

ALTERAÇÕES ORGÂNICAS NO DIABETES

ORGANIC ALTERATIONS IN DIABETES

Sonia de Quateli Doi¹
Simão Augusto Lottenberg¹
Alfredo Halpern²

INTRODUÇÃO:

Com o advento da insulina na terapêutica do diabetes, consegue-se um aumento da sobrevida dos pacientes e conseqüentemente maior chance para o aparecimento de alterações orgânicas. Entre essas complicações salientam-se as cardiovasculares e as renais, que são apontadas como causas de óbito em cerca de 80% dos diabéticos.⁽¹⁾

As alterações vasculares tem papel importante na patogênese de outras alterações tais como a retinopatia, a nefropatia, a neuropatia e as lesões de pele que se desenvolvem no diabetes.

ALTERAÇÕES CARDIOVASCULARES

Desenvolvem-se em todo o sistema vascular e podem ser divididas, esquematicamente, em dois grandes grupos: macroangiopatia e microangiopatia diabéticas.

O grau de vasculopatia parece estar muito mais relacionado à idade do paciente e à duração da doença do que às alterações quantitativas do metabolismo dos hidratos de carbono⁽¹⁾. A comprovação desses dados é ainda bastante controversa.

MACROANGIOPATIA — É representada pela arteriosclerose e consiste em dois processos interrelacionados: a arterosclerose e a calcificação da média, lesões encontradas em vasos de grande e médio calibre.

A arterosclerose tem aparecimento mais precoce e progressão mais rápida em indivíduos com diabetes do que na população geral^(1,2). Esse fenômeno decorre do acúmulo de lipídeos na camada sub-intimal da parede arterial, formando as placas de ateroma. Estas podem, posteriormente, se transformar em placas fibrosas, sofrer calcificações ou ulcerações, com conseqüente trombose e obstrução arterial.⁽¹⁾

A calcificação da camada média arterial, ou de Monckeberg, decorre da deposição de cálcio na parede muscular das artérias e pode levar a um enrijecimento arterial, contribuindo para a arteriosclerose. O processo pelo qual ocorre essa deposição de cálcio é ainda desconhecido, mas sabe-se que é independente da arterosclerose e, em geral, não leva à oclusão vascular. Esse fenômeno pode ser encontrado também em outras patologias, mas quando aparece em indivíduos com menos de 40 anos, está geralmente associado ao diabetes mellitus e ao seu tempo de duração. ^(1,3)

MICROANGIOPATIA — Caracteriza-se por um acometimento generalizado dos vasos de pequeno calibre, das quais as mais importantes são a arterioloesclerose e a microangiopatia capilar. Tem repercussões clínicas relevantes, tais como a retinopatia diabética, a glomeruloesclerose, além de participar nos processos de gangrena dos membros inferiores e na miocardiopatia diabética.

A arterioloesclerose é proeminente no diabetes, porém pode ser encontrada também em outras situações, como na hipertensão arterial essencial. Consiste em um espessamento hialino concêntrico a partir do endotélio das arteríolas, que às vezes, avança para o lúmen vascular. Esse material depositado tem características PAS +, provavelmente contendo glicoproteínas, mas sua natureza exata ainda é desconhecida.⁽¹⁾

A microangiopatia capilar é o representante morfológico mais característico das lesões de pequenos vasos do diabetes. Apresenta-se como um espessamento da membrana basal, afetando praticamente todos os capilares do organismo. O envolvimento, entretanto, não é homogêneo, podendo-se encontrar áreas mais espessadas que outras num mesmo leito capilar.⁽¹⁾

Segundo Siperstein⁽⁴⁾, essa lesão pode ser vista até em pré-diabéticos, embora se saiba que um certo grau de espessamento é fisiológico e ocorre com o avanço da idade, mesmo em indivíduos normais.

Embora a maioria dos autores concorde que essa alteração capilar esteja relacionada ao controle do diabetes, Williamson⁽⁵⁾ discorda, propondo uma correlação mais direta com a idade do paciente. Outros autores, ainda, não encontraram nenhuma correlação importante.

Quanto à etiologia e à composição desse espessamento capilar existe ainda muita polêmica. Vracko⁽⁶⁾ sugere que a lâmina basal funciona como um microesqueleto para a regeneração celular, e que seu espessamento aparente esteja relacionado a um turn-over celular. Dessa forma, o espessamento da membrana basal seria devido a um acúmulo exagerado de membranas basais normais.

Spiro⁽⁷⁾, analisando a membrana basal de capilares renais, concluiu que é constituída por uma das poucas glicoproteínas que contém glicose; encontrou também grandes quantidades de hidroxiprolina e hidroxilisina. A presença de hidroxiprolina é importante porque grande parte desses resíduos foi encontrado ligado a unidades dissacárides de glicose e galactose. Esse autor sugere, então, que um maior aporte de glicose seria o responsável pela síntese excessiva de glicoproteína e conseqüente espessamento da membrana basal renal. Deve-se levar em conta, o fato de que o rim utiliza glicose independentemente da insulina, facilitando o processo. Essa idéia é, contudo, conflitante, visto que não há boa correlação entre o grau de hiperglicemia e o espessamento de membrana basal; além disso, esse fenômeno pode ocorrer em indivíduos sem comprovada intolerância a carboidratos.⁽¹⁾

OUTRAS ALTERAÇÕES VASCULARES — São observadas formações de agregados de hemácias tanto em vênulas como em arteríolas. Os agregados venulares são mais comuns, porém não específicos do diabetes; por outro lado, os agregados arteriolares são encontrados apenas em pacientes portadores de diabetes de longa duração, estando geralmente associados à nefropatia e à retinopatia.⁽³⁾

As dilatações venulares são também características e podem aparecer mesmo antes de se observar estreitamento arteriolar. Podem ser vistas em muitas áreas do corpo, mais comumente nas regiões peri-buciais e facial, e diminuem com o controle da glicemia.⁽³⁾

(1) Assistente do Depto. de Clínica Médica do Hospital das Clínicas da FMUSP. Disciplina de Endocrinologia.

(2) Assistente-doutor do Depto. de Clínica Médica do HC — FMUSP — Disciplina de Endocrinologia.

CORONARIOPATIA — Em estudos de autópsia a incidência de obstrução coronariana fatal encontrada foi duas vezes maior em homens e três vezes maior em mulheres no grupo de diabéticos quando comparados com grupos controle não-diabéticos.⁽⁸⁾ O infarto do miocárdio é a causa mais comum de óbito em pacientes diabéticos, chegando a uma taxa de 53%.

A incidência de coronariopatia é, em parte, dependente do tempo de duração do diabetes, do grau de hiperglicemia, da idade do paciente e de outros fatores de risco como a hipertensão arterial, obesidade, fumo e hiperlipemia.

Quando se compara a aterosclerose entre o grupo de diabéticos contra o de não diabéticos, observa-se uma diferença quantitativa e não qualitativa, isto é, o primeiro grupo apresenta número significativamente maior de placas lipídicas e lesões coronarianas do que o segundo.

Várias explicações são propostas para a importância do diabetes na incidência, na precocidade e na gravidade da doença aterosclerótica coronariana:

— Existe uma alta relação entre diabetes e dislipidemias. Tanto a hipercolesterolemia como a hipertrigliceridemia são encontradas em cerca de 30% dos diabéticos. A recíproca também é verdadeira, pois encontra-se uma alta porcentagem de alterações de metabolismo glicídico em dislipidemias familiares.

— Outro elo de ligação entre aterosclerose e diabetes é a própria insulina, por processos aparentemente contraditórios, já que tanto a falta como o excesso de insulina determinam aterosclerose difusa. Na ausência desse hormônio há aumento da lipólise por falta de inibição da lipase), aumento das taxas de triglicérides e quilomicrons plasmáticos e aumento de pré-beta lipoproteínas por metabolismo hepático, a partir de ácidos graxos livres. Por outro lado, o excesso de insulina aumenta a lipogênese e a produção de triglicérides a partir de ácidos graxos livres.

— Uma outra explicação é a possível facilitação de entrada de colesterol pela insulina nas células da parede arterial.

Alguns autores tem atribuído a maior morbidade e mortalidade da doença coronariana em diabéticos à peculiar associação de macro e microangiopatia nesses doentes, prejudicando, assim, o desenvolvimento de uma circulação colateral adequada.

Não se determinou, entretanto, se a base da aterosclerose é, pelo menos, em parte, devido a uma menor utilização de glicose, que por sua vez afeta o metabolismo lipídico e proteico, ou se há anomalias comuns subjacentes que levem tanto à hiperglicemia quanto à aterosclerose.

MIOCARDIOPATIA — Os diabéticos podem desenvolver uma cardiopatia com insuficiência cardíaca, independente de coronariopatia. Tem características semelhantes à miocardiopatia não diabética, e o quadro é provavelmente devido a alterações difusas de pequenos vasos, que é a chamada arterioesclerose proliferativa do miocárdio.⁽⁹⁾

No estudo de Framingham observou-se um maior índice de insuficiência cardíaca em diabéticos tomando insulina do que em não diabéticos, especialmente no sexo feminino.⁽⁹⁾

O relato recente de diminuição da função do ventrículo esquerdo em diabéticos com complicações severas e sem coronariopatia traz algum reforço para a idéia da existência de miocardiopatia diabética como uma entidade estabelecida.⁽⁹⁾

NEFROPATIA DIABÉTICA

A glomeruloesclerose nodular e a nefrose tubular fazem parte das lesões renais mais importantes do diabetes, ao lado de outras, que embora menos específicas, são também bastante frequentes, como a glomeruloesclerose difusa, arteriosclerose, pielonefrite, papilite necrotizante, necrose tubular aguda e toxemia gravídica.

GLOMERULOESCLEROSE NODULAR FOCAL — ou de Kimmelstiel-Wilson, pode já estar presente por ocasião do diagnóstico do diabetes, porém as evidências clínicas em geral, só aparecem cerca de dez anos após o início da fase clínica do diabetes juvenil.⁽²⁾ É encontrada em mais ou menos 25% dos pacientes que morrem em hospitais.⁽¹⁾

Sua primeira manifestação, via de regra, é a proteinúria, que vai se agravando gradualmente. No início os valores de uréia e creatinina plasmáticas são normais, mas podem ir aumentando com a evolução da doença. O processo tende a ser progressivo e irreversível desde que atinja um estágio avançado. Na maioria destes casos a hipertensão arterial já está instalada.⁽²⁾

A combinação de síndrome nefrótica e hipertensão arterial em diabetes constitui a Síndrome de Kimmelstiel-Wilson. É importante se chamar a atenção para não confundir a síndrome com a doença de Kimmelstiel-Wilson, que se caracteriza pela presença de lesões renais já descritas acima e que pode ocorrer mesmo sem hipertensão ou síndrome nefrótica.⁽²⁾ Muitos pacientes tem outras doenças renais associadas à síndrome de Kimmelstiel-Wilson.^(2,10)

Na glomeruloesclerose nodular avançada observa-se, ocasionalmente atrofia renal, entretanto os diabéticos podem morrer em uremia sem perda significativa de massa renal, espessamento da cortical ou diminuição substancial do número de nefrons. Esse fato é de certa forma surpreendente, mas não se conhece o mecanismo pelo qual os nefrons conseguem subsistir apesar da queda da função renal.⁽³⁾

GLOMERULOESCLEROSE DIFUSA — Também chamada glomeruloesclerose de Bell, é menos específica, porém mais comumente observada. Consiste em espessamento da membrana basal capilar e exceto nos estágios iniciais, todas as alças dos tufo glomerulares estão afetadas, em graus variados. Pode ser uma lesão mesangial é a que melhor merece a denominação de glomeruloesclerose intercapilar.⁽¹⁾ O lúmen capilar se reduz, podendo se ocluir. O espessamento de membrana basal se difunde, envolvendo as células endoteliais, podendo provocar depósitos difusos extensos. Não se encontram fibras reticulares como na forma nodular. Acredita-se que a lesão difusa seja precursora da forma focal.⁽¹⁾

A glomeruloesclerose de Bell é a responsável pela uremia, na maioria dos diabéticos insulino-dependentes.⁽¹⁾

A progressão dessa forma difusa se acompanha de aumento da pressão arterial, mas não de insuficiência renal.

GLOMERULOESCLEROSE EXSUDATIVA — É a menos comum e a menos específica das lesões renais diabéticas. Parece ter mecanismos e patologia inteiramente diferentes das outras. Forma-se um depósito de substância clara, intensamente eosinófilo, no interior da cápsula de Bowman. Tem características tintoriais de fibrinóide e não contém colágeno, sendo composto por triglicérides, colesterol e polissacarídes PAS +.⁽¹⁾

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS — A glomeruloesclerose manifesta-se clinicamente por proteinúria e leucocitúria, que com a intensificação do processo, pode evo-

luir para uma hipoalbuminemia, com síndrome nefrótica, uremia e hipertensão.⁽¹⁾

A glicosúria pode diminuir quando a lesão renal se torna mais severa, devido, em parte, a uma menor filtração e permitindo, assim a absorção de uma proporção relativamente maior de glicose filtrada. No entanto, a diminuição da glicosúria pode também ser decorrente de maior concentração de insulina circulante, já que a degradação da insulina, que é em grande parte renal, está também prejudicada.

O grau de gravidade da glomeruloesclerose não tem uma correlação importante com a intensidade da alteração do metabolismo dos carboidratos.⁽¹⁾

A produção de renina diminui e a sensibilidade à angiotensina aumenta nos diabéticos. A baixa produção de renina e a elevada filtração glomerular podem ser encontradas no diabetes até que se desenvolva proteinúria, iniciando, então, uma insuficiência renal.⁽³⁾

Algumas vezes se consegue reversão da taxa de filtração glomerular, que é aumentada em diabetes juvenil, quando o diagnóstico é precoce e quando a glicemia é cuidadosamente controlada.⁽³⁾

ARTERIOLOESCLEROSE — Ocorre, geralmente, na arteriola glomerular aferente e com menor frequência na eferente⁽³⁾, este, porém, é que é quase patognômico do diabetes.

Caracteriza-se por espessamento da parede da arteríola, com redução do seu lúmen.⁽³⁾

A arteriolesclerose glomerular aferente precede a glomeruloesclerose difusa.⁽³⁾

NEFROSE TUBULAR — Caracteriza-se por vacúolos de glicogênio nas células epiteliais tubulares, sendo especialmente mais comum em túbulos proximais. Está relacionada ao nível de glicemia, sendo provavelmente reversível com a normalização da mesma. Não parece estar relacionada com alteração funcional tubular.⁽¹⁾

Quando se associa com glomeruloesclerose encontra-se com frequência um polissacaríde PAS + peritubular.⁽¹⁾

INFECÇÕES DO RIM E TRATO URINÁRIO — São mais frequentes em diabéticos do que na população geral. É importante sua detecção prontamente, pois podem intensificar as manifestações do diabetes e levar a sérias complicações e lesões renais.

PIELONEFRITE — Muito frequente em diabéticos e particularmente associada a glomeruloesclerose. A pielonefrite recidivante pode ser a manifestação mais evidente de um diabetes tipo adulto em início, em sexo feminino.⁽¹⁾

PAPILITE NECROTIZANTE — Forma aguda e relativamente rara de pielonefrite, associada com infecção severa, que produz necrose isquêmica das papilas renais. Ocorre com maior frequência em diabéticos. Caracteriza-se hematuria, cólica renal, febre e uremia rapidamente progressivas. Pode-se encontrar pequenos fragmentos de papilas renais, na urina.

TOXEMIA GRAVIDICA — Há maior incidência de eclampsia e pré-eclampsia em diabéticos. O glomérulo pode se tornar "alargado" e esquêmico. Há edema das células epiteliais, da membrana basal e das células endoteliais.

Clinicamente manifesta-se por hipertensão, proteinúria, edema e ocasionalmente, por convulsões.⁽¹⁾

NEUROPATIA DIABÉTICA

As alterações neuropáticas podem ser divididas em: cerebrais, radiculopatia, mononeuropatia, polineuropatia, amiotrofia e neuropatia autonômica.

Quanto a patogenia da neuropatia ainda não há nada definitivamente estabelecido.^(2,3) Algumas teorias defendem as causas metabólicas e outras as causas vasculares, contudo é difícil uma explicação sem envolver ambos os processos. Enquanto em estudos anteriores se dizia que a neuropatia diabética estava associada a alterações vasculares, em estudos recentes demonstrou-se que a lesão predominante é a desmielinização segmentar por deterioração da célula de Schwann.⁽³⁾ A neuropatia que se desenvolve no início do diabetes é quase indubitavelmente, de origem metabólica; pois se observa que a condução motora lenta se normaliza ou melhora com a correção da glicemia.⁽³⁾

Podem-se encontrar neuropatias de origem metabólicas, semelhantes a polineuropatia diabética em pacientes com: uremia, beri-beri, envenenamento por arsênico.⁽³⁾

A deficiência de insulina altera o metabolismo do tecido nervoso, pois sabe-se que quando se administra insulina há aumento da utilização de glicose na medula espinhal e nos nervos e há também aumento da proporção do consumo total de O₂ cerebral, que é proporcionado pela glicose.⁽³⁾

Sabe-se também que no diabetes a acetil-tioquinase, que cataliza a formação de acetil, é deficiente; assim, a oxidação dos grupos com 2 carbonos e sua incorporação aos lipídes (como a mielina) é prejudicada.⁽³⁾

Há duas vias no metabolismo da glicose, sendo que a usual é a via da glicose-6-fosfato, que é insulino-dependente, enquanto a via sorbitol (ciclo das pentoses) é independente da insulina. Portanto em diabéticos, predomina a via do sorbitol, havendo acúmulo desse produto no sistema nervoso, provocando "edema" da célula de Schwann. Isto pode explicar a velocidade diminuída da condução motora em diabetes de início recente.^(2,3) O acúmulo dos produtos do metabolismo do sorbitol é duas vezes maior nos nervos periféricos do que na medula espinal. Presume-se que o efeito do sorbitol seja o seu poder osmótico. ⁽²⁾ Nos nervos, a maior atividade enzimática da aldose redutase (primeira enzima do ciclo que forma sorbitol pela redução direta da glicose) está nas células de Schwann. In vitro, demonstra-se que quando a glicose aumenta, aumentam também a frutose e o sorbitol. Enquanto a frutose sai da célula facilmente, o sorbitol permanece dentro dela, agindo como fator osmótico. A concentração intracelular de sorbitol está relacionada ao nível de glicose dentro da célula e, portanto, em células insulino-dependentes há tendência ao "edema" com o aumento da glicose e regressão após diminuição da mesma.⁽³⁾

Um possível mecanismo para explicar o prolongamento do efeito osmótico do sorbitol, até que se desenvolva microangiopatia, seria através das propriedades alostéricas da aldose-redutase, pois a reação do equilíbrio favorece fortemente a formação de sorbitol em relação à glicose, e se não inibida essa enzima converte toda a glicose intracelular a sorbitol. O ADP parece ser um inibidor intracelular dessa enzima, enquanto o ATP a estimula. Portanto, a interrupção da síntese intracelular de ATP bloqueia a formação de sorbitol, a menos que haja depleção do conteúdo de adenosina dinucleotídeo. A lesão local da microcirculação pode produzir uma depleção de adenosina nucleotídeo, o que propicia uma maior síntese de ATP, tendo como efeito final maior concentração de sorbitol.⁽³⁾

Como os diabéticos mal controlados são, em geral, desnutridos, alguns tentam relacionar a neuropatia ao

estado carencial do paciente, contudo, sabe-se que a reposição nutricional não leva à reversão total desse quadro.⁽²⁾

Por outro lado, a teoria que defende a causa vascular se baseia fundamentalmente em alterações microvasculares afetando o suprimento sanguíneo para os vasos.⁽²⁾ O fato de se encontrar neuropatia consequente a alterações vasculares de caracteres semelhantes à diabética (distal, simétrica) em artrite reumatóide e periarterite nodosa, corroboram essa hipótese.⁽³⁾

A mononeuropatia sintomática que se desenvolve mais tardiamente no diabetes é atribuída à lesão vascular local em um nervo periférico. Essa conclusão é baseada na observação de regressão gradual da mononeurite mesmo sem que haja normalização da glicemia.⁽³⁾

A polineuropatia, padrão mais comum da neuropatia diabética em pacientes de longa evolução, é predominantemente simétrica e sensitiva, características estas mais compatíveis com uma origem metabólica. Por outro lado, a sua associação com retinopatia e nefropatia, e sua falta de resposta ao controle do diabetes falam a favor de uma origem vascular.⁽³⁾

POLINEUROPATIA DIABÉTICA — É a forma mais frequente de apresentação da neuropatia do diabetes. Caracteriza-se por ser bilateral, simétrica, distal e com comprometimento predominantemente sensitivo. Como os nervos mais longos são afetados primeiro, os sintomas aparecem inicialmente e com mais severidade nos pés. A perda de sensibilidade é maior na porção mais periférica e mais distal, o que caracteriza a síndrome "bota-luva".^(1,2) O envolvimento das mãos é, em geral, mais leve;⁽²⁾ não se conhece, entretanto uma explicação satisfatória para esse fato.

Existe uma redução da velocidade de condução do nervo, que pode ser observada mesmo em pacientes sem evidências óbvias de neuropatia.⁽¹⁾ Pode-se também encontrar diminuição da mobilidade dos tendões flexores dos dedos, síndrome, em geral, resultante da contração tipo Dupuytren.⁽²⁾

As alterações tróficas das extremidades podem estar relacionadas à polineuropatia. Os pés são, geralmente frios e cianóticos. Pode-se encontrar hiperhidrose ou anidrose associadas a pele fria, brilhante e sem pelos. A úlcera (ou mal) perfurante plantar e a junta de Charcot tem como importante fator causal a perda de sensibilidade.⁽¹⁾

Os sintomas mais comuns da polineuropatia diabética são: insensibilidade, "agulhadas", e, mais tarde, dores lancinantes, parestesias e queimação.⁽²⁾ As dores podem ser sentidas superficiais ou profundamente, e em geral, pioram à noite. fato este para o qual ainda não se tem explicação. Apesar da insensibilidade o paciente pode apresentar uma hiperestesia importante e muitas vezes insuportável ao leve toque das roupas.⁽²⁾

MONONEUROPATIA — É decorrente do comprometimento de um tronco nervoso principal. A teoria vascular não foi comprovada para este tipo de lesão.⁽¹⁾

Clinicamente, observa-se um início agudo de fraqueza ou perda de sensibilidade em braço ou perna e, consequente ausência de reflexos.⁽¹⁾ A dor pode ser proeminente. São acometidos tanto os nervos espinais quanto nervos cranianos, podendo haver alteração da inervação simpática na região de distribuição do nervo afetado.⁽¹⁾

Via de regra, há recuperação espontânea do quadro em cerca de dois a três meses.^(1,2)

Os nervos cranianos mais frequentemente envolvidos são os que atuam nas contrações faciais e movimentos oculares;⁽¹⁾ em geral, o comprometimento é unila-

teral.⁽²⁾ A paralisia de movimentos extraoculares ocorre em cerca de 1% dos diabéticos com mais de 50 anos de idade e com longo tempo de duração da doença. As manifestações mais encontradas são a ptose palpebral e a diplopia.⁽¹⁾

O III e o VI são os pares de nervos cranianos mais acometidos.^(1,2) Na lesão do III par craniano preserva-se o reflexo fotomotor.

A paralisia do abducente (VI par) pode determinar diplopia por foria ou estrabismo convergente.⁽⁶⁾

A paralisia de nervos cranianos pode se associar a dor retrobulbar e cefaléia homolateral.⁽¹⁾

RADICULOPATIA — É pouco frequente. Caracteriza-se por dores lancinantes numa distribuição metamérica. Quando o acometimento é braquial ou lombar fica difícil diferenciá-la de herniação do núcleo pulposo.

O envolvimento de raízes nervosas próximas ao gânglio da raiz dorsal pode propiciar degeneração proximal da raiz.⁽¹⁾ Isto resulta em perda da mielina e denervação axonal do cordão posterior, manifestando-se clinicamente, por alteração da sensibilidade proprioceptiva (perda da sensibilidade de posição, sinal de Romberg positivo, perda de reflexos tendinosos profundos). Quando há associação de alterações pupilares e dores lancinantes a este quadro, estabelece-se o diagnóstico de pseudotabes diabética.⁽¹⁾ Qualquer porção de medula pode ser afetada, entretanto a sede mais comum de degeneração é o cordão posterior, sendo que as lesões podem ocorrer a qualquer nível.⁽¹⁰⁾

ALTERAÇÕES CEREBRAIS — Podem ser decorrentes de lesões por insuficiência vascular arterioesclerótica cerebral ou por repetidos episódios de hipoglicemia.⁽²⁾

AMIOTROFIA DIABÉTICA — Caracteriza-se por paresia e atrofia muscular de predomínio proximal de extremidades inferiores e, menos frequentemente de membros superiores; geralmente assimétrica, podendo ser acompanhada de fasciculações ou reflexos plantares patológicos (Babinsky). A dor lancinante também faz parte desse quadro, sendo predominante a nível de face posterior dos músculos. Diferencia-se da polineuropatia diabética clássica por apresentar alterações de sensibilidade muito discretas ou ausentes.⁽⁸⁾

A paresia e a atrofia muscular podem ser tão intensas a ponto de impedir a marcha. Mais tarde, com frequência aparece comprometimento de extremidades superiores, a nível de cintura escapular. Não há comprometimento de pares cranianos. Frequentemente existem dados de importante perda de peso prévio ao início da sintomatologia. O quadro é reversível e, às vezes, recidivante e, segundo alguns, tem relação com um bom controle do diabetes.⁽⁸⁾

A incidência é muito baixa ($\pm 5\%$ do total das neuropatias diabéticas) e ocorre mais frequentemente em diabetes de curta duração.⁽⁸⁾ É encontrada, geralmente, em homens com idade avançada e com alterações leves de glicemia.⁽¹⁾

A amiotrofia era antes denominada mielopatia diabética por se encontrar sinal de Babinsky positivo e aumento de proteínas líquóricas, porém não há alterações medulares.⁽⁸⁾ Pode ser difícil a diferenciação com outras neuropatias ou miopatias. A eletromiografia sugere tanto uma doença primária muscular quanto uma lesão neurogênica;⁽¹⁾ no entanto, a condução nervosa é anormal.⁽²⁾

Histologicamente, observa-se atrofia focal de fibras musculares isoladas, ao lado de fibras normais. As fibras lesadas mostram ausência de estriações, degeneração turva do sarcoplasma com núcleos grandes e hipocrômi-

cos; difere do aspecto da polineuropatia, a qual mostra uma atrofia de grupos musculares, que comprometem toda uma unidade motora.⁽⁸⁾ Encontram-se grânulos anormais nas mitocôndrias e aumento do glicogênio nos espaços interfibrilares. Esse padrão somado à melhora do quadro com o controle do diabetes sugere mais uma manifestação de doença metabólica do músculo do que uma disfunção do nervo.⁽¹⁾

NEUROPATIA AUTONÔMICA — Há evidências de que o sistema nervoso autônomo seja envolvido difusa e precocemente no curso do diabetes, embora em geral haja interrelação entre a duração da doença e a gravidade da neuropatia autônoma. Quando há envolvimento visceral é difícil distingui-lo de uma lesão intrínseca do órgão.⁽¹⁾

De uma maneira geral, manifesta-se por hipotensão postural, impotência sexual e perda do controle ou tônus de órgãos ôcos, de tal modo que a bexiga e o estômago tornam-se flácidos e dilatados.⁽²⁾

Encontra-se gastroparesia semelhante à da vagotomia, apresentando dilatação gástrica e diminuição do peristaltismo, podendo haver acúmulo de grandes quantidades de fluidos.^(1,2)

Alguns autores citam ainda dilatação de vesícula biliar.^(1,2)

Em geral essas alterações de motilidade são assintomáticas, mas às vezes, pode haver disfagia leve.⁽²⁾ No intestino delgado e colon predomina o aumento da motilidade causando diarreia,⁽²⁾ que se caracteriza por piorar à noite, e às vezes, está associada à esteatorréia.^(1,2) A esteatorréia, normalmente não está relacionada a alterações da função pancreática e a histologia da mucosa e do sistema vascular é normal.^(1,2) Aparentemente há uma incapacidade intestinal de absorver gorduras, sendo que a prova da D-Xilose pode estar prejudicada.⁽²⁾ A estase intestinal propicia o desenvolvimento de flora bacteriana anormal no jejuno superior, determinando a síndrome da alça cega.⁽²⁾

Sistema Urogenital — Existe retenção urinária devido à atonia vesical, que pode contribuir para o desenvolvimento de infecções do trato urinário.⁽¹⁾

A impotência masculina tem sido reconhecida atualmente como o sintoma, talvez, mais comum da neuropatia diabética. Estudos recentes descrevem aproximadamente 60% de casos de impotência em pacientes com cerca de 5 anos de diagnóstico de diabetes.⁽¹⁾

Há dois tipos de impotência: a do diabético grave não tratado ou descompensado, geralmente reversível com o tratamento, e a do diabetes de longa duração que, em geral, é incurável.⁽¹⁰⁾

Pode ocorrer ejaculação retrógrada, por relaxamento disfuncional do esfíncter interno.

Sistema Vasomotor — manifesta-se por hipotensão postural, anidrose, às vezes, setorial, sudorese noturna e aumento da temperatura cutânea. A patogenia das lesões é desconhecida, porém, o acometimento parece ser distal à medula espinal, pois os sintomas são semelhantes à secção pós-ganglionar do nervo.⁽¹⁾

Sistema Cardiovascular — Em alguns diabéticos pode-se observar denervação vagal total ou parcial do coração. A denervação vagal é mais frequente do que a simpática. A denervação cardíaca total é rara, mas quando ocorre pode agravar a hipotensão postural e prejudicar a capacidade para suportar exercícios vigorosos, pela incapacidade de aumentar a frequência cardíaca.⁽⁹⁾

A perda de resposta da frequência cardíaca quando se assume posição ortostática é, presumivelmente, por estímulo do baroreceptor, embora outros componentes devam estar envolvidos. Alguns pacientes com hipotensão postural tem taquicardia excessiva, contudo, esse

não é o mecanismo mais importante do reflexo cardiovascular para manter a pressão, e sim o aumento do tônus vasoconstritor periférico, tanto arterial quanto venoso.⁽⁹⁾

A parada cárdio-respiratória em consequência da neuropatia autonômica do diabetes é um fato para o qual se deve chamar a atenção. Ocorre na maioria das vezes em jovens e a ressuscitação costuma ser rápida e bem sucedida; é muito pequena a incidência de arritmias ou de infarto do miocárdio. O fator comum predisponente é, via de regra, alterações da respiração normal, como interferência por drogas, anestésias ou infecção pulmonar.⁽⁹⁾

Alguns autores descrevem, ainda, existir uma menor sensibilidade do centro respiratório à hipóxia.⁽⁹⁾

O infarto do miocárdio indolor é também uma ocorrência mais comum em diabéticos e é explicado como sendo consequência da neuropatia autonômica. Pode manifestar-se exclusivamente por arritmias ou sinais e sintomas de insuficiência cardíaca de início agudo.

ALTERAÇÕES DA PELE

Há três tipos de lesão de pele, que embora não específicos são encontrados com maior frequência em diabéticos: dermatopatia diabética, necrobiose lipóidica e xantoma diabeticorum. Além dessas existem outras menos comuns.

DERMOPATIA DIABÉTICA — Consiste em pápulas vermelhas ou castanhas que se desenvolvem numa faixa atrófica bem delimitada, em geral, na região pré-tibial.⁽¹⁾ Outras áreas podem também ser afetadas, inclusive os braços. Com o tempo, formam-se finas crostas, que quando removidas mostram erosão da epiderme. Cerca de um ano a um ano e meio depois evoluem para máculas atróficas finas, com uma coloração marrom brilhante distribuída ao seu redor.⁽¹¹⁾ Geralmente é bilateral, porém não totalmente simétrica.

Acontece duas vezes mais as mulheres que os homens, principalmente após a idade de 30 anos. São assintomáticas, não se ulceram e, enquanto algumas desaparecem surgem outras lesões.⁽¹¹⁾

Este é o tipo de lesão de pele mais frequentemente observado.

NECROBIOSE LIPOÍDICA DIABETICORUM — Pode aparecer antes de um diabetes clinicamente diagnosticado.^(2,11) Apresenta a mesma localização da dermatopatia diabética e se caracteriza por lesões em placas, nódulos, ou pápulas de bordos bem circunscritos, inicialmente avermelhadas ou acastanhadas, as quais, geralmente evoluem para placas atróficas.^(1,11) A maioria das lesões são bilaterais, cicatriciais e permanentes. Da mesma forma que a dermatopatia são duas vezes mais frequentes nas mulheres.⁽¹¹⁾ Histologicamente, encontra-se esclerose dos vasos da derme e endarterite obliterante,⁽¹⁾ com lesões granulomatosas.⁽²⁾ Podem apresentar regressão espontânea, mas cerca de um terço delas sofre ulceração.⁽¹¹⁾

XANTOMA DIABETICORUM — São típicos xantomatos eruptivos que aparecem sempre que há quilomicronemia com diabetes mal controlado. Podem também ser observados em outras situações em que haja aumento de quilomicros circulantes.^(1,2,11) São lesões vermelho-amareladas, agrupadas, com base eritematosa, que se desenvolvem primariamente em faces extensoras.^(1,2,11) Clareiam lentamente com o controle do diabetes.⁽²⁾

GRANULOMA ANULAR — É uma erupção crônica assintomática, afetando predominantemente as mãos. São pápulas firmes, lisas, circulares ou ovais. Raramente

se disseminam e quando isto ocorre, são particularmente associadas ao diabetes. Histologicamente, tem muitos fatores em comum com a necrobiose lipóidica.⁽¹¹⁾

RUBEOSE — É o nome dado ao eritema de face, ocasionalmente, de pés e mãos, encontrado em alguns diabéticos descompensados, principalmente, com cetoacidose, e que pode desaparecer com a normalização da glicemia. Parece ser uma manifestação da microangiopatia, tendo como componente principal a diminuição do tônus venular.⁽¹¹⁾

CAROTENOSE — A concentração sérica de caroteno e vitamina A é diretamente proporcional à quantidade de lípidos no soro, portanto a hiperlipemia pode acarretar carotenemia, que quando prolongada se deposita na pele. É vista em áreas ricas em glândulas sebáceas ou com espessamento de queratina.⁽¹¹⁾

LIPODISTROFIAS — Dividem-se de uma forma genérica em lipodistrofia total e lipodistrofia parcial.

Lipodistrofia Total — (Síndrome de Lawrence-Seip), é transmitida por herança recessiva autossômica, afetando igualmente ambos os sexos. Pode ser congênita ou aparecer na primeira década de vida, embora o diabetes se torne evidente na segunda década da vida.

Caracteriza-se por lipodistrofia generalizada, hiperlipemia, hepatomegalia, metabolismo basal alto e diabetes insulino-resistente, não cetótico. Pode-se encontrar associadamente retardo mental, hirsutismo, acantose nigricans, crescimento ósseo aumentado e angiomas císticos. O mecanismo dessa síndrome é ainda desconhecido.⁽¹¹⁾

Lipodistrofia Parcial — É rara e o tipo de herança é ainda incerto. No início, predominam pacientes jovens ou crianças. Nos grupos mais velhos, há predomínio do sexo feminino. Caracteriza-se por mobilização simétrica do tecido subcutâneo adiposo da parte superior do corpo e aumento relativo ou absoluto na metade inferior.

Pode ser assintomático, ou associado a hiperhidrose, hipo ou hipertireoidismo, anormalidades ósseas e renais e diabetes insulino-resistentes.⁽¹¹⁾

ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS — A dor, a parestesia e a hiperestesia são os sintomas iniciais e os mais frequentes dessas alterações. Pode-se observar hiperhidrose na metade superior e oligohidrose na metade inferior do corpo.⁽¹¹⁾

SINAIS E SINTOMAS OCASIONAIS DAS LESÕES DE PELE NO DIABETES

PRURIDO — É uma das manifestações mais frequentes, salientando-se o prurido localizado (vulvar, anal, pernas). O prurido vulvar geralmente está associado a candidíase. O mecanismo de origem do prurido não é ainda conhecido,⁽¹¹⁾ mas parece estar nitidamente relacionado com a hiperglicemia.

BOLHAS IDIOPÁTICAS — Alguns diabéticos desenvolvem lesões bolhosas nos pés, sem causa traumática, denominadas flictenas, devido a sua semelhança com as bolhas de queimaduras. Ocorrem, em geral, em pacientes de longa evolução, com neuropatia. São lesões superficiais, assintomáticas e cicatrizam lentamente, sem deixar marcas, a menos que se infectem.⁽¹¹⁾

ALOPECIA DIFUSA — Pode estar associada a diabetes mal controlado.

ESTOMATITES — Diabetes mal controladas tende a levar a uma formação de grossos depósitos de tártaro nos dentes, gengivite, glossite, monilíase oral e estomatite angular (queilite). A tríade sintomatológica de dolo-

rimento gengival, xerostomia e "queimação" na boca pode preceder a tríade de polidipsia, poliúria e polifagia. A periodontite também é frequente.

INFEÇÕES DE PELE — Não está claro se os diabéticos têm maior predisposição à infecção cutânea, mas quando estas ocorrem são mais difíceis de se erradicarem do que em indivíduos não diabéticos. Parece, porém, haver uma maior sensibilidade à infecção,⁽¹⁾ principalmente por *Staphylococcus aureus*, apesar de que os controlados por *Staphylococcus aureus*, apesar de que essa tendência.⁽¹¹⁾ Fatores como desidratação, imunidade alterada, distúrbio da nutrição celular e ainda angio e neuropatia provavelmente influem na susceptibilidade cutânea a infecções.⁽¹¹⁾

A incidência de eritrasma também é maior no diabetes,⁽¹¹⁾ assim como as micoses superficiais e profundas (criptococose, nocardiose, mucormicose). As infecções secundárias, que podem evoluir para celulites e gangrenas.^(1,8)

EXTREMIDADE DIABÉTICA

A perda de extremidades, que ocorre principalmente em diabéticos mais velhos é, em geral, devida a aterosclerose proliferativa associada à analgesia neuropática.⁽³⁾ Os sintomas de vasculopatia periférica raros antes dos cinquenta anos, caracterizam-se por claudicação intermitente, esfriamento dos pés e parestesias de tipos variados. A insensibilidade pode ser decorrente de obliteração vascular ou neuropatia associada.

Ao exame físico encontra-se: pernas e pés com pele atrófica, brilhante, fria, com rubor quando pendentes e palidez à elevação, o que caracteriza uma insuficiência vascular arterial. Os pulsos da tibial posterior e pediosa podem ser normais, bastante diminuídos ou imperceptíveis.⁽¹⁾

A insuficiência vascular é determinada por arterioesclerose e aterosclerose dos vasos. Embora a aterosclerose possa afetar todas as grandes artérias, em graus variados, o acometimento é mais comum em membros inferiores.^(1,3,12) A arteriosclerose é significativamente importante na etiologia do pé diabético.⁽¹²⁾ A neuropatia diabética contribui para as lesões encontradas por prejudicar a resposta autonômica vasomotora e pela insensibilidade à dor e à temperatura, predispondo mais a traumas e facilitando a instalação de infecções secundárias.⁽¹²⁾

GANGRENA — Pode ocorrer quando há oclusão de um vaso importante. É ocasional, mas pode ocorrer também em membros superiores e artérias mesentéricas, que pode levar a dor abdominal importante e trombose mesentérica.⁽¹⁾ Pode afetar pequenas áreas da perna ou pé e há evidência de que acometimento mais extensos, acima dos tornozelos, são mais frequentes em não diabéticos, pois em diabéticos as lesões são preferencialmente de pequenas artérias. Cerca de 15 a 25% dos pacientes com gangrena tem pulsos pediosos e tibiais levemente diminuídos ou normais.⁽¹⁾

A maior incidência de gangrena em diabéticos pode ser explicada pela lesão preferentemente microvascular, prejudicando assim um bom desenvolvimento de circulação colateral.⁽¹⁾

De acordo com a patogenia as gangrenas se classificam em secas e úmidas.⁽¹⁾

GANGRENA SECA — Pode ser definida como necrose de tecido resultante de oclusão arterial. Inicia-se, em geral, associada a traumas mecânicos, térmicos ou químicos. O edema produzido posteriormente pela lesão, prejudica ainda mais uma circulação já insuficiente, acarretando morte tecidual. Iniciam-se normalmente em locais de calosidades e queratoses.⁽¹⁾

GANGRENA ÚMIDA — Quando se associa uma infecção secundária. Pode haver acometimento do osso, causando osteomielite.⁽¹⁾

ÚLCERA NEUROPÁTICA ou MAL PERFURANTE PLANTAR — Resulta do stress do andar sobre pés que tem um suprimento nervoso alterado. Caracteriza-se por perda de sensibilidade total à dor e à temperatura, resultando em fraqueza e atrofia dos músculos intrínsecos, que produzem deformidades características. Os arcos ficam em dorsiflexão na articulação metatarsofalangeana, com flexão nas articulações inter-falangeanas e simultânea contração de flexores longos e extensores, determinando os denominados “dedos em garra”⁽¹²⁾

Pode-se encontrar hálux valgo, mudando o ponto de apoio do corpo sobre os pés. Essas úlceras são, provavelmente,

formadas no local de pressão máxima, ao caminhar, refletindo um fator mecânico. A úlcera neurogênica é caracteristicamente indolor.⁽¹²⁾

ARTICULAÇÃO NEUROPÁTICA ou JUNTA de CHARCOT — A patogênese dessa alteração segue uma sequência de lesões ligamentares, que se iniciam por uma luxação ou mesmo uma pequena fratura óssea, que são completamente indolores para esses pacientes. Apesar de proteger o pé ou a junta, esses pacientes, por não sentirem dor, continuam andando, levando a posterior alteração do alinhamento da estrutura óssea, provocando eventualmente, múltiplas fraturas com destruição óssea, perda da estrutura ligamentar, resultando em um pé completamente deformado, constituindo a denominada Junta de Charcot. Há tendências à desarticulação e dissolução das articulações com superposição dos ossos e calcificação da articulação.⁽¹²⁾

ALTERAÇÕES OCULARES

RETINOPATIA — Classificação (segundo Keen e Jarrett).⁽¹³⁾

Não Prolifefativa	Lesões Vasculares	capilares	dilatações oclusões aneurismas
		arteriais	
		venosas	dilatações formações em “alça” formações em “rosário”
	Lesões Extra Vasculares	Exsudatos algodonosos Exsudatos duros Hemorragias	
Proliferativa	Neovascularização Retinite Fibrosa Proliferante	intra-retineana pré-retineana	

MICROANEURIMAS — Estão entre as mais específicas e mais precoces alterações retineanas. São pequenas dilatações aneurismáticas (30-90 u) que ocorrem em capilares, arteríolas ou, ocasionalmente, em vênulas; tem paredes espessadas, de material PAS +.

As hipóteses sobre sua etiologia ainda não estão bem definidas, mas incluem fatores como: estase venosa, deposição hialina, espessamento da membrana basal capilar, alteração do metabolismo dos polissacarídeos e perda de pericitos murais. Tendem a ser mais numerosos na região da mácula. Apesar de aparecerem em outras patologias são muito mais frequentes no diabetes, e são geralmente bilaterais, nesses casos.⁽¹⁾ Observa-se ainda que em casos iniciais de diabetes ocorrem no lado venoso do capilar, enquanto em outras doenças, aparecem preferentemente no lado arterial.⁽¹⁾

A maioria dos microaneurismas está abaixo do limite de resolução dos oftalmoscópios; um número maior pode ser visto com a técnica de angiografia fluoresceica.⁽¹⁴⁾

Os microaneurismas tornam-se cada vez mais numerosos e coalescentes. Após alguns meses desaparecem devido à ruptura, hemorragia ou extravasamento de proteínas plasmáticas.

EXSUDATOS E HEMORRAGIAS — As proteínas plasmáticas que extravasam dos microaneurismas ou capilares eventualmente se organizam em depósitos que consistem principalmente de material hialinizado e lípidos. Os exsudatos se localizam próximos aos microaneurismas, inicialmente no lado visto da retina, mas eventualmente, em todas as camadas da retina. Os exsudatos e hemorragias nunca são lesões permanentes, sendo comum a melhora espontânea. Particularmente nos estágios iniciais da retinite há considerável número de remissões e exacerbações.

EXSUDATOS ALGODONOSOS — Na ausência de hipertensão arterial, o aparecimento de muitos exsudatos algodonosos no diabetes tem importante valor prognóstico, pois é geralmente indicativo de retinopatia rapidamente progressiva — podem indicar provável desenvolvimento de neovascularização em um prazo de 12 a 24 meses.⁽¹³⁾ São considerados decorrentes de infartos isquêmicos com edema da camada de fibras nervosas e formação de corpos cistóides. Aparecem, portanto, em áreas de oclusão arteriolar (isquêmicas) e ocorrem preferentemente em áreas mais próximas à superfície da retina.⁽³⁾

EXSUDATOS DUROS — São os denominados exsudatos verdadeiros, de cor branco-amarelada, encontrados em áreas de maior permeabilidade capilar.⁽³⁾ São sempre associados a edema, pelo menos focal, da retina.⁽¹⁵⁾

ALTERAÇÕES CONJUNTIVAS — Dilatações vasculares semelhantes às da retina, podem também ser encontradas na conjuntiva. O diâmetro vascular pode ter variações durante o decorrer do dia, diabéticos; essa dilatação, no entanto, torna-se mais fixa e tende a se tornar irreversível com a duração do diabetes. Após mais ou menos 15 anos de doença tendem a assumir a forma de contas de rosário e apresentar evidências de exsudação. Essas lesões não são específicas para o diabetes.⁽¹⁾

IRIDOPATIA — Em diabetes não tratado, encontra-se depósito excessivo de glicogênio no epitélio pigmentado da superfície posterior da íris, levando a despigmentação dessa camada que pode ser visto externamente dando aparência de saco-abocado.⁽¹⁾

As vezes a neovascularização da superfície anterior da íris e da câmara anterior resulta em glaucoma hemorrágico, denominado **Rubeosis iridis**. Esse tipo de

alteração é geralmente associado à retinopatia proliferante do diabetes, mas pode também ser observado em casos de oclusão de veia central.⁽¹⁾

CATARATA — Existem dois tipos: metabólica (em flocos de neve) e senil.

O tipo metabólico é particularmente encontrado nos diabéticos com tratamento insulínico e pode ser relacionado aos níveis de glicemia. Tem aspecto floconoso e pode se iniciar na região subcapilar do cristalino.⁽¹⁾

O tipo senil aparece, em geral, nos diabéticos mais velhos e é semelhante à catarata da velhice. Parece ter maior incidência em diabéticos do que na população geral, evoluindo, no entanto mais rapidamente.^(1,2)

Quanto à patogenia, tem-se demonstrado que há altas concentrações de sorbitol em cristalino, quando se induz catarata por aumento de glicemia (experimentalmente). A aldose redutase é também encontrada no cristalino. Há hipóteses que sugerem que o sorbitol aumenta a osmolaridade intracelular, e que por via direta ou via transformação pelo metabolismo do mioinositol, promove a formação da catarata.⁽¹⁾

Os defeitos de acomodação e refração podem ocorrer em diabéticos com tratamento insulínico, e tendem a se corrigir rapidamente com a normalização da glicemia. A miopia pode aparecer de repente em diabéticos.⁽¹⁾

RETINOPATIA — (Ver esquema).

Por ocasião do diagnóstico somente cerca de 15% dos diabéticos apresentam retinopatia ao oftalmoscópio. Os diabéticos tipo adulto desenvolvem retinopatia mais rapidamente que os juvenis.⁽¹⁴⁾

NÃO PROLIFERATIVA — Embora seja a forma mais comum, raramente leva à cegueira; é, em geral, assintomática, a não ser quando envolve a mácula.^(2,13)

Caracteriza-se por alterações nos vasos originariamente formados podendo-se encontrar oclusões capilares e arteriolas, dilatações capilares (shunts), microaneurismas, hemorragias retineanas (em pontos ou manchas) e exsudatos.^(2,14)

Sua frequência aumenta tanto com a idade do paciente como com o tempo de evolução da doença. As lesões não são fixas ou permanentes e em alguns casos não evoluem para formas mais graves.⁽¹⁴⁾

PROLIFERATIVA — Ocorre em 10%⁽²⁾ a 25%⁽¹⁾ dos diabéticos com retinopatia.⁽²⁾ Consiste em neoformações vasculares e proliferação de tecido fibroso,⁽¹¹⁾ predominando em diabéticos juvenis.^(2,15) As alterações intraretineanas podem se apresentar como dilatações capilares, "shunts" arterio-venosos ou neovascularização retineana, enquanto que as pré-retineanas são apenas neovasculares.⁽¹⁴⁾

O prognóstico é pior quando as formações neovasculares se situam próximas ao disco óptico, e melhor quando estas aparecem na periferia da retina.⁽¹⁵⁾

A neoformação vascular está sempre associada a áreas não perfundidas (isquêmicas). Pode-se dizer, portanto, que as lesões pré-proliferativas sempre indicam áreas não perfundidas. As lesões pré-proliferativas podem ser: exsudatos algodonosos múltiplos (em ausência de hipertensão); hemorragias múltiplas, geralmente em aglomerados; vênula em "contas de rosário"; linhas brancas substituindo artérias e veias na periferia da retina; aspecto atrófico da retina.⁽¹⁵⁾

A visão permanece inalterada até que ocorra hemorragia vítrea, a qual tende a ser reabsorvida em dias ou semanas,⁽²⁾ mas que pode ocluir a visão em minutos.⁽²⁾ Essas hemorragias em geral são repetitivas, seguindo-se cicatrização e fibrose, com descolamento da retina, de-

envolvimento de glaucoma secundário e consequente perda de visão. O glaucoma é extremamente doloroso.⁽²⁾

Esse tipo de retinopatia é altamente associado a outras complicações vasculares em diabéticos de longa evolução, como a nefro e a coronariopatia.⁽¹⁴⁾

A cegueira pode ocorrer por vários mecanismos, em ordem de frequência: hemorragia vítrea, descolamento de retina, edema macular, glaucoma hemorrágico, tração macular, exsudatos maculares, pigmentação macular, cataratas e isquemia retineana generalizada.⁽¹⁵⁾ O risco de cegueira por diabetes é relacionado à idade em que se faz o diagnóstico e ao tempo de duração da doença.⁽¹⁴⁾

Há uma evidente diferença quanto ao sexo e raça no risco de cegueira por diabetes, sendo que o risco relativo, para uma mesma idade, é maior para mulheres não brancas, depois para homens não brancos, mulheres brancas e homens brancos (nessa ordem).⁽¹⁴⁾

Os diabéticos podem ter pressão intra-ocular mais alta que outros indivíduos, podendo ocorrer glaucoma precocemente em diabetes juvenis, porém os que tem retinopatia proliferativa são menos susceptíveis ao aumento de pressão intra-ocular do que os que tem vascularização normal da retina. Supõem-se, então, que a retinopatia ocorra com menos frequência quando há aumento da pressão intra-ocular, talvez por representar um maior "suporte" para os vasos "enfraquecidos"; é também possível que os vasos afetados diminuam a taxa de formação de fluido intravascular, protegendo assim contra a formação de glaucoma.^(2,14)

A maioria dos pacientes com retinite proliferante apresentam uma evolução lenta de retinopatia; contudo há um pequeno grupo com uma evolução muito mais rápida, denominada retinopatia "florida". São indivíduos em geral, com menos de 30 anos e que se não forem tratados ficam cegos, habitualmente em 1 ano.⁽⁴⁾

TEORIAS DA PATOGÊNESE DA RETINOPATIA DIABÉTICA

1. **TEORIA DO SORBITOL** — O mecanismo da quebra precoce de barreira hemato-retineana ainda não é conhecido, porém ultimamente tenta-se explicar as alterações microangiopáticas por acúmulo de sorbitol nas células murais. O mecanismo é semelhante ao explicado na patogênese das neuropatias.^(3,14)

2. **ESPESSAMENTO DA MEMBRANA BASAL** — Encontrada em processos ciliares e capilares retineanos de indivíduos diabéticos é admitida mais como consequência do que como causa da aumentada permeabilidade vascular.⁽¹⁴⁾

3. **OCCLUSÕES DOS CAPILARES RETINIANOS** — Esse tipo de alteração encontrado em diabéticos pode ser atribuído a vários mecanismos como: aumento de agregação plaquetária, diminuição da fibrinólise e aumento da viscosidade plasmática, aumento da permeabilidade capilar.

a. **Aumento da agregação plaquetária** — Há evidentes alterações da coagulação no diabetes. Demonstra-se que o turn-over do fibrinogênio e plaquetas é maior nos diabéticos. As alterações da homeostase parecem contribuir para a microangiopatia diabética por formar microêmbolos, ocluindo capilares.⁽³⁾

b. **Diminuição da fibrinólise e aumento da viscosidade plasmática** — A viscosidade plasmática se altera tão logo se desenvolva intolerância à glicose e parece não aumentar com a duração do diabetes. Tanto a maior viscosidade quanto o aumento da agregação eritrocitária são causadas por alterações na composição de proteínas plasmáticas, diminuição da albumina sérica e aumento da quantidade de proteínas

(principalmente as de fase aguda, que são produzidas após stress). Uma dessas proteínas é o fibrinogênio, que é importante no aumento da agregação eritrocitária e que altera as características do fluxo, reduzindo-o a taxas muito baixas. As propriedades hemorreológicas do sangue alteradas, aumentando a resistência do sangue ao fluxo e diminuindo sua estabilidade durante o fluxo, provavelmente contribuem para a alteração da microcirculação.⁽³⁾

c. **Aumento da permeabilidade capilar** — Pode levar a espessamento da membrana basal e consequente diminuição da luz vascular.⁽¹¹⁾

4. **ANÓXIA RETINIANA** — A neoformação tem sido associada à anóxia retineana, por mecanismos ainda incertos, porém com bases em observações bastante sugestivas.⁽¹⁴⁾ Uma das hipóteses é a alteração no transporte de O_2 .

ALTERAÇÃO NO TRANSPORTE DE O_2 — O menor componente da Hb, Hb Alc está aumentada 2 vezes mais que o normal em diabéticos, somando aproximadamente 10% da Hb eritrocitária normal. A Hb Alc tem em sua estrutura uma molécula de glicose ou hexose semelhante ligada, o que propicia maior afinidade de ligação ao O_2 para os tecidos. Por outro lado, há um aumento de 2-3 DPG intra-eritrocitário que por sua vez diminui a capacidade de Hb A de se ligar ao O_2 . A elevação desse metabolito também pode inibir a agregação plaquetária e sua concentração eritrocitária é diretamente relacionada ao nível de fosfato plasmático. O nível de Hb Alc é o mesmo, independente da presença de microangiopatia, mas o 2-3 DPG é maior em diabéticos com complicação vascular.⁽³⁾

5. **FATOR GENÉTICO** — Alguns autores sugerem uma associação genética entre diabetes com retinopatia proliferativa e glaucoma primário (ou de ângulo aberto), de acordo com a resposta deste ao teste do corticóide tópico.⁽¹⁴⁾

O glaucoma primário apresenta em sua maioria uma pressão intraocular (PIO) aumentada, que pode se elevar ainda mais em resposta ao teste com uso de corticóide (pacientes corticóide-responsivos). Esse teste é padronizado com uso tópico de Decadron a 0,5%, 4 vezes ao dia, durante seis semanas, com medidas da PIO. Alguns pacientes têm resposta fortemente positiva, aumentando significativamente o PIO; outros tem uma resposta moderada, e um terceiro grupo apresenta apenas uma discreta elevação, não diferente de pacientes normais.⁽¹⁶⁾

Alguns estudos mostraram uma alta prevalência de glaucoma primário corticóide-responsivo em diabéticos, e vice-versa, existe uma alta prevalência de diabetes clínico ou de curva glicêmica alterada em pacientes com glaucoma primário com teste positivo ao corticóide.

Observa-se, ainda, que pacientes diabéticos com glaucoma e que se enquadram no grupo corticóide-responsivos raramente desenvolvem retinopatia proliferativa. Esse tipo de complicação, entretanto, parece ocorrer com frequência muito maior no grupo de diabéticos com PIO persistentemente baixa.⁽¹⁶⁾

Essas observações sugerem que além da possível associação genética entre diabetes e glaucoma primário,

exista também um efeito protetor de um nível mais elevado de pressão intra-ocular encontrado no grupo corticóide-responsivo.^(11,17)

Alguns autores chegam a sugerir o uso do teste de corticóide tópico para prognóstico da angiopatia diabética.⁽¹⁶⁾

bética.⁽¹⁷⁾

6. **ALTERAÇÕES HORMONAIS** — O hormônio de crescimento (GH) parece estar aumentado no diabetes juvenil. Observa-se aumento do GH após exercícios em diabetes de longa duração, com retinopatia. Demonstrou-se aumento da fragilidade capilar cutânea após administração de GH e recentemente demonstrou-se que essa fragilidade aumentada associada à retinopatia diabética reverte após hipofisectomia. A raridade de microangiopatia severa em acromegalia com diabetes é atribuído ao antagonismo da ação de GH ao desenvolvimento dessas lesões pelos elevados níveis de insulina presentes nesses pacientes.⁽³⁾

O **Glucagon** além de aumentar a glicogenólise hepática parece estimular a produção de proteínas de fase aguda, contribuindo para aumentar a atividade enzimática lisossomal no diabetes. Há evidências de aumento de B glicuronidase e N-acetil glicosaminidase, embora não se identifique seu tecido de origem. Esse aumento é proporcional ao nível de glicemia e diminui rapidamente quando a glicemia cai.⁽³⁾

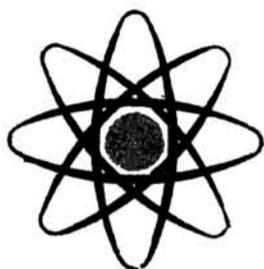
Tanto a liberação de GH como a do glucagon, são bloqueadas pela somatostatina, agente neuro-hormonal recentemente descoberto.

REFERÊNCIAS

- Williams, R. H.; Porte, D. Jr. — Pancreas. In: Textbook of Endocrinology — Williams, R. H. (ed.) Philadelphia, W. B. Saunders Co. 5.^a ed., 1974.
- Bondy, P. K.; Felig, P. — Disorders Of Carbohydrate Metabolism. In: Duncan's Diseases of Metabolism — Bondy, P. K. et al (eds) Philadelphia, W. B. Saunders Co, 7.^a ed., 1974.
- Mc Millan, D. — Deterioration of the microcirculation in diabetes. Diabetes 24(10): 944, 1975.
- Siperstein, M. D. et al — Studies of muscle capillary basement membranes in normal subjects, diabetic, and pre diabetic patients. J. Clin. Invest. 47: 1973, 1968.
- Williamson, J. R. et al — Microvascular disease in diabetes Med. Clin. N. Amer. 55:847, 1971.
- Jraco, R. et al. — Capillary basal lamina thickening. Its relationship to endothelial cell death and replacement. J. Cell Biol. 47: 281, 1970. In: Diabetes Mellitus. Marble, A.; White, P. et al (eds) Philadelphia, Lea & Febiger, 1971.
- Spiro, R. G. — Glycoproteins and diabetic microangiopathy. In: Jos-Lea & Febiger, 1971.
- Harrower, A. D. B. — Cardiovascular disease in diabetes mellitus. Brit. J. Clin. Pract. 31 (5): 47, 1977.
- Page, M. MeB.; Walkins, P. J. — The heart in diabetes: autonomia neuropathy and cardiomyopathy. Clin. Endocr. Metab. 6(2): 377, 1977.
- Wajchenberg, B. L. — (ed) — Manifestações clínicas do diabetes mellitus. In: Diabetes Mellitus, São Paulo Ed. Sarvier, 1970.
- Haroon, T. S. — Diabetes and Skin — a review. Scot. Med. J. 19:257, 1974.
- Ellenberg, M. — Diabetic foot. N. Y. State J. Med. 73: 2778, 1973.
- Keen, H.; Jarret, J. — (ed). Complications of Diabetes. London, Edward Arnold Publishers, 1975.
- Palmberg, P. F. — Diabetic retinopathy. Diabetes 26(7): 703, 1977.
- Kohner, E. M. — Diabetic retinopathy. Clin. Endocr. Metab. 6(2): 345, 1977.
- Becker, B. — Diabetes mellitus and primary open angle glaucoma. Am. J. Ophthalm. 71 (1): 1, 1971.

Resumo: Os autores fazem uma revisão e análise crítica dos diversos tipos de lesões orgânicas que aparecem durante a evolução do diabetes, discutindo alguns aspectos fisiopatológicos e clínicos.

Abstract: The authors point out some critical aspects of the most important kinds of organic injuries that usually arise during the evolution of diabetes.



instituto de radioterapia osvaldo cruz s/c ltda.

dr. j. roberto barreto lins - diretor - crm 1092 - cic 005980978
dr. marcos w. lederman - diretor - crm 11546 - cic 005680078
dr. a. costa pinto - consultor científico - crm 8093 - cic 023879568
dr. salim aisen - médico - crm 13425 - cic 038998888
dr. camillo segredo - médico - crm 156 - cic 001867248
dr. josé waldemar petitto - médico - crm 16206 - cic 230516638
dr. odilon v. campos filho - médico - crm 15236 - cic 271245508
dr. yoram weissberger - médico - crm 15776 - cic 538118798
dr. avelino antonangelo filho - médico - crm 23892 - cic 793878888-00
dr. carlos victorio feriancic - médico - crm 13785 - cic 295381908/82
dr. wladimir nadalin - médico - crm 24931 - cic 76171612804
dr. shalom kalnicki - médico - crm 22.103 - cic 676258198-68
dr. dirceu m. vizeu - físico hospitalar - abfm 6 - cic 065389088
dr. luiz a. m. scaff - físico hospitalar - abfm 25 - cic 464680218

rua joão julião, 331 - fones 287-2516 - 287-2166 - são paulo - brasil
iroc - mod. 014

**Senhores médicos, operem
com um banco que oferece
um tratamento à sua altura.**



NOROESTE

Em cada agência
um banco inteiro