Edição I

Clínica Médica & Cirurgia

Capítulo 14

PROGRESSÃO, MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E COMPLICAÇÕES DO DIABETES MELLITUS TIPO 2

ANDRESSA RODRIGUES DE OLIVEIRA[1]
ISABELLA ZERBINI SILVA[1]
FERNANDA DE OLIVEIRA FARIA[1]
JULIA AMANTÉA CAMARGO REBOUÇAS RIBEIRO[1]

1. *Discente - Medicina da Universidade da Cidade de São Paulo*

Palavras-Chave: Diabetes Mellitus Tipo 2; Complicações do Diabetes; Resistência à Insulina; Hiperglicemia; Síndrome Metabólica.

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) configura-se como um importante problema de saúde pública em nível mundial, em razão de sua elevada prevalência e do impacto significativo sobre a morbimortalidade da população. Trata-se de uma doença metabólica crônica e multifatorial, resultante da interação entre alterações na secreção de insulina pelas células β pancreáticas e a redução da sensibilidade dos tecidos à ação desse hormônio. Essa disfunção metabólica global compromete o controle glicêmico e está diretamente relacionada ao desenvolvimento e à progressão da doença (GALICIA-GARCIA *et al*., 2020).

O DM2 destaca-se como uma condição de elevada relevância epidemiológica, associada a importantes repercussões funcionais, sociais e econômicas. Além de comprometer significativamente o cotidiano dos indivíduos acometidos, a doença impõe um expressivo impacto financeiro aos sistemas públicos de saúde. Esse cenário torna-se ainda mais preocupante ao observar-se que mais de um terço das mortes relacionadas ao DM2 ocorre em indivíduos com menos de 60 anos de idade. Estima-se que aproximadamente 462 milhões de pessoas sejam afetadas pela doença em todo o mundo, o que corresponde a cerca de 6,28% da população global, tendo sido atribuídas a essa condição mais de um milhão de mortes apenas no ano de 2017 (KHAN *et al*., 2020). No contexto brasileiro, a prevalência do DM2 apresenta tendência crescente, posicionando o país como o quarto com maior número de casos da doença em nível mundial (DUNCAN *et al*., 2020).

A evolução clínica do DM2 caracteriza-se por um curso progressivo e heterogêneo, resultante da interação entre fatores genéticos, ambientais e comportamentais. Em fases iniciais, a resistência periférica à insulina pode ser compensada por um aumento da secreção pancreática, contudo, com a progressão da doença, essa adaptação torna-se insuficiente, levando à deterioração da função das células β e ao agravamento do controle glicêmico. Esse processo favorece a transição de estados pré-diabéticos para formas clínicas mais avançadas do DM2 (GALICIA-GARCIA *et al*., 2020). A progressão da doença resulta no acometimento de múltiplos órgãos e sistemas, sendo as doenças cardiovasculares a principal causa de mortalidade entre indivíduos diabéticos. Paralelamente, alterações microvasculares, como retinopatia, nefropatia e neuropatia, contribuem de maneira significativa para a morbidade e para a redução da qualidade de vida. De forma didática, essas alterações são classificadas em complicações microvasculares e macrovasculares, estas últimas associadas a maior risco de mortalidade por envolverem grandes vasos arteriais (IZAR *et al*., 2023; IWASAKI *et al*., 2025). Além disso, fatores demográficos como idade ao diagnóstico e diferenças relacionadas ao sexo influenciam de maneira significativa a evolução clínica do DM2 (NANAYAKKARA *et al*., 2021). O diagnóstico em idades mais precoces está associado a maior exposição cumulativa à hiperglicemia e a um risco aumentado de complicações microvasculares e macrovasculares ao longo da vida. Diferenças hormonais, metabólicas e comportamentais entre homens e mulheres também impactam o perfil clínico, o prognóstico e a resposta às intervenções terapêuticas (KAUTZKY *et al*., 2023).

Diante da elevada prevalência, da progressão clínica variável e do impacto sistêmico do DM2, torna-se fundamental uma análise abrangente de sua evolução clínica (MŁYNARSKA *et al*., 2025; SAMI *et al*., 2025). Dessa forma, esta revisão da literatura tem como objetivo

sintetizar evidências sobre os mecanismos envolvidos na progressão do DM2, suas principais manifestações clínicas e complicações associadas, contribuindo para uma compreensão integrada da doença e para o aprimoramento das estratégias de manejo clínico.

Aspectos gerais do DM2

A DM2 é uma doença crônica e metabólica, caracterizada pelo aumento de glicose circulante no sangue, com impacto considerável na vida humana e nos gastos em saúde, com a globalização e modernização a prevalência da doença aumentou. Mais de 90% dos portadores de diabetes pertencem ao grupo de DM2, definido pela secreção deficiente de insulina pelas células β pancreáticas, resistência à insulina nos tecidos e resposta compensatória inadequada de secreção de insulina. Com a progressão da doença, a secreção de insulina torna-se incapaz de manter a homeostase da glicose, resultando em hiperglicemia (GALICIA-GARCIA *et al*., 2020; KHAN *et al*., 2020).

A epidemiologia da doença demonstra interação entre fatores econômicos, genéticos e ambientais no desenvolvimento da doença. Com isso, pode-se observar que variantes genéticas comuns explicam parte do risco, fatores ambientais como dieta inadequada e sedentarismo são determinantes fundamentais. Observa-se que mais de um terço das mortes atribuídas ao DM2 ocorre em indivíduos com menos de 60 anos, cenário que se relaciona à crescente adoção de hábitos alimentares inadequados e ao estilo de vida sedentário. Esses fatores favorecem o aumento do índice de massa corporal (IMC) e da glicemia de jejum, contribuindo de forma significativa para a progressão da doença e seus desfechos adversos. Mesmo com o aumento da conscientização global sobre o assunto, o diabetes tipo 2 continua a aumentar em prevalência e incidência, apresentando um padrão de distribuição que acompanha o desenvolvimento socioeconômico, por exemplo regiões desenvolvidas, como a Europa Ocidental, que exibem taxas de prevalência consideravelmente mais elevadas, que continuam a aumentar mesmo com as medidas de saúde pública adotadas. Estima-se que aproximadamente 462 milhões de indivíduos sejam afetados pelo DM2, correspondendo a cerca de 6,28% da população mundial, com mais de 1 milhão de óbitos atribuídos à doença somente no ano de 2017 (KHAN *et al*., 2020).

No Brasil, a prevalência estimada foi de 4,4% (IC95% 4,0–4,9%) em 2017, aumentando 30% entre os homens e 26% entre as mulheres, as regiões mais afetadas foram Nordeste, com crescimento mais acelerado nas regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste. Projeções futuras indicam que a carga de mortalidade por diabetes aumentará 144% até 2040, mais que o dobro do aumento esperado da carga bruta total da doença (54%). Em 2040, estima-se que o diabetes será a terceira principal causa de morte no Brasil, e a hiperglicemia, o terceiro principal fator de risco em termos de óbitos (DUNCAN *et al*., 2020).

A DM2 possui diversos fatores de risco que são debatidos pela literatura, como por exemplo os fatores não modificáveis como etnia e predisposição genética, e fatores modificáveis como a obesidade e dieta. Mesmo assim, o fator com maior relevância ainda é a obesidade (IMC ≥30 kg/m²), estando associada a alterações metabólicas que levam à resistência à insulina. Existe relação inversa entre IMC e idade ao diagnóstico do DM2, ou seja, quanto maior o IMC, mais precoce o aparecimento da doença. O sedentarismo também aumenta o risco, enquanto a prática regular de atividade física reduz significativamente a incidência do DM2, melhora a captação de glicose, reduz gordura abdominal e aumenta a sensibilidade à insulina, além de atenuar inflamação e estresse oxidativo (GALICIA-GARCIA *et al*., 2020).

Bases fisiopatológicas das complicações do DM2

Na fisiopatologia da DM2 existe uma possível falha nos mecanismos de retroalimentação entre a ação e a secreção de insulina levando à hiperglicemia. Podendo apresentar uma redução na secreção da insulina devido a uma disfunção das células β, limitando a capacidade do organismo de manter níveis normais de glicose. A resistência à insulina (RI) aumenta a produção hepática de glicose e reduz sua captação no músculo, fígado e tecido adiposo. Apesar de ambos os mecanismos se manifestarem precocemente, a disfunção das células β costuma apresentar maior gravidade. Quando disfunção das células β e RI coexistem, a hiperglicemia se intensifica, promovendo a progressão do DM2 (GALICIA-GARCIA *et al*., 2020).

As células β pancreáticas são responsáveis pela produção de insulina, sintetizada inicialmente como pré-pró-insulina, convertida em pró-insulina no retículo endoplasmático e, posteriormente, em insulina e peptídeo C no aparelho de Golgi. A insulina madura é armazenada em grânulos e liberada principalmente em resposta ao aumento da glicose sanguínea. A glicose entra nas células β via GLUT2, aumenta a razão ATP/ADP, fecha canais de potássio dependentes de ATP, despolariza a membrana e abre canais de cálcio dependentes de voltagem. O influxo de Ca^{2+} desencadeia a exocitose da insulina. A secreção de insulina é amplificada por outros mecanismos, como receptores de rianodina (RYR), que promovem liberação adicional de Ca^{2+}, pelo AMPc, que potencializa a exocitose, e pelo ATP extracelular, que atua por receptores purinérgicos P2X e P2Y, modulando a mobilização de Ca^{2+} de forma dependente ou independente da glicose (GALICIA-GARCIA *et al*., 2020).

Correlacionando com os fatores de risco, a dieta hipercalórica, rica em gorduras e carboidratos, eleva a glicemia e os níveis circulantes de lipoproteínas ricas em triglicerídeos, como VLDL, quilomícrons e seus remanescentes. Com esse excesso nutricional existe um aumento agudo de espécies reativas de oxigênio (ROS), promovendo a produção anormal de mediadores inflamatórios. Já em relação ao sedentarismo que está associado à obesidade e inflamação sistêmica crônica de baixo grau, leva a liberação de citocinas pró-inflamatórias como IL-6, PCR, TNF-α e IL-1, caracterizando a chamada inflamação metabólica. A IL-1 tem papel relevante na disfunção e apoptose das células β pancreáticas, por meio da ativação do fator de transcrição NF-κB (GALICIA-GARCIA *et al*., 2020).

A DM2 pode causar danos vasculares sistêmicos devido à presença da hiperglicemia que leva à disfunção endotelial, ao espessamento da membrana basal e ao comprometimento da microcirculação. Essas alterações prejudicam a função dos pequenos vasos sanguíneos, causando danos a órgãos e sistemas essenciais. A hiperglicemia crônica gera espécies reativas de oxigênio que danificam as células endoteliais, que na retinopatia diabética resulta na quebra da barreira hemato retiniana, levando a edema macular e hemorragias retinianas. Nas complicações macrovasculares, como a nefropatia diabética, a hiperglicemia leva à hiperfiltração glomerular, com aumento da pressão intraglomerular. Esse estado causa danos aos capilares glomerulares, com lesão dos podócitos e comprometimento da barreira de filtração. A hiperglicemia crônica induz hipertrofia renal e expansão da matriz mesangial. Esse processo é mediado por citocinas pró-inflamatórias, como o fator de crescimento transformador beta (TGF-β), que promovem o acúmulo de matriz extracelular e fibrose, o que culmina em glomeruloesclerose (IWASAKI *et al*., 2025).

Classificação geral das complicações do DM2

Complicações agudas

As complicações agudas do DM2 são frequentes e de grande relevância para o adequado atendimento ao paciente, sendo principalmente relacionadas ao controle glicêmico inadequado. Entre as complicações agudas mais importantes destacam-se a hipoglicemia grave, a hiperglicemia grave e a cetoacidose diabética (CAD), condições que podem evoluir para quadros clínicos graves, incluindo o estado de coma, caso não sejam prontamente reconhecidas e tratadas. Dessa forma, tais emergências metabólicas representam um desafio significativo no manejo do DM2 e exigem atenção contínua tanto dos profissionais de saúde quanto dos próprios pacientes (ROUSSEL *et al*., 2021).

Apesar da gravidade dessas condições, as emergências agudas associadas ao DM2 podem ser prevenidas de maneira relativamente simples por meio do monitoramento frequente da glicose, estratégia fundamental para a identificação precoce de alterações glicêmicas e para a prevenção de descompensações metabólicas. O acompanhamento regular dos níveis glicêmicos permite intervenções oportunas, reduzindo a ocorrência de episódios agudos e contribuindo para um melhor controle da doença (ROUSSEL *et al*., 2021).

Dentre as complicações agudas, a cetoacidose diabética é um destaque por se tornar tão rapidamente um potencial risco à vida. A CAD é caracterizada pela presença de hiperglicemia, hipercetonemia e acidose metabólica, configurando uma emergência médica que exige atendimento imediato. A evolução e a gravidade desse quadro podem estar associadas a fatores como idade do paciente, tipo de tratamento instituído e presença de comorbidades, os quais podem atuar como indicadores de maior risco para o desenvolvimento da condição (WYSHAM *et al*., 2025).

Entretanto, observa-se que, devido à falta de conscientização, muitos métodos de rastreamento disponíveis ainda são pouco utilizados na prática clínica. Entre eles, destaca-se o monitoramento de cetonas, que poderia beneficiar um número significativo de pacientes. Ressalta-se, contudo, que esses métodos não permitem identificar o início da cetose ou da cetoacidose, mas apenas confirmar que o processo metabólico já está em curso, funcionando, portanto, como ferramentas de confirmação da descompensação já presente no quadro do paciente (WYSHAM *et al*., 2025).

As complicações microvasculares, como retinopatia, nefropatia e neuropatia, decorrem do comprometimento direto de pequenos vasos, enquanto as macrovasculares, incluindo incluem doença arterial coronariana (DAC), doença cerebrovascular e doença arterial periférica (DAP), estão relacionadas à aceleração da aterosclerose. Embora distintas do ponto de vista fisiopatológico, essas complicações são interdependentes, uma vez que a progressão das lesões microvasculares, por exemplo progressão da nefropatia diabética aumenta o risco de aterosclerose e de doenças cardiovasculares, efeito que é potencializado pelo controle glicêmico inadequado (IWASAKI *et al*., 2025).

Complicações microvasculares

As complicações microvasculares do diabetes decorrem da exposição crônica à hiperglicemia, que promove disfunção endotelial, espessamento da membrana basal e prejuízo da microcirculação, culminando em dano progressivo a órgãos-alvo. (IWASAKI *et al*., 2025)

Retinopatia diabética (RD)

A RD é a complicação microvascular mais frequente e importante causa de perda visual, acomete cerca de um terço dos indivíduos com diabetes, com prevalência crescente conforme a

duração da doença e o controle glicêmico inadequado. Aproximadamente 60% dos indivíduos com DM2 desenvolvem RD após 20 anos de doença, sendo a duração do diabetes o principal fator de risco. A RD é um indicador de dano capilar causado por níveis elevados de açúcar no sangue. Em particular, nas formas grave, associa-se ao aumento do risco de doença cardiovascular aterosclerótica e de complicações macrovasculares, como doença arterial coronariana, cerebrovascular e arterial periférica. Além disso, a RD reflete disfunção endotelial sistêmica induzida pela hiperglicemia, que favorece a progressão da aterosclerose. Assim, a RD deve ser reconhecida como um marcador de risco vascular sistêmico, cujo diagnóstico e manejo precoces são fundamentais para a prevenção de complicações macrovasculares. Sua fisiopatologia envolve múltiplos mecanismos inter-relacionados, incluindo: 1) Estresse oxidativo induzido pela hiperglicemia, com aumento de espécies reativas de oxigênio (ROS) e ruptura da barreira hemato-retiniana. 2) A ativação da via do poliol, que se torna hiperativa em condições diabéticas, promove a conversão excessiva da glicose em sorbitol; o acúmulo desse metabólito nas células retinianas induz estresse osmótico e disfunção celular, contribuindo para o espessamento da membrana basal capilar e a perda de pericitos, alterações típicas da retinopatia diabética inicial. 3) Os produtos finais de glicação avançada (AGEs), formados pela hiperglicemia crônica, interagem com o receptor RAGE nas células endoteliais, ativando vias pró-inflamatórias e a liberação de citocinas como TNF-α e IL-6, o que intensifica o dano vascular e favorece a neovascularização característica da retinopatia diabética proliferativa. 4) A hipóxia retiniana decorrente do fluxo sanguíneo reduzido promove a superexpressão do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), induzindo neovascularização; contudo, os neovasos formados são frágeis e permeáveis, o que favorece hemorragia vítrea e aumenta o risco de descolamento de retina. Em relação a manifestação clínica, os sintomas gerais incluem: visão turva, distorcida e perda parcial ou total da visão. A retinopatia diabética não proliferativa (RDNP) manifesta-se por microaneurismas, hemorragias intrarretinianas e manchas algodonosas, refletindo isquemia retiniana inicial, enquanto a retinopatia diabética proliferativa (RDP) é marcada por neovascularização, hemorragia vítrea e descolamento tracional da retina, com alto risco de perda visual. O diagnóstico e o acompanhamento baseiam-se principalmente no exame de fundo de olho e na tomografia de coerência óptica, sendo a angiografia fluoresceínica complementar para avaliação do fluxo sanguíneo retiniano. Os tratamentos disponíveis englobam vitrectomia pars plana (VPP), fotocoagulação a laser panretiniana (PRP) e injeções intravítreas de agentes anti-VEGF (IWASAKI *et al*., 2025).

Nefropatia diabética (ND)

A ND é uma complicação microvascular frequente do diabetes mellitus e uma das principais causas de doença renal crônica (DRC) e doença renal terminal, acometendo aproximadamente 30 - 40% dos indivíduos com diabetes, com prevalência crescente paralelamente ao aumento global da doença (SAMI *et al*., 2025; IWASAKI *et al*., 2025). Resulta predominantemente dos efeitos da hiperglicemia crônica sobre a microvasculatura renal, levando à redução progressiva da filtração glomerular e à perda funcional dos néfrons (SAMI *et al*., 2025). Do ponto de vista fisiopatológico, a ND inicia-se com hiperfiltração glomerular induzida pela hiperglicemia, associada ao aumento da pressão intraglomerular, lesão e ruptura de podócitos e comprometimento da barreira de filtração glomerular (IWASAKI *et al*., 2025).

A exposição crônica à hiperglicemia promove estresse oxidativo, ativação de vias metabólicas e inflamatórias, como a proteína quinase C, além do acúmulo de produtos finais de glicação avançada (AGEs), que, ao interagirem com o receptor RAGE, intensificam a inflamação e o dano glomerular e tubulointersticial (SAMI *et al*., 2025; IWASAKI *et al*., 2025). Esses mecanismos estimulam a liberação de mediadores pró-inflamatórios e pró-fibróticos, incluindo MCP-1, TGF-β e VEGF, o que leva à uma expansão da matriz mesangial, hipertrofia renal, fibrose progressiva e glomerulosclerose (SAMI *et al*., 2025; IWASAKI *et al*., 2025). A desregulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), com elevação dos níveis de angiotensina II, contribui adicionalmente para vasoconstrição da arteríola eferente, aumento sustentado da pressão intraglomerular e progressão da lesão renal, sendo esse processo agravado pela presença de hipertensão sistêmica (IWASAKI *et al*., 2025). Clinicamente, a ND manifesta-se por albuminúria progressiva, inicialmente como microalbuminúria (30 - 300 mg/dia), indicativa de dano glomerular incipiente, com evolução para macroalbuminúria (>300 mg/dia), acompanhada de declínio progressivo da taxa de filtração glomerular (TFG), o que pode culminar em DRC avançada e falência renal na ausência de intervenção adequada (IWASAKI *et al*., 2025). Além dos mecanismos metabólicos e hemodinâmicos, fatores genéticos influenciam a suscetibilidade e a progressão da nefropatia diabética, envolvendo genes relacionados ao metabolismo energético, à integridade glomerular e à função renal (SAMI *et al*., 2025). Fatores de risco clássicos, como hiperglicemia persistente, HbA1c elevada, dislipidemia, hipertensão arterial, obesidade e tabagismo, atuam de forma sinérgica, acelerando a progressão da doença renal e agravando o prognóstico dos pacientes com diabetes (SAMI *et al*., 2025).

Neuropatia diabética

A neuropatia diabética é uma complicação crônica e frequente do diabetes mellitus, afetando até 50% dos pacientes, especialmente aqueles com DM2, e caracteriza-se pelo comprometimento predominante dos nervos periféricos sensoriais e autonômicos, e, em menor grau, dos nervos motores (IWASAKI *et al*., 2025; SAMI *et al*., 2025). Trata-se de uma condição neurodegenerativa, associada a déficits sensoriais, dor, fraqueza e aumento do risco de úlceras nos pés e amputações, com impacto significativo na qualidade de vida (IWASAKI *et al*., 2025).

A fisiopatologia da neuropatia diabética é multifatorial, resultante da interação entre fatores metabólicos, inflamatórios, microvasculares e genéticos. Um dos mecanismos centrais é a ativação hiperativa da via do poliol, na qual o excesso de glicose é convertido em sorbitol. O acúmulo desse metabólito gera estresse osmótico e contribui diretamente para a lesão neural, promovendo disfunção e degeneração dos nervos periféricos (IWASAKI *et al*., 2025). Paralelamente, a hiperglicemia crônica induz estresse oxidativo e inflamação, processos amplificados pela interação entre produtos finais de glicação avançada (AGEs) e o receptor RAGE, o que intensifica a resposta inflamatória e contribui para a disfunção nervosa progressiva (IWASAKI *et al*., 2025). Outro componente fundamental é o dano microvascular, decorrente da disfunção endotelial, com redução da produção de óxido nítrico, levando à isquemia nervosa. Essa redução do suprimento sanguíneo compromete a nutrição dos nervos e favorece a progressão da neuropatia diabética (IWASAKI *et al*., 2025).

Clinicamente, a neuropatia diabética pode se manifestar como neuropatia periférica, caracterizada por parestesia, dormência, formiga-

mento e dor em queimação, predominantemente nas extremidades distais, com progressão proximal. Também pode ocorrer neuropatia autonômica, associada a disfunções do sistema nervoso autônomo, incluindo gastroparesia, hipotensão ortostática e distúrbios vesicais (IWASAKI *et al*., 2025). A dor neuropática diabética é uma complicação frequente, descrita como dor em queimação, lancinante ou em choque elétrico, geralmente de intensidade moderada a grave, com piora noturna e impacto significativo na qualidade do sono (SAMI *et al*., 2025).

Além dos mecanismos metabólicos, fatores genéticos desempenham papel relevante na suscetibilidade e progressão da neuropatia diabética. Estudos identificaram polimorfismos em genes relacionados à função vascular, metabolismo da homocisteína, estresse oxidativo e integridade neuronal, incluindo ACE, APOE, MTHFR, NOS3 e VEGF (SAMI *et al*., 2025). No contexto da dor neuropática diabética, evidências genéticas indicam associação com loci nos cromossomos 1 e 8, maior suscetibilidade em mulheres e envolvimento de genes relacionados à sinalização da dor, inflamação, função neuronal e ritmos circadianos, como PLCG2, GPR17 e Tac1, este último associado à substância P. A modulação desses mecanismos pelo complexo CLOCK:BMAL1 sugere uma interação entre o ritmo circadiano e a dor neuropática (SAMI *et al*., 2025). De forma integrada, a neuropatia diabética configura-se como uma condição multifatorial, na qual fatores metabólicos e genéticos interagem, envolvendo alterações na função vascular, estresse oxidativo, inflamação e neurotransmissão, reforçando a importância da identificação precoce e do manejo adequado, especialmente em indivíduos com diabetes tipo 2 (IWASAKI *et al*., 2025; SAMI *et al*., 2025).

Complicações macrovasculares

Doença arterial coronariana (DAC)

As complicações macrovasculares no diabetes afetam grandes vasos sanguíneos, resultando em doenças cardiovasculares, cerebrovasculares e doença arterial periférica, sendo a principal causa de mortalidade entre pacientes diabéticos (IWASAKI *et al*., 2025).

O DM2 configura-se como uma condição multissistêmica associada a risco cardiovascular substancialmente elevado, decorrente da interação complexa entre alterações metabólicas, inflamatórias e vasculares que promovem aterosclerose acelerada e disfunção endotelial sistêmica (GALICIA-GARCIA *et al*., 2020).

As doenças cardiovasculares representam a principal causa de morbimortalidade em indivíduos com DM2, os quais apresentam risco cardiovascular duas a quatro vezes maior quando comparados à população não diabética. Esse aumento resulta da interação entre resistência à insulina, dislipidemia, inflamação crônica e disfunção endotelial, frequentemente potencializadas por fatores como hipertensão arterial, idade avançada, sexo, tabagismo, obesidade e controle glicêmico inadequado, com impacto negativo direto sobre a qualidade de vida. Do ponto de vista fisiopatológico, a resistência à insulina envolve alterações metabólicas e inflamatórias que favorecem a aterogênese promovendo aumento da lipólise e liberação de ácidos graxos livres (AGL), elevando os níveis de triglicerídeos e reduzindo o colesterol HDL, dos quais favorecem a formação de placas ateroscleróticas. Paralelamente, a inflamação crônica sistêmica, mediada por citocinas pró-inflamatórias como TNF-α e IL-6 e pela ativação da via do fator nuclear kappa B (NF-κB), intensifica a oxidação do LDL e o recrutamento de macrófagos, formando células espumosas, acelerando o

processo aterosclerótico. A hiperglicemia sustentada contribui adicionalmente para o aumento do estresse oxidativo, com produção excessiva de espécies reativas de oxigênio (ROS), que compromete a biodisponibilidade do óxido nítrico, prejudicando a vasodilatação e promovendo rigidez vascular. A disfunção endotelial, considerada um evento inicial central da aterogênese, é ainda agravada pelo acúmulo de produtos finais de glicação avançada (AGEs), que, ao interagirem com seus receptores específicos (RAGE), amplificam a resposta inflamatória, aumentam a permeabilidade vascular e favorecem o enrijecimento arterial. Diante desse cenário, diretrizes contemporâneas classificam o paciente diabético como de alto risco cardiovascular, recomendando intervenções intensivas. Nesse contexto, terapias como os inibidores de SGLT2 demonstram redução significativa das hospitalizações por insuficiência cardíaca, enquanto agonistas do receptor de GLP-1 apresentam maior impacto na diminuição de eventos ateroscleróticos, especialmente o acidente vascular cerebral, configurando estratégias complementares na prevenção cardiovascular no diabetes (IWASAKI *et al*., 2025).

A disfunção endotelial resulta da perda do equilíbrio entre fatores vasodilatadores e vasoconstritores derivados do endotélio, comprometendo o tônus e a integridade da parede vascular. Esse estado é caracterizado por estresse oxidativo, inflamação, hiperreatividade plaquetária e redução da biodisponibilidade de óxido nítrico (NO), favorecendo vasoconstrição, aterosclerose e trombose. A coexistência de resistência à insulina, hiperglicemia crônica e hiperinsulinemia induz profundas alterações no metabolismo lipídico e na homeostase vascular, criando um ambiente pró-aterogênico que sustenta tanto as complicações macrovasculares quanto microvasculares do DM2. Esse perfil lipídico altamente aterogênico está causalmente relacionado ao desenvolvimento e à progressão da doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA), associação sustentada por estudos epidemiológicos, genéticos e ensaios clínicos. Evidências populacionais demonstram que a razão apoB100/apoA-I é um forte preditor de risco cardiovascular, e mesmo sob tratamento com estatinas, indivíduos com dislipidemia aterogênica mantêm risco residual elevado de eventos cardiovasculares. Além disso, a dislipidemia diabética atua sinergicamente com outras alterações metabólicas e vasculares, como a hiperglicemia crônica e a ativação do sistema renina-angiotensina, intensificando o estresse oxidativo, a disfunção endotelial e o ambiente pró-aterogênico, o que contribui para o agravamento global do risco vascular no DM2 (GALICIA-GARCIA *et al*., 2020).

A dislipidemia é uma característica frequente no DM2 e contribui significativamente para a aterosclerose e o aumento da mortalidade cardiovascular. Caracteriza-se por níveis elevados de triglicerídeos e lipoproteínas ricas em triglicerídeos (TRLs), presença de LDL pequenas e densas (sdLDL) e redução do HDL. Sua fisiopatologia no DM2 envolve hiperglicemia, resistência à insulina, hiperinsulinemia e alterações em adipocinas e adipocitocinas, resultando em comprometimento do metabolismo e da depuração de quilomícrons e VLDL. Evidências epidemiológicas e experimentais indicam que as lipoproteínas ricas em TG e seus remanescentes desempenham papel central na aterogênese, ao favorecerem a deposição de colesterol e inflamação na parede arterial, aumentando o risco de doenças cardiovasculares (GALICIA-GARCIA *et al*., 2020).

No contexto hepático, a resistência à insulina compromete o armazenamento adequado de lipídios no tecido adiposo, levando à libera-

ção aumentada e sustentada de ácidos graxos livres (AGL). Esses ácidos graxos são captados pelo fígado e direcionados tanto à síntese de triglicerídeos para formação de partículas de VLDL e à gliconeogênese, o que agrava a hiperglicemia, quanto ao acúmulo intracelular de triglicerídeos, contribuindo para o desenvolvimento de esteatose hepática. Paralelamente, a resistência à insulina prejudica o metabolismo e a depuração de quilomícrons e VLDL, interferindo na ação da lipase lipoproteica. A ativação da proteína de transferência de ésteres de colesterol (CETP) intensifica a troca de triglicerídeos das lipoproteínas remanescentes por ésteres de colesterol de HDL e LDL, resultando na redução dos níveis de HDL-colesterol e aumento de partículas de LDL pequenas e densas, de maior potencial aterogênico, caracterizando a dislipidemia típica do DM2. A dislipidemia diabética contribui de forma central para a aterogênese acelerada no DM2, particularmente por meio do aumento de partículas de LDL pequenas e densas (sdLDL). Essas partículas apresentam menor afinidade pelo receptor de LDL, maior permeabilidade ao espaço subendotelial e maior retenção na parede arterial, além de elevada suscetibilidade à oxidação e à glicação. Como consequência, são prontamente captadas por macrófagos, favorecendo a formação de células espumosas e a progressão da placa aterosclerótica (GALICIA-GARCIA *et al*., 2020).

A hiperglicemia crônica induz alterações metabólicas nas células endoteliais, como ativação da via do sorbitol, aumento da síntese de diacilglicerol e ativação da proteína quinase C (PKC), além da formação de produtos finais de glicação avançada (AGEs), que interagem com o receptor RAGE e ativam o fator de transcrição NF-κB, promovendo expressão de citocinas pró-inflamatórias, moléculas de adesão e fatores pró-trombóticos. Esses mecanismos aumentam a permeabilidade vascular, intensificam o dano endotelial e impulsionam a progressão da aterosclerose. No processo aterosclerótico, a oxidação de LDL no espaço subendotelial desencadeia recrutamento de monócitos, formação de células espumosas, estrias gordurosas e fibroateromas, cuja instabilidade pode levar à ruptura da placa e à trombose arterial (GALICIA-GARCIA *et al*., 2020).

Nas fases iniciais da aterosclerose, partículas de LDL ligam-se aos proteoglicanos da matriz subendotelial, onde sua oxidação é favorecida, adquirindo propriedades pró-inflamatórias que induzem a expressão de moléculas de adesão pelas células endoteliais. Esse processo favorece o recrutamento e a transmigração de leucócitos, especialmente monócitos, que se diferenciam em macrófagos. O excesso de LDL oxidado é removido pelos macrófagos por um mecanismo não regulado que leva à formação de células espumosas e ao surgimento de estrias gordurosas. A liberação subsequente de citocinas inflamatórias, como IL-1 e IL-6, estimula a proliferação e migração de células musculares lisas para a íntima, com deposição de matriz extracelular e formação do fibroateroma. Ao longo da progressão da placa, a ocorrência de fissura ou ulceração leva à exposição de componentes altamente trombogênicos, desencadeando adesão e agregação plaquetária e culminando na formação de trombos (GALICIA-GARCIA *et al*., 2020).

Paralelamente, o DM2 é caracterizado por um estado inflamatório crônico de baixo grau, denominado metainflamação, que contribui de forma decisiva para a progressão da aterosclerose. A hiperglicemia sustentada eleva os níveis circulantes de citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-1β, IL-6, IL-8 e MCP-1, por meio de mecanismos que envolvem ativação da p38 e de outras cinases pró-inflamatórias mediada por

ROS, a regulação positiva da indução de NF-κB, o estresse oxidativo e a ativação da via AGE-RAGE. Além disso, há ativação do inflamassoma, especialmente do complexo NLRP3, com aumento da liberação de IL-1β e IL-18, perpetuando a resposta inflamatória. Esses processos favorecem a disfunção imunológica, a ativação de armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETose) e a manutenção de um ambiente pró-inflamatório e pró-aterogênico, agravando o risco vascular no DM2 (GALICIA-GARCIA *et al*., 2020).

A disfunção do tecido adiposo no diabetes mellitus tipo 2 promove um desequilíbrio entre adipocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias, contribuindo para resistência à insulina, disfunção endotelial e um estado pró-inflamatório e pró-aterogênico, com impacto direto no risco de doença cardiovascular. Entre essas adipocinas, a adiponectina exerce papel protetor, apresentando efeitos sensibilizadores à insulina, anti-inflamatórios e antiaterogênicos, por meio da ativação dos receptores ADIPOR1/ADIPOR2 e da via do receptor ativado por proliferador de peroxissoma α (PPARα). Baixas concentrações de adiponectina foram encontradas em pacientes com DM2 associando-se à disfunção endotelial, aumento da expressão de moléculas de adesão, formação de células espumosas, proliferação de células musculares lisas e maior risco de aterosclerose precoce, doença arterial coronariana e hipertensão; sendo, portanto, consideradas um fator de risco cardiovascular adicional (GALICIA-GARCIA *et al*., 2020).

Outras adipocinas com propriedades metabólicas e vasculares relevantes incluem a omentina, cujos níveis reduzidos no DM2 associam-se a maior resistência à insulina e a um estado inflamatório mais pronunciado, além de comprometerem a captação de glicose mediada pela insulina. A vaspina (inibidor de serina protease derivado do tecido adiposo visceral), por sua vez, apresenta efeitos compensatórios ao inibir proteases envolvidas na resistência à insulina e protege contra a aterosclerose e o desenvolvimento de placas; contudo, pacientes com DM2 apresentam níveis séricos de vaspina mais elevados do que controles saudáveis associando- se à maior gravidade da doença arterial coronariana e ao aumento do risco cardiovascular. Em conjunto, essas alterações no perfil de adipocinas reforçam o papel do tecido adiposo disfuncional como mediador central da progressão aterosclerótica e das complicações cardiovasculares no DM2 (GALICIA-GARCIA *et al*., 2020).

As doenças cardiovasculares são a principal causa de mortalidade em ambos os sexos, sendo o DM2 um importante determinante de mortalidade cardiovascular precoce. Embora o risco absoluto seja maior em homens, o risco relativo é proporcionalmente mais elevado em mulheres com DM2, especialmente em idades mais jovens, destacando-se a faixa entre 35 e 59 anos. Esse aumento está associado à presença de aterosclerose mais avançada no diagnóstico, maior ganho ponderal associado ao desenvolvimento do DM2, inflamação subclínica e estado prócoagulante precoces, além de efeitos mais intensos da hiperglicemia sobre fatores de risco cardiovasculares clássicos no sexo feminino. A transição menopáusica, com progressão da obesidade, hipertensão, resistência à insulina e dislipidemia, agrava ainda mais o risco macrovascular, reforçando a necessidade de estratégias preventivas e terapêuticas mais intensivas para mulheres com DM2 (KAUTZKY-WILLER *et al*., 2023).

Evidências mostram que mulheres com diabetes mellitus tipo 2 recebem manejo cardiovascular menos intensivo do que homens, com menor prescrição e adesão a terapias recomendadas por diretrizes, incluindo estatinas, aspirina, betabloqueadores e fármacos com benefí-

cio cardiovascular comprovado, como inibidores de SGLT-2 e agonistas do receptor de GLP-1. Essa subutilização ocorre apesar da maior prevalência de acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca, refletindo subestimação do risco cardiovascular no sexo feminino e resultando em pior controle pressórico, lipídico e glicêmico. Como consequência, mulheres com DM2 apresentam maior risco relativo de insuficiência cardíaca e hospitalização em idades mais precoces, com papel central da hipertensão arterial de progressão mais rápida, favorecendo disfunção diastólica e insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, especialmente na presença de obesidade e resistência à insulina (KAUTZKY-WILLER *et al*., 2023).

As evidências sobre diferenças entre os sexos nas complicações microvasculares do diabetes mellitus tipo 2 são limitadas e heterogêneas. Embora homens com DM2 apresentam maior risco de neuropatia, nefropatia e alterações microvasculares retinianas em comparação a indivíduos normoglicêmicos, mulheres com DM2 parecem ter maior risco de progressão para insuficiência e falência renal, enquanto a albuminúria é mais prevalente em homens. Além disso, mulheres relatam dor neuropática e lesão nervosa mais frequentes e intensas, sem diferenças consistentes entre os sexos quanto à retinopatia diabética, o que reforça a necessidade de estudos adicionais para esclarecer o papel do sexo nas complicações microvasculares do DM2 (KAUTZKY-WILLER *et al*., 2023).

O desenvolvimento de doenças cardiovasculares em indivíduos com diabetes mellitus apresenta forte influência genética, sendo o estudo de polimorfismos essencial para a identificação da suscetibilidade ao risco cardiovascular. Evidências associam os genes ACE e PCSK9 ao aumento do risco de doença arterial coronariana no DM2, sendo que níveis elevados de ACE favorecem processos inflamatórios e instabilidade de placas ateroscleróticas. O PCSK9 mostra relação estreita com pré-diabetes e DM2, tendo sua expressão modificada pela insulina por mecanismos regulatórios distintos. Além disso, o gene APOE, particularmente a variante E2, está associado a alterações no metabolismo lipídico e a maior risco de doença arterial coronariana em pacientes com DM2 (SAMI *et al*., 2025).

Doença cerebrovascular

O diabetes aumenta o risco de acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico e hemorrágico, devido à hiperglicemia crônica, que exacerba a disfunção endotelial, eleva a coagulabilidade e acelera a aterosclerose cerebral. A disfunção endotelial induzida pela hiperglicemia, reduz a produção de óxido nítrico, prejudica a vasodilatação e aumenta a rigidez arterial, favorecendo a ruptura de placas ateroscleróticas e eventos tromboembólicos. O diabetes também promove um estado pró-trombótico por meio do aumento da atividade plaquetária e dos níveis de fibrinogênio, elevando o risco de AVC isquêmico. Adicionalmente, o acúmulo de produtos finais de glicação avançada (AGEs) e a inflamação crônica fragilizam os vasos cerebrais, aumentando a probabilidade de AVC hemorrágico. O AVC é uma importante complicação macrovascular do diabetes, associada a elevado impacto em saúde pública e custos sociais. Indivíduos com diabetes, inclusive em fases de pré-diabetes, apresentam maior risco de AVC, especialmente do tipo isquêmico, em todas as faixas etárias, com destaque para adultos jovens. Clinicamente, manifesta-se por sintomas agudos (fraqueza, dormência, confusão, dificuldades de fala, problemas de coordenação e déficits sensoriais) e sequelas de longo prazo, sendo a identificação precoce de déficits neurológicos essencial para reduzir incapacidades. Os AVCs classificam-se em isquêmicos, mais frequentes, decorrentes de perfusão cerebral inadequada —

frequentemente por oclusão de grandes vasos —, e hemorrágicos, mais letais, resultantes da ruptura vascular. A hiperglicemia agrava ambos os tipos, associando-se a maior extensão do dano cerebral, incapacidade e mortalidade, especialmente na hemorragia intracerebral. A prevenção baseia-se em mudanças no estilo de vida, controle rigoroso da glicemia, da pressão arterial e dos lipídios, além do uso de terapias farmacológicas, como inibidores do sistema renina-angiotensina, estatinas e aspirina, e intervenções cirúrgicas quando indicadas (IWASAKI *et al*., 2025).

Doença arterial periférica (DAP)

A DAP é uma complicação macrovascular comum do diabetes, caracterizada pelo estreitamento das artérias e redução do fluxo sanguíneo para os membros. Pacientes diabéticos apresentam risco significativamente maior de desenvolver DAP, podendo evoluir para isquemia crítica e amputação se não tratada. Trata-se de uma condição aterosclerótica crônica que reduz o fluxo sanguíneo para os membros inferiores, podendo evoluir de fase assintomática para dor em repouso e claudicação intermitente, sinal clínico característico que compromete significativamente a funcionalidade e a qualidade de vida. A fisiopatologia envolve comprometimento microvascular, que prejudica a perfusão periférica, e inflamação crônica induzida pela hiperglicemia, que favorece a formação de placas ateroscleróticas e a progressão da doença. A prevalência e a gravidade da DAP aumentam com a idade e com a presença de fatores como hipertensão, tabagismo e diabetes, sendo o DM2 um dos principais determinantes da progressão da doença, atrás apenas do tabagismo. O índice tornozelo-braquial (ITB) constitui um método diagnóstico não invasivo e confiável, sendo valores inferiores a 0,9 indicativos de DAP e justificando avaliação e manejo mais detalhados (IWASAKI *et al*., 2025).

Risco cardiovascular global no paciente com DM2

O fardo do sofrimento causado pelo diabetes, mensurado em anos de vida ajustados por incapacidade (DALYs), continua em crescimento apesar dos elevados investimentos em tratamento e pesquisa, superando o crescimento populacional e o envelhecimento demográfico (KHAN *et al*., 2020; DUNCAN *et al*., 2020). Embora os países desenvolvidos concentrem a maior carga global de diabetes, observa-se que, dentro dos países, o impacto da doença recai de forma desproporcional sobre grupos socioeconomicamente mais vulneráveis, intensificando desigualdades sociais, custos diretos e indiretos e a incapacidade funcional (KHAN *et al*., 2020; DUNCAN *et al*., 2020). No Brasil, esse padrão se expressa por maiores prevalências nas regiões Norte e Nordeste e por um acentuado gradiente educacional. Esse padrão intensifica repercussões sociais relevantes e eleva os custos diretos e indiretos para o sistema de saúde e para a sociedade, especialmente para o SUS, em razão da demanda contínua por cuidado, tratamento das complicações e manejo da incapacidade funcional (DUNCAN *et al*., 2020). Dados globais indicam que as estratégias de prevenção do diabetes têm sido pouco eficazes, sem evidências de redução da incidência, mesmo diante de intervenções voltadas ao pré-diabetes e à síndrome metabólica, enquanto países como China, Índia e Estados Unidos enfrentam sobrecarga crescente dos sistemas de saúde impulsionada pela urbanização e mudanças no estilo de vida (KHAN *et al*., 2020). Observa-se ainda uma redistribuição da carga da hiperglicemia, com menor concentração em doenças cardiovasculares e maior participação de outras complicações, refletindo aumento da incapacidade funcional associada ao diabetes, com projeções de intensificação desse cenário até 2040 (DUNCAN *et al*., 2020). Esses achados evidenciam a urgência de estratégias mais eficazes de prevenção e controle, com fortalecimento da atenção

primária e intervenções populacionais voltadas à promoção de estilos de vida saudáveis, uma vez que, apesar do alinhamento às diretrizes da OMS, não houve impacto consistente sobre prevalência, incidência, mortalidade e carga da doença, revelando limitações estruturais do modelo atual e importantes implicações sanitárias, sociais e econômicas para o país (DUNCAN *et al*., 2020).

Impacto das complicações na qualidade de vida e nos sistemas de saúde

O fardo do sofrimento causado pelo diabetes, mensurado em anos de vida ajustados por incapacidade (DALYs), continua em crescimento apesar dos elevados investimentos em tratamento e pesquisa, superando o crescimento populacional e o envelhecimento demográfico (KHAN *et al*., 2020; DUNCAN *et al*., 2020). Observa-se ainda uma redistribuição da carga da hiperglicemia, com menor concentração em doenças cardiovasculares e maior participação de outras complicações, refletindo aumento da incapacidade funcional associada ao diabetes, com projeções de intensificação desse cenário até 2040 (DUNCAN *et al*., 2020). Esses achados evidenciam a urgência de estratégias mais eficazes de prevenção e controle, com fortalecimento da atenção primária e intervenções populacionais voltadas à promoção de estilos de vida saudáveis, uma vez que, apesar do alinhamento às diretrizes da OMS, não houve impacto consistente sobre prevalência, incidência, mortalidade e carga da doença, revelando limitações estruturais do modelo atual e importantes implicações sanitárias, sociais e econômicas para o país (DUNCAN *et al*., 2020).

Estratégias de prevenção e redução das complicações do DM2

Muitos estudos foram feitos para a análise de melhores manejos para a DM2, um deles foi o DIRECT realizado no Reino Unido, ele abordou a importância do controle de peso para a melhora de sintomas ou até uma possível remissão da doença, feito com pessoas obesas ou com sobrepeso, o estudo aborda uma intervenção incluiu a retirada de medicamentos antidiabéticos, reposição total da dieta e reintrodução alimentar por etapas (2 semanas a 8 semanas), seguida de suporte estruturado para manutenção da perda de peso. O principal desfecho foi a perda ponderal de pelo menos 15kg e a remissão da DM2. Em relação a atividade física, outro estudo foi realizado e foi observado que o treinamento físico foi correlacionado à redução de -0,67% na HbA1c, também foi discutido que exercícios com duração maior que 150 minutos por semana estão associados a reduções ainda maiores (LYRA *et al.,* 2025).

Além disso, a atividade física é um componente importante no tratamento e prevenção da DM2. Estudos recentes mostram que além da prática em si, o tipo de exercício pode desempenhar papel fundamental. Com isso, a prática regular de exercícios demonstrou melhora no controle glicêmico, na sensibilidade à insulina e na função muscular em indivíduos com DM2. A combinação de exercícios aeróbicos e resistidos parece ser mais eficaz do que modalidades isoladas no controle da glicemia e na melhora global da saúde metabólica. De forma interessante, estudos que compararam pacientes com DM2 em uso de metformina com aqueles que não utilizavam a medicação durante um programa de treinamento por 12 semanas mostraram eficácia semelhante entre o exercício físico e o tratamento farmacológico isolado na melhora de marcadores metabólicos em indivíduos com resistência à insulina. Ambos os grupos submetidos ao exercício apresentaram melhora da sensibilidade à insulina e aumento da oxidação máxima de gorduras (MŁYNARSKA *et al.,* 2025)

Outro fator que se torna relevante é a possível relação inversa entre a idade ao diagnóstico do diabetes e o risco de grandes complicações do diabetes, após ajuste para a idade atual. Com isso, cada aumento de 1 ano na idade ao diagnóstico esteve associado a uma redução de 4%, 3% e 5% no risco de mortalidade por todas as causas, doença macrovascular e doença microvascular, respectivamente. Contudo, conforme o tempo passa o envelhecimento e a duração da doença podem se combinar, resultando em complicações precoces e morte prematura em pessoas diagnosticadas com diabetes tipo 2 em idade jovem. Para exemplificar, uma pessoa diagnosticada com diabetes tipo 2 jovem teria um risco absoluto menor de complicações em comparação com alguém diagnosticado com mais anos de vida, mas quando ambas atingirem a mesma idade, a pessoa diagnosticada mais jovem apresentará maior risco relativo e absoluto, devido aos efeitos do envelhecimento somados à maior duração do diabetes. Esse padrão foi observado em diversas populações com DM2 de início jovem (NANAYAKKARA *et al.,* 2021).

O tratamento da DM2 ganhou uma abordagem mais ampla, focando na proteção cardiorrenal, controle da obesidade e intensificação oportuna do controle glicêmico, buscando reduzir complicações a longo prazo. Sabe-se que o controle glicêmico é essencial para a prevenção de complicações micro e macrovasculares relacionadas ao diabetes. Muitos estudos como o UKPDS e ADVANCE, mostraram a eficácia da redução da hemoglobina glicada para abaixo de 7% em desfechos microvasculares, como retinopatia, doença renal e neuropatia. Já a diminuição de complicações macrovasculares, ocorre a longo prazo, e é mais evidente quando o controle glicêmico é iniciado ainda no primeiro ano após o diagnóstico (LYRA *et al.,* 2025).

Para o tratamento farmacológico de primeira escolha, tem sido muito utilizada a metformina que tem se mostrado eficaz principalmente na redução de complicações microvasculares, um ensaio clínico randomizado foi realizado comparando a medicação com outras opções de tratamento e mostrou maiores benefícios que a clorpropamida, e glibenclamida e a insulina, para qualquer desfecho relacionado ao diabetes, para mortalidade por todas as causas e para AVC. Além disso, o grupo metformina apresentou menor ganho de peso e menor número de eventos hipoglicêmicos (LYRA *et al.,* 2025).

Para a redução de complicações, o uso de inibidores do SGLT2 com agonistas do receptor de GLP-1 oferece benefícios tanto para o controle glicêmico, quanto na redução de peso e na proteção de órgãos-alvo. Os inibidores do SGLT2 reduzem a glicemia ao aumentar a excreção renal de glicose, enquanto os agonistas do receptor de GLP-1 estimulam a secreção de insulina e inibem a liberação de glucagon. Em conjunto, promovem controle glicêmico eficaz, com baixo risco de hipoglicemia. Outra medicação em ascensão é a tirzepatida, um agonista duplo dos receptores de GLP-1 e GIP, demonstrou benefícios no controle glicêmico e na redução de peso corporal. Ao atuar simultaneamente nas duas vias incretínicas, melhora a secreção de insulina e reduz o apetite, resultando em reduções substanciais da HbA1c e do peso. Já a inflamação crônica que desempenha um grande papel nas complicações da diabetes pode ser reduzida com inibidores da IL-1β, como o canaquinumabe, o que pode levar à redução de eventos cardiovasculares relacionados à doença (IWASAKI *et al.,* 2025).

Além disso, no contexto das complicações agudas do DM2, tem-se indicado o uso de sensores de monitoramento contínuo da glicose

acoplados à pele, como o sistema *FreeStyle Libre*. Esses dispositivos permitem o acompanhamento mais frequente e detalhado das variações glicêmicas, contribuindo para a identificação de períodos de controle glicêmico inadequado. Estudos têm demonstrado que a utilização desses sensores está associada a uma redução significativa das hospitalizações decorrentes de complicações agudas relacionadas ao descontrole glicêmico, evidenciando seu impacto positivo no manejo clínico do DM2 e na prevenção de desfechos adversos (ROUSSEL *et al*., 2021).

Considerações finais

O DM2 configura-se como uma condição metabólica crônica, progressiva e multissistêmica, cuja relevância clínica extrapola o controle isolado da glicemia, estando diretamente associada ao desenvolvimento de complicações microvasculares e macrovasculares ao longo do tempo. Evidências recentes demonstram que a hiperglicemia sustentada, resultante da resistência periférica à insulina e da disfunção progressiva das células β pancreáticas, constitui o eixo central da fisiopatologia da doença, desencadeando alterações metabólicas, inflamatórias e vasculares responsáveis pelo dano orgânico cumulativo observado nesses pacientes (GALICIA-GARCIA *et al*., 2020; SBD, 2025).

A literatura também reforça que o diagnóstico frequentemente tardio do DM2 contribui para maior exposição crônica à hiperglicemia, favorecendo o desenvolvimento silencioso de complicações como retinopatia, nefropatia e neuropatia diabéticas, além de acelerar o processo aterosclerótico e elevar significativamente o risco cardiovascular (ZHENG *et al*., 2018; GALICIA-GARCIA *et al*., 2020). Nesse contexto, as diretrizes atuais ressaltam a importância do rastreamento oportuno, do diagnóstico precoce e da estratificação adequada do risco metabólico e cardiovascular, permitindo intervenções mais eficazes desde as fases iniciais da doença (SBD, 2025).

Estudos contemporâneos indicam ainda que o manejo do DM2 deve ultrapassar a meta exclusiva de redução da hemoglobina glicada, incorporando uma abordagem integrada voltada à proteção cardiorrenal, ao controle do peso corporal e à modulação do estado inflamatório crônico. Estratégias terapêuticas individualizadas, que associam mudanças no estilo de vida, monitoramento glicêmico adequado e o uso de fármacos com benefícios cardiovasculares e renais comprovados, demonstram impacto significativo na redução da morbimortalidade associada à doença (ZHENG *et al*., 2018; SBD, 2025).

Por fim, conforme discutido ao longo deste capítulo, a elevada carga de incapacidade, os impactos socioeconômicos e as projeções de aumento da prevalência do DM2 reforçam a necessidade de fortalecimento das ações de prevenção primária e secundária, especialmente no âmbito da atenção básica à saúde. Assim, a compreensão aprofundada dos mecanismos fisiopatológicos, da progressão clínica e das complicações associadas ao DM2 constitui elemento essencial para o aprimoramento das estratégias de cuidado, contribuindo para a redução das complicações, a melhoria da qualidade de vida dos pacientes e a mitigação do impacto dessa condição na saúde pública (GALICIA-GARCIA *et al*., 2020; SBD, 2025).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AIRES, M.M. Pâncreas endócrino. In: AIRES, M. M. Fisiologia. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, cap. 70, 2018.

ALFIERI, C.M. *et al*. What not to overlook in the management of patients with type 2 diabetes mellitus: the nephrological and hepatological perspectives. International Journal of Molecular Sciences, Basel, v. 25, n. 14, p. 7728, 2024.

ASGHAR, S. *et al*. Metabolic syndrome in type 2 diabetes mellitus patients: prevalence, risk factors, and associated microvascular complications. Cureus, Palo Alto, v. 15, n. 5, e39076, 2023.

CHANDRASEKARAN, P. & WEISKIRCHEN, R. The role of obesity in type 2 diabetes mellitus - an overview. International Journal of Molecular Sciences, Basel, v. 25, n. 3, p. 1882, 2024.

DUNCAN, B. B. *et al*. The burden of diabetes and hyperglycemia in Brazil: a global burden of disease study 2017. Population Health Metrics, London, v. 18, supl. 1, p. 9, 2020.

GALICIA-GARCIA, U. *et al*. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. International Journal of Molecular Sciences, Basel, v. 21, n. 17, p. 6275, 2020.

GUYTON, A.C. & HALL, J.E. Insulina, glucagon e diabetes melito. In: GUYTON, A. C.; HALL, J. E. Tratado de fisiologia médica. 14. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2021. cap. 79.

HOLT, R.I.G. *et al*. Diabetes and infection: review of the epidemiology, mechanisms and principles of treatment. Diabetologia, Berlin, v. 67, n. 7, p. 1168–1180, 2024.

HUDISH, L.I. *et al.* β-cell dysfunction during progression of metabolic syndrome to type 2 diabetes. Journal of Clinical Investigation, New York, v. 129, n. 10, p. 4001–4008, 2019.

IWASAKI, H. *et al*. A comprehensive analysis of diabetic complications and advances in management strategies. Journal of Atherosclerosis and Thrombosis, Tokyo, v. 32, n. 5, p. 550–559, 2025.

JAMESON, J.L. *et al*. Diabetes melito: diagnóstico, classificação e fisiopatologia. In: JAMESON, J. L. *et al*. Harrison: princípios de medicina interna. 21. ed. Porto Alegre: AMGH, 2022. cap. 403.

JAMESON, J.L. *et al*. Diabetes melito: controle e tratamentos. In: JAMESON, J. L. *et al*. Harrison: princípios de medicina interna. 21. ed. Porto Alegre: AMGH, 2022. cap. 404.

JAMESON, J.L. *et al*. Diabetes melito: complicações. In: JAMESON, J. L. *et al*. Harrison: princípios de medicina interna. 21. ed. Porto Alegre: AMGH, 2022. cap. 405.

KAUTZKY-WILLER, A. *et al.* Sex differences in type 2 diabetes. Diabetologia, Berlin, v. 66, n. 6, p. 986–1002, 2023.

KHAN, M.A.B. *et al*. Epidemiology of type 2 diabetes – global burden of disease and forecasted trends. Journal of Epidemiology and Global Health, Riyadh, v. 10, n. 1, p. 107–111, 2020.

MIZUKAMI, H. & KUDOH, K. Diversity of pathophysiology in type 2 diabetes shown by islet pathology. Journal of Diabetes Investigation, Tokyo, v. 13, n. 1, p. 6–13, 2022.

MŁYNARSKA, E. *et al*. Type 2 diabetes mellitus: new pathogenetic mechanisms, treatment and the most important complications. International Journal of Molecular Sciences, Basel, v. 26, n. 3, p. 1094, 2025.

NANAYAKKARA, N. *et al*. Impact of age at type 2 diabetes mellitus diagnosis on mortality and vascular complications: systematic review and meta-analyses. Diabetologia, Berlin, v. 64, n. 2, p. 275–287, 2021.

RODACKI, M. *et al*. Diagnóstico de diabetes mellitus. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. São Paulo: SBD, 2024.

SAMI, A. *et al*. Genetics of diabetes and its complications: a comprehensive review. Diabetology & Metabolic Syndrome, London, v. 17, n. 1, p. 185, 2025.

SBD - SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2025: diagnóstico do diabetes mellitus. São Paulo: SBD, 2025.

SBD - SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2025: manejo da terapia antidiabética no diabetes mellitus tipo 2. São Paulo: SBD, 2025.

SBD - SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2025: manejo do risco cardiovascular e dislipidemia. São Paulo: SBD, 2025.

WYSHAM, C. & SHUBROOK, J. Beta-cell failure in type 2 diabetes: mechanisms, markers, and clinical implications. Postgraduate Medicine, London, v. 132, n. 8, p. 676–686, 2020.