

Endocrinologia e Medicina Estética

Edição XI

Capítulo 21

RESISTÊNCIA À INSULINA: MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS, IMPLICAÇÕES CLÍNICAS E ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS

NABILA BASSAM ELIAS¹
EDUARDO CHAGAS TRIPODO¹
ADRIANA MAIA FERNANDES¹
GIOVANA FIRPO DE MORAES RODRIGUES¹
BEATRIZ JAZEDJE DA COSTA SILVA¹
GIOVANNA PAES DE LIMA¹

¹Discente - Medicina da Universidade Santo Amaro.

Palavras-chave: Resistência; Insulina; Fisiopatologia.

DOI

10.59290/2110908553

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

A resistência à insulina (RI) corresponde à redução da resposta biológica dos tecidos às concentrações circulantes de insulina. Essa alteração não é uniforme: pode comprometer de forma distinta o músculo esquelético, o fígado, o tecido adiposo, o endotélio, o sistema nervoso central e outros órgãos. Em fases iniciais, a manutenção da glicemia depende de aumento compensatório da secreção pelas células beta-pancreáticas, produzindo hiperinsulinemia. A glicose pode permanecer normal por anos; contudo, quando a capacidade secretória deixa de compensar a demanda metabólica, surgem pré-diabetes e Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2). Portanto, RI e hiperglicemia não são sinônimos, e a primeira frequentemente antecede a segunda (KAHN; HULL; UTZSCHNEIDER, 2006; PETERSEN; SHULMAN, 2018; RODEN; SHULMAN, 2019).

A RI ocupa posição central na fisiopatologia da obesidade visceral, da síndrome metabólica, do DM2, da doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (MASLD), da síndrome dos ovários policísticos (SOP) e de parte importante do risco cardiovascular residual. Sua expressão clínica resulta da interação entre predisposição genética, distribuição do tecido adiposo, balanço energético positivo, sedentarismo, privação de sono, envelhecimento, alterações hormonais, medicamentos e exposições ambientais. Essa heterogeneidade explica por que indivíduos com o mesmo índice de massa corporal podem apresentar perfis metabólicos muito diferentes e por que a gordura visceral e ectópica prediz risco de forma mais consistente do que o peso isolado (CHAIT; DEN HARTIGH, 2020; JAMES; STÖCKLI; BIRNBAUM, 2021; SHULMAN, 2014).

No plano molecular, a RI não decorre de um único defeito. Alterações na sinalização do receptor de insulina convivem com excesso de fluxo de substratos, deposição de lipídios em tecidos não adiposos, inflamação crônica de baixo grau, estresse oxidativo, estresse do retículo endoplasmático, disfunção mitocondrial e remodelamento do tecido adiposo. Intermediários lipídicos, como diacilgliceróis e ceramidas, ativam quinases que antagonizam a via IRS/PI3K/Akt; citocinas e espécies reativas de oxigênio reforçam vias de estresse; e a incapacidade do tecido adiposo de armazenar energia com segurança aumenta a oferta de ácidos graxos livres ao fígado e ao músculo (CZECH, 2017; HOTAMISLIGIL, 2017; SAMUEL; SHULMAN, 2016).

A relevância clínica da RI ultrapassa a glicemia. A menor ação vascular da insulina reduz a ativação da óxido nítrico sintase endotelial, favorecendo disfunção endotelial, hipertensão e aterogênese. No fígado, a falha em suprimir a produção de glicose pode coexistir com manutenção de vias lipogênicas, contribuindo para hipertrigliceridemia e esteatose. No ovário, a hiperinsulinemia potencializa a esteroidogênese androgênica e reduz a produção hepática de globulina ligadora de hormônios sexuais. No sistema nervoso central, alterações na ação insulínica relacionam-se a controle inadequado do apetite e a maior vulnerabilidade cognitiva, embora as relações causais com doenças neurodegenerativas permaneçam complexas (ARNOLD *et al.*, 2018; MUNIYAPPA; SOWERS, 2013; TEEDE *et al.*, 2023).

Compreender esses mecanismos é essencial para evitar duas simplificações frequentes: considerar RI apenas como “insulina alta” ou tratá-la como diagnóstico laboratorial independente baseado em um ponto de corte universal. Na

prática, a avaliação deve integrar fenótipo clínico, fatores de risco, distúrbios metabólicos associados e, quando necessário, métodos de pesquisa ou índices substitutos de sensibilidade insulínica. Da mesma forma, o tratamento não se resume à prescrição de metformina: exige redução da sobrecarga energética, aumento da atividade muscular, manejo do sono e das comorbidades, perda ponderal quando indicada e escolha individualizada de fármacos capazes de reduzir risco cardiometabólico.

O objetivo do estudo foi apresentar, de forma integrada e clinicamente aplicável, os principais mecanismos fisiopatológicos da resistência à insulina, enfatizando a sinalização intracelular, a disfunção do tecido adiposo, a inflamação, a lipotoxicidade, o estresse oxidativo e a disfunção mitocondrial; discutir suas repercussões no DM2, na síndrome metabólica, na MASLD, na SOP e nas doenças cardiovasculares; e revisar os métodos de avaliação e as estratégias terapêuticas contemporâneas.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa realizada no período de abril a agosto de 2026, por meio de pesquisas na base de dados PubMed, com prioridade para revisões fisiopatológicas, estudos translacionais, ensaios clínicos, consensos e trabalhos clássicos indispensáveis à compreensão do tema. A seleção bibliográfica concentrou-se em publicações sobre resistência à insulina, sinalização do receptor de insulina, inflamação metabólica, disfunção do tecido adiposo, lipotoxicidade, estresse oxidativo, função mitocondrial, DM2, síndrome metabólica, MASLD, SOP, doença cardiovascular, avaliação de sensibilidade insulínica e intervenções terapêuticas.

Foram utilizados os descritores e termos livres “*insulin resistance*”, “*insulin signaling*”, “*pathophysiology*”, “*adipose tissue dysfunction*”, “*metaflammation*”, “*lipotoxicity*”, “*oxidative stress*”, “*mitochondrial dysfunction*”, “*ectopic fat*”, “*type 2 diabetes mellitus*”, “*metabolic syndrome*”, “*metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*”, “*polycystic ovary syndrome*”, “*cardiovascular disease*”, “*euglycemic hyperinsulinemic clamp*”, “*HOMA-IR*”, “*exercise*”, “*weight loss*”, “*metformin*”, “*thiazolidinediones*”, “*GLP-1 receptor agonists*” e “*SGLT2 inhibitors*” combinados com os operadores booleanos “AND” e “OR”. Desta busca foram encontrados 100 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português e inglês, publicados no período de 2006 a 2025 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão disponibilizados na íntegra, além de estudos anteriores de relevância histórica indispensáveis à compreensão do tema, como a descrição do clamp e do modelo HOMA. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, publicações sem relação direta com o objetivo do capítulo, relatos de caso isolados, cartas ao editor, comentários sem fundamentação científica e estudos cuja contribuição fosse redundante em relação às revisões mais abrangentes que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 30 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Por se tratar de revisão narrativa, não realizou-se metanálise, avaliação formal de risco de viés ou estimativa quantitativa de efeito; consequentemente, as

conclusões devem ser interpretadas como integração crítica da literatura, e não como revisão sistemática exaustiva.

Os resultados foram apresentados em tabelas e, de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: conceito fisiológico e sinalização da insulina, resistência à insulina específica por tecido, disfunção do tecido adiposo e inflamação metabólica, lipotoxicidade, estresse oxidativo e disfunção mitocondrial, determinantes genéticos, epigenéticos e ambientais, implicações clínicas, diabetes Mellitus tipo 2 e síndrome metabólica, MASLD e dislipidemia aterogênica, doença cardiovascular e disfunção endotelial, síndrome dos ovários policísticos e manifestações cutâneas, cognição e neoplasias: associações e cautelas, diagnóstico e avaliação clínica, tratamento, mudança do estilo de vida e tratamento farmacológico e procedimentos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Conceito fisiológico e sinalização da insulina

A insulina é um hormônio anabólico secretado pelas células beta-pancreáticas em resposta principalmente à glicose. Após ligar-se ao receptor de insulina, uma tirosina-quinase transmembrana, promove autofosforilação do receptor e recrutamento de proteínas adaptadoras, sobretudo os substratos do receptor de insulina IRS-1 e IRS-2. A ativação de fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K) aumenta a formação de PIP3 e permite o recrutamento de PDK1 e Akt. Essa via coordena grande parte dos efeitos metabólicos: translocação do GLUT4 no músculo e no adipócito, síntese de glicogênio, inibição da lipólise, supressão da produção hepática de glicose e modulação da síntese proteica. Em paralelo, a via Ras/MAPK participa de crescimento, diferenciação e efei-

tos mitogênicos (CZECH, 2017; JAMES; STÖCKLI; BIRNBAUM, 2021; PETERSEN; SHULMAN, 2018)

Na obesidade e no DM2, predominam alterações pós-receptor e de fluxo metabólico. A fosforilação inadequada de IRS em resíduos de serina, a degradação dessas proteínas, a ativação de fosfatases e a interferência de quinases de estresse reduzem a transmissão do sinal. JNK, IKK β /NF- κ B, mTOR/S6K e isoformas novas de proteína-quinase C participam desse processo. O resultado é menor ativação de Akt e perda seletiva de ações metabólicas da insulina, enquanto a via mitogênica pode permanecer relativamente preservada. Esse modelo ajuda a compreender como hiperinsulinemia e disfunção metabólica coexistem com efeitos vasculares e tróficos (CZECH, 2017; HOTAMISLIGIL, 2017; PERRY; SHULMAN, 2022).

A expressão “resistência seletiva à insulina” é particularmente relevante no fígado. A capacidade de suprimir gliconeogênese e glicogenólise encontra-se reduzida, enquanto parte da lipogênese de novo permanece ativa por vias relacionadas a SREBP-1c, ChREBP e mTORC1. Assim, o mesmo indivíduo pode apresentar aumento da produção hepática de glicose em jejum e síntese aumentada de triglicerídeos, contribuindo simultaneamente para hiperglicemia, esteatose e dislipidemia aterogênica. A separação não é absoluta e depende do estágio da doença, do fluxo de substratos e da hiperinsulinemia, mas é um modelo útil para integrar alterações glicídicas e lipídicas (PERRY; SHULMAN, 2022; RODEN; SHULMAN, 2019; SAMUEL; SHULMAN, 2016).

Resistência à insulina específica por tecido

No músculo esquelético, responsável pela maior parte da captação de glicose estimulada

por insulina no período pós-prandial, a RI reduz a translocação do GLUT4 e a síntese de glicogênio. Em indivíduos predispostos, esse defeito pode preceder o diagnóstico de DM2. O excesso de ácidos graxos e de diacilgliceróis intramiocelulares ativa PKC θ , prejudica a sinalização IRS-1/PI3K e desloca o metabolismo para maior utilização lipídica, diminuindo a flexibilidade metabólica. A glicose que deixa de ser utilizada pelo músculo é desviada para o fígado, onde pode favorecer lipogênese e hipertrigliceridemia (DEFRONZO; TRIPATHY, 2009; SHULMAN, 2014).

No fígado, a insulina normalmente inibe a produção endógena de glicose, estimula a síntese de glicogênio e regula o metabolismo lipídico. Na RI hepática, a supressão de FOXO1 e de enzimas gliconeogênicas torna-se inadequada, mantendo a produção de glicose apesar da hiperinsulinemia. O aumento do aporte de glicerol e ácidos graxos provenientes do tecido adiposo fornece substrato e energia para a gliconeogênese. Em paralelo, o acúmulo de diacilglicerol ativa PKC ϵ e reduz a atividade do receptor de insulina. Essa combinação explica por que a glicemia de jejum se eleva progressivamente e por que a gordura hepática acompanha forte risco de DM2 (PERRY; SHULMAN, 2022).

No tecido adiposo, a insulina suprime a lipólise e favorece o armazenamento de triglicerídeos. Quando essa ação se perde, aumenta a liberação de ácidos graxos livres e glicerol. O fígado recebe maior fluxo lipídico portal, intensificando gliconeogênese, síntese de VLDL e esteatose; o músculo acumula intermediários lipídicos; e o pâncreas fica exposto à lipotoxicidade. Portanto, o tecido adiposo não é

apenas um reservatório passivo, mas um órgão endócrino e imunológico cuja capacidade de expansão saudável determina se o excesso energético será armazenado de maneira relativamente segura ou redistribuído para depósitos ectópicos (CHAIT; DEN HARTIGH, 2020; SAMUEL; SHULMAN, 2016).

No endotélio, a insulina ativa PI3K/Akt/eNOS e promove produção de óxido nítrico, vasodilatação e recrutamento capilar. A RI reduz essa via, enquanto a sinalização MAPK/ERK, associada à produção de endotelina-1, crescimento e inflamação, pode permanecer relativamente preservada. O desequilíbrio favorece vasoconstrição, hipertensão, menor oferta de glicose e insulina ao músculo, adesão leucocitária e aterogênese. Assim, a disfunção vascular não é apenas consequência tardia do diabetes, mas componente do fenótipo resistente à insulina (MUNIYAPPA; SOWERS, 2013; RODEN; SHULMAN, 2019).

No sistema nervoso central, a insulina participa do controle de saciedade, memória e modulação autonômica. A redução da ação insulínica hipotalâmica pode favorecer ingestão alimentar, produção hepática de glicose e ganho de peso. Em estruturas corticais e hipocâmpais, alterações da sinalização foram associadas a pior desempenho cognitivo em pessoas com obesidade e DM2. Entretanto, a relação entre RI cerebral, beta-amiloide e proteína tau não deve ser interpretada como causalidade simples: envelhecimento, doença vascular, inflamação e hiperglicemia também contribuem para o comprometimento cognitivo (ARNOLD *et al.*, 2018). A **Tabela 21.1** apresenta uma síntese dos principais resultados.

Tabela 21.1 Principais alterações de tecido- alvo

Tecido	Mecanismo e Repercussão
Músculo esquelético	Menor IRS-1/PI3K/Akt e translocação de GLUT4; redução da captação pós-prandial de glicose e da síntese de glicogênio.
Fígado	Falha em suprimir gliconeogênese e glicogenólise; aumento da glicemia de jejum, VLDL e gordura hepática.
Tecido adiposo	Resistência ao efeito antilipolítico; maior fluxo de ácidos graxos e glicerol, inflamação e secreção anormal de adipocinas.
Endotélio	Menor PI3K/Akt/eNOS e óxido nítrico, com relativa preservação de MAPK/endotelina-1; disfunção vascular.
Ovário	Hiperinsulinemia aumenta andrógenos ovarianos e reduz SHBG; contribui para SOP e hiperandrogenismo.
Sistema nervoso central	Alteração de saciedade, controle autonômico e cognição; interação com obesidade, doença vascular e inflamação.

Disfunção do tecido adiposo e inflamação metabólica

A expansão do tecido adiposo pode ocorrer por hiperplasia, com formação de novos adipócitos metabolicamente funcionais, ou por hipertrofia de adipócitos já existentes. A hipertrofia acentuada aumenta a distância de difusão de oxigênio, provoca hipóxia relativa, estresse celular, fibrose da matriz extracelular e morte adipocitária. Macrófagos são recrutados e organizam-se ao redor de adipócitos lesionados em estruturas semelhantes a coroas. O infiltrado inclui também linfócitos T, células B, neutrófilos e outras populações imunes, produzindo um ambiente inflamatório crônico de baixa intensidade, denominado metaflamação (CHAIT; DEN HARTIGH, 2020; HOTA-MISLIGIL, 2017).

Citocinas como TNF- α e IL-6, quimiocinas como CCL2/MCP-1 e ácidos graxos saturados ativam JNK, IKK β /NF- κ B e o inflamassoma NLRP3. Essas vias interferem na fosforilação de IRS, aumentam lipólise e amplificam o recrutamento imune. O processo é bidirecional: a RI adipocitária aumenta o fluxo de lipídios e estimula inflamação sistêmica; a inflamação, por sua vez, piora a ação da insulina. Contudo, a resposta imune também participa de reparo e

remodelamento tecidual, e a simples neutralização de uma citocina isolada nem sempre reverte a RI humana. A fisiopatologia resulta de redes redundantes e do excesso persistente de nutrientes, não de um único mediador (HOTA-MISLIGIL, 2017 ; OSBORN; OLEFSKY, 2012).

A secreção de adipocinas também se altera. A adiponectina, com efeitos insulino-sensibilizantes, anti- inflamatórios e favoráveis à oxidação de ácidos graxos, tende a diminuir à medida que aumenta a adiposidade visceral. A leptina aumenta em proporção à massa adiposa, mas a resistência central à leptina limita sua capacidade de reduzir a ingestão alimentar. Resistina, retinol-binding protein 4, visfatina e outras adipocinas foram relacionadas a alterações metabólicas, embora sua utilidade clínica de rotina permaneça limitada. Mais importante do que medir uma adipocina isolada é reconhecer o fenótipo de adiposidade disfuncional: cintura aumentada, hipertrigliceridemia, HDL baixo, hipertensão, esteatose e disglícemia.(CHAIT; DEN HARTIGH, 2020).

Lipotoxicidade, estresse oxidativo e disfunção mitocondrial

Lipotoxicidade descreve a disfunção celular causada pelo acúmulo de espécies lipídicas

bioativas em tecidos que não foram especializadas para armazená-las. Triglicerídeos intracelulares, por si só, podem representar um depósito relativamente inerte; os principais mediadores são intermediários como diacilgliceróis, ceramidas, acil-CoA de cadeia longa e produtos de peroxidação lipídica. No fígado, diacilglicerol ativa PKC ϵ e reduz a atividade do receptor de insulina; no músculo, a ativação de PKC θ prejudica IRS-1. Ceramidas podem inibir Akt por ativação de PP2A e de isoformas atípicas de PKC. A magnitude desses efeitos depende da localização subcelular e da composição das espécies lipídicas, não apenas do conteúdo total de gordura (SHULMAN, 2014; SAMUEL; SHULMAN, 2016).

O estresse oxidativo ocorre quando a produção de espécies reativas de oxigênio excede a capacidade antioxidante. Sobrecarga de nutrientes, hiperglicemia, excesso de ácidos graxos, atividade aumentada de NADPH oxidases e alterações mitocondriais elevam a geração de espécies reativas. Essas moléculas oxidam proteínas e lipídios, ativam JNK e IKK β , prejudicam a sinalização da insulina e reduzem a biodisponibilidade de óxido nítrico. Estudos experimentais sustentam papel causal do estresse oxidativo em diferentes formas de RI; em humanos, porém, ensaios com antioxidantes inespecíficos apresentaram resultados inconsistentes, indicando que a fonte, o compartimento celular e o momento da intervenção são determinantes (HOUSTIS; ROSEN; LANDER, 2006).

A disfunção mitocondrial é frequentemente observada na RI, mas a direção causal permanece debatida. Alguns indivíduos apresentam menor densidade mitocondrial, menor fosforilação oxidativa e redução da oxidação de ácidos graxos; em outros, há sobrecarga mitocondrial e oxidação incompleta, com acúmulo de acilcarnitinas e produção de espécies reativas. A baixa aptidão cardiorrespiratória, o envelheci-

mento e a inatividade física também reduzem a capacidade oxidativa. Entretanto, a simples diminuição da função mitocondrial não explica todos os casos, e adaptações que limitam o fluxo oxidativo podem ser protetoras em determinados contextos. O conceito atual enfatiza incompatibilidade entre oferta e utilização de substratos, mais do que um defeito mitocondrial uniforme (MONTGOMERY; TURNER, 2015; PETERSEN; SHULMAN, 2018).

O estresse do retículo endoplasmático e a resposta a proteínas mal dobradas interligam excesso de nutrientes, inflamação e RI. Quando a capacidade de dobramento proteico é excedida, sensores como IRE1, PERK e ATF6 ativam a resposta adaptativa. A ativação persistente pode estimular JNK, inflamação e apoptose. Nas células beta-pancreáticas, que possuem intensa atividade secretória, glucotoxicidade, lipotoxicidade, estresse oxidativo e estresse do retículo comprometem a primeira fase de secreção de insulina e a massa funcional. O DM2 emerge quando a compensação secretória se torna insuficiente para o grau de RI, sem um intervalo fixo ou inevitável de “10 a 15 anos” para a falência beta-celular (KAHN; HULL; UTZSCHNEIDER; LEE; JUN, 2021).

Determinantes genéticos, epigenéticos e ambientais

A herdabilidade da sensibilidade à insulina e da função beta-celular é significativa, mas a maioria dos casos de RI comum é poligênica. Variantes relacionadas à adipogênese, à distribuição de gordura, à ação da insulina, à biogênese mitocondrial e à secreção insulínica modificam a suscetibilidade. O risco genético não determina isoladamente o fenótipo: excesso energético, qualidade da dieta, sedentarismo, sono insuficiente, cronodisrupção, estresse psicossocial, tabagismo e medicamentos podem precipitar ou agravar a RI (JAMES; STÖCKLI;

BIRNBAUM, 2021; KAHN; HULL; UTZSCHNEIDER, 2006).

Mecanismos epigenéticos, incluindo metilação do DNA, modificações de histonas e RNAs não codificantes, podem modular genes envolvidos na adipogênese, na inflamação, no metabolismo mitocondrial e na secreção de insulina. Estudos em humanos associam alterações epigenéticas à obesidade e ao DM2, mas a causalidade, a especificidade tecidual e a reversibilidade desses marcadores ainda são questões em investigação. Assim, epigenética deve ser compreendida como uma interface dinâmica entre predisposição biológica e ambiente, e não como um determinante isolado (LING; RÖNN, 2019; JAMES; STÖCKLI; BIRNBAUM, 2021).

Glicocorticóides, antipsicóticos atípicos, alguns antirretrovirais, inibidores de calcineurina e outros fármacos merecem atenção. Alterações endócrinas também devem ser consideradas quando a RI é desproporcional ao grau de adiposidade, incluindo síndrome de Cushing, acromegalia e estados de excesso de hormônios contrarreguladores. Lipodistrofias congênitas ou adquiridas causam RI grave por incapacidade de armazenamento adiposo, com hipertrigliceridemia, esteatose intensa e diabetes de difícil controle. Síndromes de anticorpos contra o receptor de insulina e mutações do receptor são raras, mas importantes em pacientes com acantose exuberante, hiperandrogenismo, necessidade extrema de insulina ou ausência do fenótipo usual de obesidade (JAMES; STÖCKLI; BIRNBAUM, 2021; KAHN; HULL; UTZSCHNEIDER, 2006).

Implicações Clínicas

A RI isolada pode ser assintomática. As manifestações surgem pela hiperinsulinemia compensatória, pela deposição ectópica de gordura e pelas doenças associadas. O achado físico clássico é a acantose nigricans, placa hi-

perpigmentada e aveludada em regiões intertriginosas, especialmente nuca e axilas. Acrocórdons são frequentes, mas inespecíficos. Circunferência abdominal aumentada, hipertensão, hipertrigliceridemia e sinais de hiperandrogenismo podem compor o exame. A ausência desses achados não exclui RI (CZECH, 2017; CHAIT; DEN HARTIGH, 2020).

No DM2, RI e disfunção beta-celular progridem de forma interdependente. Inicialmente, a hiperinsulinemia mantém a glicemia; com a perda progressiva da resposta beta-celular, surgem elevação da glicose pós-prandial, glicemia de jejum alterada e diabetes manifesto. A hiperglicemia acrescenta glicotoxicidade, intensifica o estresse oxidativo e piora a secreção de insulina, formando um ciclo de progressão (LEE; JUN, 2021; RODEN; SHULMAN, 2019).

A síndrome metabólica é um agrupamento clínico que inclui adiposidade central, triglicérides elevados, HDL reduzido, pressão arterial elevada e alteração da glicemia. A RI é um mecanismo unificador importante, embora não seja obrigatória em todos os indivíduos e não faça parte de todos os critérios diagnósticos. O valor da síndrome está em reconhecer o risco cardiometabólico agregado; cada componente deve ser tratado ativamente, sem depender apenas do rótulo sindrômico (ALBERTI *et al.*, 2009).

A MASLD representa uma das expressões mais comuns da RI hepática. O aumento do fluxo de ácidos graxos do tecido adiposo, a lipogênese de novo e a menor exportação ou oxidação de lipídios promovem esteatose. Em parte dos pacientes, lipotoxicidade, inflamação e fibrogênese levam a esteato-hepatite, fibrose avançada, cirrose e carcinoma hepatocelular. A progressão não é inevitável, e o principal preditor prognóstico é o estágio de fibrose, não apenas a quantidade de gordura. A avaliação deve integrar risco metabólico e métodos não

invasivos de fibrose (RINELLA *et al.*, 2023a; RINELLA *et al.*, 2023b; PERRY; SHULMAN, 2022).

A dislipidemia típica inclui hipertrigliceridemia, HDL baixo e partículas de LDL pequenas e densas. A maior oferta de ácidos graxos ao fígado e a produção de VLDL aumentam a troca de triglicerídeos por ésteres de colesterol entre lipoproteínas. O LDL-colesterol pode não estar muito elevado; por isso, colesterol não HDL e apolipoproteína B podem captar melhor o número de partículas aterogênicas em indivíduos com hipertrigliceridemia (SHULMAN, 2014; RODEN; SHULMAN, 2019).

A RI promove risco cardiovascular por múltiplas vias: disfunção endotelial, hiperatividade simpática, retenção renal de sódio, hipertensão, inflamação, estado pró-trombótico, dislipidemia e glicação. A hiperinsulinemia é marcador de risco, mas não deve ser interpretada isoladamente como causa direta. O risco decorre do conjunto de alterações e de fatores compartilhados, como adiposidade visceral e sedentarismo. Disfunção erétil pode ser manifestação precoce de doença endotelial e requer avaliação cardiovascular, mas não é específica de resistência insulínica (MUNIYAPPA; SOWERS, 2013).

Na SOP, a insulina atua sinergicamente com o hormônio luteinizante nas células da teca, aumentando a produção de andrógenos, e reduz a síntese hepática de SHBG, elevando a fração livre de testosterona. O hiperandrogenismo pode agravar adiposidade visceral e RI, formando um ciclo. As manifestações incluem irregularidade menstrual, anovulação, infertilidade, hirsutismo e acne. Nem toda paciente com SOP apresenta obesidade ou RI detectável, e o diagnóstico exige critérios próprios e exclusão de diagnósticos diferenciais. A avaliação metabólica deve incluir pressão arterial, perfil lipídico e rastreamento de disglycemia (TEEDE *et al.*, 2023).

DM2 e obesidade associam-se a maior risco de comprometimento cognitivo e demência vascular e neurodegenerativa. RI cerebral, inflamação, doença microvascular, hipoglicemias, hiperglicemia e alterações de beta-amiloide e tau são mecanismos propostos. Não é adequado afirmar que hiperinsulinemia produza diretamente doença de Alzheimer; as evidências demonstram associação biológica plausível e interação multifatorial. Obesidade, hiperinsulinemia e DM2 também se associam a maior incidência de alguns cânceres, mas confundidores como adiposidade, dieta, álcool, tabagismo e doença hepática dificultam atribuir risco à RI isoladamente (ARNOLD *et al.*, 2018; GALLAGHER; LEROITH, 2015).

Diagnóstico e avaliação clínica

Não existe exame único, universalmente padronizado e recomendado para “diagnosticar resistência à insulina” na rotina. O diagnóstico clínico é indireto e baseia-se na presença de fatores de risco e doenças associadas. A avaliação inicial deve incluir história de evolução ponderal, distribuição de gordura, atividade física, sono, medicamentos, antecedentes familiares, história menstrual e reprodutiva, sinais de endocrinopatias e consumo de álcool. No exame físico, devem ser registrados índice de massa corporal, circunferência abdominal, pressão arterial, acantose, sinais de hiperandrogenismo e evidências de lipodistrofia.

A investigação laboratorial deve ser orientada pelo risco e pelos sintomas. Em geral, inclui glicemia de jejum e/ou hemoglobina glicada, perfil lipídico, transaminases, creatinina e avaliação de albuminúria quando houver diabetes ou hipertensão. O teste oral de tolerância à glicose é útil quando há alta suspeita com exames de jejum normais, na SOP e em situações de discordância entre glicemia e HbA1c. Ultrassonografia hepática pode detectar esteatose, mas possui sensibilidade limitada para

pequenas quantidades de gordura e não estagia fibrose. Escores como FIB-4 auxiliam a triagem de fibrose em pacientes com MASLD, conforme o contexto clínico (RINELLA *et al.*, 2023b; TEEDE *et al.*, 2023).

O clamp hiperinsulinêmico-euglicêmico é considerado método de referência para medir sensibilidade à insulina. Uma infusão de insulina mantém hiperinsulinemia constante, enquanto glicose é infundida para preservar a euglicemia; a quantidade necessária para manter a glicose reflete a captação periférica sob condições definidas. O método é preciso, mas caro, demorado e restrito a centros de pesquisa (DEFRONZO; TOBIN; ANDRES, 1979).

Índices de jejum, como HOMA-IR, são úteis em epidemiologia e pesquisa. A fórmula convencional é: insulina de jejum ($\mu\text{U/mL}$) $\times$ glicose de jejum (mmol/L) $\div 22,5$; quando a glicose está em mg/dL , pode-se usar o denominador 405. O QUICKI utiliza o inverso da soma dos logaritmos da insulina e da glicose. Esses índices dependem do ensaio de insulina, da função beta-celular, do jejum adequado e da população avaliada. Por isso, não existe ponto de corte universal, e os resultados não devem ser usados isoladamente para rotular ou tratar pacientes (MATTHEWS *et al.*, 1985; PETERSEN; SHULMAN, 2018).

Índices derivados do teste oral, como Matsuda, capturam componentes hepático e periférico e podem ser mais informativos que o jejum. Marcadores simples, como relação triglicerídeos/HDL, índice triglicerídeo-glicose (TyG), cintura e presença de síndrome metabólica, funcionam como substitutos populacionais, mas não medem diretamente a ação da insulina. Insulina de jejum pode apoiar a investigação de síndromes raras ou hipoglicemia, mas não é exame de rastreamento obrigatório em pessoas com obesidade.

Em pacientes que usam insulina exógena, necessidade superior a 1 unidade/kg/dia sugere resistência à insulina, e necessidade superior a 2 unidades/kg/dia ou 200 unidades/dia é frequentemente considerada resistência grave. Esses limites não definem RI na população geral. Antes de investigar causas raras, deve-se excluir pseudo resistência: técnica inadequada, armazenamento incorreto, aplicação em lipohipertrofia, omissão de doses, erros de contagem de carboidratos, infecção, uso de glicocorticoides e baixa adesão. Casos verdadeiramente graves exigem avaliação de endocrinopatias, lipodistrofia, anticorpos e defeitos do receptor. **Tabela 21.2** apresenta uma síntese dos principais resultados.

Tabela 21.2 Métodos de avaliação da sensibilidade à insulina

Método	Aplicação e limitações
Clamp hiperinsulinêmico-euglicêmico	Referência fisiológica; quantifica captação sob hiperinsulinemia. Alto custo, longa duração e baixa disponibilidade.
IVGTT/modelo mínimo	Avalia dinâmica glicose-insulina e secreção. Complexo e predominantemente investigacional.
HOMA-IR	Usa glicose e insulina de jejum. Prático em pesquisa, mas depende do ensaio e não possui corte universal.
QUICKI	Transformação logarítmica de glicose e insulina; limitações semelhantes às do HOMA-IR.
Matsuda/índices do TOTG	Integram resposta de jejum e pós-carga; exigem várias coletas e sofrem influência da função beta-celular.
TyG, TG/HDL e cintura	Substitutos clínicos e epidemiológicos; úteis para risco, mas não medem diretamente a ação da insulina.

Tratamento

O tratamento deve ser direcionado ao fenótipo e às doenças associadas, e não a um número isolado de insulina. Em pessoas normoglicêmicas sem comorbidades, não há indicação de medicar apenas um HOMA-IR elevado. Os objetivos são reduzir adiposidade visceral e ectópica, melhorar a capacidade oxidativa muscular, prevenir diabetes, tratar pressão arterial e lipídios, controlar MASLD e SOP e reduzir risco cardiovascular. A decisão deve considerar idade, composição corporal, gravidade da disglucemia, função renal e hepática, risco de hipoglicemia, preferências, custo e possibilidade de adesão (DAVIES *et al.*, 2022; RINELLA *et al.*, 2023b).

Mudança do Estilo de Vida

Quando há excesso ponderal, uma redução de peso clinicamente relevante pode melhorar a sensibilidade à insulina, os triglicerídeos, a pressão arterial e a esteatose. Em pessoas com DM2 recente, perdas maiores podem produzir remissão em parte dos pacientes. O efeito decorre sobretudo da redução da gordura hepática e pancreática e da melhora da função adipocitária. A meta deve ser individualizada e sustentável, evitando dietas excessivamente restritivas ou perda de massa magra (LEAN *et al.*, 2018).

Não existe uma única distribuição de macronutrientes superior para todos. Padrões alimentares com boa densidade nutricional e adesão sustentada são preferíveis. Dietas com maior consumo de verduras, legumes, frutas inteiras, grãos integrais, leguminosas, oleaginosas, fibras e gorduras insaturadas, associadas à redução de bebidas açucaradas, farinhas refinadas, carnes processadas e ultraprocessados, podem melhorar o perfil cardiometabólico. A qualidade global da alimentação, o balanço

energético e a preservação de massa muscular são mais importantes do que excluir universalmente um nutriente.

O exercício aumenta a captação muscular de glicose por mecanismos parcialmente independentes da insulina, incluindo contração, AMPK, cálcio e translocação do GLUT4. Após a sessão, a sensibilidade insulínica permanece aumentada por horas. Recomenda-se combinar atividade aeróbica moderada com treinamento resistido, adaptando volume e intensidade à condição clínica. Interromper longos períodos sentado e aumentar a atividade cotidiana também produz benefícios. Mesmo sem grande perda ponderal, o exercício melhora a sensibilidade insulínica e a aptidão cardiorrespiratória (SYLOW *et al.*, 2017).

Sono insuficiente, apneia obstrutiva do sono e desalinhamento circadiano pioram a ação da insulina. É apropriado rastrear roncos, pausas respiratórias, sonolência e horários irregulares. Cessar tabagismo, moderar álcool, tratar depressão e reduzir estresse crônico facilitam a adesão. Essas intervenções não substituem o tratamento farmacológico quando indicado, mas constituem sua base.

Tratamento farmacológico e procedimentos

A metformina reduz predominantemente a produção hepática de glicose e melhora modestamente a sensibilidade periférica. É um tratamento de primeira linha frequente no DM2 e pode ser considerado na prevenção do diabetes em pessoas de alto risco, especialmente com obesidade, idade mais jovem ou história de diabetes gestacional. Na SOP, pode melhorar parâmetros metabólicos e regularidade menstrual em algumas pacientes. Os principais efeitos adversos são gastrointestinais; titulação lenta e formulação de liberação prolongada aumentam a tolerabilidade. Deve-se monitorar função re-

nal e vitamina B12 em uso prolongado. Seu mecanismo envolve efeitos sobre balanço energético hepático, AMPK e metabolismo mitocondrial, sem reduzir-se a uma única via (FORETZ *et al.*, 2014).

As tiazolidinedionas, especialmente pioglitazona, são os fármacos com ação insulinosensibilizante mais direta. Como agonistas de PPAR γ , promovem diferenciação adipocitária, redistribuição de lipídios para o tecido subcutâneo, aumento de adiponectina e redução da gordura ectópica. Podem ser úteis em DM2 selecionado e apresentam evidências de benefício histológico em esteato-hepatite. Em contrapartida, causam ganho de peso, edema, aumento do risco de insuficiência cardíaca e fraturas; a indicação exige seleção cuidadosa e não é apropriada em insuficiência cardíaca sintomática (SOCCIO; CHEN; LAZAR, 2014).

Agonistas do receptor de GLP-1 e agonistas duplos de GIP/GLP-1 reduzem glicemia e peso por aumento da saciedade, menor ingestão, retardo do esvaziamento gástrico e modulação glicose-dependente de insulina e glucagon. A melhora da RI ocorre principalmente pela perda de peso e redução de gordura ectópica, além de efeitos metabólicos diretos. Determinados agentes reduzem eventos cardiovasculares em pessoas com DM2 e alto risco. Náuseas, vômitos, constipação ou diarreia são frequentes no início; titulação gradual e avaliação de risco de desidratação, doença biliar e perda excessiva de massa magra são importantes (DAVIES *et al.*, 2022).

Os inibidores de SGLT2 reduzem a reabsorção renal de glicose e atuam de modo independente da insulina. Não são insulinosensibilizantes clássicos, mas reduzem glicotoxicidade, peso e pressão arterial e oferecem benefícios cardiorrenais. Devem ser considera-

dos conforme a indicação clínica, mesmo quando a redução glicêmica esperada é pequena. Os riscos incluem micose genital, depleção volêmica e cetoacidose euglicêmica; é essencial orientar suspensão temporária em jejum prolongado, doença aguda grave ou período perioperatório, conforme protocolo clínico (DAVIES *et al.*, 2022).

Fármacos antiobesidade podem ser indicados quando os critérios clínicos são preenchidos, sempre associados a intervenção comportamental. A cirurgia metabólica produz melhora rápida da sensibilidade hepática à insulina, podendo induzir remissão do DM2 e reduzir complicações em pacientes elegíveis. A decisão exige avaliação multidisciplinar, compreensão dos riscos, suplementação nutricional e seguimento permanente. Na SOP, as intervenções devem ser escolhidas conforme o objetivo, metabolismo, regularidade menstrual, hiperandrogenismo ou fertilidade e, na MAS LD, devem priorizar redução de risco metabólico e avaliação de fibrose quando indicada (DAVIES *et al.*, 2022; RINELLA *et al.*, 2023b; TEEDE *et al.*, 2023).

Na RI grave com necessidade muito elevada de insulina, formulações concentradas podem reduzir volume de aplicação, mas elevam o risco de erro e exigem educação rigorosa. O tratamento deve corrigir a causa quando possível, revisar medicamentos e considerar terapias específicas para lipodistrofia ou autoimunidade em centros especializados. A hiperinsulinemia compensatória não deve ser tratada com restrição alimentar extrema; a prioridade é reduzir a sobrecarga energética com segurança e preservar massa magra. A **Tabela 21.3** demonstra as principais estratégias terapêuticas e pontos de atenção.

Tabela 21.3 Estratégias terapêuticas e pontos de atenção

Intervenção	Efeito Principal e Cautelas
Alimentação sustentável e redução ponderal quando indicada	Pode reduzir gordura hepática e visceral e melhorar RI. Individualizar metas e preservar massa magra.
Exercício aeróbico + resistido	Aumenta GLUT4 e captação muscular, inclusive por vias independentes de insulina. Adaptar as comorbidades.
Metformina	Reduz produção hepática de glicose; útil em DM2 e prevenção selecionada. Monitorar tolerância, rim e B12.
Pioglitazona	Insulinossensibilização por PPAR γ e redução de gordura ectópica. Atenção a edema, ganho de peso, fraturas e insuficiência cardíaca.
Agonistas de GLP-1/GIP	Grande efeito em peso e glicemia, com benefícios cardiovasculares para alguns agentes. Efeitos gastrointestinais.
Inibidores de SGLT2	Ação independente da insulina e proteção cardiorrenal. Risco de infecção genital, volume e cetoacidose euglicêmica.
Cirurgia Metabólica	Grande melhora metabólica e possível remissão do DM2 em elegíveis. Requer seguimento e suplementação de longo prazo

CONCLUSÃO

A resistência à insulina é uma alteração multissistêmica e heterogênea, resultante da interação entre defeitos de sinalização, excesso de fluxo de substratos, disfunção do tecido adiposo, inflamação, lipotoxicidade, estresse oxidativo, estresse do retículo endoplasmático e alterações mitocondriais. O músculo perde capacidade de captar glicose; o fígado mantém produção de glicose e favorece lipogênese; o tecido adiposo deixa de suprimir adequadamente a lipólise; e o endotélio apresenta redução da via vasodilatadora da insulina. A hiperinsulinemia compensa temporariamente essas alterações, mas o DM2 se desenvolve quando a função beta-celular se torna insuficiente para a demanda.

As repercussões clínicas incluem DM2, síndrome metabólica, MASLD, dislipidemia aterogênica, doença cardiovascular, SOP e manifestações cutâneas. Associações com comprometimento cognitivo e neoplasias são bio-

logicamente plausíveis, porém multifatoriais e não devem ser apresentadas como causalidade direta. A avaliação clínica deve priorizar risco cardiometabólico e doenças associadas; clamp e índices de sensibilidade têm papel predominante em pesquisa, e não existe ponto de corte universal de HOMA-IR para a prática.

O manejo é baseado em intervenções sustentáveis de estilo de vida, perda ponderal quando indicada, exercício aeróbico e resistido, sono adequado e tratamento agressivo dos fatores de risco. Metformina e pioglitazona atuam mais diretamente sobre a fisiopatologia; agonistas de GLP-1/GIP, inibidores de SGLT2, terapias antiobesidade e cirurgia metabólica devem ser escolhidos conforme glicemia, peso e risco cardiorrenal. A abordagem mais eficaz não é “baixar a insulina” isoladamente, mas restaurar a capacidade dos tecidos de restaurar a sensibilidade insulínica e reduzir desfechos clínicos relevantes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALBERTI, K. G. M. M. *et al.* Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement. *Circulation*, v. 120, n. 16, p. 1640-1645, 2009. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.
- ARNOLD, S. E. *et al.* Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums. *Nature Reviews Neurology*, v. 14, n. 3, p. 168-181, 2018. DOI: 10.1038/nrneuro.2017.185.
- CHAIT, A.; DEN HARTIGH, L. J. Adipose tissue distribution, inflammation and its metabolic consequences, including diabetes and cardiovascular disease. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, v. 7, p. 22, 2020. DOI: 10.3389/fcvm.2020.00022.
- CZECH, M. P. Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature Medicine*, v. 23, n. 7, p. 804-814, 2017. DOI: 10.1038/nm.4350.
- DAVIES, M. J. *et al.* Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2022: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*, v. 45, n. 11, p. 2753-2786, 2022. DOI: 10.2337/dci22-0034.
- DEFRONZO, R. A.; TOBIN, J. D.; ANDRES, R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *American Journal of Physiology*, v. 237, n. 3, p. E214-E223, 1979. DOI: 10.1152/ajpendo.1979.237.3.E214.
- DEFRONZO, R. A.; TRIPATHY, D. Skeletal muscle insulin resistance is the primary defect in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, v. 32, suppl. 2, p. S157-S163, 2009. DOI: 10.2337/dc09-S302.
- FORETZ, M. *et al.* Metformin: from mechanisms of action to therapies. *Cell Metabolism*, v. 20, n. 6, p. 953-966, 2014. DOI: 10.1016/j.cmet.2014.09.018.
- GALLAGHER, E. J.; LEROITH, D. Obesity and diabetes: the increased risk of cancer and cancer-related mortality. *Physiological Reviews*, v. 95, n. 3, p. 727-748, 2015. DOI: 10.1152/physrev.00030.2014.
- HOTAMISLIGIL, G. S. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature*, v. 542, n. 7640, p. 177-185, 2017. DOI: 10.1038/nature21363.
- HOUSTIS, N.; ROSEN, E. D.; LANDER, E. S. Reactive oxygen species have a causal role in multiple forms of insulin resistance. *Nature*, v. 440, n. 7086, p. 944-948, 2006. DOI: 10.1038/nature04634.
- JAMES, D. E.; STÖCKLI, J.; BIRNBAUM, M. J. The aetiology and molecular landscape of insulin resistance. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, v. 22, n. 11, p. 751-771, 2021. DOI: 10.1038/s41580-021-00390-6.
- KAHN, S. E.; HULL, R. L.; UTZSCHNEIDER, K. M. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*, v. 444, n. 7121, p. 840-846, 2006. DOI: 10.1038/nature05482.
- LEAN, M. E. J. *et al.* Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *The Lancet*, v. 391, n. 10120, p. 541-551, 2018. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33102-1.
- LEE, Y. S.; JUN, H. S. Cellular mechanisms of β -cell failure in type 2 diabetes. *Frontiers in Endocrinology*, v. 12, p. 690627, 2021. DOI: 10.3389/fendo.2021.690627.
- LING, C.; RÖNN, T. Epigenetics in human obesity and type 2 diabetes. *Cell Metabolism*, v. 29, n. 5, p. 1028-1044, 2019. DOI: 10.1016/j.cmet.2019.03.009.
- 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. DOI: 10.1007/BF00280883.
- MONTGOMERY, M. K.; TURNER, N. Mitochondrial dysfunction and insulin resistance: an update. *Endocrine Connections*, v. 4, n. 1, p. R1-R15, 2015. DOI: 10.1530/EC-14-0092.
- MUNIYAPPA, R.; SOWERS, J. R. Role of insulin resistance in endothelial dysfunction. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, v. 14, n. 1, p. 5-12, 2013.

OSBORN, O.; OLEFSKY, J. M. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. *Nature Medicine*, v. 18, n. 3, p. 363-374, 2012. DOI: 10.1038/nm.2627.

PERRY, R. J.; SHULMAN, G. I. Mechanistic insights into insulin resistance in humans. *Nature Reviews Endocrinology*, v. 18, n. 7, p. 448-461, 2022. DOI: 10.1038/s41574-022-00674-3.

PETERSEN, M. C.; SHULMAN, G. I. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiological Reviews*, v. 98, n. 4, p. 2133-2223, 2018. DOI: 10.1152/physrev.00063.2017.

RINELLA, M. E. *et al.* A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*, v. 78, n. 6, p. 1966-1986, 2023a. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000520.

RINELLA, M. E. *et al.* AASLD practice guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, v. 77, n. 5, p. 1797-1835, 2023b. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000323.

RODEN, M.; SHULMAN, G. I. The integrative biology of type 2 diabetes. *Nature*, v. 576, n. 7785, p. 51-60, 2019. DOI: 10.1038/s41586-019-1797-8.

SAMUEL, V. T.; SHULMAN, G. I. The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux. *Journal of Clinical Investigation*, v. 126, n. 1, p. 12-22, 2016. DOI: 10.1172/JCI77812.

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. DOI: 10.1056/NEJMra1011035.

SOCCIO, R. E.; CHEN, E. R.; LAZAR, M. A. Thiazolidinediones and the promise of insulin sensitization in type 2 diabetes. *Cell Metabolism*, v. 20, n. 4, p. 573-591, 2014. DOI: 10.1016/j.cmet.2014.08.005.

SYLOW, L. *et al.* Exercise-stimulated glucose uptake: regulation and implications for glycaemic control. *Nature Reviews Endocrinology*, v. 13, n. 3, p. 133-148, 2017. DOI: 10.1038/nrendo.2016.162.

TEEDE, H. J. *et al.* Recommendations from the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology*, v. 189, n. 2, p. G43-G64, 2023. DOI: 10.1093/ejendo/lvad096