

Diabetes Mellitus como fator de risco na aterogênese

Diabetes Mellitus as a risk factor in vascular diseases

Rodrigo Dal Moro Amarante¹, Rodrigo Castro¹, André Valente Lage¹, José Raul Cisternas²

Resumo

As Doenças vasculares, principalmente a aterosclerose são as principais causas de incapacidade e morte nos pacientes diabéticos. O diabetes aumenta comprovadamente o risco de desenvolvimento da doença arterial coronária. A patofisiologia da doença vascular no paciente diabético envolve anomalias no endotélio, célula muscular lisa vascular e função plaquetária. As alterações metabólicas que caracterizam o diabetes, como hiperglicemia, ácidos graxos livres e resistência à insulina, ativam mecanismos moleculares que provocariam, entre outros, o incremento do estresse oxidativo, alterações de fatores de tradução intracelulares como proteína quinase C (PKC), diminuição da biodisponibilidade do óxido nítrico, com menor resposta da musculatura lisa aos fatores de relaxamento e ativação de receptores para produtos de glicação avançada (AGE). Além disso, a função plaquetária está alterada com incremento na produção de fatores pro-trombóticos. Todas estas alterações contribuem para os eventos celulares que provocam aterosclerose e posterior aumento de riscos de eventos cardiovasculares fatais que acontece nos pacientes com diabetes e aterosclerose. Uma melhor compreensão dos mecanismos que provocam a disfunção endotelial poderia revelar novas estratégias para reduzir a morbidez e mortalidade no paciente diabético.

Descritores: Aterosclerose, Diabetes Mellitus, Endotélio, Doenças cardiovasculares, Fatores de risco

Abstract

Vascular diseases, principally atherosclerosis, are

principal causes of disability and death in diabetic patients. Patients with diabetes substantially increase the risk of developing coronary artery disease. The pathophysiology of vascular disease in diabetes includes abnormality in endothelial, vascular smooth muscle cell, and platelet function. The metabolic abnormalities that are characteristic of diabetes - hyperglycemia, insulin resistance and elevated levels of free fatty acids - should trigger molecular mechanisms contributing to increased oxidative stress, disturbances of intracellular signal transduction like protein kinase C (PKC), diminished production and release of nitric oxide with less response to vascular smooth muscle cells. Also, there is an activation of receptors for advanced glycation end products (AGE). Further, platelet functions is abnormal with increased production of plasma coagulation factors. All these alterations contributed to the cellular events that provoke atherosclerosis and increase the risks of fatal cardiovascular events. A better understanding of the mechanisms involved in vascular dysfunction may reveal new strategies to improve cardiovascular morbidity and mortality rates in diabetic patients.

Key words: Atherosclerosis, Diabetes mellitus, Endothelium, Cardiovascular diseases, Risk factor

Introdução

O diabetes Mellito (DM) tipo 2 é uma condição clínica associada a risco elevado de doença cardiovascular. Estudos epidemiológicos têm mostrado que a resistência à insulina e o conjunto de doenças associadas como dislipidemia, hipertensão arterial, hipercoagulabilidade, obesidade e sedentarismo; têm papel preponderante no início e gravidade da aterosclerose. A doença cardiovascular (DCV) é a principal causa de morte nos diabéticos, tendo prevalência quatro vezes maior do que na população não diabética. O alto índice de mortalidade no DM é superior no sexo feminino que no masculino, cerca de quatro a cinco vezes.^(1,2)

Existe relação direta entre resistência à insulina e aterogênese, envolvendo genes que predisõem à resistência a insulina e outros que regulam a biologia e

1. Acadêmicos do Terceiro Ano da Faculdade de Medicina do ABC.
2. Professor Adjunto da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (Departamento de Ciências Fisiológicas)

Trabalho Realizado: Disciplina de Fisiologia – Faculdade de Medicina do ABC

Endereço para correspondência: Rodrigo Castro. e-mail: ro_castro@terra.com.br. Celular: 011 8382-0333

metabolismo da parede arterial⁽³⁾.

Fisiopatogenia da doença vascular diabética

O endotélio vascular que já foi considerado uma barreira interposta entre o fluxo sanguíneo e o interstício vascular; hoje se sabe; cumpre papel fundamental na regulação do fluxo sanguíneo, controle ativo da hemostasia, controle do tono vascular, controle do tráfego de leucócitos, migração e proliferação das células musculares lisas da parede arterial, e também, no controle da permeabilidade endotelial^(4,5).

A célula endotelial sintetiza e libera diferentes fatores vasoativos incluindo óxido nítrico, fator hiperpolarizante derivado do endotélio e prostaciclina. Em determinadas condições, também libera fatores vasoconstritores. Assim, o endotélio cumpre importante papel na homeostase vascular, assegurando fluxo sanguíneo adequado e transporte de nutrientes, enquanto previne a trombose e a diapedese leucocitária^(4,5).

Vários fatores intracelulares estão envolvidos na síntese de óxido nítrico endotelial, incluindo a disponibilidade de L-arginina, co-fatores do óxido nítrico sintetase (NOS), e a expressão desta enzima. Óxido nítrico (NO) promove o relaxamento da musculatura lisa do vaso, ativando a guanilato ciclase da célula muscular lisa vascular subjacente. Além disso, protege o vaso sanguíneo de danos endógenos regulando sinais moleculares, previne também, as interações plaquetárias e leucocitárias com a parede vascular e inibe a proliferação de células musculares lisas e sua migração^(3,6).

Muitas das alterações metabólicas que acontecem no diabetes, incluindo hiperglicemia, excesso de ácidos graxos livres e resistência à insulina, comprometem a função endotelial afetando a síntese ou degradação do NO^(2,3,7). Esta disfunção endotelial estaria envolvida nas lesões vasculares ateroscleróticas e predisporia os vasos sanguíneos a várias alterações como vaso-espasmo e trombose.

A diminuição do NO, derivado do endotélio vascular, permitiria o aumento da atividade de fator de transcrição nuclear pró-inflamatório kappa Beta (NF-kB), resultando na expressão de quimiocinas e citocinas inflamatórias e moléculas de adesão leucocitária^(3,8), migração de células musculares vasculares da média arterial para dentro da íntima vascular, e formação posterior de células espumosas macrófágicas que caracteriza o início morfológico da aterosclerose^(6, 7,9,10).

Estudos clínicos e experimentais mostram que há disfunção endotelial tanto nos pacientes diabéticos quanto no animal diabético o que leva a alteração do relaxamento endotelial. Estudos no animal diabético mostram diminuição do relaxamento muscular NO -

dependente. Contudo, muitos, mas não todos os estudos clínicos em pacientes com diabetes tipo 1 ou tipo 2 mostram alteração do relaxamento muscular sugerindo que, a diminuição da taxa de NO na diabetes estaria relacionado com a predisposição aterogênica destes pacientes⁽³⁾. Fig 1

Hiperglicemia e aterosclerose

A hiperglicemia representa um fator de risco independente na disfunção endotelial, comprovado a partir de estudos em animais e pacientes diabéticos, que mostram uma diminuição de NO derivado do endotélio⁽³⁾. A hiperglicemia induziria uma série de eventos celulares que elevaria a produção de espécies reativas de oxigênio (ERO) nas mitocôndrias via cadeia respiratória. A biodisponibilidade do NO nessa condição estaria diminuída, já que o excesso de ERO, como o ânion superóxido, reagiria com óxido nítrico, transformando-o em peroxinitrito, radical altamente reativo, capaz de alterar proteínas e modificar suas funções. Este radical livre de oxigênio também oxida o co-fator tetraidrobiopteridina do óxido nítrico sintetase (NOS) inativando a enzima, diminuindo a produção de NO, predominando então, a produção de ânion superóxido sobre a produção de óxido nítrico^(9,11-14).

O radical livre superóxido de Oxigênio iniciaria uma cascata de reações no processo endotelial, resultando em aumento da produção de mais radicais livres de oxigênio^(9,11,12,15) que degradariam o NO e aumentariam a expressão de moléculas de adesão nas células endoteliais. Isto aconteceria pela capacidade da hiperglicemia provocar o incremento na produção de radicais livres de oxigênio o que favorece a glicação não - enzimática tanto da glicose, de proteínas e lipoproteínas plasmáticas com a conseqüente produção de produtos de glicação avançada (AGE)^(3,16). A presença de AGE nas placas ateromatosas, assim como de proteínas glicadas, sugeriria um maior estresse oxidativo que contribuiria para o desenvolvimento gradual das complicações da diabetes^(2,3,6,17). O acúmulo destes AGE, acelerados pela hiperglicemia, promovem inativação do NO, ativação de moléculas de adesão (VECAM -1, ICAM -1) e quimiocinas como a MCP-1, (quimiocina que atrai macrófagos para o interstício vascular), favorecendo a migração de monócitos e linfócitos T em áreas suscetíveis da íntima arterial⁽¹⁸⁾ onde aconteceria a oxidação de LDL e LDL glicadas^(10,16,19).

Nos estados de resistência à insulina e nas hiperglicemias há estímulo da síntese de fatores endoteliais que estimulam a proliferação de células musculares lisas, como o fator derivado de plaquetas (PDGF) e fator -1 de crescimento insulina-símile (IGF-

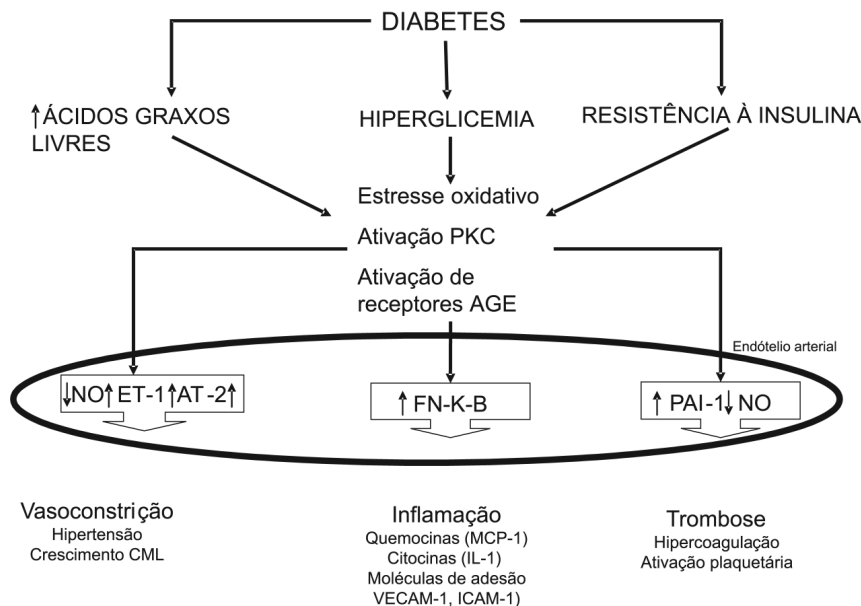


Figura 1 - No diabetes hiperglicemia, resistência à insulina e aumento dos ácidos graxos livres, provocam disfunção endotelial alterando mecanismos moleculares que alteram a função e estrutura dos vasos sanguíneos. Eles incluem, estresse oxidativo, ativação da proteína quinase C (PKC) e ativação do receptor de produtos finais de glicação avançada (RAGE). Estas alterações diminuem a biodisponibilidade do óxido nítrico (NO) e aumentam a endotelina (ET-1), ativam o fator de transcrição nuclear-kappa-B (NF-kB) e aumentam os fatores pró-trombóticos como o inibidor do ativador de plasminogênio-1 (PAI-1).

1)⁽²⁾. A hiperinsulinemia, além de diminuir a produção de prostaciclina, substância vasodilatadora e antiagregante, estimula a síntese endotelial de endotelina 1, potente hormônio vasoconstritor^(9,20), e aumenta as taxas de dimetil L-arginina, antagonista competitiva de NOS^(16, 21,22).

O fato de indivíduos com diabetes tipo 1 e 2, apresentarem recuperação na vasodilatação endotélio-dependente quando tratados com Vitamina C além do ascorbato restaurar a vasodilatação endotélio-dependente inibida pela hiperglicemia aguda em indivíduos normais, reforça a idéia de que o estresse oxidativo estimulado pela hiperglicemia resultaria em disfunção endotelial em pacientes diabéticos⁽⁴⁾ (Fig. 2).

Dislipidemia, Ácidos graxos livres e Função Endotelial

A dislipidemia “aterogênica” observada no paciente com resistência à insulina e diabéticos tipo II, caracteriza-se pela presença de lipoproteínas LDL pequenas e densas, redução do HDL-colesterol e elevação da taxa de triglicérides (TG) do plasma⁽²³⁻²⁵⁾. Postula-se que o transtorno inicial da resistência à insulina seria uma alta mobilização de ácidos graxos livres (AGL) resultante da incapacidade do adipócito de armazenar ácidos graxos e uma diminuição da sua cap-

tação pelo tecido muscular. O aumento da taxa de AGL no plasma modifica a função endotelial por vários mecanismos incluindo a formação de ERO, ativação da PKC e inibição da PI3K e incremento da dislipidemia^(3,22).

O fluxo elevado de ácidos graxos livres (AGL) ao fígado resulta numa exagerada formação e secreção de VLDL. No plasma, o intercâmbio de triglicérides das VLDL e ésteres de colesterol das HDL e LDL resulta num aumento do conteúdo de triglicérides das LDL e HDL. A conseqüente hidrólise de TG destas frações lipoprotéicas mediada pela lipase lipoprotéica (LPL) e lipase hepática, gera partículas de LDL e HDL pequenas e densas^(19,24). A presença dessas partículas de LDL é fator independente de risco coronariano e está associado a alto risco de doença cardiovascular. Especula-se que estas LDL anômalas, características do DM, seriam mais susceptíveis ao estresse oxidativo formando LDL-oxidadas que possuem maior capacidade de filtração na parede arterial^(25,26).

A presença e acúmulo desta LDL-oxidada no espaço subendotelial é quimiotática para monócitos e linfócitos - T circulantes devido a sua capacidade de ativar o fator nuclear kappa-B^(8,10). O acúmulo destas células na camada íntima e sua posterior transformação em macrófagos permitem a internalização das LDL-oxidadas. Estas lipoproteínas modificadas ligam-

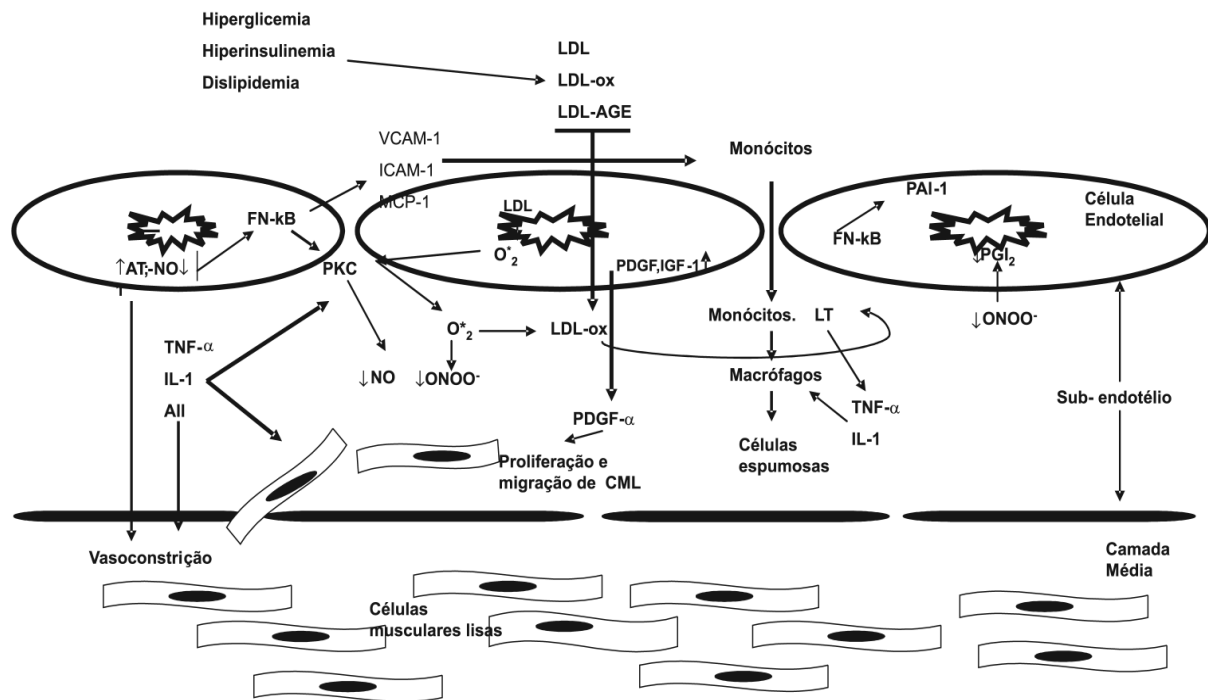


Figura 2 - Papel da hiperglicemia, hiperinsulinemia e dislipidemia no processo aterogênico. Estes fatores aumentam a produção de angiotensina -II (A-II), radicais livres de oxigênio (O_2^*) e do inibidor do ativador de plasminogênio (PAI-1) e diminuem a biodisponibilidade de NO, prostaciclina e endotelina (ET_1) através de vários mecanismos. A ativação do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e fator de crescimento insulina semelhante (IGF-1) estimulam a migração e proliferação de células musculares lisas (CML). O aumento de produtos finais de glicação avançada (AGE) eleva as LDL-AGE que se fixam a receptores de AGE (RAGE) no espaço sub-endotelial. A ativação do FN-kB promove a formação de citocinas pro-inflamatórias que facilitam a atração e penetração de monócitos e linfócitos T à íntima. As LDL pequenas e densas formam LDL-oxidadas (LDL-ox), quimiotáticas para monócitos e linfócitos e também, ativam a endotelina (ET_1).

se a receptores específicos nos macrófagos sendo ingeridas e contribuindo para a formação de células espumosas, que por sua vez produzem maior quantidade de radicais livres e liberam novas citocinas que atraem mais monócitos e células musculares lisas da camada média^(3,27). Além disso, as LDL-oxidadas são capazes de ativar fatores vasoconstritores como endotelina (ET_1) assim como, a expressão exagerada de receptores ET_1 aumentando o fator de risco de lesão vascular⁽¹³⁾ (Fig. 2).

O HDL-colesterol é fator de proteção da doença cardiovascular por evitar a disfunção endotelial. O HDL-colesterol reduz a expressão de moléculas de adesão, provavelmente por mecanismo independente do FN-kB^(10,27). A existência de HDL diminuída característica do diabético, constitui fator de risco coronário independente.

Nas hipertrigliceridemias com colesterol normal, situação característica do diabético, as VLDL remanescentes estão enriquecidas com apo E, o que provoca mudanças conformacionais facilitando sua fixação aos receptores macrófágicos. Isto pode justificar o potencial aterogênico destas partículas⁽¹⁰⁾.

Insulina e disfunção endotelial

A insulina tem efeito vasodilatador por estimular a produção de óxido nítrico pelas células endoteliais, através da ativação do sistema fosfatidilinositol-3 quinase (PI3 - kinase) e Akt quinase^(2,3,14).

Além do efeito vasodilatador da insulina, que é bloqueada ou reduzida nos quadros insulino-resistentes, este hormônio atua sobre a musculatura lisa dos vasos, favorecendo a migração e proliferação de células musculares. No diabetes, há um aumento da produção de endotelina pelo endotélio que provoca inflamação e contração da célula muscular lisa vascular^(2,10,11). A insulina, o aumento da pressão arterial, a elevação de ERO e o incremento na taxa de LDL-colesterol, presentes no paciente diabético e outros estados insulino-resistentes^(2,3) induzem maior produção de endotelina-1 (ET_1) por ativação da enzima conversora da endotelina que transforma big-endotelina em endotelina-1 com grande efeito vasoconstritor⁽²⁴⁾ (Fig. 2).

A insulina, como já dito, ativa tanto a produção de NO como de ET_1 ⁽¹⁰⁾, esta última induz a expres-

são de NAD(P)H oxidase no endotélio com a consequente produção de ânion superóxido oxidase no endotélio da aorta^(3,22). Ambos os fatos sugerem que a insulina poderia provocar disfunção endotelial através do aumento da disponibilidade de ET-1 e posterior aumento do estresse oxidativo^(3,10,24).

O diabetes relacionado aos fatores plaquetários

Altos valores de endotelina-1 e do fator de Von Willebrand, marcadores biológicos que avaliam a disfunção endotelial, são encontrados em pacientes com diabetes tipo II. O DM predispõe a anomalias na função plaquetária, no sistema de coagulação e fibrinolítico^(19,28,29). Fatores como fibrinogênio, fator VII e o inibidor do ativador do plasminogênio (PAI-1), atuam no diabético favorecendo a formação de placas aterogênicas vulneráveis, fáceis de serem rompidas^(2,3,28,30). Estes fatos sugerem que no paciente diabético a placa é muito trombogênica⁽³¹⁾. A função das plaquetas e fatores da coagulação também se encontra alterada em quadros de diabetes. Como nessa doença a expressão de glicoproteína Ib e I Ib/IIIa está aumentada, ocorre elevação do fator Von Willebrand como também da interação de plaquetas-fibrina^(3,28).

A hiperglicemia modifica a função plaquetária ao prejudicar a homeostase do cálcio e aumentar a agregação e adesividade das plaquetas. Em indivíduos diabéticos, os fatores de coagulação do plasma (fator VII e trombina fator tecidual) estão aumentados, en-

quanto que estão diminuídos os anticoagulantes endógenos, proteína C e trombosmodulina^(2,3,31).

Portanto, a probabilidade de ocorrer ativação e agregação plaquetária nos diabéticos, associado com a tendência de coagulação, é importante para o risco de complicações, de trombose e ruptura de placas ateromatosas^(3,25,32).

Hipertensão e função endotelial

A hipertensão arterial é fator independente do risco cardiovascular e sabe-se que existe uma relação entre ela e resistência à insulina. Os mecanismos envolvidos seriam vários, entre eles, aumento da ativação do sistema nervoso simpático, que ocorre em pessoas obesas e aquelas insulino-resistentes onde há aumento na reabsorção renal de sódio e água estimulada pela insulina⁽¹⁵⁾. A hipertensão está frequentemente associada com fatores de risco cardiovascular como hipercolesterolemia, deficiência de estrógenos e hiperinsulinismo. Estudos recentes mostram que estes fatores de risco CV poderiam aumentar a expressão de receptores AT-1 no endotélio, que resultaria em aumento de estresse oxidativo, crescimento acelerado da célula vascular lisa e vasoconstrição exagerada. Talvez, o aumento da expressão do receptor AT-1 seja acompanhado pelo incremento de AGE vascular e potencialmente outros componentes locais do sistema renina-angiotensina. Estes eventos deletérios poderiam então, aumentar o risco de aterosclerose no paciente diabético⁽¹⁵⁾ (Fig. 3).

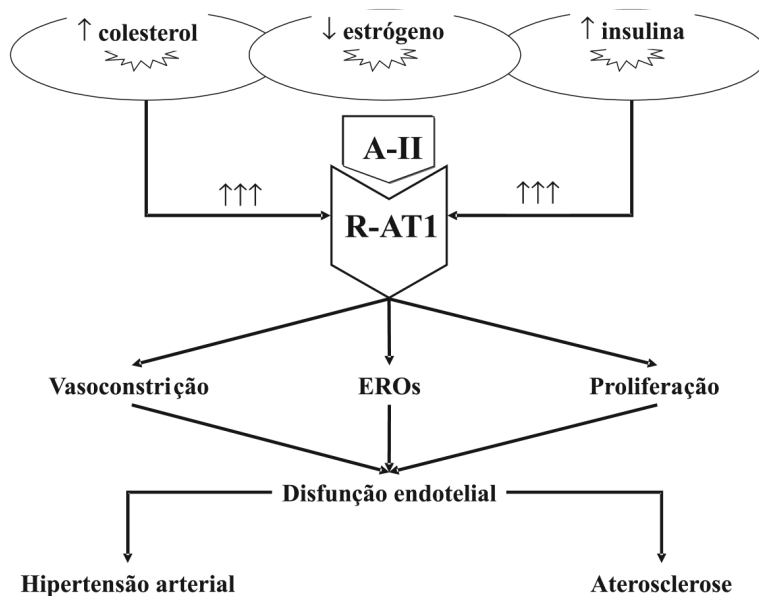


Figura 3 - Três fatores que aumentam a densidade de receptores de angiotensina (AT-1). Observa-se como o aumento da A-II no endotélio leva a aumento da pressão arterial, elevação das espécies reativas de oxigênio (ERO) e proliferação de CML que favorecem o processo aterogênico.

Conclusão

O paciente diabético possui maior risco para o desenvolvimento e progressão da doença cardiovascular, provocando doença oclusiva extensa e precoce nas circulações cerebral, coronariana e periférica, principalmente nas artérias dos membros inferiores (hipoperfusão e gangrena). Considerando a disfunção endotelial como elemento inicial e essencial ao aparecimento da doença aterosclerótica, nota-se que a interação dos diversos distúrbios metabólicos, presentes no DM, contribuem de forma primordial para a lesão progressiva do endotélio, influenciando em forma direta o crescimento e ruptura da placa ateromatosa.

Assim sendo, o diagnóstico de diabetes, que se associa de forma complexa, mas direta, com a precoce e rápida progressão da aterosclerose coronária, poderia servir para definir estratégias terapêuticas para os pacientes. Nesse sentido, o estudo de marcadores biológicos presentes no plasma que indiquem a presença de dano endotelial torna-se uma alternativa futura para monitorizar intervenções precoces para se evitar a progressão da doença aterosclerótica.

Referências bibliográficas

1. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham study. *Circulation*. 1979; 59:8-13.
2. Sanchez-Recalde A, Kaski JC. Diabetes Mellitus, inflamación y aterosclerose coronaria: perspectiva actual y futura. [Revisión] *Rev Esp Cardiol*. 2001; 54:751-63.
3. Creager MA, Lüscher TF, Cosentino F, Beckman JA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences and medical therapy: part I. [Review] *Circulation*. 2003; 108:1527-32.
4. Beckman JA, Goldfine AB, Gordon MB, Creager MA. Ascorbate restores endothelium-dependent vasodilatation impaired by acute hyperglycemia in humans. *Circulation*. 2001; 103:1618-23.
5. Shimokawa H. Primary endothelial dysfunction: atherosclerosis. [Review] *J Mol Cell Cardiol*. 1999; 31:23-37.
6. Collins T, Cybulsky MI. NF-kappa B: pivotal mediator or innocent bystander in atherogenesis? [Review] *J Clin Invest*. 2001; 107:255-64.
7. Cardillo C, Nambi SS, Kilcoyne CM, Choucair WK, Katz A, Quon MJ, et al. Insulin stimulates both endothelin and nitric oxide activity in human forearm. *Circulation*. 1999; 100: 820-5.
8. Hattori Y, Hattori S, Sato N, Kasai K. High-glucose induced nuclear factor Kappa B activation in vascular smooth muscle cells. *Cardiovasc Res*. 2000; 46:188-97.
9. Kinlay S, Libby P, Ganz P. Endothelial function and coronary artery disease. [Review] *Curr Opin Lipidol*. 2001; 12:383-9.
10. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. [Review] *Circulation*. 2002; 105:1135-43.
11. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. [Review] *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003; 23:168-75.
12. De Caterina R. Endothelial dysfunctions: common denominators in vascular disease. [Review] *Curr Opin Lipidol*. 2000; 11:9-23.
13. Kim JA, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal relationship between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. [Review] *Circulation*. 2006; 113:1888-904.
14. Turatti LA, Rodrigues AC. Mecanismos das complicações diabéticas micro e macro vasculares. In: Lyra R, Cavalcanti N, coordenadores. *Diabetes Mellitus*. Rio de Janeiro: Diagraphic Editora; 2006. p. 491.
15. Nickenig G, Harrison DG. The AT(1)-type angiotensin receptor in oxidative stress and atherogenesis: Part II: AT(1) receptor regulation. *Circulation*. 2002; 105:530-6.
16. Ahmed N. Advanced glycation endproducts- role in pathology of diabetic complications. [Review] *Diabetes Res Clin Pract*. 2005; 67:3-21.
17. Mohamed AK, Bierhaus A, Schiekofer S, Tritschler H, Ziegler R, Nawroth PP. The role of oxidative stress and NF-kappaB activation in late diabetic complications. [Review] *Biofactors*. 1999; 10:157-67.
18. Zeiher AM, Fisslthaler B, Schray-Utz B, Busse R. Nitric oxide modulates the expression of monocytes chemoattractant protein-1 in cultured human endothelial cells. *Circ Res*. 1995; 76:980-6.
19. Nomura S, Shouzu A, Omoto S, Nishikawa M, Fukuhara S. Significance of chemokines and activated platelets in patients with diabetes. *Clin Exp Immunol*. 2000; 121:437-43.
20. Simon A, Castro A, Kashi JC. Avances en el conocimiento de la disfuncion endotelial y su aplicacion na práctica clinica. [Revisión] *Rev Esp Cardiol*. 2001; 54:211-7.
21. Egashira K. Clinical importance of endothelial function in atherosclerosis and ischemic heart disease. [Review] *Circ J*. 2002; 66:529-33.
22. Kashiwagi A, Shinozaki K, Nishio Y, Maegawa H, Maeno Y, Kanazawa A, et al. Endothelium specific activation of NAD(P)H oxidase in aortas of exogenously hyperinsulinemic rats. *Am J Physiol*. 1999; 277(6 pt.1): E976-83.
23. Bays H, Shepherd J. Diabetes, metabolic syndrome and dyslipidemia: management strategies in diabetes. Hackensack (N.J.): Cambridge Medical Publications; 2004.
24. Kwiterovich PO Jr. The metabolic pathways of high-density lipoprotein, and tryglicerides: a current review. [Review] *Am J Cardiol*. 2000; 86(12A):5L-10L.
25. Sniderman AD, Scantlebury T, Cianflone K. Hypertriglyceridemic hyperapob: the unappreciated atherogenic dyslipoproteinemia in the type 2 diabetes mellitus. [Review] *Ann Intern Med*. 2001; 135:447-59.
26. Dresner A, Laurent D, Marcucci M, Griffin ME, Dufour S, Cline GW, Slezak LA, et al. Effects of free fatty acids on glucose transport and IRS-1-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity. *J Clin Invest*. 1999; 103: 253-9.
27. De Graaf J, Hendriks JC, Demacker PN, Stalenhoef AF. Identification of multiple dense LDL subfractions with enhanced susceptibility to in vitro oxidation among hypertriglyceridemic subjects. Normalization after clofibrate treatment. *Arterioscler Thromb*. 1993; 13:712-9.
28. Vinik AI, Erbas T, Park TS, Nolan R, Pittenger GL. Platelet dysfunction in type 2 diabetes. [Review] *Diabetes Care*. 2001; 24:1476-85.
29. Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, Yamagishi S, Matsumura T, Kaneda Y, et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature*. 2000; 404:787-90.
30. Festa A, D'Agostino R Jr, Mykkanen L, Tracy RP, Zaccaro DJ, Hales CN, et al. Relative contribution of insulin and its precursors to fibrinogen and PAI-1 in a large population with different states of glucose tolerance. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999; 19:562-8.

31. Sobel BE, Woodcock- Mitchell J, Schneider DJ, Holt RE, Marutsuka K, et al. Increased plasminogen activator inhibitor type 1 in coronary artery atherectomy specimens from type 2 diabetes compared with non-diabetic patients: a potential factor predisposing to thrombosis and its persistence. [Review] *Circulation*. 1998; 97:2213-21.

32. Zecchem HG, Saad MJA. Resistência à insulina no diabetes tipo 2. In: Lyra R, Cavalcanti N, coordenadores. *Diabetes Mellitus*. Rio de Janeiro: Diagraphic Editora; 2006. p. 93.

Data de recebimento: 11/01/2007

Data de Aprovação: 05/08/2007