

## ABORDAGENS TERAPÊUTICAS NA DIABETES MELLITUS TIPO 2: AVANÇOS E DESAFIOS CLÍNICOS

 <https://doi.org/10.56238/arev7n1-143>

Data de submissão: 17/12/2024

Data de publicação: 17/01/2025

**Matheus Jannuzzi Moreira de Mendonça**

Médico, formado em Medicina pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC-MG). Atualmente residente em Clínica Médica no Hospital Edmundo Vasconcelos (SP).

**Ryan Rafael Barros de Macedo**

Discente - Medicina no Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos - UNICEPLAC

### RESUMO

**INTRODUÇÃO:** O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) representa uma condição crônica e progressiva que afeta uma proporção crescente da população mundial. Sua prevalência tem aumentado substancialmente, impulsionada por fatores como o envelhecimento da população, a urbanização, a dieta inadequada e o sedentarismo, levando a uma crescente carga para os sistemas de saúde. A relação entre a obesidade e o DM2 é bem documentada, uma vez que a obesidade amplifica a suscetibilidade genética e os fatores ambientais, contribuindo para a resistência à insulina, uma característica central da patogênese do DM2 (RUZE et al., 2023). Além disso, a expansão ectópica do tecido adiposo e o acúmulo de determinados nutrientes e metabólitos comprometem o equilíbrio metabólico, exacerbando a desregulação imunometabólica e acelerando a perda funcional das células  $\beta$ , o que culmina na elevação da glicemia. (RUZE et al., 2023)

**Palavras-chave:** Diabetes Mellitus Tipo 2. Abordagens Terapêuticas. Avanços e Desafios.

## 1 INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) representa uma condição crônica e progressiva que afeta uma proporção crescente da população mundial. Sua prevalência tem aumentado substancialmente, impulsionada por fatores como o envelhecimento da população, a urbanização, a dieta inadequada e o sedentarismo, levando a uma crescente carga para os sistemas de saúde. A relação entre a obesidade e o DM2 é bem documentada, uma vez que a obesidade amplifica a suscetibilidade genética e os fatores ambientais, contribuindo para a resistência à insulina, uma característica central da patogênese do DM2 (RUZE et al., 2023). Além disso, a expansão ectópica do tecido adiposo e o acúmulo de determinados nutrientes e metabólitos comprometem o equilíbrio metabólico, exacerbando a desregulação imunometabólica e acelerando a perda funcional das células  $\beta$ , o que culmina na elevação da glicemia. (RUZE et al., 2023)

O diagnóstico do DM2 é estabelecido com base na detecção de concentrações elevadas de glicose no plasma venoso ou de hemoglobina A1c (HbA1c) no sangue. (SACKS et al., 2023) O controle glicêmico é um aspecto fundamental no manejo da doença, sendo monitorado principalmente por meio de medições domiciliares da glicose sanguínea e/ou por dispositivos de monitoramento contínuo de glicose (CGM), bem como pela análise laboratorial da HbA1c. (SACKS et al., 2023) Além disso, diversos biomarcadores têm sido investigados como possíveis ferramentas auxiliares no manejo do DM2, incluindo a medição de cetonas, autoanticorpos e peptídeos específicos, ainda que muitos deles não sejam recomendados para a prática clínica rotineira. (SACKS et al., 2023)

No que diz respeito ao tratamento farmacológico, uma variedade de medicamentos tem sido utilizada no manejo do DM2. A metformina, a acarbose e os inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT2) são alguns dos fármacos mais comumente prescritos, cada um com mecanismos distintos de ação. A metformina, por exemplo, melhora a sensibilidade à insulina, enquanto a acarbose retarda a absorção de carboidratos intestinais. (SHINTANI; SHINTANI, 2020) Já os inibidores de SGLT2 promovem a excreção de glicose através da urina, e têm se destacado não apenas por sua capacidade de controle glicêmico, mas também por seus benefícios cardiovasculares e renais. (SHINTANI; SHINTANI, 2020) Esses medicamentos têm mostrado potencial em melhorar não apenas os níveis de glicose no sangue, mas também a longevidade dos pacientes com DM2, o que ressalta sua importância no tratamento a longo prazo.

Entretanto, os tratamentos disponíveis enfrentam desafios significativos. A resistência à insulina, uma característica central do DM2, nem sempre é completamente controlada com as terapias atuais, e a progressão da doença pode resultar em complicações microvasculares e macrovasculares. Além disso, as interações entre os tratamentos para DM2 e a obesidade, como a terapia medicamentosa

antiobesidade que também atua sobre o DM2, revelam a complexidade do manejo dessas condições. (RUZE et al., 2023) A cirurgia bariátrica tem se mostrado um tratamento eficaz para pacientes com DM2 e obesidade, oferecendo benefícios significativos em termos de controle glicêmico e perda de peso. (RUZE et al., 2023)

Portanto, a abordagem terapêutica do DM2 é multifacetada, envolvendo desde a modificação do estilo de vida até intervenções farmacológicas e cirúrgicas. Embora existam várias opções terapêuticas, muitos desafios ainda persistem, demandando contínuas investigações sobre a patogênese da doença e o desenvolvimento de novos tratamentos. O presente artigo visa explorar as abordagens terapêuticas atuais para o DM2, destacando os avanços e os desafios clínicos enfrentados no manejo dessa condição complexa.

## 2 METODOLOGIA

Este estudo é uma revisão bibliográfica com o objetivo de sintetizar as informações mais recentes sobre as abordagens terapêuticas no tratamento da Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2), destacando avanços e desafios clínicos. A busca foi realizada na base PubMed, incluindo artigos publicados entre 2019 e 2024, utilizando os descritores “*Diabetes Mellitus*” e “*Treatment*”. Foram selecionados estudos originais, revisões e meta-análises, exclusivamente em inglês e acessíveis em texto completo.

Os critérios de inclusão abarcaram estudos que abordassem terapias farmacológicas, não farmacológicas e combinadas, enquanto os de exclusão descartaram artigos fora do período determinado, não acessíveis em texto completo ou irrelevantes para o tema. A seleção dos estudos seguiu um processo em duas fases: a busca e triagem de títulos e resumos, seguidos pela leitura integral dos artigos selecionados.

A análise dos dados foi qualitativa, organizando os estudos conforme os tipos de terapias discutidas. A metodologia foi realizada de forma sistemática, garantindo transparência e reprodutibilidade, com base em fontes de alta qualidade revisadas por pares.

## 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) representa uma das condições mais prevalentes e complexas no cenário global da saúde. Sua gestão tem evoluído significativamente com a introdução de novas terapias, que buscam não apenas controlar os níveis glicêmicos, mas também minimizar as complicações associadas à doença. Entre as alternativas terapêuticas mais inovadoras, destacam-se as abordagens com células-tronco e transplantes de ilhotas, que visam restaurar a função endócrina do

pâncreas. O transplante de células-pancreáticas, especialmente o de ilhotas, tem mostrado resultados promissores, permitindo a restauração da secreção de insulina em pacientes com DM2. No entanto, essa abordagem enfrenta limitações significativas. Entre os desafios estão a alta taxa de rejeição do enxerto, os efeitos adversos associados à imunossupressão necessária e a escassez de doadores de ilhotas. Essas dificuldades apontam para a necessidade de inovações que melhorem a eficácia e a durabilidade dos transplantes. Além disso, estudos mais recentes têm explorado o uso de células-tronco pluripotentes induzidas para gerar células beta, uma alternativa que pode superar as limitações dos transplantes tradicionais, embora ainda existam riscos relacionados à formação de teratomas e à segurança de sua aplicação clínica. (ARAKI, 2024; FERGUSON; FINCK, 2021)

Além dos transplantes, as células-tronco mesenquimatosas (MSCs) têm atraído grande interesse devido ao seu potencial regenerativo. As MSCs derivadas de várias fontes, incluindo o cordão umbilical, têm mostrado eficácia no tratamento de complicações microvasculares e macrovasculares do DM2, como neuropatia diabética, retinopatia e úlceras diabéticas. Estudos experimentais e clínicos têm demonstrado que a infusão dessas células pode melhorar a resistência à insulina e ajudar na regeneração de tecidos danificados, promovendo a redução da inflamação e a melhora da função vascular. Contudo, a aplicação clínica das MSCs ainda enfrenta desafios, incluindo a baixa taxa de sobrevivência celular após infusão e o risco de complicações, como trombose e desenvolvimento de tumores. O aprimoramento das técnicas de cultura celular e a utilização de estratégias de engenharia genética, como o CRISPR/Cas9, têm sido exploradas para aumentar a eficácia e a segurança das MSCs no tratamento do DM2. (ARAKI, 2024; SUN et al., 2021)

No âmbito farmacológico, a utilização de medicamentos para o controle glicêmico continua a ser o pilar da abordagem terapêutica para a DM2. A metformina, por exemplo, é amplamente recomendada como primeira linha de tratamento devido aos seus benefícios comprovados, como a redução da gliconeogênese hepática e a melhora na sensibilidade à insulina. No entanto, a metformina não é isenta de efeitos adversos, como distúrbios gastrointestinais e a possibilidade de acidose láctica em casos raros. Em adição, sua eficácia pode ser limitada em pacientes com insuficiência renal ou em idosos. A acarbose, outro medicamento utilizado no controle da DM2, atua reduzindo a absorção de carboidratos no trato gastrointestinal, retardando o aumento dos níveis de glicose pós-prandial. Além de controlar a glicose, a acarbose tem demonstrado efeitos benéficos na prevenção da progressão da tolerância à glicose para DM2. Embora eficaz, esse medicamento pode ser associado a efeitos gastrointestinais, como flatulência e distensão abdominal. (ARAKI, 2024; FERGUSON; FINCK, 2021)

Os antagonistas do GLP-1 representam uma classe de medicamentos que têm ganhado destaque no tratamento do DM2. Medicamentos como liraglutida, exenatida e semaglutida têm se mostrado eficazes na redução dos níveis de glicose sanguínea, promovendo a secreção insulínica dependente da glicose, além de reduzir a produção de glucagon, um hormônio que eleva os níveis de glicose. Além disso, esses medicamentos têm sido associados à perda de peso, um benefício adicional para muitos pacientes com DM2, que frequentemente apresentam obesidade. A redução da esteatose hepática e a melhoria na função hepática, particularmente em pacientes com NASH (esteato-hepatite não alcoólica), também foram observadas. Embora essa classe de medicamentos apresente um perfil de segurança relativamente bom, podem ocorrer efeitos colaterais como náuseas, diarreia e dor abdominal. Estudo recente indicou que os agonistas do GLP-1 também têm um impacto positivo na redução dos marcadores de inflamação hepática e fibrose, tornando-os uma opção terapêutica promissora para pacientes com complicações hepáticas associadas ao DM2. (FERGUSON; FINCK, 2021; SHINTANI; SHINTANI, 2020)

Além das terapias farmacológicas e celulares, a gestão nutricional desempenha um papel fundamental no controle da DM2. Em particular, a implementação de estratégias dietéticas baseadas em uma alimentação balanceada, com ênfase em alimentos de baixo índice glicêmico, tem mostrado benefícios substanciais no controle glicêmico e na prevenção de complicações a longo prazo. A abordagem dietética deve ser personalizada para cada paciente, levando em consideração suas condições clínicas, idade e fatores de risco. Pacientes idosos, em particular, podem apresentar desafios adicionais, como a presença de desnutrição, que agrava o controle glicêmico e aumenta o risco de complicações associadas à DM2. O tratamento ideal deve combinar terapias farmacológicas com uma abordagem nutricional rigorosa, que promova o controle glicêmico sem comprometer o estado nutricional do paciente. (ARAKI, 2024; SHINTANI; SHINTANI, 2020)

Por fim, é importante destacar que, apesar dos avanços significativos no tratamento da DM2, ainda há desafios consideráveis a serem enfrentados. A eficácia e segurança das terapias emergentes, como o uso de células-tronco e terapias com GLP-1, precisam ser avaliadas em estudos clínicos mais amplos e de longo prazo. A integração de estratégias farmacológicas, terapias celulares e intervenções nutricionais continua a ser uma área de intensa pesquisa e desenvolvimento, com o objetivo de melhorar o controle glicêmico e minimizar as complicações a longo prazo da DM2. O acompanhamento contínuo dos pacientes e a personalização do tratamento permanecem cruciais para o sucesso terapêutico a longo prazo.

#### 4 CONCLUSÃO

A Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) continua a ser um dos maiores desafios de saúde pública mundial, com crescente prevalência e impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes. As abordagens terapêuticas para o controle da doença evoluíram de maneira significativa, com destaque para o uso de medicamentos, terapias celulares e estratégias nutricionais. A combinação de fármacos como metformina, acarbose e antagonistas do GLP-1 tem demonstrado eficácia no controle glicêmico, além de benefícios adicionais, como a redução da perda de peso e a melhora das complicações associadas, como a esteatose hepática e a neuropatia diabética. Contudo, as limitações e efeitos adversos desses tratamentos ainda representam desafios, exigindo a constante busca por alternativas terapêuticas mais eficazes e seguras.

As terapias celulares, incluindo o uso de células-tronco e transplantes de ilhotas, apresentam um enorme potencial regenerativo, com resultados promissores na restauração da função pancreática e no controle glicêmico. No entanto, os desafios relacionados à rejeição imunológica e à segurança dessas terapias ainda precisam ser superados antes de sua aplicação clínica em larga escala. As células-tronco mesenquimatosas (MSCs) emergem como uma alternativa promissora, principalmente devido ao seu potencial anti-inflamatório e regenerativo, oferecendo benefícios significativos na reversão de complicações microvasculares e macrovasculares da DM2.

A implementação de intervenções nutricionais adequadas, com ênfase em uma dieta de baixo índice glicêmico, é um componente essencial na gestão do DM2, especialmente em pacientes com fatores de risco adicionais, como a obesidade e a idade avançada. A personalização do tratamento, que combine estratégias farmacológicas, terapias celulares e modificações no estilo de vida, permanece fundamental para o sucesso no controle da doença e prevenção de complicações a longo prazo.

Em conclusão, embora os avanços terapêuticos tenham melhorado significativamente o manejo da Diabetes Mellitus Tipo 2, os desafios relacionados à eficácia a longo prazo, segurança e adesão dos pacientes permanecem. O futuro do tratamento da DM2 dependerá da integração contínua de novas abordagens terapêuticas, incluindo tecnologias emergentes, e da personalização do cuidado com base nas necessidades individuais dos pacientes. O desenvolvimento de novas terapias e o refinamento das abordagens atuais são essenciais para alcançar um controle glicêmico eficaz e sustentável, melhorando a qualidade de vida e reduzindo o impacto das complicações associadas à doença.

## REFERÊNCIAS

- ARAKI, A. Individualized treatment of diabetes mellitus in older adults. *Geriatrics & Gerontology International*, v. 24, n. 12, p. 1257–1268, dez. 2024.
- FERGUSON, D.; FINCK, B. N. Emerging therapeutic approaches for the treatment of NAFLD and type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews. Endocrinology*, v. 17, n. 8, p. 484–495, ago. 2021.
- RUZE, R. et al. Obesity and type 2 diabetes mellitus: connections in epidemiology, pathogenesis, and treatments. *Frontiers in Endocrinology*, v. 14, p. 1161521, 2023.
- SACKS, D. B. et al. Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, v. 46, n. 10, p. e151–e199, 1 out. 2023.
- SHINTANI, H.; SHINTANI, T. Effects of antidiabetic drugs that cause glucose excretion directly from the body on mortality. *Medicine in Drug Discovery*, v. 8, p. 100062, dez. 2020.
- SUN, Y. et al. The Utility of Exosomes in Diagnosis and Therapy of Diabetes Mellitus and Associated Complications. *Frontiers in Endocrinology*, v. 12, p. 756581, 2021.