

## REVISÃO ACERCA DO DIABETES TIPO 2: UM FOCO NOS AVANÇOS TERAPÊUTICOS

REVIEW OF TYPE 2 DIABETES: A FOCUS ON THERAPEUTIC ADVANCES

Emille Xavier Cordeiro<sup>1</sup>  
Jamile Carvalho Rodrigues<sup>2</sup>  
Letícia Valentino de Godoy<sup>3</sup>  
Luana Bretas dos Santos Leonhardt<sup>4</sup>  
Lydia Rodrigues Moreira<sup>5</sup>

**RESUMO:** O diabetes tipo 2 é uma doença crônica resultante de uma interação complexa entre herança genética e ambiente, juntamente com outros fatores de risco, como obesidade e estilo de vida sedentário. O diabetes tipo 2 e suas complicações constituem um grande problema de saúde pública mundial, afetando quase todas as populações em países desenvolvidos e em desenvolvimento com altas taxas de morbidade e mortalidade. A prevalência do diabetes tipo 2 tem aumentado exponencialmente, e uma alta taxa de prevalência tem sido observada em países em desenvolvimento e em populações passando por "ocidentalização" ou modernização. Nesse artigo é resumida a compreensão atual sobre a epidemiologia do diabetes tipo 2, os papéis dos genes, estilo de vida e outros fatores que contribuem para o rápido aumento na incidência do diabetes tipo 2.

2368

**Palavras-chave:** Diabetes tipo 2. Fator genético. Estilo de vida. Tratamento.

**ABSTRACT:** Type 2 diabetes is a chronic disease resulting from a complex interaction between genetics and the environment, together with other risk factors such as obesity and a sedentary lifestyle. Type 2 diabetes and its complications constitute a major global public health problem, affecting nearly all populations in both developed and developing countries with high rates of morbidity and mortality. The prevalence of type 2 diabetes has increased exponentially, and a high prevalence rate has been observed in developing countries and in populations undergoing "Westernization" or modernization. This article summarizes the current understanding of the epidemiology of type 2 diabetes, and the roles of genes, lifestyle, and other factors in contributing to the rapid increase in the incidence of type 2 diabetes.

**Keywords:** Type 2 diabetes. Genetic factor. Lifestyle. Treatment.

<sup>1</sup>Universidade do Vale do Rio Doce, Governador Valadares - Minas Gerais. <https://orcid.org/0009-0001-4706-842X>.

<sup>2</sup>Centro Universitário São Francisco de Barreiras - UNIFASB - Barreiras - Bahia. <https://orcid.org/0009-0006-5371-333X>.

<sup>3</sup>Universidade do Vale do Rio Doce, Governador Valadares - Minas Gerais. <https://orcid.org/0009-0003-5060-1541>.

<sup>4</sup>Universidade do Vale do Rio Doce, Governador Valadares - Minas Gerais. <https://orcid.org/0009-0008-8470-000X>.

<sup>5</sup>Universidade do Vale do Rio Doce, Governador Valadares - Minas Gerais. <https://orcid.org/0009-0004-6878-8698>.

## INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus (DM) é caracterizado por hiperglicemia crônica e metabolismo prejudicado de carboidratos, lipídios e proteínas causados por insuficiência completa ou parcial da secreção ou da ação da insulina. Existem duas formas primárias de diabetes, diabetes mellitus dependente de insulina (diabetes mellitus tipo 1, DM1) e diabetes mellitus não dependente de insulina (diabetes mellitus tipo 2, DM2). O DM2 é a forma mais comum de DM, que representa 90% a 95% de todos os pacientes diabéticos e deve aumentar para 439 milhões até 2030. O DM2 resulta principalmente da interação entre fatores de risco genéticos, ambientais e outros. Além disso, a perda da primeira fase da liberação de insulina, a pulsatilidade anormal da secreção basal de insulina e o aumento da secreção de glucagon também aceleram o desenvolvimento de DM2. (AGUIAR et al, 2019) (CORREA-ROTTER et al, 2022)

Embora os pacientes com DM2 sejam geralmente independentes de insulina exógena, eles podem precisar dela quando os níveis de glicose no sangue não são bem controlados apenas com dieta ou com medicamentos hipoglicemiantes orais. Além disso, pessoas com DM2 são frequentemente acompanhadas por complicações, como doenças cardiovasculares, neuropatia diabética, nefropatia e retinopatia. O diabetes e suas complicações associadas diminuem a qualidade de vida das pessoas e geram enormes encargos econômicos e sociais. (OTIS, 2023) (GIMENO ORNA et al, 2020)

## OBJETIVO

O objetivo deste artigo é fornecer uma perspectiva acerca da Diabetes tipo 2, discutir suas principais características e as terapêuticas atualmente disponíveis para o manejo dessa doença.

## METODOLOGIA

Foi realizada uma pesquisa de artigos científicos indexados nas bases de dados Latindex e MEDLINE/PubMed. Os descritores utilizados, segundo o “MeSH Terms”, foram: diabetes tipo 2, fator genético, estilo de vida, tratamento. Foram encontrados 40 artigos, segundo os critérios de inclusão: artigos publicados nos últimos 8 anos, textos completos gratuitos e tipo de estudo. Papers pagos e com data de publicação anteriores ao ano de 2018

foram excluídos da análise, selecionando-se artigos mais pertinentes à discussão após leitura minuciosa.

## FATORES QUE INFLUENCIAM NO DM<sub>2</sub>

**Componente genético:** Embora não tenha sido elucidada completamente a fisiopatologia do DM<sub>2</sub> até agora, é fato que a doença tem um componente genético importante. 40% dos parentes de primeiro grau de pacientes com DM<sub>2</sub> podem desenvolver diabetes, enquanto a taxa de incidência é de apenas 6% na população em geral. (AGUIAR et al, 2019) (OTIS, 2023)

**Loci de suscetibilidade:** Além de um número considerável de componentes genéticos associados ao T<sub>2</sub>DM, a análise de segregação também sugere a natureza poligênica do T<sub>2</sub>DM. (AGUIAR et al, 2019) (CORREA-ROTTER et al, 2022)

Além disso, uma pesquisa recente indica que a vitamina K<sub>1</sub> fornece benefícios na homeostase da glicose, pois uma maior ingestão de vitamina K<sub>1</sub> está correlacionada com maior sensibilidade à insulina. Como o controle glicêmico e a qualidade óssea ruins podem ocorrer quando a vitamina K é deficiente, é fundamental excluir a deficiência de vitamina K em pacientes com DM<sub>2</sub>. (CORREA-ROTTER et al, 2022) (OTIS, 2023)

## COMPLICAÇÕES

Pacientes com DM<sub>2</sub> são mais suscetíveis a diferentes formas de complicações de curto e longo prazo, incluindo doenças cardiovasculares (hipertensão, hiperlipidemia, ataques cardíacos, doença arterial coronária, derrames, doença vascular cerebral e doença vascular periférica), doenças microvasculares (retinopatia, nefropatia e neuropatia) e cânceres. (OTIS, 2023) (GIMENO ORNA et al, 2020)

A doença cardiovascular é uma causa primária de mortalidade e morbidade tanto no pré-diabetes quanto no DM<sub>2</sub>, cujo mecanismo potencial é o estresse oxidativo que tem efeitos importantes na aterogênese e pode contribuir para a oxidação da lipoproteína de baixa densidade (LDL). Já a neuropatia diabética pode estar associada a úlceras nos pés, amputações, feridas cutâneas que não cicatrizam e disfunção sexual. A neuropatia resulta na perda da sensibilidade protetora nos pés, o que leva à formação de calos, ulceração e outras lesões. A disfunção sexual geralmente ocorre em pacientes diabéticos jovens devido ao estresse oxidativo nos tecidos cavernosos. (CORREA-ROTTER et al, 2022) (OTIS, 2023)

A retina é a região mais vascular do corpo, pois precisa de alto oxigênio para converter luz em energia elétrica nos bastonetes e cones. A hiperglicemia crônica pode causar danos microvasculares aos vasos da retina, resultando em edema e/ou hemorragia na retina ou no humor vítreo devido à permeabilidade vascular. Evidências epidemiológicas demonstraram que o diabetes pode elevar o risco de câncer que varia dependendo dos subsítios de cânceres específicos. Os mecanismos subjacentes à associação do DM2 com o risco de câncer são os seguintes: o DM2 e os cânceres geralmente compartilham muitos fatores de risco e a hiperinsulinemia é uma das principais características do DM2 podendo aumentar o nível de IGF-1, que tem ações mitogênicas e antiapoptóticas nas células cancerígenas, e o nível plasmático ou sérico de IGF-1 também está positivamente correlacionado com o risco de câncer. (AGUIAR et al, 2019) (GIMENO ORNA et al, 2020)

## TRATAMENTO

As biguanidas são uma das principais classes de medicamentos antidiabéticos, entre os quais a metformina é o medicamento mais comum usado na terapia de primeira linha para diabetes mellitus. A metformina provou ser eficaz na redução da glicemia, aumentando a sensibilidade à insulina, reduzindo o risco cardiovascular e de hipoglicemia e é o único agente hipoglicemiante a melhorar os resultados macrovasculares e a reduzir as taxas de mortalidade em pacientes com DM2. (PUIG-DOMINGO et al, 2018)

2371

O efeito hipoglicemiante da metformina ocorre principalmente por meio da redução da produção hepática de glicose, como gliconeogênese e glicogenólise, e do aumento da captação de glicose estimulada pela insulina e da glicogênese no músculo esquelético. Além disso, é demonstrado que a metformina tem papéis importantes na ativação da proteína quinase ativada por AMP (AMPK), que atua na expressão de genes gliconeogênicos hepáticos e na diminuição da progressão da tolerância à glicose prejudicada em pacientes com DM2. (GIMENO ORNA et al, 2020) (PUIG-DOMINGO et al, 2018)

As sulfonilureias são agentes de segunda linha amplamente utilizados no tratamento de pacientes com DM2 que não são gravemente obesos, que agem diretamente nas células  $\beta$  das ilhotas para fechar os canais de  $K^+$  sensíveis ao ATP e estimular a secreção de insulina. Elas permanecem eficazes até atingirem seus alvos quando usadas sozinhas ou combinadas com outros medicamentos anti-hiperglicêmicos, mas dependem da presença de células  $\beta$  suficientes com reserva funcional suficiente. (OTIS, 2023) (GIMENO ORNA et al, 2020)

Tiazolidinedionas (TZDs) são uma classe de sensibilizadores de insulina, incluindo troglitazona, rosiglitazona e pioglitazona. São ligantes do receptor  $\gamma$  ativado por proliferador de peroxissoma (PPAR- $\gamma$ ) que controlam a sensibilidade normal do músculo esquelético e da insulina hepática. As TZDs têm ação mais duradoura para regular a hiperglicemia do que as sulfonilureias e a metformina, e não aumentam o risco de hipoglicemia quando usadas como monoterapia. As TZDs são eficazes na terapia combinada com outras classes de agentes antidiabéticos, especialmente em combinação com insulina para reduzir a alta dosagem de insulina e melhorar o controle glicêmico no DM2. (OTIS, 2023)

No entanto, as TZDs apresentam vários efeitos negativos no tratamento para DM2, incluindo um risco aumentado de câncer de bexiga, ganho de peso e retenção de líquidos levando a edema. Embora a pioglitazona seja bem tolerada no tratamento de pacientes idosos com insuficiência renal e não cause hipoglicemia, seu uso deve ser evitado em pacientes idosos com insuficiência cardíaca congestiva ou classe III-IV. A rosiglitazona e a troglitazona foram retiradas do mercado considerando o risco aumentado de infarto do miocárdio e hepatotoxicidade idiossincrática, respectivamente. (GIMENO ORNA et al, 2020)

**Inibidores da  $\alpha$ -glicosidase (AGIs):** Inibem a enzima da mucosa intestinal ( $\alpha$ -glicosidase) que converte polissacarídeos complexos em monossacarídeos, diminuindo assim a absorção de carboidratos. Efeitos colaterais como distensão abdominal, diarreia e flatulência são sempre observados após o uso desta classe de medicamentos. Seu uso deve ser limitado em adultos mais velhos devido aos efeitos colaterais gastrointestinais e a dosagem frequente deve ser evitada em pacientes com insuficiência renal significativa.

**Agonistas do receptor GLP-1:** São eficazes na regulação do metabolismo da glicose, como estimular a produção de insulina, inibir a liberação de glucagon, retardar a absorção de nutrientes e aumentar a sensação de saciedade.

**Nitrato/Nitrito:** Foi demonstrado que o  $\text{NO}_3^-$  e o nitrito ( $\text{NO}_2^-$ ) podem ter algumas implicações terapêuticas, como diminuir a pressão arterial, reduzir o estresse oxidativo e reduzir o consumo de oxigênio durante o exercício. Também foi demonstrado que a terapia com nitrato inorgânico pode reduzir o acúmulo de gordura visceral, diminuir os triglicerídeos séricos e normalizar uma tolerância à glicose perturbada em camundongos deficientes em eNOS. (OTIS, 2023)

**Terapia educadora com células-tronco:** Estudos atuais de fase I/fase II sugerem a segurança e eficácia terapêutica desse tipo de terapia em DM2, com sensibilidades à insulina notavelmente

aumentadas e melhora notável do controle metabólico em pacientes com DM2. Este novo método apresenta grandes benefícios na melhoria do tratamento e da cura do DM2, principalmente em pacientes diabéticos em estágio inicial, o que pode ajudar a lidar com complicações associadas ao diabetes e melhorar sua qualidade de vida. (OTIS, 2023)

**Terapia antioxidante:** A terapia antioxidante pode ser outra nova maneira eficaz para o tratamento de pacientes com DM2. A vitamina C pode diminuir a insulina plasmática em jejum e o nível de HbA<sub>1c</sub>, melhorar a ação da insulina e o  $\beta$  caroteno pode reduzir o LDL oxidativo. Medicamentos com propriedades antioxidantes, por exemplo, ácido  $\alpha$ -lipóico e carvedilol, também têm efeitos antioxidantes no DM2. (GIMENO ORNA et al, 2020)

## CONCLUSÃO

O DM2 e suas complicações relacionadas impõem pesados fardos de saúde em escala global. A principal causa da epidemia de diabetes é a interação entre risco genético e ambiental. Vários outros fatores também são atribuíveis às doenças. Enquanto a maioria dos agentes antidiabéticos mostrou efeitos benéficos quando usados como monoterapia ou terapia combinada, eles também estão associados a efeitos negativos, como ganho de peso, hipoglicemia, efeitos gastrointestinais ou doenças cardiovasculares. Com o aumento da incidência de DM2, a busca por uma terapia ideal se torna uma das principais prioridades no combate a essa doença. Até o momento, várias estratégias terapêuticas foram desenvolvidas, como o uso de inibidores de SGLT<sub>2</sub>, inibidores de DPP-4 e agonistas de GPR40. Acima de tudo, a terapia com células-tronco educadoras abriu caminhos para desenvolver novas estratégias terapêuticas no tratamento do DM2, com segurança e alta eficácia terapêutica. (CORREA-ROTTER et al, 2022) (OTIS, 2023)

2373

## REFERÊNCIAS

AGUIAR, Carlos et al. “New approach to diabetes care: from blood glucose to cardiovascular disease.” “Nova abordagem para o tratamento da diabetes: da glicemia à doença cardiovascular.” *Revista portuguesa de cardiologia* vol. 38,1 (2019): 53-63. doi:10.1016/j.repc.2018.03.013

CORREA-ROTTER, Ricardo et al. “Documento de consenso sobre el uso de iSGLT<sub>2</sub> en pacientes con enfermedad renal crónica y diabetes.” “Consensus document in the use of SGLT inhibitors in patients with diabetes and chronic kidney disease.” *Gaceta medica de Mexico* vol. 158,M2 (2022): M1-M12. doi:10.24875/GMM.M21000595

“DIABETES tipo 1 y tipo 2.” *Mother To Baby | Fact Sheets*, Organization of Teratology Information Specialists (OTIS), April 2023.

GIMENO Orna, J A, and B García García. “Treatment for type 2 diabetes in elderly patients: Safety is a priority.” “Tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente anciano: la seguridad es una prioridad.” *Revista clinica espanola* vol. 220,3 (2020): 184-185. doi:10.1016/j.rce.2019.06.003

PUIG-DOMINGO, Manuel, and Silvia Pellitero. “Nuevos agentes terapéuticos para la diabetes tipo 2” [New therapies for type 2 diabetes mellitus]. *Medicina clinica* vol. 144,12 (2018): 560-5. doi:10.1016/j.medcli.2014.03.018

(PUIG-DOMINGO et al, 2018)

REYES-GARCÍA, Rebeca et al. “Document on a comprehensive approach to type 2 diabetes mellitus.” “Documento de abordaje integral de la diabetes tipo 2.” *Endocrinologia, diabetes y nutricion* vol. 66,7 (2019): 443-458. doi:10.1016/j.endinu.2018.10.010.