

# A Microcirculação no Diabetes: Implicações nas Complicações Crônicas e Tratamento da Doença

---

## atualização

**LUIZ GUILHERME K. DE AGUIAR**  
**NIVALDO RIBEIRO VILLELA**  
**ELIETE BOUSKELA**

Laboratório de Pesquisas em Microcirculação, Departamento de Ciências Fisiológicas, Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes, Centro Biomédico, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, RJ.

## RESUMO

A microangiopatia diabética ainda é responsável por importante taxa de morbidade e mortalidade relacionada à doença. O dano endotelial parece ser o fator desencadeante na patogênese das complicações microvasculares. O diabetes mellitus e outras doenças metabólicas estão associados à disfunção endotelial, que é o marcador mais precoce conhecido da aterosclerose. Alterações da reatividade microvascular estão presentes tanto em portadores de diabetes mellitus quanto em indivíduos com fatores de risco para essa doença. A avaliação das funções endotelial e microvascular é possível através de diferentes métodos invasivos ou não. O controle adequado do diabetes mellitus é capaz de retardar ou talvez mesmo prevenir a doença microvascular. A disfunção microvascular, quando expressa somente por alterações da reatividade microvascular, pode ser melhorada com a correção de fatores de risco ou uso de drogas. **(Arq Bras Endocrinol Metab 2007;51/2:204-211)**

**Descritores:** Diabetes mellitus; Microcirculação; Reatividade vascular; Endotélio; Aterosclerose

## ABSTRACT

### **Microcirculation in Diabetes: Implications for Chronic Complications and Treatment of the Disease.**

Diabetic microangiopathy is responsible for an important rate of morbidity and mortality related to the disease. Endothelial damage seems to be the triggering factor in the pathogenesis of microvascular complications. Diabetes mellitus and other metabolic diseases are associated to endothelial dysfunction, the most precocious known marker of atherosclerosis. Changes on microvascular reactivity are present in patients with diabetes mellitus, as well as in individuals with risk factors for this disease. Evaluation of endothelial and microvascular functions is possible using different invasive or preferentially non-invasive methods. Adequate control of diabetes mellitus might postpone or perhaps even prevent the microvascular disease. Microvascular dysfunction, when seen only by changes on microvascular reactivity, could be ameliorated with correction of risk factors or drug treatment. **(Arq Bras Endocrinol Metab 2007;51/2:204-211)**

**Keywords:** Diabetes mellitus; Vascular reactivity; Endothelium; Atherosclerosis

*Recebido em 03/01/07*  
*Aceito em 08/01/07*

A MICROCIRCULAÇÃO É A PORÇÃO do leito vascular em que os vasos têm diâmetro interno médio inferior ou igual a 100  $\mu\text{m}$ . A chamada unidade microcirculatória inclui arteríolas, arteríolas terminais, metarteríolas, capilares (precedidos ou não do esfíncter pré-capilar) e vênulas pós-capilares. Do lado linfático temos os capilares linfáticos e os micro-linfáticos. Esse é o sítio onde se dá a nutrição tecidual; sua fisiologia, bioquímica e farmacologia variam de acordo com a porção estudada e sua localização nos diversos tecidos corporais. Diferenças importantes são encontradas no endotélio microvascular de acordo com o segmento vascular analisado (1,2). Observam-se mudanças na parede vascular, onde o número de células musculares lisas tende a diminuir com a redução no diâmetro arteriolar. Nas metarteríolas, a camada de células musculares lisas é descontínua, sendo que a última dessas células forma o esfíncter pré-capilar, antes do início do leito capilar. Nos capilares, a parede possui uma camada única de células endoteliais apostas à membrana basal. Essas mudanças estruturais são acompanhadas de alterações nos mecanismos bioquímicos, reguladores da função microvascular. De um modo geral, sugere-se que, em microvasos, a vasodilatação seja menos dependente de óxido nítrico e esteja mais relacionada com o fator hiperpolarizante derivado do endotélio, à medida que há redução do diâmetro arteriolar (3). De maneira semelhante, a reatividade a agonistas específicos é também variável de acordo com o diâmetro do vaso (4). A microangiopatia diabética é o somatório de múltiplos defeitos que afetam esses microvasos sanguíneos, suas interações com a parede vascular, a reatividade do vaso e sua estrutura anatômica (5).

O diabetes mellitus (DM) é a principal causa de cegueira, doença renal terminal e amputação de membros na população norte-americana (6). Muito embora tenha havido avanços no seu tratamento, essas desordens ainda são responsáveis por importantes taxas de morbidade e mortalidade relacionadas à doença. Em longo prazo, o DM é responsável por alterações funcionais e estruturais tanto na macro quanto na microcirculação, sendo estas últimas as responsáveis por maior morbidade. O principal determinante dessas complicações é a hiperglicemia sustentada, que acarreta anormalidades bioquímicas e estruturais de olhos, rins, coração, vasos sanguíneos e nervos periféricos. A duração e a magnitude da hiperglicemia estão ambas fortemente correlacionadas com a extensão e a velocidade de progressão da doença microvascular. O dano endotelial parece ser o fator desencadeante na patogênese das complicações microvasculares. Embora todas as células em um portador de diabetes estejam expos-

tas à hiperglicemia, o dano hiperglicêmico se limita àqueles tipos celulares que desenvolvem hiperglicemia intracelular, como as células endoteliais. Estas, ao contrário de muitas outras células, não são capazes de controlar negativamente o transporte de glicose quando expostas à hiperglicemia extracelular.

Alterações precoces em microvasos incluem déficits funcionais, tais como alterações do fluxo de sangue e aumento da permeabilidade vascular. Estas alterações precoces podem ser revertidas com adequado controle da glicemia. Entretanto, com a progressão e manutenção da agressão, ocorre remodelamento estrutural nesses microvasos com conseqüente espessamento da membrana basal capilar, perda dos pericitos capilares e formação de microaneurismas. Estados mais avançados também podem levar à neoformação vascular em alguns órgãos, como a retina.

### ALTERAÇÕES ENDOTELIAIS NO DIABETES MELLITUS

O endotélio normal, capaz de secretar óxido nítrico (NO), prostaciclina ( $\text{PGI}_2$ ) e fator hiperpolarizante, é responsável pela manutenção do tônus vascular, regulação da agregabilidade plaquetária e da coagulação, modulação da fibrinólise, dissolução de trombos intravasculares formados e modulação da inflamação através da regulação da adesão e ativação de leucócitos e de quimiocinas. Lesões endoteliais promovidas pelo DM, hipercolesterolemia e outros fatores de risco para aterosclerose causam uma redução na síntese e secreção desses fatores protetores e estas alterações propiciam um estado pró-constritor, pró-inflamatório e pró-agregante ao vaso sanguíneo. Em decorrência da ativação do endotélio para um estado pró-aterogênico, é possível observar, antes das alterações estruturais na microcirculação, alterações na reatividade microvascular. A hiperglicemia está também associada ao aumento na secreção de endotelina, o mais potente vasoconstritor conhecido (7). Esses achados são consistentes com a diminuição na capacidade vasodilatadora do vaso sanguíneo, que pode ser evidenciada pela diminuição da reatividade microvascular. A agregabilidade plaquetária está marcadamente aumentada em portadores de DM e possivelmente contribui para o aumento no risco aterotrombótico da doença (8). Vários fatores de coagulação estão aumentados nessa doença, entre eles o fator de von Willebrand, os fatores VII, VIII e o fator tecidual, enquanto a antitrombina III está diminuída, e tudo isso contribui para um estado pró-coagulante (9,10). A fibrinólise, um importante mecanismo de

defesa, responsável pela resolução de trombos e recanalização vascular, está alterada no DM e também em obesos por aumento no PAI-1 (11,12). A elevação do PAI-1 está diretamente relacionada a maiores riscos de eventos cardiovasculares (13,14).

A geração de radicais livres, denominada estresse oxidativo (EO), é o processo final de lesão celular da grande maioria dos fatores de risco cardiovascular (15), que se caracteriza por uma produção aumentada de espécies reativas de oxigênio (EROs), como o ânion superóxido, ou ainda por uma redução das defesas anti-oxidantes. Estas alterações resultam em inativação da produção do NO endotelial, com conseqüente diminuição do seu efeito endotélio-protetor, que pode ser reproduzida, do ponto de vista de pesquisa clínica, na diminuição da resposta vasodilatadora endotélio-dependente. A disfunção endotelial está definitivamente relacionada com estados pró-oxidantes (16), diretamente relacionados com o processo inflamatório vascular. O endotélio normal não permite a aderência de leucócitos, porém, nas fases precoces da aterosclerose, as células endoteliais começam a expressar moléculas de adesão, em função de estímulos inflamatórios (IL-1, IL-8, TNF $\alpha$ , PCR, NF-K $\beta$ , MCP-1) (17), com recrutamento de células inflamatórias, posterior migração transendotelial e penetração dessas células na íntima do vaso (18). A liberação contínua de citocinas pelo endotélio e pelas células espumosas perpetua o processo inflamatório, o acúmulo de lipídeos e influencia negativamente a atividade das células musculares lisas. Sabe-se que a glicose, os macronutrientes, como gorduras e proteínas, e a ingestão de refeições mistas (19,20) são capazes de estimular a produção de NF-K $\beta$  e de EROs, enquanto que a insulina é capaz de suprimi-los (21). Não só o DM, mas também a obesidade *per se*, estão associados a estados inflamatório e de EO, reversíveis com restrição dietética (22).

### DISFUNÇÃO ENDOTELIAL E TÉCNICAS DE AFERIÇÃO

O termo disfunção endotelial refere-se à alteração da vasodilatação dependente do endotélio e à disregulação das interações endotélio-células sanguíneas, que provocam inflamação e posteriormente geram lesões vasculares graves e trombose (23). A disfunção endotelial ocorre quando os efeitos vasoconstritores se superpõem aos efeitos vasodilatadores, geralmente como resultado de uma diminuição da biodisponibilidade do óxido nítrico (NO), com perda de sua ação vaso-protetora (24). Atualmente, esse é o marcador mais precoce conhecido do processo aterosclerótico.

Do ponto de vista prático, a disfunção endotelial é definida como uma alteração do relaxamento vascular dependente do endotélio. Estudos prospectivos em humanos demonstraram claramente que a mesma é um preditor independente de eventos cardiovasculares adversos e de um mau prognóstico em longo prazo (25,26). Além disso, há dados que demonstram que a gravidade da disfunção endotelial correlaciona-se com maior incidência de eventos cardíacos em seguimento de 2 anos (27). Descreve-se, ainda, a associação entre a melhora da função endotelial e aumento da sobrevida em pacientes com doença arterial coronária (28).

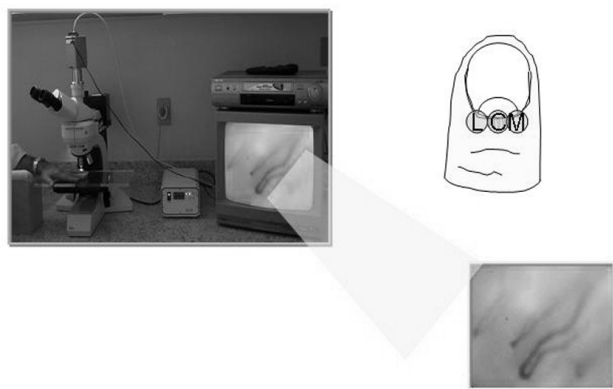
A disfunção endotelial precede o desenvolvimento da aterosclerose clínica, já que a sua presença é fator preditivo de eventos cardiovasculares, mesmo em indivíduos com angiografia normal (29). Evidências recentes demonstram que a disfunção endotelial pode ser detectada precocemente no espectro da resistência insulínica (RI), antes mesmo do diagnóstico de qualquer grau de intolerância à glicose (30). A disfunção microcirculatória também foi demonstrada em filhos e irmãos de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (31).

A avaliação da resposta vasodilatadora dependente do endotélio é um indicador da saúde deste. A medida das mudanças do fluxo sanguíneo após hiperemia reativa ou injeção intra-arterial (coronária ou periférica – braquial ou femoral) de substâncias vasoativas pode ser analisada através de vários métodos. A administração de acetilcolina (Ach) provoca uma resposta vasodilatadora dependente da liberação endotelial de óxido nítrico. Os estudos iniciais da vasodilatação endotélio-dependente em artérias coronárias foram realizados por angiografia coronária após a infusão de Ach (32) com conseqüente aumento do fluxo de sangue (33). Indivíduos com doença aterosclerótica coronariana comprovada apresentam diminuição da vasodilatação mediada pelo aumento do fluxo e vasoconstricção paradoxal após infusão de Ach. O estudo da circulação sanguínea dos membros pode ser feito através da infusão intra-arterial (braquial ou femoral) de agentes vasoativos e medida através de pletismografia de oclusão venosa. Esta técnica, reproduzida em nosso laboratório, utiliza um sensor que mede as mudanças no volume do antebraço, secundárias ao aumento do fluxo de sangue. Sua limitação se deve à necessidade de cateterização arterial e, por isso, sua aplicação é limitada em estudos de larga escala. O estudo da vasodilatação mediada pelo fluxo é um bom indicador da função endotelial e pode ser realizado de maneira não-invasiva com Doppler vascular e também com a pletismografia de oclusão venosa para análise da macro e da microcirculação, respectiva-

mente. A resposta ao aumento do fluxo após um período de isquemia é, em grande parte, dependente da liberação de óxido nítrico, mas também reflete a liberação de outras substâncias vasodilatadoras (34). Essa técnica pode ser aplicada a grandes estudos populacionais e realizada várias vezes ao longo do tempo (35). Demonstrou-se, em estudo piloto, que a presença de disfunção endotelial pela análise do fluxo após hiperemia reativa se correlacionou com a presença de doença coronariana em 122 pacientes submetidos à angiografia coronariana com sensibilidade de 71% e especificidade de 81%, sugerindo que esse método não-invasivo pode ser mais um teste de triagem para o diagnóstico precoce da doença aterosclerótica coronariana (36).

### DISFUNÇÃO DA MICROCIRCULAÇÃO NO DIABETES MELLITUS E MÉTODOS DE AFERIÇÃO

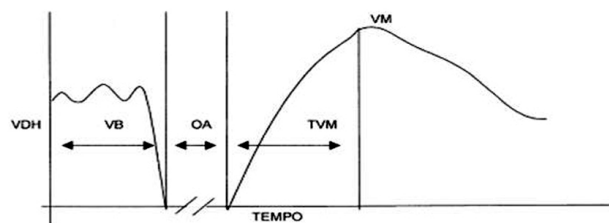
Estudos da microcirculação cutânea demonstram que a disfunção microvascular neste sítio está relacionada a diversos fatores de risco cardiovascular. Sua análise pode ser feita por métodos não-invasivos (videocapilaroscopia de leito ungueal) ou minimamente invasivos (iontoforese com Laser-Doppler fluxometria). A videocapilaroscopia do leito periungueal é um exame que permite estudar diretamente, em condições completamente fisiológicas (sem medicamentos ou injeção de contrastes), as propriedades morfológicas e funcionais dos capilares cutâneos. Essa técnica, feita de rotina em nosso laboratório, foi primeiramente realizada por Lombard em 1912 (37) e posteriormente aprimorada por diversos cientistas (38-40). A capilaroscopia periungueal, inicialmente com observações apenas morfológicas, foi aplicada ao estudo de doenças dermatológicas, do tecido conjuntivo, reumatológicas



**Figura 1.** Videocapilaroscopia do leito ungueal

e vasomotoras e posteriormente aplicada também para o diabetes mellitus. Entretanto, sua aplicação se estende também para outras doenças metabólicas, como diversos graus de adiposidade corporal e a síndrome metabólica. Dados de nosso laboratório, ainda não publicados, demonstram alterações funcionais na reatividade microvascular cutânea em portadores de síndrome metabólica com normotolerância à glicose. O exame morfológico e funcional pode ser feito com o paciente sentado confortavelmente com o braço apoiado, na altura do coração (figura 1). A observação, normalmente feita no 4º quirodáctilo, em 3 campos, proximal, medial e distal, fornece informações sobre a morfologia e a densidade capilar funcional (número de capilares com hemácias em movimento por unidade de área de tecido). Com maior aumento, é possível medir os diâmetros aferente, apical e eferente da alça capilar. Na parte funcional, registra-se a velocidade de deslocamento das hemácias em repouso e após 1 minuto de oclusão arterial feita através de um manguito colocado na base do dedo (figura 2). Observa-se uma correlação entre a rarefação desses capilares e a ocorrência de angina *pectoris* em indivíduos com coronariografia normal, sugerindo uma correlação entre os achados microvasculares cutâneos e a doença microvascular coronária (41).

A iontoforese de drogas, com liberação de substâncias vasoativas na subderme por diferença de potencial elétrico, é um método que também determina a reatividade microvascular. A identificação de disfunção microvascular por esse método é capaz de identificar precocemente pacientes com alto risco para doença coronariana (42). Esses indivíduos já apresentam disfunção endotelial após a infusão de acetilcolina na subderme, o que sugere que a função microvascular na pele pode ser um modelo válido de estudo das relações entre fatores de risco cardiovascular e função microvascular, o que pode permitir medidas quantitativas dos



**Figura 2.** Gráfico representativo da velocidade de deslocamento das hemácias (VDH) na videocapilaroscopia de leito ungueal, com medida de velocidade de deslocamento no estado basal (VB). Após oclusão arterial (AO) é aferida a medida do tempo (TVM) para atingir a velocidade máxima (VM) e da VM de deslocamento de hemácias.

efeitos terapêuticos de medidas de intervenção. Estudos com portadores de doença arterial coronária demonstram que a vasodilatação fluxo-mediada da artéria braquial está diminuída nesses pacientes quando comparada a indivíduos controle (43). Nesse mesmo grupo de pacientes, observou-se também disfunção microvascular através da técnica de Laser-Doppler fluxometria da pele, demonstrando uma concomitância entre achados macro e microvasculares. Apesar de não haver dados que demonstrem a possibilidade de previsão de eventos cardiovasculares relacionados a achados microvasculares na pele, podemos inferir que a análise da função microvascular no leito periungueal é um modelo válido em indivíduos com risco cardiovascular e pode reproduzir a disfunção microvascular de outros sítios.

### DISFUNÇÃO MICROVASCULAR NO DIABETES MELLITUS (DM)

As complicações tardias do DM representam em grande parte a disfunção microvascular. A microangiopatia do diabetes mellitus tipo 1 se estabelece com o início da doença e tende a progredir com o seu mau controle. Entretanto, com relação ao diabetes mellitus tipo 2 (DM2), estudos epidemiológicos sugerem que a relação entre essa doença e a ocorrência de doenças cardiovasculares (DCV) começa precocemente na sua progressão, ainda em fase de normotolerância para a intolerância à glicose e posterior DM2, estando relacionada à resistência insulínica (RI) (24). A presença de RI é o denominador fisiopatológico comum tanto do DM2 quanto da síndrome metabólica (SM), obesidade abdominal e síndrome de ovários policísticos, antecedendo o diagnóstico dessas condições, e foi proposta também como sendo a base fisiopatológica mais precoce do processo aterogênico.

Há muito é sabido que o DM2 aumenta o risco de doenças macro e microvasculares. Nos últimos anos, diversos achados começaram a associar a maior ocorrência de doenças macro (44,45) e microvasculares (46) também com a presença de alterações mínimas da tolerância à glicose. Atualmente, descreve-se que mesmo indivíduos somente com hereditariedade para DM2 têm disfunção microvascular no tecido cutâneo (47). Entretanto, os achados mais consistentes associam o dano vascular não somente à hereditariedade, mas também à ocorrência de RI (31). Hoje se considera o tecido adiposo intra-abdominal como um órgão altamente secretor e deletério para os vasos sanguíneos, responsável parcialmente pela RI, com aumento de ácidos graxos livres,

do estresse oxidativo e liberação de diversas citocinas inflamatórias (adipocitocinas), que têm um papel de importância no dano vascular, provavelmente anterior à própria hiperglicemia.

Tais achados revelam um novo conceito de que o dano endotelial precede em muitos anos a ocorrência de DM2 ou mesmo da intolerância à glicose (24,48), além de possivelmente sugerir uma relação causa-efeito bidirecional entre disfunção microvascular e resistência insulínica (49).

Do ponto de vista clínico, as principais complicações microvasculares no paciente com diagnóstico de DM2 são a neuropatia, a retinopatia e a nefropatia. Ainda hoje, não há consenso se a RI está ou não associada com essas complicações na ausência de hiperglicemia, e muitos sugerem que os níveis elevados de glicemia têm papel fundamental na redução da reatividade de microvasos. Apesar da falta de consenso entre os clínicos, já há dados que demonstram que a obesidade *per se* aumenta o risco de doenças microvasculares, como a retinopatia, a nefropatia e a insuficiência cardíaca (50-52). Atualmente descreve-se a disfunção microvascular como um processo sistêmico (53) e, apesar de a pele não ser um órgão-alvo relacionado com a fisiopatologia do DM2, seu estudo pode reproduzir alterações morfológicas e funcionais da microcirculação de tecidos mais nobres. No DM2, a velocidade de deslocamento de hemácias ( $V_{max}$ ), em resposta à oclusão arterial de 1 min, foi significativamente menor e o tempo para atingir  $V_{max}$  significativamente prolongado em comparação com controles (54). Esses dois parâmetros demonstram disfunção microvascular nesses pacientes. Embora pareça haver uma correlação direta entre as respostas da reatividade microvascular e os níveis glicêmicos, até o momento tais medidas ainda não haviam sido realizadas em portadores de síndrome metabólica (SM) e obesidade com normoglicemia. Dados de nosso laboratório, ainda não publicados, demonstram que em jovens (18-30 anos) portadoras de sobrepeso e obesidade, com ou sem SM, a morfologia capilar cutânea não está alterada, entretanto a reatividade microvascular relacionada à hiperemia reativa é disfuncional quando comparada aos controles. Tais achados sugerem que a disfunção microvascular é de fato uma alteração bastante precoce, não relacionada a alterações da glicemia, e que antecede, em muitos anos, o diagnóstico de DM2.

A determinação de alterações morfológicas e funcionais na microvasculatura através da videocapilaroscopia do leito periungueal poderá adicionar novos conhecimentos em relação ao conceito de precocidade do dano vascular no espectro do DM2 e sua



inter-relação com as DCV, e ainda demonstrar respostas terapêuticas diretamente na microvasculatura.

### IMPLICAÇÕES TERAPÊUTICAS

As complicações microvasculares do DM1 e do DM2 resultam, no todo ou em parte, da hiperglicemia crônica. Estudos clínicos de portadores de DM1 e DM2 já demonstraram que o controle glicêmico preveniu ou retardou a retinopatia, a neuropatia e a nefropatia. Outros fatores parcialmente definidos podem modular o desenvolvimento dessas complicações. Por exemplo, a não-ocorrência de retinopatia e nefropatia em portadores de DM de longa data com controle glicêmico semelhante aos que desenvolveram essas complicações sugere haver uma suscetibilidade genética para o seu desenvolvimento. No DM1, o *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) demonstrou uma evidência definitiva de que o controle glicêmico estrito é capaz de reduzir a ocorrência de doenças microvasculares (55). No portador de DM2, o *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) demonstrou, em análise prospectiva com diversos tipos de tratamento, que o controle glicêmico estrito também foi capaz de reduzir a incidência de complicações microvasculares quando comparado àqueles com controle menos estrito (56). Resultados semelhantes relacionados ao risco de retinopatia e nefropatia foram também demonstrados em portadores de DM2 sem sobrepeso (57).

Esses achados demonstram que mesmo quando há microangiopatia estabelecida, do ponto de vista estrutural, o tratamento estrito no DM1 e DM2 é capaz de retardar sua progressão. Especificamente para aqueles indivíduos de risco para o desenvolvimento de DM2, como os portadores de síndrome metabólica, obesidade e ovários policísticos, há dados que demonstram que a abordagem terapêutica precoce é capaz de melhorar a reatividade endotelial micro e macrovascular ainda em fases de normotolerância ou intolerância à glicose (58-60). Entretanto, é controverso se tal fato também resultará em redução da morbi-mortalidade relacionada às complicações micro e macrovasculares desses indivíduos com risco para DM2.

### AGRADECIMENTOS

Este estudo foi financiado com projetos aprovados pelo CNPq e FAPERJ.

### REFERÊNCIAS

1. Bundgaard M. Functional implications of structural differences between consecutive segments of microvascular endothelium. *Microcirc Endothelium Lymphatics* 1998;4:113-42.
2. Shimokawa H. The importance of the hyperpolarizing mechanism increases as the vessel size decreases in endothelium-dependent relaxations in rat mesenteric circulation. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996;28:703-11.
3. Pohl U, de Wit C. A unique role of NO in the control of blood flow. *News Physiol Sci* 1999;14:74-80.
4. Frame MDS, Sarelius IH. Regulation of capillary perfusion by small arterioles is partially organized. *Circ Res* 1993;73:155-63.
5. Kollros PR, Konkle BA. Microvascular disease in diabetes mellitus. *J Cardiovasc Risk* 1997;4:70-5.
6. Powers AC. Diabetes Mellitus. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th edition. USA: McGraw-Hill; 2005. p. 2152-80.
7. Park JY, Takahara N, Gabriele A, Chou E, Naruse K, Suzama K, et al. Induction of endothelin-1 expression by glucose: an effect of protein kinase C activation. *Diabetes* 2000;49:1239-48.
8. Fitzgerald DJ, Catella F, Roy L, Fitzgerald GA. Marked platelet activation *in vivo* after intravenous streptokinase in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1988;77:142-50.
9. Takahashi H, Tsuda A, Tatewaki W, Wada K, Niwano H, Shibata A. Activation of blood coagulation and fibrinolysis in diabetes mellitus: evaluation by plasma levels of thrombin-antithrombin III complex and plasmin-alpha 2-plasmin inhibitor complex. *Thromb Res* 1989;55:727-35.
10. Monnier L, Follea G, Mirouze J. Antithrombin III deficiency in diabetes mellitus: influence on vascular degenerative complications. *Horm Metab Res* 1978;10:470-3.
11. Collen D, Lijnen HR. Fibrin-specific fibrinolysis. *Ann N Y Acad Sci* 1992;667:259-71.
12. Juhan-Vague I, Morange P, Christine Alessi M. Fibrinolytic function and coronary risk. *Curr Cardiol Rep* 1999;1:119-24.
13. Garg R, Kumbkarni Y, Aljada A, Mohanty P, Ghanim H, Hamouda W, et al. Troglitazone reduces reactive oxygen species generation by leukocytes and lipid peroxidation and improves flow-mediated vasodilatation in obese subjects. *Hypertension* 2000;36:430-6.
14. Ghanim H, Garg R, Aljada A, Mohanty P, Kumbkarni Y, Assi E, et al. Suppression of nuclear factor-kappaB and stimulation of inhibitor kappaB by troglitazone: evidence for an anti-inflammatory effect and a potential antiatherosclerotic effect in the obese. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1306-12.
15. Griendling KK, Fitzgerald GA. Oxidative stress and cardiovascular injury. Part I: basic mechanisms and *in vivo* monitoring of ROS. *Circulation* 2003;108:1912-6.
16. Ceriello A, Motz E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:816-23.
17. Dandona P, Aljada A. Advances in diabetes for the millennium: diabetes and the endothelium. *MedGenMed* 2004;6(3 suppl):6-12.
18. Szmítko PE, Wang CH, Weisel RD, de Almeida J, Anderson T, Verma S. New markers of inflammation and endothelial cell activation: part I. *Circulation* 2003;108:1017-23.
19. Mohanty P, Ghanim H, Hamouda W, Aljada A, Garg R, Dandona P. Both lipid and protein intakes stimulate increased generation of reactive oxygen species by polymorphonuclear leukocytes and mononuclear cells. *Am J Clin Nutr* 2002;75:767-72.

20. Aljada A, Ghanim H, Mohanty P, Syed T, Dandona P. Glucose intake induces an increase in activator protein 1 and early growth response 1 binding activities, in the expression of tissue factor and matrix metalloproteinase in mononuclear cells, and in plasma tissue factor and matrix metalloproteinase concentrations. **Am J Clin Nutr** 2004;80:51-7.
21. Dandona P, Aljada A, Mohanty P, Ghanim H, Hamouda W, Assian E, et al. Insulin inhibits intranuclear factor kappaB and stimulates IkappaB in mononuclear cells in obese subjects: evidence for an anti-inflammatory effect? **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86:3257-65.
22. Dandona P, Mohanty P, Ghanim H, Aljada A, Browne R, Hamouda W, et al. The suppressive effect of dietary restriction and weight loss in the obese on the generation of reactive oxygen species by leukocytes, lipid peroxidation, and protein carbonylation. **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86:355-62.
23. Kalinowski L, Malinski T. Endothelial NADH/NADPH-dependent enzymatic sources of superoxide production: relationship to endothelial dysfunction. **Acta Bioch Pol** 2004;51:459-69.
24. Hsueh WA, Christopher JL, Quiñones MJ. Insulin resistance and the endothelium. **Am J Med** 2004;117:109-17.
25. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. **Circulation** 2000;101:1899-906.
26. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Munzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. **Circulation** 2001;104:2673-8.
27. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR Jr, Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. **Circulation** 2000;101:948-54.
28. Fichtlscherer S, Breuer S, Zeiher AM. Prognostic value of systemic endothelial dysfunction in patients with acute coronary syndrome. **Circulation** 2004;110:1926-32.
29. Schachinger V, Zeiher AM. Prognostic implications of endothelial dysfunction: does it mean anything? **Coron Artery Dis** 2001;12:435-43.
30. Hsueh WA, Law R. The central role of fat and effect of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma on progression of insulin resistance and cardiovascular disease. **Am J Cardiol** 2003;92:3J-9J.
31. Balletshofer BM, Rittig K, Enderle MD, Volk A, Maerker E, Jacob S, et al. Endothelial dysfunction is detectable in young normotensive first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes in association with insulin resistance. **Circulation** 2000;101:1780-4.
32. Lundmer PL, Selwyn AP, Shook TL. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. **N Eng J Med** 1986;315:1046-51.
33. Cox DA, Vita JA, Treasure CB. Atherosclerosis impairs flow-mediated dilation of coronary arteries in humans. **Circulation** 1989;80:458-65.
34. Joannides R, Haefeli WE, Linder L, Richard V, Bakkali EH, Thürlitz C, et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries *in vivo*. **Circulation** 1995;91:1314-9.
35. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celerjamer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. **J Am Coll Cardiol** 2002;39:257-65.
36. Schroeder S, Markus E, Runald O, Meisner C, Andreas B, Pfohl M, et al. Noninvasive determination of endothelial-mediated vasodilation as a screening test for coronary artery disease: Pilot study to assess the predictive value in comparison with angina pectoris, exercise electrocardiography and myocardial perfusion imaging. **Am Heart J** 1999;138:731-9.
37. Lombard WP. The blood pressure in the arterioles, capillaries and small veins of the human skin. **Am J Physiol** 1912;29:335-62.
38. Intaglietta M, Silverman NR, Tompkins WR. Capillary flow velocity measurements *in vivo* and *in situ* by television methods. **Microvasc Res** 1975;10:165-79.
39. Davis MG, Lawler JC. The capillary circulation of the skin. Some normal and pathological findings. **AMA Arch Dermatol** 1958;77:690-703.
40. Tooke JE. Microvascular haemodynamics in diabetes mellitus. **Clin Sci** 1986;70:119-25.
41. Antonios TFT, Kaski JC, Hasan KM, Brown SJ, Singer RJ. Rarefaction of skin capillaries in patients with anginal chest pain and normal coronary arteriograms. **Eur Heart J** 2001;22:1144-8.
42. IJzerman RG, de Jongh RT, Beijik MA, van Weissenbruch MM, Delemarre-van de Waal HA, Serne EH, et al. Individuals at increased coronary heart disease risk are characterized by an impaired microvascular function in skin. **Eur J Clin Invest** 2003;33:536-42.
43. Shamin-Uzzaman QA, Pfenninger D, Kehrer C, Chakrabarti A, Kacirothi N, Rubenfire M, et al. Altered cutaneous microvascular responses to reactive hyperaemia in coronary artery disease: a comparative study with conduit vessel responses. **Clin Sci** 2002;103:267-73.
44. Kuller I, Velentgas P, Barzilay J, Beauchamp NJ, O'Leary DH, Savage PJ. Diabetes mellitus: subclinical cardiovascular disease and risk of incident cardiovascular disease and all-cause mortality. **Arterioscler Thromb Vasc Biol** 2000;20:823-9.
45. Nielson C, Lange T, Hadjokas N. Blood glucose and coronary artery disease in non-diabetics. **Diabetes Care** 2006;29:998-1001.
46. Singleton JR, Smith AG, Russell J, Feldman EL. Microvascular complications of impaired glucose tolerance. **Diabetes** 2003;52:2867-73.
47. Jörnskog G, Kalani M, Kuhl J. Early microvascular dysfunction in healthy normal-weight males with heredity for type 2 diabetes. **Diabetes Care** 2005;28:1495-7.
48. Tooke JE, Goh KL. Endotheliopathy precedes type 2 diabetes. **Diabetes** 1998;21:2047-9.
49. Wiernsperger NF, Bouskela E. Microcirculation in insulin resistance and diabetes: more than just a complication. **Diabetes Metab** 2003;29:6S77-87.
50. Van Leiden HA, Dekker JM, Moll AC. Blood pressure, lipids, and obesity are associated with retinopathy: the Hoorn study. **Diabetes Care** 2002;25:1320-5.
51. de Jongh PE, Verhave JC, Pinto-Sietsma SJ. Obesity and target organ damage: the kidney. **Int J Obes Relat Metab Disord** 2002;26(suppl 4):S21-4.
52. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D. Obesity and the risk of heart failure. **N Eng J Med** 2002;347:305-13.
53. Sax FL, Cannon RO III, Hanson C, Epstein SE. Impaired forearm vasodilator reserve in patients with microvascular angina. Evidence of a generalized disorder of vascular function? **N Eng J Med** 1987;317:1366-70.
54. Pazos-Moura CC, Moura EG, Bouskela E, Torres Filho IP, Breitenbach MMD. Nailfold capillaroscopy in non-insulin dependent diabetes mellitus: blood flow velocity during rest and post-occlusive reactive hyperemia. **Clin Physiol** 1990;10:451-61.
55. The Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of the Diabetes Intervention and Complications Research Group. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. **JAMA** 2002;287:2563-71.
56. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood glucose control with sulfonylurea or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in type 2 diabetes (UKPDS 33). **Lancet** 1998;352:837-53.

57. Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. Long-term results of the Kunamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. **Diabetes Care** 2000;23(suppl 2):B21-9.
58. Aguiar LGK, Bahia LR, Villela NR, Laflor C, Sicuro F, Wiernsperger NF, et al. Metformin improves endothelial vascular reactivity in first-degree relatives of type 2 diabetic patients with metabolic syndrome and normal glucose tolerance. **Diabetes Care** 2006;29:1083-9.
59. Aguiar LGK, Laflor C, Bahia L, Villela NR, Wiernsperger N, Bottino D, et al. Metformin improves skin capillary reactivity in normoglycaemic metabolic syndrome subjects. **Diab Med** 2007; no prelo.
60. Bahia L, Aguiar LGK, Villela NR, Bottino D, Godoy-Matos AF, Geloneze B, et al. Adiponectin is associated with improve-

ment of endothelial function after rosiglitazone treatment in non-diabetic individuals with metabolic syndrome. **Atherosclerosis** 2007; no prelo.

**Endereço para correspondência:**

Eliete Bouskela  
Laboratório de Pesquisas em Microcirculação  
Pavilhão Reitor Haroldo Lisboa da Cunha, piso térreo  
Universidade do Estado do Rio de Janeiro  
Rua São Francisco Xavier 524  
20550-013 Rio de Janeiro, RJ  
Fax: (21) 2587-7760  
E-mail: eliete\_bouskela@yahoo.com.br