

Endocrinologia e Medicina Estética

Edição XI

Capítulo 18

RESISTÊNCIA À INSULINA E INFLAMAÇÃO CRÔNICA: NOVOS MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS NAS DOENÇAS ENDÓCRINAS

MARIA CLARA GÓMEZ DE OLIVEIRA¹
SABRYNA RODRIGUES DE OLIVEIRA²
ADAUTO MOISÉS ALBUQUERQUE ANDRADE³
LOUISE DE MATOS LÜCKMANN⁴
RAMON ALVES DOS SANTOS P. SOUZA⁵
FELIPE ELIAS MACEDO⁶
DANILO ALVES DA SILVA⁵
GIOVANNA MENEZES LIMA⁷
VALMIR TAVARES DE OLIVEIRA FILHO⁵
GIANNE BARBARA DE ALVARENGA⁶
JULIA RAMOS⁶
ISADORA ALVES RIBEIRO⁶

¹Discente – Medicina na Universidade de Taubaté.

²Discente – Medicina no Centro Universitário Santa Maria.

³Discente – Medicina na Universidade Estadual de Montes Claros.

⁴Discente – Medicina na Universidade do Oeste de Santa Catarina.

⁵Discente – Medicina na Universidade de Mogi das Cruzes.

⁶Discente – Medicina na Universidade Nove de Julho.

⁷Discente – Medicina na Universidade de Rio Verde.

Palavras-chave: Resistência à Insulina; Inflamação Crônica; Doenças Endócrinas.

DOI

10.59290/2220006952

EDITORIA
P PASTEUR

INTRODUÇÃO

O conceito de imunometabolismo é composto pela relação entre o sistema imunológico e o sistema metabólico, que constituem um dos temas mais dinâmicos e complexos da medicina contemporânea. Fisiologicamente, a homeostase glicêmica depende da ligação específica da insulina ao seu receptor de membrana tirosina quinase, desencadeando uma cascata fosforilativa intracelular via PI3K (fosfatidilinositol 3-quinase) e Akt (proteína quinase B), resultando na translocação de transportadores GLUT-4 para a membrana celular (JAMES *et al.*, 2021). A resistência à insulina é caracterizada pela interrupção crônica dessa via de sinalização nos tecidos-alvo, alterando o metabolismo da glicose e dos lipídios. Longe de ser um defeito metabólico isolado, a RI (resistência à insulina) está diretamente associada a um estado de inflamação crônica de baixo grau e ao aumento progressivo do risco cardiometabólico, configurando um dos principais mecanismos envolvidos na progressão de doenças metabólicas altamente prevalentes, como diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e obesidade (DE LIMA *et al.*, 2026).

Em nível molecular, a fisiopatologia que explica essa disfunção envolve uma complexa rede de sinalização intracelular e uma intensa comunicação metabólica entre os tecidos muscular, hepático e adiposo (JAMES *et al.*, 2021; SANTORO *et al.*, 2021). As quinases inflamatórias citosólicas são ativadas por estressores nutricionais e metabólicos, induzindo a fosforilação anômala em resíduos de serina do substrato do receptor de insulina 1 (IRS-1), o que compromete a via PI3K/Akt e reduz, assim, a captação celular de glicose. Essa disfunção molecular impede a ação adequada da insulina, perpetuando o estresse celular e demandando um mapeamento contínuo de seus mecanismos

etiológicos para o planejamento de novas abordagens clínicas (LEE *et al.*, 2022).

Os principais gatilhos dessa sinalização anômala decorrem da disfunção de órgãos periféricos e barreiras biológicas, principalmente o tecido adiposo e a microbiota intestinal. Sob sobrecarga calórica, há uma intensa remodelação patológica do tecido adiposo visceral, caracterizada por hipertrofia adipocitária e hipóxia tecidual. Esse microambiente favorece o recrutamento de células imunes e o aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias, contribuindo para a perpetuação da resistência à insulina e da inflamação sistêmica (SANTORO *et al.*, 2021).

No cenário clínico, as manifestações dessa intersecção imunometabólica estendem-se muito além das disfunções glicêmicas clássicas, estando diretamente implicadas na fisiopatologia das principais doenças endócrinas, incluindo a Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP), a obesidade e a esteato-hepatite associada à disfunção metabólica (MASH), influenciando seu desenvolvimento, progressão clínica e prognóstico (DE LIMA *et al.*, 2026).

Na prática clínica, ferramentas como o HOMA-IR permanecem amplamente utilizadas na avaliação da resistência à insulina. Entretanto, o desenvolvimento de biomarcadores moleculares e de novas abordagens terapêuticas tem ampliado as possibilidades de estratificação de risco e intervenção precoce, com foco na restauração da homeostase metabólica e no controle da inflamação crônica (SBEM, 2024; LEE *et al.*, 2022).

Em suma, a compreensão dos mecanismos que conectam resistência à insulina e inflamação crônica tornou-se fundamental para a endocrinologia contemporânea, sobretudo diante da crescente prevalência das doenças metabólicas e da necessidade de estratégias terapêuticas mais direcionadas. Este livro tem como objeti-

vo discutir os avanços recentes relacionados aos mecanismos fisiopatológicos que interligam a resistência à insulina e a inflamação crônica no contexto das doenças endócrinas. Serão abordadas as bases moleculares envolvidas, os fatores desencadeantes teciduais e intestinais, o impacto dessas alterações nas principais manifestações clínicas.

MÉTODO

Este capítulo foi desenvolvido por meio de uma revisão integrativa da literatura, com o objetivo de reunir e analisar as evidências dos mecanismos fisiopatológicos que ligam a resistência à insulina à inflamação crônica em doenças endócrinas. Para identificar os estudos, pesquisamos nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Scopus, *Web of Science*, SciELO, *Cochrane Library*, LILACS e Google Scholar artigos relevantes sobre Endocrinologia, metabolismo e ciências biomédicas.

A estratégia de busca foi baseada nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e nos *Medical Subject Headings* (MeSH), além dos operadores booleanos AND e OR, para cada base de dados, destacando-se palavras como: Resistência à Insulina, inflamação crônica, disfunção imunológica, sinalização PI3K/Akt, IRS-1, Tecido Adiposo, Adipocinas, Microbiota Intestinal, Diabetes Mellitus Tipo 2, Obesidade, Síndrome do Ovário Policístico, Doença Hepática Gordurosa Esteatótica Associada à Disfunção Metabólica (MASLD), Biomarcadores e Alvos Terapêuticos, e seus equivalentes em português.

Foram considerados artigos originais elegíveis, revisões sistemáticas, meta-análises, diretrizes e documentos produzidos por sociedades científicas, publicados entre 2020 e 2026, que podem ser encontrados em texto completo, bem

como escritos em português ou inglês. No entanto, foram excluídos estudos duplicados, resumos em canais de conferências, dissertações, teses, cartas ao editor e artigos que não estavam relacionados ao tema da revisão ou descritos em detalhes e que não tinham o procedimento de um estudo adequado para avaliação.

Por fim, a seleção dos estudos foi realizada em duas etapas. Inicialmente, foi realizada a leitura dos títulos e resumos para verificar a pertinência das publicações em relação ao tema proposto. Em seguida, os artigos selecionados foram analisados na íntegra, considerando seus objetivos, metodologia, resultados e conclusões. As informações obtidas foram agrupadas de acordo com os principais eixos de discussão do capítulo, incluindo o imunometabolismo, os mecanismos de resistência à insulina, a inflamação crônica, as doenças endócrinas associadas e as abordagens terapêuticas descritas na literatura. A sistematização desses dados permitiu reunir as evidências mais relevantes e discutir os avanços recentes relacionados ao tema.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise dos estudos selecionados evidenciou que a resistência à insulina constitui um processo multifatorial intimamente relacionado à inflamação crônica de baixo grau, desempenhando papel central no desenvolvimento e na progressão das principais doenças metabólicas e endócrinas. Os achados demonstraram que alterações na sinalização insulínica, associadas à disfunção do tecido adiposo, à lipotoxicidade, ao estresse oxidativo e às modificações da microbiota intestinal, contribuem significativamente para a manutenção do estado inflamatório e para o agravamento da disfunção metabólica.

Além disso, observou-se forte associação entre a resistência à insulina e doenças como

DM 2, obesidade, síndrome ovariana metabólica poliendócrina e doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica. Paralelamente, o desenvolvimento de biomarcadores e de novas abordagens terapêuticas tem ampliado as possibilidades de diagnóstico precoce, estratificação de risco e tratamento individualizado.

Dessa forma, os resultados obtidos reforçam a importância da compreensão integrada dos mecanismos imunometabólicos envolvidos na resistência à insulina, fornecendo subsídios para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes e direcionadas às doenças endócrinas associadas.

Definição e bases fisiológicas da resistência à insulina

A resistência à insulina (RI) é uma condição fisiopatológica caracterizada pela diminuição da resposta dos tecidos-alvo à ação da insulina, exigindo concentrações progressivamente maiores desse hormônio para manter a homeostase glicêmica. Trata-se de um distúrbio metabólico complexo que acomete principalmente músculo esquelético, fígado e tecido adiposo, constituindo um dos principais mecanismos envolvidos no desenvolvimento do DM 2, da síndrome metabólica e de diversas doenças endócrinas associadas à obesidade (JAMES *et al.*, 2021).

Em condições fisiológicas, a insulina é secretada pelas células β pancreáticas em resposta ao aumento da glicemia pós-prandial. Sua ligação ao receptor de insulina, uma tirosina-quinase transmembrana, desencadeia uma cascata de sinalização intracelular mediada pelos substratos do receptor de insulina (IRS-1 e IRS-2), ativando principalmente a via da fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K) e da proteína quinase B (Akt). Essa via promove a translocação dos transportadores de glicose do tipo 4 (GLUT4) para a membrana plasmática, favorecendo a captação de glicose pelo músculo esquelético e

pelo tecido adiposo. Simultaneamente, a insulina estimula a síntese de glicogênio, proteínas e lipídios, além de inibir a gliconeogênese hepática e a lipólise (SANTORO *et al.*, 2021).

Nas últimas décadas, a compreensão da resistência à insulina evoluiu de uma visão centrada exclusivamente em alterações metabólicas para um modelo integrado que envolve processos inflamatórios, imunológicos e moleculares. Atualmente, reconhece-se que a inflamação crônica de baixo grau, também denominada metainflamação, desempenha papel central na gênese e progressão da RI. Esse estado inflamatório é frequentemente observado em indivíduos com excesso de adiposidade, especialmente na obesidade visceral, condição associada a importantes alterações na função endócrina do tecido adiposo (JAMES *et al.*, 2021).

O tecido adiposo deixou de ser considerado apenas um reservatório energético para ser reconhecido como um órgão endócrino ativo. Em situações de expansão excessiva, ocorre hipertrofia dos adipócitos, hipóxia tecidual e recrutamento de células imunes, principalmente macrófagos pró-inflamatórios. Como consequência, há aumento da produção de citocinas inflamatórias, incluindo fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina-6 (IL-6) e proteína quimioatraente de monócitos-1 (MCP-1). Essas moléculas promovem alterações na fosforilação dos substratos do receptor de insulina, prejudicando a transmissão adequada do sinal intracelular e contribuindo para a instalação da resistência hormonal (SANTORO *et al.*, 2021).

Outro mecanismo fisiopatológico importante envolve o acúmulo ectópico de lipídios em tecidos periféricos. O excesso de ácidos graxos livres favorece a formação de metabólitos bioativos, como diacilgliceróis e ceramidas, capazes de ativar proteínas quinases inflamatórias que interferem diretamente na sinalização insu-

línica. Esse fenômeno, conhecido como lipotoxicidade, associa-se à redução da captação muscular de glicose e ao aumento da produção hepática de glicose, contribuindo para o desenvolvimento da hiperglicemia crônica (DA SILVA ROSA *et al.*, 2020).

Além da inflamação e da lipotoxicidade, evidências recentes apontam a participação da disfunção mitocondrial, do estresse oxidativo e do estresse do retículo endoplasmático como mecanismos complementares na fisiopatologia da resistência à insulina. A produção excessiva de espécies reativas de oxigênio promove danos celulares e amplifica vias inflamatórias intracelulares, enquanto alterações na função mitocondrial comprometem a utilização eficiente de substratos energéticos, favorecendo a perpetuação do quadro metabólico (JAMES *et al.*, 2021).

Dessa forma, a resistência à insulina deve ser compreendida como uma condição sistêmica multifatorial resultante da interação entre alterações metabólicas, imunológicas e inflamatórias. O reconhecimento desses mecanismos ampliou a compreensão das doenças endócrinas contemporâneas e tem impulsionado o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas voltadas não apenas ao controle glicêmico, mas também à modulação da inflamação crônica associada às disfunções metabólicas.

Epidemiologia e impacto das doenças metabólicas associadas

A resistência à insulina (RI) representa um desafio significativo para a saúde pública devido à sua ampla ocorrência e papel fundamental na fisiopatologia de várias condições metabólicas crônicas, incluindo síndrome metabólica, DM2, obesidade e doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (DHEM). Análises recentes sugerem que aproximadamente 26,5% da população adulta em

todo o mundo experimenta alguma forma de RI, com uma tendência crescente observada nas últimas décadas, amplamente atribuída à epidemia de obesidade, mudanças demográficas em direção ao envelhecimento da população e padrões alimentares inadequados (BALLENA-CAICEDO *et al.*, 2025).

Como importante consequência clínica da RI, o DM2 está entre as dez principais causas globais de mortalidade (WHO, 2024). Nas Américas, o DM2 impõe uma carga substancial aos sistemas de saúde, evidenciada pelo aumento das taxas de morbidade e mortalidade, diminuição da expectativa de vida e aumento dos gastos com saúde. Estima-se que somente a DM2 tenha alcançado um custo de 966 bilhões de dólares globalmente, evidenciando a alta pressão financeira imposta pela doença (FORRAY *et al.*, 2025).

A obesidade, fator de risco importante para a RI, contribui para quase 2,8 milhões de mortes anualmente. Além da mortalidade, essa condição diminui consideravelmente a qualidade de vida, resultando em uma perda de 35,8 milhões de anos de vida ajustados por incapacidade (DALYs) em todo o mundo. Além disso, existe uma correlação entre o status socioeconômico e o risco de obesidade, com um aumento de 14% na probabilidade de desenvolver obesidade em caso de ascensão econômica, juntamente com o aumento em 30% de despesas médicas per capita para indivíduos obesos em comparação com aqueles dentro do peso ideal (ISLAM *et al.*, 2024).

Ao mesmo tempo, a incidência de DHEM aumentou, estabelecendo-a como a doença hepática crônica mais prevalente em todo o mundo, afetando quase um terço da população adulta. Essa condição é a causa predominante de morbidade relacionada ao fígado e um contribuinte significativa para o desenvolvimento

do câncer de fígado. Dados epidemiológicos indicam que o DHEM afeta aproximadamente 50% dos indivíduos com obesidade e 60% daqueles com DM2, atuando como um indicador de risco para complicações cardiovasculares e metabólicas. Atualmente, é a segunda razão mais frequente para o transplante hepático, necessitando de intervenções caras e cuidados crônicos prolongados. Os custos estimados somente para os Estados Unidos e Europa na próxima década giram em torno de 1,339 trilhões de dólares (CHAN *et al.*, 2023).

Nesse cenário observa-se a crescente importância epidemiológica desses distúrbios, sendo essencial aprimorar as iniciativas focadas na prevenção primária, no diagnóstico precoce e no gerenciamento metódico dos fatores de risco, particularmente no contexto do envelhecimento da população e da proliferação mundial da obesidade.

Fisiopatologia da resistência à insulina

A resistência à insulina pode ser resultado de diversos fatores metabólicos, tais como obesidade, disfunção endotelial e doenças como a síndrome de Cushing e a SOP, entre outras. Portanto, compreender a etiologia dessa disfunção é imprescindível para o entendimento da fisiopatologia (NORRIS, 2021).

Após uma refeição, a glicose sanguínea aumenta e isso ativa a liberação de insulina pelo pâncreas, que capta essa glicose e transporta para o interior das células através de uma sequência de proteínas intracelulares, uma delas é o substrato do receptor de insulina (IRS), que transmite o sinal para outras moléculas, principalmente a via PI3K/Akt, que culmina na translocação do transportador GLUT-4 para a membrana celular em associação com a glicose.

Insulina → Receptor de insulina → IRS (SRI) → PI3K → Akt → GLUT-4 → Entrada de glicose na célula. (GARCÍA, 2023).

Na resistência insulínica, a problemática não está na ausência de insulina ou do receptor, mas na falha em transmitir o sinal. Diversos fatores, que serão descritos mais abaixo, contribuem para que o IRS sofra uma modificação inadequada, chamada fosforilação em resíduos de serina e treonina. Isso produz uma transmissão ineficiente da insulina. Dessa forma, a via PI3K/Akt diminui e, por consequência, menos transportadores GLUT-4 vão para a membrana celular.

Assim, mesmo que haja glicose sanguínea suficiente, a entrada nas células se torna reduzida, resultando em hiperglicemia. Esse aumento é percebido pelas células beta do pâncreas e acabam por aumentar ainda mais a liberação de insulina, dando origem a hiperinsulinemia compensatória (GARCÍA-MENDOZA *et al.*, 2023).

Alguns outros fatores como o tecido adiposo e a produção de citocinas inflamatórias contribuem para a perpetuação do processo de resistência, que será explicado mais para frente nesse estudo.

Inflamação crônica de baixo grau e disfunção metabólica

A inflamação crônica de baixo grau emerge como fator determinante na gênese da resistência insulínica e na fisiopatologia de outras alterações metabólicas. Deste modo, a inflamação aguda, que é transitória, trata-se de um estado sustentado de ativação imune, com elevação persistente de citocinas pró-inflamatórias e impacto sistêmico progressivo (LEE *et al.*, 2022; DE LIMA *et al.*, 2026).

A regulação da glicemia depende da resposta insulínica no músculo, no fígado e no tecido adiposo. A ligação da insulina ao seu receptor ativa vias que promovem a captação de glicose, a síntese de glicogênio e o bloqueio da

produção hepática de glicose. Mediadores inflamatórios prolongados desorganizam essas cascatas, diminuem a sensibilidade tecidual e favorecem a resistência à insulina (LEE *et al.*, 2022).

O tecido adiposo visceral integra o processo pela sua função endócrina. Em condições normais, as adipocinas, como a adiponectina, reduzem a inflamação e aumentam a sensibilidade insulínica, facilitando a oxidação lipídica e a captação de glicose. O excesso de gordura visceral causa hipertrofia adipocitária, recrutamento de macrófagos e remodelamento secretório, com redução de adiponectina e aumento de TNF- α , IL-6 e IL-1 β . Essas moléculas prejudicam o funcionamento das proteínas IRS e da via PI3K/Akt, comprometendo a translocação de transportadores de glicose e a resposta metabólica (SOUSA *et al.*, 2026; DE LIMA *et al.*, 2026).

O excesso de ácidos graxos livres na circulação, resultante do tecido adiposo hipertrofiado, induz depósito lipídico em órgãos não adiposos, gerando lipotoxicidade, disfunção mitocondrial e agravamento da resistência insulínica. Em paralelo, o estresse oxidativo aumenta a produção de espécies reativas, intensificando a inflamação e os danos às vias de sinalização (SOUSA *et al.*, 2026).

Mesmo na ausência do excesso de tecido adiposo, a inflamação crônica de baixo grau participa da fisiopatologia da síndrome metabólica, DM2 e doença hepática gordurosa. A combinação de inflamação persistente, resistência insulínica e alterações lipídicas gera um ambiente pró-aterogênico, com hiperglicemia, dislipidemia e acúmulo ectópico de gordura. Esse quadro promove disfunção endotelial, acelera o estresse oxidativo e a formação de placas ateroscleróticas, aumentando o risco de hipertensão, doença arterial coronariana, acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca (DE

LIMA *et al.*, 2026; SOUSA *et al.*, 2026; LEE *et al.*, 2022).

Intervenções que diminuem a inflamação crônica e a gordura visceral e que melhoram a sensibilidade insulínica, são estratégias essenciais para prevenir complicações cardiometabólicas (LEE *et al.*, 2022; DE LIMA *et al.*, 2026).

Papel do tecido adiposo e das adipocinas na homeostase endocrinológica

O tecido adiposo é considerado um órgão endócrino, e é crucial para a manutenção da homeostase, devido à secreção de adipocinas, moléculas que desempenham papel importante na regulação do metabolismo energético, da sensibilidade à insulina, dos processos inflamatórios e da termorregulação. Além de suas funções endócrinas, o tecido adiposo apresenta quatro formas diferentes: branco, marrom, bege e rosa. O tecido adiposo branco atua no armazenamento de energia e na proteção mecânica, enquanto o tecido marrom é essencial na produção de calor por meio da termogênese. O tecido bege são adipócitos brancos que adquirem características termogênicas em resposta a estímulos específicos, aumentando o gasto energético. Já o tecido adiposo rosa surge durante a gestação e a lactação, colaborando na produção e na secreção do leite (HEMAT JOUY *et al.*, 2024).

As adipocinas são moléculas secretadas pelo tecido adiposo com funções na regulação do apetite, da homeostase glicêmica e do metabolismo lipídico. A leptina, adipocina conhecida como "hormônio da saciedade", atua no hipotálamo controlando o gasto energético, aumenta a oxidação de ácidos graxos no músculo esquelético e participa da regulação dos estoques de gordura, porém, na obesidade, desenvolve-se resistência à leptina, perpetuando o apetite exacerbado e o ganho de peso. A adiponectina, por sua vez, é uma adipocina que

exerce efeitos anti-inflamatórios, antiateroscleróticos e insulino-sensibilizadores, inibindo a gliconeogênese hepática e melhorando a captação muscular de glicose, tendo seus níveis diminuídos na síndrome metabólica, agravando a resistência à insulina e o risco cardiovascular (KIM *et al.*, 2022).

A resistina e visfatina são adipocinas que possuem maneiras diferentes de atuação, a resistina estimula a produção hepática de glicose e promove inflamação sistêmica, enquanto a visfatina apresenta efeitos similares à insulina, mas associa-se à aterosclerose e disfunção endotelial. Já as adipocinas fetuína-A e PAI-1 agravam o estado pró-inflamatório e pró-trombótico na obesidade; por outro lado, a omentina-1 protege contra a aterosclerose e a disfunção endotelial, a neuregulina 4 atenua a lipogênese hepática, e a asprosinina regula o apetite em estados de jejum. A desregulação dessas adipocinas gera um ciclo de inflamação crônica, hiperglicemia e disfunção endotelial, mostrando que o equilíbrio entre as adipocinas protetoras e as patogênicas é crucial para a manutenção da homeostase metabólica, endócrina e cardiovascular (KIM *et al.*, 2022).

Microbiota intestinal e mecanismos imunometabólicos

A disbiose intestinal — entendida como o desequilíbrio qualitativo e quantitativo da composição e da função da comunidade microbiana do trato gastrointestinal — tem sido associada à perda de diversidade microbiana e a alterações funcionais que favorecem a instalação de um estado pró-inflamatório crônico de baixo grau, mecanismo considerado o principal elo entre a microbiota alterada e a RI (SILVA *et al.*, 2022; SILVA *et al.*, 2025).

O mecanismo mais consistentemente descrito na literatura é a chamada endotoxemia metabólica. Dietas hiperlipídicas e hipercalóricas

alteram a proporção entre filos bacterianos, aumentam a oxidação de ácidos graxos no fígado e no tecido adiposo e geram espécies reativas de oxigênio que reduzem a produção de muco intestinal e comprometem as junções de oclusão (*tight junctions*) do epitélio. Esse processo aumenta a permeabilidade da barreira intestinal e permite a translocação do lipopolissacarídeo (LPS), componente da parede celular de bactérias gram-negativas, para a circulação sistêmica (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2021). Uma vez na corrente sanguínea, o LPS é reconhecido por receptores Toll-like (TLR4) presentes em macrófagos e demais células do sistema imune inato, desencadeando a liberação de citocinas pró-inflamatórias (como TNF- α e IL-6) que interferem diretamente na via de sinalização do receptor de insulina, prejudicando a fosforilação de substratos como o IRS-1 e reduzindo a translocação do transportador GLUT4 (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2021).

Estudos descrevem a existência de enterótipos distintos — um deles rico em *Bacteroides*, associado a dietas com maior teor de proteína animal e gordura saturada, e outro rico em *Prevotella*, associado a dietas ricas em carboidratos e fibras — que se relacionam de formas diferentes ao risco cardiometabólico. A microbiota intestinal participa ativamente da extração energética da dieta ao fermentar fibras alimentares e mucina em ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), como acetato, propionato e butirato. Esses metabólitos atuam como ligantes de receptores acoplados à proteína G (GPR41/FFAR3 e GPR43/FFAR2), modulando a secreção de hormônios incretínicos (como o GLP-1), a saciedade e a sensibilidade à insulina em tecidos periféricos. Em modelos animais deficientes de FIAF (*fasting-induced adipose factor*) mantidos livres de germes (*germ-free*), observou-se que, mesmo sob dieta hipercalórica, o peso corporal permanecia estável, fenômeno

atribuído ao aumento da atividade da AMP-quinase no fígado e no músculo esquelético e à maior oxidação de ácidos graxos — sugerindo que a própria presença da microbiota pode, em certas condições, suprimir esses mecanismos e favorecer a adiposidade.

Revisões sobre o DM2 apontam que as alterações mais consistentes encontradas na microbiota de indivíduos com a doença envolvem a redução na abundância relativa de gêneros considerados benéficos, como *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium*, *Akkermansia* e *Roseburia* (BIOME-HUB, 2022). A diminuição desses táxons compromete a produção de AGCC e a integridade da camada de muco, favorecendo a translocação bacteriana, a ativação de macrófagos e o estabelecimento de inflamação de baixo grau, estresse oxidativo e, em alguns contextos, autoimunidade — fatores que, em conjunto, contribuem tanto para a disfunção de células beta pancreáticas quanto para a resistência periférica à ação da insulina (BIOME-HUB, 2022).

O papel causal da microbiota é reforçado por estudos experimentais em que a supressão da microbiota intestinal por antibióticos (ampicilina e norfloxacin) em modelos animais de resistência à insulina reduziu os níveis séricos de LPS, a inflamação de baixo grau, a obesidade e a incidência de DM2, demonstrando uma relação causal entre a presença de determinados grupos microbianos e a disfunção metabólica. Em sentido complementar, revisões sobre probióticos indicam mecanismos antidiabéticos que envolvem efeitos diretos sobre a mucosa e a microbiota intestinal, ação anti-inflamatória e imunomoduladora, efeitos antioxidantes e modulação do estresse do retículo endoplasmático e da expressão de genes relacionados à homeostase glicêmica. Cepas como *Lactobacillus paracasei* e *Lactobacillus casei* têm sido associadas ao aumento de *Bifidobacterium spp.*, à preservação da integridade epitelial e à redução da

translocação de LPS para a circulação sistêmica.

Biomarcadores e novas ferramentas para estratificação de risco

A transição da resistência à insulina e da inflamação crônica de baixo grau para o estabelecimento de patologias endócrinas perpassa obrigatoriamente pela disfunção do tecido adiposo, um processo conhecido como adiposopatia. Em cenários de balanço energético positivo crônico, a hipertrofia dos adipócitos culmina em hipóxia tecidual local, o que deflagra a infiltração de macrófagos com fenótipo pró-inflamatório (M1) e a consequente secreção exacerbada de citocinas na circulação sistêmica. Nesse contexto, a razão adiponectina/leptina tem emergido na literatura do PubMed e SciELO como um indicador clínico e molecular altamente sensível. Enquanto a leptina apresenta propriedades pró-inflamatórias quando em níveis suprafisiológicos, a adiponectina atua de forma contrarreguladora, sensibilizando os tecidos periféricos à ação da insulina. A aferição conjunta desses hormônios por meio de sua razão fornece um panorama muito mais preciso da inflamação subclínica, da lipotoxicidade e do risco aterogênico precoce do que a análise isolada de cada um deles (FRUHBEEK *et al.*, 2024).

Paralelamente à disfunção adiposa, a comunicação patológica entre o fígado e os tecidos periféricos desempenha um papel central na progressão da síndrome metabólica. A fetuin-A, uma glicoproteína de síntese predominantemente hepática, atua como um ligante endógeno para os receptores do tipo Toll-like 4 (TLR4) em macrófagos e células musculares, mimetizando os efeitos deletérios dos ácidos graxos livres saturados. Ao se ligar a esses receptores, a fetuin-A desencadeia uma cascata inflamatória que inibe diretamente a autofosfo-

relação da tirosina quinase do receptor de insulina. Níveis séricos elevados de fetuin-A funcionam como um forte preditor para o desenvolvimento de esteatose hepática metabólica (MASH) e DM2. De modo semelhante, o fator de crescimento de fibroblastos 21 (FGF-21), responsável por coordenar respostas adaptativas ao estresse metabólico, paradoxalmente se encontra elevado em indivíduos obesos. Estudos de revisão sistemática indicam que esse aumento crônico reflete um estado de resistência ao FGF-21, caracterizando o avanço do estresse celular e da falência homeostática sistêmica (FLIERS *et al.*, 2023).

O advento das ciências ômicas expandiu significativamente a capacidade de estratificação ao permitir o mapeamento de assinaturas moleculares antes que as alterações glicêmicas tradicionais se manifestem. Estudos metabolômicos publicados em grandes plataformas demonstram que o aumento nos níveis plasmáticos de aminoácidos de cadeia ramificada (BCAAs), como leucina, isoleucina e valina, correlaciona-se estreitamente com a deterioração metabólica de longo prazo. O acúmulo desses aminoácidos e de seus subprodutos satura a capacidade catabólica mitocondrial, gerando estresse oxidativo e ativando a via mTORC1. Essa ativação promove a fosforilação inibitória em resíduos de serina do substrato do receptor de insulina 1 (IRS-1), bloqueando o sinal intracelular do hormônio. Adicionalmente, a lipidômica aponta que o acúmulo de espécies lipídicas tóxicas, particularmente as ceramidas C16:0 e C18:0, medeia a lipotoxicidade tecidual ao inibir a ativação da proteína quinase B (Akt/PKB). Na prática endocrinológica contemporânea, o escore de ceramidas plasmáticas tem se consolidado como um marcador de risco cardiovascular superior ao perfil lipídico convencional. Essa assinatura molecular é complementada pela avaliação de microRNAs circulantes, como o miR-122 e o miR-34a, pequenos

RNAs não-codificantes que funcionam como biomarcadores epigenéticos de lesão tecidual e inflamação crônica (REGGIARDO *et al.*, 2022).

Para além dos métodos moleculares de alta complexidade, a prática clínica diária necessita de ferramentas acessíveis e reprodutíveis para a triagem populacional. O índice de triglicerídeos-glicose (TyG), calculado por meio do logaritmo natural do produto dos triglicerídeos e da glicemia de jejum divididos por dois, tem demonstrado em metanálises recentes uma excelente correlação linear com o método de clamp euglicêmico hiperinsulinêmico, considerado o padrão-ouro na avaliação da sensibilidade à insulina. O TyG destaca-se pela sua viabilidade econômica e robustez na predição de doença arterial coronariana, novos casos de hipertensão e mortalidade cardiovascular em pacientes endócrinopatas (D'ELIA *et al.*, 2025). Por fim, o diagnóstico moderno é potencializado por métodos imagiológicos avançados capazes de quantificar a deposição de gordura ectópica. A ressonância magnética com fração de gordura por densidade de prótons (MRI-PDFF) permite mensurar o infiltrado adiposo no pâncreas e no fígado, enquanto a elastografia hepática (*FibroScan*) avalia a progressão da rigidez tecidual em quilopascal. A identificação precoce da fibrose hepática e da infiltração gordurosa nesses órgãos endócrinos correlaciona-se diretamente com o risco de falência progressiva das células beta pancreáticas e com o prognóstico cardiovascular global do paciente (RINNELLA *et al.*, 2023).

Perspectivas terapêuticas e novos alvos metabólicos

A consolidação da RI como um fenômeno inerente à inflamação crônica subclínica de baixo grau redirecionou drasticamente o panorama do desenvolvimento farmacológico con-

temporâneo. Historicamente limitadas a abordagens estritamente centradas no metabolismo glicídico, as estratégias terapêuticas emergentes buscam atuar nos pontos moleculares onde as cascatas de sinalização imunológica interceptam e degradam as vias de transdução que perpetuam a disfunção metabólica.

No cerne da disfunção molecular que perpetua a RI, as vias de sinalização induzidas por citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa e a interleucina-1 beta, ativam cinases intracelulares específicas, notadamente a cinase c-Jun N-terminal (JNK) e o inibidor da subunidade beta da cinase do fator nuclear kappa B (IKK β). Essas cinases promovem a fosforilação anormal em resíduos de serina do substrato do receptor de insulina 1 (IRS-1), inviabilizando sua fosforilação fisiológica em tirosina e anulando o recrutamento das próximas proteínas da via, como PI3K e Akt. Avanços recentes apontam para o desenvolvimento de inibidores seletivos de pequena molécula direcionados à JNK e IKK β , capazes de restaurar a homeostase do receptor no tecido adiposo e no muscular esquelético, demonstrando eficácia na reversão do bloqueio insulínico em modelos pré-clínicos. Adicionalmente, reguladores transcricionais sensíveis ao status de nutrientes e estresse energético, como o fator de transcrição MondoA e a proteína ligante ao elemento de resposta a carboidratos (ChREBP), despontam como alvos promissores para mitigar a lipotoxicidade e reprogramar a resiliência celular diante do excesso de substratos metabólicos.

O complexo multiproteico do inflamassoma NLRP3 atua como um sensor crucial de estresse endócrino, sendo ativado por padrões moleculares associados ao perigo (DAMPs) comuns na síndrome metabólica, como ácidos graxos saturados livres, espécies reativas de oxigênio (EROs) mitocondriais e cristais de colesterol. Uma vez formado, o complexo recruta e ativa a

caspase-1, desencadeando o processamento proteolítico que precede a secreção ativa de citocinas altamente inflamatórias, como a IL-1 β e a IL-18, além de coordenar a piroptose – morte celular programada em contexto pró-inflamatório – no tecido adiposo visceral. O bloqueio farmacológico direcionado do NLRP3 por compostos de última geração, como o MCC950, representa uma abordagem terapêutica promissora. Ensaios demonstraram que impedir a montagem do inflamassoma não apenas atenua o status inflamatório sistêmico, como também resulta na melhora expressiva da sensibilidade à insulina pelo fígado e pelos tecidos periféricos, protegendo a integridade funcional das células beta pancreáticas, crucial para a reversão e tratamento da RI a longo prazo.

A interface entre a homeostase intestinal e o controle endócrino também emergiu como um pilar fundamental nas novas perspectivas terapêuticas. A disbiose induzida por dietas hiperlipídicas e hiperglicemia persistente compromete a integridade das junções de oclusão do epitélio intestinal, culminando em hiperpermeabilidade da barreira intestinal. Esse dano estrutural facilita a translocação sistêmica de lipopolissacarídeos (LPS) derivados de bactérias Gram-negativas para a circulação portal, configurando um quadro de endotoxemia metabólica, sobreposta à inflamação crônica. O LPS circulante liga-se ativamente aos receptores do tipo Toll 4 (TLR4) expressos em macrófagos residentes do tecido adiposo, deflagrando a polarização inflamatória para o fenótipo M1, com secreção maciça de TNF- α , IL-1 β e IL-6 e subsequente interrupção da função normal do receptor de insulina. As intervenções propostas englobam o uso de consórcios bacterianos vivos planejados por bioengenharia, a reintrodução direcionada de táxons mutualistas chave,

como a *Akkermansia muciniphila*, e o desenvolvimento de agonistas sintéticos de receptores de ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs). Essas terapias visam restaurar a barreira mucosa e amplificar a produção de acetato, propionato e butirato, atenuando a sinalização inflamatória portal antes de sua repercussão sistêmica e manutenção da RI e da inflamação sistêmica subclínica.

No horizonte clínico da atualidade, a transição de terapias baseadas em um único ligante para construções moleculares multialvo representa um marco disruptivo. O desenvolvimento de agonistas duplos dos receptores de GLP-1 e GIP, como a Tirzepatida, e agonistas triplos, como a Retratutida, que integra o receptor de glucagon, transcende o controle glicêmico e ponderal mecanizado. Essas moléculas exercem uma modulação anti-inflamatória direta via sistema endócrino por meio da expressão de receptores específicos em linhagens de células imunes. A ativação coordenada destas vias imunológicas atenua o recrutamento de macrófagos para o estroma do tecido adiposo, que contribui para a inflamação crônica subclínica, diminui a liberação sistêmica de IL-6 e induz o remodelamento tecidual para um perfil metabólico sadio, estabelecendo novos patamares de eficácia terapêutica no manejo das complicações endócrinas associadas à obesidade crônica e à RI.

CONCLUSÃO

A fisiopatologia da RI envolve uma complexa interrupção da via de sinalização intracelular PI3K/Akt, causada pela ativação de cinases inflamatórias (como JNK e IKK β) em resposta a estressores nutricionais e metabólicos. Esse processo é alimentado pela remodelação patológica do tecido adiposo visceral e pela endotoxemia metabólica decorrente da disbiose

intestinal, que permite a translocação de LPS para a circulação.

Quando associadas, a RI e a inflamação são pilares centrais no desenvolvimento e progressão de diversas patologias endócrinas, incluindo o DM2, a obesidade, a SOP e a doença hepática esteatótica (MASLD/MASH). O reconhecimento desses mecanismos é vital, dado o impacto epidemiológico e o alto custo financeiro que essas doenças impõem globalmente aos sistemas de saúde, além do impacto na qualidade de vida das pessoas que vivem com doenças metabólicas.

Visando a transição para uma medicina de precisão é necessária a utilização de novos biomarcadores que vão além dos testes glicêmicos tradicionais. Ferramentas como a razão adiponectina/leptina, o índice TyG e o uso de ciências ômicas (metabolômica e lipidômica) permitem uma estratificação de risco mais precoce e precisa, identificando assinaturas moleculares de estresse celular antes da manifestação clínica das doenças.

O tratamento das doenças endócrinas está passando por uma mudança de paradigma, deslocando o foco do simples controle glicêmico para a modulação da inflamação e restauração da homeostase metabólica. Perspectivas promissoras incluem a inibição do inflamassoma NLRP3, a bioengenharia da microbiota intestinal e o uso de agonistas multi alvo (como a Tirzepatida e Retratutida), que exercem efeitos anti-inflamatórios diretos e remodelamento tecidual.

Em suma, a compreensão integrada dos mecanismos que conectam o sistema imunológico ao metabolismo é fundamental para a endocrinologia contemporânea. O desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais direcionadas e o diagnóstico precoce são essenciais para mitigar as complicações cardiometabólicas e melhorar o prognóstico dos pacientes em um cenário de crescente prevalência de doenças metabólicas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BALLENA-CAICEDO, J. *et al.* Global prevalence of insulin resistance in the adult population: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology*, v. 16, art. 1646258, 2025. DOI: 10.3389/fendo.2025.1646258.
- BIOME-HUB. O impacto das bactérias intestinais em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2. 2022. Disponível em: <<https://www.biome-hub.com/post/o-impacto-das-bact%C3%A9rias-intestinais-em-pacientes-com-diabetes-mellitus-tipo-2>>. Acesso em: 25 jun. 2026.
- CHAN, W. K. *et al.* Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: a state-of-the-art review. *Journal of Obesity & Metabolic Syndrome*, v. 32, n. 3, p. 197-213, 2023. DOI: 10.7570/jomes23052.
- DA SILVA ROSA, S. C. *et al.* Mechanisms of muscle insulin resistance and the cross-talk with liver and adipose tissue. *Physiological Reports*, v. 8, n. 19, e14607, 2020. DOI: 10.14814/phy2.14607.
- DE LIMA, L. F. F. *et al.* Obesidade: relação entre inflamação crônica, resistência à insulina e risco cardiometabólico. *Anais Eventos*, [S. l.], 2026. DOI: 10.56238/MedCientifica-137.
- D'ELIA, L. *et al.* Triglyceride-glucose index and new-onset type 2 diabetes mellitus in middle-aged men. *Metabolites*, v. 15, n. 2, 2025. DOI: 10.3390/metabo15080537.
- FLIERS, E. *et al.* Fibroblast growth factor 21 (FGF21) resistance in health and disease: an updated review. *Endocrine Reviews*, v. 44, n. 3, p. 412-428, 2023. DOI: 10.1152/ajpendo.00101.2017.
- FORRAY, A.-I. *et al.* The global burden of disease: a focus on type II diabetes. *Handbook of Public Health Nutrition*, p. 1-25, 2025. DOI: 10.1007/978-3-031-32047-7_68-1.
- FRUHBECK, G. *et al.* Association between plasma leptin/adiponectin ratio and insulin resistance indexes in metabolic disorders. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, v. 68, p. 318-329, 2024. DOI: 10.20945/2359-4292-2022-0353.
- GARCÍA MENDOZA, M. V. *et al.* Resistencia a la insulina: sustrato fisiopatológico del síndrome metabólico. *Anatomía Digital*, v. 6, n. 3.3, p. 6-25, 2023. DOI: 10.33262/anatomiadigital.v6i3.3.2681
- HEMAT JOUY, S. *et al.* Adipokines in the crosstalk between adipose tissues and other organs: implications in cardiometabolic diseases. *Biomedicines*, v. 12, art. 2129, 2024. DOI: 10.3390/biomedicines12092129.
- ISLAM, S. *et al.* The global burden of overweight-obesity and its association with economic status, benefiting from STEPs survey of WHO member states: a meta-analysis. *Preventive Medicine Reports*, v. 46, art. 102882, 2024. DOI: 10.1016/j.pmedr.2024.102882.
- JAMES, D. E. *et al.* 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.
- KIM, J. E. *et al.* The roles and associated mechanisms of adipokines in development of metabolic syndrome. *Molecules*, v. 27, n. 2, art. 334, 2022. DOI: 10.3390/molecules27020334.
- LEE, S.-H. *et al.* Insulin resistance: from mechanisms to therapeutic strategies. *Diabetes & Metabolism Journal*, v. 46, n. 1, p. 15-37, 2022. DOI: 10.4093/dmj.2021.0280.
- NORRIS, T. L. *Porth: fisiopatologia*. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021.
- REGGIARDO, G. *et al.* Circulating microRNAs as biomarkers in metabolic syndrome and associated endocrinopathies. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, n. 12, 2022. DOI: 10.1016/j.beem.2016.08.001.
- RINNELLA, M. E. *et al.* A multi-society Delphi consensus statement on new nomenclature for fatty liver disease. *Hepatology*, v. 78, n. 6, p. 1966-1986, 2023. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000520.
- SANTORO, A. *et al.* Insulin action in adipocytes, adipose remodeling, and systemic effects. *Cell Metabolism*, v. 33, n. 4, p. 748-757, 2021. DOI: 10.1016/j.cmet.2021.03.019.

SILVA, C. B. F. T. *et al.* Microbiota intestinal e síndrome metabólica: utilização de probióticos. *Revista da Associação Brasileira de Nutrição*, v. 13, n. 1, p. 1-24, 2022. DOI: 10.47320/rasbran.2022.1451.

SILVA, V. D. *et al.* Impacto da Microbiota Intestinal na Resistência à Insulina e Obesidade. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, v. 11, n. 11, p. 4753–4766, 2025. DOI: 10.51891/rease.v11i11.22280.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Microbiota intestinal e diabetes. 2021. Disponível em: <<https://diabetes.org.br/microbiota-intestinal-e-diabetes-4/>>. Acesso em: 25 jun. 2026.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA. Posicionamento oficial sobre biomarcadores e novas ferramentas de estratificação de risco no manejo da síndrome metabólica e risco cardiovascular. Diretrizes Clínicas SBEM, 2024.

SOUSA, F. V. B. *et al.* O papel do tecido adiposo visceral na resistência à insulina e na síndrome metabólica. *Research, Society and Development*, v. 15, n. 3, e5515350793, 2026. DOI: 10.33448/rsd-v15i3.50793.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO's Global Health Estimates. Geneva: World Health Organization, 2024.