

Diabetes Mellitus Tipo 2: Uma Visão Abrangente dos Mecanismos Moleculares, Fatores de Risco e Complicações

Type 2 Diabetes Mellitus: A Comprehensive Overview of Molecular Mechanisms, Risk Factors and Complications

Rayane Oliveira Monte Coelho¹

Aracele Gonçalves Vieira²

Emanuely Rolim Nogueira³

Ankilma do Nascimento Andrade Feitosa⁴

RESUMO: O diabetes mellitus (DM) é uma doença crônica caracterizada por altos níveis de glicose no sangue, sendo frequentemente hereditária. Existem dois tipos principais: DM1, devido à secreção insuficiente de insulina pelo pâncreas, e DM2, causado pela resistência à insulina. As complicações incluem neuropatia e doença vascular periférica, levando a uma alta taxa de amputações. As deformidades neuropáticas aumentam a pressão plantar, causando úlceras nos pés. Medidas preventivas e equipes interdisciplinares têm reduzido significativamente essas complicações. Portanto, este estudo tem como objetivos principais analisar as principais complicações associadas ao DM, com ênfase nas complicações neuropáticas e vasculares que levam ao desenvolvimento do pé diabético. Especificamente, busca-se avaliar a prevalência e os fatores de risco relacionados às ulcerações e amputações em pacientes diabéticos, bem como identificar as estratégias preventivas mais eficazes para reduzir essas complicações. Trata-se de uma revisão bibliográfica do tipo qualitativo com caráter exploratório, o estudo realizado em maio de 2024 buscou materiais nas bases de dados SciELO e PubMed, utilizando os termos "Diabetes Mellitus" e "Complications" combinados com o conectivo "AND". Foram incluídos artigos originais gratuitos em português, inglês e espanhol, sem restrição temporal, desde que contivessem informações relevantes para o tema proposto. Trabalhos incompletos, repetidos e que não estivessem alinhados com a proposta foram excluídos da análise. O DM é uma crescente preocupação de saúde pública devido à sua alta prevalência, impacto na qualidade de vida e custos elevados para os sistemas de saúde. Ambas as formas de DM reduzem a expectativa de vida, especialmente entre os jovens, e causam complicações graves. Mudanças socioculturais, como urbanização e envelhecimento populacional, aumentam a incidência de DM. Esforços devem focar em intervenções precoces, educação em saúde, controle metabólico, rastreamento de risco e investimentos em pesquisas e tecnologias para prevenir e gerenciar complicações.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus; Complicações neuropáticas; Complicações vasculares; Pé diabético.

ABSTRACT: Diabetes mellitus (DM) is a chronic disease characterized by high blood glucose levels and is often hereditary. There are two main types: DM1, due to insufficient insulin secretion by the pancreas, and DM2, caused by insulin resistance. Complications include neuropathy and peripheral vascular disease, leading to a high rate of amputations. Neuropathic deformities increase plantar pressure, causing foot ulcers. Preventive measures and interdisciplinary teams have significantly reduced these complications. Therefore, this study's main objectives are to analyze the main complications associated with DM, with an emphasis on neuropathic and vascular complications that lead to the development of diabetic foot. Specifically, we seek to evaluate the prevalence and risk factors related to ulcerations and amputations in diabetic patients, as well as identify the most effective preventive strategies to reduce these complications. This is a qualitative bibliographical review with an exploratory nature, the study carried out in May 2024 searched for materials in the SciELO and PubMed databases, using the terms "Diabetes Mellitus" and "Complications" combined with the connective "AND". Free original articles in Portuguese, English and Spanish were included, without time restrictions, as long as they contained information relevant to the proposed topic. Incomplete, repeated works that were not aligned with the proposal were excluded from the analysis. DM is a growing public health concern due to its high prevalence, impact on quality of life and

¹ Graduando em Medicina pelo Centro Universitário Santa Maria, Cajazeiras, Paraíba.

² Docente pelo Centro Universitário Santa Maria, Cajazeiras, Paraíba.

³ Docente pelo Centro Universitário Santa Maria, Cajazeiras, Paraíba.

⁴ Docente pelo Centro Universitário Santa Maria, Cajazeiras, Paraíba.

high costs for health systems. Both forms of DM reduce life expectancy, especially among young people, and cause serious complications. Sociocultural changes, such as urbanization and population aging, increase the incidence of DM. Efforts should focus on early interventions, health education, metabolic control, risk tracking and investments in research and technologies to prevent and manage complications.

Keywords: Diabetes Mellitus; Neuropathic complications; Vascular complications; Diabetic foot.

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus (DM) é uma doença crônica que se caracteriza por níveis elevados de glicemia. Quase metade de todos os diabéticos apresentam fatores de hereditariedade familiar, que é uma das características mais importantes do DM. A falha do pâncreas em produzir insulina suficiente e o uso ineficiente de insulina pelo corpo são causas patológicas do DM. Existem dois tipos de DM. A patogênese do diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é que o pâncreas secreta células β danificadas, impedindo-o de reduzir o nível de glicose no sangue com o tempo. A resistência à insulina e a deficiência de secreção de insulina são a patogênese do diabetes mellitus tipo 2 (DM2), também chamado de DM não dependente de insulina (Wu et al., 2018).

Um estudo brasileiro, sob coordenação do Ministério da Saúde, SBD dentre outras instituições, mostraram que a prevalência na população entre 30-69 anos é de 7,6%, sendo mais frequente a partir dos 65 anos, atingindo em torno de 18% (GROSS et al.2002). Um dos aspectos enfocados por vários estudos epidemiológicos é o que envolve a maior expectativa de vida das populações, alterações no estilo de vida pelo processo de urbanização, que colocaria indivíduos a um maior tempo de exposição aos efeitos da resistência e ou insuficiência da célula beta, qual seja, a hiperglicemia crônica. Esse aspecto explica porque a maioria dos indivíduos desconhecem a doença e só a descobrem tardiamente, com complicações neurológicas, microvasculares e macrovasculares, osteo-articulares e articulares (Alam et al., 2014; Mukhtar; Galalain; Yunusa, 2020).

As complicações crônicas do DM, em particular àquelas decorrentes da Neuropatia e Doença Vascular Periférica, que traduzem os principais fatores etiofisiopatológicos do Pé Diabético, implicam em mortalidade prematura e morbidade gerando um impacto muito grande na qualidade de vida do paciente diabético e de sua família, uma vez que essa complicação devastadora é responsável por 40-60% das amputações não traumáticas e as ulcerações precedem 85% daquelas (Santos et al., 2012).

Um dos pontos de destaque para a ocorrência das lesões é a alteração biomecânica nos pés dos pacientes diabéticos, que frequentemente se associa a uma elevação das pressões

plantares, resultantes das deformidades neuropáticas (Fernando et al., 2015). A limitação da mobilidade articular (LMA), sobretudo nas articulações dos membros inferiores, tem papel importante para favorecer essas pressões plantares e consequentemente as úlceras em pés de pacientes diabéticos, graças a uma maior deposição de produtos de glicosilação não enzimática tardia no tecido conjuntivo (Hordon; Consultant; Rheumatologist, 2017).

Por outro lado, vale ressaltar que, medidas preventivas podem reduzir as complicações resultantes do Pé Diabético, através de atividades educativas e da atuação em equipe interdisciplinar. O Projeto Salvando o Pé Diabético, implementado no Hospital Regional de Taguatinga (HRT) na cidade de Brasília-DF tem sido um exemplo claro desse novo paradigma que tem norteado vários serviços universitários e de secretarias de saúde em todo o Brasil, ressaltando-se a redução em 65% das amputações em nível maior (Rodrigues et al., 2011).

Portanto, este estudo tem como objetivos principais analisar as principais complicações associadas ao DM, com ênfase nas complicações neuropáticas e vasculares que levam ao desenvolvimento do pé diabético. Especificamente, busca-se avaliar a prevalência e os fatores de risco relacionados às ulcerações e amputações em pacientes diabéticos, bem como identificar as estratégias preventivas mais eficazes para reduzir essas complicações.

METODOLOGIA

Este trabalho constitui uma revisão bibliográfica que reúne descobertas de estudos realizados com diversas metodologias, permitindo aos revisores sintetizar resultados sem comprometer a origem epistemológica dos estudos empíricos incluídos (Soares et al., 2014). Metodologicamente, adota-se uma abordagem qualitativa de caráter exploratório, focada na geração de conceitos, ideias e entendimentos por meio da análise de padrões de dados, em vez de validar teorias, hipóteses e modelos preconcebidos (Cardano, 2017). Esse tipo de pesquisa tem como objetivo suscitar questionamentos sobre um problema, torná-lo explícito, construir hipóteses a respeito ou aprimorar o entendimento do tema (Levorci Neto; Jacubus, 2016).

A busca por material foi conduzida nas bases de dados da Scientific Electronic Library Online (SciELO) e National Library of Medicine (PubMed), utilizando os termos "Diabetes Mellitus" e "Complications" em diferentes combinações, conectados pelo operador "AND".

O estudo foi realizado em junho de 2024, e foram estabelecidos os seguintes critérios de inclusão para a seleção de materiais: artigos originais, disponíveis gratuitamente nos idiomas português, inglês e espanhol, sem restrição temporal definida e que abordassem informações

relevantes para o tema proposto. Foram excluídos trabalhos incompletos e/ou duplicados nas bases de dados analisadas, bem como aqueles que não estavam alinhados com o propósito da pesquisa.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

O DM é uma síndrome clínica heterogênea de etiologia múltipla, caracterizada por anormalidades endócrinas que resultam em deficiência absoluta ou relativa de insulina. Essa deficiência se manifesta pela secreção deficiente de insulina pelo pâncreas e/ou pela ação deficiente de insulina nos tecidos-alvo. Além disso, ocorrem anormalidades metabólicas envolvendo o metabolismo de glicose, carboidratos, lipídeos e proteínas no organismo humano, levando à hiperglicemia, que por sua vez resulta em alterações em vários sistemas do organismo, incluindo complicações neurológicas (como comprometimento autonômico), microvasculares (doenças renais, oftalmológicas e periodontais), macrovasculares (como doenças coronarianas, cerebrovasculares e vasculares periféricas) e articulares (Semple et al., 2011; Beale, 2013).

O DM é um problema de saúde de grandes proporções, Os estudos da Suécia mencionados acima também demonstraram que indivíduos mais jovens com DM2 ou DM1 tiveram uma maior perda de expectativa de vida restante - uma medida comum de morte prematura (Rawshani et al., 2018; Sattar et al., 2019). Dados da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) indicam uma prevalência de 7,6% na população entre 30 e 69 anos, com metade dos portadores desconhecendo o diagnóstico. Há uma tendência de aumento de casos de DM nessa faixa etária devido à longevidade das populações e às mudanças socioculturais resultantes da urbanização (GROSS et al.2002).

Devido à sua natureza crônica, o DM está associado a uma mortalidade prematura e morbidade significativas, impactando negativamente na qualidade de vida do paciente diabético e de sua família. Além disso, as morbidades decorrentes do DM representam um desafio econômico em nível nacional, uma vez que as complicações da doença podem levar à aposentadoria antecipada, contribuindo para problemas previdenciários (Kurkela et al., 2021). Altos níveis de glicose no sangue estão correlacionados com um aumento na incidência de complicações crônicas, as quais são as principais responsáveis pela redução na qualidade de vida dos indivíduos diabéticos, isso também está associado a um índice elevado de depressão em nível nacional (Pham et al., 2020).

A ocorrência de complicações está diretamente ligada ao controle metabólico, sendo que pacientes com bom controle apresentam menor incidência de complicações em comparação com aqueles com controle inadequado. Medidas de prevenção, detecção e tratamento adequado em diferentes níveis de atenção à saúde são cruciais para reduzir a mortalidade e as complicações associadas ao DM (Montenegro, 2003). As complicações tardias do DM, especialmente quando o controle metabólico é inadequado, podem ser devastadoras, afetando todo o organismo e se manifestando como lesões macrovasculares, microvasculares e neuroartropatias (Pedrosa; Vilar; Boulton, 2014).

Entre essas complicações, a neuropatia diabética (ND) é um fator importante para as lesões nos pés que podem preceder amputações. Cerca de 90% das úlceras nos pés apresentam algum tipo de comprometimento neuropático isolado ou associado à isquemia, e o comprometimento articular contribui para a síndrome do pé diabético, definida como "infecção, ulceração e destruição dos tecidos profundos com anormalidades neurológicas, e vários graus de doença vascular periférica em membros inferiores" (Grupo De Trabalho Internacional Sobre Pé Diabético, 2001).

A ND é uma das complicações mais frequentes do DM, envolvendo um conjunto de síndromes clínicas que afetam o sistema nervoso periférico sensitivo, motor e autônomo, de forma isolada ou difusa, em segmentos proximais ou distais, com instalação aguda ou crônica, reversível ou irreversível, e manifestando-se de forma silenciosa ou com sintomas (Pedrosa; Vilar; Boulton, 2014). O diagnóstico clínico da ND requer a identificação de anormalidades durante a anamnese (sintomas) e o exame neurológico (sinais). Em alguns casos, podem ser necessários exames adicionais, como estudos eletrofisiológicos, testes sensoriais quantitativos ou exames da função autonômica (Ziegler et al., 2021). As anormalidades neurológicas incluem diminuição ou ausência das sensibilidades de fibras grossas sensitivas (vibratória e protetora plantar), motora (reflexos) e, às vezes, de fibras finas (tátil, dolorosa e térmica) (Pedrosa; Vilar; Boulton, 2014).

A identificação do aumento do risco de ulceração é crucial para a prevenção de amputações. Segundo O'Neal (apud BOWKER; PFEIFER, 2002), as úlceras precedem 85% das amputações de membros inferiores e são identificadas como o componente principal em nove entre dez casos, tendo um impacto significativo na qualidade de vida do paciente diabético e de sua família (REIBER et al., 2002; BROD, 1998). O DM interfere no processo normal de cicatrização do tecido, principalmente devido a alterações circulatórias e na deposição de colágeno, o que frequentemente leva a úlceras crônicas e, em muitos casos, à necessidade de

amputações, especialmente nos membros inferiores. Embora vários fatores etiológicos estejam associados às úlceras do pé, essas lesões são caracterizadas pela incapacidade de regeneração por processos adequados e oportunos (Kawalec et al., 2004; Yu; Naim; Lanzafame, 1997).

Dados do U.S. National Hospital Discharge Survey indicaram que quase 6% das altas hospitalares entre pacientes diabéticos entre 1983 e 1990 estavam associadas a lesões ulceradas do pé, e a duração média da internação hospitalar era 59% maior nesses pacientes do que nos indivíduos diabéticos sem úlceras no pé (REIBER In BOWKER; PFEIFER, 2002). Uma úlcera que cicatriza sem evoluir para amputação tem um custo estimado entre 7.000 e 10.000 dólares, enquanto aquela que resulta em amputação pode chegar a 24.000 dólares. Além disso, esses indivíduos necessitam de mais assistência social, transporte especializado e cuidados domiciliares, e têm chances significativas de nova ulceração e amputação, com taxas de reincidência de até 70% em cinco anos (Chowdhury, 2017).

A história de ulceração ou amputação é crucial, pois o risco de um novo evento é consideravelmente elevado, de 58 a 20 vezes respectivamente. Estudos de rastreamento de risco de ulceração demonstraram que a presença de neuropatia diabética, independentemente de outras variáveis, aumenta em 1,7 vezes o risco de ulceração, enquanto a presença adicional de deformidades eleva esse risco para 12,1 vezes (Lavery; Armstrong; Boulton, 2002).

Além disso, fatores intrínsecos como pressão plantar anormal e limitação da mobilidade articular aumentam o risco de ulceração em 3,6 e 2,1 vezes, respectivamente (Lavery; Armstrong; Boulton, 2002). Outra complicação comum em indivíduos diabéticos são as complicações articulares, que podem resultar em limitação da mobilidade articular (LMA) e quadros complexos de neuroartropatias, como a neurosteoartropatia de Charcot. A LMA, associada à neuropatia diabética, resulta em instabilidade postural e aumento significativo nas pressões plantares, contribuindo para o surgimento de ulcerações (Cavanagh; Ulbrecht; Caputo, 2002).

A identificação precoce das neuropatias diabéticas e das alterações musculoesqueléticas é essencial para retardar suas complicações e reduzir o risco de ulceração, amputação e mortalidade. Portanto, a análise cuidadosa do pé deve ser parte da rotina de todos os profissionais de saúde que lidam com pacientes diabéticos.

Intervir nessas complicações desde as fases primárias até as terciárias é fundamental para reduzir os custos significativos associados às internações por amputação. O rastreamento de pés em risco desempenha um papel crucial nesse processo, permitindo a identificação precoce dos pacientes com diabetes tipo 2 que mais necessitam de intervenção imediata.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O DM representa uma preocupação crescente de saúde pública devido à sua prevalência alarmante, impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes e custos substanciais para os sistemas de saúde. Tanto o DM tipo 1 quanto o tipo 2 contribuem para uma redução considerável na expectativa de vida, especialmente entre os mais jovens, e as complicações sistêmicas associadas ao DM podem resultar em morbidade significativa e mortalidade prematura.

Além disso, as mudanças socioculturais decorrentes da urbanização e do envelhecimento populacional contribuem para o aumento da incidência do DM e suas complicações associadas. É crucial que os esforços se concentrem em intervenções precoces e abordagens multidisciplinares para prevenir e tratar as complicações do DM, especialmente a neuropatia diabética e as úlceras nos pés, que podem levar a amputações e diminuição da qualidade de vida.

A educação em saúde, o controle metabólico adequado e a implementação de medidas de rastreamento de risco são fundamentais para reduzir a incidência dessas complicações e melhorar os resultados clínicos dos pacientes. Além disso, é necessário um maior investimento em pesquisas para desenvolver novas estratégias de prevenção e tratamento, bem como abordagens inovadoras para gerenciar o impacto econômico do DM. A integração de tecnologias de monitoramento remoto e intervenções personalizadas também pode desempenhar um papel importante na melhoria do manejo do DM e na redução das complicações associadas.

Em suma, enfrentar o desafio do DM requer uma abordagem abrangente e colaborativa que envolva governos, profissionais de saúde, pesquisadores e a sociedade em geral. Somente através de esforços coordenados e focados, podemos esperar reduzir o ônus do DM e melhorar a qualidade de vida dos milhões de pessoas afetadas por esta condição em todo o mundo.

REFERÊNCIAS

ALAM, U. et al. General aspects of diabetes mellitus. **Handbook of clinical neurology**, v. 126, p. 211-222, 2014.

BEALE, E. G. Insulin signaling and insulin resistance. **Journal of Investigative Medicine**, v. 61, n. 1, p. 11-14, 2013.

BROD, M. Pilot study-quality of life issues in patients with diabetes and lower extremity ulcers: patients and care givers. **Quality of Life Research**, v. 7, p. 365-372, 1998.

CARDANO, M. Manual de pesquisa qualitativa. **Uma contribuição da teoria da argumentação** Petrópolis: Vozes, 2017.

CAVANAGH, P. R.; ULBRECHT, Jan S.; CAPUTO, Gregory M. New developments in the biomechanics of the diabetic foot. **Diabetes/metabolism research and reviews**, v. 16, n. S1, p. S6-S10, 2000.

CHOWDHURY, I. A. **Prevalence of epidemiological influence, risk factors of type-2 Diabetes Mellitus and analysis of hypertension as a complication among the relatively newly diagnosed patients from BIRDEM hospital**. Tese de Doutorado. BRAC University, 2017.

FERNANDO, M. E. et al. Lower limb biomechanical characteristics of patients with neuropathic diabetic foot ulcers: the diabetes foot ulcer study protocol. **BMC endocrine disorders**, v. 15, p. 1-11, 2015.

GROSS, J. L. et al. Diabetes melito: diagnóstico, classificação e avaliação do controle glicêmico. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 46, p. 16-26, 2002.

GRUPO DE TRABALHO INTERNACIONAL SOBRE PÉ DIABÉTICO. **Consenso Internacional sobre Pé Diabético**. Secretaria de Estado de Saúde, Brasília – DF, 2001.

HORDON, L.; IS CONSULTANT, L. H.; RHEUMATOLOGIST, Mid. Limited joint mobility and other musculoskeletal problems in diabetes. **J Diabetes Nurs**, v. 20, p. 166-170, 2017.

KASTENBAUER T. et al. A prospective study of predictors of foot ulceration in type 2 diabetes. **J Am Podiatr Med Assoc**. v. 91; p. 343 – 350, 2001.

KAWALEC, J. S. et al. A review of lasers in healing diabetic ulcers. **The foot**, v. 14, n. 2, p. 68-71, 2004.

KURKELA, O. et al. Association of diabetes type and chronic diabetes complications with early exit from the labour force: register-based study of people with diabetes in Finland. **Diabetologia**, v. 64, p. 795-804, 2021.

LAVERY, L. A.; ARMSTRONG, David G.; BOULTON, Andrew JM. Ankle equinus deformity and its relationship to high plantar pressure in a large population with diabetes mellitus. **Journal of the American Podiatric Medical Association**, v. 92, n. 9, p. 479-482, 2002.

LEVORCINETO, A.; JACUBUS, A. E. **Práticas de gestão do conhecimento em instituições federais de ensino superior: uma pesquisa exploratória**. 2016.

MONTENEGRO, R. M. J. Insulinoterapia no diabetes do tipo 2. **Bandeira F. Macedo G, Caldas G, Griz L, Faria M. Endocrinologia–diagnóstico & tratamento**. 2ª ed. São Paulo: **Meds**, p. 824-40, 2003.

MUKHTAR, Y.; GALALAIN, A.; YUNUSA, Ujej. A modern overview on diabetes mellitus: a chronic endocrine disorder. **European Journal of Biology**, v. 5, n. 2, p. 1-14, 2020.

O'NEAL LW. Patologia cirúrgica do pé e correlações clínico-patológicas. In: BOWKER JH; PFEIFER, MA. **O pé diabético**. 6 ed, Rio de Janeiro: Di Livros, 2002.

PEDROSA, H. C.; VILAR, Lucio; BOULTON, Andrew JM. **Neuropatias e pé diabético**. AC Farmacêutica, 2014.

PHAM, T. B. et al. Effects of diabetic complications on health-related quality of life impairment in Vietnamese patients with type 2 diabetes. **Journal of diabetes research**, v. 2020, n. 1, p. 4360804, 2020.

RAWSHANI, A. et al. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study. **The Lancet**, v. 392, n. 10146, p. 477-486, 2018.

REIBER GE. Epidemiologia das úlceras e amputações do pé diabético. In BOWKER JH; PFEIFER, MA. **O pé diabético**. 6 ed, Rio de Janeiro: Di Livros, 2002.

RODRIGUES, L. S. et al. A qualidade de vida dos idosos diabéticos portadores de amputação de MMII assistidos na unidade de clínicas médicas do hospital regional de Taguatinga/SES/GDF. 2011.

SANTOS, I. C. R. V. et al. Prevalência e Fatores Associados amputações por pé diabético. **Revista Ciências Saúde Coletiva**, Recife, v.18, n10, p. 3007- 3014, jun 2012.

SATTAR, N. et al. Age at diagnosis of type 2 diabetes mellitus and associations with cardiovascular and mortality risks: findings from the Swedish National Diabetes Registry. **Circulation**, v. 139, n. 19, p. 2228-2237, 2019.

SEMPLE, R. K. et al. Genetic syndromes of severe insulin resistance. **Endocrine reviews**, v. 32, n. 4, p. 498-514, 2011.

SOARES, C. B. et al. Revisão integrativa: conceitos e métodos utilizados na enfermagem. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 48, n.2, p. 335-345, 2014.

WU, H. et al. Type 2 diabetes mellitus prediction model based on data mining. **Informatics in Medicine Unlocked**, v. 10, p. 100-107, 2018.

YU, W.; NAIM, J. O.; LANZAFAME, Raymond J. Effects of photostimulation on wound healing in diabetic mice. **Lasers in Surgery and Medicine: The Official Journal of the American Society for Laser Medicine and Surgery**, v. 20, n. 1, p. 56-63, 1997.

ZIEGLER, D. et al. Diabetic neuropathy. **Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes**, v. 129, n. S 01, p. S70-S81, 2021.