo Gross et al. (2002), a hiperglicemia causa danos, disfunções e até falência de vários órgãos, envolvendo severas alterações na micro e na macrovasculatura. O aumento da glicose intracelular é o principal determinante do dano tecidual causado pelo diabetes. Em alguns casos, a restauração da normoglicemia reverte os danos celulares. Em outros, no entanto, estes danos são irreversíveis, o que torna o controle glicêmico um parâmetro fisiológico de essencial importância, para evitar as sérias complicações crônicas do DM (UKPDS, 1998; DCCT, 1993).

Este trabalho apresenta uma revisão dos mecanismos envolvidos nas disfunções vasculares que ocorrem por causa da hiperglicemia, possibilitando compreender a importância do controle glicêmico na prevenção das principais complicações crônicas que acometem o paciente portador de diabetes mellitus.

<sup>1</sup> Farmacêutico graduado pelo CESUMAR; Especialista em Fisiologia e Farmacologia pela UEM – Universidade Estadual de Maringá. Email: tcddiabetes@bol.com.br

<sup>2</sup> Professora doutora de Fisiologia, Centro de Ciências Biológicas, Departamento de Ciências Morfofisiológicas da UEM – Universidade Estadual de Maringá

## Desenvolvimento

### Complicações Vasculares do DM

As complicações vasculares apresentam-se de forma mais grave e difusa no paciente diabético, quando comparado com pacientes não-diabéticos e podem aparecer mesmo em estágios precoces da doença (ADA, 2001). A frequência das complicações crônicas vasculares varia de acordo com as populações estudadas. No entanto, de um modo geral, os pacientes com DM têm uma propensão de 2 a 4 vezes maior de morrer por doença cardíaca em relação a não diabéticos, e 4 vezes mais chance de ter doença vascular periférica e acidente vascular cerebral (KANTERS et al., 1999). As complicações vasculares do DM compreendem as microangiopatias - enfermidade dos pequenos vasos, que se manifestam clinicamente como nefropatias, neuropatias e retinopatias; e as macroangiopatias - disfunção aterosclerótica dos grandes vasos, como coronárias, artérias cerebrais, carótidas e periféricas (principalmente de membros inferiores), levando a cardiopatias isquêmicas, doenças vasculares periféricas e acidente vascular cerebral (SCHEFFEL et al., 2004).

Vários mecanismos têm sido propostos para explicar as anormalidades estruturais e funcionais associadas à exposição prolongada dos tecidos vasculares à hiperglicemia. O aumento da atividade da via dos polióis, a glicação não-enzimática das proteínas com a produção dos produtos finais da glicação avançada (AGEs), o estresse oxidativo, com o aumento dos radicais livres e as alterações da proteína kinase C, são mencionados na literatura como os principais mecanismos envolvidos nas disfunções endoteliais e na aterogênese, que precedem as graves complicações vasculares presentes no paciente diabético (SCHALKWIJK, 2005).

### Via dos Polióis

O termo poliól é geralmente aplicado ao produto da redução de um carboidrato. A via poliól envolve a redução enzimática de um hidrato de carbono, como a glicose, a um poliól acíclico, como o sorbitol, pela ação enzimática da aldose-redutase e, re-oxidada a um outro hidrato de carbono, a frutose, pela sorbitol-desidrogenase (BARREIROS et al., 2005).



Em alguns tecidos insulino-independentes (neurônio, cristalino, retina, célula de Schwann do nervo periférico, rim e vaso sanguíneo), a hiperglicemia acarreta um aumento na glicose intracelular. A glicose em excesso é metabolizada a sorbitol e a frutose, pelos processos enzimáticos já descritos. O sorbitol e a frutose acumulados dentro da célula causam um aumen-

to da osmolaridade, ocasionando o influxo de água e conseqüências funcionais gravíssimas para a célula, que comprometem sua homeostase (FEENER; KING, 1997). Adicionalmente, no cristalino, a água absorvida osmoticamente causa tumefação e opacidade. Este mecanismo pode ser responsável por lesão dos pericitos dos capilares retinianos. Os pericitos são células localizadas ao longo da superfície externa dos capilares e compartilham da lâmina basal das células endoteliais, possuem tropomiosina, isomiosina e proteína-quinase, todas relacionadas à contração que regula o fluxo de sangue através dos capilares (GARTNER; HIATT, 1999). Portanto, são essenciais para o controle da microcirculação retiniana. O papel do sorbitol na morte dos pericitos tem sido discutido por aqueles que acreditam que a hiperglicemia tem um efeito inibitório na proliferação dessas células. Estas importantes alterações podem causar microaneurismas retinianos, ocasionando as retinopatias diabéticas, que podem evoluir para cegueira (CORREA; EAGLE, 2005).

Nos neurônios, o acúmulo de sorbitol intracelular ocasiona uma inibição competitiva na captação de mioinositol, tornando os níveis intracelulares de mioinositol insuficientes. O mioinositol é importante para a regulação da atividade da enzima sódio-potássio ATPase. A atividade dessa enzima é importante para a manutenção de um potencial elétrico na membrana neuronal e na transmissão de impulsos nervosos. A diminuição na atividade desta ATPase têm sido associada ao declínio do conteúdo de mioinositol, com a diminuição da velocidade de condução neural e com alterações estruturais nos nodos de Ranvier (GREENE et al., 1999; SCHMIDT et al., 1998). Um acúmulo de mioinositol é observado na urina de diabéticos, assim como redução do mesmo em tecidos que apresentam lesões. Este é o mecanismo metabólico mais largamente citado, envolvido na neuropatia diabética (DIAS; CARNEIRO, 2000; GREENE et al., 1999).

A via poliól provê ainda um potencial adicional para a glicotoxicidade, que consiste na diminuição da produção de prostaciclina, um potente vasodilatador endógeno, sintetizado no endotélio vascular. A diminuição das prostaciclinas leva à vasoconstrição que, além de contribuir para uma menor oxigenação dos tecidos, estimula a agregação plaquetária. Adicionalmente, a produção de 2,3-difosfoglicerato, que possui alta afinidade pela hemoglobina e desempenha importante papel na regulação e ligação do oxigênio com esta molécula transportadora, está diminuída nos eritrócitos. Baixas concentrações de 2,3-difosfoglicerato dificultam o transporte de oxigênio para os tecidos, o que culmina por agravar o quadro de hipóxia causada pela biossíntese do sorbitol. Outro efeito envolvendo a via poliól é a possibilidade da aldose redutase competir com a enzima óxido-nítrico-sintetase pelo NADPH, para produção de óxido nítrico (NO), diminuindo a produção desse potente vasodilatador que, entre outras funções, inibe a adesão e a agregação plaquetária, impede a proliferação

do músculo liso vascular, limita o recrutamento vascular de leucócitos e inibe a produção do fator tecidual, que é um determinante crítico na geração do trombo e responsável pela maioria dos acidentes tromboembólicos (GREENNE et al., 1992).

A participação da via dos polióis nas complicações crônicas do DM é apoiada por estudos experimentais, nos quais a inibição farmacológica da aldose-redutase diminuiu o desenvolvimento da neuropatia e retinopatia diabética (OATES; MYLARI, 1999).

### Glicação Não-Enzimática de Proteínas

Outro grande contribuinte para a patogênese das complicações do DM é a glicação não-enzimática. Na presença de hiperglicemia, a glicose fixa-se quimicamente ao grupo amino-terminal de proteínas. Sendo os resíduos lisina e valina os sítios primários desta ligação, lipídeos também sofrem glicação. Ambos os processos produzem glicotoxinas (BOSCO et al., 2005).

A glicose forma produtos de glicação quimicamente reversíveis com as proteínas (denominadas bases de Schiff), que podem sofrer rearranjo e formar produtos mais estáveis, porém lentamente reversíveis, denominados produtos tipo Amadori. Após rearranjos moleculares, esses produtos tipo Amadori podem formar os produtos finais da glicação avançada (AGEs), que são irreversíveis (MANTILLA, 2001).

Todas as proteínas do organismo podem ser glicadas. Um exemplo é a hemoglobina (HbA), cuja glicação ocorre na valina terminal da cadeia  $\beta$ , com alteração de sua carga elétrica de superfície (hemoglobina glicosilada - HbA<sub>1c</sub>). Com a glicação, a hemoglobina tem sua capacidade de liberar O<sub>2</sub> para os tecidos prejudicada. A HbA<sub>1c</sub>, por suas características estruturais específicas, pode ser quantificada e fornece um índice do valor glicêmico integrado, correspondente ao período de vida da hemácia, que normalmente é de 100 a 120 dias (CHANDALIA; KRISHNASWAMY, 2002).

Os produtos iniciais da glicosilação no colágeno e em outras proteínas de vida longa da parede dos vasos, em vez de se dissociarem, sofrem uma série lenta de rearranjos químicos para formarem os AGEs. A formação dos AGEs ocorre nas proteínas, nos lipídios e nos ácidos nucléicos. Nas proteínas, como no colágeno, causam ligações cruzadas entre os polipeptídeos da membrana do colágeno e aprisionam também as proteínas plasmáticas ou intersticiais não glicadas (KALOUSOVÁ et al., 2002). Nos vasos calibrosos, o aprisionamento da lipoproteína de baixa densidade (LDL), por exemplo, retarda seu efluxo a partir da parede vascular e acelera a deposição de colesterol na íntima, estimulando o processo de aterogênese (JAKUS; RIETBROCK, 2004; BUCALA, 1997). Adicionalmente, a membrana basal glicosilada dos capilares causa a fixação de proteínas plasmáticas tipo albumina, sendo, em parte, responsáveis pela sua maior espessura, característica da microangiopatia diabética. As proteínas

que realizam ligações cruzadas com os AGEs são resistentes à digestão proteolítica. Assim sendo, as ligações cruzadas reduzem a remoção das proteínas, ao mesmo tempo em que aceleram a deposição dessas proteínas (GUGLIUCCI, 2000).

As ligações cruzadas, induzidas por AGEs no colágeno tipo 4 da membrana basal, também podem afetar a interação do colágeno com outros componentes da matriz (laminina, proteoglicanos), resultando em defeitos estruturais e funcionais nas membranas basais (RIVAS; HORTA, 1999).

Os AGEs unem-se aos receptores em muitos tipos de células: endotélio, monócitos, macrófagos, linfócitos e células mesangiais. Essa ligação induz uma ampla variedade de atividades biológicas, incluindo emigração dos monócitos, liberação de citocinas e fatores de crescimento por parte dos macrófagos, aumento da permeabilidade endotelial, maior atividade pró-coagulante nas células endoteliais e nos macrófagos, proliferação acelerada da síntese da matriz extracelular, por fibroblastos e células musculares lisas. Potencialmente, todos esses efeitos podem contribuir para as complicações do DM (MÉNDEZ, 2003).

A evidência de que os AGEs são patogênicos *in vivo* deriva de estudos realizados em modelos experimentais de diabetes, nos quais a retinopatia, neuropatia e a nefropatia são prevenidas ou reduzidas pelo tratamento com aminoguanidina, um agente que se une preferencialmente aos precursores dos AGEs e previne sua ligação cruzada com o colágeno (FAN FAN HOU et al., 1998).

### Estresse Oxidativo

Pode-se dizer que um organismo encontra-se sob estresse oxidativo (EO) quando ocorre um desequilíbrio entre os sistemas pro-oxidantes e anti-oxidantes, de maneira que os primeiros sejam predominantes, resultando compostos tóxicos ou danosos aos tecidos, chamados de radicais livres ou espécies reativas do oxigênio (EROs). Geralmente o acentuado aumento do metabolismo da glicose na hiperglicemia diabética está associado à formação aumentada de radicais livres (SCHNEIDER; OLIVEIRA, 2004).

O termo radical livre significa qualquer átomo ou molécula que tenha em sua órbita mais externa, um ou mais elétrons não-pareados. Essa configuração faz dos radicais livres moléculas altamente instáveis, com meia-vida curtíssima e quimicamente muito reativas, pois eles têm uma forte tendência a doar ou receber elétrons. A presença dos radicais livres é crítica para a manutenção de muitas funções fisiológicas normais. Exemplos de radicais livres são: <sup>1</sup>O<sup>2</sup> oxigênio singlete; O<sup>2</sup> radical superóxido; OH<sup>-</sup> radical hidroxila; ONOO<sup>-</sup> peroxinitrito; Q<sup>-</sup> radical semiquinona (ANDRADE JUNIOR et al., 2005; BIANCHI; ANTUNES, 1999; POMPELLA, 1997; HALLIWELL, 1994).

Todos os radicais livres mencionados podem

reagir com certos componentes celulares, causando danos. Um exemplo é a reação do superóxido com o óxido nítrico (NO), que é bastante deletéria, resultando na formação de peroxinitrito, um potente oxidante volátil, que ataca muitos tipos de moléculas biológicas, resultando em iniciação da peroxidação lipídica, com acentuado efeito indesejável nas membranas celulares, e a oxidação das lipoproteínas de baixa densidade, que é central a muitos dos processos de aterogênese (WAJCHENBERG, 2002).

Para se protegerem contra oxidações, os organismos dispõem de mecanismos químicos (moléculas com propriedades antioxidantes consumidas na dieta) e enzimáticos (enzimas como a superóxido dismutase, catalase e glutathione peroxidase), que possuem a função de diminuir a ação tóxica dos EROs produzidas intra e extracelularmente. Sob condições fisiológicas, a vasta defesa do sistema antioxidante protege o corpo dos efeitos adversos dos radicais livres produzidos. No DM, no entanto, a eficiência destes mecanismos de defesa está alterado, de modo que o excesso de radicais livres acelera a formação de produtos finais de glicosilação avançados (AGEs) que, por sua vez, fornecem mais radicais livres. Radicais livres e AGEs estão significativamente envolvidos no desencadeamento e desenvolvimento das complicações crônicas do diabetes (YU, 1994).

### Atividade da Proteína Cinase C (PKC)

A proteína cinase C (PKC) regula uma série de funções vasculares, tais como a permeabilidade vascular, a contratilidade, a proliferação celular, a síntese de matriz extracelular e a transdução de sinais para várias citocinas e hormônios. Como as patologias vasculares do DM se caracterizam por alterações nessas funções, tem sido especulado um papel patogênico da ativação da PKC sobre as vasculopatias (SCHAAN, 2003). A hiperglicemia crônica estimula a atividade aumentada da PKC. Sua hiperatividade sensibiliza as células do músculo liso vascular, induzindo o aumento de fatores de crescimento, com vasoconstrição e agregação plaquetária, podendo promover a hipertensão e a aterogênese (SCHALKWIJK; STEHOUWER, 2005).

### Disfunção Endotelial e Aterosclerose

A aterosclerose é um processo patológico responsável pela principal causa *mortis*, que é a doença coronariana, podendo gerar um quadro de angina do peito, infarto agudo do miocárdio e morte súbita. Além disso, pode comprometer as artérias de todos os órgãos, sendo o coração, o cérebro e os rins os mais afetados (GOTTLIEB et al., 2005).

Diversas são as alterações metabólicas, genéticas e ambientais que predisõem à aterogênese, tais como fatores de risco modificáveis (diabetes mellitus, hipertensão arterial, tabagismo, dislipidemias, aumento

da circunferência abdominal, sedentarismo e hiperhomocisteinemia) e fatores de risco não-modificáveis (idade, sexo e história familiar). Quanto maior o conjunto desses fatores, maior o risco de complicações vasculares (SBC, 2004).

A influência do DM na doença arterial coronariana é sinérgica com os outros fatores de risco. Entretanto, o diabetes é considerado um fator de risco independente (SCHAAN et al., 2004).

A hipótese para a lesão inicial da aterosclerose é a disfunção endotelial. O endotélio vascular regula a homeostase vascular, provocando alterações funcionais adaptativas, através da liberação de várias substâncias com atividades pró e anti-coagulantes, capazes de promover a adesão de moléculas e com ação vasoativas (WAJCHENBERG, 2002). A homeostase vascular é o resultado da regulação dinâmica dessas funções. O NO é a principal substância antiaterogênica. A perda da atividade biológica do NO, na disfunção endotelial, pode ser o evento desencadeante da doença aterosclerótica vascular em humanos (LACCHINI, 2004).

Os indivíduos portadores de DM têm um risco maior para complicações vasculares de etiologia aterosclerótica (MEDINA et al., 2001). E, segundo Viberti (2003), o DM é um importante fator de risco cardiovascular, ocasionado, em grande parte, por danos vasculares que predisõem a uma aceleração da instalação da aterosclerose.

### Considerações Finais

A hiperglicemia prolongada instaura um processo lento e silencioso de alterações estruturais e funcionais (via dos polióis; glicação não enzimática das proteínas; estresse oxidativo com o aumento na produção dos radicais livres; alteração da atividade da proteína cinase C), que contribuem significativamente para a lesão endotelial, sendo um fator primordial para o desenvolvimento da aterogênese e suas complicações vasculares, que afetam, especialmente, os portadores de diabetes mellitus, estando o aparecimento e a gravidade das complicações multissistêmicas diretamente relacionados ao grau de controle metabólico, ou seja, pacientes diabéticos bem controlados evoluem com uma incidência menor de complicações crônicas, em relação àqueles pacientes mal controlados.

As alterações vasculares têm grande responsabilidade no comprometimento do desempenho das atividades da vida cotidiana, do aumento da morbidade e da mortalidade dos diabéticos. A compreensão dos mecanismos fisiológicos envolvidos nas disfunções vasculares decorrentes da hiperglicemia é de fundamental importância para a adequada utilização dos recursos terapêuticos disponíveis, que inclui não apenas o tratamento farmacológico, mas, também, educação sobre a doença, modificações do estilo de vida com a suspensão do fumo, atividade física regular e reorganização dos hábitos alimentares, tendo como foco principal a

melhora da qualidade de vida do paciente diabético.

## Referências

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Position statement: diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes Care**, v. 29, suppl. 1, p. 543-548, 2006.

\_\_\_\_\_. Diabetes complications. In: DIABETES 2001 vital statistics. Virginia: Port City Press, 2001. p. 43-74.

ANDRADE, J. D. R. et al. Oxygen free radicals and pulmonary disease. **J. Bras. Pneumol.** v. 31, suppl. 1, p. 60-60, 2005.

BARREIROS, R. C.; BOSSOLAN, G.; TRINDADE, C. E. P. Fructose in humans: metabolic effects, clinical utilization, and associated inherent errors. **Rev. Nutr.** v. 18, suppl. 3, p. 377-389, 2005.

BIANCHI, M. L. P.; ANTUNES, L. M. G. Free radicals and the main dietary antioxidants. **Rev. Nutr.** v. 12, suppl. 2, p. 123-130, 1999.

BOSCO, A. et al. Diabetic retinopathy. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.** v. 49, suppl. 2, p. 217-227, 2005.

BRASIL, Ministério da saúde. Secretaria de políticas de saúde. **Plano de reorganização da atenção à hipertensão arterial e ao Diabetes Mellitus**. Brasília: Secretaria de Políticas de saúde. 2001. 26p.

BUCALA, R. Lipoprotein modification by advanced glycosylation end products (AGEs): role in atherosclerosis. **Trends Cardiovasc. Med.** v. 7, p. 39-51, 1997.

CHANDALIA, H. B.; KRISHNASWAMY, P. R. Glycated Hemoglobin. **Current Science**, v. 12, suppl. 83, p. 1522-1532, 2002.

COELI, C. M. et al. Diabetes mellitus mortality among elderly as an underlying or secondary cause of death. **Rev. Saúde Pública**, v. 36, suppl. 2, p. 135-140, 2002.

CORREA, Z. M. S.; EAGLE, J. R. R. Pathological features of diabetic retinopathy. **Arq. Bras. Oftalmol.** v. 68, suppl. 3, p. 410-414, 2005.

The diabetes control and complications trials (DCCT) research group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. **N. Engl. J. Med.** v. 329, p. 977-986, 1993.

DIAS, R. J. S.; CARNEIRO, A. P. Neuropatia diabética: fisiopatologia, clínica e eletroneuromiografia. **Acta Fisiátrica**, v. 7, suppl. 1, p. 35-44, 2000.

FAN FAN HOU, B. J. et al. Aminoguanidine inhibits advanced glycation end products formation on beta 2 microglobulin. **J. Nephrol.** v. 9, p. 277-283, 1998.

FEENER, E. P.; KING, G. L. Vascular dysfunction in diabetes mellitus. **Lancet**, suppl. 350, p. 9-13, 1997.

GARTNER, L. P.; HIATT, J. L. **Tratado de histologia em cores**. São Paulo: Guanabara Koogan, 1999. p. 208-209.

GEORG, A. E. et al. Economic analysis of a screening program for diabetes mellitus in Brazil. **Rev. Saúde Pública**, v. 39, suppl. 3, p. 452-460, 2005.

GOTTLIEB, M. G. V.; BONARDI, G.; MORIGUCHI, E. H. Fisiopatologia e aspectos inflamatórios da aterosclerose. **Scientia Medica**, Porto Alegre, v. 15, suppl. 3, 2005.

GREENNE, D. A.; AREZZO, J. C.; BROWN, M. B. Diabetic neuropathy: scope of the syndrome. **The Am. J. of Med.** v. 107, suppl. 2B, p. 25-85, 1999.

GREENNE, D. A. et al. Complications: neuropathy, pathogenetic considerations. **Diabetes Care**, v. 15, p. 1902-1925, 1992.

GROOSS, J. L.; SILVEIRO, S. P.; CAMARGO, L. L. Diabetes mellito: diagnóstico, classificação do controle glicêmico. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.** v. 46, suppl. 1, p. 16-26, 2002.

GUGLIUCCI, A. Glicación de proteínas: rol protagónico de la hiperglicemia en las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus. **Rev. Med. Uruguay**, v. 16, p. 58-75, 2000.

HALLIWELL, B. Free radicals and antioxidants: a personal view. **Nutrition Reviews**, v. 52, suppl. 8, p. 253-265, 1994.

JAKUS, V.; RIETBROCK, N. Advanced glycation end-products and the progress of diabetic vascular complications. **Physiol. Res.** v. 53, p. 131-142, 2004.

KALOUSOVÁ, M.; KRHA, J.; ZIMA, T. Advanced glycation end-products and advanced oxidation protein products in patients with diabetes Mellitus. **Physiol. Res.** v. 51, p. 597-604, 2002.

KANTERS, S. D. et al. Incidence and determinants of mortality and cardiovascular events in diabetes

- mellitus: a meta-analysis. **Vasc. Méd.** v. 4, p. 67-75, 1999.
- LACCHINI, S. Óxido nítrico: perspectivas clínicas na função endotelial. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul**, v. 13, supl. 3, p. 1-4, 2004.
- MANTILHA, M. E. T. La hiperglicemia y sus efectos tóxicos. Un concepto patogênico para la micro y macroangiopatía diabética. **Rev. Cubana Angiol. y Cir. Vasc.** v. 2, supl. 2, p. 131-41, 2001.
- MEDINA, J. L.; RODRIGUES, E.; NEVES, C. Diabetes Tipo 2 e macroangiopatía. fatores de risco-revisão. **RFML**, v. 6, supl. 1, p. 17-24, 2001.
- MÉNDEZ, J. D. Productos finales de glicación avanzada y complicaciones crónicas de la diabetes mellitus. **Gac. Méd. Méx.** v. 139, p. 1, 2003.
- MONTENEGRO, J. R. M. et al. A assistência multidisciplinar e o manejo efetivo do diabetes mellitus: desafios atuais. **RBPS**, v. 17, supl. 4, p. 200-205, 2004.
- NISHIKAWA, T.; EDELSTEIN, D.; BROWNLEE, M. The missing link: a single unifying mechanism for diabetic complications. **Kidney Int.** supl. 8, p. 526-530, 2000.
- OATES, P. J.; MYLARI, B. L. Aldose reductase inhibitors: therapeutic implications for diabetic complications. **Expert. Opin. Investig. Drugs**, supl. 8, p. 2095-2119, 1999.
- POMPELLA, A. Biochemistry and histochemistry of oxidant stress and lipid peroxidation. **International Journal of Vitamin and Nutrition Research**, v. 67, supl. 5, p. 289-297, 1997.
- RIVAS, M. A.; HORTA, O. D. Productos de la glucosilación avanzada y diabetes mellitus. **Rev. Cubana End.** v. 10, supl. 1, p. 57-64, 1999.
- SCHALKWIJK, C. G.; STEHOUWER, C. D. A. Vascular complications in diabetes mellitus: the role of endothelial dysfunction. **Clinical Science**, supl. 109, p. 143-159, 2005.
- SCHAAN, B. D.; HARZHEIM, E.; GUS, I. Cardiac risk profile in diabetes mellitus and impaired fasting glucose. **Rev. Saúde Pública**, v. 38, supl. 4, p. 529-536, 2004.
- SCHAAN, B. D. O papel da proteína quinase C no desenvolvimento das complicações vasculares do diabetes mellitus. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.** v. 47, supl. 6, p. 654-662, 2003.
- SCHEFFEL, R. S. 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.** v. 50, supl. 3, p. 263-267, 2004.
- SCHMIDT, R. E. et al. Effect of sorbitol dehydrogenase inhibition on experimental diabetic autonomic neuropathy. **J. Neuropathol. Exp. Neurol.** v. 57, p. 1175-1189, 1998.
- SCHNEIDER, C. D.; OLIVEIRA, A. R. Oxygen free radicals and exercise: mechanisms of synthesis and adaptation to the physical training. **Rev. Bras. Méd. Esporte**, v. 10, supl. 4, p. 308-313, 2004.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA (SBC). Prevenção da aterosclerose – dislipidemia. **Revista AMRIGS**, v. 48, supl. 1, p. 43-65, 2004.
- Uk prospective diabetes study (ukpds 33) group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. **Lancet**, suppl. 352, p. 837-53, 1998.
- VIBERTI, G. The need for tighter control of cardiovascular risk factors in diabetic patients. **J. Hypertens.** v. 1, supl. 21, p. 3-6, 2003.
- WAJCHENBERG, B. L. Endothelial Dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.** v. 46, supl. 5, p. 514-519, 2002.
- YU, B. P. Cellular defenses against damage from reactive oxygen species. **Physiol. Rev.** supl. 74, p. 139-161, 1994.

---

Recebido em: 15/01/2008

Aceito em: 18/08/2008

Received on: 15/01/2008

Accepted on: 18/08/2008