

DIABETES MELLITUS: A RAIZ DO PROBLEMA

DIABETES MELLITUS: THE ROOT OF THE PROBLEM

Maria Lúcia
Corrêa-Giannella^{1,2}
Marisa Passarelli³
José Antônio Januário
Neves¹
Heno Lopes^{1,4}

1. Programa de Pós-Graduação em Medicina, Universidade Nove de Julho, São Paulo, SP, Brasil.
2. Laboratório de Carboidratos e Radioimunoensaios (LIM-18), Hospital das Clínicas (HCFMUSP), Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP, Brasil.
3. Laboratório de Lipídeos (LIM-10), Hospital das Clínicas (HCFMUSP), Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP, Brasil.
4. Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da FMUSP, São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência:

Heno F. Lopes.
Av. Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 44, bloco 2, sala 8, Cerqueira Cesar, São Paulo, SP, Brasil. 05403-000.
hipheno@gmail.com

Recebido em 20/12/2017,
Aceito em 19/02/2018

RESUMO

A doença cardiovascular (DCV) de origem aterosclerótica é a principal causa da morbidade e mortalidade em pacientes com diabetes *mellitus* (DM). Tanto os fatores de risco cardiovascular associados à resistência à insulina (RI) no contexto da síndrome da adiposidade visceral (SAV) quanto a hiperglicemia crônica contribuem para o risco da DCV na DM. A hiperinsulinemia compensatória que se estabelece na RI estimula os fatores de transcrição SREBP1c e SREBP1 em que se ativam os genes lipogênicos, levando à grande produção hepática de triglicérides. A hipertrigliceridemia é o gatilho para as demais alterações lipídicas que contribuem para o perfil pró-aterogênico na RI, caracterizando-se pelo predomínio de LDL pequenas e densas e redução do colesterol HDL. A hiperinsulinemia, também, está intimamente ligada à hipertensão arterial, pois aumenta o tônus simpático e a reabsorção renal de sódio. A RI é considerada o melhor fator preditivo para a ocorrência de DM tipo 2 (DM2), sendo necessário um defeito concomitante na secreção de insulina para que a hiperglicemia se estabeleça. Os efeitos deletérios da hiperglicemia devem-se à ativação de vias bioquímicas que resultam em inflamação e estresse oxidativo celular. A dislipidemia e a hipertensão arterial secundárias à RI, assim como a hiperglicemia, são importantes moduladores do risco cardiovascular na SAV e na DM2 e devem ser intensiva e conjuntamente abordados no tratamento e prevenção da DCV.

Descritores: Resistência à insulina; Hiperinsulinemia; Diabetes; Hipertensão; Doenças cardiovasculares.

ABSTRACT

Cardiovascular disease (CVD) of atherosclerotic origin is the main cause of morbidity and mortality in patients with diabetes mellitus (DM). Both the cardiovascular risk factors associated with insulin resistance (IR) in the context of visceral adiposity syndrome (VAS) and chronic hyperglycemia contribute to the risk of CVD in DM. Compensatory hyperinsulinemia established in IR stimulates the transcription factors SREBP1c and SREBP1a, which activate lipogenic genes, leading to high hepatic production of triglycerides. Hypertriglyceridemia triggers other lipid changes that contribute to the pro-atherogenic profile in IR, which is characterized by the predominance of small and dense LDL and reduction of HDL-cholesterol. Hyperinsulinemia is also closely linked to arterial hypertension, as it increases sympathetic tone and renal sodium reabsorption. IR is considered the best predictive factor for the occurrence of type 2 DM (DM2), and a concomitant defect in insulin secretion is required for hyperglycemia to be established. The harmful effects of hyperglycemia are due to activation of biochemical pathways that result in inflammation and cellular oxidative stress. Dyslipidemia and hypertension secondary to IR, as well as hyperglycemia, are important modulators of cardiovascular risk in VAS and DM2 and should be intensively and jointly addressed in the management and prevention of CVD.

Keywords: Insulin resistance; Hyperinsulinemia; Diabetes; Hypertension; Cardiovascular diseases.

INTRODUÇÃO

A doença cardiovascular (DCV) de origem aterosclerótica, representada pela doença arterial coronariana, doença cerebrovascular e doença arterial periférica, é a principal causa de morbidade e mortalidade em pacientes com diabetes *mellitus* (DM).¹ Sendo assim, o DM é considerado um equivalente de doença arterial coronariana.²

Tanto os fatores de risco cardiovascular associados à resistência à insulina (RI) no contexto da Síndrome da

adiposidade visceral (também chamada de Síndrome metabólica) quanto a hiperglicemia crônica contribuem para o risco de DCV no DM e serão discutidos a seguir.

Síndrome da adiposidade visceral (SAV)

A associação do tecido adiposo visceral com hipertensão arterial, hiperuricemia, apneia do sono foi observada há centenas de anos.³ Nas últimas décadas muito se discute a respeito do agrupamento de fatores de risco cardiovascular

que inclui obesidade central (visceral), dislipidemia (aumento de triglicérides e redução do HDL-colesterol), aumento da glicemia e da pressão arterial, que denominamos como síndrome da adiposidade visceral (SAV).⁴ Pode-se considerar como consenso a importância da participação do tecido adiposo visceral na fisiopatogênese desse agrupamento desses fatores de risco cardiovascular. A resistência à insulina (RI) tem sido considerada como principal mecanismo na associação da gordura visceral com os outros fatores de risco que inclui diabetes, hipertensão, dislipidemia. Porém, a modulação autonômica do tecido adiposo visceral e a exacerbação da atividade simpática parecem ter papel importante na instalação da SAV e contribuir de diferentes formas para a RI.⁵ A modulação do sistema nervoso simpático (SNS) do tecido adiposo visceral está relacionada a diferentes receptores adrenérgicos. As membranas plasmáticas de adipócitos expressam receptores beta-1 (β_1), beta-2 (β_2), beta-3 (β_3), alfa-1 (α_1) e alfa-2 (α_2) adrenérgicos.⁶ O equilíbrio entre os receptores adrenérgicos alfa e beta surge como uma variável importante na regulação do número de adipócitos. Usando um modelo murino com adrenoceptores alfa-2/beta-3 geneticamente modificados, Valet e cols. demonstraram a hiperplasia de adipócitos.⁷ Ainda no contexto da modulação autonômica da adiposidade visceral, sabe-se que o estado de jejum está associado à adipólise, que é modulada principalmente pelo receptor β_3 adrenérgico. Por outro lado, a adipogênese está associada à ativação do sistema parasimpático, mas o receptor mediador da adipogênese não está bem definido.⁸ Um desequilíbrio simpático/parassimpático, bem como um desequilíbrio α_2 adrenérgico/receptor β_3 estão relacionados ao armazenamento de tecido adiposo visceral e à sensibilidade à insulina.

Etiopatogenia da resistência à insulina

Considera-se RI a diminuição dos efeitos metabólicos (mas não mitogênicos) da insulina após a ligação ao seu receptortirosina cinase.⁹ A adiposidade visceral é o principal determinante da RI, mas fatores genéticos também predis põem ao desenvolvimento desta condição.¹⁰ O tecido adiposo branco (TAB) visceral difere do tecido TAB subcutâneo em sua atividade metabólica, respondendo menos aos efeitos antilipolíticos da insulina e mais aos efeitos lipolíticos das catecolaminas, o que o torna mais patogênico.¹¹

Acredita-se que a perda de capacidade de expansão do TAB para armazenar o excesso de calorias seja um fator mais importante na patogênese da SAV do que o grau de obesidade.¹² O excesso de consumo crônico de nutrientes concomitantemente ao gasto energético insuficiente excede a capacidade de armazenamento de glicogênio e de triglicérides pelos tecidos metabólicos "profissionais", quais sejam, fígado, músculo e TAB. Nessa situação, outros tecidos estão expostos a concentrações suprafisiológicas destes nutrientes.¹³

Metabólitos de ácidos graxos, como ceramidas e diacilglicerol, por ativarem a proteína cinase C, modificam o padrão de fosforilação do receptor de insulina e do substrato do receptor de insulina, afetando negativamente a sinalização hormonal.¹⁴ Além disso, ácidos graxos saturados, por exemplo, podem ligar-se a receptores que participam do reconhecimento de patógenos e da imunidade inata, os

receptores *Toll-like* (TLR) 2 e 4, especialmente em adipócitos e macrófagos, o que interfere negativamente na sinalização dos receptores de insulina e também estimula o fator nuclear de transcrição κ B (NF κ B), resultando na produção de citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral alfa (TNF alfa) e interleucina (IL) 6,¹⁵ que também prejudicam a sinalização do receptor de insulina.

A expansão do TAB visceral secundária ao aumento da ingestão calórica leva à necrose/apoptose de adipócitos hipertróficos e à liberação de grandes gotículas de gordura, as quais são tóxicas para as células circunjacentes e determinam o recrutamento de macrófagos da medula óssea, levando a um aumento significativo dessas células. Esses macrófagos, provavelmente estimulados por debris celulares, assumem um fenótipo conhecido como clássico ou M1, caracterizado pela expressão de citocinas pró-inflamatórias (TNF alfa, IL1 e IL6), que agravam a RI.¹³ Essa inflamação associada ao estresse oxidativo desencadeado pelo excesso de nutrientes reduz a expressão da adiponectina (e seus receptores), um hormônio produzido pelos adipócitos que tem efeitos anti-inflamatórios e que aumenta a captação de ácidos graxos pelos músculos e de glicose pelos músculos e TAB. Reduções nas concentrações deste hormônio também contribuem para a RI.¹⁶

A RI está presente nos diferentes órgãos-alvo das ações insulínicas e contribui para o fenótipo da SAV, conforme será descrito a seguir. No TAB, a RI resulta em lipólise e aumento dos ácidos graxos livres circulantes, enquanto no músculo esquelético, ela resulta em aumento tecidual do conteúdo de ácidos graxos livres e triglicérides. Ambas as condições têm como consequência a exacerbação do ciclo deletério hiperlipidemia – inflamação – RI.^{13,17} No fígado, a RI resulta em aumento da produção hepática de glicose, contribuindo para a hiperglicemia.¹³ A resistência hepática também estimula a síntese local do fator de crescimento de hepatócitos (HGF)¹⁸ e da betatrofina,¹⁹ que estimulam a hiperplasia das células beta, que juntamente com outros fatores, como ácidos graxos livres e glicose, contribui para a hiperinsulinemia compensatória que acompanha e piora a RI.²⁰ No sistema nervoso central, pelo menos em modelos animais, a RI resulta em hiperfagia e aumento da massa gorda.²¹ Nas células alfa pancreáticas, ela resulta na menor inibição da secreção de glucagon pela insulina com consequente hiper glucagonemia, que aumenta a produção hepática de glicose, contribuindo para a hiperglicemia.²² Nas células beta pancreáticas, a RI resulta em secreção reduzida de insulina estimulada pela glicose.²³

Resistência à insulina e dislipidemia

Embora a hiperinsulinemia compensatória seja geralmente considerada um "subproduto" da RI, ela apresenta repercussões, na medida em que hiperestimula vias da ação insulínica em alguns tipos celulares.²⁴ Nos hepatócitos, a hiperinsulinemia crônica estimula as proteínas de ligação ao elemento responsivo a esteroide 1c e 1a (*sterol regulatory element binding protein 1c e 1a*, SREBP1c e SREBP1a, respectivamente), que ativam genes lipogênicos, levando à grande produção hepática de triglicérides.^{25,26}

No fígado, em vigência da RI, também há maior atividade da proteína de transferência microssomal de triglicérides (MTP), que transfere triglicérides para a molécula nascente de

apolipoproteína B100 (apoB100). A maior atividade concomitante de fosfolipases e do fator de ribosilação ARF estimula a síntese de grandes partículas de lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL). Este processo também se estabelece nos enterócitos e resulta na secreção de grandes partículas de quilomícrons (QM).²⁶

Além da maior produção, VLDL e QM são menos metabolizados, uma vez que a RI está associada à menor produção e menor atividade da lipoproteína lipase, resultando, por exemplo, em hiperlipidemia pós-prandial e acúmulo de remanescentes de lipoproteínas, partículas muito aterogênicas que se ligam à parede arterial e são captadas por macrófagos infiltrados na íntima. Adicionalmente, a hipertrigliceridemia favorece a formação de partículas pequenas e densas de lipoproteína de densidade baixa (LDL), que são menos reconhecidas pelo receptor de LDL no fígado e tecidos periféricos e têm maior acesso à íntima arterial, onde são mais sensíveis à oxidação e captação por macrófagos da íntima.²⁷

Finalmente, durante a hidrólise de triglicérides dos QM e VLDL, há a formação concomitante de partículas nascentes de lipoproteína de densidade alta (HDL). Como a atividade da lipoproteína lipase está diminuída na RI, há menor geração de novas partículas de HDL. Redução na formação de HDL também resulta da maior geração do microRNA 33 a partir do intron do gene que codifica a SREBP1. Este microRNA, no fígado, promove a degradação do mRNA de ABCA1, que é traduzido para o receptor de apolipoproteína A-I (apo A-I) e é responsável pela exportação do excesso de colesterol dos hepatócitos, gerando novas partículas de HDL.²⁸ Sendo assim, a hipertrigliceridemia é o gatilho para as demais alterações lipídicas que concorrem para um perfil pró-aterogênico na RI, que se caracteriza pelo predomínio de LDL pequenas e densas e redução do HDL-colesterol.^{25,26}

Resistência à insulina e hipertensão

A hiperinsulinemia compensatória também está intimamente ligada à hipertensão arterial, pois aumenta o tônus simpático e a reabsorção renal de sódio.^{29,30} Adicionalmente, o aumento de ácidos graxos circulantes secundário a RI aumenta o tônus simpático.³¹

Um dos efeitos fisiológicos da insulina é a fosforilação da enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNos) no endotélio vascular com consequente geração de óxido nítrico e vasodilatação. Portanto, a RI resulta em diminuição da vasodilatação mediada por fluxo, que também participa da gênese da hipertensão.³² O aumento das concentrações circulantes de componentes do sistema renina-angiotensina-aldosterona também já foi descrito como participantes da gênese da hipertensão associada a RI.³³

Resistência à insulina, diabetes e hiperglicemia

A RI é considerada o melhor fator preditivo para a ocorrência de DM tipo 2 (DM2),³⁴ é necessário um defeito concomitante na secreção de insulina para que a hiperglicemia se estabeleça. É possível que, em indivíduos geneticamente susceptíveis, a RI vá se acentuando com o envelhecimento e com o ganho de peso e, naqueles que também herdaram um defeito nas células beta pancreáticas, a redução da secreção de insulina resulte em comprometimento da tolerância à glicose e hiperglicemia, a qual pode exercer efeitos tóxicos

sobre as células beta (glicotoxicidade), exacerbando o defeito secretório.³⁵ O aumento dos ácidos graxos livres circulantes resultantes da RI também contribuem para a deficiência de secreção insulina (lipotoxicidade).³⁶

Estudos epidemiológicos mostram uma correlação entre hiperglicemia crônica e DCV; em uma meta-análise de 13 estudos de coorte prospectivos, para cada 1 ponto percentual de aumento nos valores da HbA1c, o risco relativo para qualquer evento cardiovascular foi de 1,18 (intervalo de confiança de 95% de 1,10 – 1,26).³⁷ Apesar disso, não existem estudos clínicos randomizados demonstrando inequivocamente os efeitos benéficos do controle glicêmico intensivo em pacientes com DM2 de longa duração. No entanto, os resultados do seguimento dos pacientes que participaram do *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) sugerem que o controle glicêmico intensivo (HbA1c < 7,0%) diminui o risco de infarto agudo do miocárdio, morte relacionada ao DM e mortalidade geral em pacientes com DM2 recém-diagnosticado.³⁸ Essa aparente contradição provavelmente reflete as alterações irreversíveis presentes nos pacientes cronicamente mal controlados que já não se beneficiam do controle glicêmico intensivo, especialmente pelo alto risco de hipoglicemia associada a esta modalidade terapêutica.

Os efeitos deletérios da hiperglicemia devem-se ao aumento da metabolização da glicose pela via glicolítica e pelas vias dos polióis, das hexosaminas e da proteína cinase C, bem como pela formação dos produtos de glicação avançada (AGEs), que resultam em inflamação e estresse oxidativo celular.³⁹

Os AGEs são formados a partir da ligação covalente, não enzimática entre a glicose ou outros açúcares redutores e resíduos de lisina e arginina das proteínas e da porção aminoterminal de lípidos e ácidos nucleicos.⁴⁰ Além de modificarem a estrutura das proteínas, os AGEs também são reconhecidos por inúmeros receptores de superfície celular, como o receptor para AGEs (RAGE) e receptores *scavenger* da família CD36. A interação dos AGEs com o RAGE promove a geração de espécies reativas de oxigênio e a ativação de NF-κB, que aumenta a expressão de moléculas pró-inflamatórias e do próprio RAGE, alimentando um ciclo vicioso,⁴¹ inclusive em células implicadas na aterosclerose, como macrófagos, células endoteliais e musculares lisas.⁴²

As proteínas e fosfolípidos presentes nas lipoproteínas podem sofrer glicação e contribuir para o processo aterosclerótico; VLDL e QM glicosados são menos suscetíveis à ação da lipoproteína lipase, o que contribui para a hipertrigliceridemia;⁴³ LDL glicosadas são mais suscetíveis à oxidação, tornando-se mais aterogênicas,⁴⁴ enquanto HDL glicosadas apresentam menor meia-vida, comprometendo o transporte reverso de colesterol.^{45,46}

Albumina glicosada, isolada de pacientes com DM mal controlados, também é capaz de interferir com o transporte reverso de colesterol na medida em que provoca estresse oxidativo, de retículo endoplasmático e inflamatório em macrófagos. Estes eventos associam-se à diminuição do conteúdo dos receptores de HDL, ABCA1 e ABCG1, favorecendo o acúmulo intracelular de colesterol e de óxidos de colesterol, que perpetuam o efeito pró-inflamatório e pró-apoptótico e contribuem para a aterosclerose associada à hiperglicemia.⁴⁷⁻⁵³

CONCLUSÃO

A dislipidemia e a hipertensão arterial secundárias a RI, bem como a hiperglicemia, são importantes moduladores do risco cardiovascular na SAV e no DM2 e devem ser intensiva e conjuntamente abordados no manejo e prevenção da DCV.

REFERÊNCIAS

1. American Diabetes Association Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes. 2018. Diabetes Care. 2018;41(Suppl. 1):S86-S104.
2. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation. 2002;106(25):3143-421.
3. Enzi G, Busetto L, Inelmen EM, Coin A, Sergi G. Historical perspective: visceral obesity and related comorbidity in Joannes Baptista Morgagni's 'De sedibus et causis morborum per anatomen indagata'. Int J Obes Relat Metab Disord. 2003;27(4):534-5.
4. Lopes HF, Correa-Giannella ML, Consolim-Colombo FM, Egan BM. Visceral adiposity syndrome. Diabetol Metab Syndr. 2016;8:40.
5. Egan BM. Insulin Resistance and the Sympathetic Nervous System. Current Hypertension Rep. 2003;5(3):247-54.
6. Lafontan M, Berlan M. Fat cell adrenergic receptor and the control of white and brown fat cell function. J Lipid Res. 1993;34(7):1057-91.
7. Valet P, Grujic D, Wade J, Ito M, Zingaretti MC, Soloveva V, et al. Expression of human $\alpha 2$ -adrenergic receptors in adipose tissue of $\beta 3$ -adrenergic receptor-deficient mice promotes diet-induced obesity. J Biol Chem. 2000;275(44):34797-802.
8. Bartness TJ, Shrestha YB, Vaughan CH, Schwartz GJ, Song CK. Sensory and sympathetic nervous system control of white adipose tissue lipolysis. Mol Cell Endocrinol. 2010;318(1-2):34-43.
9. Wang CC, Goalstone ML, Draznin B. Molecular mechanisms of insulin resistance that impact cardiovascular biology. Diabetes. 2004;53(11):2735-40.
10. Lebovitz HE, Banerji MA. Point: visceral adiposity is causally related to insulin resistance. Diab Care. 2005;28(9):2322-5.
11. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. J Clin Invest. 2006;116(7):1793-801.
12. Semple RK. EJE PRIZE 2015: How does insulin resistance arise, and how does it cause disease? Human genetic lessons. Eur J Endocrinol. 2016;174(5):R209-23.
13. Odegaard JI, Chawla A. Pleiotropic actions of insulin resistance and inflammation in metabolic homeostasis. Science. 2013;339(6116):172-7.
14. Yu C, Chen Y, Cline GW, Zhang D, Zong H, Wang Y, et al. Mechanism by which fatty acids inhibit insulin activation of insulin receptor substrate-1 (IRS-1)-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity in muscle. J Biol Chem. 2002;277(52):50230-6.
15. Shi H, Kokoeva MV, Inouye K, Tzameli I, Yin H, Flier JS. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. J Clin Invest. 2006;116(11):3015-25.
16. Caselli C. Role of adiponectin system in insulin resistance. Mol Genet Metab. 2014;113(3):155-60.
17. Guo S. Insulin signaling, resistance, and the metabolic syndrome: insights from mouse models into disease mechanisms. J Endocrinol. 2014;220(2):T1-23.
18. Araújo TG, Oliveira AG, Carvalho BM, Guadagnini D, Protzek AO, Carnevali JB, et al. Hepatocyte growth factor plays a key

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

- role in insulin resistance-associated compensatory mechanisms. Endocrinology. 2012;153(12):5760-9.
19. Yi P, Park JS, Melton DA. Betatrophin: a hormone that controls pancreatic β cell proliferation. Cell. 2013;153(4):747-58.
 20. Shanik MH, Xu Y, Skrha J, Dankner R, Zick Y, Roth J. Insulin resistance and hyperinsulinemia: is hyperinsulinemia the cart or the horse? Diabetes Care. 2008;31(Suppl 2):S262-8.
 21. Obici S, Feng Z, Karkanias G, Baskin DG, Rossetti L. Decreasing hypothalamic insulin receptors causes hyperphagia and insulin resistance in rats. Nat Neurosci. 2002;5(6):566-72.
 22. Lee Y, Berglund ED, Yu X, Wang MY, Evans MR, Scherer PE, et al. Hyperglycemia in rodent models of type 2 diabetes requires insulin-resistant α cells. Proc Natl Acad Sci USA. 2014;111(36):13217-22.
 23. Halperin F, Lopez X, Manning R, Kahn CR, Kulkarni RN, Goldfine AB. Insulin augmentation of glucose-stimulated insulin secretion is impaired in insulin-resistant humans. Diabetes. 2012;61(2):301-9.
 24. Wang CC, Goalstone ML, Draznin B. Molecular mechanisms of insulin resistance that impact cardiovascular biology. Diabetes. 2004;53(11):2735-40.
 25. Brown MS, Goldstein JL. Selective versus total insulin resistance: a pathogenic paradox. Cell Metab. 2008;7(2):95-6.
 26. Adiels M, Olofsson SO, Taskiran MR, Borén J. Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2008;28(7):1225-36.
 27. Wu L, Parhofer KG. Diabetic dyslipidemia. Metabolism. 2014;63(12):1469-79.
 28. Goedeke L, Vales-Lara FM, Fenstermaker M, Cirera-Salinas D, Chamorro-Jorganes A, Ramirez CM, et al. A regulatory role for microRNA 33* in controlling lipid metabolism gene expression. Mol Cell Biol. 2013;33(11):2339-52.
 29. Lembo G, Napoli R, Capaldo B, Rendina V, Iaccarino G, Volpe M, et al. Abnormal sympathetic overactivity evoked by insulin in the skeletal muscle of patients with essential hypertension. J Clin Invest. 1992;90(1):24-9.
 30. Ter Maaten JC, Voorburg A, Heine RJ, Ter Wee PM, Donker AJ, Gans RO. Renal handling of urate and sodium during acute physiological hyperinsulinaemia in healthy subjects. Clin Sci (Lond). 1997;92(1):51-8.
 31. Alvarez GE, Beske SD, Ballard TP, Davy KP. Sympathetic neural activation in visceral obesity. Circulation. 2002;106(20):2533-6.
 32. Muniyappa R, Iantorno M, Quon MJ. An integrated view of insulin resistance and endothelial dysfunction. Endocrinol Metab Clin North Am. 2008;37(3):685-711.
 33. Manrique C, Lastra G, Gardner M, Sowers JR. The Renin Angiotensin Aldosterone System in Hypertension: Roles of Insulin Resistance and Oxidative Stress. Med Clin North Am. 2009;93(3):569-82.
 34. Beck-Nielsen H, Groop LC. Metabolic and genetic characterization of prediabetic states. Sequence of events leading to non-insulin-dependent diabetes mellitus. J Clin Invest. 1994;94(5):1714-21.
 35. McCulloch DK, Robertson RP. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. UpToDate. 2012.

36. Paolisso G, Tataranni PA, Foley JE, Bogardus C, Howard BV, Ravussin E. A high concentration of fasting plasma non-esterified fatty acids is a risk factor for the development of NIDDM. *Diabetologia*. 1995;38(10):1213-7.
37. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, Golden SH. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes *mellitus*. *Ann Intern Med*. 2004;141(6):421-31.
38. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1577-89.
39. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001;414(6865):813-20.
40. Vlassara H, Uribarri J. Advanced glycation end products (AGE) and diabetes: cause, effect, or both? *Curr Diab Rep*. 2014;14(1):453.
41. Vlassara H, Striker GE. AGE restriction in diabetes *mellitus*: a paradigm shift. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7(9):526-39.
42. González I, Romero J, Rodríguez BL, Pérez-Castro R, Rojas A. The immunobiology of the receptor of advanced glycation end-products: trends and challenges. *Immunobiology*. 2013;218(5):790-7.
43. Mamo JC, Szeto L, Steiner G. Glycation of very low density lipoprotein from rat plasma impairs its catabolism. *Diabetologia*. 1990;33(6):339-45.
44. Witztum JL, Koschinsky T. Metabolic and immunological consequences of glycation of low density lipoproteins. *Prog Clin Biol Res*. 1989;304:219-34.
45. Godfrey L, Yamada-Fowler N, Smith J, Thornalley PJ, Rabbani N. Arginine-directed glycation and decreased HDL plasma concentration and functionality. *Nutr Diabetes*. 2014;4:e134.
46. Kashyap SR, Osme A, Ilchenko S, Golizeh M, Lee K, Wang S, et al. Glycation Reduces the Stability of ApoAI and Increases HDL Dysfunction in Diet-controlled Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(2):388-396.
47. Iborra RT, Machado-Lima A, Castilho G, Nunes VS, Abdalla DS, Nakandakare ER, et al. Advanced glycation in macrophages induces intracellular accumulation of 7-ketocholesterol and total sterols by decreasing the expression of ABCA-1 and ABCG-1. *Lipids Health Dis*. 2011;10:172.
48. Castilho G, Okuda LS, Pinto RS, Iborra RT, Nakandakare ER, Santos CX, et al. ER stress is associated with reduced ABCA-1 protein levels in macrophages treated with advanced glycated albumin - reversal by a chemical chaperone. *Int J Biochem Cell Biol*. 2012;44(7):1078-86.
49. Okuda LS, Castilho G, Rocco DD, Nakandakare ER, Catanozi S, Passarelli M. Advanced glycated albumin impairs HDL anti-inflammatory activity and primes macrophages for inflammatory response that reduces reverse cholesterol transport. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1821(12):1485-92.
50. de Souza Pinto R, Castilho G, Paim BA, Machado-Lima A, Inada NM, Nakandakare ER, et al. Inhibition of macrophage oxidative stress prevents the reduction of ABCA-1 transporter induced by advanced glycated albumin. *Lipids*. 2012;47(5):443-50.
51. Machado-Lima A, Iborra RT, Pinto RS, Sartori CH, Oliveira ER, Nakandakare ER, et al. Advanced glycated albumin isolated from poorly controlled type 1 diabetes *mellitus* patients alters macrophage gene expression impairing ABCA-1-mediated reverse cholesterol transport. *Diabetes Metab Res Rev*. 2013;29(1):66-76.
52. Machado-Lima A, Iborra RT, Pinto RS, Castilho G, Sartori CH, Oliveira ER, et al. In type 2 diabetes *mellitus* glycated albumin alters macrophage gene expression impairing ABCA1-mediated cholesterol efflux. *J Cell Physiol*. 2015;230(6):1250-7.
53. Iborra RT, Machado-Lima A, Okuda LS, Pinto PR, Nakandakare ER, Machado UF, et al. AGE-albumin enhances ABCA1 degradation by ubiquitin-proteasome and lysosomal pathways in macrophages. *J Diabetes Complications*. 2018;32(1):1-10.