Revista COOPEX (ISSN:2177-5052)

Diabetes Mellitus Tipo 2: principais aspectos

Type 2 Diabetes Mellitus: main aspects

***Caio Victor Queiroga Barreto*[1]**
***Aracele Gonçalves Vieira*[2]**
***Emanuely Rolim Nogueira*[3]**
***Ankilma do Nascimento Andrade Feitosa*[4]**

RESUMO: Diabetes mellitus (DM) é um distúrbio metabólico caracterizado por hiperglicemia devido à secreção insuficiente de insulina ou resistência à insulina, resultando nos tipos 1 e 2. O DM tipo 2, predominante em adultos, tem crescido preocupantemente em jovens devido à obesidade infantil. A doença, considerada uma epidemia global, deverá afetar 783 milhões de pessoas até 2045, principalmente em países em desenvolvimento. Pacientes com DM enfrentam risco elevado de comorbidades crônicas, como neuropatia e doenças cardiovasculares, gerando significativo ônus econômico e impacto na saúde. Portanto, esta revisão tem como objetivo analisar os aspectos do DM2, incluindo mecanismos moleculares, fatores de risco como obesidade e estilo de vida, e associações cardiovasculares, destaca-se também as tendências globais e complicações do DM2. 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”; “Insulin metabolism”; “Epidemiology” combinados com o conectivo "AND". Foram incluídos artigos originais gratuitos em português, inglês e espanhol, com margem temporal definida dos últimos 10 anos, 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 DM2 é uma condição crônica associada a fatores como obesidade, sedentarismo, dietas calóricas e envelhecimento. A interação entre órgãos como pâncreas, fígado e músculos é crucial na sua fisiopatologia, influenciando a resistência à insulina e a secreção inadequada dessa substância. A insulina é vital na regulação da glicose e metabolismo, sendo sua compreensão essencial para novas terapias. Pesquisas contínuas sobre DM2 e insulina são fundamentais para melhorar o tratamento e reduzir o impacto global dessas doenças.
Palavras-chave: Diabetes Mellitus tipo 2; Complicações; Epidemiologia; Metabolismo da insulina.

ABSTRACT: Diabetes mellitus (DM) is a metabolic disorder characterized by hyperglycemia due to insufficient insulin secretion or insulin resistance, resulting in types 1 and 2. Type 2 DM, predominant in adults, has grown worryingly in young people due to childhood obesity. The disease, considered a global epidemic, is expected to affect 783 million people by 2045, mainly in developing countries. Patients with DM face a high risk of chronic comorbidities, such as neuropathy and cardiovascular diseases, generating a significant economic burden and impact on health. Therefore, this review aims to analyze aspects of DM2, including molecular mechanisms, risk factors such as obesity and lifestyle, and cardiovascular associations, also highlighting global trends and complications of DM2. 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”; “Insulin metabolism”; “Epidemiology” combined with the connective “AND”. Free original articles in Portuguese, English and Spanish were included, with a defined time frame from the last 10 years, 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. DM2 is a chronic condition associated with factors such as obesity, physical inactivity, high-calorie diets and aging. The interaction between organs such as the pancreas, liver and muscles is crucial in its pathophysiology, influencing insulin resistance and inadequate secretion of this substance. Insulin is vital in the regulation of glucose and metabolism, and its understanding is essential for new therapies. Continued research into DM2 and insulin is essential to improve treatment and reduce the global impact of these diseases.
Keywords: Type 2 Diabetes Mellitus; Complications; Epidemiology; Insulin metabolism.

[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.

INTRODUÇÃO

Diabetes mellitus (DM) é um distúrbio metabólico caracterizado por níveis elevados de glicose no sangue, também conhecido como hiperglicemia, esse quadro ocorre devido a deficiências na secreção de insulina pelas células β do pâncreas ou à redução da sensibilidade e utilização da insulina pelos tecidos periféricos, resultando nos tipos 1 e 2 de DM. A grande maioria dos casos (95%) corresponde ao diabetes mellitus tipo 2 (DM2), predominando em adultos com idades entre 20 e 79 anos. Contudo, nas últimas décadas, a incidência de DM2 em jovens com 20 anos ou menos tem aumentado de forma preocupante, atribuído principalmente ao crescimento significativo da obesidade infantil (Barnes, 2011; Kharroubi; Darwish, 2015).

Atualmente, o DM é visto como um problema de saúde pública de proporções epidêmicas. A Federação Internacional de Diabetes (IDF) previa que, em 2010, o número de pessoas com diabetes no mundo chegaria a 438 milhões até 2025. As projeções mais recentes indicam que esse número aumentará para 578 milhões em 2030 e para 783 milhões em 2045, representando um crescimento de 46%. Aproximadamente dois terços dessas pessoas residem em países em desenvolvimento, onde a epidemia é mais severa (IDF, 2023). Além disso, os pacientes com Diabetes Mellitus (DM) enfrentam um alto risco de desenvolver comorbidades crônicas e complicações secundárias, tais como neuropatia, retinopatia, nefropatia e doenças cardiovasculares. Esse cenário não apenas impacta a saúde dos indivíduos, mas também acarreta um significativo ônus econômico estimado em US$ 327 bilhões, conforme dados da American Diabetes Association (2018).

Essa realidade se fundamenta na incapacidade dos pacientes diabéticos de metabolizar eficientemente a glicose e de sintetizar ácidos graxos e triglicerídeos a partir de carboidratos ou aminoácidos, resultante da falha na secreção ou ação da insulina. Como as células não conseguem detectar e absorver glicose no sangue, as enzimas das vias glicolítica, lipogênica e das pentoses fosfato são suprimidas, enquanto as atividades gliconeogênicas, glicogenolíticas e lipolíticas são elevadas, revertendo a via metabólica em indivíduos não diabéticos. O aumento do risco de morbidade e mortalidade por complicações vasculares em pacientes diabéticos está ligado a fatores genéticos, níveis elevados de glicose, hipertensão, obesidade, estresse oxidativo, distúrbios lipídicos no sangue e tabagismo (Xu; King, 2005). A condição hiperglicêmica crônica altera a permeabilidade da membrana celular a cátions e o potencial transmembrana (Watala, 1997).

Portanto, esta revisão analisa os principais aspectos do DM2, incluindo os mecanismos moleculares e vias envolvidas no metabolismo da insulina, bem como as associações entre DM2 e a fisiopatologia cardiovascular. Além disso, descreve as tendências globais do DM2 e o papel dos principais fatores de risco, em particular a obesidade, fatores de estilo de vida, predisposições genéticas, disbiose intestinal, epigenética e desregulação mitocondrial. Também destaca os mecanismos fisiológicos e moleculares que levam ao DM2 e suas complicações.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão bibliográfica, na qual configura-se como um tipo de revisão da literatura que reúne achados de estudos desenvolvidos mediante diferentes metodologias, permitindo aos revisores sintetizar resultados sem ferir a filiação epistemológica dos estudos empíricos incluídos (Soares et al., 2014).

Do ponto de vista metodológico, é a pesquisa qualitativa com caráter exploratório, ou seja, o desenvolvimento de conceitos, ideias e entendimentos por meio de padrões de dados, ao invés de coletar dados para validar teorias, hipóteses e modelos preconcebidos (Cardano, 2017). A pesquisa exploratória tem a finalidade de proporcionar questionamentos com este problema, tornar-se explicito ou construir hipóteses com seu respeito ou causar aprimoramento do tema (Levorci Neto; Jacubus, 2016).

A busca de material foi realizada nas bases de dados da Scientific Electronic Library Online (SciELO) e National Library of Medicine (PubMed). Para a busca serão utilizados os seguintes termos (palavras-chaves e delimitadores) combinações dos mesmos através do conectivo “AND”, “Diabetes Mellitus”; “Insulin metabolism”; “Epidemiology”.

A realização do estudo foi realizada em maio de 2024, como critério de inclusão tem-se materiais que atenderam aos seguintes parâmetros: artigos originais, gratuitos, disponíveis nos idiomas português, inglês e espanhol, com margem temporal definida dos últimos 10 anos e 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.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

DIABETES MELLITUS TIPO 2 E SEUS IMPACTOS NA SAÚDE

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o diabetes mellitus é descrito como uma condição metabólica crônica em que os níveis de glicose no sangue estão persistentemente elevados, provocando danos progressivos ao coração, vasos sanguíneos, olhos, rins e nervos ao longo do tempo. A grande maioria dos casos de diabetes mellitus, mais de 90%, é atribuída ao tipo 2 (DM2), caracterizado pela produção insuficiente de insulina pelas células β do pâncreas, resistência dos tecidos à insulina e uma resposta compensatória de insulina inadequada (OMS, 2019).

A progressão da doença torna a secreção de insulina incapaz de manter a homeostase da glicose, resultando em hiperglicemia. A maioria dos pacientes com DM2 é caracterizada por obesidade ou maior percentual de gordura corporal, especialmente na região abdominal (Bednarek et al., 2022). Nessa condição, o tecido adiposo contribui para a resistência à insulina através de diversos mecanismos inflamatórios, como o aumento da liberação de ácidos graxos livres (AGL) e a desregulação de adipocinas. Os principais fatores que impulsionam a epidemia de DM2 incluem o aumento global da obesidade, estilos de vida sedentários, dietas ricas em calorias e o envelhecimento da população, esses fatores têm quadruplicado tanto a incidência quanto a prevalência do DM2 nas últimas décadas (Unamuno et al., 2018; Zheng; Ley; Hu, 2018).

Os órgãos envolvidos no desenvolvimento do DM2 incluem o pâncreas (células β e células α), fígado, músculo esquelético, rins, cérebro, intestino delgado e tecido adiposo. Evidências emergentes indicam que a desregulação das adipocinas, inflamação, anormalidades na microbiota intestinal e desregulação imunológica desempenham papéis significativos como fatores fisiopatológicos da doença. A complexidade do DM2 é agravada pela interação entre esses órgãos e processos, com cada um contribuindo para a resistência à insulina e a falha na secreção de insulina de maneiras distintas e interligadas. Por exemplo, a inflamação crônica de baixo grau associada à obesidade altera a sinalização da insulina, enquanto as mudanças na microbiota intestinal podem influenciar a homeostase metabólica e a resposta imunológica (Schwartz et al., 2016; Durruty; Sanzana; Sanhueza, 2019).

Dados epidemiológicos mostram que, no ano de 2019, o número de pessoas adultas com idades compreendidas entre 20 e 79 anos com diabetes foi estimado em cerca de 463 milhões, o que representa 9,3% do total da população adulta mundial. Até o ano de 2030, estima-se que este número aumente para 578 milhões, representando 10,2% do total da população adulta mundial, e aumente ainda mais para 700 milhões até o ano de 2045, o que representa 10,9% do

total da população adulta mundial. Em 2019, a prevalência de diabetes entre homens e mulheres foi estimada em 9,6% e 9,0%, respectivamente, do total da população mundial do respectivo gênero (Saeedi et al., 2019).

Além disso, no ano de 2019, aproximadamente 4,2 milhões de pessoas adultas com idade entre 20 e 99 anos morreram devido à diabetes e às complicações associadas, e as despesas de saúde com a diabetes foram estimadas em pelo menos 760 bilhões de dólares, o que representa 10% da despesa total com adultos. Estima-se que a diabetes durante a gravidez tenha afetado mais de 20 milhões de nascidos vivos (1 em cada 6 nascidos vivos) no ano de 2019 (Cho et al., 2018).

INSULINA: DESCOBERTA E PAPEL NA REGULAÇÃO DA GLICOSE E METABOLISMO

A insulina, um hormônio composto por 51 aminoácidos, desempenha papéis cruciais na homeostase da glicose, no crescimento celular e no metabolismo. O isolamento e a purificação da insulina foram realizados em Toronto entre 1921 e 1922, liderados pelo Dr. Frederick Banting. Desde então, os pesquisadores têm se dedicado a aprimorar a qualidade da insulina. Além disso, a descoberta da insulina abriu caminho para a identificação de outros hormônios, como o glucagon (Lewis et al., 2021; Rostène; Meyts, 2021).

Após sua descoberta, a insulina tornou-se uma terapia que salva vidas para pessoas que sofrem de diabetes. Anteriormente, acreditava-se que esse hormônio era produzido apenas pelas células β do pâncreas; no entanto, evidências recentes mostraram que baixas concentrações também são encontradas em certos neurônios do sistema nervoso central. Embora a biossíntese e a secreção de insulina sejam controlados pelos níveis de glicose circulante, as concentrações necessárias para iniciar os dois processos diferem. Concentrações de glicose acima de 5 mM são necessárias para iniciar a secreção de insulina, enquanto flutuações entre 2 mM e 4 mM estimulam sua biossíntese (Dimitriadis et al., 2021; Rustenbeck et al., 2021).

O metabolismo da glicose é desencadeado pela ingestão de alimentos, levando simultaneamente ao aumento da produção de insulina pelas células β e à diminuição da secreção de glucagon pelas células α para trazer os níveis séricos de glicose de volta ao normal. Após a secreção, a insulina circula sistemicamente e é distribuída aos hepatócitos, que são estimulados a armazenar glicose na forma de glicogênio. As células musculares esqueléticas e os adipócitos,

os outros alvos principais da insulina circulante, também absorvem glicose, reduzindo assim a concentração de glicose no sangue até a linha de base (Janah et al., 2019).

Além de seu papel crucial na regulação dos níveis de glicose no sangue, a insulina também influencia diversos processos metabólicos em todo o corpo. No fígado, a insulina inibe a produção de glicose através da gliconeogênese e estimula a síntese de proteínas e lipídios. Nos músculos, promove a captação de aminoácidos e a síntese de proteínas, enquanto nos adipócitos, incentiva a lipogênese e inibe a lipólise. Esses efeitos combinados da insulina asseguram uma distribuição eficiente de nutrientes e energia, mantendo a homeostase metabólica (Parker, 2020; Cruz-Pineda, 2022).

Assim como outros hormônios proteicos, a insulina desencadeia a captação de glicose, a síntese de proteínas do músculo esquelético, a glicogênese e a lipogênese através da via do receptor da tirosina quinase (Zhao et al., 2020). Os receptores de insulina presentes na membrana plasmática atuam enzimaticamente para transmitir fosfatos do ATP para resíduos de tirosina nas proteínas alvo intracelulares. Após a ligação da insulina às subunidades α, as subunidades β fosforilam e, consequentemente, ativam a função catalítica do receptor. O receptor ativado também fosforila várias proteínas intracelulares que regulam as atividades metabólicas da insulina, o crescimento celular e a expressão gênica relacionada à diferenciação celular (Haeusler; Mcgraw, 2018; Petersen; Shulman, 2018; Saltiel et al., 2021).

Essa complexa rede de sinalização permite que a insulina exerça seus efeitos multifacetados no organismo, garantindo que as células respondam adequadamente às mudanças nos níveis de glicose e outros nutrientes. A desregulação desse sistema pode levar a condições metabólicas graves, como a diabetes mellitus, que resulta da incapacidade do organismo de produzir insulina suficiente ou de responder adequadamente a ela (Ratter et al., 2018). Portanto, a compreensão detalhada dos mecanismos de ação da insulina é fundamental para o desenvolvimento de terapias mais eficazes para o controle do diabetes e outras doenças metabólicas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O DM2 é uma condição metabólica crônica que tem sido associada a uma série de fatores, incluindo obesidade, estilos de vida sedentários, dietas ricas em calorias e envelhecimento da população. A interação entre diversos órgãos e processos, como o pâncreas, fígado, músculos esqueléticos, intestino delgado e tecido adiposo, desempenha um papel crucial

na fisiopatologia do DM2. A compreensão dessas interações é fundamental para abordar efetivamente a resistência à insulina e a falha na secreção de insulina associadas à doença.

Por outro lado, a insulina desempenha papéis cruciais na regulação da glicose, crescimento celular e metabolismo. Sua descoberta revolucionou o tratamento do diabetes, tornando-se uma terapia vital para pessoas com essa condição. Além de seu papel na redução dos níveis de glicose no sangue, a insulina influencia uma série de processos metabólicos em todo o corpo, garantindo uma distribuição eficiente de nutrientes e energia.

A compreensão detalhada dos mecanismos de ação da insulina é essencial para o desenvolvimento de novas terapias e abordagens no tratamento do DM2 e outras doenças metabólicas. Isso inclui não apenas o desenvolvimento de novas formulações de insulina, mas também a investigação de alvos terapêuticos alternativos que possam modular a resposta à insulina e melhorar a homeostase metabólica.

Em suma, a pesquisa contínua sobre DM2 e insulina é fundamental para enfrentar o desafio global representado por essas condições, melhorando o manejo clínico e reduzindo o impacto devastador que elas têm na saúde pública e no bem-estar das pessoas em todo o mundo.

REFERÊNCIAS

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Economic costs of diabetes in the US in 2017. **Diabetes care**, v. 41, n. 5, p. 917-928, 2018.

BARNES, A. S. The epidemic of obesity and diabetes: trends and treatments. **Texas Heart Institute Journal**, v. 38, n. 2, p. 142, 2011.

BEDNAREK, A. M. et al. The prevalence of diabetes among hypertensive polish in relation to sex-difference in body mass index, waist circumference, body fat percentage and age. International Journal of Environmental Research and Public Health, v. 19, n. 15, p. 9458, 2022.

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

CHO, N. 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.

CRUZ-PINEDA, W. D. et al. The regulatory role of insulin in energy metabolism and leukocyte functions. **Journal of leukocyte biology**, v. 111, n. 1, p. 197-208, 2022.

DIMITRIADIS, G. D. et al. Regulation of postabsorptive and postprandial glucose metabolism by insulin-dependent and insulin-independent mechanisms: an integrative approach. **Nutrients**, v. 13, n. 1, p. 159, 2021.

DURRUTY, P.; SANZANA, M.; SANHUEZA, L. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. In: **Type 2 Diabetes-From Pathophysiology to Modern Management**. IntechOpen, 2019.

HAEUSLER, R. A.; MCGRAW, T. E.; ACCILI, D. Biochemical and cellular properties of insulin receptor signalling. **Nature reviews Molecular cell biology**, v. 19, n. 1, p. 31-44, 2018.

IDF. International Diabetes Federation. **Os fatos e números sobre a diabetes**. 2023.

JANAH, Lina et al. Glucagon receptor signaling and glucagon resistance. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 13, p. 3314, 2019.

KHARROUBI, A. T.; DARWISH, H. M. Diabetes mellitus: The epidemic of the century. **World journal of diabetes**, v. 6, n. 6, p. 850, 2015.

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

LEWIS, Gary F. et al. The discovery of insulin revisited: lessons for the modern era. **The Journal of clinical investigation**, v. 131, n. 1, 2021.

OMS. Organização Mundial da Saúde. **Classification of diabetes mellitus**. 2019.

PARKER, J. Glucose metabolism, energy production and regulation of cellular and whole-body metabolism. **Journal of the Australasian College of Nutritional and Environmental Medicine**, v. 39, n. 1, p. 29-33, 2020.

PETERSEN, M. C.; SHULMAN, Gerald I. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. **Physiological reviews**, 2018.

RATTER, J. M. et al. Environmental signals influencing myeloid cell metabolism and function in diabetes. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, v. 29, n. 7, p. 468-480, 2018.

ROSTÈNE, William; MEYTS, Pierre. Insulin: a 100-year-old discovery with a fascinating history. **Endocrine reviews**, v. 42, n. 5, p. 503-527, 2021.

RUSTENBECK, I. et al. What is the metabolic amplification of insulin secretion and is it (still) relevant?. **Metabolites**, v. 11, n. 6, p. 355, 2021.

SAEEDI, P. et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas. **Diabetes research and clinical practice**, v. 157, p. 107843, 2019.

SALTIEL, A. R. et al. Insulin signaling in health and disease. **The Journal of clinical investigation**, v. 131, n. 1, 2021.

SCHWARTZ, S. S. et al. The time is right for a new classification system for diabetes: rationale and implications of the β-cell–centric classification schema. **Diabetes care**, v. 39, n. 2, p. 179-186, 2016.

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.

UNAMUNO, X. et al. Adipokine dysregulation and adipose tissue inflammation in human obesity. **European journal of clinical investigation**, v. 48, n. 9, p. e12997, 2018.

WATALA, C. et al. Membrane lipid fluidity as a common denominator underlying the opposite actions of various agents affecting platelet activation in whole blood. In: **THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS**. PO BOX 10 45 45, LENZHALDE 3, D-70040 STUTTGART, GERMANY: FK SCHATTAUER VERLAG GMBH, p. P1067-P1067, 1997.

XU, Y.; HE, Z.; KING, G. L. Introduction of hyperglycemia and dyslipidemia in the pathogenesis of diabetic vascular complications. **Current Diabetes Reports**, v. 5, n. 2, p. 91-97, 2005.

ZHAO, M. et al. Regulation of energy metabolism by receptor tyrosine kinase ligands. **Frontiers in physiology**, v. 11, p. 491651, 2020.

ZHENG, Y.; LEY, S. H.; HU, F. B. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. **Nature reviews endocrinology**, v. 14, n. 2, p. 88-98, 2018.