

COMPLICAÇÕES CRÓNICAS DA DIABETES

II PARTE

MARIA DA SILVA AZEVEDO

Centro de Metabolismo e Endocrinologia. Instituto de Química Fisiológica. Faculdade de Medicina de Lisboa.
Hospital de Santa Maria.

RESUMO

Discute-se o papel da hiperglicémia na etiopatogenia das complicações crónicas da Diabetes. A Diabetes Mellitus é caracterizada por hiperglicémia persistente e essa hiperglicémia poderá ser responsável pelas complicações crónicas que acompanham a Diabetes de longa evolução. A glucose na célula insulino-independente vai atingir concentrações equivalentes às do plasma. Activa a via dos poliols, de que resulta aumento de concentração de sorbitol. Este difunde e é lentamente metabolizado em frutose. Há um aumento de pressão osmótica e inchaço subsequente. Mas, também a glicosilação não enzimática de proteínas, devido à hiperglicémia, vai, não só alterar a função das proteínas, como poderá, se estas tiverem uma vida média longa, alterar a sua estrutura, e inclusivé, gerar produtos tóxicos. Estas alterações poderão ser responsáveis pela microangiopatia, catarata e neuropatia diabéticas.

SUMMARY

Chronic complications of diabetes — Part II

The importance of hyperglycemia in the etiology of chronic complications of diabetes is discussed. Glucose in the insulin independent cell will attain the same concentrations as in the blood plasma. It activates the polyol pathway, with increase in the concentration of sorbitol. This compound does not diffuse and is transformed slowly. The consequence is a raised osmotic pressure and subsequent cell swelling. Non enzymatic glycosylation of protein interferes with their functions. If proteins have a prolonged half life, their structure may be affected and toxic products may be formed. These alterations are responsible for the appearance of micro and macroangiopathy, cataract and neuropathy in diabetes

ATEROSCLEROSE NA DIABETES MELLITUS

É a maior causa de morte de diabéticos tipo II. Não está relacionada com a falta de insulina, pois o hiperinsulinismo cursa com aterosclerose na maior parte dos casos.

A aterosclerose é essencialmente da aorta, artérias coronárias e dos membros inferiores.

A aterosclerose diabética não é diferente da devida a outras causas, quer no que diz respeito à distribuição, quer em relação ao aspecto morfológico.

Não parece estar relacionada com as alterações capilares. São frequentes as alterações dos lípidos.

Os diabéticos têm contudo muito maior susceptibilidade às oclusões trombóticas arteriais do que a doença da parede arterial.

O estudo Framingham demonstrou que a hiperglicémia é um factor de risco para a aterosclerose e é, pelo menos, tão importante como a hipercolesterolemia ou peso excessivo.

Mas a hiperglicémia, por si, não é determinante, da mesma maneira que os triglicéridos ou o colesterol que parecem estar relacionados independentemente com as lesões.

A hipertriglicerémia é mais comum nos diabéticos com doença arterial do que a hipercolesterolemia.

A obesidade está relacionada com os níveis plasmáticos dos triglicéridos, tanto na população normal, como nos diabéticos, mas parece ser independente da aterosclerose, nestes últimos.

Os indivíduos não diabéticos com lesões ateroscleróticas têm uma elevação exagerada de insulina, em resposta à administração de glucose.

Verifica-se nos diabéticos tipo II (não insulino dependentes) um aumento da razão insulina/glicémia após subrecarga com glucose.

A administração de insulina a ratos diabéticos pela aloxana, parece favorecer o aparecimento de aterosclerose.

Mas, por si, a hiperglicémia provoca:

- 1 - disfunção das células endoteliais
- 2 - aumento da interação das plaquetas
- 3 - aumento da libertação do factor de crescimento derivado das plaquetas
- 4 - secreção de colagénio alterado
- 5 - alteração de proteoglicans
- 6 - diminuição da degradação intracelular das LBD (lipoproteínas de baixa densidade)
- 7 - aumento da degradação intracelular das LAD (lipoproteínas de alta densidade)
- 8 - diminuição da fibronólise
- 9 - inibição anti-trombina III

Na diabetes existe alteração dos lípidos e proteínas.

- 1 - aumento da produção hepática de acetyl-CoA e corpos cetónicos.
- 2 - diminuição da remoção periférica de quilomicrons e LMBD (lipoproteínas de muito baixa densidade)
- 3 - aumento da produção hepática das LMBD
- 4 - aumento da síntese de colesterol
- 5 - diminuição da remoção do colesterol dos tecidos
- 6 - diminuição das LBD-colesterol (tipo II)

Vejamos agora como a hiperglicémia pode concorrer para a indução da aterosclerose (Fig. 13).

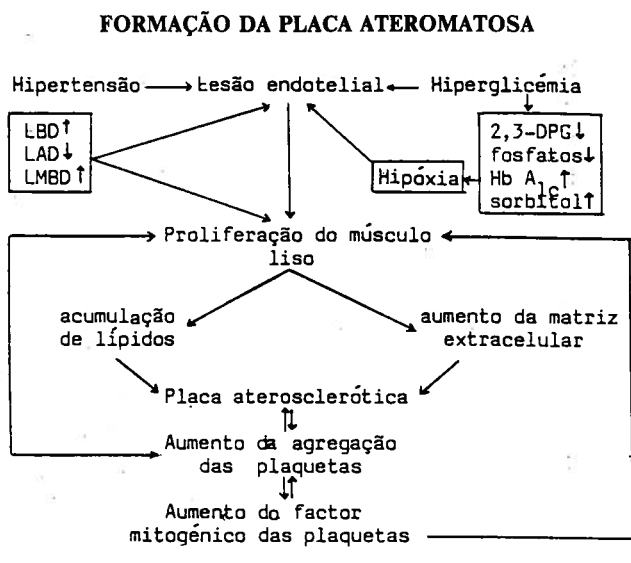


Figura 13: Papel da hiperglicémia na indução da formação da placa aterosclerótica.

As células endoteliais são sujeitas a stress por estes dois parâmetros alterados.

A hiperglicémia, por sua vez, é determinante de diminuição de 2,3-DPG, Pi e de aumento de HbA_{1c} e sorbitol do eritrócito que induzem hipoxia; esta agrava a lesão endotelial.

Há, como sabemos, alteração das lipoproteínas. As plaquetas são alteradas por essa lesão endotelial, pois que se expõe o endotélio. Esta exposição induz aumento de agregação das plaquetas e estas libertam o factor de crescimento derivado das

ATEROSCLEROSE NA DIABETES MELLITUS

Causas: Falta de insulina, por si?
Hiperglicémia?

Hiperglicémia ocasiona

1. Disfunção das células endoteliais
2. Aumento de agregação das plaquetas
3. Aumento de libertação do factor de crescimento derivado das plaquetas
4. Secreção de colagénio alterado
5. Alteração dos proteoglicans
6. Diminuição da degradação intracelular das LBD
7. Aumento da degradação intracelular das LAD
8. Diminuição da fibrinolise
9. Inibição da anti-trombina III

Figura 14: Aterosclerose na diabetes mellitus (resumo)

plaquetas que é mitogénico para as células musculares lisas, formam a placa aterosclerótica, por induzirem síntese aumentada de lipídios e de matriz extracelular.

No seu conjunto este processo activa ainda mais a agregação das plaquetas e entra-se num ciclo vicioso.

Verifica-se porém, que a aterosclerose não está directamente correlacionada com o tempo ou gravidade da diabetes, nem parece poder ser prevenida pela redução da glicémia, usando meios terapêuticos.

NEUROPATIA DIABÉTICA

A neuropatia diabética pode dominar o quadro clínico da doença. É muitas vezes a queixa principal do doente e a razão que leva este ao médico. Mesmo sem sinais ou sintomas clínicos é possível verificar, precocemente, alterações por electromiografia.

Há muitos tipos de neuropatia diabética, e se é possível que todas elas estejam em princípio relacionadas com as mesmas anomalias fisiopatológicas, também diferentes factores poderão contribuir para determinar o tipo e a gravidade da neuropatia.

Segundo Porte, são os seguintes os tipos de neuropatia diabética:

- Polineuropatia difusa
- Neuropatia motora amiotrófica
- Mononeuropatia (radiculopatia)
- Neuropatia autónoma motora sensitiva

As causas da polineuropatia autónoma e da neuropatia proximal motora parecem ser diferentes.

- a) polineuropatia autónoma por degenerescência axonal, em que há compromisso da célula de Schwann
- b) neuropatia proximal motora parece ser devida a trombozes intravasculares, por alteração do balanço tromboxano (que se eleva) e prostaciclina (que diminui). Esses pequenos trombos, resultantes do aumento da agregação das plaquetas, conduzem a isquémia endoneural e consequente neuropatia.

São as seguintes as alterações fisiológicas verificadas na neuropatia diabética:

- Diminuição do fluxo axonal anterógrado
- Diminuição do transporte axonal retrógrado
- Diminuição da recaptação de proteínas neuronais
- Histologicamente encontram-se as seguintes alterações patológicas:

- 1 - A nível do tecido nervoso - desmielinização devida a função anormal das células de Schwann. Presença de corpos lipídicos nesta célula.
- 2 - Espessamento da membrana basal axonal da célula de Schwann.
- 3 - A nível do vasa nervorum - espessamento e esclerose, depósito PAS positivo e presença de microtrombos, por aumento de agregação plaquetária.

A causa da neuropatia é, como verificámos, múltipla.

É possível detectar as seguintes alterações bioquímicas a nível do nervo:

- 1 - Aumento da concentração de sorbitol. A célula de Schwann possui aldose redutase. Esta célula é livremente permeável à glucose. Logo a consequência é a acumulação de sorbitol. Como este é lentamente metabolizado em frutose e não atravessa a membrana celular, acumula-se, chamando água e induzindo inchaço celular, de que resulta deficiente oxigenação.

- 2 - Diminuição do mioinositol. Esta diminuição, é devida tanto a defeito de síntese como à inibição da sua captação pela célula neuronal.
- 3 - Diminuição de actividade da ATPase (regulada pelo mioinositol).
- 4 - Existe glicosilação não enzimática das tubulinas (é mascarado o ponto de ligação para a GTP na lisina). As tubulinas não polimerizam, agravando o compromisso do transporte axonal.
- 5 - Glicosilação também não enzimática da mielina.
- 6 - Alteração da composição dos fosfolípidos (fosfatidil-inositol diminui).
- 7 - Existe diminuição da concentração das fosfoinosítidos. Vai ocasionar disfunção neuronal.
- 8 - Verifica-se ainda diminuição da actividade da tioquinase (acetilação do CoA) de que resulta diminuição na síntese de acetil-colina e da síntese de lípidos.

Agora vejamos como o aumento da glicémia interfere com as concentrações intracelulares de mioinositol.

A glucose ocupa normalmente o seu transportador na célula, mas se existir hiperglicémia, a glucose compete com o inositol para o transportador deste, que não é selectivo. Inibe-se assim, o transporte do mioinositol, e este diminui na célula.

Mas, por sua vez, o aumento de glucose intracelular ocasiona, como já sabemos, aumento de sorbitol, com chamada de água inchaço.

ALTERAÇÕES BIOQUÍMICAS NA NEUROPATIA

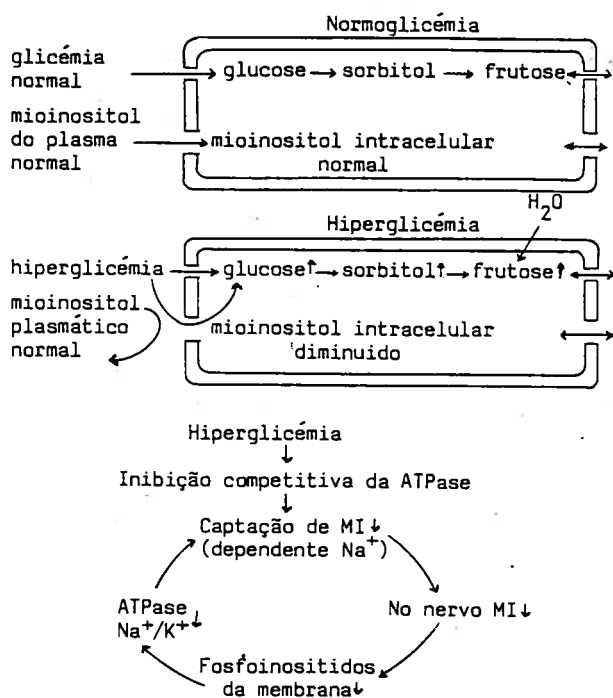


Figura 15: Alterações bioquímicas verificadas na neuropatia diabética.

Compreende-se porque é que a inibição competitiva da glucose em relação ao transporte de mioinositol, ocasiona diminuição de MI no nervo e logicamente de fosfoinosítidos na

membrana. Há alteração dos fosfolípidos da membrana e inibição da ATPase Na^+/K^+ .

Como o transporte de inositol também é dependente da ATPase, logo cria-se um ciclo vicioso que agrava a situação.

NEUROPATIA DIABÉTICA

Alterações fisiológicas

1. Diminuição do fluxo axonal
2. Diminuição da recaptação das proteínas neuronais
3. Diminuição do transporte axonal retrógrado

Alterações patológicas (nervo)

1. Desmielinização devida a função anormal das células de Schwann
2. Presença de corpos lipídicos na célula de Schwann
3. Espessamento da membrana basal axonal da célula de Schwann
4. Perda axonal e degenerescência das terminações nervosas

Alterações patológicas (Vasa nervorum)

1. Deposito PAS positivo
2. Espessamento e esclerose
3. Aumento da agregação das plaquetas (microtrombos)

Figura 16: Neuropatia diabética (resumo)

CATARATA DIABÉTICA

Este tipo de catarata inicia-se pelo aparecimento de vacuolos na região equatorial; segue-se a opacificação do núcleo do cristalino.

A catarata diabética parece ser semelhante à catarata da galactosémia, mas tem uma evolução mais longa. É pois uma *catarata de açúcares*.

A activação da aldose redutase, resultante da concentração elevada de glucose, parece ser a causa principal.

O sorbitol acumula-se e conduz a inchaço das fibras do cristalino. Existe também pelas razões apontadas diminuição de mioinositol e conseqüente inibição da ATPase.

A glicosilação não enzimática, das cristalinas também é em parte responsável pela catarata, pois conduz à desnaturação das proteínas.

A glicosilação facilita a oxidação dos grupos SH formando pontes S-S. Verifica-se ainda a formação de compostos acastanhados - as melanoidinas - *Compostos de Maillard tardios*.

Mas a formação de sorbitol, conduz a uma depleção de NADPH, pois este é consumido.

Este nucleótido é necessário para a manutenção do glutatião na forma reduzida.

É cofactor da redutase do glutatião.

O glutatião reduzido (GSH) atinge no cristalino a concentração mais elevada do corpo humano (100 mM). Deste, só cerca de 1% é que está normalmente oxidado.

O O_2 no cristalino é transportado, ligado ao GSH, talvez para

impedir os seus efeitos lesivos (geração de radicais livres).
 É ainda importante para a neutralização de radicais de O₂, (H₂O₂) e lipoperóxidos, resultantes da fotoxidação.
 É pois provável, que o consumo de NADPH ocasione diminuição do papel protector do GSH na neutralização de radicais de O₂ (Fig. 17).

CATARATA DIABÉTICA

Início-formação de vácuolos na região equatorial
 Segue-se a opacificação do núcleo do cristalino

Causas da Catarata

- Aumento de [sorbitol]
- Diminuição de [mioinositol]
- Diminuição de [NADPH]
- Diminuição de [GSH]
- cristalino [GSH] = 100mM
- Glicosilação não enzimática das proteínas (cristalinas)

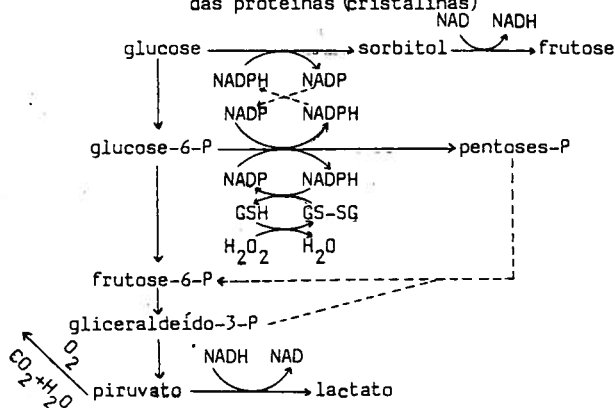


Figura 17: Catarata diabética (resumo)

CONCLUSÕES

As complicações da diabetes podem ser agudas ou sub-agudas (neste caso são devidas a alterações metabólicas várias) ou então podem ser crónicas (Fig. 18).

COMPLICAÇÕES DA DIABETES MELLITUS

Agudas ou subagudas - Alterações metabólicas várias

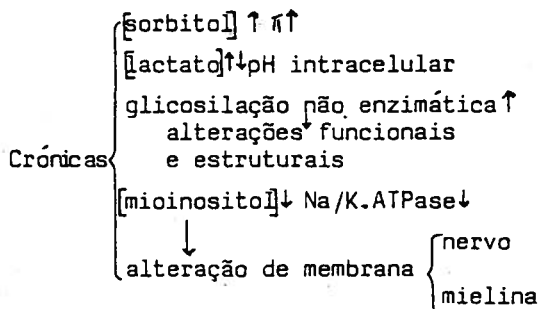


Figura 18: Complicações da diabetes mellitus (resumo)

As complicações crónicas são devidas essencialmente à hiperglicémia. Pois esta determina:

- a) aumento da concentração intracelular de sorbitol, o que irá induzir aumento da pressão osmótica intracelular
- b) acumulação de lactato e conseqüente diminuição do pH intracelular
- c) glicosilação não enzimática das proteínas, que irá alterar a função e estrutura das proteínas
- d) finalmente, a hiperglicémia vai condicionar diminuição da concentração do mioinositol intracelular, o que fará com que haja diminuição da ATPase Na⁺/K⁺ e alteração da composição dos fosfolipídios das membranas, tanto do nervo como de mielina.
 A diminuição do mioinositol vai ainda determinar diminuição da velocidade de condução nervosa.

BIBLIOGRAFIA

1. AARTS P.A.M.M., HEETHAAR R.M. E SIXMA J.J. - Red Blood Cell Deformability influences platelets-vessel wall interaction in flowing blood. *Blood* 64, 1228, 1984.
2. AKAGI Y., YAJIMA Y., KADOR P.F., KUWABARA T. E KINOSHITA J.H. - Localization of aldose reductase in human eye. *Diabetes* 33, 562, 1984.
3. BARBOSA J. E SANER B. - Do genetic factors play a role in the pathogenesis of diabetic microangiopathy? *Diabetologia* 27, 487, 1984
4. BEYER-MEARS A. E CRUZ E. - Reversal of diabetic cataract by sorbinil, an aldose reductase inhibitor. *Diabetes* 34, 15, 1985.
5. BEYER-MEARS A., KU L. E COHEN M.P. - Glomerular polyol accumulation in diabetes and its prevention by oral sorbinil. *Diabetes* 33, 604, 1984.
6. BHUYAN K.C. E BHUYAN D.K. - Molecular mechanism of cataractogenesis: II. Evidence of lipid peroxidation and membrane damage. In: *Oxy radicals and their scavenger systems. Elsevier Science Pub.* 1983, pg. 349.
7. BOOT R.H. E HEATH H. - Identification of fructose as the retinopathic agent associated with the ingestion of sucrose-rich diets in the rat. *Metabolism* 29, 1247, 1980.
8. BROWN D.M., ANDRES G. ET AL - Kidney complications. *Diabetes* 31, (supl. 1), 71, 1982.
9. BROWNLIE M. E CERAMI A. - The biochemistry of the complications of diabetes mellitus. *An. Rev. Biochem.* 50, 385, 1981.
10. BROWNLIE M., VLASSARA H. E CERAMI A. - Inhibition of heparin catalyzed human antitrombin III activity nonenzymatic glycosylation possible role in fibrin deposition in diabetes. *Diabetes* 33, 532, 1984.
11. BROWNLIE M., VLASSARA H. E CERAMI A. - Nonenzymatic glycosylation and the pathogenesis of diabetic complications. *Annals Int. Med.* 101, 527, 1984.
12. BROWNLIE M., VLASSARA H. E CERAMI A. - Nonenzymatic glycosylation reduces the susceptibility of fibrin to degradation by plasmin. *Diabetes* 32, 680, 1983.
13. BRYSEWSKA M. E LEYKO W. - Effect of insulin on human erythrocyte membrane fluidity in diabetes mellitus. *Diabetologia* 24, 311, 1983.
14. BUNN H.F. - Nonenzymatic glycosylation of protein relevance to diabetes. *Am. J. of Med.* 70, 325, 1981.
15. CAHILL JR. G., SOLLDNER J., HARRIS G. E FOSTER R. - Practical developments in diabetes research. *Diabetes* 21, 703, 1972.
16. CHAVERS B., ETZWILER D., BARBOSA J., BACH F.H. E MICHAEL A.F. - Albumin of type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 26, 415, 1984.
17. CLEMENTS JR. R.S. - Diabetic neuropathy - new concepts of its etiology. *Diabetes* 28, 604, 1979.
18. CLEMENTS R.S. E REYNERTSON R. - Myoinositol metabolism

- in diabetes mellitus - Effect of insulin treatment. *Diabetes* 26, 215, 1977.
19. COGAN D.G., ET AL - Aldose reductase and complications of diabetes. *Annals of internal medicine* 101, 82, 1984.
 20. DORNAN J. ET AL - Properdin factor B (Bf) allele Bf1 specifies an HLA-B 18 diabetogenit haploty. *Diabetes* 29, 423, 1980.
 21. DORNAN T.L., ET AL - Genetic susceptibility to the development of retinopathy in insulin - dependent diabetes. *Diabetes* 31, 189, 1982.
 22. DRAEGER K.E., RISTELI J., REGITZ G. E NEUBAUER H.P. - Effect of insulin treatment on glucosyltransferase activity and circulating basement membrane proteins in streptozotocin diabetic rats. In: *Lessons from Animal Diabetes* (Shafir E. e Renold A.E., eds), 1984, pg. 436.
 23. DRURY P.L. - Diabetes and arterial hypertension. *Diabetologia*, 124, 1, 1983.
 24. ELLIS E.N. - Relationship of renal size to nephropathy in type 1 (insulin dependent) diabetes. *Diabetologia* 28, 12, 1985.
 25. ENGERMAN R., ET AL - Ocular complications. *Diabetes* 31, sup. 1, 82, 1982.
 26. GABBAY K.H. - The Sorbitol pathway and the complications of diabetes. *The New Engl. J. of Med.* 288, 831, 1973.
 27. GANDA O. - Pathogenesis of macrovascular disease in the human diabetic. *Diabetes* 29, 931, 1980.
 28. GONEN B., BAENZIGER J., SCHONFELD G., JACOBSON D. E FARRAR P. - Nonenzimatic glycosylation of low density lipoproteins in vitro - effects on cell-interactive properties. *Diabetes* 31, 1029, 1982.
 29. GONZALEZ R.E., ET AL - Direct measurement of polyol pathway activity in the ocular lens. *Diabetes* 33, 196, 1984.
 30. GRAGNOLI G., SIGNORINI A.M. ET TANGANELI I. - Non-enzymatic glycosylation of urinary proteins in type 1 (insulin-dependent) diabetes: correlation with metabolic control and the degree of proteinuria. *Diabetologia* 26, 411, 1984.
 31. GREENE D.A., DE JESUS P.V. E WINEGRAD A.I. - Effects of insulin and dietary myoinositol on impaired peripheral motor nerve conduction velocity in acute streptozotocin diabetes. *The J. of Clin. Invest.* 55, 1326, 1975.
 32. GREENE D.A. E LATTIMER S.A. - Action of sorbinil in diabetic peripheral nerve - Relationship of polyol (sorbitol) pathway inhibition to a myo-inositol-mediated defect in sodium-potassium ATPase activity. *Diabetes* 33, 712, 1984.
 33. GREENE D.A. E LATTIMER S.A. - Impaired rat sciatic nerve sodium-potassium adenosine triphosphatase in acute streptozotocin diabetes and its correction by dietary myo-inositol supplementation. *J. Clin. Invest.* 72, 1058, 1983.
 34. GREENE D.A. E LATTIMER S.A. - Sodium and energy-dependent uptake of myo-inositol by rabbit peripheral nerve. *J. Clin. Invest.* 70, 1009, 1982.
 35. HAITAS B., ET AL - Abnormal endothelial release of fibrinolytic activity and fibronectin in diabetic microangiopathy. *Diabetologia* 27, 493, 1984.
 36. HANDELSMAND J. E TURTLE J.R. - Clinical trial of an reductase inhibitor in diabetic neuropathy. *Diabetes* 30, 459, 1981.
 37. HASSLACHER CH., STECH W., WAHL P. E RITZ E. - Blood pressure and metabolic control as risk factors for nephropathy in type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 28, 6, 1985
 38. HOSTETTER T.H. - Diabetic nephropathy. *New Engl. J. Med.* 312, 642, 1985.
 39. ISHIBASHI T., TANAKA K. E TANIGUCHI Y. - Platelet aggregation and coagulation in the pathogenesis of diabetic retinopathy in rats. *Diabetes* 30, 601, 1981.
 40. JAKOBSEN J. E SIDENUS P. - Decreased axonal transport of structural proteins in straptozotocin diabetic rats. *J. Clin. Invest.* 66, 292, 1980.
 41. JARRETT R.J. E VIBERTI G.C. - Risk of nephropathy in diabetes mellitus: problems of methodology and terminology. *Diabetologia* 28, 181, 1985.
 42. JUDZEWITSCH R.G., ET AL - Aldose reductase inhibition improves nerve conduction velocity in diabetic patients. *New Engl. J. of Med.* 308, 119, 1983.
 43. KANNEL W.B., GORDON T. E CASTELLI W.P. - Obesity, lipids, and glucose intolerance the framingham study. *Am. J. Clin. Nut.* 32 1238, 1979.
 44. KELLER U., BEGLINGER CH. E BERGER W. - Identification of subjects with a high risk of developing type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 28, 57, 1985.
 45. KENNEDY L. E BAYNES J.W. - Non-enzymatic glycosylation and the chronic complications of diabetes: an overview. *Diabetologia* 26, 93, 1984.
 46. KNOWLER W.C., BENNETT P.H. E BALLINTINE E.J. - Increased incidence of retinopathy in diabetics with elevated blood pressure. *New Engl. J. Med.* 303, 645, 1980.
 47. LAMBERTON R.P., ET AL - Von willebrand factor (VIII R: Ag), fibronectin, and insulin-like growth factors I and II in diabetic retinopathy and nephropathy. *Diabetes* 33, 125, 1984.
 48. LIANG J. E GOLDBERG M.F. - Treatment of diabetic retinopathy. *Diabetes* 29, 841, 1980.
 49. MALONE J.I., KNOX G. E HARVEY C. - Sorbitol accumulation is altered in type (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 27, 509, 1984.
 50. MALONE J.I., ET AL - Red blood cell sorbitol as an indicator of polyol pathway activity. Inhibition by sorbitol in insulin-dependent diabetic subjects. *Diabetes* 33, 45, 1984.
 51. MAUER S.M., STEFFES M.W. E BROWN D.M. - The kidney in diabetes. *Am. J. Med.* 70, 603, 1981.
 52. MAUER S.M. E STEFFES M.W. - The role of the kidney biopsy in the understanding of nephropathy in type II diabetes. In: *Diabetes* (Eric N. Mngola, ed.) *Excerpta Medica* 1982, pg. 487.
 53. MAUER S.M., ET AL - Structural functional relationships in diabetic nephropathy. *J. Clin. Invest.* 74, 1143, 1984.
 54. MCMOLLAN D.E. - Insulin, diabetes, and the cell membrane: an hypothesis. *Diabetologia*, 24, 308, 1983.
 55. MCVERRY B.A., FISHER C., HOPP A. E HUEHNS E.R. - Production of pseudodiabetic renal glomerular changes in mice after repeated injections of glucosylated proteins. *The Lancet* 1, 738, 1980.
 56. MILLER J.A., GRAVALLESA E. E BUNN H.F. - Nonenzymatic glycosylation of erythrocyte membrane proteins. *J. Clin. Invest.* 65, 896, 1980.
 57. MODAN M., ET AL - Hyperinsulinemia. A link between hypertension obesity and glucose intolerance. *J. Clin. Invest.* 75, 809, 1985
 58. MOGENSEN C.E. - Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *New Engl. J. Med.* 310, 356, 1984.
 59. MOORE S. - Responses of the arterial wall to injury. *Diabetes* 30, Sup. 2, 8, 1981.
 60. O'HARE J.A., FERRISS J.B., TWOMEY B. E O'SULLIVAN D.J. - Poor metabolic control, hypertension and microangiopathy independently increase the transcappillary escape rate of albumin in diabetes. *Diabetologia* 25, 260, 1983.
 61. PAPE A., GUITTON J.D. E MUH J.P. - Modifications of glomerular basement membrane cross-links in experimental diabetic rats. *Bioch. Bioph. Acta Res. Comm.* 100, 1214, 1981.
 62. PORTE D., GRAF R.J., HALTER J.B. E HALAR E. - Diabetic neuropathy and plasma glucose control. *Am. J. Med.* 70, 195, 1981.
 63. RASCH R. E NÖRGAARD J.O.R. - Experimental diabetic nephropathy. In: *Lessons from Animal Diabetes* (E. Shafir e A.E. Renold, eds), 1984, pg. 392.
 64. REDDI A. E CAMERINI R. - Metabolism of glomerular basement membrane in diabetes mellitus. In: *Diabetes* (Eric N. Mngola, ed) *Excerpta Medica*, 1982, pg. 449.
 65. REIMERS R.C., SUTERA S.P. E JOIST J.H. - Potentiation by red blood cells of shear - induced platelet aggregation: relative importance of chemical and physical mechanisms. *Blood* 64, 1200, 1984.

66. ROTTER J.I., ANDERSON C.E., RUBIN R., CONGLETON J.E., TERASAKI P.I. E RIMOIN D.L. - HLA genotypic study of insulin-dependent diabetes: the excess of DR3/DR4 heterozygotes allows rejection of the recessive hypothesis. *Diabetes* 32, 2, 1983.
67. SATOH M., IMAIZUMI K., BESSHO T. E SHIGA T. - Increased erythrocyte aggregation in diabetes mellitus and its relationship to glycosylated haemoglobin and retinopathy. *Diabetologia* 27, 517, 1984.
68. SCHMIDT R.E. E SCHARP D.W. - Axonal dystrophy in experimental diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes* 31, 761, 1981.
69. SEGAL S., HWANG S.M., STERN J. E PLEASURE D. - Inositol uptake by cultured isolated rat schwann cells. *Bioch. Bioph. Res. Comm.* 120, 486, 1984.
70. SIDENIUS P. - The axonopathy of diabetic neuropathy. *Diabetes* 31, 356, 1982.
71. SIDENIUS P. E JAKOBSEN J. - Reversibility and preventability of the decrease in slow axonal transport velocity in experimental diabetes. *Diabetes* 31, 689, 1982.
72. SIMMONS D.A., WINEGRAD A.I. E MARTIN D.B. - Significance of tissue myo-inositol concentrations in metabolic regulation in nerve. *Science* 217, 448, 1982.
73. STEFFES M.W. - Studies of kidney and muscle biopsy specimens from identical twins discordant for type I diabetes mellitus. *New Engl. J. Med.* 312, 1282, 1985.
74. STEINBRECHER U.P. E WITZTUM J.L. - Glucosylation of low-density lipoproteins to an extent comparable to that seen in diabetes slows their catabolism. *Diabetes* 33, 130, 1984.
75. STEINER G. - Diabetes and atherosclerosis. *Diabetes* 30, sup. 2, 1, 1981.
76. STOUT R.W., BIERMAN E.L. E BRUNZELL J.D. - Atherosclerosis and disorders of lipid metabolism in diabetes. In: *Diabetes - its physiological and biochemical basis* (J. Vallance-Owen, ed) 1975, pg. 125.
77. THOMSON G. - HLA DR antigens and susceptibility to insulin-dependent diabetes mellitus. *Am. J. Genet.* 36, 1309, 1984.
78. TOMLINSON D.R., MORIARTY R.J. E MAYER J.H. - Prevention and reversal of defective axonal transport and motor nerve conduction velocity in rats with experimental diabetes by treatment with the aldose reductase inhibitor sorbinil. *Diabetes* 30, 470, 1984.
79. UNGER R.H. E GRUNDY S. - Hyperglycaemia as an inducer as well as a consequence of impaired islet cell function and insulin resistance: implications for the management of diabetes. *Diabetologia* 28, 119, 1985.
80. VIBERTI G. - Glomerular dysfunction in diabetes: relation to glycaemia and basis for its prevention. In: *Diabetes. Excerpta Médica* (Eric N. Mngola, ed) 1983, pg. 443.
81. VIBERTI G.C., BILOUS R.W., MACKINTOSH D., BENDING J.J. E KEEN H. - Long term correction of hyperglycaemia and progression of renal failure in insulin dependent diabetes. *Br. Med. J.* 286, 598, 1983.
82. VIBERTI G.C., ET AL - Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *The Lancet* 1, 1430, 1982.
83. VIBERTI G.C. - The patterns of proteinuria in diabetes mellitus: relevance to pathogenesis and prevention of diabetic nephropathy. *Diabetes* 33, 686, 1984.
84. VIBERTI G.C., ET AL - Effect of control of blood glucose on urinary excretion of albumin and B₂ microglobulin in insulin-dependent diabetes. *New Engl. J. Med.* 300, 638, 1979.
85. VLASSARA H., BROWNLEE M. E CERAMI A. - Excessive nonenzymatic glycosylation of peripheral and central nervous system myelin components in diabetic rats. *Diabetes* 32, 670, 1983.
86. WALDHÄUSL W.K., MARRAIN P.B. E KOMJATI M. - The role of glucagon amongst counterregulatory hormones. In: *Diabetes. Excerpta Médica* (E.N. Mngola, ed). 1982, pg. 377.
87. WALL R.T., RUBENSTEIN M.D. E COOPER S.L. - Studies on the cellular basis of atherosclerosis. The effects of atherosclerosis risk factors on platelets and the vascular endothelium. *Diabetes* 30, sup. 2, 39, 1981.
88. WAUTIER J.L., ET AL - Increased adhesion of erythrocytes to endothelial cells in diabetes mellitus and its relation to vascular complications. *New Engl. J. Med.* 305, 237, 1981.
89. WEYNE L., SHEN S., KHATAMI M. E ROCKEY J.H. - Stimulation of retinal capillary pericyte protein and collagen synthesis in culture by high-glucose concentration. *Diabetes* 33, 785, 1984.
90. WHITING P.H., PALMANO K.P. E HAWTHORNE J.N. - Enzymes of myo-inositol lipid metabolism in rats with streptozotocin-induced diabetes. *Bioch. J.* 179, 549, 1979.
91. WINEGRAD A.I. E GREENE D.A. - Diabetic polyneuropathy: the importance of insulin deficiency, hyperglycemia and alterations in myo-inositol metabolism in its pathogenesis. *New Engl. J. Med.* 295, 1416, 1976.
92. WILLIAMS J.R. - Complications associated with diabetes in animals. I - Renal; II - Neural; III - Ocular. In: *Lessons from Animal Diabetes* (E. Shafir e A.E. Renold, eds) 1984, pg. 513.
93. WINOCOUR P., HALUSHKA P.V. E COLWELL J.A. - Platelet dysfunction in diabetic microangiopathy. In: *Diabetes. Excerpta Médica* (E.N. Mngola, ed) 1982, pg. 459.
94. WISEMAN M.J., SAUNDERS A.J., KEEN H. E VIBERTI G.C. - Effect of blood glucose control on increased glomerular filtration rate and kidney size in insulin-dependent diabetes. *New Engl. J. Med.* 312, 617, 1955.
95. WISEMAN M., VIBERTI G., MACKINTOSH D., JARRET R.J. E KEEN H. - Glycaemia, arterial pressure and micro-albuminuria in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 26, 401, 1984.
96. WITZTUM J.L., FISHER M., PIETRO T., STEINBRECHER U.P. E ELAM R.L. - Nonenzymatic glucosylation of high-density lipoprotein accelerates its catabolism in guinea pigs. *Diabetes* 31, 1029, 1982.
97. WITZTUM J.L., ET AL - Nonenzymatic glucosylation of low-density lipoprotein alters its biological activity. *Diabetes* 31, 283, 1982.
98. YUE D.K., HANWELL M.A., SATCHELL P.M. E TURTLE J.R. - The effect of aldose reductase inhibition on motor nerve conduction velocity in diabetic rats. *Diabetes* 31, 789, 1982.

Pedido de separatas: Maria da Silva Azevedo
 Centro de Metabolismo
 e Endocrinologia
 Instituto de Química Fisiológica
 Hospital de Santa Maria
 1600 Lisboa. PORTUGAL