

CAPÍTULO 6

ASPECTOS MORFOFISIOLÓGICOS DO CORAÇÃO ACOMETIDO PELO DIABETES MELLITUS

Data de aceite: 01/09/2022

Data de submissão: 07/07/2022

Bruno José do Nascimento

Universidade Federal Rural de Pernambuco
Recife – Pernambuco
<http://lattes.cnpq.br/8213260513385508>

Maria Vanessa da Silva

Universidade Federal Rural de Pernambuco
Recife – Pernambuco
<http://lattes.cnpq.br/1906334502843226>

Yasmim Barbosa dos Santos

Universidade Federal Rural de Pernambuco
Recife – Pernambuco
<http://lattes.cnpq.br/1783975917572458>

Ismaela Maria Ferreira de Melo

Universidade Federal Rural de Pernambuco
Recife – Pernambuco
<http://lattes.cnpq.br/3537458174521270>

Laís Caroline da Silva Santos

Universidade Federal Rural de Pernambuco
Recife – Pernambuco
<http://lattes.cnpq.br/1405150136250676>

Érique Ricardo Alves

Universidade Federal Rural de Pernambuco
Recife – Pernambuco
<http://lattes.cnpq.br/6892417222004207>

Anthony Marcos Gomes dos Santos

Universidade Federal Rural de Pernambuco
Recife – Pernambuco
<http://lattes.cnpq.br/4572948318160798>

Ana Cláudia Carvalho de Araújo

Universidade Federal Rural de Pernambuco
Recife – Pernambuco
<http://lattes.cnpq.br/9480535998642741>

Alef de Moura Pereira

Universidade Federal Rural de Pernambuco
Recife – Pernambuco
<http://lattes.cnpq.br/5069796237775832>

Valéria Wanderley Teixeira

Universidade Federal Rural de Pernambuco
Recife – Pernambuco
<http://lattes.cnpq.br/4292195468804301>

Álvaro Aguiar Coelho Teixeira

Universidade Federal Rural de Pernambuco
Recife – Pernambuco
<http://lattes.cnpq.br/1539131079574469>

RESUMO: O diabetes mellitus é um distúrbio ocasionado pela elevação dos níveis de glicose no sangue, insuficiência na produção de insulina ou ainda o organismo insensível a sua ação. Esta patologia pode ocasionar diversos malefícios no organismo humano, inclusive no coração. Assim, o objetivo deste trabalho é realizar uma breve revisão de literatura sobre os aspectos morfológicos e fisiológicos do diabetes sobre o coração. Foi feita uma pesquisa entre os meses de abril, maio e junho do ano de 2022, através da coleta de dados em bases de pesquisas online como Science Direct, Pubmed, Portal Capes, Scopus e Springer, além de relatórios anuais de saúde e agências públicas. Ao total foram selecionadas e utilizadas 39 fontes bibliográficas. O diabetes alcança 422 milhões de pessoas e

também pode causar aproximadamente 1,5 milhão de mortes no ano ao redor do mundo, sendo uma questão de extrema importância para a saúde pública. Esta doença causa um aumento na apoptose de cardiomiócitos, o que pode estar relacionado ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares como cardiomiopatia diabética, aterosclerose, insuficiência cardíaca e doença isquêmica do coração. Dentre essas, a mais comum é insuficiência cardíaca, principal causa de morte entre os pacientes com diabetes tipo 2. Este tipo de diabetes aumenta de 2 a 3 vezes as chances de desenvolvimento de alguma patologia cardiovascular. Com isto, podemos concluir que portadores do diabetes mellitus, principalmente os do tipo 2, possuem maior disposição para desenvolver doenças cardíacas, sendo um grave problema de saúde pública, além de reduzir drasticamente a expectativa de vida destes indivíduos. Deste modo, faz-se necessário maior enfoque de pesquisas nesta área para melhorar o entendimento da patologia e poder desenvolver planos estratégicos para a diminuição destas estatísticas alarmantes.

PALAVRAS-CHAVE: Diabetes; coração; cardiomiopatia; insuficiência cardíaca.

MORPHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS OF THE HEART AFFECTED BY DIABETES MELLITUS

ABSTRACT: Diabetes mellitus is a disorder caused by elevated blood glucose levels, insufficient production of insulin or the body insensitive to its action. This pathology can cause various harm to the human body, including the heart. Thus, the objective of this work is to carry out a brief literature review on the morphological and physiological aspects of diabetes on the heart. A survey was carried out between the months of April, May and June of the year 2022, through the collection of data in online research bases such as Science Direct, Pubmed, Portal Capes, Scopus and Springer, in addition to annual health reports and public agencies. In total, 39 bibliographic sources were selected and used. Diabetes affects 422 million people and can also cause approximately 1.5 million deaths a year around the world, being an issue of extreme importance for public health. This disease causes an increase in cardiomyocyte apoptosis, which may be related to the development of cardiovascular diseases such as diabetic cardiomyopathy, atherosclerosis, heart failure and ischemic heart disease. Among these, the most common is heart failure, the main cause of death among patients with type 2 diabetes. This type of diabetes increases 2 to 3 times the chances of developing some cardiovascular pathology. With this, we can conclude that patients with diabetes mellitus, especially type 2, are more willing to develop heart disease, which is a serious public health problem, in addition to drastically reducing the life expectancy of these individuals. Thus, a greater focus of research in this area is necessary to improve the understanding of the pathology and to be able to develop strategic plans to reduce these alarming statistics.

KEYWORDS: Diabetes; heart; cardiomyopathy; cardiac insufficiency.

1 | MATERIAL E MÉTODOS

Essa revisão corresponde a uma pesquisa realizada entre os meses de abril, maio e junho do ano de 2022, através da coleta de dados e informações disponíveis em bases de pesquisas online como Science Direct, Pubmed, Portal Capes, Scopus e Springer, além de

relatórios anuais de saúde, agências públicas onde os dados foram coletados e analisadas para formar um conjunto de informações específicas sobre o assunto em questão. Os termos utilizados para as pesquisas nas bases de dados foram os seguintes: diabetes; diabetic heart disease; cardiomyopathy. Foram selecionadas e utilizadas 39 fontes bibliográficas. Não foi definido filtros de tempo de publicação, nem Qualis do periódico para o presente estudo.

2 | INTRODUÇÃO

O diabetes é caracterizado por altos níveis de glicose no sangue, podendo a longo prazo desencadear sérios danos ao coração e outras estruturas corporais (WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO, 2022). Classifica-se o diabetes em tipo 1, quando ocorre déficit na produção e secreção da insulina; tipo 2, quando ocorre redução na ação da insulina (resistência à insulina); diabetes gestacional, que é um distúrbio de tolerância à glicose diagnosticado durante a gravidez (HARREITER; RODEN, 2019). A insulina é um hormônio produzido no pâncreas a qual é responsável por levar a glicose presente na corrente sanguínea para dentro das células, onde é convertida em energia ou armazenada. Em casos de déficits na concentração de insulina ou quando as células não respondem a ela, ocorre a elevação dos níveis de glicose no sangue, que é o principal sinal clínico do diabetes (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION - IDF, 2021).

Podemos afirmar que há no mundo cerca de 422 milhões de portadores de diabetes, causando aproximadamente 1,5 milhão de mortes ao ano (WHO, 2022). Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE (2021), estima-se 213,3 milhões de habitantes no Brasil, sendo cerca de 9,5 milhões acometidos pelo diabetes mellitus, número aproximado da de pessoas residentes no estado de Pernambuco. Brasil ocupa a 5º posição na lista de diabetes no mundo, com 16,8 milhões de portadores com idades de 20 a 79 anos (IDF, 2021).

Sabe-se que a insuficiência cardíaca é um fator importante tanto na morbidade quanto na mortalidade por doença cardiovascular. Além disso, já foi relatado em estudos que o número de hospitalização por insuficiência cardíaca dobra em pessoas com diabetes quando comparadas com as que não tem (CAVENDER *et al.*, 2015; MCALLISTER *et al.*, 2018). Com isto, este manuscrito tem por objetivo realizar uma breve revisão de literatura sobre os aspectos morfológicos e fisiológicos do diabetes sobre o coração.

3 | DIABETES

O diabetes é um conjunto de doenças metabólicas que têm em comum a hiperglicemia, que pode levar o indivíduo a desenvolver polidipsia, fadiga e poliúria. A hiperglicemia é resultado de alterações na secreção e/ou ação da insulina, podendo estar relacionada a danos e disfunção em diversos tecidos e órgãos como olhos, coração,

nervos, rins e vasos sanguíneos (HARREITER; RODEN, 2019). Estimativas do IDF (2021) apontam que no mundo exista 537 milhões de adultos (20 a 79 anos) com diabetes, com este número podendo chegar a 783 milhões em 2045. Quando analisados por regiões, os dados são os seguintes: África com 24 milhões, América do Sul e Central com 32 milhões, América do Norte e Caribe com 51 milhões, 61 milhões na Europa, 73 milhões no Oriente Médio e Norte da África, Sudeste da África com 90 milhões e Pacífico Ocidental com 206 milhões. Esta doença crônica representa um sério problema para a saúde pública. Sendo caracterizada pela hiperglicemia (VILAR, 2021), resultando em deficiência na produção de insulina pelo pâncreas, no caso diabetes mellitus tipo 1, correspondendo de 5 a 10% dos casos, ou quando as células se tornam insensíveis a este hormônio, como é o caso do diabetes mellitus tipo 2, correspondendo a 90 a 95% das recorrências (WHO, 2018; IDF, 2021). Estima-se que aproximadamente mais de 420 milhões de pessoas são diabéticas em todo o mundo. Com cerca de 80% destes indivíduos vivendo em países de baixa e média renda (WHO, 2021).

O diabetes mellitus tipo 1 geralmente se desenvolve na infância e adolescência, enquanto o 2 é mais predominante em indivíduos adultos com excesso de peso (VILAR, 2021). No ano de 2021, esta patologia foi responsável por causar mais 6,7 milhões de mortes, o que representa uma morte a cada 5 segundos (IDF, 2021). De acordo com a WHO (2018), o diabetes pode resultar em várias complicações pelo corpo como insuficiência renal, ataque cardíaco, amputação de perna, acidente vascular cerebral, danos nos nervos e perda de visão, que podem contribuir para o aumento do risco de morte prematura.

4 | ESTRUTURA CARDÍACA

O coração humano é quase do tamanho de uma mão fechada, localizando-se no mediastino, com aproximadamente dois terços de sua massa à esquerda da linha mediana do corpo. Sua forma é similar à de um cone deitado de lado, com seu ápice pontiagudo sendo formado pela ponta do ventrículo esquerdo, enquanto que sua base está do lado oposto do ápice, sendo constituída pelos átrios, principalmente o esquerdo (TORTORA; DERRICKSON, 2016). O músculo cardíaco é encontrado nas paredes do coração, ou miocárdio, além de estar em alguns grandes vasos, sendo sua contração de controle involuntário (MOORE *et al.*, 2018). O tecido cardíaco é composto por miócitos organizados de forma bem precisa, adequando-se às suas funções celulares especializadas (MACLEOD, 2016; SCRIVEN; ASGHARI; MOORE, 2013).

O pericárdio é uma membrana responsável pelo envolvimento e proteção do coração, mantendo-o na sua posição no mediastino, propiciando a liberdade necessária para a contração rápida e rigorosa. Esta membrana é dividida em pericárdio fibroso e seroso. O primeiro envolve completamente o coração sem estar aderido a ele, e é formado por um tecido conjuntivo resistente. O seroso consiste em dois folhetos justapostos

separados por uma camada de fluido que possibilita o movimento da membrana interna e do coração aderido a ela (STRANDING, 2010; TORTORA; DERRICKSON, 2016). De forma didática, o coração é dividido em duas bombas distintas, a direita, que é responsável pelo bombeamento do sangue para os pulmões, e a esquerda, que bombeia o fluido sanguíneo para a circulação sistêmica, fornecendo sangue para os demais órgãos e tecidos do corpo a serem oxigenados. Tanto o lado direito, quanto o esquerdo são divididos em duas câmaras. Sendo a superior, o átrio, e a inferior, o ventrículo. Cada átrio propõe sangue para seu ventrículo correspondente, enquanto os ventrículos por sua vez ejetam sangue para a circulação pulmonar, no caso do direito, e para a circulação sistêmica, no caso do esquerdo (GUYTON; HALL, 2017).

5 | FISILOGIA CARDÍACA

O tecido cardíaco é do tipo muscular estriado, de contração involuntária, sendo modulado através dos sistemas simpático / parassimpático e sistema intrínseco (DUTRA *et al.*, 2019). A contração do coração, especificamente a do ventrículo esquerdo, determina a ejeção de sangue oxigenado que vai ser distribuído pelo corpo. Isto é consequência da capacidade contrátil do sarcômero miocárdico de desenvolver força e encurtar, devido as pontes entre os filamentos de actina e miosina e o deslizamento desses filamentos entre si (DOMENECH; PARRA, 2016).

Existem três tipos principais de músculos compondo o coração, sendo eles, o músculo atrial, músculo ventricular e as fibras especializadas excitatórias e condutoras. Os dois primeiros tipos possuem contração parecida com a dos músculos esqueléticos, mas com duração maior. Já as fibras excitatórias e condutoras apresentam fraca contração, mas apresentam descargas elétricas rítmicas em forma de potenciais de ação ou fazem a condução destes potenciais, deste modo, controlando os batimentos cardíacos (GUYTON; HALL, 2017). A frequência cardíaca e o potencial elétrico são determinantes do batimento cardíaco, sendo em dois períodos: o de relaxamento, chamado de diástole, e o de contração, chamado sístole. A produção espontânea de um potencial em células especializadas que formam o nó sinoatrial é o que inicia o ciclo cardíaco. Este impulso elétrico é transmitido inicialmente pelo miocárdio do átrio, para em seguida seguir para os ventrículos através do feixe de His, que por sua vez atua reduzindo a velocidade da condução dos impulsos. Este atraso é fundamental para que os átrios possam contrair antes dos ventrículos (DUTRA *et al.*, 2019; TEIXEIRA, 2021).

Em estado normal, fibroblastos no coração produzem e degradam constantemente a matriz extracelular (EGHBALI; WEBER, 1990). Entretanto, um coração saudável não possui muitos fibroblastos (GOGIRAJU; BOCHENEK; SCHÄFER, 2019). Miofibroblastos cardíacos são diferenciados principalmente dos fibroblastos residentes (GOURDIE; DIMMELER; KOHL, 2016) quando o coração é exposto a estresses como lesão cardíaca ou

hipertensão crônica (GOGIRAJU; BOCHENEK; SCHÄFER, 2019). Estes miofibroblastos podem expressar proteínas contráteis como a γ -actina do músculo liso (TGF- γ), fibras de estresse e a secreção excessiva de proteínas que compõem a matriz extracelular, dentre elas, vários tipos de colágenos. Em casos de excesso na deposição de matriz extracelular no coração após infarto do miocárdio pode resultar em insuficiência cardíaca, desta forma, prejudicando a capacidade contrativa do coração e a sinalização elétrica (HUMERES; FRANGOIANNIS, 2019). Quando ocorrem lesões no tecido cardíaco, os cardiomiócitos mortos são substituídos por tecido conjuntivo formado pelos miofibroblastos, originando cicatrizes fibróticas que preenchem o espaço com a finalidade de evitar a ruptura da parede ventricular (HUMERES; FRANGOIANNIS, 2019).

6 | CARDIOPATIA DIABÉTICA

Vêm sendo descrito que o diabetes mellitus afeta todos os órgãos e tecidos, podendo resultar em diversas patologias, inclusive a cardiovascular, cada vez mais comum entre os acometidos por esta doença, além de ser a principal causa de morte entre os pacientes com diabetes tipo 2 (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2020; CHUNG *et al.*, 2014; DIAZ-JUAREZ *et al.*, 2021). Indivíduos com diabetes mellitus 2 possuem de 2 a 3 vezes mais chances de desenvolverem algum evento cardiovascular (FRANCO *et al.*, 2007). Das complicações cardiovasculares provenientes do diabetes, a doença coronariana é a apresentação inicial mais comum (SHAH *et al.*, 2015), enquanto que o desenvolvimento da cardiomiopatia diabética é uma das principais consequências, onde, o seu principal sinal conhecido em humanos é o déficit da diástole (SCHANNWELL *et al.*, 2002; DEVEREUX *et al.*, 2000).

Pesquisas apontam que indivíduos diabéticos apresentaram um aumento de até 85 vezes nos índices apoptóticos de cardiomiócitos quando comparados aos não diabéticos (KUETHE *et al.*, 2007), e, esta elevação dos índices pode estar relacionada ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares como cardiomiopatia diabética, aterosclerose, insuficiência cardíaca e doença isquêmica do coração (CAI *et al.*, 2002). A cardiomiopatia diabética foi descrita pela primeira vez em 1972 por Rubler, e é caracterizada pelo aparecimento de déficits estruturais e funcionais na ausência de doença arterial coronariana, valvar, neuromuscular ou hipertensão (RUBLER *et al.*, 1972), sendo ocasionada devido à hipertrofia cardíaca, fibrose miocárdica difusa e microangiopatia diabética, além de poder resultar em insuficiência cardíaca (DILLMANN, 2019). Outras características desta patologia são o déficit na contração dos miócitos e redução da oxidação da glicose e elevação da oxidação de ácidos graxos, estando intimamente ligada à diminuição da eficiência energética devido a disfunção mitocondrial (DIAZ-JUAREZ *et al.*, 2021). Estudos com roedores demonstraram que disfunção da mitocôndria no coração diabético é caracterizada por alterações na estrutura desta organela, respiração prejudicada

e aumento do estresse oxidativo mitocondrial (BUGGER; ABEL, 2009). Já em estudos com humanos, pacientes com diabetes do tipo 2 apresentaram mitocôndrias com diminuição na capacidade de respiração sustentada por glutamato e ácidos graxos nos tecidos atriais (ANDERSON *et al.*, 2009).

Já foi comprovado que o diabetes mellitus 2 eleva o risco de insuficiência cardíaca independente de outros fatores de risco (PATIL *et al.*, 2011), estando associado a cerca de 30% a 40% dos casos de hospitalização por insuficiência cardíaca e maior índice de mortalidade por todas as causas cardiovasculares (SEFEROVIĆ *et al.*, 2018). Além disso, ocasiona a diminuição da função dos cardiomiócitos, que é proveniente, em parte, pela manipulação anormal do cálcio mitocondrial e pela redução do cálcio na matriz livre (DIAZ-JUAREZ *et al.*, 2021; DILLMANN, 2019). Indivíduos acometidos pela diabetes mellitus podem apresentar inicialmente contração sistólica normal, mas a diastólica prejudicada, o que é denominada de Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, podendo ser responsável por quase metade de todos os casos (DILLMANN, 2019). Outra consequência da hiperglicemia característica do diabetes no coração é a indução da formação de produtos finais de glicação avançada por causa da glicação não enzimática e oxidação de proteínas e lipídios, o que resulta no acúmulo destes produtos no miocárdio e na parede vascular. Deste modo, reduzindo a renovação do colágeno devido à reticulação, e assim, culminando em fibrose miocárdica e rigidez vascular (SEMBA *et al.*, 2015; HARTOG *et al.*, 2007)

7 | CONCLUSÃO

Diante do exposto neste trabalho, podemos concluir que o diabetes mellitus afeta mais de 500 milhões de pessoas em todo o mundo, onde, seus portadores, principalmente os do tipo 2, possuem maior disposição para desenvolver doenças cardíacas, que são um grave problema de saúde pública, além de reduzir drasticamente a expectativa de vida destes indivíduos. Deste modo, faz-se necessário maior enfoque de pesquisas nesta área para melhorar o entendimento da patologia e poder desenvolver planos estratégicos para a diminuição destas estatísticas alarmantes.

REFERÊNCIAS

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes—2020, **Diabetes Care**, v. 43, n. Supplement_1, p. S111–S134, 1 jan. 2020. DOI: 10.2337/dc20-S010. Disponível em: https://diabetesjournals.org/care/article/43/Supplement_1/S111/30374/10-Cardiovascular-Disease-and-Risk-Management.

ANDERSON, E. J., KYPSON, A. P., RODRIGUEZ, E., ANDERSON, C. A., LEHR, E. J., NEUFER, P. D. Substrate-specific derangements in mitochondrial metabolism and redox balance in the atrium of the type 2 diabetic human heart, **Journal of the American College of Cardiology**, v. 54, n. 20, p. 1891–8, 10 nov. 2009. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.07.031. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.07.031>.

BUGGER, H., ABEL, E. D. "Rodent models of diabetic cardiomyopathy", **Disease Models & Mechanisms**, v. 2, n. 9–10, p. 454–466, 2 set. 2009. DOI: 10.1242/dmm.001941. Disponível em: <https://journals.biologists.com/dmm/article/2/9-10/454/2332/Rodent-models-of-diabetic-cardiomyopathy>.

CAI, L., LI, W., WANG, G., GUO, L., JIANG, Y., KANG, Y. J. Hyperglycemia-Induced Apoptosis in Mouse Myocardium, **Diabetes**, v. 51, n. 6, p. 1938–1948, 1 jun. 2002. DOI: 10.2337/diabetes.51.6.1938. Disponível em: <https://diabetesjournals.org/diabetes/article/51/6/1938/14256/Hyperglycemia-Induced-Apoptosis-in-Mouse>.

CAVENDER, M. A., STEG, P. G., SMITH, S. C., EAGLE, K., OHMAN, E. M., GOTO, S., KUDER, J., IM, K., WILSON, P. W. F., BHATT, D. L. Impact of Diabetes Mellitus on Hospitalization for Heart Failure, Cardiovascular Events, and Death: Outcomes at 4 Years from the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry, **Circulation**, v. 132, n. 10, p. 923–931, 2015. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014796. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26152709/>.

CHUNG, C. S., MITOV, M. I., CALLAHAN, L. A., CAMPBELL, K. S. Increased myocardial short-range forces in a rodent model of diabetes reflect elevated content of β myosin heavy chain, **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 552–553, p. 92–99, 15 jun. 2014. DOI: 10.1016/j.abb.2013.08.013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.abb.2013.08.013>.

DEVEREUX, R. B., ROMAN, M. J., PARANICAS, M., O'GRADY, M. J., LEE, E. T., WELTY, T. K., FABSITZ, R. R., ROBBINS, D., RHOADES, E. R., HOWARD, B. V. Impact of Diabetes on Cardiac Structure and Function, **Circulation**, v. 101, n. 19, p. 2271–2276, 16 maio 2000. DOI: 10.1161/01.CIR.101.19.2271. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.101.19.2271>.

DIAZ-JUAREZ, J., SUAREZ, J. A., DILLMANN, W. H., SUAREZ, J. Mitochondrial calcium handling and heart disease in diabetes mellitus, **Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease**, v. 1867, n. 1, p. 165984, 1 jan. 2021. DOI: 10.1016/j.bbadis.2020.165984. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165984>.

DILLMANN, W. H. Diabetic Cardiomyopathy, **Circulation Research**, v. 124, n. 8, p. 1160–1162, 12 abr. 2019. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.314665. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCRESAHA.118.314665>.

DOMENECH, R. J., PARRA, V. M. Ventricular contractility: Physiology and clinical projection, **Revista medica de Chile**, v. 144, n. 6, p. 767–771, jun. 2016. DOI: 10.4067/S0034-98872016000600012. Disponível em: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872016000600012&lng=en&nrm=iso&tlng=en.

DUTRA, A. F., NICOLA, A. L. P., SOUSA, L. A., YAMAGUTI, S. T. F., DA SILVA, A. P. L. **Anatomia e fisiologia cardiovascular**, p. 384, 2019.

EGHBALI, M., WEBER, K. Collagen and the myocardium: fibrillar structure, biosynthesis and degradation in relation to hypertrophy and its regression", **Molecular and Cellular Biochemistry**, v. 96, n. 1, p. 1–14, jul. 1990. DOI: 10.1007/BF00228448. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/BF00228448>.

FRANCO, O. H., STEYERBERG, E. W., HU, F. B., MACKENBACH, J., NUSSELDER, W. Associations of diabetes mellitus with total life expectancy and life expectancy with and without cardiovascular disease, **Archives of internal medicine**, v. 167, n. 11, p. 1145–51, 11 jun. 2007. DOI: 10.1001/archinte.167.11.1145. Disponível em: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archinte.167.11.1145>.

GOGIRAJU, R., BOCHENEK, M. L., SCHÄFER, K. Angiogenic Endothelial Cell Signaling in Cardiac Hypertrophy and Heart Failure, **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, v. 6, n. March, 6 mar. 2019. DOI: 10.3389/fcvm.2019.00020. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fcvm.2019.00020/full>.

GOURDIE, R. G., DIMMELER, S., KOHL, P. Novel therapeutic strategies targeting fibroblasts and fibrosis in heart disease, **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 15, n. 9, p. 620–638, 24 set. 2016. DOI: 10.1038/nrd.2016.89. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/nrd.2016.89>.

GUYTON, A. C; HALL, J. E. **Tratado de fisiologia médica**. 13 ed, Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.

HARREITER, J., RODEN, M. Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention (Update 2019), **Wiener klinische Wochenschrift**, v. 131, n. S1, p. 6–15, 12 maio 2019. DOI: 10.1007/s00508-019-1450-4. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s00508-019-1450-4>.

HARTOG, J. W. L., VOORS, A. A., BAKKER, S. J. L., ANDRIES, J. S., DIRK, J. V. V. Advanced glycation end-products (AGEs) and heart failure: pathophysiology and clinical implications, **European journal of heart failure**, v. 9, n. 12, p. 1146–55, dez. 2007. DOI: 10.1016/j.ejheart.2007.09.009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18023248/>.

HUMERES, C., FRANGOGIANNIS, N. G. Fibroblasts in the Infarcted, Remodeling, and Failing Heart, **JACC: Basic to Translational Science**, v. 4, n. 3, p. 449–467, jun. 2019. DOI: 10.1016/j.jacbts.2019.02.006. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2452302X1930066X>.

IBGE – INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Estimativas da população de 2021**. Rio de Janeiro, 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/pt-br/noticias/financas-impostos-e-gestao-publica/2021/08/populacao-brasileira-chega-a-213-3-milhoes-de-habitantes-estima-ibge#:~:text=Popula%C3%A7%C3%A3o%20brasileira%20chega%20a%20213%2C%20milh%C3%B5es%20de%20habitantes%2C%20estima%20IBGE,-O%20levantamento%20aponta&text=A%20popula%C3%A7%C3%A3o%20brasileira%20chegou%20a,1%C2%BA%20de%20julho%20de%202021.>

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. IDF diabetes atlas , **Diabetes Research and Clinical Practice**, p. 135, 2021. Disponível em: https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf.

KUETHE, F., SIGUSCH, H., BORNSTEIN, S., HILBIG, K., KAMVISSI, V., FIGULLA, H. Apoptosis in Patients with Dilated Cardiomyopathy and Diabetes: A Feature of Diabetic Cardiomyopathy?, **Hormone and Metabolic Research**, v. 39, n. 9, p. 672–676, set. 2007. DOI: 10.1055/s-2007-985823. Disponível em: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2007-985823>.

MACLEOD, K. T. Recent advances in understanding cardiac contractility in health and disease, **F1000Research**, v. 5, p. 1770, 20 jul. 2016. DOI: 10.12688/f1000research.8661.1. Disponível em: <https://f1000research.com/articles/5-1770/v1>.

MCALLISTER, D. A., READ, S. H., KERSSSENS, J., LIVINGSTONE, S., MCGURNAGHAN, S., JHUND, P., PETRIE, J., SATTAR, N., FISCHBACHER, C., KRISTENSEN, S. L., MCMURRAY, J., COLHOUN, H. M., WILD, S. H. Incidence of Hospitalization for Heart Failure and Case-Fatality Among 3.25 Million People With and Without Diabetes Mellitus, **Circulation**, v. 138, n. 24, p. 2774–2786, 11 dez. 2018. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034986. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034986>.

MOORE, K. L., DALLEY, A. F., AGUR, A. M. R. **Anatomia orientada para a clínica**, 8 ed, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2019.

PATIL, V. C., SHAH, K. B., VASANI, J. D., SHETTY, P., PATIL, H. V. Diastolic dysfunction in asymptomatic type 2 diabetes mellitus with normal systolic function, **Journal of Cardiovascular Disease Research**, v. 2, n. 4, p. 213–222, out. 2011. DOI: 10.4103/0975-3583.89805. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.4103/0975-3583.89805>.

RUBLER, S., DLUGASH, J., YUCEOGLU, Y. Z., KUMRAL, T., BRANWOOD, A. W., GRISHMAN, A. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis, **The American journal of cardiology**, v. 30, n. 6, p. 595–602, 8 nov. 1972. DOI: 10.1016/0002-9149(72)90595-4. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0002914972905954>.

SCHANNWELL, C. M.; SCHNEPPENHEIM, M., PERINGS, S., PLEHN, G., STRAUER, B. E. Left ventricular diastolic dysfunction as an early manifestation of diabetic cardiomyopathy, **Cardiology**, p. 33–39, 2002. DOI: 10.1159/000064682. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12373045/>

SCRIVEN, D. R. L., ASGHARI, P., MOORE, E. D. W. Microarchitecture of the dyad, **Cardiovascular Research**, v. 98, n. 2, p. 169–176, 1 maio 2013. DOI: 10.1093/cvr/cvt025. Disponível em: <https://academic.oup.com/circvasres/article-lookup/doi/10.1093/cvr/cvt025>.

SEFEROVIĆ, P. M., PETRIE, M. C., FILIPPATOS, G. S., ANKER, S. D., ROSANO, G., BAUERSACHS, J., PAULUS, W. J., KOMAJDA, M., COSENTINO, F., DE BOER, R. A., FARMAKIS, D., DOEHNER, W., LAMBRINOU, E., LOPATIN, Y., PIEPOLI, M. F., THEODORAKIS, M. J., WIGGERS, H., LEKAKIS, J., MEBAZAA, A., MAMAS, M. A., TSCHOPE, C., HOES, A. W., SEFEROVIC, J. P., LOGUE, J., MCDONAGH, T., RILEY, J. P., MILINKOVIC, I., POLOVINA, M., VAN VELDHIJSEN, D. J., LAINSCAK, M., MAGGIONI, A. P., RUSCHITZKA, F., MCMURRAY, J. J. V. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, **European Journal of Heart Failure**, v. 20, n. 5, p. 853–872, maio 2018. DOI: 10.1002/ejhf.1170. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ejhf.1170>.

SEMBA, R. D., SUN, K., SCHWARTZ, A. V., VARADHAN, R., HARRIS, T. B., SATTERFIELD, S., GARCIA, M., FERRUCCI, L., NEWMAN, A. B., HEALTH, A. S. Serum carboxymethyl-lysine, an advanced glycation end product, is associated with arterial stiffness in older adults, **Journal of Hypertension**, v. 33, n. 4, p. 797–803, abr. 2015. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000460. Disponível em: <https://journals.lww.com/00004872-201504000-00020>.

SHAH, A. D., LANGENBERG, C., RAPSOMANIKI, E., DENAXAS, S., PUJADES-RODRIGUEZ, M., GALE, C. P., DEANFIELD, J., SMEETH, L., TIMMIS, A., HEMINGWAY, H. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people, **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, v. 3, n. 2, p. 105–113, fev. 2015. DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70219-0. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213858714702190>.

STRANDING, S. **Gray's anatomy**, 40 ed, Rio de Janeiro, Elsevier, 2010.

TEIXEIRA, D. A. **Fisiologia Humana**. Teófilo Otoni, 2021.

TORTORA, G. J., DERRICKSON, B. **Princípios de anatomia e fisiologia**. 14 ed, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2016.

VILAR, L. **Endocrinologia clínica**. 7 ed, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Diabetes**. [S.l.: s.n.], 2022. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global Report on Diabetes 2018**. [s.l.: s.n., 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Keeping the 100-year-old promise: making insulin access universal**. [S.l.: s.n.], 2021. Disponível em: <http://apps.who.int/bookorders>.