

Fatores diretos e indiretos associados às alterações metabólicas em pacientes com resistência à insulina: uma revisão da literatura.

Direct and indirect factors associated with metabolic alterations in patients with insulin resistance: a literature review.

Jurema Rita Borges dos Santos¹

Andressa Borges Santos de Souza²

Orientadora: Fábiana Maria Pereira de Sá³

Coorientador: Bruno Raphael Tadeu Moraes Brandão⁴

RESUMO

A resistência à insulina constitui uma condição metabólica complexa e multifatorial, caracterizada pela redução da resposta dos tecidos à ação da insulina e associada a alterações progressivas no metabolismo da glicose, dos lipídios e da energia. O presente estudo teve como objetivo analisar os principais fatores diretos e indiretos associados às alterações metabólicas em indivíduos com resistência à insulina, destacando os mecanismos fisiopatológicos envolvidos e os fatores potencialmente modificáveis. Trata-se de uma revisão da literatura, fundamentada na análise de estudos relacionados à fisiologia da insulina, sinalização intracelular, metabolismo glicídico e lipídico, composição corporal e fatores comportamentais e ambientais. Os achados demonstram que os mecanismos diretamente envolvidos incluem alterações no receptor de insulina,

¹ Autora. Instituição: Medicina FAAR. E-mail: jrborges_jurema@hotmail.com - Orcid: 0009-0007-7158-5455.

² Coautora. Instituição: Medicina FAAR. E-mail: jrborges_jurema@hotmail.com - Orcid: 0009-0005-2353-4421.

³ Orientadora. Instituição: IESUR. E-mail: drfabiasa@gmail.com - Orcid: 0009-0006-4923-773X.

⁴ Coorientador. Instituição: Medicina Metropolitana. E-mail: brandaolife@gmail.com - Orcid: 0009-0009-7722-8621.

nas proteínas IRS, na via PI3K/AKT, na translocação do GLUT4, aumento de ácidos graxos livres, lipotoxicidade, inflamação crônica de baixo grau, estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e alterações na função do tecido adiposo, hepático e muscular. Entre os fatores indiretos destacam-se alimentação inadequada, excesso energético, sedentarismo, obesidade visceral, sono insuficiente, estresse crônico, envelhecimento, alterações hormonais, predisposição genética, uso de determinados medicamentos e alterações da microbiota intestinal. A interação desses fatores pode favorecer hiperinsulinemia compensatória, alterações do metabolismo glicídico e lipídico, esteatose hepática, síndrome metabólica, pré-diabetes e progressão para diabetes mellitus tipo 2. Conclui-se que a resistência à insulina deve ser compreendida de forma integrada, considerando a interação entre mecanismos celulares, metabólicos, comportamentais e ambientais. A identificação precoce dos fatores modificáveis e a adoção de estratégias individualizadas, especialmente alimentação adequada, prática regular de exercícios físicos, redução da adiposidade visceral, sono adequado e controle do estresse, podem contribuir para a melhora da sensibilidade à insulina e redução do risco cardiometabólico.

Palavras-chave: Resistência à insulina; Metabolismo; Hiperinsulinemia; Obesidade visceral; Diabetes mellitus tipo 2; Síndrome metabólica.

ABSTRACT

Insulin resistance is a complex and multifactorial metabolic condition characterized by reduced tissue responsiveness to insulin and associated with progressive alterations in glucose, lipid, and energy metabolism. This study aimed to analyze the main direct and indirect factors associated with metabolic alterations in individuals with insulin resistance, emphasizing the underlying pathophysiological mechanisms and potentially modifiable factors. This is a literature review based on studies addressing insulin physiology, intracellular signaling, glucose and lipid metabolism, body composition, and behavioral and environmental factors. The findings demonstrate that the main direct mechanisms include alterations in the insulin receptor, IRS proteins, the PI3K/AKT pathway, GLUT4 translocation, increased free fatty acids, lipotoxicity, chronic low-grade inflammation, oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and alterations in adipose, hepatic, and skeletal muscle function. Indirect factors include inadequate diet, excessive energy intake, physical inactivity, visceral obesity, insufficient sleep, chronic stress, aging, hormonal changes, genetic predisposition, the use of certain medications, and alterations in the gut microbiota. The interaction among these factors may promote compensatory hyperinsulinemia, disturbances in glucose and lipid metabolism, hepatic steatosis, metabolic syndrome, prediabetes, and progression to type 2 diabetes mellitus. It is concluded that insulin resistance should be understood through an integrated approach that considers the interaction between cellular, metabolic, behavioral, and environmental mechanisms. Early identification of modifiable factors and the adoption of individualized strategies, particularly an adequate diet, regular physical activity,

reduction of visceral adiposity, adequate sleep, and stress management, may contribute to improving insulin sensitivity and reducing cardiometabolic risk.

Keywords: Insulin resistance; Metabolism; Hyperinsulinemia; Visceral obesity; Type 2 diabetes mellitus; Metabolic syndrome.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Definição de resistência à insulina

A resistência à insulina é uma condição metabólica caracterizada pela redução da resposta dos tecidos-alvo à ação da insulina, fazendo com que quantidades maiores desse hormônio sejam necessárias para produzir os efeitos fisiológicos esperados. Os principais tecidos envolvidos são o músculo esquelético, o tecido adiposo e o fígado, órgãos fundamentais para a manutenção da homeostase da glicose e do metabolismo energético. Inicialmente, o organismo pode compensar essa menor sensibilidade por meio do aumento da secreção pancreática de insulina, fenômeno denominado hiperinsulinemia compensatória. Entretanto, com a progressão da resistência à insulina, essa capacidade de compensação pode se tornar insuficiente, favorecendo o desenvolvimento de hiperglicemia e alterações metabólicas progressivas. Do ponto de vista fisiopatológico, a resistência à insulina está relacionada a alterações na sinalização intracelular desencadeada pela ligação da insulina ao seu receptor. Em condições fisiológicas, essa ligação ativa uma série de vias intracelulares, especialmente aquelas relacionadas às proteínas IRS, PI3K e AKT, promovendo, entre outros efeitos, a translocação do transportador GLUT4 para a membrana celular e, consequentemente, a captação de glicose principalmente pelo músculo esquelético. Na resistência à insulina, essas vias podem apresentar funcionamento inadequado, reduzindo a utilização da glicose pelos tecidos periféricos.

No fígado, a resistência à ação da insulina também possui importante repercussão metabólica. Em condições normais, a insulina reduz a produção hepática de glicose, especialmente por meio da inibição da gliconeogênese e da glicogenólise. Quando ocorre resistência hepática à insulina, essa supressão torna-se menos eficiente, contribuindo para o aumento da glicemia, principalmente durante o jejum. Dessa forma, a resistência à insulina não deve ser compreendida apenas como uma alteração relacionada ao controle da glicose, mas como um distúrbio que interfere de maneira ampla no metabolismo dos carboidratos, lipídios e energia.

1.2 Importância da insulina na regulação da glicose, dos lipídios e do metabolismo energético

A insulina exerce papel central na manutenção da homeostase metabólica. Produzida pelas células beta das ilhotas pancreáticas, sua secreção aumenta principalmente em resposta à elevação da concentração de glicose no sangue após as refeições. Sua função não se limita à redução da glicemia, uma vez que o hormônio participa de maneira integrada do armazenamento e da utilização dos nutrientes. No metabolismo dos carboidratos, a insulina facilita a entrada de glicose nas células musculares e adiposas por meio do aumento da atividade dos transportadores GLUT4. Além disso, estimula a síntese de glicogênio e reduz a produção hepática de glicose. Dessa maneira, a insulina contribui para impedir elevações excessivas da glicemia após a ingestão alimentar e para manter níveis adequados de glicose durante os períodos pós-prandial e de jejum. No metabolismo lipídico, a insulina estimula o armazenamento de energia sob a forma de triglicerídeos no tecido adiposo e inibe a lipólise. Essa ação reduz a liberação excessiva de ácidos graxos livres para a circulação. Quando existe resistência à insulina, a capacidade de inibir a lipólise pode ser prejudicada, favorecendo o aumento dos ácidos graxos circulantes. O excesso desses substratos pode contribuir para o

acúmulo de gordura em órgãos como fígado e músculo, fenômeno conhecido como deposição lipídica ectópica, que está associado à piora da sensibilidade à insulina. A insulina também exerce importante função anabólica e participa da utilização e armazenamento de nutrientes. Em condições fisiológicas, favorece processos de síntese e armazenamento energético, enquanto reduz processos catabólicos. Portanto, alterações na ação da insulina podem provocar um desequilíbrio entre armazenamento e utilização de energia, contribuindo para alterações na composição corporal, metabolismo lipídico e controle glicêmico.

1.3 Crescente prevalência da resistência à insulina na população

A resistência à insulina tornou-se um importante problema de saúde pública devido à sua associação com obesidade, síndrome metabólica, pré-diabetes, diabetes mellitus tipo 2 e doenças cardiovasculares. Embora possa estar presente em diferentes condições clínicas, sua ocorrência é particularmente frequente em indivíduos com excesso de adiposidade, especialmente quando há aumento da gordura visceral. A crescente prevalência de excesso de peso e obesidade em diferentes populações têm contribuído para o aumento das alterações metabólicas relacionadas à resistência à insulina. Entretanto, a alteração da sensibilidade à insulina não depende exclusivamente do peso corporal. Fatores como alimentação inadequada, sedentarismo, privação de sono, estresse crônico, envelhecimento, predisposição genética, inflamação de baixo grau e alterações na distribuição da gordura corporal também podem participar desse processo. A relevância epidemiológica da resistência à insulina está relacionada principalmente ao fato de que ela pode permanecer assintomática durante anos. O indivíduo pode apresentar hiperinsulinemia compensatória e alterações metabólicas antes que a hiperglicemia seja suficientemente elevada para estabelecer o diagnóstico de diabetes. Dessa forma, a resistência à insulina pode representar uma etapa inicial de um processo metabólico progressivo, no qual alterações inicialmente compensadas passam, ao longo do tempo, a comprometer a capacidade funcional das células beta pancreáticas.

1.4 Relação com obesidade, síndrome metabólica, pré-diabetes e diabetes mellitus tipo 2

A relação entre resistência à insulina e obesidade é complexa e bidirecional. O excesso de tecido adiposo, principalmente visceral, está associado ao aumento da liberação de ácidos graxos livres e à produção de mediadores inflamatórios. Essas alterações podem interferir na sinalização da insulina e contribuir para a redução da sensibilidade dos tecidos ao hormônio. A obesidade visceral apresenta especial importância porque o tecido adiposo metabolicamente disfuncional pode apresentar aumento da lipólise, alteração na produção de adipocinas e maior atividade inflamatória. Esse ambiente metabólico favorece o desenvolvimento e a manutenção da resistência à insulina. Entretanto, é importante destacar que nem todo indivíduo com obesidade apresenta o mesmo grau de alteração metabólica, assim como indivíduos sem obesidade podem apresentar resistência à insulina. A resistência à insulina também está intimamente relacionada à síndrome metabólica, conjunto de alterações que envolve fatores como aumento da circunferência abdominal, alterações da glicemia, hipertrigliceridemia, redução do HDL-colesterol e elevação da pressão arterial. A presença combinada dessas alterações aumenta o risco de desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 e de eventos cardiovasculares. No pré-diabetes, a resistência à insulina geralmente está associada a uma alteração da homeostase da glicose, caracterizada por níveis glicêmicos acima do normal, porém ainda abaixo dos critérios diagnósticos para diabetes. Nessa fase, a identificação dos fatores de risco e a adoção de medidas preventivas podem ser particularmente importantes, uma vez que a progressão da resistência à insulina pode levar à deterioração progressiva da função das células beta pancreáticas. O diabetes mellitus tipo 2 representa uma das principais consequências clínicas da resistência à insulina. Inicialmente, o pâncreas aumenta a secreção de insulina para compensar a menor resposta dos tecidos. Com o passar do tempo, porém, a capacidade das células beta de manter essa compensação pode diminuir. Como resultado, a hiperglicemia se torna progressivamente mais evidente, podendo estabelecer o quadro de diabetes mellitus tipo 2.

Assim, pode-se compreender uma possível sequência fisiopatológica:

Fatores genéticos e ambientais → aumento da adiposidade e/ou alterações metabólicas → resistência à insulina → hiperinsulinemia compensatória → alteração da glicemia → disfunção progressiva das células beta → pré-diabetes → diabetes mellitus tipo 2. (Essa sequência não ocorre obrigatoriamente de maneira linear em todos os indivíduos, mas representa uma forma didática de compreender a relação entre resistência à insulina e alterações metabólicas.)

1.5 Importância da identificação dos fatores que interferem no metabolismo

A identificação dos fatores que interferem na sensibilidade à insulina é fundamental para compreender a origem e a progressão das alterações metabólicas. A resistência à insulina é um fenômeno multifatorial, resultante da interação entre fatores genéticos, composição corporal, alimentação, atividade física, sono, estresse, idade, alterações hormonais, inflamação e metabolismo lipídico. Entre esses fatores, alguns apresentam maior possibilidade de modificação por meio de intervenções no estilo de vida. A prática regular de atividade física, por exemplo, pode aumentar a captação de glicose pelo músculo e melhorar a sensibilidade à insulina. Da mesma forma, a redução do excesso de gordura corporal, especialmente da gordura visceral, pode melhorar diferentes componentes do metabolismo. A alimentação também exerce papel relevante. Padrões alimentares caracterizados pelo excesso de calorias, elevada ingestão de alimentos ultraprocessados, açúcares adicionados e baixa ingestão de fibras podem favorecer o ganho de peso e alterações metabólicas. Por outro lado, uma alimentação nutricionalmente adequada, associada à redução do excesso energético quando indicada, pode contribuir para a melhora do controle glicêmico e metabólico.

Além desses fatores, sono inadequado, estresse crônico e alterações do ritmo circadiano podem interferir na regulação hormonal e metabólica. Portanto, a avaliação da resistência à insulina não deve se limitar à análise da glicemia, mas considerar o indivíduo de maneira integral. A identificação precoce dos fatores associados à resistência à insulina permite reconhecer indivíduos com maior risco de desenvolver alterações metabólicas e possibilita a implementação de estratégias preventivas. Nesse sentido, compreender os mecanismos diretos e indiretos que alteram o metabolismo é essencial para desenvolver uma abordagem mais efetiva, individualizada e multiprofissional. Dessa forma, a resistência à insulina deve ser entendida como uma alteração metabólica complexa e dinâmica, na qual diferentes fatores se influenciam mutuamente. A compreensão dessa interação é fundamental não apenas para o diagnóstico e acompanhamento dos indivíduos afetados, mas também para a prevenção da progressão para pré-diabetes, diabetes mellitus tipo 2 e outras complicações cardiometabólicas.

1.6 Problemática

A resistência à insulina é resultado de alterações complexas na sinalização da insulina e pode ser influenciada por fatores diretamente relacionados ao metabolismo celular e por fatores indiretos, como hábitos de vida, sono, estresse, composição corporal e inflamação. Quais são os principais fatores diretos e indiretos capazes de alterar o metabolismo em pacientes com resistência à insulina?

1.7 X Principais fatores diretos e indiretos capazes de alterar o metabolismo em pacientes com resistência à insulina

A resistência à insulina constitui uma alteração metabólica multifatorial, resultante da interação entre mecanismos celulares, hormonais, inflamatórios, nutricionais, comportamentais e ambientais. Embora a alteração da sensibilidade à insulina possa apresentar diferentes causas e manifestações, alguns fatores atuam diretamente sobre os mecanismos de ação do hormônio,

enquanto outros contribuem de maneira indireta para o desenvolvimento e agravamento da resistência à insulina. A compreensão dessa diferença é importante para entender como ocorre a progressão das alterações metabólicas e quais fatores podem ser modificados por meio de intervenções preventivas e terapêuticas. Entre os principais fatores diretamente relacionados à alteração metabólica encontra-se a **disfunção da sinalização intracelular da insulina**. Em condições fisiológicas, a ligação da insulina ao seu receptor desencadeia uma sequência de eventos intracelulares que envolve principalmente as proteínas substrato do receptor de insulina (IRS), a fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K) e a proteína quinase B (AKT). Essa sinalização promove, entre outras respostas, a translocação dos transportadores GLUT4 para a membrana celular, aumentando a captação de glicose pelo músculo esquelético e pelo tecido adiposo. Na resistência à insulina, essa sinalização pode ser prejudicada, fazendo com que a mesma concentração de insulina produza uma resposta metabólica menor. Como consequência, ocorre redução da utilização periférica da glicose e maior dificuldade para manter a homeostase glicêmica.

Outro fator diretamente relacionado é o **excesso de ácidos graxos livres e a lipotoxicidade**. O tecido adiposo metabolicamente disfuncional pode liberar quantidades aumentadas de ácidos graxos para a circulação. Quando a oferta desses substratos supera a capacidade de utilização e armazenamento adequado, pode ocorrer deposição de gordura em tecidos que não são especializados para seu armazenamento, como fígado e músculo esquelético. Esse fenômeno, denominado acúmulo lipídico ectópico, está associado à formação de metabólitos lipídicos capazes de interferir na sinalização da insulina. Dessa maneira, alterações no metabolismo dos lipídios podem contribuir diretamente para a piora da sensibilidade à insulina.

A **inflamação crônica de baixo grau** também apresenta papel importante na fisiopatologia da resistência à insulina. O aumento da adiposidade, especialmente visceral, pode estar associado à infiltração de células inflamatórias no tecido adiposo e à produção aumentada de mediadores pró-inflamatórios. Citocinas como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e a interleucina-6 (IL-6), entre outros mediadores, podem interferir nas vias de sinalização da insulina e contribuir para a manutenção da resistência insulínica. Esse processo caracteriza-se por uma inflamação metabólica persistente, geralmente de baixa intensidade, que pode permanecer durante longos períodos sem manifestações clínicas específicas.

Associado à inflamação encontra-se o **estresse oxidativo**, caracterizado pelo desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio e a capacidade antioxidante do organismo. O aumento do estresse oxidativo pode comprometer estruturas celulares e interferir em vias relacionadas à ação da insulina. Além disso, alterações na função mitocondrial podem prejudicar a utilização adequada dos substratos energéticos e favorecer o acúmulo de intermediários metabólicos. A disfunção mitocondrial, portanto, pode participar tanto do desenvolvimento quanto da manutenção das alterações metabólicas observadas em indivíduos resistentes à insulina.

Outro mecanismo diretamente importante é a **disfunção do tecido adiposo**. O tecido adiposo não deve ser compreendido apenas como um local de armazenamento de energia, mas também como um órgão metabolicamente ativo capaz de produzir hormônios e mediadores denominados adipocinas. Em condições de excesso de adiposidade e hipertrofia dos adipócitos, podem ocorrer alterações na secreção dessas substâncias, com redução de mediadores metabolicamente protetores, como a adiponectina, e aumento de mediadores associados à inflamação. Além disso, a resistência à ação antilipolítica da insulina favorece a liberação de ácidos graxos livres, estabelecendo um ciclo que pode intensificar a resistência insulínica.

A **resistência hepática à insulina** também representa um mecanismo fundamental. Em condições normais, a insulina inibe a produção de glicose pelo fígado, reduzindo processos como gliconeogênese e glicogenólise. Quando o fígado se torna resistente à ação da insulina, essa inibição é prejudicada, permitindo que a produção hepática de glicose permaneça elevada mesmo em situações nas quais a glicemia já se encontra aumentada. Esse mecanismo possui

importante contribuição para a hiperglicemia de jejum observada na evolução da resistência à insulina e do diabetes mellitus tipo 2.

Além dos mecanismos diretamente relacionados à resistência insulínica, diversos **fatores indiretos** podem contribuir para seu desenvolvimento ou agravamento. Entre eles, destacam-se a alimentação inadequada, o sedentarismo, a obesidade, o sono insuficiente, o estresse crônico, o envelhecimento, determinadas alterações hormonais, fatores genéticos e algumas condições clínicas.

A **alimentação** exerce influência importante sobre o metabolismo energético. O consumo crônico de energia acima das necessidades do organismo favorece o ganho de peso e o aumento da adiposidade, especialmente quando associado ao elevado consumo de alimentos ultraprocessados, açúcares adicionados e fontes de carboidratos refinados, além da baixa ingestão de fibras. Entretanto, a relação entre alimentação e resistência à insulina não depende exclusivamente de um único nutriente, devendo ser considerada a qualidade global da alimentação, o balanço energético e o padrão alimentar mantido ao longo do tempo.

O **sedentarismo** constitui outro importante fator indireto. O músculo esquelético é um dos principais tecidos responsáveis pela utilização da glicose estimulada pela insulina. A redução da atividade muscular diminui a demanda energética e pode contribuir para redução da aptidão metabólica. Por outro lado, a prática regular de exercícios físicos pode aumentar a captação de glicose pelo músculo e melhorar a sensibilidade à insulina, inclusive por mecanismos parcialmente independentes da ação imediata da insulina. Dessa forma, a inatividade física pode favorecer um ambiente metabólico associado à resistência insulínica, enquanto a atividade física representa uma das principais estratégias não farmacológicas para melhorar a sensibilidade à insulina.

A **obesidade, especialmente a obesidade visceral**, apresenta forte associação com a resistência à insulina. O tecido adiposo visceral possui características metabólicas distintas do tecido adiposo subcutâneo e está relacionado a maior fluxo de ácidos graxos livres para o fígado, alterações na produção de adipocinas e maior atividade inflamatória. Entretanto, é importante ressaltar que a relação entre obesidade e resistência à insulina não é absoluta. A distribuição da gordura corporal, a capacidade de expansão saudável do tecido adiposo, a quantidade de gordura ectópica e outros fatores individuais também influenciam o risco metabólico.

O **sono inadequado e as alterações do ritmo circadiano** também podem contribuir para alterações na regulação metabólica. A restrição crônica do sono e a fragmentação do descanso podem modificar mecanismos hormonais relacionados ao apetite, ao metabolismo energético e à sensibilidade à insulina. Além disso, alterações do ciclo circadiano podem interferir na organização temporal dos processos metabólicos. Dessa maneira, a qualidade e a regularidade do sono devem ser consideradas na avaliação global de indivíduos com alterações metabólicas.

O **estresse crônico** constitui outro fator potencialmente relevante. A exposição persistente a situações de estresse pode estimular o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e modificar a secreção de cortisol e outros mediadores hormonais. Essas alterações podem influenciar a glicemia, o metabolismo energético e o comportamento alimentar. Além disso, o estresse pode favorecer padrões alimentares inadequados, redução da atividade física e alterações do sono, criando uma interação entre diferentes fatores de risco metabólicos.

O **envelhecimento** também está associado a alterações na sensibilidade à insulina, embora não seja possível atribuir esse fenômeno exclusivamente à idade. A redução da massa muscular, o aumento relativo da gordura visceral, a redução da atividade física e alterações hormonais e mitocondriais podem contribuir para a piora da sensibilidade à insulina observada em parte da população idosa.

Fatores **genéticos e hormonais** também podem exercer influência. A predisposição genética pode modificar a capacidade individual de responder a alterações nutricionais e ambientais. Da mesma forma, alterações hormonais relacionadas ao cortisol, aos hormônios sexuais e à função tireoidiana podem modificar o metabolismo energético e a sensibilidade à insulina. Algumas condições específicas, como a síndrome dos ovários policísticos, apresentam associação importante com resistência à insulina.

A **microbiota intestinal** também vem sendo estudada como possível moduladora do metabolismo. Alterações na composição e na atividade da microbiota podem influenciar a produção de metabólitos, a integridade da barreira intestinal e mecanismos inflamatórios. Embora a relação entre microbiota e resistência à insulina seja complexa e ainda esteja em investigação, evidências sugerem que o intestino pode participar da interação entre alimentação, inflamação e metabolismo. Portanto, os fatores diretos e indiretos não atuam de forma independente. Na maioria dos indivíduos, existe uma interação dinâmica entre excesso de adiposidade, alimentação, sedentarismo, alterações lipídicas, inflamação, estresse oxidativo, sono inadequado e predisposição individual. Essa interação pode estabelecer um ciclo de deterioração metabólica no qual a resistência à insulina favorece alterações na glicose e nos lipídios, enquanto essas mesmas alterações contribuem para a manutenção e progressão da resistência insulínica.

De forma simplificada, esse processo pode ser representado pela seguinte sequência: **alimentação inadequada e/ou excesso energético associado ao sedentarismo → aumento da adiposidade visceral → aumento da liberação de ácidos graxos livres e mediadores inflamatórios → inflamação e estresse oxidativo → prejuízo da sinalização da insulina → redução da captação periférica de glicose e aumento da produção hepática de glicose → hiperinsulinemia compensatória → alterações progressivas do metabolismo glicídico e lipídico**. Dessa forma, a resistência à insulina deve ser compreendida como uma condição multifatorial na qual mecanismos celulares e metabólicos interagem continuamente com fatores comportamentais, ambientais e individuais. A identificação desses fatores é fundamental para compreender a fisiopatologia da doença e, principalmente, para reconhecer aqueles que podem ser modificados precocemente, reduzindo o risco de progressão para pré-diabetes, diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólica e outras complicações cardiometabólicas.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 FISIOLOGIA DA INSULINA

A insulina é um hormônio peptídico fundamental para a manutenção da homeostase energética do organismo, desempenhando papel central na regulação do metabolismo dos carboidratos, lipídios e proteínas. Produzida pelas células beta das ilhotas pancreáticas, a insulina atua principalmente em tecidos metabolicamente relevantes, como fígado, músculo esquelético e tecido adiposo. Sua principal função metabólica consiste em promover o armazenamento e a utilização adequada dos nutrientes após a ingestão alimentar, contribuindo para a manutenção da glicemia dentro de limites fisiológicos. A compreensão da fisiologia da insulina é fundamental para o entendimento da resistência à insulina, uma vez que as alterações metabólicas presentes nessa condição estão diretamente relacionadas à redução da resposta dos tecidos aos efeitos do hormônio. Dessa forma, compreender desde sua produção e secreção até os mecanismos de sinalização intracelular permite estabelecer a relação entre o funcionamento fisiológico da insulina e os mecanismos responsáveis pelas alterações metabólicas.

2.1.1 Produção e secreção de insulina pelas células beta pancreáticas

A insulina é produzida pelas células beta pancreáticas, localizadas principalmente nas ilhotas de Langerhans. Sua síntese ocorre inicialmente sob a forma de pré-pró-insulina, uma molécula precursora que, após processamento no retículo endoplasmático, origina a pró-insulina. Posteriormente, a pró-insulina é transportada para o aparelho de Golgi e

armazenada em grânulos secretores, onde sofre clivagem enzimática, originando a insulina biologicamente ativa e o peptídeo C.

A molécula de insulina madura é constituída por duas cadeias polipeptídicas, denominadas cadeia A e cadeia B, unidas por pontes dissulfeto. A insulina e o peptídeo C são armazenados nos grânulos das células beta e liberados em quantidades aproximadamente equimolares durante a secreção endógena de insulina. A dosagem do peptídeo C pode, portanto, ser utilizada como marcador indireto da produção endógena de insulina.

A secreção de insulina ocorre de maneira contínua em níveis basais, sendo aumentada principalmente após a elevação da glicose sanguínea. Essa característica permite que o organismo mantenha uma concentração adequada de insulina durante o jejum e aumente rapidamente sua disponibilidade após as refeições.

2.1.2 Estímulo da secreção de insulina pela glicose

A glicose constitui o principal estímulo fisiológico para a secreção de insulina. Após a ingestão de alimentos contendo carboidratos, a digestão e absorção intestinal promovem aumento da concentração de glicose na circulação. As células beta pancreáticas detectam essa elevação e respondem aumentando a secreção de insulina.

A glicose entra nas células beta por transportadores de glicose e é posteriormente metabolizada, aumentando a relação intracelular entre ATP e ADP. O aumento da concentração de ATP provoca o fechamento dos canais de potássio sensíveis ao ATP presentes na membrana celular. Como consequência, ocorre despolarização da membrana, abertura de canais de cálcio dependentes de voltagem e aumento da concentração de cálcio no interior da célula.

O aumento do cálcio intracelular desencadeia a fusão dos grânulos secretores com a membrana plasmática, promovendo a exocitose da insulina para a circulação.

A secreção de insulina apresenta características pulsáteis e pode ser dividida, após estímulo por glicose, em uma fase inicial rápida e uma fase posterior mais prolongada. A primeira fase está relacionada principalmente à liberação de insulina previamente armazenada em grânulos próximos à membrana celular, enquanto a segunda envolve a mobilização de outros grânulos e a manutenção da secreção enquanto o estímulo glicêmico persiste.

Além da glicose, outros nutrientes e hormônios intestinais podem potencializar a secreção de insulina. As incretinas, principalmente o GLP-1 e o GIP, aumentam a secreção de insulina de maneira dependente da glicose. Esse mecanismo demonstra que a resposta pancreática à ingestão alimentar não depende exclusivamente da concentração de glicose circulante, mas também da comunicação entre o trato gastrointestinal e o pâncreas.

2.1.3 Receptor de insulina

Para exercer seus efeitos, a insulina precisa se ligar ao receptor específico presente na superfície das células-alvo. O receptor de insulina é uma proteína transmembrana pertencente à família dos receptores tirosina-quinase. A ligação da insulina ao receptor provoca uma alteração conformacional que promove a ativação da atividade tirosina-quinase presente na porção intracelular do receptor. A partir desse momento, ocorre fosforilação de proteínas intracelulares e inicia-se uma cascata de sinalização responsável por diferentes efeitos metabólicos.

O receptor de insulina está presente em diversos tecidos, permitindo que o hormônio exerça ações amplas no organismo. Entretanto, a resposta à insulina varia conforme o tecido e o tipo celular, pois diferentes células apresentam diferentes proteínas de sinalização e diferentes mecanismos efetores.

2.1.4 Via de sinalização intracelular da insulina

Após a ativação do receptor, ocorre a fosforilação de proteínas denominadas substratos do receptor de insulina, principalmente IRS-1 e IRS-2. Essas proteínas funcionam como

importantes intermediárias entre o receptor e as vias intracelulares responsáveis pelos efeitos metabólicos da insulina.

Uma das principais vias ativadas é a via **IRS–PI3K–AKT**, considerada fundamental para os efeitos metabólicos da insulina. A ativação dessa via promove diferentes respostas, incluindo aumento da captação de glicose, estímulo à síntese de glicogênio, modulação do metabolismo lipídico e redução da produção hepática de glicose. Outra importante via de sinalização é a relacionada às proteínas Ras e MAPK, mais associada a efeitos de crescimento, diferenciação e expressão gênica. Portanto, a ação da insulina não se restringe ao metabolismo da glicose, podendo também influenciar processos celulares relacionados ao crescimento e à síntese proteica.

2.1.5 Papel das proteínas IRS, PI3K e AKT

As proteínas IRS desempenham papel central na transmissão do sinal da insulina. Após a ativação do receptor, ocorre fosforilação das proteínas IRS em resíduos específicos de tirosina, criando pontos de ligação para outras proteínas envolvidas na sinalização intracelular. Uma dessas proteínas é a **fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K)**. A ativação da PI3K promove a produção de determinados fosfoinosítídeos na membrana celular, permitindo a ativação de proteínas subsequentes, especialmente a proteína quinase B, também conhecida como **AKT**. A AKT é uma das principais proteínas responsáveis pela execução dos efeitos metabólicos da insulina. Sua ativação contribui para a translocação do GLUT4 para a membrana celular, aumentando a entrada de glicose no músculo esquelético e no tecido adiposo. Além disso, a AKT participa da ativação da glicogênio sintase, favorecendo o armazenamento de glicose sob a forma de glicogênio.

No fígado, a sinalização pela AKT também contribui para a redução da produção hepática de glicose, principalmente por meio da modulação de fatores de transcrição envolvidos na expressão de enzimas da gliconeogênese. Consequentemente, alterações em qualquer etapa dessa cascata podem comprometer a ação da insulina. Na resistência à insulina, por exemplo, podem ocorrer alterações na fosforilação e no funcionamento das proteínas IRS, redução da atividade da PI3K e alterações na ativação da AKT, resultando em uma resposta metabólica inadequada ao hormônio.

2.1.6 Translocação do GLUT4

Um dos efeitos mais importantes da sinalização da insulina é a promoção da translocação do transportador de glicose GLUT4 para a membrana celular. Em condições basais, grande parte do GLUT4 encontra-se armazenada em vesículas intracelulares. Após a ligação da insulina ao receptor e a ativação da via IRS–PI3K–AKT, ocorre uma série de eventos que promove a movimentação dessas vesículas em direção à membrana plasmática. Quando as vesículas contendo GLUT4 se fundem com a membrana celular, aumenta significativamente a capacidade da célula de transportar glicose do sangue para o interior celular. Esse mecanismo é particularmente importante no músculo esquelético e no tecido adiposo.

O GLUT4 também pode ser mobilizado por mecanismos relacionados à contração muscular, independentemente da ação direta da insulina. Esse fenômeno ajuda a explicar por que a atividade física pode aumentar a captação de glicose pelo músculo e melhorar a sensibilidade à insulina. Após a redução do estímulo insulínico, o GLUT4 pode retornar ao compartimento intracelular, permitindo que o sistema seja regulado de acordo com as necessidades metabólicas do organismo.

2.1.7 Captação de glicose pelo músculo e tecido adiposo

O músculo esquelético representa um dos principais locais de utilização e armazenamento de glicose após uma refeição. A ação da insulina aumenta a translocação do GLUT4 para a membrana das células musculares, permitindo maior entrada de glicose. Uma vez dentro do músculo, a glicose pode ser utilizada para produção de energia ou armazenada sob a

forma de glicogênio. Esse processo representa um importante mecanismo de controle da glicemia pós-prandial. No tecido adiposo, a insulina também promove aumento da captação de glicose por meio do GLUT4. Parte dessa glicose pode ser utilizada para produção de energia ou para formação de glicerol, contribuindo para a síntese e armazenamento de triglicerídeos.

Além disso, a insulina exerce efeito antilipolítico no tecido adiposo. Ela reduz a atividade das enzimas responsáveis pela mobilização dos triglicerídeos armazenados, diminuindo a liberação de ácidos graxos livres para a circulação. Dessa maneira, a ação da insulina sobre o tecido adiposo contribui simultaneamente para o controle da glicose e para o armazenamento adequado de energia.

2.1.8 Efeitos da insulina sobre o fígado

O fígado constitui um dos principais órgãos-alvo da insulina e desempenha papel essencial na regulação da glicemia. Após uma refeição, a insulina estimula a captação e utilização da glicose pelo fígado e promove a síntese de glicogênio. A glicose que não é imediatamente necessária para produção de energia pode ser armazenada como glicogênio para utilização posterior. A insulina também reduz a produção hepática de glicose ao inibir processos como gliconeogênese e glicogenólise. Esse efeito é essencial para evitar que o fígado continue liberando grandes quantidades de glicose para a circulação quando a glicemia já está elevada. Além disso, a insulina participa da regulação do metabolismo lipídico hepático, favorecendo a síntese de ácidos graxos quando existe disponibilidade energética suficiente. Portanto, o fígado representa um importante ponto de integração entre o metabolismo dos carboidratos e dos lipídios. Na resistência hepática à insulina, a capacidade de suprimir a produção de glicose pode ser reduzida. Como consequência, o fígado pode continuar produzindo glicose mesmo diante de concentrações elevadas de insulina, contribuindo para o desenvolvimento de hiperglicemia.

2.1.9 Efeitos da insulina sobre o músculo esquelético

No músculo esquelético, a insulina promove principalmente aumento da captação de glicose e síntese de glicogênio. Após a entrada da glicose na célula, ela pode ser utilizada para produção de ATP ou armazenada sob a forma de glicogênio. A insulina também apresenta efeitos sobre o metabolismo proteico, favorecendo processos anabólicos e reduzindo a degradação proteica em determinadas condições. Dessa forma, o hormônio participa da manutenção e do armazenamento dos nutrientes no tecido muscular. A capacidade do músculo de captar glicose é particularmente relevante para a manutenção da glicemia, visto que o tecido muscular representa grande parcela da massa corporal. Consequentemente, alterações na sensibilidade do músculo à insulina podem exercer importante influência sobre o metabolismo sistêmico.

2.1.10 Efeitos da insulina sobre o tecido adiposo

No tecido adiposo, a insulina favorece o armazenamento energético. O hormônio aumenta a captação de glicose e estimula processos relacionados à síntese e armazenamento de triglicerídeos. Simultaneamente, a insulina exerce potente efeito antilipolítico, reduzindo a quebra dos triglicerídeos armazenados nos adipócitos. Dessa forma, diminui a liberação de ácidos graxos livres para a circulação. Esse mecanismo possui grande importância para a manutenção da homeostase energética. Quando a ação da insulina sobre o tecido adiposo é inadequada, pode ocorrer aumento da lipólise e maior disponibilidade de ácidos graxos livres no sangue. O excesso desses ácidos graxos pode favorecer alterações no metabolismo hepático e muscular e contribuir para a progressão da resistência à insulina.

2.1.11 Integração dos efeitos da insulina no organismo

A ação da insulina deve ser compreendida de maneira integrada, uma vez que fígado, músculo e tecido adiposo atuam conjuntamente na manutenção da homeostase energética. Após uma refeição, o aumento da glicose estimula a secreção de insulina pelo pâncreas. No músculo, a insulina aumenta a captação de glicose e sua utilização ou armazenamento como glicogênio.

No tecido adiposo, aumenta a captação de glicose e favorece o armazenamento de energia, ao mesmo tempo em que inibe a lipólise. No fígado, estimula o armazenamento de glicose como glicogênio e reduz a produção hepática de glicose. Assim, a insulina atua como um importante sinalizador do estado nutricional pós-prandial, indicando ao organismo que há disponibilidade de nutrientes e favorecendo sua utilização e armazenamento.

Em condições fisiológicas, esse sistema mantém um equilíbrio entre entrada, utilização e armazenamento de energia. Entretanto, quando ocorre resistência à insulina, os tecidos passam a responder de maneira inadequada ao hormônio. Como mecanismo compensatório, o pâncreas inicialmente aumenta a secreção de insulina, levando à hiperinsulinemia. Com a progressão da resistência, porém, essa compensação pode se tornar insuficiente, contribuindo para o surgimento de hiperglicemia, alterações do metabolismo lipídico e, posteriormente, diabetes mellitus tipo 2. Portanto, a fisiologia da insulina representa a base para compreender a fisiopatologia da resistência à insulina. Alterações na secreção do hormônio, no receptor, nas proteínas IRS, na via PI3K/AKT, na translocação do GLUT4 ou na resposta metabólica dos tecidos podem comprometer a homeostase energética. A análise integrada desses mecanismos permite compreender por que a resistência à insulina está associada não apenas à hiperglicemia, mas também a alterações no metabolismo dos lipídios, composição corporal e risco cardiometabólico.

2.2 CONCEITO E FISIOPATOLOGIA DA RESISTÊNCIA À INSULINA

A resistência à insulina constitui uma alteração metabólica complexa caracterizada pela redução da resposta biológica dos tecidos à ação desse hormônio. Em condições fisiológicas, a insulina exerce importante função na manutenção da homeostase energética, promovendo a captação e o armazenamento de glicose, regulando o metabolismo dos lipídios e das proteínas e inibindo a produção hepática de glicose. Na resistência à insulina, esses efeitos tornam-se progressivamente menos eficientes, fazendo com que concentrações normais de insulina sejam insuficientes para produzir a resposta metabólica esperada. A resistência à insulina não representa simplesmente uma deficiência na quantidade de insulina produzida pelo organismo. Em muitos indivíduos, principalmente nas fases iniciais, ocorre justamente o aumento da secreção pancreática de insulina como mecanismo compensatório. Dessa maneira, é possível que a glicemia permaneça inicialmente dentro de valores próximos da normalidade, apesar da redução da sensibilidade dos tecidos. Com a persistência do estímulo metabólico e a progressão da resistência, entretanto, a capacidade compensatória das células beta pancreáticas pode diminuir, favorecendo o aparecimento de hiperglicemia, pré-diabetes e, posteriormente, diabetes mellitus tipo 2.

2.2.1 Definição de resistência à insulina

A resistência à insulina pode ser definida como um estado fisiopatológico no qual células, tecidos ou órgãos apresentam resposta reduzida à ação da insulina. Para obter determinado efeito metabólico, torna-se necessária uma concentração maior do hormônio em comparação com uma condição de sensibilidade normal. Essa resistência pode ocorrer em diferentes tecidos, especialmente no músculo esquelético, fígado e tecido adiposo. Embora todos esses órgãos possam apresentar alterações simultaneamente, o grau de resistência pode variar entre os tecidos e ao longo da evolução da doença.

Do ponto de vista metabólico, a resistência à insulina caracteriza-se principalmente por redução da capacidade de estimular a captação de glicose pelo músculo e tecido adiposo, menor capacidade de inibir a produção hepática de glicose e alteração da capacidade de suprimir a lipólise no tecido adiposo. Portanto, a resistência à insulina deve ser entendida como uma alteração sistêmica da ação hormonal, e não exclusivamente como um problema relacionado à concentração de glicose no sangue.

2.2.2 Redução da resposta dos tecidos à insulina

Em indivíduos metabolicamente saudáveis, pequenas alterações na concentração de insulina são capazes de produzir respostas metabólicas importantes. A ligação da insulina ao seu receptor desencadeia uma sequência de eventos intracelulares que culminam na ativação de diferentes processos metabólicos. Na resistência à insulina, essa resposta é reduzida. O organismo pode apresentar concentrações normais ou elevadas de insulina, mas os tecidos não respondem adequadamente ao estímulo hormonal. No músculo esquelético, a principal consequência é a redução da captação de glicose estimulada pela insulina. Como esse tecido representa uma parcela significativa da massa corporal e possui grande capacidade de utilizar glicose, a redução de sua resposta contribui significativamente para a alteração da homeostase glicêmica.

No tecido adiposo, a resistência à insulina pode reduzir o efeito antilipolítico do hormônio. Como consequência, ocorre maior mobilização dos triglicerídeos armazenados nos adipócitos e aumento da liberação de ácidos graxos livres na circulação. No fígado, a resistência à insulina reduz a capacidade do hormônio de suprimir a produção hepática de glicose. Dessa forma, processos como gliconeogênese e glicogenólise podem permanecer excessivamente ativos, contribuindo para o aumento da glicemia, especialmente durante o jejum. Essas alterações demonstram que a resistência à insulina interfere simultaneamente no metabolismo dos carboidratos e dos lipídios.

2.2.3 Hiperinsulinemia compensatória

Durante as fases iniciais da resistência à insulina, o organismo apresenta um importante mecanismo de compensação. Diante da menor resposta dos tecidos, as células beta pancreáticas aumentam a produção e secreção de insulina, buscando manter a glicose sanguínea dentro de níveis adequados. Esse aumento da concentração circulante de insulina é denominado **hiperinsulinemia compensatória**. A hiperinsulinemia permite que o organismo mantenha, por determinado período, uma glicemia relativamente normal apesar da redução da sensibilidade dos tecidos. Portanto, a presença de glicemia normal não necessariamente significa ausência de alterações metabólicas, especialmente quando existem fatores de risco para resistência à insulina.

Esse mecanismo pode ser compreendido de maneira simplificada:

Resistência dos tecidos à insulina → menor efeito metabólico → aumento da secreção pancreática → hiperinsulinemia compensatória → manutenção temporária da glicemia.

Entretanto, essa compensação pode não ser sustentável indefinidamente. A exposição prolongada das células beta a elevadas demandas secretórias, associada a alterações metabólicas como lipotoxicidade e glicotoxicidade, pode contribuir para deterioração progressiva da função pancreática.

Quando a capacidade de compensação diminui, a glicemia começa a se elevar, inicialmente podendo manifestar-se como pré-diabetes e, posteriormente, como diabetes mellitus tipo 2.

2.2.4 Alterações na sinalização intracelular

A resistência à insulina está associada a alterações em diferentes etapas da sinalização intracelular desencadeada pela ligação da insulina ao seu receptor. Em condições fisiológicas, a ativação do receptor de insulina promove a fosforilação das proteínas IRS, que participam da ativação da fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K) e posteriormente da proteína quinase B (AKT). Essa via possui papel fundamental nos efeitos metabólicos da insulina. Na resistência à insulina, pode ocorrer alteração da atividade dessas proteínas e redução da eficiência da transmissão do sinal hormonal. Como consequência, ocorre menor ativação dos mecanismos responsáveis pela captação de glicose e pelo armazenamento energético. Uma consequência importante dessa alteração é a redução da translocação do transportador GLUT4 para a membrana das células musculares e adiposas. Com menos GLUT4 disponível na membrana, a entrada de glicose

nessas células diminui. Além disso, alterações na sinalização da insulina podem comprometer a regulação da produção hepática de glicose e do metabolismo lipídico. A inflamação crônica, o excesso de ácidos graxos livres, o estresse oxidativo e alterações na função mitocondrial podem contribuir para a deterioração dessas vias de sinalização. Assim, a resistência à insulina é resultado da interação de múltiplos mecanismos celulares, e não de uma única alteração molecular.

2.2.5 Resistência à insulina no músculo esquelético

O músculo esquelético é considerado um dos principais locais de resistência à insulina. Após uma refeição, grande parte da glicose estimulada pela insulina é direcionada para o tecido muscular, onde pode ser utilizada para produção de energia ou armazenada na forma de glicogênio. Na resistência muscular à insulina, a capacidade de aumentar a captação de glicose em resposta ao hormônio encontra-se reduzida. A menor ativação da via IRS-PI3K-AKT prejudica a translocação do GLUT4 para a membrana celular, diminuindo a entrada de glicose no músculo. O acúmulo de lipídios dentro das células musculares também pode contribuir para esse processo. O excesso de ácidos graxos e de determinados intermediários lipídicos pode interferir na sinalização intracelular da insulina. A redução da atividade física e a diminuição da massa muscular podem agravar esse quadro, uma vez que o músculo representa importante tecido consumidor de glicose. Por outro lado, o exercício físico pode aumentar a captação de glicose pelo músculo e melhorar a sensibilidade à insulina.

2.2.6 Resistência hepática à insulina

O fígado desempenha papel fundamental no controle da glicemia durante o jejum e após as refeições. Em condições normais, a insulina reduz a produção hepática de glicose quando a glicemia se encontra elevada. Na resistência hepática à insulina, essa capacidade de supressão é reduzida. O fígado pode continuar produzindo glicose mesmo diante de níveis elevados de insulina. A produção hepática excessiva de glicose ocorre principalmente por meio da manutenção ou aumento da gliconeogênese e da glicogenólise. Esse fenômeno possui papel importante no desenvolvimento da hiperglicemia de jejum. Além das alterações no metabolismo da glicose, a resistência hepática à insulina está frequentemente associada ao aumento da síntese e do acúmulo de lipídios no fígado. Esse processo pode contribuir para o desenvolvimento da doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica. Portanto, a resistência hepática à insulina representa um importante elo entre alterações no metabolismo da glicose e dos lipídios.

2.2.7 Resistência à insulina no tecido adiposo

O tecido adiposo apresenta papel central na fisiopatologia da resistência à insulina. Além de armazenar energia, o tecido adiposo funciona como órgão endócrino, produzindo adipocinas e outros mediadores capazes de influenciar o metabolismo sistêmico. Em condições fisiológicas, a insulina exerce efeito antilipolítico, reduzindo a degradação dos triglicerídeos armazenados nos adipócitos. Na resistência à insulina, esse efeito é prejudicado, favorecendo a liberação de ácidos graxos livres na circulação. O excesso de ácidos graxos livres pode alcançar o fígado e o músculo, contribuindo para lipotoxicidade e agravamento da resistência à insulina nesses tecidos. Além disso, a expansão excessiva do tecido adiposo, principalmente visceral, pode estar associada a hipertrofia dos adipócitos, inflamação local, alterações na secreção de adipocinas e recrutamento de células inflamatórias. Esse conjunto de alterações transforma o tecido adiposo em importante fonte de sinais metabólicos capazes de perpetuar a resistência à insulina.

2.2.8 Relação entre resistência à insulina e hiperinsulinemia

A relação entre resistência à insulina e hiperinsulinemia é dinâmica e complexa. Inicialmente, a resistência dos tecidos estimula o pâncreas a aumentar a secreção de insulina. Dessa maneira, a hiperinsulinemia representa, em grande parte, uma resposta compensatória à menor sensibilidade periférica. Entretanto, a exposição prolongada a concentrações elevadas de insulina ocorre dentro de um ambiente metabólico caracterizado por excesso de nutrientes,

alterações lipídicas, inflamação e outros fatores. Ao longo do tempo, a capacidade das células beta de manter uma secreção adequada pode ser comprometida.

É importante destacar que a hiperinsulinemia não deve ser considerada apenas uma consequência passiva da resistência à insulina. A relação entre ambos é bidirecional e complexa. A elevação crônica da insulina pode participar da manutenção de determinadas alterações metabólicas, enquanto a resistência periférica aumenta a demanda sobre as células beta. Em fases mais avançadas, a compensação pancreática torna-se insuficiente. Nesse momento, a combinação entre resistência à insulina e redução da capacidade secretória das células beta favorece o aparecimento de hiperglicemia persistente.

Dessa forma, pode-se representar a evolução fisiopatológica de maneira simplificada:

Resistência à insulina → redução da resposta dos tecidos → aumento compensatório da secreção de insulina → hiperinsulinemia → manutenção temporária da glicemia → sobrecarga progressiva das células beta → redução da capacidade compensatória → hiperglicemia → pré-diabetes/diabetes mellitus tipo 2.

2.2.9 Integração fisiopatológica

A resistência à insulina deve ser compreendida como um fenômeno sistêmico no qual músculo, fígado, tecido adiposo e pâncreas interagem continuamente. No músculo, ocorre redução da captação de glicose. No fígado, diminui a supressão da produção de glicose. No tecido adiposo, aumenta a mobilização de ácidos graxos. Como consequência, há maior disponibilidade de glicose e lipídios na circulação, o que aumenta a demanda sobre as células beta pancreáticas.

Ao mesmo tempo, fatores como obesidade visceral, sedentarismo, alimentação inadequada, inflamação crônica, estresse oxidativo, alterações do sono e predisposição genética podem contribuir para a manutenção desse processo. Assim, a resistência à insulina não deve ser interpretada apenas como uma alteração da glicemia. Trata-se de uma condição metabólica complexa que envolve alterações na utilização e armazenamento de energia, no metabolismo dos lipídios, na função hepática, na atividade muscular, no tecido adiposo e na função pancreática.

A compreensão desses mecanismos é fundamental para explicar a associação entre resistência à insulina, obesidade, síndrome metabólica, pré-diabetes e diabetes mellitus tipo 2, além de permitir a identificação dos principais pontos nos quais intervenções preventivas e terapêuticas podem atuar.

2.3 Fatores diretos que alteram o metabolismo

2.3.1 Alterações na sinalização da insulina

A sinalização intracelular da insulina constitui um dos principais mecanismos responsáveis pela regulação do metabolismo da glicose e de outros substratos energéticos. Em condições fisiológicas, a ligação da insulina ao seu receptor presente na membrana das células-alvo desencadeia uma sequência organizada de eventos intracelulares que permite a transmissão do sinal hormonal. Essa sinalização promove efeitos como aumento da captação de glicose pelo músculo e tecido adiposo, síntese de glicogênio, redução da produção hepática de glicose e modulação do metabolismo lipídico. Na resistência à insulina, esse sistema de sinalização torna-se menos eficiente. Alterações podem ocorrer em diferentes etapas da cascata intracelular, desde a ativação do receptor até a mobilização dos transportadores de glicose. Como consequência, mesmo quando a concentração de insulina circulante encontra-se normal ou aumentada, os tecidos apresentam uma resposta metabólica inferior à esperada. Esse fenômeno constitui um dos principais mecanismos responsáveis pelas alterações metabólicas observadas na resistência à insulina.

2.3.2 Redução da atividade do receptor de insulina

O receptor de insulina é uma proteína transmembrana pertencente à família dos receptores tirosina-quinase e representa o primeiro componente fundamental da transmissão do sinal da insulina. A ligação do hormônio ao receptor provoca alterações conformacionais que ativam a atividade tirosina-quinase localizada na porção intracelular do receptor. Essa ativação promove a fosforilação de proteínas envolvidas nas etapas subsequentes da sinalização. Na resistência à insulina, a ativação do receptor pode apresentar redução de eficiência, fazendo com que o estímulo inicial provocado pela insulina seja transmitido de maneira inadequada. Entretanto, é importante destacar que a resistência à insulina não depende necessariamente de uma redução na quantidade de receptores. Alterações funcionais em diferentes componentes da sinalização pós-receptor podem representar mecanismos mais relevantes em determinados contextos.

O resultado final é uma menor capacidade de transmitir o sinal hormonal para as vias metabólicas intracelulares. Dessa maneira, concentrações de insulina que normalmente seriam suficientes para estimular a captação de glicose podem produzir uma resposta reduzida. A alteração da atividade do receptor pode estar associada a diferentes condições metabólicas, incluindo excesso de nutrientes, inflamação crônica, aumento de ácidos graxos livres e estresse oxidativo. Esses fatores podem modificar o funcionamento das proteínas envolvidas na sinalização e contribuir para a redução da sensibilidade celular à insulina.

2.3.3 Alterações nas proteínas IRS

Após a ativação do receptor de insulina, ocorre a fosforilação de proteínas denominadas **substratos do receptor de insulina (IRS)**. Entre elas, destacam-se principalmente IRS-1 e IRS-2, que desempenham papel fundamental na transmissão do sinal entre o receptor e as vias intracelulares responsáveis pelos efeitos metabólicos da insulina. Em condições fisiológicas, a fosforilação adequada das proteínas IRS em resíduos de tirosina permite o recrutamento e a ativação de proteínas subsequentes, especialmente a PI3K. Dessa forma, as proteínas IRS funcionam como importantes intermediárias da sinalização insulínica. Na resistência à insulina, podem ocorrer alterações na quantidade, atividade ou padrão de fosforilação dessas proteínas. Um dos mecanismos descritos envolve o aumento da fosforilação das proteínas IRS em determinados resíduos de serina e treonina, o que pode prejudicar a transmissão adequada do sinal iniciado pelo receptor. Processos como inflamação, estresse oxidativo e excesso de ácidos graxos podem contribuir para essas alterações. Consequentemente, mesmo que o receptor seja ativado pela insulina, o sinal pode não ser transmitido adequadamente para as etapas seguintes da cascata intracelular. A alteração das proteínas IRS, portanto, representa um importante ponto de interrupção da sinalização metabólica da insulina e pode contribuir diretamente para a redução da captação de glicose e para alterações no metabolismo energético.

2.3.4 Alterações das vias PI3K/AKT

A via **PI3K/AKT** constitui uma das principais vias intracelulares responsáveis pelos efeitos metabólicos da insulina. Após a ativação das proteínas IRS, ocorre recrutamento e ativação da fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K), que promove a formação de moléculas sinalizadoras capazes de ativar a proteína quinase B, também denominada AKT. A ativação da AKT desencadeia diferentes respostas metabólicas, incluindo a translocação do GLUT4 para a membrana celular, aumento da síntese de glicogênio e modulação da produção hepática de glicose. Na resistência à insulina, a atividade dessa via pode estar reduzida. A diminuição da sinalização através da PI3K e da AKT compromete a transmissão do sinal metabólico da insulina, reduzindo a capacidade das células de aumentar a captação de glicose. Esse processo é particularmente importante no músculo esquelético e no tecido adiposo. No fígado, alterações da sinalização pela AKT também podem prejudicar a capacidade da insulina de suprimir a produção de glicose. A inflamação metabólica e o excesso de lipídios intracelulares são capazes de interferir nessa via, contribuindo para a manutenção da resistência à insulina. Portanto, alterações na PI3K/AKT representam um dos principais mecanismos moleculares envolvidos na redução da ação metabólica do hormônio.

2.3.5 Redução da translocação do GLUT4

O GLUT4 é um transportador de glicose encontrado principalmente no músculo esquelético e no tecido adiposo. Em condições basais, uma parcela significativa desse transportador permanece armazenada em vesículas intracelulares. Após a ligação da insulina ao receptor, a ativação da via IRS–PI3K–AKT desencadeia uma série de eventos que promove o deslocamento das vesículas contendo GLUT4 em direção à membrana plasmática. Esse processo é denominado **translocação do GLUT4**.

Quando o GLUT4 é inserido na membrana celular, aumenta a capacidade da célula de transportar glicose do meio extracelular para o interior celular. Dessa forma, a translocação do GLUT4 constitui uma etapa fundamental para o controle da glicemia após as refeições.

Na resistência à insulina, a alteração da sinalização intracelular pode reduzir a eficiência desse processo. Como consequência, menor quantidade de GLUT4 é disponibilizada na membrana celular em resposta à insulina, diminuindo a capacidade de captação da glicose.

Essa alteração é particularmente relevante no músculo esquelético, que apresenta grande capacidade de utilização de glicose. Portanto, uma redução da translocação do GLUT4 pode representar importante mecanismo para o desenvolvimento da hiperglicemia associada à resistência à insulina.

É importante destacar que a atividade física também pode estimular a translocação do GLUT4 por mecanismos parcialmente independentes da insulina. Esse fenômeno contribui para explicar um dos mecanismos pelos quais o exercício físico melhora a utilização da glicose pelo músculo.

2.3.6 Diminuição da captação periférica de glicose

As alterações descritas anteriormente convergem para uma consequência metabólica importante: **a redução da captação periférica de glicose**.

Em condições fisiológicas, o aumento da insulina após uma refeição estimula principalmente o músculo esquelético e o tecido adiposo a aumentarem a entrada de glicose nas células. Essa glicose pode ser utilizada para produção de energia ou armazenada, principalmente sob a forma de glicogênio no músculo e triglicerídeos no tecido adiposo.

Na resistência à insulina, a redução da atividade do receptor, alterações das proteínas IRS, diminuição da sinalização PI3K/AKT e menor translocação do GLUT4 comprometem esse processo. Como resultado, uma quantidade maior de glicose permanece na circulação.

No músculo, a redução da captação de glicose limita sua utilização e armazenamento como glicogênio. No tecido adiposo, além da redução da captação de glicose, pode ocorrer comprometimento do efeito antilipolítico da insulina, favorecendo a liberação de ácidos graxos livres.

O aumento da glicose circulante estimula as células beta pancreáticas a aumentar a secreção de insulina, originando inicialmente uma **hiperinsulinemia compensatória**. Essa resposta pode manter a glicemia relativamente controlada durante determinado período, mas representa uma maior demanda funcional para o pâncreas.

Com a progressão da resistência à insulina, a compensação pode tornar-se insuficiente, principalmente quando associada à deterioração progressiva da função das células beta. Nesse estágio, a hiperglicemia torna-se mais evidente, podendo evoluir de alterações de tolerância à glicose para pré-diabetes e, posteriormente, diabetes mellitus tipo 2.

2.3.7 Integração das alterações da sinalização da insulina

As alterações na sinalização da insulina devem ser compreendidas como etapas interligadas de um mesmo processo fisiopatológico. A alteração em uma etapa da cascata pode comprometer a

eficiência das etapas subsequentes, produzindo uma redução progressiva da resposta celular ao hormônio.

De maneira simplificada, esse processo pode ser representado da seguinte forma:

Insulina → receptor de insulina → proteínas IRS → PI3K → AKT → translocação do GLUT4 → captação de glicose

Na resistência à insulina:

Alteração do receptor e/ou sinalização pós-receptor → disfunção das proteínas IRS → redução da atividade PI3K/AKT → menor translocação do GLUT4 → redução da captação de glicose → aumento da glicose circulante → hiperinsulinemia compensatória.

Esse mecanismo demonstra que a resistência à insulina não deve ser compreendida apenas como uma alteração da concentração de insulina no sangue. O problema fundamental está relacionado à **redução da resposta celular ao hormônio**, decorrente de alterações em diferentes componentes da sinalização intracelular. Além disso, esses mecanismos podem ser agravados por fatores como obesidade visceral, excesso de ácidos graxos livres, inflamação crônica, estresse oxidativo, sedentarismo e excesso energético. Esses fatores podem atuar simultaneamente sobre diferentes pontos da sinalização, criando um ciclo de piora progressiva da sensibilidade à insulina. Portanto, a alteração da sinalização intracelular constitui um dos principais fatores diretos responsáveis pelas modificações metabólicas associadas à resistência à insulina. A compreensão desses mecanismos é essencial para explicar a redução da captação periférica de glicose, a hiperinsulinemia compensatória e a evolução para alterações metabólicas mais graves, como pré-diabetes e diabetes mellitus tipo 2.

2.3.8 Excesso de ácidos graxos e lipotoxicidade

O metabolismo dos lipídios apresenta papel fundamental na fisiopatologia da resistência à insulina. Em condições fisiológicas, os ácidos graxos constituem importante fonte de energia para diversos tecidos e participam da formação das membranas celulares, síntese de hormônios e armazenamento energético. Entretanto, quando existe excesso persistente de nutrientes e aumento da disponibilidade de ácidos graxos livres, pode ocorrer um desequilíbrio entre a oferta, utilização e armazenamento desses substratos. Como consequência, os lipídios podem se acumular em tecidos não especializados para seu armazenamento, desencadeando alterações metabólicas conhecidas como **lipotoxicidade**. A lipotoxicidade pode ser compreendida como o conjunto de alterações celulares e metabólicas decorrentes da exposição excessiva a lipídios ou a determinados intermediários derivados do metabolismo lipídico. Esse fenômeno está fortemente relacionado à resistência à insulina e pode contribuir para a manutenção e progressão das alterações metabólicas, especialmente no fígado, músculo esquelético e pâncreas.

2.3.8.1 Aumento da circulação de ácidos graxos livres

Em condições normais, a insulina exerce importante efeito antilipolítico sobre o tecido adiposo, reduzindo a quebra dos triglicerídeos armazenados nos adipócitos. Dessa forma, após uma refeição, o aumento da insulina contribui para limitar a liberação de ácidos graxos livres para a circulação. Na resistência à insulina, entretanto, esse efeito antilipolítico pode ser reduzido. Como consequência, ocorre aumento da mobilização de triglicerídeos armazenados no tecido adiposo e maior liberação de ácidos graxos livres para a circulação. A obesidade visceral apresenta especial importância nesse processo. O tecido adiposo visceral metabolicamente disfuncional pode apresentar maior atividade lipolítica e liberar quantidades aumentadas de ácidos graxos diretamente na circulação portal. Esses ácidos graxos alcançam o fígado em concentrações elevadas, podendo interferir no metabolismo hepático da glicose e dos lipídios. O aumento crônico de ácidos graxos livres também pode estimular processos inflamatórios e aumentar a disponibilidade de substratos para síntese de triglicerídeos. Dessa forma, estabelece-se uma relação bidirecional entre resistência à insulina, aumento da lipólise e excesso de ácidos graxos circulantes.

Esse processo pode ser representado de forma simplificada:

Resistência à insulina no tecido adiposo → aumento da lipólise → maior liberação de ácidos graxos livres → aumento da disponibilidade lipídica → lipotoxicidade → agravamento da resistência à insulina.

2.3.8.2 Acúmulo de lipídios ectópicos

O organismo possui capacidade limitada de armazenar o excesso de energia sob a forma de gordura no tecido adiposo. Quando essa capacidade é ultrapassada ou quando o tecido adiposo apresenta disfunção metabólica, os lipídios podem ser depositados em outros tecidos. Esse fenômeno é denominado **acúmulo de gordura ectópica** e caracteriza-se pela deposição de lipídios em locais que não são especializados para o armazenamento de grandes quantidades de gordura, como fígado, músculo esquelético e pâncreas.

A gordura ectópica possui importância porque o acúmulo de determinados intermediários lipídicos dentro das células pode interferir nos processos de sinalização da insulina. Entre os compostos estudados nesse contexto encontram-se diacilgliceróis e ceramidas, que podem ativar determinadas proteínas quinases e modificar componentes da cascata de sinalização da insulina.

Como consequência, ocorre redução da transmissão adequada do sinal metabólico do hormônio, contribuindo para menor captação de glicose e alteração da utilização de substratos energéticos.

É importante destacar que o simples armazenamento de triglicerídeos dentro das células não representa necessariamente o principal mecanismo de toxicidade. A formação e o acúmulo de determinados intermediários lipídicos bioativos parecem apresentar papel particularmente importante na interferência sobre a sinalização metabólica.

2.3.8.3 Esteatose hepática e resistência à insulina

O fígado possui papel central na integração do metabolismo dos carboidratos e dos lipídios. Quando existe excesso de ácidos graxos chegando ao fígado, associado a alterações na síntese, oxidação e exportação de lipídios, pode ocorrer acúmulo de triglicerídeos dentro dos hepatócitos, caracterizando a **esteatose hepática**.

A esteatose hepática relacionada à disfunção metabólica está frequentemente associada à resistência à insulina, obesidade e alterações do metabolismo lipídico. O excesso de lipídios hepáticos pode modificar a sinalização da insulina e comprometer a capacidade do fígado de responder adequadamente ao hormônio.

Em condições fisiológicas, a insulina reduz a produção hepática de glicose. Entretanto, na resistência hepática à insulina, a supressão da gliconeogênese e de outros mecanismos de produção de glicose torna-se inadequada. Como consequência, o fígado continua liberando glicose para a circulação mesmo quando os níveis de insulina estão elevados.

Paralelamente, podem ocorrer alterações na síntese e no transporte de lipídios, contribuindo para aumento da produção e circulação de lipoproteínas ricas em triglicerídeos.

Dessa forma, estabelece-se uma importante relação entre esteatose hepática, resistência à insulina e alterações do metabolismo lipídico e glicídico.

2.3.8.4 Acúmulo de gordura intramuscular

O músculo esquelético é um dos principais tecidos responsáveis pela captação e utilização da glicose. Além disso, apresenta capacidade de armazenar pequenas quantidades de lipídios para utilização como fonte energética.

Quando existe excesso de ácidos graxos circulantes, pode ocorrer aumento da deposição de lipídios dentro das fibras musculares. Esse fenômeno é denominado **acúmulo de gordura intramuscular**.

A presença excessiva de lipídios no músculo está associada à formação de intermediários metabólicos capazes de interferir na sinalização da insulina. A acumulação de diacilgliceróis e ceramidas, por exemplo, pode ativar determinadas vias de sinalização que reduzem a atividade adequada da cascata IRS–PI3K–AKT.

Como consequência, a translocação do GLUT4 para a membrana celular pode ser prejudicada, reduzindo a capacidade do músculo de captar glicose em resposta à insulina.

A atividade física apresenta papel importante nesse contexto. O músculo metabolicamente ativo possui maior capacidade de oxidar ácidos graxos e glicose, além de apresentar adaptações mitocondriais que podem contribuir para melhor utilização dos substratos energéticos. Por outro lado, o sedentarismo pode favorecer o desequilíbrio entre disponibilidade e utilização de ácidos graxos.

Assim, a relação entre gordura intramuscular e resistência à insulina não depende exclusivamente da quantidade absoluta de lipídios, mas também da capacidade metabólica do músculo de oxidar e armazenar adequadamente esses substratos.

2.3.8.5 Interferência dos lipídios na sinalização da insulina

A interferência dos lipídios na sinalização da insulina representa um dos principais mecanismos pelos quais o excesso de ácidos graxos pode produzir alterações metabólicas.

Em condições fisiológicas, a ativação do receptor de insulina promove a fosforilação adequada das proteínas IRS, seguida da ativação da PI3K e da AKT. Essa sequência culmina em diferentes respostas metabólicas, incluindo a translocação do GLUT4 e o aumento da captação de glicose.

Na presença de excesso de lipídios e determinados intermediários lipídicos, podem ocorrer alterações nessa cascata. Alguns desses intermediários podem ativar proteínas quinases que modificam negativamente as proteínas IRS, reduzindo a transmissão do sinal da insulina.

Como consequência:

Excesso de ácidos graxos → acúmulo de intermediários lipídicos → alteração das proteínas de sinalização → redução da atividade PI3K/AKT → menor translocação do GLUT4 → redução da captação de glicose → resistência à insulina.

Esse mecanismo demonstra que a alteração do metabolismo lipídico pode produzir consequências diretas sobre o metabolismo da glicose.

Além disso, o excesso de lipídios pode favorecer estresse oxidativo e inflamação celular, mecanismos que também podem prejudicar a sinalização da insulina. Portanto, a lipotoxicidade não deve ser entendida como um fenômeno isolado, mas como parte de uma rede de alterações metabólicas inter-relacionadas.

2.3.8.6 Relação entre lipotoxicidade, resistência à insulina e hiperinsulinemia

O excesso de ácidos graxos e a resistência à insulina podem estabelecer um ciclo metabólico de retroalimentação.

Inicialmente, fatores como excesso energético, obesidade visceral e sedentarismo podem aumentar a disponibilidade de ácidos graxos livres. Esses ácidos graxos podem contribuir para o desenvolvimento da resistência à insulina em diferentes tecidos.

Com a redução da sensibilidade à insulina, o tecido adiposo passa a responder de maneira inadequada ao efeito antilipolítico do hormônio, aumentando ainda mais a liberação de ácidos graxos livres. Simultaneamente, o músculo e o fígado podem apresentar maior acúmulo de lipídios e alterações da sinalização insulínica.

A redução da captação periférica de glicose estimula o pâncreas a aumentar a secreção de insulina, levando à hiperinsulinemia compensatória. Embora inicialmente essa resposta possa contribuir para a manutenção da glicemia, a persistência da resistência à insulina e do excesso de substratos energéticos aumenta a demanda funcional sobre as células beta.

Em fases mais avançadas, a combinação entre lipotoxicidade, glicotoxicidade, inflamação e outros mecanismos pode contribuir para a deterioração da função das células beta, reduzindo a capacidade de compensação e favorecendo o aparecimento de hiperglicemia persistente.

2.3.8.7 Integração metabólica

O excesso de ácidos graxos e a lipotoxicidade representam, portanto, importantes mecanismos diretamente relacionados à resistência à insulina. O aumento da circulação de ácidos graxos livres, o acúmulo de gordura ectópica, a esteatose hepática e a deposição de lipídios no músculo podem interferir na sinalização da insulina e contribuir para a redução da utilização adequada da glicose.

A relação pode ser resumida da seguinte maneira:

Excesso energético e/ou disfunção do tecido adiposo

↓

Aumento da lipólise

↓

Elevação dos ácidos graxos livres circulantes

↓

Acúmulo de lipídios em fígado e músculo

↓

Formação de intermediários lipídicos bioativos

↓

Interferência na sinalização IRS–PI3K–AKT

↓

Redução da translocação do GLUT4

↓

Diminuição da captação de glicose

↓

Resistência à insulina e hiperinsulinemia compensatória

Dessa forma, o metabolismo dos lipídios está intimamente conectado ao metabolismo da glicose. A capacidade do organismo de armazenar, mobilizar e utilizar os ácidos graxos de maneira adequada é essencial para a manutenção da sensibilidade à insulina. Quando ocorre excesso persistente de substratos lipídicos e sua deposição inadequada em tecidos metabolicamente ativos, estabelece-se um ambiente favorável à lipotoxicidade, à resistência à insulina e à progressão das alterações metabólicas.

A compreensão desses mecanismos é particularmente importante porque demonstra que a resistência à insulina não é exclusivamente uma alteração do metabolismo dos carboidratos. Ela representa uma alteração integrada do metabolismo energético, envolvendo simultaneamente glicose, lipídios, tecido adiposo, fígado, músculo e pâncreas.

Claro. Abaixo estão as quatro subseções em continuidade ao artigo, mantendo uma abordagem acadêmica e conectando os mecanismos entre si e com a resistência à insulina.

2.4 Inflamação metabólica

A inflamação metabólica, também denominada inflamação crônica de baixo grau, constitui um dos mecanismos importantes associados ao desenvolvimento e à progressão da resistência à insulina. Diferentemente dos processos inflamatórios agudos, caracterizados por uma resposta

intensa e geralmente de curta duração, a inflamação metabólica apresenta menor intensidade e pode permanecer por períodos prolongados. Esse processo está frequentemente relacionado ao excesso de adiposidade, principalmente visceral, ao consumo energético excessivo, ao sedentarismo e às alterações do metabolismo lipídico.

O tecido adiposo apresenta papel central nesse processo. Em condições de expansão excessiva, especialmente quando ocorre hipertrofia dos adipócitos, podem surgir alterações na oxigenação, no metabolismo celular e na comunicação entre adipócitos e células do sistema imunológico. Como consequência, ocorre aumento da produção de mediadores inflamatórios e recrutamento de células imunes para o tecido adiposo.

Entre os mediadores envolvidos na inflamação metabólica destacam-se citocinas como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e a interleucina-6 (IL-6), além de outras moléculas sinalizadoras. Esses mediadores podem atuar localmente no tecido adiposo e também exercer efeitos sistêmicos, interferindo na função de diferentes órgãos metabolicamente importantes.

A inflamação pode prejudicar a sinalização da insulina por diferentes mecanismos. Citocinas inflamatórias e outras moléculas sinalizadoras podem ativar proteínas quinases que modificam componentes da via de sinalização da insulina, especialmente as proteínas IRS. Essas modificações podem reduzir a capacidade das proteínas IRS de transmitir adequadamente o sinal proveniente do receptor de insulina.

Como consequência, ocorre redução da ativação da via PI3K/AKT, menor translocação do GLUT4 e diminuição da captação de glicose pelo músculo e tecido adiposo. Simultaneamente, a inflamação pode contribuir para alterações na função hepática e no metabolismo dos lipídios.

Outro aspecto relevante é a alteração do equilíbrio entre mediadores inflamatórios e anti-inflamatórios produzidos pelo tecido adiposo. A adiponectina, por exemplo, apresenta propriedades associadas à melhora da sensibilidade à insulina e à regulação do metabolismo energético. Em indivíduos com disfunção do tecido adiposo, seus níveis podem estar reduzidos, enquanto outros mediadores associados à inflamação podem estar aumentados.

A inflamação metabólica, portanto, pode estabelecer um ciclo de retroalimentação. O excesso de adiposidade favorece inflamação, a inflamação prejudica a ação da insulina e a resistência à insulina pode contribuir para novas alterações metabólicas que mantêm o processo inflamatório.

De maneira simplificada:

Excesso de adiposidade → inflamação metabólica → alteração da sinalização da insulina → resistência à insulina → alterações lipídicas e glicêmicas → manutenção da inflamação.

Esse mecanismo ajuda a explicar por que a resistência à insulina frequentemente está associada a outras alterações cardiometabólicas, como obesidade visceral, dislipidemia, hipertensão arterial e doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica.

2.4.1 Disfunção do tecido adiposo

O tecido adiposo exerce funções muito mais amplas do que o simples armazenamento de energia. Trata-se de um órgão metabolicamente ativo, capaz de armazenar triglicerídeos, liberar ácidos graxos e produzir diversas substâncias biologicamente ativas, incluindo adipocinas, citocinas e outros mediadores que participam da regulação do metabolismo energético.

Em condições fisiológicas, o tecido adiposo apresenta capacidade de armazenar o excesso de energia proveniente da alimentação na forma de triglicerídeos. Essa capacidade de

armazenamento protege outros tecidos contra o acúmulo excessivo de lipídios. Entretanto, quando a capacidade de expansão e armazenamento do tecido adiposo é ultrapassada ou ocorre expansão disfuncional, podem surgir alterações metabólicas importantes.

A **hipertrofia dos adipócitos**, caracterizada pelo aumento excessivo do tamanho das células adiposas, está associada à alteração da função do tecido adiposo. Adipócitos hipertrofiados podem apresentar maior atividade lipolítica, alterações na secreção de adipocinas, estresse celular e maior produção de mediadores inflamatórios.

Uma consequência importante da disfunção do tecido adiposo é o aumento da liberação de ácidos graxos livres. Em condições normais, a insulina exerce efeito antilipolítico, reduzindo a mobilização dos triglicerídeos armazenados. Na resistência à insulina, esse efeito torna-se menos eficiente, favorecendo a liberação de maiores quantidades de ácidos graxos para a circulação.

Os ácidos graxos livres podem alcançar o fígado e outros tecidos, contribuindo para o acúmulo de gordura ectópica e para alterações na sinalização da insulina. No fígado, esse processo pode favorecer a esteatose hepática e alterações na produção de glicose. No músculo, pode contribuir para o acúmulo de lipídios intracelulares e redução da captação de glicose.

A disfunção do tecido adiposo também está relacionada a alterações na produção de adipocinas. A adiponectina, que apresenta efeitos favoráveis sobre a sensibilidade à insulina e o metabolismo dos ácidos graxos, pode estar reduzida em indivíduos com obesidade visceral e disfunção metabólica. Paralelamente, pode ocorrer aumento de mediadores associados à inflamação e à resistência à insulina.

A localização da gordura corporal também possui importância. A gordura visceral apresenta maior associação com alterações metabólicas do que a gordura subcutânea em diferentes contextos. O tecido adiposo visceral apresenta maior atividade metabólica e está relacionado ao aumento do fluxo de ácidos graxos para o fígado por meio da circulação portal.

Dessa forma, a disfunção do tecido adiposo pode ser compreendida como um importante elo entre obesidade, inflamação, excesso de ácidos graxos, resistência à insulina e alterações metabólicas sistêmicas.

O processo pode ser resumido da seguinte forma:

Excesso energético → expansão do tecido adiposo → hipertrofia dos adipócitos → disfunção adipocitária → aumento da lipólise + alterações das adipocinas + inflamação → aumento de ácidos graxos livres → resistência à insulina.

Portanto, a quantidade de tecido adiposo não deve ser analisada isoladamente. A qualidade funcional desse tecido, sua distribuição corporal e sua capacidade de armazenar e mobilizar energia adequadamente também são importantes determinantes do risco metabólico.

2.4.2 Estresse oxidativo

O estresse oxidativo representa outro mecanismo relevante na fisiopatologia da resistência à insulina. Ele ocorre quando existe um desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio e a capacidade do organismo de neutralizá-las por meio de seus sistemas antioxidantes.

As espécies reativas são produzidas naturalmente durante processos metabólicos, especialmente no funcionamento das mitocôndrias. Em condições fisiológicas, essas moléculas participam de

mecanismos de sinalização celular e são controladas por sistemas antioxidantes. Entretanto, quando sua produção aumenta de maneira persistente ou quando a capacidade antioxidante é insuficiente, pode ocorrer dano oxidativo às estruturas celulares.

Na resistência à insulina, diversos fatores podem favorecer o aumento do estresse oxidativo, incluindo excesso de nutrientes, obesidade, aumento de ácidos graxos livres, inflamação crônica, alterações mitocondriais e hiperglicemia. Esses fatores podem atuar simultaneamente, formando um ambiente metabólico favorável à produção excessiva de espécies reativas.

O estresse oxidativo pode interferir diretamente na sinalização da insulina. A exposição excessiva das células a espécies reativas pode modificar proteínas envolvidas na transmissão do sinal hormonal e favorecer alterações nas proteínas IRS e em outras moléculas da cascata intracelular. Como resultado, a ativação da via PI3K/AKT pode ser prejudicada.

A consequência é uma redução dos efeitos metabólicos da insulina, incluindo menor translocação do GLUT4 e menor captação de glicose pelo músculo e tecido adiposo.

Além da interferência na sinalização da insulina, o estresse oxidativo pode comprometer membranas celulares, proteínas, lipídios e material genético. A oxidação dos lipídios pode gerar produtos capazes de intensificar processos inflamatórios e metabólicos, contribuindo para a manutenção do ciclo de resistência à insulina.

A relação entre estresse oxidativo e resistência à insulina é, portanto, bidirecional. O aumento da resistência pode favorecer alterações metabólicas que aumentam a produção de espécies reativas, enquanto o estresse oxidativo pode agravar a resistência à insulina.

Essa relação pode ser representada de maneira simplificada:

Excesso energético/obesidade → aumento de ácidos graxos e alterações metabólicas → maior produção de espécies reativas → estresse oxidativo → alteração da sinalização da insulina → resistência à insulina → agravamento das alterações metabólicas.

A compreensão desse mecanismo é importante porque demonstra que a resistência à insulina envolve não apenas alterações na concentração de glicose ou insulina, mas também alterações no equilíbrio redox e na função celular.

2.4.3 Disfunção mitocondrial

As mitocôndrias são organelas responsáveis por grande parte da produção de energia celular por meio da fosforilação oxidativa. Além de produzir ATP, participam da oxidação de ácidos graxos, do metabolismo de carboidratos, da regulação do estresse oxidativo e de processos relacionados à sinalização e sobrevivência celular.

Considerando que o metabolismo energético depende diretamente da função mitocondrial, alterações nessas organelas podem interferir significativamente na sensibilidade à insulina.

A disfunção mitocondrial pode ser caracterizada por alterações na capacidade de produzir energia, na oxidação dos substratos, na dinâmica mitocondrial e no controle da produção de espécies reativas. Em indivíduos com alterações metabólicas, especialmente aqueles com obesidade e resistência à insulina, diferentes estudos demonstram associação entre alterações da função mitocondrial e metabolismo energético inadequado.

Uma das principais consequências potenciais da redução da capacidade oxidativa mitocondrial é a dificuldade de utilização adequada dos ácidos graxos. Quando a entrada de ácidos graxos na célula supera sua capacidade de oxidação e armazenamento seguro, podem ocorrer acúmulos de intermediários lipídicos.

Esses intermediários podem interferir na sinalização da insulina, contribuindo para a redução da atividade da via IRS–PI3K–AKT. Consequentemente, a captação de glicose pelo músculo pode ser prejudicada.

O músculo esquelético apresenta especial importância nesse processo, pois possui grande demanda energética e elevada capacidade de utilização de ácidos graxos e glicose. A atividade física regular promove adaptações mitocondriais que aumentam a capacidade oxidativa do músculo e podem contribuir para melhorar a sensibilidade à insulina.

Outro aspecto importante é a relação entre mitocôndrias e estresse oxidativo. A cadeia respiratória mitocondrial constitui uma das principais fontes celulares de espécies reativas de oxigênio. Quando ocorre comprometimento da função mitocondrial, pode haver aumento da produção dessas moléculas, contribuindo para o estresse oxidativo.

Assim, estabelece-se uma interação entre disfunção mitocondrial, estresse oxidativo e resistência à insulina:

Disfunção mitocondrial → menor capacidade de utilização de substratos → acúmulo de intermediários lipídicos → alteração da sinalização da insulina.

Simultaneamente:

Disfunção mitocondrial → aumento de espécies reativas → estresse oxidativo → alterações celulares e da sinalização da insulina → resistência à insulina.

É importante ressaltar que a relação entre função mitocondrial e resistência à insulina é complexa e pode variar de acordo com o tecido, o estágio da doença, o nível de atividade física e outros fatores metabólicos. Portanto, a disfunção mitocondrial deve ser compreendida como parte de uma rede fisiopatológica mais ampla.

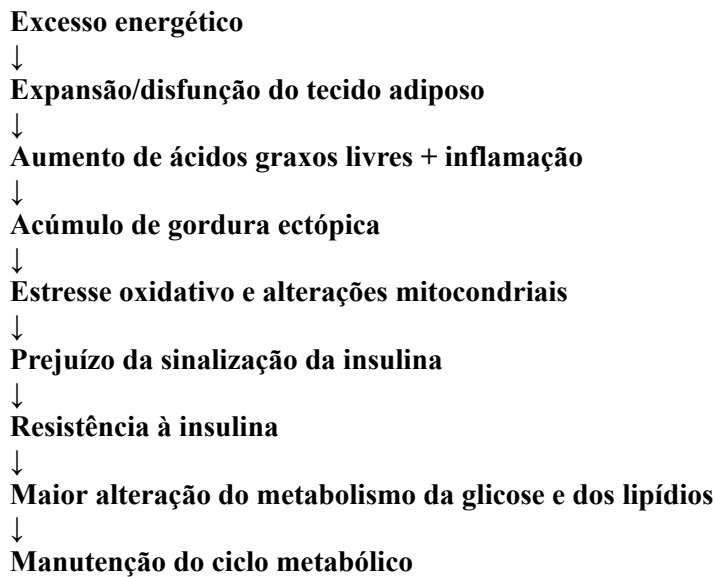
2.4.4 Integração entre inflamação, tecido adiposo, estresse oxidativo e mitocôndrias

Os quatro mecanismos descritos não devem ser considerados processos independentes. Pelo contrário, existe intensa interação entre inflamação metabólica, disfunção do tecido adiposo, estresse oxidativo e alterações mitocondriais.

A expansão excessiva do tecido adiposo pode promover hipertrofia dos adipócitos, aumento da lipólise e produção de mediadores inflamatórios. O aumento dos ácidos graxos livres pode favorecer acúmulo de lipídios em fígado e músculo, enquanto a inflamação pode interferir na sinalização da insulina.

Ao mesmo tempo, o excesso de substratos energéticos pode aumentar a demanda sobre as mitocôndrias, favorecendo alterações na produção de espécies reativas. O estresse oxidativo pode intensificar a inflamação e comprometer ainda mais a sinalização da insulina.

Estabelece-se, portanto, um ciclo metabólico no qual diferentes mecanismos se reforçam mutuamente:



Dessa maneira, a resistência à insulina deve ser compreendida como resultado de uma complexa interação entre diferentes sistemas metabólicos. A disfunção do tecido adiposo fornece grande parte dos sinais lipídicos e inflamatórios, enquanto o estresse oxidativo e as alterações mitocondriais podem amplificar o comprometimento celular. Esses processos convergem para a alteração da sinalização da insulina e para a redução da capacidade dos tecidos de utilizar e armazenar adequadamente os nutrientes.

A compreensão integrada desses mecanismos é fundamental para explicar por que a resistência à insulina está associada a um conjunto amplo de alterações metabólicas, incluindo hiperglicemia, hiperinsulinemia, dislipidemia, esteatose hepática, obesidade visceral e aumento do risco de diabetes mellitus tipo 2 e doenças cardiovasculares.

Claro. A seguir, apresento a **Seção 3** em formato acadêmico, mantendo a lógica das seções anteriores e destacando como esses fatores, embora não sejam necessariamente mecanismos moleculares primários, podem favorecer ou agravar a resistência à insulina e as alterações do metabolismo.

3. FATORES INDIRETOS ASSOCIADOS À ALTERAÇÃO METABÓLICA

As alterações metabólicas observadas em indivíduos com resistência à insulina são resultado da interação entre fatores genéticos, ambientais, comportamentais, hormonais e fisiológicos. Além dos mecanismos diretamente envolvidos na sinalização da insulina, diversos fatores indiretos podem modificar o metabolismo e contribuir para o desenvolvimento ou agravamento da resistência à insulina. Entre esses fatores destacam-se os hábitos alimentares, o nível de atividade física, a obesidade e a distribuição da gordura corporal, a qualidade do sono, o estresse psicológico, as alterações hormonais, o uso de determinados medicamentos, as modificações da microbiota intestinal e o processo de envelhecimento.

Esses fatores não atuam de maneira isolada. Frequentemente, existe uma relação bidirecional entre eles, formando um conjunto de alterações capazes de favorecer o excesso energético, o acúmulo de gordura visceral, a inflamação metabólica, o estresse oxidativo e as alterações na sinalização da insulina. Dessa forma, a identificação desses fatores é importante tanto para a compreensão da fisiopatologia quanto para a prevenção e o manejo das alterações metabólicas.

3.1 Alimentação

A alimentação representa um dos principais fatores ambientais capazes de influenciar o metabolismo e a sensibilidade à insulina. A quantidade, a qualidade e a frequência dos alimentos consumidos interferem diretamente na disponibilidade de energia, no metabolismo dos carboidratos e lipídios e na composição corporal.

Dietas caracterizadas pelo consumo excessivo de energia, especialmente quando associadas a elevada quantidade de alimentos ultraprocessados, açúcares adicionados e gorduras de baixa qualidade nutricional, podem favorecer o ganho de peso e o acúmulo de gordura visceral. O excesso energético persistente aumenta a necessidade de armazenamento de nutrientes e pode ultrapassar a capacidade funcional do tecido adiposo.

O consumo excessivo de carboidratos refinados e alimentos com elevada densidade energética pode promover elevações repetidas da glicemia e da secreção de insulina. Quando esse padrão alimentar é mantido por longos períodos, especialmente associado ao excesso calórico, pode contribuir para alterações na sensibilidade à insulina e na composição corporal.

Por outro lado, padrões alimentares caracterizados por maior consumo de fibras, vegetais, frutas, leguminosas, proteínas adequadas e fontes de gorduras insaturadas estão associados a melhor qualidade metabólica. As fibras alimentares, por exemplo, podem retardar a absorção de carboidratos, contribuir para maior saciedade e influenciar positivamente a microbiota intestinal.

A alimentação também interfere no metabolismo por meio da composição dos ácidos graxos ingeridos. O excesso de determinados tipos de gordura pode favorecer alterações no metabolismo lipídico e o acúmulo de lipídios em tecidos metabolicamente ativos.

Portanto, a alimentação inadequada pode atuar como fator indireto para resistência à insulina principalmente por favorecer **excesso energético, ganho de peso, adiposidade visceral, alterações lipídicas, inflamação e alterações da microbiota intestinal**.

3.2 Sedentarismo

A prática insuficiente de atividade física constitui importante fator associado à resistência à insulina. O músculo esquelético representa um dos principais tecidos responsáveis pela utilização da glicose e desempenha papel fundamental na manutenção da homeostase energética.

Durante a atividade física, a contração muscular estimula a captação de glicose por mecanismos que podem ocorrer parcialmente independentemente da insulina. Esse processo envolve o aumento da disponibilidade de GLUT4 na membrana das células musculares, permitindo maior entrada de glicose no tecido.

Quando existe sedentarismo prolongado, ocorre redução desse estímulo metabólico. A menor utilização de glicose pelo músculo pode contribuir para alterações no metabolismo energético e para redução da sensibilidade à insulina.

Além disso, a ausência de atividade física favorece o aumento da adiposidade corporal e pode reduzir a massa muscular. Como o músculo representa um importante tecido consumidor de glicose, a redução da massa e da atividade muscular pode comprometer ainda mais a capacidade de utilização desse substrato.

A prática regular de exercícios, por outro lado, pode melhorar a captação de glicose, aumentar a capacidade oxidativa muscular, favorecer a manutenção da massa muscular e reduzir a gordura visceral.

Assim, o sedentarismo pode contribuir para a resistência à insulina por meio de diferentes mecanismos:

Sedentarismo → menor utilização de glicose + menor atividade muscular + aumento da adiposidade → alterações metabólicas → redução da sensibilidade à insulina.

3.3 Obesidade e distribuição da gordura corporal

A obesidade constitui um dos principais fatores associados à resistência à insulina. Entretanto, não apenas a quantidade total de gordura corporal é relevante; sua distribuição também apresenta grande importância metabólica.

O tecido adiposo visceral apresenta maior associação com alterações metabólicas do que o tecido adiposo subcutâneo. O excesso de gordura visceral está relacionado ao aumento da liberação de ácidos graxos livres, produção de mediadores inflamatórios e alterações na secreção de adipocinas.

A expansão excessiva dos adipócitos pode levar à hipertrofia celular e à disfunção do tecido adiposo. Quando a capacidade de armazenamento seguro de lipídios é ultrapassada, aumenta a possibilidade de deposição de gordura em órgãos como fígado, músculo e pâncreas.

Esse processo, denominado **acúmulo de gordura ectópica**, pode contribuir para a lipotoxicidade e para a interferência na sinalização da insulina.

A obesidade também está frequentemente associada à inflamação metabólica de baixo grau. Adipócitos hipertrofiados e células imunes presentes no tecido adiposo podem produzir mediadores capazes de interferir na ação da insulina.

Portanto, a relação entre obesidade e resistência à insulina não depende exclusivamente do peso corporal. A **quantidade, distribuição e funcionalidade do tecido adiposo** são determinantes importantes do risco metabólico.

3.4 Sono inadequado

O sono desempenha importante papel na regulação do metabolismo energético, da secreção hormonal e do comportamento alimentar. Alterações na duração ou na qualidade do sono podem interferir na sensibilidade à insulina e favorecer alterações metabólicas.

A privação ou fragmentação crônica do sono pode estar associada a alterações na regulação de hormônios relacionados à fome e à saciedade, além de alterações na resposta ao estresse. Essas modificações podem favorecer aumento do apetite e maior ingestão energética em determinados indivíduos.

A restrição do sono também pode estar associada à alteração da sensibilidade à insulina e da regulação da glicose. Além disso, indivíduos com sono inadequado podem apresentar maior fadiga durante o dia, reduzindo a prática de atividade física e favorecendo o sedentarismo.

Distúrbios respiratórios relacionados ao sono, particularmente a apneia obstrutiva do sono, também podem estar associados a alterações metabólicas, especialmente quando coexistem com obesidade.

Dessa maneira, o sono inadequado pode atuar indiretamente sobre o metabolismo por meio da interação entre **alterações hormonais, comportamento alimentar, atividade física, resposta ao estresse e sensibilidade à insulina**.

3.5 Estresse psicológico

O estresse psicológico crônico pode influenciar o metabolismo por meio da ativação persistente dos sistemas neuroendócrinos relacionados à resposta ao estresse.

Em situações de estresse, ocorre ativação do sistema nervoso simpático e do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, com aumento da liberação de catecolaminas e cortisol. Essas substâncias participam da mobilização de energia para situações de demanda imediata.

Quando a resposta ao estresse é prolongada, entretanto, a exposição persistente a esses mediadores pode contribuir para alterações metabólicas. O cortisol, por exemplo, participa da regulação do metabolismo da glicose e pode favorecer aumento da disponibilidade de glicose no sangue.

O estresse crônico também pode influenciar o comportamento alimentar, o sono e a prática de atividade física. Algumas pessoas apresentam aumento da ingestão alimentar, especialmente de alimentos com elevada densidade energética, em situações de estresse.

Dessa forma, o impacto metabólico do estresse psicológico pode ocorrer tanto por mecanismos neuroendócrinos quanto por alterações comportamentais.

Pode-se estabelecer a seguinte relação:

Estresse crônico → ativação neuroendócrina → alterações hormonais + alterações do sono + mudanças alimentares → aumento do risco metabólico → resistência à insulina.

3.6 Alterações hormonais

Diversos hormônios participam da regulação do metabolismo energético e podem influenciar a sensibilidade à insulina. Alterações na produção ou ação desses hormônios podem contribuir para modificações no metabolismo da glicose, lipídios e proteínas.

O cortisol, por exemplo, aumenta a disponibilidade de substratos energéticos e participa da regulação da gliconeogênese. Quando existe exposição excessiva ou prolongada ao cortisol, pode ocorrer piora da sensibilidade à insulina em determinados contextos.

Os hormônios tireoidianos também exercem influência sobre o metabolismo energético, participando da regulação do gasto energético, da utilização de substratos e da função de diferentes tecidos.

Os hormônios sexuais também apresentam relação com a distribuição de gordura corporal e a sensibilidade à insulina. Alterações hormonais ao longo do envelhecimento e em determinadas condições clínicas podem modificar a composição corporal e o metabolismo.

Outro exemplo importante é o hormônio do crescimento, que apresenta efeitos metabólicos complexos e pode influenciar a utilização de glicose e lipídios.

Assim, alterações hormonais podem contribuir para a resistência à insulina por diferentes mecanismos, incluindo alterações na composição corporal, metabolismo hepático, utilização de glicose e distribuição de gordura.

É importante, entretanto, considerar que a relação entre hormônios e resistência à insulina é complexa e depende do hormônio envolvido, intensidade da alteração e contexto clínico.

3.7 Medicamentos

Determinados medicamentos podem interferir no metabolismo da glicose, dos lipídios e na sensibilidade à insulina. Esse efeito varia de acordo com o princípio ativo, dose, duração do tratamento e características individuais do paciente.

Os **glicocorticoides** constituem um dos exemplos mais importantes, pois podem aumentar a produção hepática de glicose e reduzir a sensibilidade periférica à insulina. O uso prolongado ou em doses elevadas pode favorecer hiperglicemia e, em indivíduos predispostos, precipitar ou agravar alterações glicêmicas.

Alguns medicamentos utilizados no tratamento de determinadas doenças psiquiátricas, especialmente alguns antipsicóticos de segunda geração, também podem estar associados a ganho de peso e alterações no metabolismo da glicose e dos lipídios.

Outras classes de medicamentos podem apresentar efeitos metabólicos dependendo do contexto clínico. Por esse motivo, a avaliação de pacientes com alterações glicêmicas deve considerar não apenas os hábitos de vida, mas também os medicamentos utilizados.

Entretanto, a possibilidade de determinado medicamento contribuir para alterações metabólicas não significa que ele deva ser suspenso ou modificado sem avaliação médica. O benefício terapêutico e o risco metabólico devem ser analisados individualmente.

3.8 Microbiota intestinal

A microbiota intestinal é constituída por um conjunto complexo de microrganismos que vivem no trato gastrointestinal e participam de processos relacionados à digestão, metabolismo, imunidade e comunicação entre intestino e outros órgãos.

Alterações na composição e na função da microbiota intestinal, denominadas **disbiose**, têm sido estudadas como possíveis fatores associados à obesidade e à resistência à insulina.

Os microrganismos intestinais participam da fermentação de componentes da dieta, especialmente fibras, produzindo metabólitos como os ácidos graxos de cadeia curta. Esses compostos podem influenciar a integridade da barreira intestinal, o metabolismo energético e a resposta imunológica.

Alterações na microbiota podem estar associadas ao aumento da permeabilidade intestinal em determinados contextos, favorecendo a passagem de componentes bacterianos para a circulação. Esses componentes podem estimular respostas inflamatórias e contribuir para a inflamação metabólica.

Além disso, a microbiota pode influenciar a extração energética dos alimentos, o metabolismo dos ácidos biliares e a sinalização envolvendo o intestino, fígado, tecido adiposo e cérebro.

A relação entre microbiota e resistência à insulina, entretanto, é complexa e multifatorial. A composição da microbiota sofre influência da alimentação, atividade física, medicamentos, idade, ambiente e outros fatores. Portanto, a disbiose deve ser entendida como parte de uma rede metabólica e não como causa isolada da resistência à insulina.

3.9 Envelhecimento

O envelhecimento está associado a diversas alterações fisiológicas que podem modificar o metabolismo e reduzir a sensibilidade à insulina. Entre essas alterações estão mudanças na composição corporal, redução progressiva da massa muscular, aumento relativo da gordura visceral e redução da atividade física.

A perda de massa muscular, conhecida como sarcopenia quando associada à redução de força e/ou desempenho físico, possui relevância metabólica porque o músculo representa um importante local de captação e utilização da glicose.

Com o envelhecimento, também podem ocorrer alterações na função mitocondrial, aumento do estresse oxidativo e mudanças na regulação inflamatória. Esses processos podem contribuir para a redução da capacidade metabólica dos tecidos.

Além disso, alterações hormonais relacionadas à idade podem modificar a composição corporal e a distribuição da gordura. A redução de determinados hormônios anabólicos e alterações nos hormônios sexuais podem favorecer aumento da adiposidade e redução da massa muscular.

Outro fator importante é a redução da atividade física, que frequentemente acompanha o processo de envelhecimento, embora não seja uma consequência inevitável. A manutenção de atividade física regular e de massa muscular pode contribuir para preservar a sensibilidade à insulina.

Assim, o envelhecimento pode favorecer a resistência à insulina por meio da interação entre:

Envelhecimento → redução da massa muscular + aumento da gordura visceral + menor atividade física + alterações hormonais + estresse oxidativo + alterações mitocondriais → redução da sensibilidade à insulina.

É importante destacar que o envelhecimento cronológico não determina necessariamente o desenvolvimento de resistência à insulina. Há grande variabilidade individual e os hábitos de vida, composição corporal, nível de atividade física e presença de doenças crônicas exercem importante influência sobre o perfil metabólico.

3.10 Integração dos fatores indiretos

Os fatores indiretos associados às alterações metabólicas atuam de maneira interdependente. A alimentação inadequada pode favorecer obesidade, enquanto o sedentarismo reduz o gasto energético e a utilização muscular de glicose. A obesidade visceral pode aumentar a inflamação e a liberação de ácidos graxos livres, enquanto o sono inadequado e o estresse psicológico podem contribuir para alterações hormonais e comportamentais.

Paralelamente, medicamentos, alterações hormonais, envelhecimento e modificações da microbiota intestinal podem atuar como fatores adicionais, intensificando as alterações metabólicas em indivíduos predispostos.

Dessa forma, pode-se representar a interação desses fatores da seguinte maneira:

Alimentação inadequada + sedentarismo



Excesso energético



Obesidade e aumento da gordura visceral



Disfunção do tecido adiposo



Inflamação + aumento de ácidos graxos livres



Estresse oxidativo + alterações mitocondriais



Alteração da sinalização da insulina



Resistência à insulina



Hiperinsulinemia compensatória e alterações metabólicas

Paralelamente:

Sono inadequado + estresse psicológico + alterações hormonais + medicamentos + envelhecimento + alterações da microbiota

podem atuar como fatores moduladores capazes de **agravar ou perpetuar** esse ciclo.

Portanto, a resistência à insulina deve ser compreendida como uma condição multifatorial, na qual fatores diretos e indiretos interagem continuamente. Essa visão é importante porque demonstra que a alteração metabólica não depende exclusivamente da ação da insulina ou de uma única alteração molecular, mas resulta da interação entre genética, estilo de vida, composição corporal, ambiente, envelhecimento e funcionamento integrado dos diferentes sistemas fisiológicos.

Síntese dos principais fatores

Fator	Principal mecanismo associado	Consequência metabólica
Alimentação inadequada	Excesso energético e alterações na qualidade dos nutrientes	Ganho de peso, lipotoxicidade e piora da sensibilidade à insulina
Sedentarismo	Menor utilização muscular de glicose	Redução da captação periférica de glicose
Obesidade visceral	Disfunção adipocitária e inflamação	Resistência à insulina e alterações lipídicas
Sono inadequado	Alterações hormonais e comportamentais	Piora da regulação glicêmica e do apetite
Estresse crônico	Ativação persistente do eixo do estresse	Alterações da glicose e composição corporal
Alterações hormonais	Modificação do metabolismo energético	Alterações na sensibilidade à insulina
Medicamentos	Efeitos sobre gliconeogênese, peso e sinalização metabólica	Hiperglicemia e/ou resistência à insulina
Microbiota intestinal	Alteração de metabólitos e resposta inflamatória	Possível aumento da inflamação e resistência à insulina
Envelhecimento	Sarcopenia, adiposidade visceral e alterações metabólicas	Redução progressiva da sensibilidade à insulina

Em conjunto, esses fatores demonstram que a manutenção da saúde metabólica depende de uma abordagem ampla. A identificação e a modificação dos fatores de risco potencialmente reversíveis, particularmente alimentação inadequada, sedentarismo, excesso de adiposidade, sono insuficiente e estresse crônico, constituem elementos fundamentais para reduzir a progressão da resistência à insulina e suas consequências metabólicas.

4. INTERAÇÃO ENTRE OS FATORES

Cadeia fisiopatológica:

Sedentarismo + excesso calórico
↓
Aumento da adiposidade visceral
↓
Maior liberação de ácidos graxos livres
↓
Inflamação crônica de baixo grau
↓
Estresse oxidativo e alterações mitocondriais
↓
Prejuízo da sinalização da insulina
↓
Menor captação de glicose
↓
Hiperinsulinemia compensatória
↓
Alterações metabólicas
↓
Pré-diabetes / diabetes mellitus tipo 2 e outras complicações metabólicas

5. PRINCIPAIS ALTERAÇÕES METABÓLICAS ASSOCIADAS À RESISTÊNCIA À INSULINA

A resistência à insulina provoca alterações que ultrapassam o controle da glicemia, afetando de maneira integrada o metabolismo dos carboidratos, lipídios, proteínas e o funcionamento de órgãos metabolicamente importantes, especialmente fígado, músculo esquelético e tecido adiposo. Inicialmente, o organismo pode compensar a redução da sensibilidade à insulina por meio do aumento da secreção pancreática do hormônio. Entretanto, com a persistência da resistência à insulina, os mecanismos compensatórios podem tornar-se insuficientes, favorecendo o aparecimento de hiperglicemia e outras alterações metabólicas.

As alterações metabólicas associadas à resistência à insulina estão inter-relacionadas. A redução da captação periférica de glicose pode coexistir com aumento da produção hepática de glicose, enquanto a resistência à insulina no tecido adiposo favorece maior liberação de ácidos graxos livres. Esses ácidos graxos, por sua vez, podem contribuir para alterações no fígado e no músculo, estabelecendo um ciclo de agravamento da disfunção metabólica.

5.1 Alterações no metabolismo dos carboidratos

A resistência à insulina apresenta como uma de suas principais consequências a alteração do metabolismo da glicose. Em condições fisiológicas, a insulina promove a captação de glicose pelo músculo e tecido adiposo, estimula seu armazenamento e reduz a produção hepática de glicose.

Quando os tecidos se tornam menos sensíveis à insulina, a capacidade de utilização da glicose diminui. No músculo esquelético, principal tecido responsável pela captação de glicose estimulada pela insulina, ocorre redução da translocação do GLUT4 para a membrana celular. Consequentemente, uma quantidade maior de glicose permanece na circulação.

Simultaneamente, a resistência à insulina no fígado reduz a capacidade do hormônio de suprimir a produção hepática de glicose. Como resultado, processos como gliconeogênese e glicogenólise podem permanecer mais ativos do que o adequado, contribuindo para o aumento da glicemia.

Nas fases iniciais, o pâncreas geralmente responde aumentando a secreção de insulina. Essa hiperinsulinemia compensatória pode manter a glicemia próxima da normalidade durante determinado período. Com a progressão da resistência e eventual comprometimento da função das células beta, a compensação torna-se insuficiente e ocorre elevação progressiva da glicemia.

Esse processo pode evoluir por diferentes estágios:

Resistência à insulina → hiperinsulinemia compensatória → alteração da tolerância à glicose → pré-diabetes → diabetes mellitus tipo 2.

Além da hiperglicemia de jejum, pode ocorrer elevação da glicemia após as refeições, principalmente devido à redução da captação periférica de glicose e à supressão inadequada da produção hepática de glicose.

A hiperglicemia persistente também pode contribuir para a chamada **glicotoxicidade**, caracterizada pelos efeitos metabólicos prejudiciais da exposição prolongada dos tecidos a concentrações elevadas de glicose. Esse processo pode aumentar o estresse oxidativo e contribuir para o comprometimento progressivo da função das células beta pancreáticas.

Portanto, a resistência à insulina promove um desequilíbrio entre a entrada, utilização, armazenamento e produção de glicose, constituindo uma das bases fisiopatológicas do diabetes mellitus tipo 2.

5.2 Alterações no metabolismo lipídico

As alterações no metabolismo lipídico representam outra manifestação importante da resistência à insulina. Em condições normais, a insulina reduz a lipólise no tecido adiposo e favorece o armazenamento de energia. Quando ocorre resistência à insulina, o efeito antilipolítico do hormônio torna-se menos eficiente.

Como consequência, ocorre aumento da mobilização de triglicerídeos armazenados nos adipócitos e maior liberação de **ácidos graxos livres** para a circulação.

O excesso de ácidos graxos livres pode ser direcionado ao fígado e ao músculo, favorecendo o acúmulo de gordura ectópica. No fígado, esse processo pode contribuir para a esteatose hepática. No músculo, pode ocorrer acúmulo de lipídios intramusculares e formação de intermediários capazes de interferir na sinalização da insulina.

A resistência à insulina também está associada a alterações nas lipoproteínas plasmáticas. Um padrão frequentemente observado em indivíduos com resistência à insulina é caracterizado por aumento dos triglicerídeos, redução do HDL-colesterol e presença de partículas de LDL menores e mais densas. Esse conjunto de alterações é conhecido como **dislipidemia aterogênica**.

A elevação dos triglicerídeos pode ocorrer devido ao aumento do fluxo de ácidos graxos para o fígado e à maior produção hepática de lipoproteínas ricas em triglicerídeos.

A redução do HDL-colesterol também está relacionada às alterações do transporte e metabolismo das lipoproteínas. Consequentemente, a resistência à insulina pode contribuir para um perfil lipídico associado a maior risco cardiovascular.

Assim, o metabolismo lipídico na resistência à insulina pode ser resumido por:

Resistência à insulina → aumento da lipólise → aumento de ácidos graxos livres → maior produção hepática de triglicerídeos → hipertrigliceridemia + redução do HDL → dislipidemia aterogênica.

Essas alterações demonstram que a resistência à insulina não é apenas um distúrbio do metabolismo da glicose, mas uma condição que compromete de maneira importante o equilíbrio energético e lipídico.

5.3 Alterações no metabolismo hepático

O fígado ocupa posição central na regulação do metabolismo energético. Esse órgão participa da produção, armazenamento e utilização de glicose, além de exercer papel fundamental na síntese e distribuição dos lipídios.

Em condições fisiológicas, a insulina inibe a produção hepática de glicose após as refeições. Na resistência à insulina, essa ação torna-se inadequada. O fígado pode continuar produzindo glicose mesmo diante de concentrações elevadas de insulina, contribuindo para a hiperglicemia, especialmente durante o jejum.

A resistência hepática à insulina também está associada a alterações do metabolismo lipídico. O aumento da chegada de ácidos graxos livres provenientes do tecido adiposo fornece maior quantidade de substrato para a síntese de triglicerídeos hepáticos.

Quando a capacidade de armazenamento e exportação de lipídios pelo fígado é ultrapassada, pode ocorrer acúmulo de triglicerídeos nos hepatócitos, caracterizando a esteatose hepática.

Um aspecto importante é que diferentes vias metabólicas hepáticas podem apresentar respostas distintas à insulina. Assim, pode existir resistência à capacidade da insulina de suprimir adequadamente a produção de glicose, enquanto determinadas vias relacionadas à síntese de lipídios permanecem relativamente preservadas ou até aumentadas.

Esse fenômeno contribui para a coexistência de **hiperglicemia e aumento da síntese hepática de lipídios**, tornando a resistência à insulina uma condição particularmente relevante para o desenvolvimento de alterações metabólicas hepáticas.

A esteatose hepática pode, por sua vez, agravar a resistência à insulina, criando um ciclo de retroalimentação:

Resistência à insulina → aumento de ácidos graxos hepáticos → acúmulo de triglicerídeos → esteatose hepática → alterações na sinalização da insulina → agravamento da resistência hepática à insulina.

Dessa forma, o fígado constitui um dos principais órgãos envolvidos na manutenção das alterações metabólicas associadas à resistência à insulina.

5.4 Alterações no metabolismo muscular

O músculo esquelético é um dos principais tecidos responsáveis pela utilização da glicose e dos ácidos graxos. Por esse motivo, alterações na resposta muscular à insulina apresentam grande impacto sobre o metabolismo sistêmico.

Em condições normais, a insulina estimula a translocação do GLUT4 para a membrana das células musculares, aumentando a captação de glicose. A glicose captada pode ser utilizada para produção de energia ou armazenada na forma de glicogênio.

Na resistência muscular à insulina, a ativação da via IRS-PI3K-AKT é reduzida, comprometendo a translocação do GLUT4. Como consequência, diminui a entrada de glicose no músculo e aumenta sua permanência na circulação.

Além disso, o excesso de ácidos graxos pode levar ao acúmulo de lipídios intramusculares. Determinados intermediários lipídicos podem interferir na sinalização da insulina e contribuir para a redução da captação de glicose.

A capacidade oxidativa do músculo também possui importância. O músculo metabolicamente ativo apresenta maior capacidade de utilizar glicose e ácidos graxos como fontes de energia. Em indivíduos sedentários, a redução do estímulo muscular pode contribuir para alterações na utilização desses substratos.

A manutenção ou aumento da massa muscular e a prática regular de atividade física são, portanto, importantes para a saúde metabólica. O exercício pode estimular a captação de glicose pelo músculo por mecanismos dependentes e independentes da insulina, além de promover adaptações na capacidade oxidativa e na função mitocondrial.

A resistência muscular à insulina pode ser sintetizada da seguinte maneira:

Resistência à insulina → redução da sinalização PI3K/AKT → menor translocação do GLUT4 → menor captação muscular de glicose → aumento da glicose circulante.

Quando associada ao acúmulo de gordura intramuscular, essa alteração pode contribuir para um ciclo de deterioração progressiva da sensibilidade à insulina.

5.5 Síndrome metabólica

A síndrome metabólica representa uma condição clínica caracterizada pela associação de diferentes fatores de risco cardiometabólico. A resistência à insulina constitui um dos mecanismos fisiopatológicos centrais associados à síndrome, embora os critérios diagnósticos sejam baseados na presença de componentes clínicos e laboratoriais específicos.

De maneira geral, a síndrome metabólica envolve a combinação de alterações como **obesidade abdominal, elevação da pressão arterial, aumento dos triglicerídeos, redução do HDL-colesterol e alteração da glicemia.**

A presença simultânea desses fatores aumenta o risco de desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 e doenças cardiovasculares.

A resistência à insulina contribui para diversos componentes da síndrome. A resistência no tecido adiposo aumenta a liberação de ácidos graxos livres; a resistência hepática favorece

aumento da produção de glicose e alterações lipídicas; e a resistência muscular reduz a captação periférica de glicose.

Além disso, a obesidade visceral está associada à inflamação metabólica, alterações na secreção de adipocinas e maior fluxo de ácidos graxos para o fígado.

O conjunto desses mecanismos contribui para a formação de um ambiente metabólico caracterizado por:

- **hiperglicemia ou alteração da glicemia;**
- **hipertrigliceridemia;**
- **redução do HDL-colesterol;**
- **aumento da adiposidade abdominal;**
- **elevação da pressão arterial;**
- **maior risco cardiovascular.**

A síndrome metabólica, portanto, não representa uma doença isolada, mas um agrupamento de fatores que compartilham mecanismos fisiopatológicos e aumentam o risco de eventos cardiovasculares e diabetes.

5.5.1 Relação entre resistência à insulina e síndrome metabólica

A relação pode ser compreendida como uma sequência de eventos metabólicos interligados:

Excesso energético + sedentarismo

↓

Aumento da adiposidade visceral

↓

Disfunção do tecido adiposo

↓

Resistência à insulina + aumento de ácidos graxos livres

↓

Inflamação metabólica + alterações hepáticas e musculares

↓

Hiperinsulinemia + hiperglicemia + dislipidemia

↓

Síndrome metabólica

↓

Aumento do risco cardiovascular e diabetes mellitus tipo 2

Essa integração demonstra que as alterações metabólicas não devem ser avaliadas isoladamente. A hiperglicemia, a dislipidemia, a obesidade abdominal e a hipertensão frequentemente fazem parte de um mesmo processo fisiopatológico.

5.6 Integração das principais alterações metabólicas

As alterações do metabolismo dos carboidratos, lipídios, fígado e músculo estão intimamente relacionadas e podem se potencializar mutuamente.

A resistência muscular à insulina reduz a utilização da glicose, enquanto a resistência hepática aumenta sua produção. Paralelamente, a resistência do tecido adiposo aumenta a liberação de ácidos graxos livres, que podem ser direcionados ao fígado e ao músculo.

No fígado, o excesso de ácidos graxos pode favorecer a síntese e o acúmulo de triglicerídeos, enquanto no músculo pode contribuir para o acúmulo de lipídios intramusculares. Esses processos podem intensificar a resistência à insulina.

O resultado é um ciclo metabólico:

Resistência à insulina

↓

↓ **Captação muscular de glicose**

↓

↑ **Glicose circulante**

Simultaneamente:

Resistência adiposa à insulina

↓

↑ **Lipólise**

↓

↑ **Ácidos graxos livres**

↓

Esteatose hepática + gordura intramuscular

↓

Piora da resistência à insulina

E ainda:

Resistência hepática à insulina

↓

↑ **Produção hepática de glicose + ↑ produção de triglicerídeos**

↓

Hiperglicemia + dislipidemia

A associação dessas alterações com obesidade abdominal e hipertensão arterial cria o quadro metabólico característico da **síndrome metabólica**, aumentando progressivamente o risco de diabetes mellitus tipo 2 e doenças cardiovasculares.

Síntese da seção

Alteração	Principal mecanismo	Consequência
Carboidratos	↓ captação periférica + ↑ produção hepática de glicose	Hiperglicemia
Lipídios	↑ lipólise + ↑ ácidos graxos livres	Hipertrigliceridemia e dislipidemia
Fígado	Resistência à insulina + acúmulo de lipídios	Esteatose e ↑ produção de glicose
Músculo	↓ GLUT4 e ↓ captação de glicose	Menor utilização periférica de glicose
Síndrome metabólica	Associação de alterações metabólicas e cardiovasculares	↑ risco de diabetes tipo 2 e doença cardiovascular

Em síntese, a resistência à insulina promove uma **alteração sistêmica do metabolismo energético**, afetando simultaneamente a utilização da glicose, o metabolismo lipídico, a função hepática e muscular. A progressão dessas alterações pode culminar na síndrome metabólica, representando uma importante etapa na evolução das doenças cardiometabólicas.

6. MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DA RESISTÊNCIA À INSULINA

A avaliação da resistência à insulina é importante para a identificação precoce de alterações metabólicas e para a estimativa do risco de desenvolvimento de pré-diabetes, diabetes mellitus tipo 2 e doenças cardiovasculares. Entretanto, a resistência à insulina é um fenômeno fisiopatológico complexo e não existe um único exame clínico ou laboratorial capaz de caracterizá-la de maneira completa em todos os indivíduos.

Na prática clínica, sua investigação geralmente envolve a combinação de **avaliação antropométrica, parâmetros clínicos, exames laboratoriais e, quando indicado, índices derivados da glicemia e da insulina**. Em contextos de pesquisa, métodos mais complexos podem ser utilizados para quantificar a sensibilidade à insulina com maior precisão.

É importante diferenciar a avaliação da resistência à insulina da avaliação do diabetes. Glicemia e hemoglobina glicada são fundamentais para diagnosticar alterações do metabolismo glicídico, mas não medem diretamente a resistência à insulina. Por isso, a interpretação deve considerar o conjunto de informações clínicas e laboratoriais.

6.1 Avaliação clínica

A avaliação clínica representa uma etapa fundamental na identificação de indivíduos com maior probabilidade de apresentar resistência à insulina. Embora parâmetros como peso e índice de massa corporal (IMC) não sejam medidas diretas da sensibilidade à insulina, eles fornecem informações importantes sobre composição corporal e risco metabólico.

6.1.1 Peso corporal

O peso corporal é uma medida simples e amplamente utilizada na avaliação clínica. O excesso de peso, especialmente quando associado ao aumento da adiposidade visceral, está relacionado a maior probabilidade de resistência à insulina.

Entretanto, o peso isoladamente apresenta limitações, pois não diferencia massa muscular de massa adiposa e não informa a distribuição da gordura corporal. Dessa maneira, dois indivíduos com o mesmo peso podem apresentar perfis metabólicos diferentes.

Por esse motivo, o peso deve ser interpretado em conjunto com IMC, circunferência abdominal e, quando disponível, métodos de avaliação da composição corporal.

6.1.2 Índice de Massa Corporal

O IMC é calculado pela relação entre o peso corporal e o quadrado da altura:

$$\text{IMC} = \text{peso (kg)} / \text{altura}^2 \text{ (m)}$$

Esse índice é utilizado para classificação do estado nutricional e identificação de baixo peso, peso adequado, sobrepeso e obesidade em adultos.

O aumento do IMC, particularmente quando relacionado à obesidade, está associado a maior prevalência de resistência à insulina. Entretanto, assim como o peso corporal, o IMC não informa diretamente a quantidade ou distribuição da gordura corporal.

Um indivíduo com elevada massa muscular, por exemplo, pode apresentar IMC elevado sem necessariamente apresentar excesso de tecido adiposo. Por isso, a interpretação deve ser realizada considerando outras características clínicas.

6.1.3 Circunferência abdominal

A circunferência abdominal constitui uma medida antropométrica particularmente relevante na avaliação do risco metabólico porque fornece uma estimativa indireta da adiposidade central.

O aumento da gordura abdominal, especialmente visceral, está associado a maior liberação de ácidos graxos livres e mediadores inflamatórios, além de alterações na função do tecido adiposo.

Consequentemente, indivíduos com maior adiposidade abdominal apresentam maior probabilidade de desenvolver resistência à insulina, dislipidemia, hipertensão arterial e síndrome metabólica.

A circunferência abdominal, portanto, complementa o IMC ao fornecer informações sobre **onde a gordura está localizada**, e não apenas sobre a quantidade total de massa corporal.

6.1.4 Pressão arterial

A pressão arterial não é um marcador direto de resistência à insulina, mas sua avaliação é importante devido à forte associação entre alterações metabólicas e risco cardiovascular.

A hiperinsulinemia, a ativação do sistema nervoso simpático, alterações renais e vasculares e a associação com obesidade podem participar da relação entre resistência à insulina e hipertensão arterial.

A presença simultânea de hipertensão, obesidade abdominal, alterações da glicemia e dislipidemia aumenta a possibilidade de um quadro de síndrome metabólica.

Por isso, a pressão arterial deve fazer parte da avaliação global do risco cardiometabólico.

6.1.5 Composição corporal

A avaliação da composição corporal busca determinar a proporção de massa gorda, massa magra e, dependendo do método utilizado, sua distribuição corporal.

Métodos como bioimpedância elétrica, dobras cutâneas e absorciometria por dupla emissão de raios X (DEXA) podem fornecer informações adicionais sobre a composição corporal.

A avaliação da composição corporal pode ser particularmente útil porque a quantidade e a distribuição da gordura corporal estão relacionadas à sensibilidade à insulina. A presença de maior quantidade de gordura visceral e menor quantidade de massa muscular, por exemplo, pode estar associada a um perfil metabólico menos favorável.

Assim, a avaliação clínica pode ser resumida como:

Peso + IMC + circunferência abdominal + pressão arterial + composição corporal → avaliação global do risco metabólico.

6.2 Avaliação laboratorial

A avaliação laboratorial permite identificar alterações no metabolismo da glicose e dos lipídios e investigar possíveis consequências metabólicas associadas à resistência à insulina.

É importante destacar que nenhum desses exames, isoladamente, confirma necessariamente a presença de resistência à insulina. A interpretação deve considerar o contexto clínico, os medicamentos utilizados, o estado nutricional e outros fatores que possam interferir nos resultados.

6.2.1 Glicemia de jejum

A glicemia de jejum representa a concentração de glicose no sangue após período adequado de jejum.

É um exame amplamente utilizado para investigação e diagnóstico das alterações do metabolismo glicídico. A elevação da glicemia pode indicar alteração da regulação da glicose e, dependendo dos valores encontrados e dos critérios diagnósticos adotados, pode caracterizar pré-diabetes ou diabetes mellitus.

Entretanto, a glicemia de jejum não constitui uma medida direta da resistência à insulina. Nas fases iniciais da resistência, o aumento compensatório da secreção de insulina pode manter a glicemia dentro da faixa considerada normal.

Dessa forma, uma glicemia de jejum normal não exclui necessariamente a presença de resistência à insulina.

6.2.2 Insulina de jejum

A concentração de insulina em jejum pode fornecer informações complementares sobre a resposta pancreática diante da sensibilidade reduzida dos tecidos.

Em indivíduos com resistência à insulina, o pâncreas pode aumentar a secreção de insulina para compensar a menor resposta periférica, produzindo **hiperinsulinemia compensatória**.

A insulina de jejum, entretanto, apresenta variabilidade considerável e não possui, isoladamente, um ponto de corte universal capaz de diagnosticar resistência à insulina em todos os indivíduos.

Por esse motivo, sua utilização costuma ser mais informativa quando associada à glicemia de jejum e a índices como o HOMA-IR.

6.2.3 Hemoglobina glicada

A hemoglobina glicada (HbA1c) reflete a exposição média à glicose ao longo de aproximadamente dois a três meses, apresentando importante utilidade na avaliação do controle glicêmico e no diagnóstico de alterações do metabolismo da glicose, conforme os critérios clínicos estabelecidos.

Assim como a glicemia de jejum, a HbA1c **não mede diretamente a resistência à insulina**.

Sua importância está relacionada principalmente à identificação de hiperglicemia persistente e ao acompanhamento de indivíduos com diabetes ou alterações glicêmicas.

A utilização conjunta da HbA1c com outros parâmetros pode fornecer uma visão mais abrangente do estado metabólico do indivíduo.

6.2.4 Perfil lipídico

O perfil lipídico geralmente inclui avaliação de:

- colesterol total;
- LDL-colesterol;
- HDL-colesterol;
- triglicerídeos.

As alterações lipídicas são frequentes em indivíduos com resistência à insulina. Um padrão característico é a presença de **triglicerídeos elevados e HDL-colesterol reduzido**, frequentemente acompanhado por outras alterações das lipoproteínas.

Esse perfil está relacionado ao aumento do fluxo de ácidos graxos livres para o fígado, alterações na síntese e no transporte de lipídios e aumento da produção hepática de lipoproteínas ricas em triglicerídeos.

Embora o perfil lipídico não seja um teste direto de resistência à insulina, ele contribui para a avaliação do risco cardiometabólico global.

6.2.5 Marcadores hepáticos

A avaliação da função hepática pode ser relevante em indivíduos com suspeita ou diagnóstico de alterações metabólicas.

Enzimas como **ALT (TGP) e AST (TGO)** podem ser utilizadas na investigação de alterações hepáticas, embora não sejam marcadores específicos de resistência à insulina.

A presença de obesidade, resistência à insulina, hipertrigliceridemia e alterações das enzimas hepáticas podem levantar a possibilidade de doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica.

É importante ressaltar que enzimas hepáticas normais não excluem a presença de esteatose ou doença hepática metabólica. A avaliação pode exigir exames de imagem e, em situações específicas, métodos adicionais.

6.2.6 Outros marcadores conforme o objetivo clínico

Dependendo do objetivo da avaliação, outros exames podem ser solicitados. Entre eles podem estar marcadores relacionados à função renal, inflamação, metabolismo hormonal, composição corporal e avaliação de órgãos-alvo.

A escolha deve ser individualizada e baseada na história clínica, exame físico, fatores de risco e hipótese diagnóstica.

O princípio fundamental é evitar a solicitação indiscriminada de marcadores e priorizar exames que efetivamente contribuam para responder à questão clínica.

6.3 Índices de resistência à insulina

Além dos exames isolados, existem índices matemáticos que utilizam principalmente glicemia e insulina para estimar a resistência à insulina ou a função das células beta pancreáticas.

Esses índices são particularmente úteis em pesquisas e estudos epidemiológicos, embora alguns também sejam utilizados na prática clínica em contextos selecionados.

6.3.1 HOMA-IR

O **HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance)** é um dos índices mais utilizados para estimar resistência à insulina a partir da glicemia e da insulina em jejum.

A lógica do método baseia-se na relação entre a glicose circulante e a secreção de insulina necessária para manter a homeostase metabólica.

Uma das fórmulas tradicionalmente utilizadas, quando a glicose é expressa em mg/dL, é:

$$\text{HOMA-IR} = [\text{glicemia de jejum (mg/dL)} \times \text{insulina de jejum (\mu U/mL)}] / 405$$

Quando a glicose é expressa em mmol/L:

$$\text{HOMA-IR} = [\text{glicemia de jejum (mmol/L)} \times \text{insulina de jejum (\mu U/mL)}] / 22,5$$

Quanto maior o índice, maior tende a ser a estimativa de resistência à insulina.

Entretanto, é fundamental destacar que **não existe um ponto de corte universal de HOMA-IR aplicável a todas as populações**. Os valores podem variar de acordo com idade, sexo, população estudada, método laboratorial utilizado para dosagem da insulina e características clínicas.

Por isso, o HOMA-IR deve ser interpretado de acordo com o contexto e, quando possível, com referências específicas para a população avaliada.

6.3.2 HOMA-β

O **HOMA-β** é utilizado para estimar a função das células beta pancreáticas responsáveis pela produção de insulina.

Enquanto o HOMA-IR procura estimar a resistência à insulina, o HOMA-β fornece uma estimativa da capacidade secretora das células beta.

Essa avaliação é importante porque a evolução da resistência à insulina pode inicialmente ser acompanhada por aumento da secreção de insulina. Com a progressão da disfunção metabólica, entretanto, pode ocorrer deterioração progressiva da função das células beta.

Assim, a análise conjunta de resistência à insulina e função beta pode fornecer informações sobre diferentes estágios da alteração metabólica.

É importante ressaltar que o HOMA-β também é uma estimativa baseada em modelo matemático e não representa uma medida direta da função pancreática.

6.3.3 QUICKI

O **QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index)** é outro índice utilizado para estimar a sensibilidade à insulina a partir da glicemia e da insulina de jejum.

Sua fórmula tradicional utiliza o logaritmo dos valores de glicemia e insulina:

$$\text{QUICKI} = 1 / [\log(\text{insulina de jejum}) + \log(\text{glicemia de jejum})]$$

Diferentemente do HOMA-IR, no qual valores mais elevados indicam maior resistência à insulina, valores mais baixos do QUICKI estão associados a menor sensibilidade à insulina.

Assim como o HOMA-IR, o QUICKI apresenta maior utilidade em estudos metabólicos e pesquisas, devendo ser interpretado considerando as características da população e os métodos laboratoriais utilizados.

6.3.4 CLAMP EUGLICÊMICO-HIPERINSULINÊMICO

O **clamp euglicêmico-hiperinsulinêmico** é considerado o método de referência para avaliação experimental da sensibilidade à insulina e apresenta grande importância em pesquisas metabólicas.

O método consiste na infusão intravenosa controlada de insulina para produzir uma concentração elevada e relativamente estável do hormônio. Simultaneamente, é administrada glicose em quantidade ajustada para manter a glicemia dentro de uma faixa previamente estabelecida.

Durante o procedimento, a quantidade de glicose necessária para manter a euglicemia é utilizada como indicador da utilização de glicose pelo organismo sob determinada concentração de insulina.

De forma simplificada:

Infusão de insulina → aumento controlado da insulina circulante → infusão variável de glicose → manutenção da euglicemia → quantificação da utilização de glicose.

Quanto maior a quantidade de glicose necessária para manter a euglicemia durante a infusão de insulina, maior tende a ser a sensibilidade à insulina.

O método apresenta elevada precisão, mas sua utilização na prática clínica rotineira é limitada pela complexidade, necessidade de equipe treinada, monitorização contínua e maior custo. Por isso, é empregado principalmente em pesquisas e centros especializados.

6.4 Comparação entre os métodos de avaliação

Os diferentes métodos apresentam finalidades e níveis de complexidade distintos. A avaliação clínica é simples e acessível, sendo importante para identificar fatores de risco. Os exames laboratoriais fornecem informações sobre o metabolismo glicídico e lipídico, enquanto os índices como HOMA-IR e QUICKI permitem estimativas indiretas da sensibilidade à insulina.

O clamp euglicêmico-hiperinsulinêmico, por sua vez, apresenta maior precisão para investigação da sensibilidade à insulina, mas sua complexidade limita seu uso principalmente ao contexto de pesquisa.

Método	O que avalia	Principal utilização
Peso/IMC	Estado ponderal	Avaliação clínica
Circunferência abdominal	Adiposidade central	Risco cardiometabólico
Pressão arterial	Risco cardiovascular	Avaliação clínica
Composição corporal	Massa gorda e massa magra	Avaliação metabólica/nutricional

Método	O que avalia	Principal utilização
Glicemia de jejum	Glicemia basal	Investigação de alterações glicêmicas
Insulina de jejum	Secreção basal de insulina	Avaliação complementar
HbA1c	Exposição média à glicose	Diagnóstico/monitoramento glicêmico
Perfil lipídico	Metabolismo das lipoproteínas	Avaliação cardiometabólica
HOMA-IR	Estimativa de resistência à insulina	Pesquisa e avaliação metabólica selecionada
HOMA-β	Estimativa da função beta	Pesquisa/avaliação metabólica
QUICKI	Estimativa da sensibilidade à insulina	Principalmente pesquisa
Clamp euglicêmico-hiperinsulinêmico	Sensibilidade à insulina	Método de referência em pesquisa

6.5 Importância da avaliação integrada

A avaliação da resistência à insulina deve ser realizada de maneira integrada. Nenhum parâmetro isolado é capaz de representar completamente a complexidade desse fenômeno.

Um indivíduo pode apresentar glicemia normal e, simultaneamente, níveis elevados de insulina como mecanismo compensatório. Da mesma forma, alterações no perfil lipídico, aumento da circunferência abdominal e hipertensão podem indicar um perfil de elevado risco cardiometabólico mesmo antes do desenvolvimento de hiperglicemia manifesta.

Por isso, a investigação deve considerar:

Avaliação clínica

↓

Antropometria + composição corporal + pressão arterial

↓

Avaliação laboratorial

↓

Glicemia + HbA1c + insulina + perfil lipídico + avaliação hepática quando indicada

↓

Estimativa da resistência à insulina

↓

HOMA-IR/QUICKI quando apropriado

↓

Métodos especializados em situações específicas

↓

Interpretação integrada do risco metabólico

Dessa maneira, a avaliação adequada permite identificar alterações metabólicas precoces, reconhecer indivíduos com maior risco de progressão para diabetes mellitus tipo 2 e acompanhar a evolução do metabolismo ao longo do tempo. A interpretação deve sempre considerar o contexto clínico e as limitações de cada método, evitando que um único resultado seja utilizado de forma isolada para estabelecer conclusões sobre a presença ou ausência de resistência à insulina.

7. ESTRATÉGIAS PARA MELHORA DA SENSIBILIDADE À INSULINA

A resistência à insulina é uma alteração metabólica multifatorial, influenciada por fatores nutricionais, composição corporal, nível de atividade física, sono, estresse, idade, fatores hormonais e características individuais. Dessa forma, a melhora da sensibilidade à insulina deve ser abordada de maneira ampla, considerando não apenas a redução da glicemia, mas também a melhora da composição corporal, do metabolismo lipídico, da função muscular e da saúde metabólica como um todo.

As intervenções relacionadas ao estilo de vida constituem componentes fundamentais da prevenção e do tratamento das alterações metabólicas. Entre as principais estratégias estão a adequação alimentar, a prática regular de exercícios físicos, a redução da gordura corporal, a melhora do sono e o controle do estresse. Essas medidas podem atuar de maneira complementar, reduzindo fatores que contribuem para a resistência à insulina e favorecendo a recuperação da capacidade dos tecidos de responder ao hormônio.

7.1 Intervenções nutricionais

A alimentação exerce papel central na regulação do metabolismo energético e da sensibilidade à insulina. Uma estratégia nutricional adequada deve considerar não apenas a quantidade de calorias consumidas, mas também a qualidade dos alimentos, a distribuição dos macronutrientes, o consumo de fibras e as características individuais.

7.1.1 Redução do excesso calórico

O excesso crônico de energia é um dos principais fatores associados ao ganho de gordura corporal e à resistência à insulina. Quando a ingestão energética permanece acima das necessidades do organismo, o excesso de energia pode ser armazenado como tecido adiposo.

Com a progressão da adiposidade, principalmente visceral, podem ocorrer hipertrofia dos adipócitos, aumento da liberação de ácidos graxos livres, inflamação metabólica e maior deposição de gordura ectópica.

A redução do excesso calórico, quando indicada, pode favorecer a redução da gordura corporal e melhorar a sensibilidade à insulina. Mesmo reduções relativamente moderadas do peso corporal podem produzir benefícios metabólicos em indivíduos com excesso de peso.

Entretanto, a estratégia deve ser individualizada, evitando restrições excessivamente severas ou dietas que não possam ser mantidas a longo prazo.

7.1.2 Aumento do consumo de fibras

As fibras alimentares apresentam importante papel na regulação metabólica. Fibras solúveis e insolúveis estão presentes em alimentos como frutas, verduras, legumes, leguminosas, cereais integrais, sementes e oleaginosas.

As fibras podem retardar a absorção de carboidratos, reduzir a velocidade de elevação da glicemia após as refeições e contribuir para maior saciedade. Consequentemente, podem auxiliar no controle da ingestão energética e da composição corporal.

Além disso, a fermentação de determinadas fibras pela microbiota intestinal produz metabólitos, como os ácidos graxos de cadeia curta, que participam da comunicação entre intestino, fígado, tecido adiposo e sistema imunológico.

Assim, o aumento adequado do consumo de fibras pode contribuir para a melhora do controle glicêmico, da saciedade e da saúde metabólica.

7.1.3 Melhora da qualidade dos carboidratos

A quantidade de carboidratos é apenas um dos componentes que devem ser considerados. A qualidade e a fonte desses nutrientes também apresentam grande importância.

A preferência por carboidratos provenientes de frutas, vegetais, leguminosas e cereais integrais tende a proporcionar maior quantidade de fibras e micronutrientes, além de menor densidade energética em comparação com muitos alimentos ultraprocessados ricos em açúcares refinados.

A redução do consumo frequente de bebidas açucaradas, doces e outros produtos ricos em açúcares adicionados pode contribuir para reduzir o excesso energético e melhorar o controle glicêmico.

Portanto, a estratégia não deve necessariamente consistir na eliminação dos carboidratos, mas na **melhoria da qualidade, quantidade e distribuição desses nutrientes dentro de um padrão alimentar equilibrado.**

7.1.4 Redução do consumo de ultraprocessados

Os alimentos ultraprocessados frequentemente apresentam elevada densidade energética e podem conter grandes quantidades de açúcares adicionados, sódio e determinados tipos de gorduras, além de apresentarem baixa quantidade de fibras em comparação com alimentos in natura ou minimamente processados.

O consumo frequente desses produtos pode facilitar a ingestão excessiva de energia e contribuir para ganho de peso e alterações metabólicas.

A substituição progressiva desses alimentos por alimentos in natura ou minimamente processados pode melhorar a qualidade geral da alimentação e facilitar o controle do peso corporal.

7.1.5 Adequação do consumo proteico

As proteínas participam da manutenção da massa muscular, síntese e reparação dos tecidos e regulação da saciedade. A manutenção adequada da massa muscular é particularmente importante para a saúde metabólica porque o músculo esquelético representa um dos principais tecidos responsáveis pela utilização da glicose.

A quantidade de proteína deve ser adequada às necessidades individuais, considerando idade, peso corporal, nível de atividade física, composição corporal e condições clínicas.

A distribuição adequada da proteína ao longo do dia também pode ser considerada dentro de uma estratégia nutricional individualizada, principalmente em indivíduos que realizam treinamento resistido ou apresentam risco de perda de massa muscular.

7.1.6 Individualização do plano alimentar

Não existe uma única dieta capaz de produzir os mesmos resultados para todas as pessoas. A estratégia alimentar deve considerar preferências alimentares, cultura, rotina, condições

econômicas, nível de atividade física, objetivos, composição corporal e presença de doenças ou condições clínicas.

O principal objetivo deve ser estabelecer um padrão alimentar **nutricionalmente adequado, metabolicamente favorável e sustentável a longo prazo**.

A adesão é um dos principais determinantes do sucesso de qualquer intervenção nutricional. Dessa forma, planos excessivamente restritivos podem apresentar resultados iniciais, mas dificuldade de manutenção.

7.2 Exercício físico

A prática regular de exercício físico constitui uma das estratégias mais importantes para melhorar a sensibilidade à insulina. O músculo esquelético apresenta papel central nesse processo, pois é responsável por grande parte da utilização da glicose após as refeições.

Durante a contração muscular, ocorre aumento da captação de glicose por mecanismos que podem ser parcialmente independentes da ação da insulina. Com a prática regular, também ocorrem adaptações que melhoram a capacidade oxidativa, a utilização de substratos e a resposta dos tecidos à insulina.

7.2.1 Exercício aeróbico

Exercícios aeróbicos incluem atividades como caminhada, corrida, ciclismo, natação e outras modalidades que utilizam grandes grupos musculares de maneira contínua ou intervalada.

A prática regular pode aumentar a capacidade de utilização de glicose e ácidos graxos, melhorar a capacidade cardiovascular e auxiliar na redução da gordura corporal.

Além disso, o exercício aeróbico pode produzir melhora da sensibilidade à insulina mesmo antes de ocorrer grande redução do peso corporal.

7.2.2 Treinamento resistido

O treinamento resistido, popularmente conhecido como musculação, apresenta importância especial para a saúde metabólica.

O aumento ou preservação da massa muscular amplia a capacidade do organismo de armazenar glicogênio e utilizar glicose. Além disso, o treinamento resistido promove adaptações celulares e metabólicas que podem melhorar a resposta à insulina.

Essa modalidade é particularmente relevante durante o envelhecimento, período em que ocorre maior tendência à perda de massa muscular e alterações da composição corporal.

7.2.3 Combinação de exercício aeróbico e musculação

A combinação de treinamento aeróbico e resistido pode proporcionar benefícios complementares.

O exercício aeróbico contribui para melhora da capacidade cardiorrespiratória e utilização de substratos energéticos, enquanto o treinamento resistido favorece manutenção ou aumento da massa muscular e da capacidade de utilização da glicose.

Dessa maneira, um programa de exercícios que combine diferentes modalidades pode oferecer uma abordagem abrangente para melhorar a saúde metabólica.

7.2.4 Redução do comportamento sedentário

Além de realizar exercícios estruturados, é importante reduzir o tempo prolongado em comportamento sedentário.

Interromper períodos prolongados sentado com pequenos períodos de movimentação ao longo do dia pode aumentar o gasto energético e favorecer a utilização da glicose.

Assim, a estratégia deve envolver tanto a prática planejada de exercícios quanto o aumento do movimento cotidiano.

Exercício estruturado + redução do tempo sedentário + aumento da movimentação diária → maior atividade muscular → melhor utilização da glicose.

7.3 Redução da gordura corporal

A redução da gordura corporal, especialmente da **gordura visceral**, constitui uma das principais estratégias para melhorar a saúde metabólica em indivíduos com excesso de adiposidade.

A gordura visceral apresenta elevada atividade metabólica e está associada à liberação de ácidos graxos livres e mediadores inflamatórios. Quando ocorre redução desse tecido, podem ocorrer melhorias em diferentes mecanismos envolvidos na resistência à insulina.

7.3.1 Efeito sobre a inflamação

A redução da adiposidade visceral pode diminuir a atividade inflamatória associada ao tecido adiposo. Isso pode contribuir para melhorar o ambiente metabólico e reduzir interferências na sinalização da insulina.

Dessa forma:

Redução da gordura visceral → menor disfunção adipocitária → menor inflamação metabólica → melhora da sinalização da insulina.

7.3.2 Efeito sobre o metabolismo hepático

A redução do fluxo excessivo de ácidos graxos provenientes do tecido adiposo para o fígado pode contribuir para reduzir o acúmulo de gordura hepática em indivíduos nos quais exista esteatose associada à disfunção metabólica.

A melhora da composição corporal pode, portanto, favorecer o metabolismo hepático da glicose e dos lipídios.

7.3.3 Efeito sobre a sensibilidade à insulina

A redução da gordura visceral pode melhorar a resposta dos tecidos à insulina por meio da redução da lipotoxicidade, inflamação e excesso de ácidos graxos livres.

Essa melhora pode resultar em maior captação periférica de glicose e menor necessidade de secreção compensatória de insulina.

7.3.4 Efeito sobre o perfil lipídico

A redução da gordura corporal pode contribuir para melhorar alterações associadas à resistência à insulina, especialmente hipertrigliceridemia e outras alterações do perfil lipídico.

A melhora da sensibilidade à insulina e a redução da liberação de ácidos graxos livres podem favorecer a normalização progressiva do metabolismo lipídico.

É importante ressaltar que a distribuição da gordura corporal é particularmente relevante. A redução da gordura visceral pode proporcionar benefícios metabólicos mesmo quando a redução total do peso corporal não é muito expressiva.

7.4 Sono e ritmo circadiano

O sono exerce importante influência sobre o metabolismo energético, a regulação hormonal, o comportamento alimentar e a sensibilidade à insulina.

A manutenção de um padrão regular de sono contribui para a adequada sincronização dos ritmos circadianos, que regulam diferentes funções fisiológicas ao longo do dia.

7.4.1 Regularidade do sono

Manter horários relativamente consistentes para dormir e acordar pode favorecer a organização do ritmo circadiano.

A irregularidade frequente do sono pode estar associada a alterações metabólicas e comportamentais, especialmente quando acompanhada de privação crônica do sono.

7.4.2 Duração adequada

A quantidade de sono necessária varia conforme a idade e características individuais, mas adultos geralmente necessitam de aproximadamente **7 a 9 horas de sono por noite**.

A privação crônica do sono pode estar relacionada a alterações da sensibilidade à insulina, maior ingestão energética e alterações na regulação da fome e saciedade.

Portanto, dormir adequadamente deve ser considerado parte da estratégia de prevenção e manejo das alterações metabólicas.

7.4.3 Tratamento dos distúrbios do sono

Distúrbios como insônia e apneia obstrutiva do sono podem interferir na qualidade e continuidade do sono.

Em indivíduos com sintomas sugestivos de distúrbios do sono, a identificação e o tratamento adequado podem contribuir para melhorar a saúde geral e o perfil metabólico.

A presença de ronco intenso, pausas respiratórias observadas durante o sono, sonolência diurna excessiva ou sono não reparador pode justificar investigação clínica.

7.4.4 Importância do ritmo circadiano

O metabolismo apresenta variações ao longo do dia reguladas pelo sistema circadiano. Alterações persistentes nos horários de sono, alimentação e exposição à luz podem interferir nessa organização.

O alinhamento entre sono, vigília, alimentação e atividade física pode favorecer uma melhor organização metabólica.

Assim, a saúde metabólica não depende apenas de **quanto** uma pessoa dorme, mas também de **quando e com que regularidade** realiza suas principais atividades.

7.5 Controle do estresse

O estresse psicológico persistente pode interferir na saúde metabólica por meio da ativação prolongada dos sistemas neuroendócrinos relacionados à resposta ao estresse.

A exposição crônica ao estresse pode modificar o funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e do sistema nervoso simpático, além de influenciar comportamento alimentar, sono e atividade física.

Por esse motivo, o controle do estresse deve fazer parte de uma abordagem abrangente da saúde metabólica.

7.5.1 Estratégias comportamentais

A organização da rotina, estabelecimento de prioridades, equilíbrio entre trabalho e descanso e desenvolvimento de estratégias de enfrentamento podem contribuir para reduzir a exposição ao estresse crônico.

A mudança comportamental deve ser gradual e compatível com a realidade de cada indivíduo.

7.5.2 Atividade física

A atividade física apresenta benefícios tanto metabólicos quanto psicológicos.

Além de melhorar a sensibilidade à insulina, o exercício pode contribuir para redução da tensão, melhora do humor e qualidade do sono.

Dessa forma, a atividade física apresenta efeito potencialmente integrado:

Exercício → melhora metabólica + melhora do sono + redução do estresse → maior capacidade de manutenção de hábitos saudáveis.

7.5.3 Técnicas de relaxamento

Técnicas de respiração, relaxamento, meditação, mindfulness, atividades recreativas e outras estratégias podem ser utilizadas como ferramentas complementares para o manejo do estresse.

A escolha da técnica deve considerar as preferências individuais e sua capacidade de ser incorporada à rotina de maneira sustentável.

7.5.4 Organização da rotina

Uma rotina desorganizada pode favorecer privação de sono, alimentação irregular, sedentarismo e dificuldade de manutenção de hábitos saudáveis.

A organização dos horários de alimentação, trabalho, atividade física, descanso e sono pode contribuir para melhorar a adesão às estratégias de saúde.

Nesse contexto, pequenas mudanças consistentes podem ser mais sustentáveis do que modificações muito intensas realizadas por períodos curtos.

7.5.5 Abordagem multiprofissional

A resistência à insulina apresenta natureza multifatorial e, portanto, seu manejo pode se beneficiar de uma abordagem multiprofissional.

Dependendo das necessidades individuais, podem participar desse processo profissionais como médico, nutricionista, educador físico, psicólogo e outros profissionais da saúde.

A atuação integrada permite abordar diferentes componentes do problema:

Nutrição → alimentação e composição corporal

Exercício → atividade física e massa muscular

Psicologia → comportamento e estresse

Medicina → avaliação clínica, fatores de risco e tratamento de condições associadas

Essa abordagem aumenta a possibilidade de que as mudanças sejam individualizadas e mantidas a longo prazo.

7.6 Integração das estratégias

As estratégias para melhorar a sensibilidade à insulina apresentam efeitos complementares e devem ser consideradas dentro de uma abordagem integrada.

Uma intervenção nutricional adequada pode reduzir o excesso energético e melhorar a qualidade da alimentação. O exercício aumenta a utilização muscular de glicose e contribui para a manutenção da massa muscular. A redução da gordura visceral diminui fatores associados à inflamação e à lipotoxicidade. O sono adequado favorece a regulação hormonal e circadiana, enquanto o controle do estresse contribui para a manutenção de comportamentos metabolicamente saudáveis.

O processo pode ser representado da seguinte maneira:

Alimentação adequada

↓

Redução do excesso energético

Exercício aeróbico + treinamento resistido

↓

↑ utilização de glicose + ↑ massa muscular

Redução da gordura visceral

↓

↓ inflamação + ↓ ácidos graxos livres + melhora hepática

Sono adequado

↓

Melhor regulação hormonal e circadiana

Controle do estresse

↓

Melhor equilíbrio comportamental e neuroendócrino

↓

↑ Sensibilidade à insulina

↓

↓ Hiperinsulinemia compensatória + melhora da glicemia + melhora do metabolismo lipídico

↓

↓ Risco de diabetes mellitus tipo 2 e complicações cardiometabólicas

Síntese

Estratégia	Principal efeito metabólico
Redução do excesso calórico	Redução da adiposidade e melhora da sensibilidade à insulina
Maior consumo de fibras	Melhor controle glicêmico e maior saciedade
Melhora da qualidade dos carboidratos	Menor exposição a padrões alimentares metabolicamente desfavoráveis
Redução de ultraprocessados	Menor densidade energética e melhor qualidade alimentar
Adequação proteica	Preservação/manutenção da massa muscular
Exercício aeróbico	↑ utilização de glicose e capacidade oxidativa
Treinamento resistido	↑/preservação da massa muscular e captação de glicose
Redução do sedentarismo	↑ gasto energético e atividade muscular
Redução da gordura visceral	↓ inflamação, lipotoxicidade e resistência à insulina
Sono adequado	Melhor regulação metabólica e hormonal
Controle do estresse	Redução de fatores neuroendócrinos e comportamentais adversos
Abordagem multiprofissional	Maior individualização e adesão ao tratamento

Em síntese, a melhora da sensibilidade à insulina depende de um **conjunto de mudanças sustentáveis**, e não de uma intervenção isolada. A combinação entre alimentação adequada, exercício físico regular, redução da gordura visceral, sono de qualidade e manejo do estresse pode atuar sobre diferentes mecanismos fisiopatológicos simultaneamente, contribuindo para a melhora do metabolismo da glicose e dos lipídios e para a redução do risco de progressão para diabetes mellitus tipo 2 e outras complicações cardiometabólicas.

8. DISCUSSÃO

A resistência à insulina deve ser compreendida como uma alteração metabólica complexa e multifatorial, resultante da interação entre fatores genéticos, ambientais, comportamentais e fisiológicos. Embora a obesidade e o excesso de adiposidade visceral estejam entre os fatores mais fortemente associados à resistência à insulina, sua ocorrência não pode ser explicada exclusivamente pelo excesso de peso. Sedentarismo, padrão alimentar inadequado, alterações do sono, estresse psicológico, envelhecimento, alterações hormonais, determinados medicamentos e condições metabólicas específicas também podem contribuir para sua instalação e progressão.

Entre os fatores associados à resistência à insulina, a **adiposidade excessiva, especialmente a gordura visceral**, apresenta particular importância. Estudos demonstram associação mais forte entre gordura visceral e resistência à insulina do que entre esta e algumas medidas gerais de adiposidade, como o IMC. Uma meta-análise envolvendo 40 estudos encontrou maior correlação entre resistência à insulina e gordura visceral do que com massa de gordura total, IMC ou circunferência abdominal. ([Nature](#)) Isso ajuda a explicar por que indivíduos com o mesmo IMC podem apresentar riscos metabólicos distintos, dependendo da distribuição da gordura corporal.

A gordura visceral não representa apenas um depósito passivo de energia. O tecido adiposo metabolicamente disfuncional apresenta aumento da liberação de ácidos graxos livres e alterações na produção de adipocinas e mediadores inflamatórios. O excesso de ácidos graxos pode alcançar fígado e músculo, favorecendo o acúmulo ectópico de lipídios e interferindo na sinalização da insulina. Dessa maneira, a expansão do tecido adiposo visceral pode estabelecer uma conexão entre obesidade, inflamação metabólica, lipotoxicidade, resistência à insulina e alterações do metabolismo hepático.

Um aspecto relevante é que **muitos dos fatores associados à resistência à insulina são modificáveis**. Entre eles destacam-se o excesso de adiposidade, alimentação inadequada, baixo nível de atividade física, comportamento sedentário, sono insuficiente ou irregular e determinados padrões comportamentais relacionados ao estresse. Outros fatores, como idade, predisposição genética e algumas condições hormonais, não são modificáveis, mas podem ser reconhecidos e considerados na avaliação individual do risco metabólico.

Os fatores modificáveis apresentam especial importância porque constituem os principais alvos das intervenções preventivas e terapêuticas. As recomendações atuais da American Diabetes Association indicam, para adultos com sobrepeso ou obesidade em alto risco para diabetes tipo 2, programas estruturados que busquem redução e manutenção de pelo menos 5–7% do peso corporal, associados a alimentação adequada e pelo menos 150 minutos semanais de atividade física de intensidade moderada. ([Diabetes Journals](#))

Além dos fatores comportamentais, alguns mecanismos atuam **diretamente sobre a sinalização da insulina**. Entre eles estão alterações no receptor de insulina e nas proteínas IRS, comprometimento das vias PI3K/AKT, redução da translocação do GLUT4 e diminuição da captação periférica de glicose. O excesso de ácidos graxos, a inflamação e o estresse oxidativo podem interferir nessas vias, comprometendo a capacidade do músculo e do tecido adiposo de responder adequadamente à insulina.

A resistência à insulina, portanto, não deve ser considerada simplesmente como uma alteração da glicemia. Ela representa uma falha parcial da comunicação entre a insulina e seus tecidos-alvo. Inicialmente, o organismo pode compensar essa redução da sensibilidade por meio do aumento da secreção pancreática de insulina, levando à hiperinsulinemia. Com a progressão do processo e o eventual comprometimento das células beta pancreáticas, essa compensação pode tornar-se insuficiente, favorecendo hiperglicemia, pré-diabetes e, posteriormente, diabetes mellitus tipo 2.

Por outro lado, diversos fatores aumentam **indiretamente o risco metabólico**. O sedentarismo, por exemplo, reduz o estímulo muscular à utilização de glicose e está associado a pior composição corporal. A alimentação de baixa qualidade pode favorecer excesso energético, aumento da adiposidade e alterações lipídicas. O sono inadequado pode interferir na regulação hormonal, no apetite, na atividade física e no metabolismo da glicose. O estresse psicológico persistente pode modificar comportamentos alimentares, sono e atividade física, além de influenciar mecanismos neuroendócrinos relacionados ao metabolismo.

Esses fatores não atuam de forma independente. Existe uma interação importante entre **alimentação, exercício, sono e estresse**. Um indivíduo submetido a estresse crônico pode apresentar pior qualidade do sono, maior ingestão de alimentos de alta densidade energética e menor disposição para atividade física. O sono inadequado, por sua vez, pode aumentar alterações comportamentais que favorecem maior ingestão alimentar e menor atividade física. A combinação desses fatores pode contribuir para ganho de gordura visceral e agravamento da resistência à insulina.

Da mesma forma, a atividade física apresenta efeitos que ultrapassam o simples gasto calórico. A contração muscular aumenta a captação de glicose e produz adaptações que melhoram a utilização de substratos energéticos. O exercício regular também favorece a manutenção da massa muscular e pode melhorar diferentes componentes do risco cardiometabólico. As recomendações atuais incluem tanto exercício aeróbico quanto treinamento resistido; para adultos com diabetes, a ADA recomenda pelo menos 150 minutos semanais de atividade aeróbica moderada a vigorosa e sessões de exercício resistido em 2–3 dias não consecutivos por semana. ([Diabetes Journals](#))

A evidência científica disponível reforça a importância do exercício na melhora da sensibilidade à insulina. Uma meta-análise de estudos de intervenção encontrou efeito significativo do exercício sobre a sensibilidade à insulina em adultos com diabetes tipo 2, incluindo benefícios observados após a interrupção do treinamento. ([PubMed](#)) Além disso, dados utilizados nas recomendações atuais indicam que a combinação de exercícios aeróbicos e resistidos pode proporcionar benefícios glicêmicos superiores aos observados com apenas uma modalidade em determinados contextos. ([Diabetes Journals](#))

A **redução da gordura corporal**, especialmente da gordura visceral, também apresenta papel central. A evidência acumulada indica que a perda de peso pode melhorar a glicemia e outros fatores de risco cardiometabólico. As recomendações de 2026 da ADA destacam que uma redução de 5–7% do peso corporal já pode produzir benefícios metabólicos relevantes, enquanto perdas maiores podem proporcionar benefícios adicionais em determinados indivíduos. ([Diabetes Journals](#)) Entretanto, o benefício metabólico não depende exclusivamente do número observado na balança. Mudanças na distribuição da gordura, redução da gordura visceral e preservação da massa muscular também devem ser consideradas.

Outro mecanismo importante é a **inflamação metabólica**. A expansão excessiva do tecido adiposo pode estar associada a alterações na função dos adipócitos e ao aumento de mediadores inflamatórios. A inflamação crônica de baixa intensidade pode interferir na sinalização da insulina e contribuir para a manutenção da resistência hormonal. Paralelamente, o excesso de nutrientes e de ácidos graxos pode aumentar a produção de espécies reativas de oxigênio, favorecendo o **estresse oxidativo**.

O estresse oxidativo pode afetar proteínas, membranas celulares, mitocôndrias e componentes das vias de sinalização da insulina. A relação, entretanto, é bidirecional: a resistência à insulina pode contribuir para alterações metabólicas que aumentam o estresse oxidativo, enquanto o excesso de espécies reativas pode agravar a disfunção metabólica. Assim, inflamação e estresse

oxidativo devem ser compreendidos como componentes de uma rede fisiopatológica, e não como fenômenos isolados.

Entre as intervenções com **maior evidência científica**, destacam-se as mudanças sustentáveis no estilo de vida, principalmente a redução do excesso de peso, alimentação adequada e prática regular de atividade física. O Diabetes Prevention Program demonstrou que uma intervenção intensiva baseada em alimentação, atividade física e perda de peso reduz substancialmente o risco de progressão para diabetes tipo 2 em indivíduos de alto risco. Dados de acompanhamento também demonstram benefícios de longo prazo das intervenções no estilo de vida. ([Diabetes Journals](#))

Do ponto de vista nutricional, a literatura atual não sustenta necessariamente uma única composição de macronutrientes como superior para todos os indivíduos. Estratégias como padrões alimentares mediterrâneos e determinados padrões com menor quantidade de carboidratos podem ser utilizadas, desde que sejam nutricionalmente adequadas e individualizadas. A ADA recomenda priorizar vegetais, frutas inteiras, leguminosas, proteínas adequadas, cereais integrais, castanhas e sementes, reduzindo bebidas açucaradas, doces, grãos refinados e alimentos processados e ultraprocessados. ([Diabetes Journals](#))

A **individualização** é, portanto, um aspecto fundamental. Características genéticas, idade, sexo, composição corporal, condição socioeconômica, preferências alimentares, nível de atividade física, presença de doenças e uso de medicamentos podem modificar a resposta às intervenções. Por esse motivo, a abordagem mais adequada não consiste em procurar uma única intervenção universal, mas em combinar estratégias capazes de atuar nos diferentes mecanismos envolvidos.

Apesar do avanço da literatura, existem **limitações importantes nos estudos disponíveis**. Primeiramente, diferentes pesquisas utilizam definições e métodos distintos para avaliar resistência à insulina. HOMA-IR, insulina de jejum, testes de tolerância à glicose, clamps e outros métodos não são equivalentes, dificultando a comparação direta entre estudos.

Outra limitação está relacionada à heterogeneidade das populações estudadas. Idade, sexo, composição corporal, etnia, presença ou ausência de diabetes, uso de medicamentos e grau de obesidade podem modificar os resultados. Além disso, muitos estudos sobre alimentação, sono e estresse são observacionais, o que dificulta estabelecer relações causais definitivas.

Também existem limitações relacionadas ao acompanhamento. Intervenções comportamentais frequentemente apresentam maior efeito durante os primeiros meses, enquanto a manutenção das mudanças ao longo de vários anos é mais difícil. A adesão também pode ser influenciada por fatores econômicos, sociais, culturais e ambientais. As próprias recomendações atuais reconhecem a importância de considerar barreiras estruturais e socioeconômicas que influenciam a alimentação e a prática de atividade física. ([Diabetes Journals](#))

No caso do **sono e estresse**, embora exista associação crescente entre esses fatores e alterações metabólicas, ainda são necessários mais ensaios clínicos de longo prazo que determinem quanto a modificação isolada desses componentes pode melhorar diretamente a resistência à insulina. Frequentemente, intervenções envolvendo sono, alimentação, exercício e estresse ocorrem simultaneamente, dificultando determinar o efeito independente de cada componente.

A microbiota intestinal constitui outra área promissora, mas ainda apresenta importantes lacunas. Embora existam evidências relacionando composição da microbiota, integridade da barreira intestinal, produção de metabólitos e metabolismo energético, ainda não existe uma estratégia microbiota-alvo universalmente estabelecida para tratamento da resistência à insulina.

Dessa forma, entre as principais **lacunas da literatura** destacam-se a necessidade de estudos de longo prazo, melhor padronização dos métodos de avaliação da resistência à insulina, maior compreensão das diferenças individuais na resposta às intervenções, investigação dos mecanismos pelos quais sono e estresse influenciam o metabolismo e identificação de estratégias capazes de manter os benefícios metabólicos por períodos prolongados.

Também permanece relevante compreender melhor por que alguns indivíduos desenvolvem resistência à insulina mesmo sem obesidade significativa, enquanto outros apresentam obesidade com menor grau de alteração metabólica. Essa questão reforça a importância de investigar não apenas a quantidade de gordura corporal, mas sua distribuição, função do tecido adiposo, características genéticas, atividade física, massa muscular, metabolismo hepático e fatores ambientais.

Em conjunto, as evidências indicam que a resistência à insulina deve ser considerada como resultado de uma **interação dinâmica entre fatores diretamente relacionados à sinalização da insulina e fatores ambientais e comportamentais que modulam o risco metabólico**. A gordura visceral ocupa posição central nessa interação, enquanto inflamação, estresse oxidativo, lipotoxicidade e alterações mitocondriais contribuem para a perpetuação do processo.

Assim, a abordagem mais consistente atualmente é aquela que combina **alimentação de qualidade, controle do excesso energético, redução da adiposidade visceral, exercício aeróbico e resistido, redução do comportamento sedentário, sono adequado e estratégias de controle do estresse**, com individualização e acompanhamento multiprofissional. Mais do que atuar sobre um único marcador laboratorial, essas intervenções procuram modificar o conjunto de mecanismos que sustentam a resistência à insulina e, consequentemente, reduzir a progressão para diabetes tipo 2 e outras complicações cardiometabólicas. ([Diabetes Journals](#))

Síntese da discussão

De maneira integrada, pode-se representar a relação entre os principais fatores da seguinte forma:

Alimentação inadequada + sedentarismo + sono inadequado + estresse crônico

↓

Aumento da adiposidade visceral

↓

Disfunção do tecido adiposo

↓

↑ ácidos graxos livres + inflamação + estresse oxidativo

↓

Alteração das vias IRS/PI3K/AKT

↓

↓ translocação do GLUT4

↓

↓ captação de glicose + resistência à insulina

↓

Hiperinsulinemia compensatória

↓

Dislipidemia + esteatose hepática + hiperglicemia

↓

Síndrome metabólica / pré-diabetes

↓

Diabetes mellitus tipo 2 e maior risco cardiovascular

Em sentido contrário:

Alimentação adequada + exercício + redução da gordura visceral + sono adequado + controle do estresse

↓

Melhora da composição corporal e da função metabólica

↓

↑ sensibilidade à insulina

↓

Melhor controle da glicose e dos lipídios

↓

Redução do risco cardiometabólico.

9. CONCLUSÃO

A resistência à insulina constitui uma condição metabólica complexa e multifatorial, caracterizada pela redução da resposta dos tecidos à ação da insulina e por alterações progressivas na regulação do metabolismo energético. Ao longo deste trabalho, foi possível observar que suas manifestações não resultam de um único mecanismo, mas da interação entre diferentes fatores **celulares, hormonais, inflamatórios, nutricionais, comportamentais e ambientais**.

As alterações na sinalização intracelular da insulina, envolvendo o receptor, as proteínas IRS, as vias PI3K/AKT e a translocação do GLUT4, comprometem a utilização adequada da glicose pelos tecidos periféricos. Paralelamente, o aumento da disponibilidade de ácidos graxos livres, a lipotoxicidade, a inflamação metabólica, o estresse oxidativo e a disfunção mitocondrial podem intensificar a resistência à insulina e estabelecer um ciclo de deterioração metabólica.

Nesse contexto, a **gordura visceral** apresenta papel particularmente relevante, uma vez que sua expansão está associada à maior liberação de ácidos graxos livres e mediadores inflamatórios, contribuindo para alterações no metabolismo hepático, muscular e adiposo. Como consequência, podem surgir alterações no metabolismo dos carboidratos e lipídios, esteatose hepática, hipertrigliceridemia, redução do HDL-colesterol, hiperglicemia e outros componentes relacionados à síndrome metabólica.

Além dos mecanismos diretamente relacionados à sinalização da insulina, fatores modificáveis como **alimentação inadequada, excesso calórico, sedentarismo, obesidade, sono insuficiente, estresse crônico e determinados hábitos de vida** podem favorecer o desenvolvimento e a progressão da resistência à insulina. Esses fatores não atuam de maneira isolada, mas interagem entre si, influenciando a composição corporal, a função do tecido adiposo, a inflamação, o metabolismo energético e a capacidade de resposta à insulina.

Dessa forma, a **identificação precoce dos fatores de risco modificáveis** representa uma estratégia fundamental para a prevenção das alterações metabólicas. A avaliação clínica e laboratorial integrada, associada à identificação de alterações antropométricas, metabólicas e comportamentais, permite reconhecer indivíduos com maior risco e direcionar intervenções de maneira mais individualizada.

As evidências disponíveis demonstram que estratégias relacionadas à **melhora da qualidade alimentar, redução do excesso de gordura corporal, especialmente visceral, prática regular de exercício aeróbico e treinamento resistido, redução do comportamento sedentário, sono adequado e controle do estresse** podem contribuir para o aumento da sensibilidade à insulina e para a melhora de diferentes componentes do risco cardiometabólico.

Portanto, a resistência à insulina deve ser compreendida não apenas como uma alteração isolada do metabolismo da glicose, mas como **um fenômeno sistêmico que integra diferentes órgãos, tecidos e mecanismos fisiológicos**. Sua evolução pode contribuir para o desenvolvimento de

pré-diabetes, diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólica, doença hepática associada à disfunção metabólica e doenças cardiovasculares.

Conclui-se, portanto, que a **identificação, prevenção e modificação precoce dos fatores associados à resistência à insulina constituem estratégias fundamentais para interromper ou retardar a progressão da disfunção metabólica**. A abordagem deve ser individualizada, contínua e, quando necessário, multiprofissional, considerando a interação entre fatores biológicos, comportamentais e ambientais. O reconhecimento desses mecanismos reforça a importância de uma abordagem preventiva e integrada, capaz de reduzir o risco de progressão para **diabetes mellitus tipo 2 e outras complicações cardiometabólicas**, além de promover melhores condições de saúde e qualidade de vida a longo prazo.

10. REFERÊNCIAS

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE. **3. Prevention or delay of diabetes and associated comorbidities: Standards of Care in Diabetes—2026.** *Diabetes Care*, v. 49, supl. 1, 2026.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE. **5. Facilitating positive health behaviors and well-being to improve health outcomes: Standards of Care in Diabetes—2026.** *Diabetes Care*, v. 49, supl. 1, 2026.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE. **8. Obesity and weight management for the prevention and treatment of diabetes: Standards of Care in Diabetes—2026.** *Diabetes Care*, v. 49, supl. 1, 2026.

BERG, J. M.; TYMOCZKO, J. L.; GATTO, G. J.; STRYER, L. **Biochemistry**. 9. ed. New York: W. H. Freeman, 2019.

BIDDINGER, S. B.; KAHN, C. R. From mice to men: insights into the insulin resistance syndromes. *Annual Review of Physiology*, v. 68, p. 123-158, 2006.

BONORA, E. et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity. *Diabetes Care*, v. 23, n. 1, p. 57-63, 2000.

DE FRONZO, R. A. Lilly lecture 1987: the triumvirate: β -cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes*, v. 37, n. 6, p. 667-687, 1988.

DE FRONZO, R. A. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. *The Claude Bernard Lecture 2009. Diabetologia*, v. 53, p. 1270-1287, 2010.

DE FRONZO, R. A.; FERRANNINI, E.; GROOP, L. et al. Type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 1, art. 15019, 2015.

FERRANNINI, E.; GALVAN, A. Q.; COBELLI, C. et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia: the glucose clamp study. *Metabolism*, v. 37, n. 7, supl. 1, p. 14-20, 1988.

FREEMAN, A. M.; PENNINGS, N. **Insulin resistance**. In: *StatPearls*. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2024.

- GINSBERG, H. N. Insulin resistance and cardiovascular disease. *The Journal of Clinical Investigation*, v. 106, n. 4, p. 453-458, 2000.
- GOODYEAR, L. J.; KAHN, B. B. Exercise, glucose transport, and insulin sensitivity. *Annual Review of Medicine*, v. 49, p. 235-261, 1998.
- GRUNDY, S. M. Metabolic syndrome update. *Trends in Cardiovascular Medicine*, v. 26, n. 4, p. 364-373, 2016.
- KAHN, B. B.; FLIER, J. S. Obesity and insulin resistance. *The Journal of Clinical Investigation*, v. 106, n. 4, p. 473-481, 2000.
- KAHN, S. E.; HULL, R. L.; UTZSCHNEIDER, K. M. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*, v. 444, p. 840-846, 2006.
- KIM, J. A.; MONTAGNANI, M.; KOH, K. K.; QUON, M. J. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation*, v. 113, n. 15, p. 1888-1904, 2006.
- KLEIN, S. et al. Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease. *New England Journal of Medicine*, v. 350, n. 25, p. 2549-2557, 2004.
- MATTHEWS, D. R. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, v. 28, n. 7, p. 412-419, 1985.
- MCTERNAN, P. G.; HARTE, A. L.; ANDERSON, L. A. et al. Insulin and obesity: mechanisms and therapeutic implications. *Clinical Science*, v. 106, p. 1-11, 2004.
- NICHOLAS, L. M.; RASMUSSEN, S. V.; BURNS, K. E. et al. Sleep and metabolic health: a review. *Endocrine Reviews*, 2024.
- PANDEY, A. et al. Continuous dose-response association between sedentary time and risk for cardiovascular disease and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Cardiology*, v. 1, n. 5, p. 575-583, 2016.
- PETERSEN, M. C.; SHULMAN, G. I. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiological Reviews*, v. 98, n. 4, p. 2133-2223, 2018.
- REAVEN, G. M. Banting lecture 1988: role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, v. 37, n. 12, p. 1595-1607, 1988.
- RITCHIE, S. A.; CONNELL, J. M. C. The link between abdominal obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, v. 17, n. 4, p. 319-326, 2007.
- SAMSON, S. L.; GARBER, A. J. Metabolic syndrome. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, v. 43, n. 1, p. 1-23, 2014.
- SHULMAN, G. I. Cellular mechanisms of insulin resistance. *The Journal of Clinical Investigation*, v. 106, n. 2, p. 171-176, 2000.
- SHULMAN, G. I. Ectopic fat in insulin resistance, dyslipidemia, and cardiometabolic disease. *New England Journal of Medicine*, v. 371, n. 12, p. 1131-1141, 2014.

SPIEGELMAN, B. M.; FLIER, J. S. Obesity and the regulation of energy balance. *Cell*, v. 104, n. 4, p. 531-543, 2001.

TABÁK, A. G. et al. Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes: an analysis from the Whitehall II study. *The Lancet*, v. 373, n. 9682, p. 2215-2221, 2009.

TCHERNOF, A.; DESPRÉS, J. P. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiological Reviews*, v. 93, n. 1, p. 359-404, 2013.

WILSON, P. W. F. et al. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation*, v. 112, n. 20, p. 3066-3072, 2005.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity and overweight**. Geneva: World Health Organization, 2024.