Revista COOPEX (ISSN:2177-5052)

Comorbidades e complicações no Diabetes tipo 2: neuropatia periférica

Comorbidities and complications in type 2 diabetes: peripheral neuropathy

***Cristiane Alves Pereira*[1]**
***Aracele Gonçalves Vieira*[2]**
***Emanuely Rolim Nogueira*[4]**
***Ankilma do Nascimento Andrade Feitosa*[5]**

RESUMO: O Diabetes Mellitus (DM) é uma síndrome com múltiplas causas, caracterizada pela insuficiente secreção de insulina ou resistência à sua ação, e sua prevalência global está aumentando. O Diabetes Tipo 2 (DM2) é poligênico e multifatorial, com a hiperinsulinemia frequentemente precedendo a resistência à insulina. A neuropatia periférica diabética (NPD), uma complicação comum do DM, afeta até 50% dos pacientes e pode causar dor, perda de sensibilidade e outras complicações graves, gerando custos significativos para o sistema de saúde. Este artigo visa explorar a relação entre Diabetes Tipo 2 e NPD, começando com uma visão geral do DM2, incluindo definição, fatores de risco e impacto na saúde. Em seguida, foca na NPD, detalhando sintomas, diagnósticos e tratamentos, para proporcionar uma compreensão integrada dos desafios e manejos associados. Consiste em uma revisão qualitativa e descritiva sobre as comorbidades e complicações do Diabetes Tipo 2, com foco na neuropatia periférica. A busca foi realizada nas bases SciELO e PubMed, usando os termos “Type 2 Diabetes” AND “Peripheral Neuropathy”. Foram incluídos artigos originais, gratuitos e em português, publicados nos últimos dez anos, enquanto trabalhos incompletos ou repetidos foram excluídos. O DM2 é uma doença metabólica crônica complexa, influenciada por fatores genéticos, ambientais e de estilo de vida. Seu desenvolvimento gradual pode levar a complicações graves, como retinopatia, nefropatia e neuropatia diabética, que sobrecarregam os sistemas de saúde devido aos altos custos associados. A NPD é uma complicação comum, causando dor e disfunção que afetam a qualidade de vida dos pacientes. Tratamentos atuais para a NPD, como amitriptilina e pregabalina, oferecem alívio limitado, destacando a necessidade de novas opções terapêuticas. A pesquisa deve focar no desenvolvimento de melhores estratégias de diagnóstico e tratamento para reduzir o impacto do DM2 e suas complicações.
Palavras-chave: Complicações Microvasculares; Diabetes Tipo 2; Neuropatia Periférica Diabética.

ABSTRACT: Diabetes Mellitus (DM) is a syndrome with multiple causes, characterized by insufficient insulin secretion or resistance to its action, and its global prevalence is increasing. Type 2 diabetes (T2DM) is polygenic and multifactorial, with hyperinsulinemia often preceding insulin resistance. Diabetic peripheral neuropathy (DPN), a common complication of DM, affects up to 50% of patients and can cause pain, loss of sensation, and other serious complications, generating significant costs for the healthcare system. This article aims to explore the relationship between type 2 diabetes and NPD, starting with an overview of T2DM, including definition, risk factors, and health impact. It then focuses on NPD, detailing symptoms, diagnoses, and treatments, to provide an integrated understanding of the associated challenges and management. It consists of a qualitative and descriptive review of the comorbidities and complications of type 2 diabetes, focusing on peripheral neuropathy. The search was carried out in the SciELO and PubMed databases, using the terms "Type 2 Diabetes" AND "Peripheral Neuropathy". Original, free articles in Portuguese published in the last ten years were included, while incomplete or repeated works were excluded. T2DM is a complex chronic metabolic disease, influenced by genetic, environmental, and lifestyle factors. Its gradual development can lead to serious complications such as retinopathy, nephropathy, and diabetic neuropathy, which overwhelm healthcare systems due to the high associated costs. NPD is a common complication, causing pain and dysfunction that affects patients' quality of life. Current treatments for NPD, such as amitriptyline and pregabalin, offer limited relief, highlighting the need for new therapeutic options. Research should focus on developing better diagnostic and treatment strategies to reduce the impact of T2DM and its complications.
Keywords: Microvascular Complications; Type 2 Diabetes; Diabetic Peripheral Neuropathy.

[1]Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário Santa Maria, Cajazeiras, Brasil;
[2]Docente em Medicina pelo Centro Universitário Santa Maria, Cajazeiras, Brasil;
[3]Docente em Medicina pelo Centro Universitário Santa Maria, Cajazeiras, Brasil;
[4]Docente em Medicina pelo Centro Universitário Santa Maria, Cajazeiras, Brasil.

INTRODUÇÃO

Segundo o Consenso da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) o Diabetes Mellitus (DM) é uma síndrome de etiologia múltipla, decorrente da secreção insuficiente de insulina pelas células beta, da resistência periférica à sua ação ou de ambas (Sociedade Brasileira de Diabetes, 2003).Na atualidade, é considerado um problema de saúde pública que vem assumindo dimensões epidêmicas, estima-se que a prevalência global de estimativas de DM2 para adultos entre 20 e 79 anos aumentará em todo o mundo de 480 milhões em 2022 para 692 milhões em 2035 (Guariguata et al., 2014).

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2), também conhecido como diabetes mellitus não dependente de insulina, é poligênico e multifatorial em sua patogênese, com genética, hábitos de vida e o estado de saúde adquirido do organismo influenciando o desenvolvimento da doença. Modelos recentemente confirmados de patogênese sugerem que a carga nutricional causa um aumento crônico na secreção de insulina, levando à hiperinsulinemia, que por sua vez desencadeia resistência à insulina até a falha das células β, desafiando, em última análise, a crença convencional de que a resistência à insulina precede o início da hiperinsulinemia no desenvolvimento de DM2 evidente (Janssen et al., 2021).

A neuropatia periférica diabética (NPD) é uma condição heterogênea que pode se manifestar como muitos sintomas diferentes e são as complicações mais comuns do DM com uma prevalência estimada variando até 50% e possivelmente maior dependendo dos critérios diagnósticos, se os indivíduos têm diabetes tipo 1 ou tipo 2 e duração do diabetes (Zenker; Ziegler; Chrast, 2013; Vinik, 2016; Pop-Busui et al., 2017). A NPD afeta as partes sensório-motoras e autonômicas do sistema nervoso periférico. A forma clinicamente mais comum reconhecida é a polineuropatia sensório-motora diabética, que é caracterizada pela perda progressiva de fibras nervosas, grandes e pequenas (Zenker; Ziegler; Chrast, 2013; Perkins; Bril, 2014).

Indivíduos com NPD podem sentir dor intensa, perda de sensibilidade, equilíbrio prejudicado, quedas, úlceras e amputações, tudo levando à redução da qualidade de vida. A neuropatia autonômica cardiovascular (NAC) é uma complicação temida, pois pode agravar a doença cardiovascular e contribuir para a insuficiência cardíaca e morte cardíaca súbita. A NPD sozinha é responsável por mais de US$ 10 bilhões em custos anuais de saúde e mais de um quarto do custo médico direto total do diabetes (Gordois et al., 2003).

Nesse sentido, o objetivo deste artigo é examinar a relação entre o Diabetes Tipo 2 e a NPD. Inicialmente, busca-se fornecer uma visão geral do DM2, abordando sua definição, fatores de risco, mecanismos patológicos e impacto na saúde dos pacientes. Em seguida, o artigo se concentra na Neuropatia Periférica Diabética, detalhando seus principais sintomas, métodos diagnósticos e opções terapêuticas disponíveis. O intuito é oferecer uma compreensão integrada dos desafios do DM2 e das abordagens para o manejo da NPD.

Este artigo se justifica devido ao aumento global do DM2 e suas complicações, como a NPD, que afeta significativamente a qualidade de vida dos pacientes. Apesar dos avanços no tratamento do Diabetes Tipo 2, a NPD frequentemente é subdiagnosticada e mal gerida, resultando em sintomas debilitantes e impacto negativo na mobilidade e bem-estar. Analisar a relação entre essas condições e explorar os métodos diagnósticos e opções terapêuticas para a NPD é essencial para melhorar o manejo clínico e a qualidade de vida dos pacientes.

Esta pesquisa consiste em uma revisão bibliográfica que adota uma abordagem qualitativa exploratória e descritiva para investigar as comorbidades e complicações associadas ao Diabetes Tipo 2, com ênfase na neuropatia periférica. A pesquisa de material foi conduzida nas bases de dados da Scientific Electronic Library Online (SciELO) e da National Library of Medicine (PubMed), utilizando os seguintes termos de busca (palavras-chave e operadores booleanos): “Type 2 Diabetes” AND “Peripheral Neuropathy”.

A realização do estudo foi realizada em agosto de 2024, como critério de inclusão tem-se materiais que atenderam aos seguintes parâmetros: artigos originais, gratuitos, disponíveis nos idiomas português, dos últimos dez anos, conter informações necessárias para tema proposto. Sendo excluídos trabalhos incompletos e/ou repetidos nas bases de dados analisadas e aqueles que não estiverem de acordo com a proposta.

RESULTADO E DISCUSSÕES

Visão Geral do Diabetes Tipo 2

O DM2 é uma doença metabólica multifatorial, crônica e complexa, na qual o histórico médico familiar, a idade, o estilo de vida, a dieta, a genética e fatores ambientais desempenham papéis importantes (Tremblay; Hamet, 2019; Garg; Duggal, 2022). O desenvolvimento do DM2 geralmente ocorre de forma gradual, com estágios iniciais que podem ser assintomáticos e não detectados por vários anos. Os sintomas iniciais costumam incluir polidipsia, poliúria, polifagia

e, eventualmente, perda de peso (Balaji; Duraisamy; Kumar, 2019; Razaq; Mahdi; Jawad, 2020).

Essa condição crônica pode levar a uma série de complicações graves, com alto grau de morbidade e mortalidade. Essas complicações resultam em um número significativo de consultas médicas, hospitalizações, incapacidades e mortes. Entre as complicações multissistêmicas estão eventos microvasculares, como retinopatia, nefropatia e neuropatia, bem como eventos macrovasculares, incluindo doença cardíaca isquêmica, acidente vascular cerebral e doença vascular periférica (Mauricio; Alonso; Gratacòs, 2020; Mota; Morgan, 2020).

Uma fração significativa de pacientes com DM2 geralmente apresenta complicações avançadas que podem ser difíceis de controlar e caras de tratar. Nesse contexto, a alta incidência de DM2 representa um grande fardo para os sistemas de saúde pública em todo o mundo. As estratégias de triagem têm um impacto positivo na qualidade de vida e na redução dos custos de saúde, pois permitem o diagnóstico precoce, diminuindo a prevalência de subdiagnóstico, reduzindo assim a geração de complicações, o que, a longo prazo, diminui a pressão sobre os sistemas de saúde (WHO, 2016; IDF, 2021).

O paciente diabético com anos de hiperglicemia descontrolada tem vários problemas vasculares, que são classificados como complicações micro e macrovasculares, afetando pequenas e grandes artérias vasculares/sanguíneas ou ambas. As complicações diabéticas podem ser debilitantes e fatais. O mecanismo pelo qual o distúrbio vascular se desenvolve inclui: (a) a formação de produtos finais de glicação pela glicosilação de proteínas teciduais; (b) produção de superóxido; (c) disfunção endotelial causada pela ativação da sinalização da proteína quinase C, que aumentou a permeabilidade vascular; (d) acúmulo de sorbitol nos tecidos; (e) dislipidemias e hipertensão; (f) microtrombose arterial; e (g) comprometimento vascular (Shyamaladevi et al., 2023).

Entre as complicações do diabetes, a nefropatia diabética destaca-se como a principal causa de doença renal terminal (ESRD), enquanto a retinopatia diabética (RD) é a maior responsável pela cegueira nos países desenvolvidos. Além disso, a neuropatia diabética é o principal fator de risco para amputações e ulcerações nos pés, e a disfunção sexual afeta desproporcionalmente os pacientes com diabetes. Por isso, é essencial manter uma alta suspeita clínica e um reconhecimento precoce das complicações microvasculares diabéticas, pois estima-se que até 25% dos pacientes recém-diagnosticados com DM2 já apresentem uma ou mais dessas complicações (Faselis et al., 2020).

Em 2017, o custo global para o tratamento do diabetes e suas complicações para indivíduos de 18 a 99 anos foi estimado em 850 bilhões de dólares. Este valor está previsto para crescer 7%, alcançando 958 bilhões de dólares até 2045 (Cho et al., 2018). Na região do Pacífico Ocidental, os gastos com o manejo do diabetes foram os segundos mais altos, totalizando 62,2 bilhões de dólares, atrás apenas da América do Norte e das Caraíbas, com 324,5 bilhões de dólares (IDF, 2019; Williams et al., 2020).

Embora o impacto do diabetes na sociedade seja expressivo, os custos econômicos enfrentados pelos sistemas de saúde e pelos governos são extremamente elevados. O peso do diabetes acarreta tanto consequências diretas quanto indiretas significativas para os pacientes. Os custos diretos envolvem o uso de recursos de saúde, como medicamentos, atendimento ambulatorial e hospitalizações. Por outro lado, os custos indiretos englobam perdas financeiras resultantes de incapacidades e mortes, despesas com deslocamentos, alimentação, produtividade reduzida e perda de renda (Pereda et al., 2022; Parker et al., 2024).

Neuropatia Periférica Diabética: Sintomas, Diagnóstico e Opções Terapêuticas

Uma das complicações mais comuns do Diabetes Mellitus tipo II é a NPD, que resulta em uma significativa redução na qualidade de vida (Perveen et al., 2024). A NPD é caracterizada pela disfunção dos nervos periféricos em pacientes diabéticos, após a exclusão de outras causas. Essa condição pode levar a complicações graves, como úlceras nos pés, infecções e amputações não traumáticas (Baig et al., 2022; Armstrong et al., 2023).

A neuropatia periférica pode ser sintomática ou assintomática. Quando os sintomas estão presentes, eles podem ser classificados em dois tipos: negativos e positivos, os incluem perda de sensibilidade e perda de força, enquanto os sintomas positivos incluem sensação de picada ou dor (Jensen et al., 2021; Pop-Busui et al., 2022).

Entre os pacientes com NDP, a dor neuropática periférica diabética (NPDP) é uma manifestação comum. Clinicamente, a NPDP frequentemente se apresenta como dor em queimação, pontada ou dor persistente. Pode também ser acompanhada por alodínia, hiperalgesia e dormência, que costumam piorar à noite, levando a distúrbios no sono, ansiedade e depressão (Vinik; Casellini; Neumann, 2020; Giovannini et al., 2021).

A Associação Americana de Diabetes emitiu uma Declaração de Posição recente, abordando a classificação da neuropatia diabética. A neuropatia difusa inclui várias formas,

como a neuropatia periférica simétrica distal, que pode afetar fibras finas, grossas, ou uma combinação de ambas, sendo a mais comum a neuropatia mista de fibras pequenas e grandes (Pop-Busui et al., 2017).

Outras manifestações incluem disfunções autonômicas cardiovasculares (variabilidade reduzida da frequência cardíaca, taquicardia de repouso, hipotensão ortostática, morte súbita por arritmia maligna), gastrointestinais (gastroparesia diabética, enteropatia diabética, hipomotilidade colônica), urogenitais (cistopatia diabética, disfunção erétil, disfunção sexual feminina), sudomotoras (hipo-hidrose/anidrose distal, sudorese gustativa), e disfunções como desconhecimento da hipoglicemia e função pupilar anormal (Pop-Busui et al., 2017).

As formas atípicas de neuropatia incluem mononeuropatias, como a afetando nervos cranianos ou periféricos isolados, e radiculopatias, como a neuropatia do radiculoplexo. Além disso, condições não diabéticas comuns em pacientes diabéticos, como paralisia por pressão, polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica e neuropatias agudas dolorosas de pequenas fibras induzidas pelo tratamento, também são destacadas (Pop-Busui et al., 2017).

Para o diagnóstico, é fundamental avaliar os sintomas do paciente, que podem incluir dor em queimação, sensação de choque elétrico, hiperalgesia, alodinia, parestesias, dormência, desequilíbrio e quedas. O exame clínico deve abranger a avaliação de sinais por meio de testes específicos de função das fibras nervosas. Para as fibras pequenas, é importante realizar testes como a sensação de picada e a discriminação térmica (quente/frio) (Ang et al., 2018; Dillon; Ang; Pop-Busui, 2024).

Enquanto para as fibras grandes, deve-se verificar a sensação vibratória, o toque leve utilizando um monofilamento de 10g no dorso do dedo grande do pé, a propriocepção e os reflexos bilaterais do tornozelo. Além disso, é crucial considerar e excluir possíveis causas alternativas, como doenças renais, disfunções da tireoide, uso de álcool, deficiências vitamínicas (particularmente B12), efeitos de medicamentos, polirradiculopatia desmielinizante inflamatória crônica, amiloidose, infecções e doenças inflamatórias (Ang et al., 2018; Dillon; Ang; Pop-Busui, 2024).

Dentre os tratamentos farmacológicos avaliados em um ensaio randomizado, duplo-cego e cruzado para dor neuropática periférica diabética, foram comparadas a amitriptilina, pregabalina e duloxetina. Os participantes começaram com uma dessas medicações em monoterapia e, após 6 semanas, receberam uma terapia combinada se o alívio da dor fosse insatisfatório. Todas as abordagens mostraram eficácia semelhante, e a terapia combinada foi

bem tolerada, proporcionando melhor analgesia em casos onde a monoterapia não foi suficiente (Tesfaye et al., 2022).

Apesar disso, menos de um terço dos pacientes obtém alívio adequado com as terapias atuais, destacando a necessidade de alternativas mais eficazes (Jensen et al., 2021). O adesivo tópico de capsaicina a 8%, aprovado pelo FDA, surge como uma opção com menos efeitos adversos centrais. Os opioides, por outro lado, têm evidência fraca para o controle da dor em DPN dolorosa e carecem de dados sobre eficácia a longo prazo (Ang et al., 2022; Pop-Busui et al., 2022).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O DM2 é uma condição metabólica crônica complexa que resulta em uma significativa redução na qualidade de vida. Sua progressão gradual e muitas vezes assintomática leva a complicações graves, como retinopatia, nefropatia e neuropatia diabética, que podem aumentar os custos com saúde. As complicações microvasculares e macrovasculares do DM2 não apenas afetam diretamente a saúde dos pacientes, mas também sobrecarregam os sistemas de saúde devido ao alto custo de tratamento e manejo das condições associadas.

A NPD é uma complicação particularmente desafiadora, pois afeta a função nervosa e pode resultar em sintomas debilitantes como dor neuropática, perda de sensibilidade e problemas autonômicos. A gestão da NPD é complexa, com opções de tratamento atuais oferecendo alívio limitado para muitos pacientes. A eficácia das terapias convencionais, como amitriptilina e pregabalina, é variável, e novas abordagens como o adesivo de capsaicina a 8% estão sendo exploradas para oferecer alternativas com menos efeitos adversos.

Os principais desafios na gestão do DM2 e suas complicações incluem a necessidade de diagnósticos precoces e tratamentos mais eficazes. A alta prevalência de complicações avançadas exige um enfoque mais integrado e personalizado na abordagem do tratamento. Além disso, a necessidade de alternativas terapêuticas que ofereçam melhor controle da dor e menos efeitos colaterais é crítica para melhorar os resultados clínicos.

O futuro da pesquisa em DM2 e NPD deve focar no desenvolvimento de novas estratégias de tratamento e diagnóstico que sejam mais eficazes e acessíveis. Estudos futuros devem buscar aprimorar as opções terapêuticas, explorar métodos de prevenção inovadores e implementar intervenções baseadas em evidências para reduzir o impacto global da doença. A

colaboração contínua entre pesquisadores, clínicos e políticas de saúde será essencial para enfrentar os desafios associados ao Diabetes Mellitus Tipo 2 e suas complicações.

REFERÊNCIAS

ANG, Lynn et al. The conundrum of diabetic neuropathies—past, present, and future. **Journal of Diabetes and its Complications**, v. 36, n. 11, p. 108334, 2022.

ANG, Lynn et al. Update on the management of diabetic neuropathy. **Diabetes Spectrum**, v. 31, n. 3, p. 224-233, 2018.

ARMSTRONG, David G. et al. Diabetic foot ulcers: a review. **Jama**, v. 330, n. 1, p. 62-75, 2023.

BAIG, Mirza Shahed et al. An overview of diabetic foot ulcers and associated problems with special emphasis on treatments with antimicrobials. **Life**, v. 12, n. 7, p. 1054, 2022.

BALAJI, R.; DURAISAMY, Revathi; KUMAR, M. P. Complications of diabetes mellitus: A review. **Drug Invention Today**, v. 12, n. 1, 2019.

CHO, Nam H. et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. **Diabetes research and clinical practice**, v. 138, p. 271-281, 2018.

DILLON, Brendan R.; ANG, Lynn; POP-BUSUI, Rodica. Spectrum of diabetic neuropathy: new insights in diagnosis and treatment. **Annual Review of Medicine**, v. 75, n. 1, p. 293-306, 2024.

FASELIS, Charles et al. Microvascular complications of type 2 diabetes mellitus. **Current vascular pharmacology**, v. 18, n. 2, p. 117-124, 2020.

GARG, Priyanka; DUGGAL, Navneet. Type 2 diabetes mellitus, its impact on quality of life and how the disease can be managed-a review. **Obesity Medicine**, v. 35, p. 100459, 2022.

GIOVANNINI, Silvia et al. Neuropathic pain in the elderly. **Diagnostics**, v. 11, n. 4, p. 613, 2021.

GORDOIS, Adam et al. The health care costs of diabetic peripheral neuropathy in the US. **Diabetes care**, v. 26, n. 6, p. 1790-1795, 2003.

IDF. INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **Diabetes Atlas. 9th ed**. Disponível em: https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/2019/IDF_Atlas_9th_Edition_2019.pdf. Acesso em: 20 ago. 2024.

IDF. INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. IDF Diabetes Atlas [Internet]. 10th ed. BOYKO, E. J.; MAGLIANO, D. J.; KARURANGA, S.; PIEMONTI, L.; RILEY, P.; SAEEDI, P.; et al., editores. **Brussels: International Diabetes Federation**, 2021. Disponível em: https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/. Acesso em: 20 ago. 2024.

JANSSEN, Joseph AMJL. Hyperinsulinemia and its pivotal role in aging, obesity, type 2 diabetes, cardiovascular disease and cancer. **International journal of molecular sciences**, v. 22, n. 15, p. 7797, 2021.

JENSEN, Troels S. et al. Painful and non-painful diabetic neuropathy, diagnostic challenges and implications for future management. **Brain**, v. 144, n. 6, p. 1632-1645, 2021.

MAURICIO, Dídac; ALONSO, Núria; GRATACÒS, Mònica. Chronic diabetes complications: the need to move beyond classical concepts. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, v. 31, n. 4, p. 287-295, 2020.

MOTA, Roberto I.; MORGAN, Samuel E.; BAHNSON, Edward M. Diabetic vasculopathy: macro and microvascular injury. **Current pathobiology reports**, v. 8, p. 1-14, 2020.

PARKER, Emily D. et al. Economic costs of diabetes in the US in 2022. **Diabetes Care**, v. 47, n. 1, p. 26-43, 2024.

PEREDA, Paula et al. Direct and indirect costs of diabetes in Brazil in 2016. **Annals of Global Health**, v. 88, n. 1, 2022.

PERKINS, Bruce; BRIL, Vera. Electrophysiologic testing in diabetic neuropathy. **Handbook of clinical neurology**, v. 126, p. 235-248, 2014.

PERVEEN, Wajida et al. Prevalence of peripheral neuropathy, amputation, and quality of life in patients with diabetes mellitus. **Scientific Reports**, v. 14, n. 1, p. 14430, 2024.

POP-BUSUI, Rodica et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. **Diabetes care**, v. 40, n. 1, p. 136, 2017.

POP-BUSUI, Rodica et al. **Diagnosis and treatment of painful diabetic peripheral neuropathy**. 2022.

RAZAQ, Raghda Abass; MAHDI, Jafar Ahmed; JAWAD, Rasha Abdulameer. Information about Diabetes Mellitus. **Journal of university of babylon for pure and applied sciences**, p. 243-252, 2020.

SHYAMALADEVI, Babu et al. An update on diagnosis and therapeutics for type-2 diabetes mellitus. **Bioinformation**, v. 19, n. 3, p. 295, 2023.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD). **Consenso de Diabetes/Sociedade Brasileira de Diabetes**, Rio de Janeiro: Diagrafic, 36 p.; 15 cm, 2003.

GUARIGUATA, Leonor et al. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. **Diabetes research and clinical practice**, v. 103, n. 2, p. 137-149, 2014.

TESFAYE, Solomon et al. Comparison of amitriptyline supplemented with pregabalin, pregabalin supplemented with amitriptyline, and duloxetine supplemented with pregabalin for the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain (OPTION-DM): a multicentre, double-blind, randomised crossover trial. **The Lancet**, v. 400, n. 10353, p. 680-690, 2022.

TREMBLAY, Johanne; HAMET, Pavel. Environmental and genetic contributions to diabetes. **Metabolism**, v. 100, p. 153952, 2019.

VINIK, Aaron I. Diabetic sensory and motor neuropathy. **New England Journal of Medicine**, v. 374, n. 15, p. 1455-1464, 2016.

VINIK, Aaron I.; CASELLINI, Carolina; NEUMANN, Serina. Diabetes and the nervous system. **Diabetes complications, comorbidities and related disorders**, p. 275-353, 2020.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global Report on Diabetes [Internet]**. Geneva: WHO, 2016 Dec. Disponível em: https://www.who.int/publications/i/item/9789241565257. Acesso em: 20 ago. 2024.

WILLIAMS, Rhys et al. Global and regional estimates and projections of diabetes-related health expenditure: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas. **Diabetes research and clinical practice**, v. 162, p. 108072, 2020.

ZENKER, Jennifer; ZIEGLER, Dan; CHRAST, Roman. Novel pathogenic pathways in diabetic neuropathy. **Trends in neurosciences**, v. 36, n. 8, p. 439-449, 2013.