

CENTRO UNIVERSITÁRIO DO SAGRADO CORAÇÃO

LIVIA PASCOLATO LIZZABELLO

**DIABETES MELLITUS TIPO 2: ATUALIZAÇÕES SOBRE AS
CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS E
FATORES DE RISCO**

BAURU

2022

LIVIA PASCOLATO LIZZABELLO

**DIABETES MELLITUS TIPO 2: ATUALIZAÇÕES SOBRE AS
CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS E FATORES DE
RISCO**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como parte dos requisitos para
obtenção do título de bacharel em
Biomedicina – Centro Universitário do
Sagrado Coração.

Orientador: Prof^a M.^a Thainá Valente
Bertozzo.

Coorientador: Prof^a Dr^a Andréa Mendes
Figueiredo.

BAURU

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com
ISBD

L789d	<p>Lizzabello, Livia Pascolato</p> <p>Diabetes Mellitus tipo II: atualizações sobre as características clínico-epidemiológicas e fatores de risco / Livia Pascolato Lizzabello. -- 2022. 35f. : il.</p> <p>Orientadora: Prof.^aM.^a Thainá Valente Bertozzo Coorientadora: Prof.^a Dra. Andrea Mendes Figueiredo</p> <p>Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) - Centro Universitário Sagrado Coração - UNISAGRADO - Bauru - SP</p> <p>1. Diabetes Mellitus tipo 2. 2. Fatores de risco para DM2. 3. Complicações do DM2. 4. Diagnóstico do DM2. 5. Tratamento do DM2. I. Bertozzo, Thainá Valente. II. Figueiredo, Andrea Mendes. III. Título.</p>
-------	--

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho primeiramente a Deus, por me capacitar, aos meus pais, Gleice e Ricardo, minha irmã Júlia, meu namorado André e todos meus familiares que sempre me incentivaram a estudar o que eu gosto.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Centro Universitário do Sagrado Coração por me proporcionar a experiência da graduação em Biomedicina, aos excelentes mestres e doutores professores que puderam de alguma maneira deixar uma marca em minha caminhada, em especial a professora Thainá Valente Bertozzo por ter me orientado nesse trabalho de maneira excepcional, com muita paciência e dedicação, agradeço a minha coorientadora professora Andrea Mendes Figueiredo e a professora Fernanda Furlanetto Bellentani por ter aceito meu convite a ser banca deste trabalho. Agradeço também a equipe da biblioteca Cor Jesu, que auxiliaram em toda estrutura desse trabalho.

Em especial, agradeço aos meus amigos que fizeram todos esses anos serem melhores, com muitas risadas e estudos, André Luis Afonso de Souza e Beatriz Furtado Pegatin. E as minhas amigas de estágio que me fizeram companhia durante o último ano Bárbara Gasparini Bernardes, Camilla Nagasawa Maitland, Daniely Yukimi Yamada Medeiros Alves, Letícia Oliveira Baptista de Carvalho e Stephane da Silva Alves.

RESUMO

O Diabetes Mellitus (DM) é uma doença crônica não transmissível (DCNT), acompanhada de resistência à insulina e estados de hiperglicemia. É uma doença que acometeu cerca de 537 milhões de adultos no ano de 2021, além de ter grande associação com outras patologias como as doenças cardiovasculares (DCV) que são consideradas um dos maiores índices de morbimortalidade do mundo. Seu diagnóstico é por meio de exames como a glicemia de jejum de 8 horas e confirmado com o teste de tolerância a glicose, deve haver acompanhamento médico para o uso de possível medicamentos. O objetivo deste trabalho foi realizar um estudo descritivo de revisão de literatura sobre os principais aspectos epidemiológicos e clínicos associados ao Diabetes Mellitus tipo 2, utilizando como metodologia a pesquisa a partir de palavras-chaves em bancos de dados como SCIELO, LILACS, BIREME, BIBLIOTECA VIRTUAL DE SAÚDE, sendo revisados artigos científicos completos, capítulos de livros, dissertações e teses nos idiomas português e inglês. A elaboração do conteúdo deste Trabalho de Conclusão de Curso implicou leitura e análise de informações obtidas pela autora. Deste modo foi possível compilar as principais informações atualizadas a respeito dos principais fatores clínicos modificáveis e não modificáveis, bem como das complicações relacionadas à doença.

PALAVRAS CHAVES: Diabetes mellitus tipo 2; Fatores de risco para DM2; Complicações do DM2; Diagnóstico do DM2; Tratamento do DM2;

ABSTRACT

Diabetes mellitus (DM) is a Chronic non-communicable disease (CNCDs), in general the aggravations are related with insulin resistance and hyperglycemia. It is a disorder that affected about 537 million adults in the year 2021, in addition to having a great association with other pathologies such as cardiovascular diseases (CVD) and is considered one of the highest morbidity and mortality rates in the world. The diagnosis passes through fasting blood glucose tests and can be confirmed by glucose tolerance test, a medical monitoring is indispensable for the use of possible medications. The fundamental reason of this work was to carry out a literature review descriptive study about epidemiological and clinical aspects associated with Type 2 Diabetes Mellitus. Adopting as methodology for research databases such as SCIELO, LILACS, BIREME, BIBLIOTECA VIRTUAL DE SAÚDE, fully review of scientific articles, book chapters, dissertations and theses in Portuguese and English. The creation of this Graduation Work implied reading and analysis information obtained by the author. In such manner, it was possible to compile the main updated information regarding the main modifiable and non-modifiable clinical factors, as well the aggravations related to the disease.

Keywords: Diabetes mellitus type 2; Risk factors for DM2; Aggravations for DM2; Diagnosis for DM2; Treatment for DM2

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Número total estimado de adultos (20–79 anos) com diabetes em 2021.	17
Figura 2 - Prevalência comparativa ajustada por idade (%) de diabetes (20-79 anos) no IDF Sul e Central Região América em 2021.....	18
Figura 3 - Critérios laboratoriais para diagnóstico de normoglicemia, pré-diabetes e DM,3 adotados pela SBD.....	30

LISTA DE ABREVIações

ADA	Associação Americana do Diabetes
AGL	Ácidos Graxos Livres
ALEH	Sociedade Latino-americana para Estudo do Fígado
AVC	Ataque Vascular Cerebral
CA	Circunferência Abdominal
CT	Colesterol Total
DAOP	Doença Arterial Obstrutiva Periférica
DAP	Doença Arterial Periférica
DCNT	Doença Crônica Não Transmissível
DCV	Doenças Cardiovasculares
DHGM	Doença Hepática Gordurosa
DM	Diabetes Mellitus
DM1	Diabetes Mellitus tipo 1
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
DPV	Doença Vascular Periférica
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IC	Insuficiência Cardíaca
IDF	Federação Internacional do Diabetes
GVJ	Glicemia Venosa em Jejum
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica

HDL-c	Lipoproteína de densidade alta
LDL-c	Lipoproteína de densidade baixa
NP	Neuropatia Diabética
OMS	Organização Mundial da Saúde
PA	Pressão Arterial
PFGA	Produtos Finais da Glicosilação Avançada
RD	Retinopatia Diabética
SBC	Sociedade Brasileira de Cardiologia
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
SBEM	Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia
SM	Síndrome Metabólica
SNP	Sistema Nervoso Periférico
SOP	Síndrome do Ovário Policístico
TG	Triglicerídeos
TOTG	Teste Oral de Tolerância à Glicose
VLDL-c	Lipoproteína de densidade muito baixa

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. JUSTIFICATIVA	13
3. OBJETIVOS	14
3.1. Objetivo geral.....	14
3.2. Objetivos específicos	14
4. METODOLOGIA	15
5. REVISÃO DE LITERATURA	16
5.1. Etiologia	16
5.2. Epidemiologia.....	17
5.3. Fatores de risco não modificáveis	19
5.4. Fatores de risco modificáveis.....	20
5.4.1. Hiperglicemia	20
5.4.2. Resistência à insulina	20
5.4.3. Dislipidemias.....	20
5.4.4. Doenças cardiovasculares.....	22
5.4.5. Síndrome metabólica.....	23
5.5. Complicações do DM2	23
5.5.1. Neuropatia diabética.....	23
5.5.2. Retinopatia diabética	25
5.5.3. Cetoacidose diabética	25
5.5.4. Nefropatia diabética.....	26
5.5.5. Esteatose hepática	27
5.5.6. Pé diabético.....	28
5.6. Diagnóstico laboratorial.....	30

5.7. Tratamento.....	31
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	32
REFERÊNCIAS.....	33

1. INTRODUÇÃO

O Diabete Mellitus (DM) é classificado como uma doença crônica não transmissível (DCNT) com crescente aumento dos casos de morbimortalidades, principalmente devido às doenças cardiovasculares (DCV) decorrentes de fatores de risco modificáveis como a obesidade, sedentarismo, dislipidemia, hipertensão, tabagismo, alcoolismo e alimentação não saudável. Estimativas da Federação Internacional de Diabetes indicam para o ano de 2030 que 417,3 milhões de indivíduos estarão acometidos pelo DM, com aumento para 486,1 milhões em 2045 (SBD, 2016).

A classificação do DM se baseia na sua etiologia, e de acordo com Associação Americana de Diabetes (ADA) se subdivide nas classes: DM tipo 1 (DM1), DM tipo 2 (DM2), DM gestacional e outros tipos específicos de DM que incluem defeitos genéticos na função das células beta (diabetes neonatal, diabetes mitocondrial), defeitos genéticos na ação da insulina (DM lipoatrófico, Leprechaunismo) e doenças do pâncreas exócrino (fibrose cística, pancreatite). Existem ainda, duas categorias, citadas como pré-diabetes (tolerância diminuída à glicose) e a dos pacientes com glicemia de jejum alterada, que são consideradas possíveis grupos de risco para o desenvolvimento de DM e DCV. Portanto, para o diagnóstico do DM é recomendado que o portador realize exames complementares e acompanhamento médico para definição da tipologia (SBD, 2016).

Para o diagnóstico médico do diabetes é necessário realizar o exame laboratorial de glicemia com jejum de 8 horas, no qual resultado com valor superior à 126mg/dl é indicativo de diabetes, e na faixa entre 100 e 126,0 mg/dl o indivíduo é considerado como pré-diabético. Como confirmação do diagnóstico deve ser realizado o teste oral de tolerância a glicose (TOTG) ou curva glicêmica com várias coletas de amostras de sangue para serem avaliadas em um determinado período de tempo (MOTTA, 2009).

O principal efeito da ausência e resistência à insulina é o impedimento da captação eficiente de glicose e utilização pela maioria das células do organismo resultando na hiperglicemia e diminuição da utilização da mesma com consequente aumento de proteínas e lipídios. É de extrema importância o controle glicêmico pois a glicose é o único nutriente utilizado pelo encéfalo, retina e epitélio germinativo das gônadas em uma quantidade significativa para o suprimento de energia por esses

tecidos. A hiperglicemia também pode ocasionar a desidratação celular, pois a mesma contribui para a pressão osmótica extracelular, além da redução de líquidos e eletrólitos dos tecidos (HALL; GUYTON, 2011).

Os indivíduos com DM1 de alta prevalência possuem maiores riscos para desenvolver doenças cardíacas com complicações de forma silenciosa como a insuficiência cardíaca e a neuropatia autonômica cardíaca, enquanto o DM2 pode estar associado à obesidade visceral, hipertensão arterial sistêmica e dislipidemia que podem desencadear a síndrome metabólica (SM). Alguns estudos determinaram que indivíduos com SM apresentaram 16,7% de prevalência de desenvolver DCV, já indivíduos que também tinham DM2 apresentaram o dobro de prevalência de desenvolver DCV (SIQUEIRA, 2006).

Para a análise e identificação de fatores de risco modificáveis como a dislipidemia, os exames laboratoriais exercem papel fundamental, seja como prevenção, diagnóstico, tratamento e para acompanhamento médico na tentativa de preservar a saúde dos indivíduos. Para evitar as DCV, a dosagem bioquímica de exames do perfil lipídico é considerada medida objetiva por fornecer informações que possibilitam intervenções clínicas e nutricionais imediatas para evitar o óbito precoce (DAMASCENO et al, 2015).

2. JUSTIFICATIVA

A diabetes é uma doença silenciosa e que passa despercebida por diversos portadores sem um tratamento para melhor qualidade de vida. Com isso podem ocorrer o desenvolvimento de diversas patologias que normalmente estão associadas a doença, além de ser uma das maiores causas de mortalidade e morbidade, e em muitos casos tem associação a doenças cardiovasculares, por exemplo.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

Este trabalho tem como objetivo a revisão de literaturas sobre o Diabetes Mellitus tipo 2, a fim de colaborar com a promoção de saúde à população como método preventivo.

3.2. Objetivos específicos

- Descrever a etiologia da doença;
- Relatar epidemiologia;
- Citar e descrever os fatores de risco não modificáveis (idade, sexo e etnias);
- Citar e descrever os fatores de risco modificáveis (hiperglicemia, resistência à insulina, dislipidemias, doenças cardiovasculares e síndrome metabólica);
- Citar as complicações da doença (neuropatia, retinopatia, cetoacidose, nefropatia e esteatose hepática);
- Citar os diagnósticos laboratoriais da doença;
- Formas de tratamento da doença;

4. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo descritivo de revisão de literatura, no qual foram utilizadas as palavras-chaves designadas a partir dos Descritores em Saúde (DECS): Diabetes Mellitus, fatores de risco modificáveis e epidemiologia. Foram analisados os dados provenientes de publicações nas bases de dados SCIELO, LILACS, BIREME, BIBLIOTECA VIRTUAL DE SAÚDE (BVS), das quais foram revisados artigos científicos completos, capítulos de livros, dissertações e teses nos idiomas português e inglês, dentro de um período de 19 anos, sendo utilizados artigos de 2003 até 2021. A elaboração do conteúdo deste Trabalho de Conclusão de Curso implicou leitura e análise de informações obtidas pela autora.

5. REVISÃO DE LITERATURA

5.1. Etiologia

O Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) também conhecido por “diabetes não insulino dependente” ou “diabetes de início adulto” é responsável por cerca de 90 a 95% de todos os casos existentes de diabetes. Não há uma causa definida de como a doença se inicia, pois sua etiologia pode ser várias, e a maioria dos portadores de DM2 tem como características sobrepeso ou certo grau de obesidade e esse excesso de peso pode gerar certo grau de resistência à insulina. É considerada uma doença silenciosa, visto que seu desenvolvimento leva anos e normalmente ocorre em associação com outras doenças, como doenças cardiovasculares, infecções e até pelo uso de certos medicamentos (Diabetes Care, 2022).

O DM2 é um distúrbio definido principalmente pela presença de hiperglicemia, usualmente causada por uma deficiência funcional na ação da insulina. Ação esta que pode ser consequência da diminuição da secreção de insulina pelas células β (beta) do pâncreas, da resposta diminuída dos tecidos-alvos à insulina (resistência à insulina), ou então do aumento de hormônios contrarreguladores aos efeitos da insulina. Este fato leva a hipótese de que a resistência à insulina poderia ou não ser a lesão primária, resultando em um aumento compensador de insulina que não pode ser mantido pelo pâncreas. (MARSHALL *et al.*, 2016)

A resistência à insulina pode ser considerada um fator de ligação importante entre o DM2 e a obesidade, uma vez que a liberação aumentada de fatores do tecido adiposo central (visceral), direciona a resistência à insulina. Alguns dos mediadores incluem (1) o efeito tóxico pelo excesso de ácidos graxos livres liberados do tecido adiposo através da lipólise, causando lipotoxicidade; (2) Desregulação na secreção de proteínas lipoespecíficas, como a adiponectina, um importante hormônio estabilizador de insulina e a leptina, hormônio responsável pelo controle da saciedade e aumento da sensibilidade à insulina; (3) Produção aumentada de citocinas inflamatórias dentro do tecido adiposo. (HAMMER; MCPHEE, 2016).

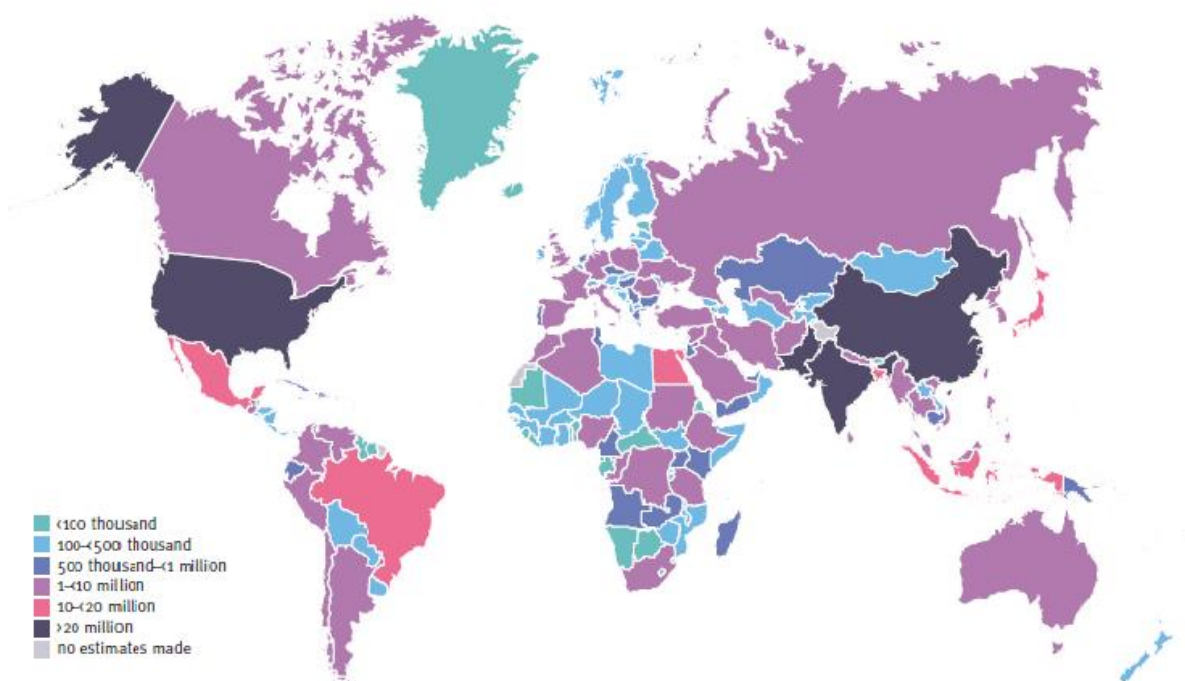
Frequentemente é observado que portadores de DM2 tem sobrepeso ou obesidade. Acredita-se que o acúmulo de lipídeos nessas células contribua com a deficiência da função desta e a exposição crônica a hipertrigliceridemia e aos ácidos graxos livres elevados possam contribuir para a deficiência da secreção de insulina,

causando glicolipotoxicidade. Porém, nem todos os obesos desenvolvem necessariamente DM2 (MARSHALL et al., 2016).

5.2. Epidemiologia

Segundo dados da IDF (*International Diabetes Federation*), em 2021 foram estimados que 537 milhões de adultos, entre 20 e 79 anos, são diabéticos, referindo-se a 10,5% de todos os adultos nesta faixa etária (Figura 1). Calcula-se que em 2030, serão 643 milhões e em 2045, 783 milhões de pessoas que viverão com a doença. Considerando que a população mundial cresce em 20% nesse período, a proporção de diabéticos é estimada para um aumento de 46%, ocorrendo principalmente em países de média e baixa renda, onde os números de crescimento populacional são maiores.

Figura 1 - Número total estimado de adultos (20–79 anos) com diabetes em 2021.



Fonte: IDF Diabetes Atlas 2021 – 10th edition.

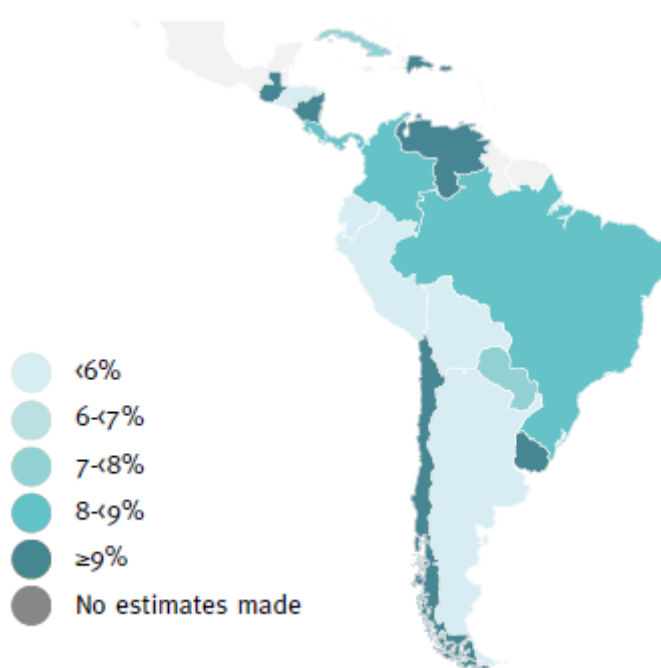
Em 2021, foi-se observado que há uma prevalência crescente por idades, onde a faixa etária de adultos de 20 a 24 anos é considerada de baixa prevalência, cerca de 2,2%. Já na faixa dos 75 aos 79 anos esse percentual sobe para 24,0%. Além disso, levando em consideração o envelhecimento desta população, nos próximos anos haverá crescentes casos de idosos com 60 anos já diabéticos. Outro índice de análise é pela distribuição de gênero, onde vê-se que em 2021, existem

17,7 milhões de homens diabéticos a mais do que mulheres, sendo calculados 10,8% e 10,2%, respectivamente. (IDF, 2021).

Dentre os países com mais casos de diabetes, encontra-se a China em primeiro lugar, seguida pela Índia, Paquistão, Estados Unidos da América, Indonésia, Brasil, Bangladesh, México, Egito e Turquia em décimo lugar. (IDF, 2021).

O Brasil fica localizado na América do Sul, nesta região, somada à América central, estima-se que 1 em cada 11 adultos tenha diabetes, totalizando em 33 milhões de indivíduos, além disso, é estimado que 1 pessoa a cada 3 vive com a doença não diagnosticada. Outro dado importante envolve os nascidos vivos, onde 1 a cada 6 deles são afetados por hiperglicemia durante a gravidez, além de 121.000 crianças e adolescentes que vivem com o diagnóstico de diabetes tipo 1 (DM1). Em 2021 foram gastos nessas regiões em torno de US\$ 65 bilhões e também ocorreram 410.000 mortes pela doença. Segundo projeções feitas pela IDF essa região terá seus casos aumentados em 48% no ano de 2045, além de números de prevalência chegarem a 11,9% a mais que em 2021. (IDF, 2021).

Figura 2 - Prevalência comparativa ajustada por idade (%) de diabetes (20-79 anos) no IDF Sul e Central Região América em 2021.



Fonte: IDF Diabetes Atlas 2021 – 10th edition.

Nos casos específicos de diabetes tipo 2, sua incidência e prevalência variam de acordo com etnia e outros fatores. Porém, populações que têm seus números

altos de incidência e prevalência em jovens, também tem altos números desses parâmetros em adultos. No mundo, as maiores prevalências de jovens com a doença estão no Brasil e México, também como populações indígenas nos EUA e Canadá, sendo de 160 a 3.300 em cada 100.000 pessoas, e o índice de prevalência mais baixo encontra-se na Europa, sendo 0,6 a 2,7 em cada 100.000. Porém, é levado em consideração que predisposições genéticas, disparidades socioeconômicas, o acesso aos cuidados de saúde e práticas culturais em pessoas de diferentes origens étnicas ou países também podem contribuir para diferenças no risco de início na juventude de diabetes tipo 2. (IDF, 2021).

A incidência da diabetes tipo 2 é extremamente baixa em crianças, mas aumenta conforme a puberdade chega, devido a alterações hormonais e resistência à insulina. Essas taxas são maiores em meninas do que em meninos, uma diferença que não ocorre em adultos, o que pode ser devido a efeitos diferentes de hormônios ou diferenças em ganhos de peso e hábitos de vida durante e após a puberdade. (IDF, 2021).

5.3. Fatores de risco não modificáveis

O risco de desenvolver diabetes aumenta com a idade e é frequentemente associado a predisposições genéticas ou quando há parentes de primeiro grau portadores, porém, a genética sobre o DM2 é pouco compreendida e ainda está sob pesquisas. (ADA, 2022).

Em estudos realizados por VIGITEL (2019) em um conjunto de 27 cidades, foi visto que a frequência do diagnóstico de diabetes foi maior em mulheres do que em homens. E em ambos os gêneros, essa frequência aumentou intensamente com a idade e diminuiu com o nível de escolaridade. Porém, em relação aos dados expressos na epidemiologia, podemos ver que há uma discrepância de resultados, leva-se em consideração que um abrange apenas 27 cidades, enquanto o outro abrange números mundiais.

Já em crianças com média de 14 anos e diagnóstico de DM2, em estudos realizados por COPELAND *et al* (2011) foi visto que a maior prevalência de sexo foi em mulheres, com histórico familiar positivo em 89,4% dos casos. Além disso, nesse mesmo estudo é analisado que em etnias como hispânicos e negros não hispânicos a prevalência da doença é maior.

5.4. Fatores de risco modificáveis

5.4.1. Hiperglicemia

A hiperglicemia define o diabetes, e o controle glicêmico é fundamental para estabilização da doença, existem evidências de que tratamentos mais intensivos sobre o controle glicêmico em pacientes recém diagnosticados podem reduzir as taxas de DCV. Pacientes DM2 podem ter níveis de insulina aparentemente normais ou elevados, mas esta falha em normalizar a glicose no sangue, levando a um estado hiperglicêmico. (ADA, 2022).

Tempos prolongados de hiperglicemia levam a um processo lento e silencioso, causando alterações em estruturas e funções, contribuindo para o aparecimento de lesões endoteliais, podendo gerar um processo de aterogênese, levando a complicações vasculares. (SILVA; COSTA; 2008).

5.4.2. Resistência à insulina

A resistência à insulina é uma diminuição na capacidade da insulina estimular a utilização da glicose, por motivos de deficiência no receptor da insulina ou nos mecanismos pós receptores durante sua utilização. Ocorre também o estágio intermediário chamado de intolerância a glicose, ocorre entre os períodos de homeostase normal da glicemia e o diabetes. É uma das principais características de portadores de DM2 e normalmente após seu desenvolvimento em anos, ocorre o aparecimento de um quadro de hiperglicemia. (PEREIRA, *et al.* 2003).

A resistência à insulina tem maiores chances de ocorrer em pessoas obesas, visto que o seu metabolismo de lipoproteínas está desregulado, assim como alto estresse oxidativo, inflamações sistêmicas e grande destruição de gordura ectópica. Um organismo com essa resistência são fatores para o desenvolvimento de um estado protrombótico inflamatório, que leva ao aparecimento de uma aterotrombose. (PITITTO, *et al.* 2019).

5.4.3. Dislipidemias

A dislipidemia não tem um fator primordial para o início de seu desenvolvimento, porém um dos principais acontecimentos desencadeadores é a

resistência à insulina e a obesidade, visto que a obesidade leva a inflamação do tecido adiposo, o que resulta em uma resistência insulínica e perda da ação lipogênica insulínica das células adiposas, o que leva a ocorrência de ácidos graxos livres (AGL) livres na circulação sanguínea. (NEELS, H; OLEFSKY, JM. 2005.). Estes por sua vez, podem ser captados por outros tecidos, como fígado e músculo esquelético, porém possuem baixa capacidade de armazenamento para tal, o que leva ao desenvolvimento de resistência à insulina. (CHACRA, 2016; BAYS, 2011.)

O desenvolvimento de uma dislipidemia, envolve todas as moléculas do perfil lipídico e vem sendo muito associada ao aparecimento de doenças cardiovasculares. Em um metabolismo normal os quilomícrons são formados em nosso intestino e o VLDL no fígado que subseqüentemente passa por transformações até o estado de LDL-c e posteriormente HDL-c. (BAYNES; DOMINICZAK, 2014). Quando há uma alta ingestão de gorduras, conseqüentemente ocorre uma alta síntese dessas moléculas podendo levar ao acúmulo de quilomícrons e/ou VLDL em compartimentos plasmáticos, causando uma hipertrigliceridemia, já o acúmulo de LDL-C leva a uma hipercolesterolemia. (SBC, 2013).

As dislipidemias primárias ou sem causa aparente podem ser classificadas genotipicamente ou fenotipicamente por meio de análises bioquímicas, sendo considerados os valores de CT, LDL-C, TG e HDL-C. São classificadas em quatro grupos, hipercolesterolemia isolada, hipertrigliceridemia isolada, hiperlipemia mista e HDL-c baixo. (SBC, 2013).

- Hipercolesterolemia isolada: elevação isolada do LDL-C (≥ 160 mg/dl).
- Hipertrigliceridemia isolada: elevação isolada do TG (≥ 150 mg/dl).
- Hiperlipemia mista: elevação dos valores de LDL-C (≥ 160 mg/dl) e TG (≥ 150 mg/dl).
- HDL-C baixo: diminuição dos valores de HDL-C (< 40 mg/dl para homens e < 50 mg/dl para mulheres), podendo estar associado ou não aos valores aumentados de LDL-C e TG.

A alteração lipídica mais frequente em DM2 é a hipertrigliceridemia associada ao colesterol HDL. As moléculas de LDL não apresentam grandes diferenças significativas nestes casos (SBC, 2013).

Além disso, é visto que a dislipidemia contribui para um aumento de duas a quatro vezes de ocorrer um desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCV) e síndrome metabólica (ALMEIDA, *et al.* 2007).

5.4.4. Doenças cardiovasculares

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) foi definida em 1978 pela Organização Mundial da Saúde (OMS), como uma doença caracterizada por uma elevação crônica da pressão arterial sistólica e/ou pressão arterial diastólica. Ou seja, é uma condição clínica em que o paciente tem níveis elevados e sustentados de pressão arterial (PA).

As doenças cardiovasculares podem ser desencadeadas por diversas vias, uma delas a aterogênese, que ocorre por uma inflamação crônica no tecido dos vasos (especialmente artérias e veias de grandes calibres) como resposta a agressões, mecanismo que também ocorre no DM2. Essas agressões fazem com que o endotélio fique exposto e mais permeável a partículas de lipídeos, que acabam se instalando no local da lesão e dão início ao desenvolvimento de uma placa aterosclerótica. O depósito dessas lipoproteínas no local, é proporcional as quantidades delas que estão livres e circulantes no plasma (SBC, 2013). A aterosclerose pode influenciar no aparecimento de outras DCVs, como o IAM (infarto agudo do miocárdio), AVC (ataque vascular cerebral) e DPV (doença vascular periférica), além disso se o paciente também for portador de fatores como a dislipidemia, hipertensão arterial, diabetes e tabagismo pode haver contribuição para a ocorrência desta, e pessoas obesas e com sobrepeso aumentam as chances de ocorrência. (SBD, 2020).

O portador da DM2 tem até quatro vezes mais chances de desenvolver doenças cardiovasculares quando comparado a um indivíduo sem a doença, sendo também um risco para o acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico, insuficiência cardíaca (IC), doença arterial obstrutiva periférica (DAOP) e doença microvascular. A diretriz brasileira de prevenção de doenças cardiovasculares no diabetes, propôs em 2017 a estratificação do risco em quatro categorias, sendo baixa (<10%), intermediário (10 – 20%), alto (20 – 30%) e muito alto (>30%). (SBD, 2020).

5.4.5. Síndrome metabólica

A síndrome metabólica (SM) é caracterizada por um conjunto de patologias associadas, especialmente o DM2 e DCV. Tem sua base à resistência à ação da insulina e em conjunto encontram-se os fatores associados, como pressão alta (PA), glicemia venosa em jejum (GVJ), triglicérides (TG) e circunferência abdominal (CA) em níveis elevados. Além disso, são encontrados baixos níveis do HDL-c. (SBEM, 2007; NETO *et al*, 2018).

Segundo critérios brasileiros da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) de 2007, para ser considerado uma síndrome metabólica, é necessário que pelo menos 3 dos 5 critérios abaixo estejam ocorrendo:

- Obesidade central: circunferência da cintura superior a 88cm na mulher e 102cm no homem;
- Hipertensão arterial: pressão sistólica 130mm/Hg e/ou pressão diastólica 85mm/Hg;
- Glicemia em jejum alterada (acima de 110 mg/dl) ou diagnóstico de Diabetes mellitus;
- Triglicérides acima de 150 mg/dl;
- HDL-c com valores abaixo de 40 mg/dl em homens e 50 mg/dl em mulheres.

Em uma pesquisa realizada por MACARRONE *et al* em 2017, é visto que em pessoas sedentárias há maiores chances de ocorrer o desenvolvimento de uma SM. Além disso indivíduos com SM apresentam doenças crônicas associadas, como hipercolesterolemia e o diabetes, que em conjunto com o sedentarismo e a obesidade potencializam o desenvolvimento de DVC.

5.5. Complicações do DM2

5.5.1. Neuropatia diabética

A NP é decorrente de altos níveis de glicose penetrando em nervos periféricos, causando diferentes reações metabólicas patológicas. Uma das reações é o acúmulo de sorbitol e frutose intracelular que diminui o transporte de metabólitos, alterando o meio intracelular e acaba reduzindo a atividade da bomba de sódio e potássio, tendo um acúmulo de sódio dentro da célula e conseqüentemente

aumentando sua osmolalidade, alterando então os mecanismos de potencial de repouso da membrana e causam estresse oxidativo. Todas essas associações levam a redução da velocidade da condução nervosa e produzem alterações estruturais nos nodos de Ranvier. (NASCIMENTO *et al*, 2016).

Outra via patológica é por meio dos produtos finais da glicosilação avançada (PFGA), que alteram a função intracelular de várias proteínas e como consequência não há produção necessário de aminoácidos responsáveis pela regeneração axonal, isso resulta em estresse oxidativo, secreção de citocinas e degradação da matriz extracelular, culminando em apoptose celular. Já uma terceira causa também seria por conta dos altos níveis de glicose, que irão ativar a proteína C quinase em excesso, tendo como consequência o aumento do óxido nítrico, que causará lesões isquêmicas nos nervos periféricos. (EDWARDS *et al*, 2008).

A neuropatia diabética é constituída por um conjunto de manifestações clínicas e/ou subclínicas que acometem diretamente o sistema nervoso periférico (SNP). Elas podem ser de formas assimétrica ou focal e multifocal ou então de formas simétricas ou difusas, sendo subdivididas em dois grupos, relativamente estável e episódicas.

- Simétricas ou difusas:
 - Relativamente estável: neuropatia autonômica e a polineuropatia sensitiva distal simétrica (PNDS).
 - Episódicas: a neuropatia de caquexia diabética, neuropatia hiperglicemia, neuropatia diabética tratamento-induzida ou neurite insulínica, polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica (CIDP-plus), neuropatia hipoglicêmica, PNDS e neuropatias anatômicas.
- Assimétricas e focais ou multifocais: radiculoplexopatia lombossacral diabética, radiculoplexoneuropatia cervicobraquial, neuropatias troncais, neuropatias cranianas e mononeuropatias.

Outro fator importante foi descrito por CLEMENS *et al*, em 2004, a associação do diabetes e das dislipidemias com ND. Esse conceito foi estudado e descrito por WIGGIN *et al*, em 2009, demonstrando como o excesso dos lipídeos é um cofator para o desenvolvimento da ND. E conseguinte a isso, em 2011, PADILLA *et al*, observou em testes *in vitro* que os ácidos graxos livres fazem lesão direta nas células de Schwann, presentes nos nervos periféricos.

5.5.2. Retinopatia diabética

A retinopatia diabética (RD) é uma das possíveis complicações do DM2. Sua ocorrência é principalmente por um estado hiperglicêmico não controlado, que começara uma cadeia de eventos que prejudicam os vasos retinianos. A RD ocorre em dois estágios distintos, o não proliferativo e o proliferativo. (MALFATTI *et al*, 2018).

O estágio não proliferativo inicia-se com o aparecimento de micro aneurismas nos capilares da retina, (pontos pequenos vermelhos). Essas formações ocorrem devido a perda de pericitos (células de suporte e reparação), o que faz com que a parede dos capilares tenha sua permeabilidade vascular aumentada e as gorduras que vazaram das paredes capilares aparecem como manchas amarelo-brilhantes de bordas distintas (exsudatos duros) e formam um anel em volta da área de vazamento. Os exsudatos são frequentemente associados a edema macular que é a causa mais comum de cegueira no DM2. Conforme progressão da patologia, tem-se o aparecimento de sinais de isquemia pela oclusão dos capilares e arteríolas aparecendo como manchas amarelas de borda indistinta (exsudato mole) e há possibilidade de hemorragias retinianas e dilatação das veias da retina. (HAMMER; MCPHEE, 2016).

Essa retinopatia pode progredir para o estágio proliferativo, onde ocorre a neovascularização, acredita-se que a isquemia ocorrida anteriormente, induza a liberação de fatores promotores de crescimento e estes estimulem a formação de novos vasos. Porém, a tração existente entre as novas redes fibrovasculares e o vítreo podem levar a ocorrência de uma hemorragia de vítreo ou descolamento de retina. Essas progressões podem levar ao aparecimento de um edema macular, sendo este um acúmulo de fluidos na porção central da retina, por consequência a falha na barreira hematoretiniana, podendo ser focal em regiões de microaneurismas ou difuso devido aos extravasamentos. O edema macular é a causa mais comum de cegueira em DM2. (MALFATTI *et al*, 2018).

5.5.3. Cetoacidose diabética

A cetoacidose é uma complicação metabólica aguda do DM, podendo ocorrer tanto no tipo 1 quanto no 2, e suas características principais são hiperglicemia,

cetose e acidose. (SANTOS *et al*, 2008). A hiperglicemia em níveis acima de 500 mg/dl causa aumento da osmolalidade, desviam a água do meio intracelular para o extracelular, causando desidratação celular, provocando conseqüentemente alterações na bomba de sódio e potássio, além de muita sede. A ingestão de água é responsável por manter o volume intravascular, porém se esse mecanismo não for o suficiente para a compensação da depleção no volume intravascular (hipovolemia) o fluxo renal também é diminuído, diminuindo também a excreção de glicose por via renal. Quando ocorre a hipovolemia, os hormônios contrarrelatórios como o glucagon são estimulados, a produção de glicose irá aumentar ainda mais seus níveis no sangue. (HAMMER; MCPHEE, 2016).

Já a falta da insulina, irá induzir o fígado a ativar sua enzima lipase hormônio-sensível, que irá atuar no tecido adiposo, liberando ácidos graxos livres na circulação, porém, o metabolismo lipídico é modificado para a oxidação desses AGL's que serão transformados em corpos cetônicos ao invés de serem esterificados. (SANTOS *et al*, 2008). A cetogênese, é a elevada produção de cetonas e cetonúria, os principais corpos cetônicos produzidos no fígado são o acetoacetato e o β -hidroxibutirato, responsáveis pela acidose metabólica e causando a diminuição do bicarbonato sérico e do pH sanguíneo, que em níveis inferiores a 7,2 irão causar a respiração de Kussmaul (rápidas e profundas). Dentre os corpos cetônicos, a acetona produzida é detectada através de seu odor característico presentes no hálito. (HAMMER; MCPHEE, 2016).

5.5.4. Nefropatia diabética

A nefropatia diabética é causada principalmente por uma função dos glomérulos desordenada, causada principalmente por estados de hiperglicemia. (SALGADO *et al*, 2004). Inicialmente acontece uma proliferação da membrana basal do glomérulo, tendo uma maior superfície de filtração e posteriormente ocorre a expansão mesangial devido ao depósito de materiais semelhantes a membrana basal, que também podem invadir os vasos glomerulares. Com o aumento da membrana basal dos capilares, pode haver a destruição dos vasos. O aumento do volume renal total é causado pela expansão do tecido tubular. (HAMMER; MCPHEE, 2016).

A nefropatia pode ser classificada em quatro fases diferentes:

- I. Hiper infiltração: ocorre aumento do ritmo de filtração glomerular e normoalbuminúria.
- II. Microalbuminúria ou nefropatia incipiente: excreção urinária entre 20-200µg/ml ou 30-300mg/24horas. Ritmo de filtração elevado no início, declinando após valores de albuminúria atinge 70mg/min.
- III. Proteinúria ou nefropatia clínica: excreção de albumina acima de 20-200µg/ml ou 30-300mg/24horas. Queda progressiva no ritmo de filtração e aparecimento de hipertensão.
- IV. Nefropatia terminal: Paciente em insuficiência renal crônica, em programas de diálise e transplante.

Na fase de hiper infiltração ocorre o aumento do volume luminal e da superfície de filtração, efeito que pode ser decorrente de hormônios contrarreguladores como glucagon ou hormônio do crescimento, ou por um estado hiperglicêmico. Porém em DM2 é proposto que ocorram menos casos deste, porque as lesões ateroscleróticas em idosos podem impedir a hiper infiltração. (SALGADO *et al*, 2004; HAMMER; MCPHEE, 2016).

Com o avanço da doença, a expansão da matriz mesangial leva a redução da superfície de filtração glomerular, diminuindo o ritmo de filtração, ocorre também fibrose intersticial que é proporcional aos níveis de pressão e da expansão mesangial. Essas alterações são precedidas por microalbuminúria e conforme pioram torna-se uma proteinúria, que por sua vez, aumenta à medida que função renal diminui. (SALGADO *et al*, 2004; HAMMER; MCPHEE, 2016).

A nefropatia tem seu processo acelerado se estiver acompanhada de hipertensão, que piora a cada vez que a função renal é deteriorada. (HAMMER; MCPHEE, 2016).

5.5.5. Esteatose hepática

A esteatose hepática é considerada uma doença hepática crônica, sendo definida pelo excesso de gordura depositado no fígado, que pode estar associado a casos de resistência à insulina e síndrome metabólica. É uma doença com que tem grande relação com o diabetes mellitus tipo 2 que ocorre de 5 a 9 vezes mais. (MACHADO, M. V.; PINTO-CORTEZ, H.; 2014).

A resistência à insulina correlacionada com uma síndrome metabólica e DM2 promove grande liberação de ácidos gordos pelo tecido adiposo, que se acumulam em hepatócitos levando ao processo de lipogênese, além do aumento de triglicerídeos no fígado. Esse grande acúmulo de gordura pode gerar a esteatose hepática, além de stress oxidativo a nível mitocondrial e gera lipotoxicidade e produção de radicais livres, que resultam em indução de inflamação crônica, necrose e apoptose celular. (LORIA, *et al*, 2013). A inflamação a longo prazo estimula células hepáticas a produzirem colágeno em excesso, que pode desenvolver casos de cirrose ou carcinoma hepatocelular. (ANTY, R.; LEMOINE, M.; 2011).

As diretrizes da Sociedade Latino-americana para Estudo do Fígado (ALEH) indicam que sejam feitas investigações da Doença Hepática Gordurosa (DHGM) em pacientes com alto risco, incluindo portadores de DM2, síndrome metabólica e idade acima dos 50 anos. Ademais em estudos realizados por BALLESTRI *et al* (2016) foi observado que a presença de DHGM foi associado ao desenvolvimento de DM2.

5.5.6. Pé diabético

O pé diabético é caracterizado por lesões decorrentes de neuropatia periférica, doença arterial periférica (DAP) e infecções, podendo evoluir em casos graves até a amputações. É induzido por longos estados de hiperglicemia e se inicia a partir do aparecimento de uma úlcera, caracterizadas por lesões cutâneas com a perda do tecido epitelial, podendo chegar até na derme ou em tecidos mais profundos. (BRASILEIRO, 2005).

As ulcerações podem ocorrer por vários motivos como a neuropatia e vasculopatia periféricas, sendo essas as principais causas. Porém, o comprometimento neural é o motivo da maioria das lesões no pé diabético pela perda de sensibilidade, tornando vulnerável aos traumas triviais e por consequência gerando infecções por bactérias, que se não tratadas vão aumentando. (BRASILEIRO, 2005).

Dentre as diversas classificações de úlceras possíveis, as mais utilizadas são a de Wagner e a de Edmonds. A classificação de Wagner é subdividida em graus, de 0 a 5, sendo:

- Grau 0: Risco elevado, ausência de úlcera.

- Grau 1: Úlcera superficial, não infectado em termos clínicos.
- Grau 2: Úlcera profunda mais celulite, ausência de abscesso ou osteomielite.
- Grau 3: Úlcera profunda com osteomielite ou formação de abscesso.
- Grau 4: Gangrena localizada.
- Grau 5: Gangrena em todo pé.

Já a classificação de Edmonds separa dois grupos, o pé diabético e o pé neuro-isquêmico. O pé diabético tem pulsos, é indolor, localização de zonas de pressão, aumento do fluxo de sangue e aumento da hiperqueratose. Todavia, o pé neuro-isquêmico tem ausência de pulso, dor, localizações inespecíficas, menor fluxo de sangue e menor tecido de granulação. (DUARTE, N.; GONÇALVES, A; 2011).

5.6. Diagnóstico laboratorial

Inicialmente para o diagnóstico, é necessário levar em consideração alguns critérios de rastreamento do DM2 em adultos assintomáticos, como idade acima de 45 anos (universal), sobrepeso ou obesidade e mais um fator de risco dentre os seguintes: histórico familiar de DM2 em parentes de primeiro grau, etnias de alto risco, história de doenças cardiovasculares, HAS, HDL-c menor que 35mg/dl, triglicérides maior que 250mg/dl, síndrome dos ovários policísticos (SOP), sedentarismo, presença de acantose nigricans, pacientes pré-diabéticos, história de DM gestacional, indivíduos com HIV. Já para o rastreamento de DM2 em crianças são avaliadas condições como sobrepeso ou obesidade, e mais um fator de risco dos seguintes: história de diabetes materno, parentes de primeiro grau com DM2, etnia de risco, sinais de resistência à insulina, acantose nigricans, HAS, dislipidemias, adolescente com SOP, baixo peso ao nascimento. (SBD, 2020).

O diagnóstico laboratorial é feito através de exames, inicialmente para pesquisa de tolerância a glicose, dentre eles glicemia de jejum, teste oral de tolerância a glicose e hemoglobina glicada (HbA1c), sendo seus valores vistos na imagem abaixo:

Figura 3 - Critérios laboratoriais para diagnóstico de normoglicemia, pré-diabetes e DM,3 adotados pela SBD.

	Glicose em jejum (mg/dL)	Glicose 2 horas após sobrecarga com 75 g de glicose (mg/dL)	Glicose ao acaso (mg/dL)	HbA1c (%)	Observações
Normoglicemia	< 100	< 140	–	< 5,7	OMS emprega valor de corte de 110 mg/dL para normalidade da glicose em jejum. ²
Pré-diabetes ou risco aumentado para DM	≥ 100 e < 126*	≥ 140 e < 200 [†]	–	≥ 5,7 e < 6,5	Positividade de qualquer dos parâmetros confirma diagnóstico de pré-diabetes.
Diabetes estabelecido	≥ 126	≥ 200	≥ 200 com sintomas inequívocos de hiperglicemia	≥ 6,5	Positividade de qualquer dos parâmetros confirma diagnóstico de DM. Método de HbA1c deve ser o padronizado. Na ausência de sintomas de hiperglicemia, é necessário confirmar o diagnóstico pela repetição de testes.

OMS: Organização Mundial da Saúde; HbA1c: hemoglobina glicada; DM: diabetes *mellitus*.

* Categoria também conhecida como glicemia de jejum alterada.

[†] Categoria também conhecida como intolerância oral à glicose.

Fonte: SBD (2019-2020).

5.7. Tratamento

O tratamento da diabetes pode ser feito com diversos tipos de medicamentos, com diferentes mecanismos de ações, sendo agrupados em quatro principais grupos segundo sua principal função.

1. Os que aumentam a secreção de insulina (hipoglicemiantes) como sulfanilureias e as glinidas;
2. Os que não aumentam a secreção de insulina (anti-hiperglicemiantes) como acarbose, metformina e pioglitazona;
3. Os que aumentam a secreção de insulina de maneira dependente da glicose, além de promover a supressão do glucagon, como glipitinas.
4. Os que promovem glicosúria (sem relação com a secreção de insulina), como os inibidores de SGLT2;

A escolha do medicamento deve levar em consideração a idade e o estado geral do paciente; obesidade; comorbidades presentes (especialmente doença renal crônica ou DCVs); valores de glicemia de jejum e pós prandial, assim como HbA1c; eficácia do medicamento; riscos de hipoglicemias; possíveis interações medicamentosas; custo do medicamento e preferência do paciente. (SBD, 2020).

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nesta revisão de literatura foi possível elucidar que o Diabetes Mellitus é uma doença de grande incidência, acometendo no ano de 2021 cerca de 537 milhões de adultos com a doença. Seu desenvolvimento ocorre por hábitos não saudáveis e pode ser influenciada por fatores de risco não modificáveis como o sexo, a etnia e a idade do paciente. Geralmente essa patologia se encontra em associação com outras enfermidades como a dislipidemia, doenças cardiovasculares, síndrome metabólica, hiperglicemia e resistência à insulina, sendo estes considerados fatores de risco modificáveis, que contribuem para o desenvolvimento de complicações da doença, como neuropatia diabética, retinopatia diabética, cetoacidose, nefropatia diabética e esteatose hepática. Seu diagnóstico é feito através de exames laboratoriais como glicemia de jejum de 8 horas e curva glicêmica, sendo dado o diagnóstico por um médico. Seu tratamento ocorre com o medicamento de escolha que melhor condiz com o estado clínico, levando em conta seus efeitos e a opinião do paciente, podem ser sulfanilureias, glinidas, acarbose, metformina, pioglitazona, glipitinas ou inibidores de SGLT2, sendo que o paciente deve ser acompanhado regularmente. Deste modo, conclui-se que DM2 é uma doença que permanece atingindo uma grande quantidade de indivíduos e, portanto, há necessidade de estudos constantes e atualizações neste tema que são de grande valia.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, A. P. F. de, *et al.* Dislipidemia e diabetes mellitus: fisiopatologia e tratamento. **Rev. Ciênc. Med.**, Campinas, v. 16, n. 4-6, p. 267-277, dez. 2007. Disponível em: <https://seer.sis.puc-campinas.edu.br/cienciasmedicas/article/view/1053>. Acesso em: 30 set. 2022.
- ANTY, R.; LEMOINE, M.; Liver fibrogenesis and metabolic factors. **Clinics And Research In Hepatology And Gastroenterology**, [S.L.], v. 35, n. 1, p. 10-20, jun. 2011. Elsevier BV.. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/s2210-7401\(11\)70003-1](http://dx.doi.org/10.1016/s2210-7401(11)70003-1). Acesso em: 31 out. 2022.
- BALLESTRI, S. *et al.* Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost twofold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and meta-analysis. **Journal Of Gastroenterology And Hepatology**, [S.L.], v. 31, n. 5, p. 936-944, 28 abr. 2016. Wiley.. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/jgh.13264>. Acesso em: 05 nov. 2022.
- BAYNES, J. W; DOMINICZAK, M. H. **Bioquímica Médica**. 4. ed. [S.L]: Elsevier Editora Ltda., 2014. 1403 p.
- BAYS, H. E. Adiposopathy. **Journal Of The American College Of Cardiology**, [S.L.], v. 57, n. 25, p. 2461-2473, jun. 2011. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2011.02.038>. Acesso em: 11 out. 2022.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Vigitel Brasil 2019**: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2020. Disponível em: http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2019_vigilancia_fatores_risco.pdf. Acesso em: 14 out. 2022.
- BRASILEIRO, J. L. *et al.* Pé diabético: aspectos clínicos. **Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular**, [S.L], v. 4, n. 1, p. 11-21, jan. 2005. Disponível em: <http://www.jvb.periodikos.com.br/article/5df24eeb0e88256c24b5f733/pdf/jvb-4-1-11.pdf>. Acesso em: 31 out. 2022.
- CHACRA, A. P. DISLIPIDEMIA DIABÉTICA. **Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo**, São Paulo, v. 26, n. 2, p. 195-204, jan. 2016. Disponível em: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/08/832613/07_revistasocesp_v26_03.pdf. Acesso em: 06 out. 2022.
- CLEMENS, A. *et al.* Global Risk Management in Type 2 Diabetes: blood glucose, blood pressure, and lipids - update on the background of the current guidelines. **Experimental And Clinical Endocrinology & Diabetes**, [S.L.], v. 112, n. 09, p. 493-503, 25 out. 2004. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1055/s-2004-821306>. Acesso em: 21 out. 2022.
- COPELAND, Kenneth C. *et al.* Characteristics of Adolescents and Youth with Recent-Onset Type 2 Diabetes: the today cohort at baseline. **J Clin Endocrinol Metab**, [S.L.], v. 96, n. 1, p. 159-167, jan. 2011. Disponível em: <https://today.bsc.gwu.edu/documents/11448/32532/2011+Copeland+et+al.%2C+J+Clin+Endo+%26+Metab.pdf/0d1f3d79-8737-4e61-a8e8-eaec70a7bead?t=1324067300000&download=true>. Acesso em: 15 out. 2022.

DAMASCENO R. J., *et al.* Envelhecimento na ótica do ser biopsicossocial. Saúde do Idoso: Cuidados Multiprofissionais na Senilidade e na Senescência. 2015; 176 p.

DIABETES CARE. American Diabetes Association – Standarts of medical care in diabetes - 2022, [S.I.], v. 45, n. 1, 2022. Disponível em: WWW.DIABETES.ORG/DIABETESCARE. Acesso em: 15 out. 2022.

DUARTE, N.; GONÇALVES, A. Pé diabético. **Angiologia e Cirurgia Vasculiar**, [S.L.], v. 7, n. 2, p. 65-79, jun. 2011. Disponível em: <https://scielo.pt/pdf/ang/v7n2/v7n2a02.pdf>. Acesso em: 31 out. 2022.

EDWARDS, James L. *et al.* Diabetic neuropathy: mechanisms to management. **Pharmacology & Therapeutics**, [S.L.], v. 120, n. 1, p. 1-34, out. 2008. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2008.05.005>. Acesso em: 21 out. 2022.

HALL, E; GUYTON, A.C. Tratado de fisiologia médica. 12.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

HAMMER, G. D.; MCPHEE, S. J. **Fisiopatologia da doença**: uma introdução a medicina clínica. 7. ed. Porto Alegre: AMGH, 2016. 784 p. [Tradução: Geraldo de Alencar Serra, Patricia Lydie Voeux].

IDF Diabetes Atlas. **International Diabetes Federation**. 10. ed. [S.L.], p. 1-141, 2021. Disponível em: www.diabetesatlas.org. Acesso em: 18 set. 2022.

LORIA, P. *et al.* Liver and diabetes. A vicious circle. **Hepatology Research**, [S.L.], v. 43, n. 1, p. 51-64, jan. 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1872-034x.2012.01031.x>. Acesso em: 31 out. 2022.

MACCARONE, S. D. *et al.* Rastreamento da síndrome metabólica e qualidade de vida dos diabéticos adscritos a uma unidade de Estratégia de Saúde da Família em um município do sul de Minas Gerais. **Revista Brasileira Ciências da Saúde - USCS**, [S.L.], v. 15, n. 51, p. 98-105, 27 abr. 2017. Universidade Municipal de Sao Caetano do Sul. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.13037/ras.vol15n51.4370>. Acesso em: 20 out. 2022.

MACHADO, M. V.; PINTO-CORTEZ, H.; Non-alcoholic fatty liver disease: what the clinician needs to know. **World Journal Of Gastroenterology**, [S.L.], v. 20, n. 36, p. 12956-12981, set. 2014. Baishideng Publishing Group Inc. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i36.12956>. Acesso em: 31 out. 2022.

MALFATTI, V. D. S. *et al.* Atualizações no manejo de retinopatia Diabética: revisão de literatura. **ACTA MEDICA – LIGAS ACADÊMICAS**. Porto Alegre - RS, v. 39, n. 1, p. 293 – 306, 2018. Disponível em: <https://ebooks.pucrs.br/edipucrs/acessolivre/periodicos/acta-medica/assets/edicoes/2018-1/arquivos/pdf/24.pdf>. Acesso em: 21 out. 2022.

MARSHALL, W. J. *et al.* **Bioquímica Clínica**: aspectos clínicos e metabólitos. 3. ed. [S.L.]: Elsevier Editora Ltda., 2016. 1419 p.

MOTTA, V. T. Bioquímica clínica para o laboratório: princípios e interpretações. 5 ed.: Porto Alegre: Médica Missau, 2009. p.317-320.

NASCIMENTO, O. J. M. do *et al.* Diabetic neuropathy. **Revista Dor**, [S.L.], v. 17, p. 46-51, jan. 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5935/1806-0013.20160047>. Acesso em: 21 out. 2022.

NEELS, J. G.; OLEFSKY, J. M. Inflamed fat: what starts the fire? **Journal Of Clinical Investigation**, [S.L.], v. 116, n. 1, p. 33-35, 8 dez. 2005. American Society for Clinical Investigation. <http://dx.doi.org/10.1172/jci27280>. Disponível em: <https://www.jci.org/articles/view/27280>. Acesso em: 05 out. 2022.

NETO, J. C. G. L. *et al.* PREVALÊNCIA DA SÍNDROME METABÓLICA E DE SEUS COMPONENTES EM PESSOAS COM DIABETES MELLITUS TIPO 2. **Texto & Contexto - Enfermagem**, [S.L.], v. 27, n. 3, p. 1-8, 6 ago. 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/0104-070720180003900016>. Acesso em: 20 out. 2022.

PADILLA, A. *et al.* Hyperglycemia magnifies Schwann cell dysfunction and cell death triggered by PA-induced lipotoxicity. **Brain Research**, [S.L.], v. 1370, p. 64-79, 25 jan. 2011. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2010.11.013>. Acesso em: 21 out. 2022.

PEREIRA, L. O. *et al.* Obesidade: hábitos nutricionais, sedentarismo e resistência à insulina. **Arq Bras Endocrinol Metab**, [S.L.], v. 2, n. 47, p. 111-127, abr. 2003. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abem/a/CzpJMWyLKD3vvH7byykcgDS/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 26 set. 2022.

PITITTO, B. de A. *et al.* Aspectos epidemiológicos da doença cardiovascular no diabetes mellitus. In: **Diabetes Mellitus: uma abordagem cardiovascular**. São Paulo: Editora Clannad, 2019. Cap. 19. p. 274-284. Organizadores: Ruy Lira, Ney Cavalcanti, Raul Dias Santos.

SALGADO, P. P. C. de A. *et al.* FISIOPATOLOGIA DA NEFROPATIA DIABÉTICA. **Rev Med Minas Gerais**, Minas Gerais, v. 14, n. 3, p. 180-185, jan. 2004. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Augusto-Cesar-Santos-Junior/publication/281078437_FISIOPATOLOGIA_DA_NEFROPATIA_DIABETICA_PHYSIOPATHOLOGY_OF_DIABETIC_NEPHROPATHY/links/55d3f8d608ae0a3417226f8c/FISIOPATOLOGIA-DA-NEFROPATIA-DIABETICA-PHYSIOPATHOLOGY-OF-DIABETIC-NEPHROPATHY.pdf. Acesso em: 22 out. 2022.

SANTOS, C. B. *et al.* Cetoacidose Diabética. **Revista Médica de Minas Gerais**, Minas Gerais, v. 18, n. 3, p. 6-10, 2008. Disponível em: <http://www.rmmg.org/exportar-pdf/1296/v18n3s4a02.pdf>. Acesso em: 22 out. 2022.

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. Disponível em: <https://revistas.unipar.br/index.php/saude/article/download/2544/1987>. Acesso em: 02 out. 2022.

SIQUEIRA, A.F.A.; *et al.* Macrovascular disease in a Japanese-Brazilian population of high prevalence of metabolic syndrome: Associations with classical and non-classical risk factors. **Atherosclerosis**, [S.L.], v. 195, n. 1, p. 160 – 166, 25 out. 2006. Disponível em: [https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150\(06\)00556-9/fulltext#relatedArticles](https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150(06)00556-9/fulltext#relatedArticles). Acesso em: 15 ago. 2022.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. [S.L.], v. 101, n. 4, p. 1-20, out. 2013. Disponível em:

http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2013/V_Diretriz_Brasileira_de_Dislipidemias.pdf. Acesso em: 20 set. 2022.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes 2015-2016. São Paulo: Editora A. C. Farmacêutica, p. 1-348, 2016.

Disponível em:

https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/2494325/mod_resource/content/2/DIRETRIZES-SBD-2015-2016.pdf. Acesso em: 25 set. 2022.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. [S.l.], p. 1-491, 2020. Editora Científica Clannad. Disponível em:

<http://www.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2020/02/Diretrizes-Sociedade-Brasileira-de-Diabetes-2019-2020.pdf>. Acesso em: 25 set. 2022

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRONOLOGIA E METABOLOGIA. **Síndrome metabólica**. 2011. Disponível em: <https://www.endocrino.org.br/sindrome-metabolica/>. Acesso em: 20 out. 2022.

WIGGIN, Timothy D. *et al.* Elevated Triglycerides Correlate With Progression of Diabetic Neuropathy. **Diabetes**, [S.L.], v. 58, n. 7, p. 1634-1640, 1 maio 2009. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2337/db08-1771>. Acesso em: 20 out. 2022.