

CONGRESSO BRASILEIRO DE MEDICINA DE FAMÍLIA E COMUNIDADE

DIABETES MELLITUS TIPO 2: BASES FISIOPATOLÓGICAS E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

Type 2 Diabetes Mellitus: Pathophysiological Bases and Clinical Implications

Laenne Ágata Valentim

Especialista em Medicina de Família e Comunidade
Instituição: Universidade Federal do Mato Grosso (UFMT)
Endereço: Cuiabá, Mato Grosso, Brasil
E-mail: laenne@gmail.com

Thomás Fernandes Meira Andrade

Pós-graduado em Psiquiatria
Instituição: Centro Universitário de Excelência (UNEX)
Endereço: Vitória da Conquista, Bahia, Brasil
E-mail: thomasfmeira@gmail.com

Gabriela Franco Ribeiro

Orcid: <https://orcid.org/0009-0009-9293-9405>
Graduada em Medicina
Instituição: Universidade São Francisco (USF)
Endereço: Bragança Paulista, São Paulo, Brasil
E-mail: gabi.franco22@hotmail.com

Vitor Prata Oliveira Amaral

Graduado em Medicina
Instituição: Faculdade de Medicina de Barbacena (FAME)
Endereço: Divinópolis, Minas Gerais, Brasil
E-mail: vitorpratah97@gmail.com

Mariselma Argolo Ribeiro

Graduanda em Medicina
Instituição: Centro Universitário Afya Salvador
Endereço: Salvador, Bahia, Brasil
E-mail: selmaribeiro197@gmail.com

Jade Cardoso Brito da Costa

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário UniFG
Endereço: Guanambi, Bahia, Brasil
E-mail: jadecse2015@gmail.com

Elisabete Eunalia de Araújo
Graduanda em Medicina
Instituição: Centro Universitário UniFG
Endereço: Guanambi, Bahia, Brasil
E-mail: med.elisabete.araujo@gmail.com

Pedro Lucas Jorge Pereira
Graduando em Medicina
Instituição: Centro Universitário de Excelência (UNEX)
Endereço: Feira de Santana, Bahia, Brasil
E-mail: pedrolucasjorgep@gmail.com

Samuel Alves de Lima
Graduando em Medicina
Instituição: FAMENE
Endereço: João Pessoa, Paraíba, Brasil
E-mail: samuellimabjj2@gmail.com

RESUMO

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença metabólica crônica de alta prevalência, caracterizada por hiperglicemia persistente e complicações sistêmicas, associada ao envelhecimento populacional, à obesidade e a fatores ambientais. Esta revisão tem como objetivo integrar as bases fisiopatológicas do DM2 e suas principais implicações clínicas, proporcionando compreensão dos mecanismos subjacentes à doença e suas repercussões no manejo terapêutico. O DM2 decorre da interação progressiva entre disfunção das células β pancreáticas e resistência à insulina, influenciada por fatores genéticos, epigenéticos, obesidade, inflamação crônica e lipotoxicidade. A deficiência relativa de insulina envolve redução da massa celular, alterações na secreção pulsátil e acúmulo de depósitos amiloides, enquanto a resistência insulínica compromete a captação de glicose pelo músculo e tecido adiposo e a supressão da produção hepática de glicose. Clinicamente, o DM2 apresenta curso insidioso, diagnóstico frequentemente tardio e complicações vasculares responsáveis por significativa morbimortalidade. A compreensão integrada desses mecanismos é fundamental para otimizar a prevenção, o diagnóstico precoce e o manejo individualizado, que deve combinar mudanças no estilo de vida, terapias farmacológicas e monitoramento contínuo, visando melhorar os desfechos clínicos em pacientes com DM2.

Palavras-chave: Diabetes mellitus tipo 2; resistência à insulina; complicações vasculares; manejo clínico.

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) configura-se como uma das principais doenças metabólicas crônicas da atualidade, assumindo papel central no panorama global das doenças

não transmissíveis. Caracteriza-se por hiperglicemia crônica decorrente de defeitos na secreção e na ação da insulina, resultando em alterações metabólicas sistêmicas com repercussões multiorgânicas (Garcia et al., 2020; Lu et al., 2024). A relevância do DM2 transcende o controle glicêmico isolado, uma vez que a doença está intimamente associada ao desenvolvimento de complicações microvasculares e macrovasculares, responsáveis por expressiva morbimortalidade e impacto negativo sobre a qualidade de vida dos indivíduos acometidos (Neves et al., 2023; Laiteearpong et al., 2019).

Do ponto de vista epidemiológico, observa-se crescimento progressivo e sustentado da prevalência do DM2 nas últimas décadas, fenômeno atribuído tanto a mudanças demográficas, como o envelhecimento populacional, quanto à expansão de fatores de risco comportamentais e ambientais (Muzy et al., 2021; Munshi et al., 2020). Estima-se que centenas de milhões de pessoas sejam afetadas mundialmente, com projeções de aumento significativo nos próximos anos, incluindo elevado contingente de indivíduos não diagnosticados (Kalyani, 2025; Singh et al., 2025). Embora historicamente mais prevalente em adultos mais velhos, o DM2 tem sido diagnosticado de forma crescente em adolescentes e adultos jovens, particularmente em associação à obesidade e ao sedentarismo (Mayer-Davis et al., 2018; Jannasch et al., 2017). Adicionalmente, a distribuição da doença apresenta marcadas diferenças entre grupos raciais e étnicos, refletindo a interação entre fatores genéticos, socioeconômicos e ambientais (Singh et al., 2025; Garcia et al., 2020).

A fisiopatologia do DM2 é complexa e heterogênea, envolvendo a interação dinâmica entre resistência à insulina e disfunção progressiva das células β pancreáticas. Em estágios iniciais, a resistência à ação da insulina em tecidos periféricos, como músculo esquelético, tecido adiposo e fígado, pode ser parcialmente compensada por hiperinsulinemia. Contudo, ao longo da evolução da doença, ocorre deterioração gradual da capacidade secretória das células β , tanto em termos funcionais quanto estruturais, culminando na incapacidade de manter a homeostase glicêmica (Garcia et al., 2020; Lu et al., 2024). Esse processo é influenciado por múltiplos fatores, incluindo predisposição genética, exposição crônica à hiperglicemia, lipotoxicidade e inflamação de baixo grau, o que explica a natureza progressiva do DM2 (Singh et al., 2025; Kalyani, 2025).

A obesidade destaca-se como o principal fator de risco modificável para o desenvolvimento do DM2, especialmente quando associada ao acúmulo de gordura visceral. O excesso de tecido adiposo promove alterações metabólicas e inflamatórias que comprometem a sinalização da insulina, além de sobrecarregar a função das células β (Jaerstoff et al., 2022; Lu et al., 2024). Entretanto, observa-se considerável variabilidade individual na manifestação

da doença, uma vez que nem todos os indivíduos obesos desenvolvem DM2, assim como indivíduos com peso corporal dentro de faixas consideradas normais podem apresentar a doença, reforçando o caráter multifatorial de sua etiopatogênese (Singh et al., 2025; Garcia et al., 2020).

Apesar dos avanços no entendimento dos mecanismos envolvidos no DM2 e da ampliação das opções terapêuticas disponíveis, persistem desafios relevantes no manejo clínico da doença. A progressão silenciosa, o diagnóstico frequentemente tardio e a coexistência de múltiplas comorbidades dificultam a obtenção de controle metabólico adequado e a prevenção de complicações a longo prazo (Bianchi et al., 2017; Sibony et al., 2023). Nesse contexto, a compreensão integrada das bases fisiopatológicas do DM2 é fundamental para subsidiar estratégias de prevenção, diagnóstico precoce e tratamento individualizado (Lu et al., 2024; Singh et al., 2025).

Diante da elevada prevalência, do impacto clínico significativo e da complexidade dos mecanismos envolvidos, justifica-se a realização de uma revisão de literatura que consolide e atualize o conhecimento sobre o diabetes mellitus tipo 2. Assim, o presente artigo tem como objetivo revisar de forma integrativa as bases fisiopatológicas do DM2 e discutir suas principais implicações clínicas, contribuindo para uma visão abrangente da doença e para o aprimoramento da prática clínica e das estratégias de cuidado em saúde.

METODOLOGIA

A estratégia de busca bibliográfica foi conduzida de forma sistemática nas principais bases de dados eletrônicas da área da saúde, incluindo PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Embase, SciELO e LILACS. A busca contemplou publicações disponíveis até dezembro de 2025, sem restrição inicial quanto ao ano de publicação, a fim de permitir a inclusão tanto de estudos clássicos quanto de evidências mais recentes e atualizadas. Foram utilizados descritores controlados e não controlados, baseados nos vocabulários MeSH (Medical Subject Headings) e DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), combinados por meio de operadores booleanos. Entre os principais termos empregados destacam-se: “*Type 2 Diabetes Mellitus*”, “*Insulin Resistance*”, “*Beta Cell Dysfunction*”, “*Pathophysiology*”, “*Clinical Implications*”, “*Therapy*” e “*Complications*”. As combinações seguiram a lógica: (“Type 2 Diabetes Mellitus” OR “T2DM”) AND (“Pathophysiology” OR “Insulin Resistance” OR “Beta Cell Dysfunction”) AND (“Clinical Implications” OR “Treatment” OR “Complications”).

Foram considerados critérios de inclusão: artigos originais, revisões narrativas ou sistemáticas, meta-análises, consensos, diretrizes clínicas e estudos observacionais ou

experimentais que abordassem aspectos fisiopatológicos, genéticos, metabólicos, clínicos ou terapêuticos do DM2; publicações em língua inglesa, portuguesa ou espanhola; estudos envolvendo população adulta, com inclusão pontual de trabalhos relevantes sobre faixas etárias específicas quando contribuíssem para a compreensão do espectro da doença. Também foram incluídos estudos que abordassem comorbidades, obesidade, complicações crônicas e estratégias terapêuticas, desde que relacionados de forma direta ao DM2.

Os critérios de exclusão compreenderam: relatos de caso isolados, cartas ao editor, editoriais, estudos com amostras muito reduzidas sem relevância conceitual, trabalhos duplicados entre bases de dados e publicações cujo foco principal não estivesse diretamente relacionado ao diabetes mellitus tipo 2 ou às suas implicações fisiopatológicas e clínicas. Estudos voltados exclusivamente ao diabetes tipo 1 ou a outras formas específicas de diabetes foram excluídos, exceto quando utilizados de forma comparativa ou contextual.

O processo de seleção dos estudos ocorreu em etapas sucessivas. Inicialmente, procedeu-se à leitura dos títulos e resumos para exclusão de publicações claramente fora do escopo do estudo. Em seguida, os textos completos dos artigos potencialmente elegíveis foram analisados de forma crítica, considerando a relevância temática, a consistência metodológica e a contribuição conceitual para os objetivos da revisão. A seleção final priorizou trabalhos amplamente citados, estudos recentes de alto impacto e diretrizes reconhecidas, de modo a garantir equilíbrio entre fundamentação clássica e evidências contemporâneas.

A extração dos dados foi realizada de forma padronizada, contemplando informações relativas ao delineamento do estudo, população analisada, principais achados fisiopatológicos, implicações clínicas, abordagens terapêuticas discutidas e conclusões relevantes. Os dados extraídos foram organizados de maneira temática, permitindo a construção de uma síntese narrativa integrada, estruturada em eixos que abarcaram fisiopatologia, genética, obesidade, manifestações clínicas, prognóstico e manejo terapêutico do DM2.

Não foi realizada avaliação formal do risco de viés por meio de instrumentos específicos, uma vez que o objetivo do estudo não consistiu em comparação quantitativa de resultados, mas sim na integração conceitual e crítica do conhecimento disponível. Por se tratar de revisão de literatura baseada exclusivamente em dados secundários já publicados, não houve necessidade de submissão ou aprovação por comitê de ética em pesquisa, em conformidade com as normas éticas vigentes.

Essa abordagem metodológica permitiu a construção de uma visão abrangente e coerente do diabetes mellitus tipo 2, assegurando consistência entre os fundamentos

fisiopatológicos discutidos, as evidências clínicas disponíveis e as implicações práticas para o manejo da doença.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A deficiência relativa de insulina no diabetes mellitus tipo 2 (DM2) resulta da associação entre alterações funcionais e quantitativas das células β pancreáticas, caracterizadas tanto pela redução da responsividade aos principais secretagogos, especialmente à glicose, quanto pela diminuição progressiva da massa celular, estimada em até 60% em indivíduos com a doença (Garcia et al., 2020; Singh et al., 2025). Entretanto, a perda de massa por si só não explica integralmente a insuficiência secretora, uma vez que ressecções pancreáticas extensas não cursam necessariamente com hiperglicemia em indivíduos metabolicamente saudáveis, indicando a presença de defeitos funcionais específicos (Garcia et al., 2020; Lu et al., 2024).

Nesse contexto, observa-se comprometimento da secreção de insulina em resposta à glicose, contrastando com a resposta preservada ao estímulo por arginina, o que sugere alterações na percepção ou no metabolismo da glicose pelas células β (Singh et al., 2025; Garcia et al., 2020). Adicionalmente, ocorrem distúrbios nos padrões pulsáteis e oscilatórios da secreção de insulina, bem como ineficiência na biossíntese hormonal, com processamento peptídico inadequado e aumento da liberação de proinsulina intacta, reconhecida como marcador de disfunção das células β e de maior risco para o desenvolvimento do diabetes (Lu et al., 2024; Garcia et al., 2020).

O acúmulo de depósitos amiloides nas ilhotas pancreáticas também contribui para o comprometimento progressivo da função secretora (Garcia et al., 2020). Por fim, a disfunção das células β no DM2 apresenta caráter multifatorial e dinâmico, sendo influenciada por fatores genéticos e agravada pela exposição crônica à hiperglicemia e à lipotoxicidade, o que explica a progressão da insuficiência secretora ao longo da história natural da doença (Singh et al., 2025; Lu et al., 2024).

Resistência à Insulina e Comprometimento da Ação Insulínica no Diabetes Mellitus Tipo 2

A resistência à ação metabólica da insulina constitui um dos pilares fisiopatológicos do diabetes mellitus tipo 2 (DM2), apresentando intensidade variável ao longo do curso da doença. Em fases iniciais, observa-se frequentemente hiperinsulinemia compensatória, reflexo da tentativa das células β de superar a redução da eficácia periférica da insulina, fenômeno identificado tanto em indivíduos com pré-diabetes quanto em pacientes com DM2 recentemente diagnosticado (Garcia et al., 2020; Singh et al., 2025). Avaliações mais acuradas da ação insulínica evidenciam que a resistência ocorre predominantemente nos tecidos periféricos, com

redução da captação de glicose pelo músculo esquelético e pelo tecido adiposo, além de comprometimento da capacidade da insulina em suprimir a produção hepática de glicose (Lu et al., 2024; Singh et al., 2025). Embora estreitamente associada à obesidade, a resistência à insulina também apresenta determinantes genéticos, o que explica a heterogeneidade da resposta metabólica entre indivíduos obesos (Jaerstoff et al., 2022; Singh et al., 2025). Clinicamente, esse fenômeno costuma integrar um conjunto de alterações metabólicas conhecidas como síndrome metabólica, caracterizada por obesidade abdominal, hipertensão arterial, dislipidemia, intolerância à glicose e aumento do risco cardiovascular, além de estar frequentemente presente em condições como a síndrome dos ovários policísticos (Kalyani, 2025; Singh et al., 2025).

Do ponto de vista molecular, múltiplos mecanismos podem culminar em resistência à insulina, incluindo alterações pré-receptoras e defeitos estruturais ou funcionais do receptor de insulina; contudo, no contexto do DM2, predominam anormalidades pós-receptoras relacionadas à sinalização intracelular (Garcia et al., 2020; Lu et al., 2024). Em tecidos-alvo, a via da fosfatidilinositol 3-quinase desempenha papel central na translocação do transportador de glicose GLUT4 para a membrana celular, processo essencial para a captação de glicose. Defeitos nessa via, envolvendo componentes como o substrato do receptor de insulina 1 e a proteína quinase B/Akt2, têm sido associados à redução da ação insulínica (Singh et al., 2025; Lu et al., 2024). Embora mutações gênicas específicas possam contribuir para esse quadro, a resistência à insulina também pode ser adquirida e agravada por fatores como obesidade, elevação de ácidos graxos livres circulantes, uso de determinados fármacos, como glicocorticoides e niacina, e estados inflamatórios crônicos (Jaerstoff et al., 2022; Singh et al., 2025).

A interação entre resistência à insulina e disfunção das células β explica, em grande parte, a evolução clínica do DM2. Inicialmente, a hiperinsulinemia compensatória pode ser suficiente para manter a euglicemia, mascarando defeitos subjacentes na ação ou na secreção de insulina. Contudo, na presença de comprometimento funcional ou estrutural das células β , essa compensação torna-se insuficiente, culminando no aparecimento da hiperglicemia (Garcia et al., 2020; Lu et al., 2024). De forma complementar, alterações discretas da função das células β podem permanecer clinicamente silenciosas enquanto a sensibilidade à insulina é preservada, manifestando-se apenas quando ocorre aumento da resistência insulínica em decorrência de fatores como ganho ponderal, envelhecimento ou outras influências ambientais (Singh et al., 2025; Garcia et al., 2020). Esse modelo integrativo ressalta o caráter interdependente e

progressivo dos defeitos na ação e na secreção de insulina na fisiopatologia do DM2 (Lu et al., 2024; Singh et al., 2025).

Influência Genética e Papel da Obesidade na Fisiopatologia do Diabetes Mellitus Tipo 2

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) apresenta forte componente genético, evidenciado pela expressiva agregação familiar e pela elevada concordância observada entre gêmeos monozigóticos. O risco cumulativo de desenvolvimento da doença aumenta significativamente quando há histórico parental positivo, alcançando valores ainda mais elevados quando ambos os genitores são afetados, o que reforça a contribuição hereditária (Singh et al., 2025; Garcia et al., 2020). Diferenças na prevalência entre grupos raciais e étnicos também sustentam esse componente genético, embora a hereditariedade global estimada, entre 25% e 50%, não possa ser atribuída a um único gene ou a um conjunto restrito de variantes (Lu et al., 2024; Singh et al., 2025). Nesse contexto, o DM2 deve ser compreendido como uma condição complexa, resultante da interação entre múltiplos fatores genéticos e ambientais (Garcia et al., 2020; Munshi et al., 2020).

Entre as formas genéticas bem caracterizadas, destacam-se as mutações monogênicas associadas ao diabetes do tipo maturidade de início na juventude (MODY), que cursam predominantemente com comprometimento da função das células β (Garcia et al., 2020). Essas variantes, embora raras em termos populacionais, forneceram importantes insights sobre os mecanismos moleculares envolvidos na secreção de insulina. O MODY 2, associado a mutações na glicoquinase, exemplifica um defeito no sensor de glicose da célula β , exigindo concentrações glicêmicas mais elevadas para estimular a liberação de insulina. Já o MODY 3 decorre de mutações no fator nuclear hepático 1α , envolvido no desenvolvimento pancreático e na regulação da expressão do gene da insulina, resultando em hiperglicemia de intensidade variável e maior risco de complicações microvasculares (Garcia et al., 2020). Outras mutações monogênicas, como aquelas envolvendo os genes KCNJ11 e WFS1, ilustram fenótipos específicos de diabetes, reforçando a relevância da integridade molecular das células β para a homeostase glicêmica (Singh et al., 2025).

As formas mais prevalentes de DM2, entretanto, apresentam natureza poligênica e multifatorial. Estudos de associação genômica ampla identificaram numerosos loci de risco, muitos deles relacionados à secreção de insulina, embora sua contribuição conjunta explique apenas pequena parcela da hereditariedade da doença (Garcia et al., 2020; Singh et al., 2025). Variantes em genes como TCF7L2, KCNJ11, MTNR1B e ZnT-8 associam-se predominantemente à disfunção das células β , enquanto um número mais restrito de variantes está relacionado à resistência à insulina, incluindo genes envolvidos na sinalização insulínica e

no metabolismo lipídico (Garcia et al., 2020; Lu et al., 2024). Apesar dos avanços no mapeamento genético, essas informações ainda apresentam utilidade limitada para a predição clínica individual do DM2, não superando, na prática, a capacidade de ferramentas baseadas em fatores de risco clínicos tradicionais (Singh et al., 2025; Munshi et al., 2020).

Além da genética clássica, mecanismos epigenéticos emergem como moduladores relevantes da suscetibilidade ao DM2. Evidências epidemiológicas indicam que exposições nutricionais adversas durante a vida intrauterina podem induzir programação metabólica de longo prazo, aumentando o risco de diabetes na idade adulta (Lu et al., 2024; Munshi et al., 2020). Tanto a hipernutrição quanto a desnutrição fetal foram associadas a alterações persistentes no metabolismo da glicose, possivelmente mediadas por modificações epigenéticas. Observações em populações com alta prevalência de DM2, como os nativos americanos Pima, sugerem que a exposição intrauterina à hiperglicemia materna eleva substancialmente o risco de diabetes na prole (Munshi et al., 2020). De forma complementar, o baixo peso ao nascer, associado à deficiência nutricional intrauterina, tem sido relacionado ao desenvolvimento futuro de diabetes e doenças cardiovasculares, sustentando a hipótese de que o comprometimento do desenvolvimento do pâncreas endócrino pode resultar em produção inadequada de insulina ao longo da vida (Garcia et al., 2020; Singh et al., 2025).

A obesidade, por sua vez, constitui o principal fator de risco modificável para o DM2 e desempenha papel central no aumento global da prevalência da doença (Jaerstoff et al., 2022; Jannasch et al., 2017). A relação entre índice de massa corporal e risco de diabetes é contínua e linear, com elevação do risco mesmo em faixas tradicionalmente consideradas normais (Bianchi et al., 2017; Jaerstoff et al., 2022). Além do excesso de peso em si, fatores associados ao estilo de vida, como sedentarismo e padrões alimentares caracterizados por elevada carga glicêmica e maior consumo de gorduras saturadas e trans, contribuem de forma independente para o risco metabólico (Jannasch et al., 2017). A distribuição da gordura corporal também é determinante, sendo a adiposidade visceral particularmente associada ao desenvolvimento de DM2, especialmente em populações que desenvolvem a doença em valores mais baixos de IMC (Jaerstoff et al., 2022; Lu et al., 2024). O acúmulo ectópico de gordura, notadamente no fígado, frequentemente manifestado como doença hepática gordurosa não alcoólica, reforça ainda mais esse risco (Lu et al., 2024).

Os mecanismos pelos quais a obesidade favorece o desenvolvimento do DM2 envolvem alterações metabólicas e inflamatórias complexas. O aumento da massa adiposa promove elevação dos ácidos graxos livres circulantes, acúmulo de lipídios em tecidos não adiposos e inflamação sistêmica de baixo grau, com liberação de citocinas pró-inflamatórias capazes de

interferir na sinalização da insulina (Lu et al., 2024; Jaerstboff et al., 2022). A redução dos níveis de adiponectina, hormônio com propriedades anti-inflamatórias e sensibilizadoras da insulina, também contribui para a resistência insulínica (Lu et al., 2024). Adicionalmente, o acúmulo lipídico nas ilhotas pancreáticas pode comprometer a secreção de insulina, estabelecendo um ciclo vicioso entre resistência periférica e disfunção das células β (Garcia et al., 2020; Singh et al., 2025). Apesar disso, observa-se heterogeneidade individual, uma vez que alguns indivíduos obesos mantêm sensibilidade à insulina e metabolismo glicídico preservados, fenômeno ainda não completamente elucidado, mas possivelmente relacionado à aptidão cardiorrespiratória e a outros fatores protetores metabólicos (Jaerstboff et al., 2022; Lu et al., 2024).

Manifestações Clínicas e Prognóstico do Diabetes Mellitus Tipo 2

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) apresenta espectro clínico amplo e frequentemente insidioso, com manifestações que refletem a magnitude e a duração da hiperglicemia. Os sintomas clássicos, como poliúria, polidipsia e perda ponderal, tendem a surgir quando a glicemia ultrapassa o limiar renal para reabsorção da glicose, em torno de 180 mg/dL, levando à glicosúria e à diurese osmótica (Garcia et al., 2020). Entretanto, concentrações plasmáticas de glicose persistentemente elevadas, porém inferiores a esse limiar, podem permanecer assintomáticas por longos períodos, o que explica o diagnóstico tardio observado em muitos casos (Kalyani, 2025). Na prática clínica contemporânea, parcela significativa dos pacientes é identificada por meio de rastreamento de rotina ou durante a investigação de comorbidades, especialmente doenças cardiovasculares (Muzy et al., 2021). Em situações menos frequentes, a apresentação inicial pode ocorrer sob a forma de hiperglicemia grave descompensada, acompanhada de desidratação importante, distúrbios hidroeletrólíticos e glicemias acentuadamente elevadas, como observado no estado hiperglicêmico hiperosmolar ou, mais raramente, na cetoacidose diabética (Singh et al., 2025; Zaharia et al., 2019).

Um aspecto central do DM2 é o caráter dinâmico e progressivo das alterações metabólicas. Em fases iniciais, intervenções não farmacológicas, como modificações dietéticas e perda ponderal modesta, podem ser suficientes para manter níveis glicêmicos aceitáveis (Jannasch et al., 2017; Lu et al., 2024). Contudo, com a progressão da doença, essas estratégias isoladas tornam-se frequentemente insuficientes, exigindo a introdução e a intensificação gradual de terapias farmacológicas, incluindo combinações de agentes orais e, em muitos casos, insulino-terapia (Bianchi et al., 2017; Sibony et al., 2023). Essa evolução reflete a deterioração contínua da função das células β associada à persistência da resistência à insulina (Garcia et al., 2020; Singh et al., 2025).

Embora a hiperglicemia constitua o critério diagnóstico do DM2, são as complicações crônicas, particularmente as de natureza vascular, que determinam a maior parte da morbidade e da mortalidade associadas à doença (Neves et al., 2023; Zaharia et al., 2019). Em uma parcela dos indivíduos, o diagnóstico ocorre apenas após o surgimento de complicações microvasculares, como retinopatia, neuropatia e nefropatia, indicando exposição prolongada à hiperglicemia não reconhecida (Munshi et al., 2020). De forma mais característica, essas complicações desenvolvem-se de maneira gradual ao longo dos anos, sobretudo em contextos de controle glicêmico inadequado, contribuindo de forma significativa para o impacto funcional e prognóstico do DM2 (Laittearpong et al., 2019).

Do ponto de vista prognóstico, o DM2 configura-se como uma condição crônica, geralmente progressiva, com potenciais repercussões sistêmicas relevantes. Apesar disso, destaca-se sua elevada sensibilidade a intervenções sobre fatores de risco modificáveis, especialmente aqueles relacionados ao estilo de vida e à alimentação, que se mostram eficazes tanto na prevenção quanto no manejo da doença (Jannasch et al., 2017; Jaerstboff et al., 2022). A disponibilidade de múltiplas classes de agentes anti-hiperglicêmicos possibilita estratégias terapêuticas individualizadas (Sibony et al., 2023). Evidências consistentes indicam que a intervenção precoce, baseada em abordagem multifatorial com controle rigoroso da glicemia e manejo agressivo dos fatores de risco cardiovascular, reduz de forma substancial a incidência de complicações e está associada à melhora dos desfechos clínicos e da qualidade de vida dos pacientes com DM2 (Luittearpong et al., 2019; Lu et al., 2024).

Manejo Terapêutico do Diabetes Mellitus Tipo 2: Integração de Estratégias Não Farmacológicas, Farmacológicas e Intervencionistas

O manejo do diabetes mellitus tipo 2 (DM2) configura-se como um processo complexo e multifatorial, exigindo a integração de intervenções voltadas ao estilo de vida, terapias farmacológicas progressivas, monitoramento metabólico contínuo e prevenção de complicações agudas e crônicas (Singh et al., 2025; Sibony et al., 2023). A efetividade do tratamento depende da articulação entre controle glicêmico, redução do risco cardiovascular e preservação da função renal, considerando-se a heterogeneidade clínica dos indivíduos acometidos (Lu et al., 2024; Garcia et al., 2020). Nesse contexto, o engajamento do paciente em estratégias de autocuidado e educação em saúde assume papel central na obtenção de desfechos metabólicos sustentáveis (Muzy et al., 2021).

Os objetivos terapêuticos concentram-se na prevenção de episódios sintomáticos de hiperglicemia e hipoglicemia, bem como na mitigação de complicações microvasculares e macrovasculares associadas ao DM2 (Nauck et al., 2021; Neves et al., 2023). A manutenção da

hemoglobina glicada (HbA1c) em níveis iguais ou inferiores a 7% é considerada adequada para a maioria dos pacientes, embora metas mais estritas ou mais flexíveis possam ser adotadas conforme idade, duração da doença, presença de comorbidades, risco de hipoglicemia e expectativa de vida (Colagiuri, 2011; Laiteerapong et al., 2019). Valores-alvo para glicemia plasmática em jejum situam-se entre 80 e 130 mg/dL, enquanto níveis pós-prandiais inferiores a 180 mg/dL são geralmente aceitos. Em situações específicas, como a gestação, metas diferenciadas são necessárias em razão das alterações fisiológicas e do impacto da hiperglicemia mesmo discreta sobre os desfechos fetais (Kautzky-Willer et al., 2019; Souza et al., 2023).

As intervenções relacionadas à dieta e ao estilo de vida constituem a base do tratamento do DM2 (Jannasch et al., 2017; Jaerstboff et al., 2022). A abordagem nutricional atual prioriza a restrição calórica com o objetivo de promover perda ponderal moderada e sustentada, associada à redução do consumo de gorduras saturadas, colesterol e açúcares simples. A composição ideal de macronutrientes permanece variável, devendo ser individualizada conforme perfil metabólico, função renal, estado nutricional e preferências do paciente. Diferentes padrões alimentares, incluindo dietas com redução de carboidratos ou de perfil mediterrâneo, apresentam impacto favorável tanto na perda de peso quanto no controle glicêmico. O consumo de álcool, quando presente, deve ser avaliado quanto ao aporte calórico e ao risco de hipoglicemia, sobretudo em pacientes em uso de insulina ou secretagogos (Jannasch et al., 2017).

A prática regular de atividade física representa um componente fundamental do tratamento, com efeitos positivos sobre a sensibilidade à insulina e o controle glicêmico, independentemente de alterações significativas no peso corporal (Singh et al., 2025). Recomenda-se a realização de pelo menos 150 minutos semanais de atividade aeróbica de intensidade moderada, associada a exercícios de fortalecimento muscular em dias alternados. A prescrição deve considerar limitações impostas por complicações crônicas, como retinopatia proliferativa e neuropatia periférica, que podem exigir adaptações para reduzir o risco de eventos adversos, incluindo lesões musculoesqueléticas e ulcerações nos pés (Singh et al., 2025).

Em pacientes com obesidade significativa, a cirurgia bariátrica emerge como uma estratégia terapêutica eficaz, promovendo melhora substancial do controle glicêmico e, em muitos casos, remissão parcial ou completa do diabetes (Jaerstboff et al., 2022; Bianchi et al., 2017). A normalização da glicemia frequentemente ocorre precocemente no pós-operatório, antes mesmo de perda ponderal expressiva, sugerindo mecanismos hormonais e metabólicos

independentes da redução de peso, como alterações nas incretinas e no metabolismo dos ácidos biliares. A longo prazo, os benefícios metabólicos tendem a acompanhar o grau de perda ponderal, com impacto favorável adicional sobre a qualidade de vida e a redução do uso de fármacos antidiabéticos (Jaerstboff et al., 2022).

Apesar da centralidade das intervenções não farmacológicas, a maioria dos pacientes requer terapia medicamentosa para atingir e manter as metas glicêmicas. A metformina permanece como agente de primeira linha, em razão de sua eficácia, perfil de segurança, baixo risco de hipoglicemia e efeitos favoráveis sobre o peso corporal e a mortalidade cardiovascular (Skugor, 2017; Sibony et al., 2023). Seu principal mecanismo envolve a redução da produção hepática de glicose, associada ao aumento da sensibilidade periférica à insulina (Singh et al., 2025). Outras classes farmacológicas são adicionadas de forma progressiva, conforme a evolução da doença e a presença de condições associadas (Sibony et al., 2023).

As tiazolidinedionas atuam por meio da modulação da expressão gênica relacionada ao metabolismo glicídico e lipídico, promovendo melhora da sensibilidade à insulina, embora seu uso seja limitado por efeitos adversos como ganho ponderal, retenção hídrica e risco cardiovascular em contextos específicos (Singh et al., 2025). Os secretagogos de insulina, incluindo sulfonilureias e glinidas, estimulam a liberação de insulina endógena e apresentam eficácia comprovada, porém estão associados a maior risco de hipoglicemia e ganho de peso, especialmente em pacientes com reserva funcional reduzida das células β (Sibony et al., 2023; Garcia et al., 2020).

As terapias baseadas em incretinas, particularmente os agonistas do receptor de GLP-1, exercem efeitos glicêmicos dependentes da glicose, com menor risco de hipoglicemia, além de promoverem redução ponderal e benefícios cardiovasculares e renais em populações selecionadas (Jaerstboff et al., 2022; Singh et al., 2025). Os inibidores da DPP-4 apresentam perfil neutro em relação ao peso e menor incidência de efeitos adversos gastrintestinais, embora com impacto cardiovascular menos pronunciado (Sibony et al., 2023). Os inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2) destacam-se pela redução da glicemia por meio da glicosúria, associada a benefícios consistentes na redução de eventos cardiovasculares, hospitalizações por insuficiência cardíaca e progressão da doença renal crônica, ainda que acompanhados de riscos específicos, como infecções genitais e cetoacidose diabética em situações particulares (Sibony et al., 2023; Singh et al., 2025).

A insulinoterapia permanece como opção essencial em diferentes estágios do DM2, podendo ser introduzida precocemente em cenários de descompensação metabólica ou progressivamente conforme a falência da secreção endógena de insulina (Skugor, 2017; Sibony

et al., 2023). Regimes baseados em insulina basal isolada ou combinada com outros agentes não insulínicos são frequentemente suficientes, embora alguns pacientes necessitem de esquemas mais intensivos. Formulações concentradas e análogos de ação prolongada ampliam as opções terapêuticas em indivíduos com resistência insulínica acentuada, com menor risco de hipoglicemia (Sibony et al., 2023).

O monitoramento metabólico sistemático, incluindo a dosagem periódica da HbA1c e o automonitoramento glicêmico, constitui elemento indispensável para ajustes terapêuticos oportunos e prevenção de complicações (Colagiuri, 2011; Laiteerapong et al., 2019). Em ambiente hospitalar, o controle glicêmico assume relevância adicional, uma vez que tanto hiperglicemia quanto hipoglicemia associam-se a piores desfechos clínicos (Sibony et al., 2023). Protocolos baseados em insulina, ajustados ao grau de gravidade e ao estado clínico do paciente, são preferidos, com metas menos rigorosas em pacientes críticos e abordagem individualizada naqueles não críticos, evitando-se o uso prolongado de esquemas corretivos isolados (Sibony et al., 2023).

O tratamento do DM2 requer abordagem dinâmica, individualizada e orientada por múltiplos determinantes clínicos e metabólicos. A combinação racional de intervenções no estilo de vida, terapias farmacológicas com benefícios extrapolimétricos e estratégias de monitoramento contínuo constitui o alicerce para a redução de complicações e a melhoria dos desfechos a longo prazo (Singh et al., 2025; Sibony et al., 2023; Lu et al., 2024).

CONCLUSÃO

O diabetes mellitus tipo 2 configura-se como uma condição metabólica crônica de elevada complexidade, cuja fisiopatologia resulta da interação dinâmica entre resistência à insulina e disfunção progressiva das células β pancreáticas. A análise integrada dos achados discutidos neste manuscrito evidencia que a hiperglicemia característica do DM2 não decorre de um único defeito isolado, mas de um conjunto de alterações funcionais, estruturais, genéticas e ambientais que evoluem de forma gradual ao longo do tempo. A insuficiência relativa de insulina emerge como consequência tanto da redução da massa e da funcionalidade das células β quanto da incapacidade do organismo de compensar adequadamente a resistência periférica à ação insulínica.

Os mecanismos fisiopatológicos descritos reforçam o caráter heterogêneo do DM2, com expressiva variabilidade interindividual na predominância dos defeitos de secreção ou de ação da insulina. Essa heterogeneidade é modulada por fatores genéticos, epigenéticos e ambientais, incluindo obesidade, distribuição da adiposidade, inflamação de baixo grau e exposições metabólicas precoces ao longo da vida. A compreensão desse modelo integrativo permite

explicar tanto o curso clínico insidioso da doença quanto sua progressão inexorável em muitos pacientes, mesmo diante de intervenções iniciais eficazes.

Do ponto de vista clínico, as manifestações do DM2 refletem a magnitude e a duração da hiperglicemia, frequentemente permanecendo assintomáticas por longos períodos, o que contribui para o diagnóstico tardio e para o surgimento de complicações microvasculares e macrovasculares já estabelecidas. Essas complicações representam o principal determinante da morbidade, da mortalidade e do impacto funcional associados à doença, destacando a importância do diagnóstico precoce e do manejo contínuo. O prognóstico do DM2, embora marcado por seu caráter crônico e progressivo, mostra-se significativamente influenciado por intervenções precoces e multifatoriais, capazes de modificar a história natural da doença.

O manejo terapêutico do DM2 exige abordagem abrangente e individualizada, integrando modificações do estilo de vida, terapias farmacológicas progressivas e estratégias de monitoramento contínuo. A disponibilidade de múltiplas classes de agentes anti-hiperglicêmicos, com diferentes mecanismos de ação e perfis de benefício cardiovascular e renal, permite a personalização do tratamento conforme as características clínicas e metabólicas de cada paciente. Intervenções não farmacológicas, como alimentação adequada, atividade física regular e redução ponderal, permanecem como pilares fundamentais, enquanto terapias farmacológicas e insulinoterapia assumem papel crescente à medida que ocorre deterioração da função das células β .

Apesar dos avanços substanciais no entendimento da fisiopatologia e no arsenal terapêutico do DM2, persistem limitações relevantes no corpo de evidências, incluindo a heterogeneidade dos estudos, a dificuldade de predição individual do risco e da resposta terapêutica, bem como lacunas no conhecimento sobre os mecanismos que conferem proteção metabólica a determinados indivíduos expostos a fatores de risco semelhantes. Esses aspectos reforçam a necessidade de investigações futuras voltadas à medicina de precisão, à identificação de marcadores precoces de disfunção metabólica e ao desenvolvimento de estratégias preventivas mais eficazes.

O diabetes mellitus tipo 2 deve ser compreendido como uma doença multifatorial, progressiva e potencialmente modificável, cujo manejo adequado depende da integração entre conhecimento fisiopatológico, vigilância clínica contínua e intervenções terapêuticas individualizadas. A consolidação e a atualização do entendimento sobre suas bases fisiopatológicas e implicações clínicas, como apresentado nesta revisão, constituem elemento essencial para aprimorar a prevenção, o diagnóstico e o tratamento do DM2, com impacto direto

na redução de complicações e na melhoria dos desfechos clínicos e da qualidade de vida dos pacientes.

REFERENCIAS

- BIANCHI C., DANIELE G., DARDANO A., et al. Early Combination Therapy with Oral Glucose-Lowering Agents in Type 2 Diabetes. **Drugs**, v. 77, p. 247–264, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28155046/>. Acesso em: 12 nov. 2025.
- COLAGIURI S. Glycated haemoglobin (HbA1c) for the diagnosis of diabetes mellitus—practical implications. **Diabetes Res Clin Pract**, v. 93, n. 3, p. 312–313, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21820751/>. Acesso em: 26 nov. 2025.
- GARCIA, U. G. et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 17, 2020. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/17/6275>. Acesso em: 27 out. 2025.
- JAERSTBOFF A.M., ARONNE L.J., AHMAD N.N., et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. **N. Engl. J. Med.**, v. 387, p. 205–216, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35658024/>. Acesso em: 5 dez. 2025.
- JANNASCH F., KROGER J., SCHULZE M.B. Dietary patterns and type 2 diabetes: a systematic literature review and meta-analysis of prospective studies. **J Nutr**, v. 147, n. 6, p. 1174–1182, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28424256/>. Acesso em: 2 nov. 2025.
- KALYANI, R. R. Diagnosis and Treatment of Type 2 Diabetes in Adults: A Review. **Jama**, v. 334, n. 11, 2025. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2835629>. Acesso em: 15 dez. 2025.
- KAUTZKY-WILLER A., HARREITER J., WINHOFER-STOCKL Y., et al. Gestational diabetes mellitus (update 2019). **Wien Klin Wochenschr**, v. 131, Suppl 1, p. 91–102, 2019. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00508-018-1419-8>. Acesso em: 8 nov. 2025.
- LAITEEARPONG N., HAM S.A., GAO Y., et al. The Legacy Effect in Type 2 Diabetes: Impact of Early Glycemic Control on Future Complications (The Diabetes & Aging Study). **Diabetes Care**, v. 42, p. 416–426, 2019. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6385699/>. Acesso em: 19 nov. 2025.
- LU, X. et al. Type 2 diabetes mellitus in adults: pathogenesis, prevention and therapy. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 9, n. 1, 2024. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41392-024-01951-9>. Acesso em: 22 nov. 2025.
- MAYER-DAVIS E.J., KAHKOSKA A.R., JEFFERIES C., et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2018: definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. **Pediatr Diabetes**, v. 19, Suppl 27, p. 7–19, 2018. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7521365/>. Acesso em: 22 out. 2025.
- MUNSHI M.N., MENEILLY G.S., RODRÍGUEZ-MAÑAS L., et al. Diabetes in ageing: Pathways for developing the evidence base for clinical guidance. **Lancet Diabetes Endocrinol**, v. 8, p. 855–867, 2020. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8223534/>. Acesso em: 23 out. 2025.
- MUZY, J. et al. Prevalência de diabetes mellitus e suas complicações e caracterização das lacunas na atenção à saúde a partir da triangulação de pesquisas. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 37, n. 5, mai. 2021. Disponível em: <https://scielosp.org/article/csp/2021.v37n5/e00076120/>. Acesso em: 1 dez. 2025.

- NAUCK M., GERDES C., PETERSMANN A., et al. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus: Update 2020. **Diabetologe**, v. 17, n. 4, p. 404–410, 2021. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11428-021-00763-7>. Acesso em: 15 nov. 2025.
- NEVES, R. G. et al. Complicações por diabetes mellitus no Brasil: estudo de base nacional, 2019. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 28, n. 11, nov. 2023. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/WqpZYbn3y6nK5tsFPGcBhJQ/>. Acesso em: 22 out. 2025.
- SIBONY, R. W. et al. Drug Therapies for Diabetes. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 24, dez. 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38138975/>. Acesso em: 15 out. 2025.
- SINGH, A. et al. Type 2 Diabetes Mellitus: A Comprehensive Review of Pathophysiology, Comorbidities, and Emerging Therapies. **Comprehensive Physiology**, v. 15, n. 1, 2025. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cph4.70003>. Acesso em: 21 out. 2025.
- SKUGOR, M. Medical Treatment of Diabetes Mellitus. **Revista de Medicina da Clínica Cleveland**, v. 84, n. 7, p. 57-61, jul. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28708483/>. Acesso em: 13 nov. 2025.
- SOUZA, C. M. et al. Diabetes gestacional autorreferido - uma análise da Pesquisa Nacional de Saúde. **Cadernos de Saúde Coletiva**, v. 31, n. 3, 2023. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/cadsc/a/pXfHrYgdHLCX8sxxwSGLHnFc/>. Acesso em: 19 nov. 2025.
- ZAHARIA O.P., STRASSBURGER K., STROM A., et al. Risk of diabetes-associated diseases in subgroups of patients with recent-onset diabetes: a 5-year follow-up study. **Lancet Diabetes Endocrinol**, v. 7, n. 9, p. 684–694, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31345776/>. Acesso em: 7 nov. 2025.