

INTEGRAÇÃO DE EVIDÊNCIAS MOLECULARES E CLÍNICAS NA RESISTÊNCIA INSULÍNICA

Ana Júlia Silva Santos¹

Kairo Batista Rodrigues Ferreira¹

Aline de Araújo Freitas^{1 2}

Jalsi Tacon Arruda^{1 2}

Alisson Martins de Oliveira^{1 2}

Universidade Estadual de Goiás - UEG¹

Universidade Evangélica de Goiás - UniEVANGÉLICA²

RESUMO

A resistência insulínica (RI) é uma disfunção metabólica em que tecidos periféricos apresentam resposta reduzida à insulina, resultando em hiperinsulinemia e desregulação glicêmica, predispondo ao Diabetes Mellitus tipo 2 e à síndrome metabólica. Afeta principalmente fígado, músculo esquelético e tecido adiposo, ocasionando, respectivamente, aumento da gliconeogênese, redução da captação de glicose via GLUT4 e intensificação da lipólise com elevação de ácidos graxos livres. A sobrecarga nutricional crônica promove acúmulo de triglicerídeos intra-hepáticos e intramiocelulares, induzindo estresse oxidativo. Este estudo teve como objetivo discutir os mecanismos fisiopatológicos, métodos diagnósticos e estratégias preditivas da resistência insulínica. Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, baseada em artigos selecionados nas bases *PubMed* e *Science Direct*, que permitiram analisar criticamente evidências recentes e propor perspectivas para intervenções precoces. A RI pode ser primária, ligada a defeitos genéticos raros no receptor de insulina ou em vias como IRS/PI3K/AKT, ou secundária, associada a obesidade visceral, endocrinopatias, como síndrome dos ovários policísticos. Entre os mecanismos moleculares, destacam-se ativação da PKC que inibe IRS/PI3K/AKT, comprometendo a sinalização insulínica. A avaliação laboratorial inclui insulinemia de jejum, HOMA-IR, QUICKI e clamp euglicêmico hiperinsulinêmico. Modelos preditivos baseados em *machine learning*, com variáveis como IMC e glicemia de jejum, alcançam AUC >0,8, permitindo identificar riscos cardiovasculares e mortalidade. Assim, as evidências reforçam a relevância de intervenções precoces, como mudanças no estilo de vida visando mitigar complicações metabólicas e prevenir desfechos graves, como aterosclerose e doença hepática gordurosa.

Palavras-chave: Resistência à insulina; Diabetes mellitus tipo 2; Síndrome metabólica; HOMA-IR.

INTRODUÇÃO

A resistência insulínica (RI) é representada como um problema metabólico no qual os tecidos periféricos apresentam diminuição da resposta à ação da insulina, resultando em hiperinsulinemia compensatória e desregulação glicêmica. Segundo Freeman et al. (2023), a RI é caracterizada pelo comprometimento da resposta biológica dos tecidos-alvo à estimulação insulínica, afetando principalmente o fígado, músculo esquelético e tecido adiposo, podendo causar respectivamente, aumento na gliconeogênese, redução da captação de glicose via receptor GLUT4, e aumento da lipólise e ácidos graxos livres circulantes. Essa disfunção pode ter como consequência o Diabetes Mellitus tipo II (DM2) e está associada a síndrome metabólica, doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) e complicações vasculares, como aterosclerose¹.

Petersen e Shulman (2018) destacam que a RI surge de sobrecarga nutricional crônica, levando ao acúmulo de lipídios ectópicos, como triglicerídeos intra-hepáticos (IHTG) e intramiocelulares (IMCL), promovendo inflamação e estresse oxidativo². Mokáň e Galajda (2019) classificam a RI em primária e secundária, podendo a primária ser classificada como genética, rara ou com defeitos no receptor de insulina e a secundária podendo ser adquirida e comum em casos de obesidade visceral e endocrinopatias com excesso de hormônios contrarreguladores como cortisol e hormônio de crescimento³. Estudos prévios mostraram a associação entre RI e aterosclerose, justificando a necessidade de métodos laboratoriais para avaliação in vivo da sensibilidade insulínica (SI), como forma de identificar riscos cardiovasculares precocemente⁴.

Em populações específicas, fatores como hipertrigliceridemia e gordura corporal associam-se a RI, sem ligação com consumo de laticínios, enfatizando variações regionais⁵. Estudos apontaram que, abordagens mínimas invasivas com machine learning (ML), utilizando apenas glicose em jejum, alcançam AUC (área sob a curva) de até 0.97, promovendo detecção precoce e monitoramento domiciliar⁶. Modelos de ML predizem RI com alta precisão (AUC >0.8) usando variáveis acessíveis como índice de massa corporal (IMC) e glicose em jejum, identificando riscos de mortalidade cardiovascular e total, o que reforça a importância de estratificação precoce⁷. Essas evidências ampliam a compreensão da RI como um fator multifatorial com impactos sistêmicos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo constitui uma revisão narrativa com abordagem descritiva, de natureza qualitativa, de caráter retrospectivo e prospectivo. O objetivo é sintetizar as evidências disponíveis sobre os mecanismos, causas e métodos de avaliação laboratorial da resistência insulínica (RI), identificando os principais fatores etiológicos, vias moleculares envolvidas e ferramentas diagnósticas com maior potencial clínico e científico. A busca dos artigos foi realizada nas bases de dados eletrônicas de alta especificidade, incluindo *PubMed*, *SciELO*, *Scopus*, *Web of Science* e *Google Scholar*. Foram selecionadas publicações entre 2006 e 2025. Os descritores utilizados nas buscas incluíram: "*insulin resistance mechanisms*", "*primary secondary insulin resistance*", "*laboratory assessment insulin resistance*", "*insulin resistance causes*" e

seus equivalentes em português. Os critérios de elegibilidade priorizaram estudos prospectivos, revisões farmacológicas e análises metabólicas relevantes ao tema. Os critérios de inclusão envolveram artigos em inglês, com foco em dados provenientes de estudos em humanos, de acesso livre, excluindo-se meta-análises duplicadas ou estudos em animais.

RESULTADOS

A resistência insulínica (RI) tem como início as alterações na sinalização intracelular, onde a insulina liga-se ao seu receptor (IR), ativando a via insulina receptor substrato (IRS)/fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K) /proteína quinase B (AKT), que promove a translocação do transportador de glicose tipo 4 (GLUT4) para a membrana celular, facilitando a captação de glicose. No entanto, em condições de RI, fatores como acúmulo de lipídios ectópicos interrompem essa cascata, levando a hiperinsulinemia compensatória e desregulações metabólicas¹.

Os artigos revisados revelam que a RI envolve problemas na sinalização insulínica, com causas multifatoriais e implicações clínicas amplas. De fato, os achados de Freeman et al. (2023) descrevem a etiologia adquirida como predominante e associada a adiposidade visceral, inatividade física e medicamentos como glicocorticoides, levando a lipotoxicidade e toxicidade glicêmica. Geneticamente, inclui síndromes como distrofia miotônica e síndrome do ovário policístico (SOP). Já, no músculo esquelético, o acúmulo de diacilglicerol (DAG) ativa a enzima proteína quinase C teta (PKC- θ), reduzindo sinalização proximal e translocação do receptor GLUT4¹.

Nesse sentido, evidências complementares demonstraram as vias moleculares associada a resistência insulínica: na RI hepática, a ativação de PKC épsilon (PKC ϵ) por DAG inibe a fosforilação do receptor de insulina e aumenta gluconeogênese via *forkhead box O1* (FOX O1); no tecido adiposo, as cerâmidas inibem AKT, elevando ácidos graxos livres não esterificados (NEFA), exacerbando resistência sistêmica².

De modo a complementar, Mokáň e Galajda (2019) diferenciam RI primária de secundária, sendo a primária derivada de defeitos monogenéticos no receptor ou na cascata dos receptores de insulina, e a secundária, tendo como princípio a obesidade, excesso de hormônio como o cortisol ou drogas como os esteroides e ela está associada a síndrome metabólica (SM) e à Diabetes Mellitus tipo II³.

Modelos de machine learning, predizem RI com AUC de 0.87-0.97 usando IMC e glicose, identificando maior mortalidade cardiovascular^{6,7}. Em populações libanesas, fatores como hipertrigliceridemia e gordura corporal associam-se a RI, sem ligação com laticínios⁵. No cérebro, RI hipocampal causa atrofia dendrítica e desespero comportamental em ratos⁸.

No que tange as avaliações laboratoriais na RI, a insulinemia de jejum avalia sensibilidade insulínica (SI) hepática; O HOMA-IR correlaciona-se com clamp euglicêmico hiperinsulinêmico (padrão-ouro), com corte $>2,71$ em populações brasileiras, e o ensaio QUICKI discrimina graus de obesidade e tolerância glicêmica. O clamp permite manipular glicose e insulina independentemente, medindo sensibilidade insulínica (SI) muscular e hepática. Além disso, dados acionais mostram que o teste de supressão insulínica (modificado com somatostatina) e o Teste de Tolerância à Glicose Intravenosa com Amostragem Frequente (FSIVGTT) são alternativas para pesquisa da RI⁴.

CONCLUSÃO

Com base nas evidências analisadas, a resistência insulínica emerge como um fator primordial na progressão de distúrbios metabólicos, influenciada por mecanismos moleculares como interrupções na via IRS/PI3K/AKT e causas multifatoriais que vão de genética rara a fatores ambientais como obesidade e infecções. Essa condição não apenas precede o diabetes mellitus tipo 2 e a síndrome metabólica, mas também agrava riscos cardiovasculares. A integração de modelos preditivos avançados, como os baseados em machine learning, reforça a possibilidade de detecção precoce, permitindo intervenções personalizadas. No entanto, limitações como heterogeneidade populacional e necessidade de validação em coortes diversas destacam lacunas a serem preenchidas. Em resumo, promover estilos de vida saudáveis e monitoramento laboratorial acessível representa uma estratégia essencial para diminuir os impactos, alinhando ciência translacional com prática clínica efetiva.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Freeman AM, Acevedo LA, Pennings N. Insulin Resistance. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.

2. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiol Rev.* 2018 Oct 1;98(4):2133–223.
3. Mokáň M, Galajda P. Primary and secondary insulin resistance. *Vnitr Lek.* 2019 Apr 1;65(4):264–72.
4. Geloneze B, Tambascia MA. Avaliação laboratorial e diagnóstico da resistência insulínica. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia.* 2006 Apr;50(2):208–15.
5. Fahed M, Abou Jaoudeh MG, Merhi S, Mosleh JMB, Ghadieh R, Al Hayek S, et al. Evaluation of risk factors for insulin resistance: a cross sectional study among employees at a private university in Lebanon. *BMC Endocr Disord.* 2020 Dec 10;20(1):85.
6. Gao W, Deng Z, Gong Z, Jiang Z, Ma L. AI-driven prediction of insulin resistance in non-diabetic populations using minimal invasive tests: comparing models and criteria. *Diabetol Metab Syndr.* 2025 Aug 18;17(1):338.
7. Tsai SF, Yang CT, Liu WJ, Lee CL. Development and validation of an insulin resistance model for a population without diabetes mellitus and its clinical implication: a prospective cohort study. *EClinicalMedicine.* 2023 Apr;58:101934.
8. Reagan LP, Cowan HB, Woodruff JL, Piroli GG, Erichsen JM, Evans AN, et al. Hippocampal-specific insulin resistance elicits behavioral despair and hippocampal dendritic atrophy. *Neurobiol Stress.* 2021 Nov;15:100354.