

Complicações crônicas do diabetes

BALDUINO TSCHIEDEL

Médico endocrinologista. Mestre em Genética pela UFRGS. Presidente do Departamento de Diabetes da Sociedade Brasileira de Endocrinologia (SBEM). Ex-presidente da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD). Membro efetivo da European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diretor-presidente do Instituto da Criança com Diabetes (ICD, Grupo Hospitalar Conceição, Porto Alegre-RS).

Resumo

As complicações crônicas do diabetes mellitus (DM) são decorrentes principalmente do controle inadequado, do tempo de evolução e de fatores genéticos da doença. As complicações crônicas microvasculares englobam a nefropatia diabética, a retinopatia diabética e a neuropatia diabética. As complicações crônicas macrovasculares, como o próprio nome diz, são resultantes de alterações nos grandes vasos e causam infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e doença vascular periférica. O risco relativo de morte devido a complicações vasculares é três vezes maior nos pacientes com DM do que na população restante com as doenças cardiovasculares (DCVs), sendo responsáveis por até 80% dos óbitos em portadores de DM. Nesses pacientes o risco de infarto agudo do miocárdio (IAM) é semelhante àquele observado em pessoas sem DM que já tiveram um IAM prévio.

Summary

The complications from chronic diabetes mellitus (DM) are resulting from inadequate control, time evolution and disease genetics factors. The chronic microvascular complications include diabetic nephropathy, diabetic retinopathy and diabetic neuropathy. The chronic microvascular complications, as name says itself, are resulting from large-vessels adjustments and it causes acute myocardial infarction, cerebrovascular accident and peripheral arterial disease as well. The relative risk of death due vascular complications is three times bigger in patients with DM than in remaining people with cardiovascular diseases (CVDs) which are responsible for until 80% of obituaries in DM carriers. In these patients, the risk of acute myocardial infarction (AMI) is similar to that observed in people who do not have DM and who had previous IAM.

Produtos finais de glicação avançada e complicações diabéticas

Durante o estado hiperglicêmico de longa duração no DM, a glicose forma pontes covalentes com as proteínas plasmáticas através de um processo não enzimático, conhecido como glicação. A glicação proteica e a formação de produtos finais de glicação avançada (AGEs) desempenham um papel importante na patogênese das complicações diabéticas (retinopatia, nefropatia e neuropatia). A glicação das proteínas inter-

feri nas funções normais pela modificação das conformações moleculares, alterando a atividade enzimática e interferindo no funcionamento dos receptores. Os AGEs ligam-se não apenas às proteínas, mas também aos lipídios e ácidos nucleicos, favorecendo as complicações diabéticas. Estudos recentes também sugerem que os AGEs interagem com receptores localizados na membrana plasmática (RAGE), para alterar a sinalização intracelular, a expressão gênica e a liberação de citocinas pró-inflamatórias, citocinas pró-escleróticas e radicais livres, o

Unitermos: Diabetes; complicações vasculares; retinopatia; nefropatia.

Keywords: Diabetes; vascular complications; retinopathy; nephropathy.

que contribui ainda mais para o desenvolvimento e a progressão das complicações diabéticas (1, 5).

Complicações crônicas microvasculares

Nefropatia diabética

A nefropatia diabética (ND) é uma complicação crônica do diabetes que afeta 20% a 30% das pessoas com diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) ou DM2 (6), sendo responsável por aproximadamente metade dos novos casos de insuficiência renal nos indivíduos em diálise (7-9) e tendo sido associada a aumento significativo da mortalidade, principalmente cardiovascular (10).

A presença de pequenas quantidades de albumina na urina representa o estágio inicial da nefropatia diabética (microalbuminúria ou nefropatia incipiente). O estágio avançado caracteriza a nefropatia clínica (macroalbuminúria ou proteinúria) e a fase terminal é a insuficiência renal. Indivíduos com ND apresentam outras condições crônicas associadas, como retinopatia diabética, doença macrovascular e hipertensão arterial sistêmica.

O comprometimento glomerular no DM inicia-se, geralmente, cinco a 10 anos depois da evolução do diabetes, apresentando um aumento de incidência após 15 anos de doença. Essa fase inicial geralmente é assintomática. A nefropatia diabética era definida classicamente pela presença de proteinúria > 0,5g/24h. Nos anos 80, entretanto, estudos demonstraram que pequenas quantidades de albumina na urina, geralmente não detectadas pelos métodos convencionais, eram preditivas de proteinúria no DM1 e DM2. A partir daí a ND classifica-se em estágios baseados na excreção urinária de albumina (EUA): microalbuminúria ou fase de nefropatia incipiente com EUA entre 30-300mg/24h ou 20-200µg/min; macroalbuminúria ou fase de nefropatia clínica, caracterizada por EUA superior a 300mg/24h ou 200µg/min; e fase de insuficiência renal terminal (11) — ver Tabela 1.

A microalbuminúria, apesar de ser considerada um fator de risco para macroalbuminúria, não ocorre em todos os casos, podendo inclusive regredir para normoalbuminúria. A progressão para macroalbuminúria ocorre em aproximadamente 30% a 60% dos casos em 10 anos (13, 14). Alguns indivíduos, apesar do controle glicêmico inadequado,

não desenvolvem nefropatia diabética nos primeiros 10 a 15 anos da doença, estando aparentemente protegidos dessa complicação. Por isso, acredita-se que haja um fator genético predisponente, além dos fatores de risco habituais, como hiperglicemia, hipertensão arterial, dislipidemia e tabagismo, que contribuem para a ND. Em estudos epidemiológicos com irmãos com DM1 e DM2 foi evidenciado aumento de aproximadamente três a quatro vezes no outro irmão, quando um deles apresentava ND (15-17).

Inicialmente, o paciente apresenta hiperfiltração, com valores elevados na taxa de filtração glomerular (TFG), e eventualmente já pode apresentar microalbuminúria. Essas alterações duram em torno de cinco anos. Durante 20 anos de evolução do diabetes, o indivíduo pode exibir declínio gradual da TFG e microalbuminúria persistente, que evolui para proteinúria. A etapa final da história natural da doença caracteriza-se por proteinúria grave, com ou sem síndrome nefrótica e insuficiência renal crônica, levando à fase renal terminal (*end stage renal disease* — ESRD). A evolução gradual desses aspectos é causada por alterações estruturais em nível renal, inicialmente evidenciadas por acúmulo gradual e progressivo da matriz extracelular na membrana basal e mesângio glomerular. Mais tarde, a formação de nódulos mesangiais representa a lesão característica da nefropatia de Kimmestiel-Wilson, com extensas lesões adicionais túbulo-intersticiais. A ND não se desenvolve na ausência de hiperglicemia, mesmo que tenha predisposição genética. No entanto, essa predisposição genética contribui para o seu desenvolvimento e apoia a hipótese de que múltiplos fatores estão envolvidos na patogênese da doença.

O rastreamento para ND deve ser iniciado ao diagnóstico em pessoas com DM2, uma vez que 7% delas já têm microalbuminúria nesse momento (18). Nos indivíduos com DM1, a primeira triagem tem sido recomendada cinco anos após o diagnóstico. No entanto, a prevalência de microalbuminúria antes dos cinco anos de diagnóstico nesse grupo pode chegar a 18%, principalmente em pessoas com controle glicêmico inadequado, dislipidemia e hipertensão arterial sistêmica. Além disso, a puberdade é um fator de risco independente para microalbuminúria (19). Portanto, no DM1, a triagem para microalbuminúria pode ser realizada um ano após

Pontos-chave:

- > O comprometimento glomerular no DM inicia-se, geralmente, cinco a 10 anos depois da evolução do diabetes;
- > Apresenta um aumento de incidência após 15 anos de doença;
- > Essa fase inicial geralmente é assintomática.

o diagnóstico de diabetes, principalmente em pacientes com controle metabólico insuficiente e após o início da puberdade. Se a macroalbuminúria estiver ausente, a análise deve ser repetida anualmente, tanto no DM1 quanto no DM2.

Na presença de microalbuminúria (em amostra), é medida a microalbuminúria de 24 horas, com avaliação concomitante da taxa de filtração glomerular. Se houver macroalbuminúria, deve ser solicitada proteinúria de 24 horas, juntamente com a TFG, para estabelecer o estágio da ND e validar a coleta, analisando-se os valores da creatinina sérica e urinária, bem como o volume de urina coletado. Para estabelecer o diagnóstico definitivo de ND são necessárias duas ou três coletas de urina durante 3-6 meses (11, 12). A medição da EUA só deve ser realizada na ausência de infecção urinária, menstruação, leucorreia, hematuria, febre, descompensação do diabetes, exercício físico, ingestão proteica e hídrica excessiva, HAS não controlada, litíase renal, insuficiência cardíaca descompensada, obesidade mórbida ou gestação.

O tratamento da ND deve ser realizado precocemente, a fim de se evitar a progressão da doença (20) e, também, porque a redução da albuminúria diminui o risco de eventos cardiovasculares (21). O objetivo do tratamento é impedir a progressão de micro para macroalbuminúria, o declínio da função renal em indivíduos com macroalbuminúria e a ocorrência de eventos cardiovasculares. Quando a microalbuminúria se estabelece, deve-se iniciar o bloqueio do sistema renina-angiotensina com inibidor da enzima de conversão da angiotensina (iECA). Este medicamento deve ser prescrito inclusive para pessoas normotensas, a partir da puberdade. Ao mesmo tempo, o tratamento da hipertensão arterial reduz drasticamente o risco de eventos cardio e microvasculares em pacientes com diabetes.

Retinopatia diabética

A retinopatia diabética (RD) é a principal causa de novos casos de cegueira entre 20 e 74 anos (22). É mais comum no DM1 e sua incidência está fortemente relacionada à duração do diabetes. Está presente em aproximadamente 25% dos indivíduos com DM1 após cinco anos do diagnóstico, aumentando para 60%, 80% e 100% após, respectivamente, 10, 15 e 20 anos (23). Entretanto, as alterações

TABELA 1: Classificação de nefropatia diabética de acordo com tipo de coleta de urina e excreção urinária de albumina (12)

	Urina com tempo marcado (µg/min)	Urina 24 horas (mg/24 horas)	Amostra albumina/creatinina (mg/g)	Amostra concentração (mg/l)
Normo	< 20	< 30	< 30	< 17
Micro	20 a 199	30 a 299	30 a 299	17 a 173
Macro	≥ 200	≥ 300*	≥ 300	≥ 174*

Normo: normoalbuminúria; micro: microalbuminúria; macro: macroalbuminúria.

* Valor de proteína total correspondente neste estágio: ≥ 500mg/24 horas ou ≥ 430mg/l em amostra de urina.

retinianas são raras antes da puberdade, independentemente do tempo de duração do diabetes. No DM2 a RD já está presente em 21% dos indivíduos recém-diagnosticados e pode atingir 60% dos pacientes após 20 anos de doença. O controle glicêmico intensivo pode postergar a RD, tanto naqueles com DM1 como com DM2. No entanto, é importante salientar que alguns podem desenvolver RD mesmo com bom controle glicêmico, e outros com controle glicêmico inadequado estão protegidos dessa complicação (24).

Pode-se classificar a RD em retinopatia não proliferativa (RDNP) e proliferativa (RDP). A Tabela 2 mostra essa classificação com mais detalhes.

A retinopatia diabética não proliferativa pode ser classificada em leve, moderada ou grave e caracteriza-se pela presença de microaneurismas, micro-hemorragias, exsudatos duros e algodonosos. A progressão da doença causa diminuição da perfusão capilar, com várias hemorragias intrarretinianas, alterações no calibre venoso e anormalidades microvasculares intrarretinianas. O aparecimento de neovasos, induzidos pela isquemia retiniana, identifica a retinopatia diabética como proliferativa. O edema macular diabético (EMD), outro evento importante do diabetes, é mais frequente no DM2 do que no DM1. Nesta fase, a pessoa ainda pode enxergar bem, mas a visão já está agudamente ameaçada. A detecção precoce e o tratamento a laser do edema macular clinicamente significativo são essenciais na prevenção da perda permanente da visão.

Devido à prevalência elevada de DM2, o EMD é a causa mais importante de deficiência da acuidade visual em diabéticos. Além disso, o EMD está quase que invariavelmente presente quando a RDP é detectada no DM2. A neovascularização causada pela hipoxia é o indicativo de RDP, enquanto o extravasamen-

TABELA 2: Escala de gravidade da retinopatia diabética (25)

Nível de gravidade	Achados observados à oftalmoscopia
Sem retinopatia aparente	Sem anormalidades
RDNP leve	Apenas microaneurismas
RDNP moderada	Mais que apenas microaneurismas, mas menos que retinopatia diabética não proliferativa grave
RDNP grave	Mais de 20 hemorragias intrarretinianas em cada um dos quatro quadrantes, alteração evidente no calibre venoso em dois ou mais quadrantes, ou proeminentes anormalidades microvasculares intrarretinianas em um ou mais quadrantes, sem sinais de retinopatia proliferativa
RDP	Um ou mais dos seguintes: neovascularização, hemorragia vítrea/pré-retiniana

to vascular causado pela quebra da barreira hemato-retiniana é o evento primordial que envolve a patogênese do EMD.

O controle glicêmico tem um papel importante na atenuação do aparecimento e da progressão da retinopatia diabética. De modo geral, a cada 1% de redução na hemoglobina glicada (A1c) ocorre uma diminuição do risco de retinopatia em 35%, e de progressão em 39% nos indivíduos com DM1 (26). No DM2 também foi observado que para cada redução de 1% dos níveis de A1c e de 10mmHg da pressão arterial ocorre uma diminuição de 37% e 13%, respectivamente, do risco de evolução para qualquer complicação microvascular.

Adultos e adolescentes com DM1 devem ter o primeiro exame de fundoscopia com dilatação de pupila entre três e cinco anos do diagnóstico de diabetes. Já os pacientes com DM2 devem realizar o exame ao diagnóstico de diabetes, haja vista que esse diagnóstico muitas vezes é feito tardiamente.

A principal forma de tratamento da RD é a fotocoagulação a laser, que pode ser realizada em vários padrões, dependendo das alterações encontradas na retina. O fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) tem sido implicado na gênese da RD. Por isso, os antagonistas do VEGF vêm sendo utilizados para inibir o extravasamento vascular do edema macular diabético (27).

Neuropatia diabética

A neuropatia diabética (NeD) é a complicação tardia mais frequente do diabetes e pode ser evidenciada no DM2, muitas vezes no momento do diagnóstico, enquanto no DM1 geralmente aparece cinco anos ou mais após o diagnóstico (28). É rara na infância, porém deve ser considerada em adolescentes com

diabetes de longa duração. Uma definição simples é a presença de sintomas e/ou sinais de disfunção dos nervos periféricos em diabéticos, após a exclusão de outras causas (29).

Das complicações crônicas microvasculares, o comprometimento do sistema nervoso periférico é uma das manifestações clínicas mais frequentes, afetando entre 40% e 50% dos indivíduos com DM2 e em menor frequência no DM1 (28). Estudos mais recentes sugerem que a NeD também ocorre quando há tolerância diminuída à glicose (30).

A neuropatia diabética abrange um grupo de alterações relacionadas ao envolvimento estrutural e funcional de fibras nervosas sensitivas, motoras e autonômicas, que podem ser reversíveis ou permanentes. Clinicamente, manifestam-se de formas muito variáveis, desde síndromes dolorosas graves, agudas, secundárias a oscilações glicêmicas, até formas assintomáticas.

A polineuropatia sensitivo-motora difusa simétrica periférica é a mais comum; pode ser de fibras finas, grossas ou mistas. Os sinais e sintomas são parestesia, dor (queimação, pontada, choque ou agulhada) em pernas e pés, hiperestesia (dor ao toque de lençóis e cobertores), diminuição ou perda da sensibilidade tátil (fibras grossas), térmica ou dolorosa (fibras finas), perda dos reflexos tendinosos profundos, fraqueza e perda da motricidade distal, úlceras nos pés.

A neuropatia autonômica caracteriza-se por função pupilar anormal (diminuição do diâmetro pupilar no escuro), disfunção sudomotora (anidrose, intolerância ao calor, boca seca, sudorese gustatória), disfunção geniturinária (bexiga neurogênica, disfunção erétil, ejaculação retrógrada, disfunção sexual feminina), disfunção gastrointestinal (atonía de vesícula biliar, dismotilidade esofágica, gastroparesia, constipação, diarreia e incontinência fecal), disfunção cardiovascular (taquicardia em repouso, intolerância a exercícios, hipotensão ortostática, isquemia miocárdica silenciosa) e disfunção metabólica (hipoglicemia despercebida).

Na mononeuropatia focal, os nervos mais comumente acometidos são: ulnar, radial, mediano, femoral e peroneiro. Na neuropatia craniana os nervos mais comumente acometidos são os pares cranianos III, IV, VI e VII.

A patogênese da NeD ainda não está totalmente compreendida, e diferentes teorias tentam explicar a etiologia da doença. Um dos

Pontos-chave:

- > A neuropatia diabética é a complicação tardia mais frequente do diabetes;
- > Pode ser evidenciada no DM2, muitas vezes no momento do diagnóstico, enquanto no DM1 geralmente aparece cinco anos ou mais após o diagnóstico;
- > É rara na infância, porém deve ser considerada em adolescentes com diabetes de longa duração.

mecanismos mais estudados abrange a insuficiência microvascular com redução no fluxo sanguíneo neural. Ela é resultante da isquemia absoluta ou relativa dos vasos endoneurais e epineurais, que leva ao espessamento da membrana basal, à diminuição do fluxo sanguíneo e a alterações da permeabilidade vascular. Isso acarreta disponibilidade reduzida de óxido nítrico e excesso de formação de espécies reativas de oxigênio, que favorecem a produção de peroxinitrito, um potente agente oxidante pró-inflamatório e tóxico às células endoteliais. Como consequência disso, há dano à perfusão microvascular, fluxo insuficiente e, conseqüentemente, lesão neural (32, 33).

A polineuropatia diabética em geral é diagnosticada tardiamente, e por isso daremos destaque ao tratamento da dor neuropática. Há quatro grupos de medicamentos que podem ser administrados nesse momento, entre os quais os antioxidantes, como o ácido tióctico e a benfotiamina. Esse grupo, por atuar na diminuição dos AGEs, pode ser utilizado mais precocemente, com melhores resultados: benfotiamina na dose de 150mg, 1 a 4 comprimidos/dia, e ácido tióctico 600mg, 1 comprimido/dia. Em relação ao tratamento dos sinais e sintomas da neuropatia autonômica, há várias condições clínicas. Em casos de hipotensão postural, recomenda-se o uso da fludrocortisona 0,1 a 0,4mg/dia. Na bexiga neurogênica é recomendado betanecol 10mg, 3 vezes ao dia, além do esvaziamento vesical através de manobras de compressão abdominal e do tratamento das infecções urinárias de repetição. Na gastroparesia podem ser utilizadas: metoclopramida 10mg 3-4 vezes/dia, domperidona 20mg 3-4 vezes/dia ou cisaprida 10-20mg 3 vezes/dia. Na enteropatia, indica-se o tratamento com loperamida 2mg 4 vezes/dia, difenoxilato 2,5mg 2 vezes/dia, metronidazol 750mg 3 vezes/dia, por três semanas, e orientações quanto à ingestão de fibras alimentares.

Complicações crônicas macrovasculares

As complicações crônicas macrovasculares do DM, também chamadas de doenças cardiovasculares, atingem o coração (infarto agudo do miocárdio), o cérebro (acidente vascular cerebral) e os membros inferiores (doença vascular periférica), e acometem tanto o paciente com DM2 como aquele com DM1. A maior causa de óbito nesses casos é a doença

cardiovascular (DCV). Existem diversos mecanismos que participam do aumento do risco de doença macrovascular no diabético. A hiperglicemia é apenas um deles, como também estão envolvidos a hipertensão arterial, a dislipidemia e o fumo. Há uma importante sobreposição entre diabetes e hipertensão, refletindo aspectos etiológicos e fisiopatológicos comuns. Entretanto, a hiperglicemia crônica se associa a risco aumentado de desfechos cardiovasculares e mortalidade por todas as causas no DM2, independentemente de outros fatores de risco convencionais (34).

Na avaliação da DCV em pacientes assintomáticos com diabetes, o rastreamento de rotina para doença arterial coronariana não está recomendado, porque não melhora o desfecho à medida que os fatores de risco de DCV são tratados.

Em relação ao tratamento, em pacientes com DCV conhecida deve-se considerar o uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (iECAs) e a terapia com aspirina e estatina (se não contraindicadas), para reduzir o risco de eventos cardiovasculares. Em pacientes com infarto do miocárdio prévio, deve-se utilizar betabloqueadores por pelo menos dois anos após o evento. Em pacientes com insuficiência cardíaca sintomática deve-se evitar o tratamento com tiazolidinediona. Em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva estável, a metformina pode ser empregada se a função renal estiver normal, mas deve ser evitada em pacientes instáveis ou hospitalizados com essa condição (35).

O pé diabético aparece como consequência de alterações vasculares nos membros inferiores (doença vascular periférica) e/ou complicações neuropáticas (polineuropatia periférica sensitivo-motora). O Grupo de Trabalho Internacional sobre Pé Diabético (IWGDF) relata que 40% a 60% de todas as amputações não traumáticas de membros inferiores são realizadas em pacientes com diabetes e que, destas, 85% são precedidas por úlceras nos pés (36).

Tendência dos números relacionados às complicações do diabetes

Embora continue aumentada a prevalência do diabetes, as taxas de complicações relacionadas ao DM vêm declinando substancialmente nas últimas duas décadas. Um estudo recente, que avaliou as tendências de

As complicações crônicas macrovasculares do DM, também chamadas de doenças cardiovasculares, atingem o coração (infarto agudo do miocárdio), o cérebro (acidente vascular cerebral) e os membros inferiores (doença vascular periférica), e acometem tanto o paciente com DM2 como aquele com DM1. A maior causa de óbito nesses casos é a doença cardiovascular. Existem diversos mecanismos que participam do aumento do risco de doença macrovascular no diabético. A hiperglicemia é apenas um deles, como também estão envolvidos a hipertensão arterial, a dislipidemia e o fumo.

complicações relacionadas ao DM, nos EUA, de 1990 a 2010, comparou as incidências de amputação de membros inferiores, doença renal terminal, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e morte por crise hiperglicêmica. É importante notar que as taxas de todas as cinco complicações estudadas caíram entre 1990 e 2010, com maior declínio relativo encontrado no infarto agudo

do miocárdio (-67,8%) e morte por crise hiperglicêmica (-64,4%), seguidos por acidente vascular cerebral (-52,7%) e amputações (-51,4%). O menor declínio encontrado foi na doença renal terminal (-28,3%) (37).

Isso nos sugere que as complicações do DM, se ainda não foram totalmente evitadas, certamente podem ser postergadas, obtendo-se um melhor desfecho.

Referências

1. BANDEIRA, M.S.; FONSECA, L.J. et al. — Oxidative stress as an underlying contributor in the development of chronic complications in diabetes mellitus. *Int. J. Mol. Sci.*, 14(2): 3265-84, 2013.
2. HAFFNER, S.M.; LEHTO, S. et al. — Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, 339(4): 229-34, 1998.
3. SCHAAN, B.D.; HARZHEIM, E. & GUS, I. — Cardiac risk profile in diabetes mellitus and impaired fasting glucose [in Portuguese]. *Rev. Saúde Pública*, 38: 529-36, 2004.
4. ZHUO, X.; ZHANG, P. & HOERGER, T.J. — Lifetime direct medical costs of treating type 2 diabetes and diabetic complications. *Am. J. Prev. Med.*, 45(3): 253-61, 2013.
5. SINGH, V.P.; BALI, A. et al. — Advanced glycation end products and diabetic complications. *Korean J. Physiol. Pharmacol.*, 18(1): 1-14, 2014.
6. ANDERSEN, A.R.; CHRISTIANSEN, J.S. et al. — Diabetic nephropathy in type 1 (insulin-dependent) diabetes: An epidemiological study. *Diabetologia*, 25(6): 496-501, 1983.
7. MOLITCH, M.E.; DEFONZO, R.A. et al. — Nephropathy in diabetes. *Diabetes Care*, 27(Suppl. 1): S79-83, 2004.
8. Incidence and prevalence of ESRD. United States Renal Data System. *Am. J. Kidney Dis.*, 322(Suppl. 1): S38-49, 1998.
9. BRUNO, R.M. & GROSS, J.L. — Prognostic factors in Brazilian diabetic patients starting dialysis: A 3.6-year follow-up study. *J. Diabetes Complicat.*, 14(5): 266-71, 2000.
10. NELSON, R.G.; PETTIT, D.J. et al. — Effect of proteinuria on mortality in NIDDM. *Diabetes*, 37(11): 1499-504, 1988.
11. Standards of medical care in diabetes — 2010. *Diabetes Care*, 33(Suppl. 1): S11-61, 2010.
12. DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES — *Tratamento da nefropatia diabética*. 3. ed., São Paulo, 2009. p. 120-28.
13. ROSSING, P.; HOUGAARD, P. & PARVING, H.H. — Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in type 1 diabetic patients: A 10-year prospective observational study. *Diabetes Care*, 25(5): 859-64, 2002.
14. MOLITCH, M.E.; STEFFES, M. et al. — Development and progression of renal insufficiency with and without albuminuria in adults with type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial and the epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care*, 33(7): 1536-43, 2010.
15. QUINN, M.; ANGÉLICO, M.C. et al. — Familial factors determine the development of diabetic nephropathy in patients with IDDM. *Diabetologia*, 39(8): 940-5, 1996.
16. THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP — Clustering of long-term complications in families with diabetes in the diabetes control and complications trial. *Diabetes*, 46(11): 1829-39, 1997.
17. CANANI, L.H.; GERCHMAN, F. & GROSS, J.L. — Familial clustering of diabetic nephropathy in Brazilian type 2 diabetic patients. *Diabetes*, 48(4): 909-13, 1999.
18. ADLER, A.I.; STEVENS, R.J. et al. — Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int.*, 63(1): 225-32, 2003.
19. INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION AND WORLD DIABETES FOUNDATION — *Diabetes atlas*. 2. ed., International Diabetes Federation, 2006.
20. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. *Ann. Intern. Med.*, 134(5): 370-9, 2001.
21. IBSEN, H.; OLSEN, M.H. et al. — Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy and diabetes. *J. Nephrol.*, 21(4): 566-9, 2008.
22. FONG, D.S.; AIELLO, L. et al. — Retinopathy in diabetes. *Diabetes Care*, 27(Suppl. 1): S84-7, 2004.
23. FRANK, R.N. — Diabetic retinopathy. *N. Engl. J. Med.*, 350(1): 48-58, 2004.
24. KEENAN, H.A.; COSTACOU, T. et al. — Clinical factors associated with resistance to microvascular complications in diabetic patients of extreme disease duration: The 50-year medalist study. *Diabetes Care*, 30(8): 1995-7, 2007.
25. WILKINSON, C.P.; FERRIS, F.L. et al. — Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*, 110(9): 1677-82, 2003.
26. The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: The perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes*, 45(10): 1289-98, 1996.
27. BECK, R.W.; EDWARDS, A.R. et al. — Three-year follow-up of a randomized trial comparing focal/grid photocoagulation and intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema. *Arch. Ophthalmol.*, 127(3): 245-51, 2009.
28. BOULTON, A.J.; VINIK, A.I. et al. — Diabetic neuropathies: A statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 28(4): 956-62, 2005.
29. BOULTON, A.J. — Guidelines for diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. European Association for the Study of Diabetes, Neurodiab. *Diabetes Metab.*, 24(Suppl. 3): 55-65, 1998.
30. ZIEGLER, D.; RATHMANN, W. et al. — Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: The MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Diabetes Care*, 31(3): 464-9, 2008.
31. THOMAS, P.K. — Classification, differential diagnosis, and staging of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes*, 46(Suppl. 2): S54-7, 1997.
32. FIGUEROA-ROMERO, C.; SADIDI, M. & FELDMAN, E.L. — Mechanisms of disease: The oxidative stress theory of diabetic neuropathy. *Rev. Endocr. Metab. Disord.*, 9(4): 301-14, 2008.
33. SHAKHER, J. & STEVENS, M.J. — Update on the management of diabetic polyneuropathies. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.*, 4: 289-305, 2011.
34. ZHANG, Y.; HU, G. et al. — Glycosylated hemoglobin in relationship to cardiovascular outcomes and death in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, 7(8): e42551, 2012.
35. EXECUTIVE SUMMARY — Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*, 37(Suppl. 1): S5-S9, 2014.
36. INTERNATIONAL WORKING GROUP ON THE DIABETIC FOOT (IWGDF) — International Consensus on the Diabetic Foot and Practical Guidelines. Disponível em: <http://iwgdf.org/consensus>.
37. GREGG, E.W.; LI, Y. et al. — Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. *N. Engl. J. Med.*, 370(16): 1514-23, 2014.