

Endocrinologia e Medicina Estética

Edição IX

Capítulo 10

RELAÇÃO ENTRE HIPERINSULINEMIA E NEUROPATIAS

MARIA CLARA PANONT DOS SANTOS¹
ROBERTA PARISE¹
GUILHERME BARROSO LANGONI DE FREITAS²

¹Discente – Discentes de Medicina da Universidade Estadual de Maringá – UEM.

²Docente – Departamento de Farmacologia e Terapêutica – UEM.

Palavras-chave: Diabetes, Insulina, Inflamação, Neuropatia

DOI

10.59290/4510291324

P EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

A resistência à insulina (RI) e a hiperinsulinemia compensatória, presente em fases iniciais e intermediárias da RI, apresentam um pilar muito relevante nos principais distúrbios metabólicos atuais, dentre eles a obesidade, diabetes mellitus e síndrome metabólica. Estudos revelaram um aumento de 46,8% na prevalência da hiperinsulinemia na população estadunidense entre 1999 e 2018 (CHUYUE *et al.*, 2025). Além da relação com a diabetes, a hiperinsulinemia está associada à síndrome metabólica, doenças cardiovasculares, câncer, mortalidade prematura e neuropatias.

A hiperinsulinemia pode ser causada pelo aumento da secreção hormonal ou pela diminuição da sua depuração, acredita-se que a alteração na secreção seja mais importante, o que pode ser resultado do acúmulo de lipídeos no organismo ou do estresse oxidativo que amplifica o funcionamento das células beta pancreáticas (CORKEY *et al.*, 2021). Os efeitos da insulina em tecidos como fígado, músculo e tecido adiposo já estão bem estabelecidos, mas estudos nos últimos anos revelaram que esse hormônio também tem efeito sobre o sistema nervoso, influenciando o funcionamento dos nervos sensoriais. Portanto, alterações nos níveis de insulina podem causar neuropatias periféricas (GROTE *et al.*, 2016).

As neuropatias periféricas são disfunções nas fibras nervosas que podem ser classificadas de acordo com região anatômica e a forma como está distribuída pelo corpo, neuropatias focais (mononeuropatia), multifocais e difusas (polineuropatias). Esses principais grupos podem ser subdivididos de acordo com o tipo de fibra (fibras grandes e pequenas), a etiologia (compressiva ou não), o curso da doença (aguda ou crônica) ou com o tipo de neuropatia (axonal ou desmielinizante) (HANEWINCKEL *et al.*,

2021). Quando falamos sobre as neuropatias presentes em pacientes pré-diabéticos, em que há uma associação com a hiperinsulinemia, as manifestações mais precoces são de dor, indicando neuropatia de fibras pequenas (KIRTHI *et al.*, 2021).

O objetivo deste estudo é elucidar a relação entre a hiperinsulinemia e as neuropatias periféricas, abordando sua fisiopatologia, seu diagnóstico e seu manejo clínico e farmacológico. Ainda que o tema não esteja consolidado na literatura, espera-se que seja feita uma coletânea das principais informações dos estudos nos últimos anos a respeito do tema.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fisiopatologia

A hiperinsulinemia crônica, que se dá pelo prolongado estado de elevação da secreção basal de insulina ou de depuração reduzida, causa um ambiente pró-inflamatório, lipotóxico e corrobora para o estresse oxidativo no organismo. Esse estado metabólico altera a resposta insulínica nos tecidos e causa danos endoteliais e mitocondriais, gerando, entre outras lesões, danos no sistema nervoso periférico. Diante desses processos, surge um quadro de neuropatia periférica antes mesmo da hiperglicemia e diabetes (BÖNHOF *et al.*, 2019).

Patogenia da Hiperinsulinemia

A patogenia da hiperinsulinemia é multifatorial (**Figura 10.1**) e resulta da interação entre vários processos na célula beta pancreática, envolvendo alteração do seu estado redox, aumento de espécies reativas de oxigênio (ROS), excesso nutricional, inflamação crônica, lipotoxicidade, alterações da sinalização insulínica e fatores genéticos. Dentro da célula, quando falamos sobre a secreção basal e não a estimulada por glicose ou ácidos graxos, o mecanismo cen-

tral para o estímulo fisiológico da secreção insulínica é o aumento do estado redox. Esse estado é caracterizado pela razão NADH/NAD^+ , que ao regular o metabolismo mitocondrial, aumenta a formação de ROS, que são um sinal fisiológico de exocitose de insulina. Existem alimentos como monoacilgliceróis, adoçantes artificiais e ferro que aumentam ROS e estimulam a secreção de insulina mesmo sem o aumento da glicose (CORKEY *et al.*, 2011).

Existe também o mecanismo clássico de resistência à insulina que leva a uma hiperinsulinemia compensatória, no qual o excesso de glicose e lipídios eleva o fluxo eletrônico mitocondrial, aumentando a produção de ROS. Desse modo, esse excesso nutricional gera um estresse oxidativo que altera a sinalização insulínica (POITOUT *et al.*, 2008).

Outro fator muito importante é a inflamação crônica, na qual citocinas reduzem a eficiência da sinalização insulínica. Aprofundando mais, a inflamação pode ser causada por exemplo pelo extenso tecido adiposo em pessoas obesas, por diversas vias, como aumento de $\text{TNF-}\alpha$ que inibe Substrato do Receptor de Insulina 1 (IRS-1), levando a resistência à insulina e à sua hipersecreção compensatória ou por meio de IL-6 que aumenta Proteína C Reativa (CRP) e a inflamação hepática. Além disso, os macrófagos também têm um relevante papel nesse contexto, seu recrutamento se dá principalmente por TLR4 ativado por ácidos graxos livres, por células adiposas apoptóticas ou por hipóxia nesse tecido. Essa inflamação além de causar resistência insulínica no próprio tecido adiposo, também afeta outros tecidos sensíveis ao hormônio, como fígado e músculos. Progressivamente, essa inflamação causará efeitos maiores, levando a diabetes tipo II (DONATH *et al.*, 2011).

Paralelamente, a lipotoxicidade também desempenha papel relevante na gênese da resistência à insulina e hiperinsulinemia compensatória. Ela é caracterizada pelo acúmulo de ácidos graxos livres (FFA) e de metabólitos lipídicos, como ceramidas e diacilglicerol (DAG), em tecidos que não têm como função primária o seu armazenamento. Esse acúmulo se dá pela sobrecarga calórica e inflamação do tecido adiposo que induz à lipólise. Esse aporte excessivo quando chega no fígado e no músculo, ativa proteína quinase C (PKC, mecanismo efetuado pelo diacilglicerol [DAG]) que impede a sinalização insulínica eficiente, levando a hiperinsulinemia posteriormente (SAMUEL *et al.*, 2016). Além disso, alterações no tecido adiposo também podem ser relevantes nesse contexto. A hipertrofia de adipócitos, por exemplo, contribui para o aumento da inflamação no tecido e da lipólise, contribuindo para a lipotoxicidade, em conjunto esses fatores favorecem a resistência insulínica (SUN *et al.*, 2011).

Outro aspecto relevante envolve a redução da via PI3K/Akt, associada à preservação relativa da via MAPK, presente na resistência à insulina. Nessa resistência seletiva, a via PI3K/Akt fica inibida por mecanismos já citados, como lipotoxicidade e inflamação, o que compromete a captação de glicose e seus efeitos anti-inflamatórios, por exemplo. Porém a via MAPK continua funcionando, podendo até estar hiperativada na hiperinsulinemia, assim seus efeitos proliferativos e inflamatórios continuam preservados. Essa controvérsia promove um ambiente que corrobora com a resistência à insulina e hiperinsulinemia compensatória (CUSHI *et al.*, 2000).

Estudos também mostram que a alteração da microbiota intestinal pode ter relação com a resistência insulínica. O aumento de bactérias gram-negativas leva a uma endotoxemia metabólica pelo excesso de LPS, que pode causar

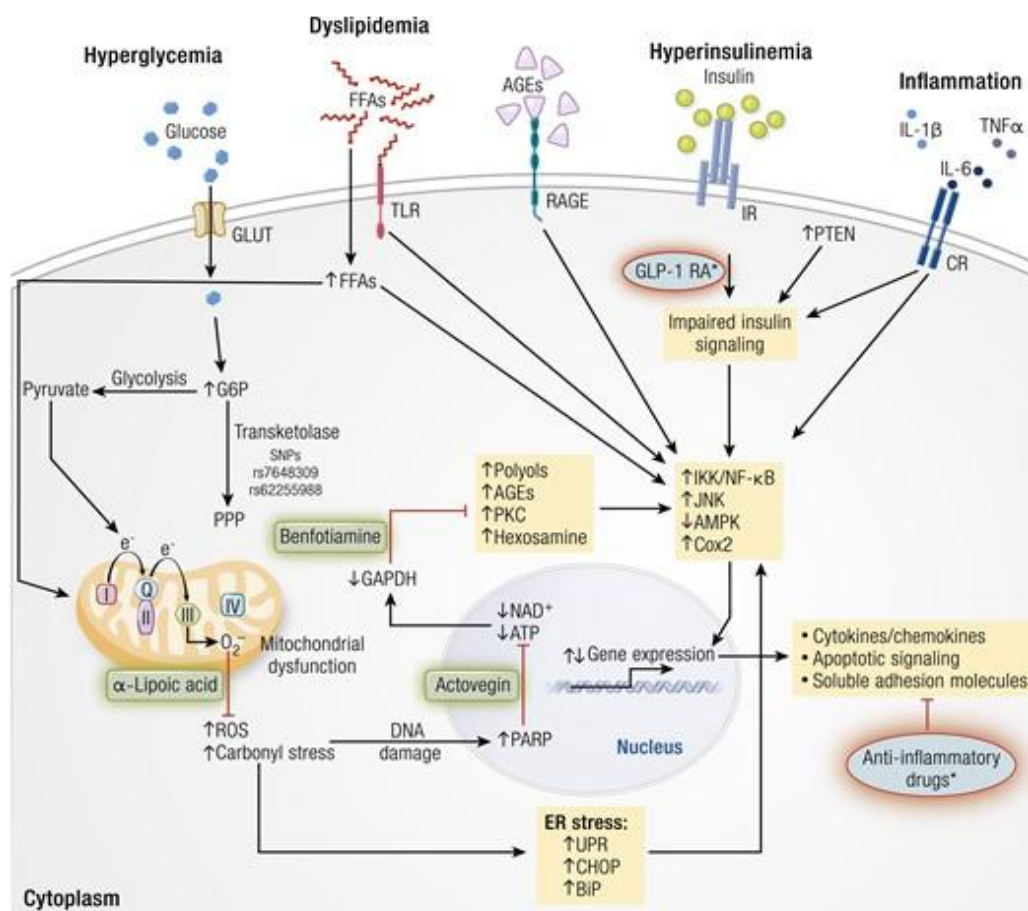
uma inflamação sistêmica de baixo grau, que como já visto, se relaciona com a resposta insulínica. Ademais, uma dieta rica em alimentos gordurosos aumenta a permeabilidade intestinal, o que facilita a absorção de LPS, corroborando com o quadro (BOUTAGY *et al.*, 2016).

Por fim, ainda existem alguns aspectos genéticos que podem causar a resistência à insulina. Além dos componentes hereditários relacionados com os outros fatores citados anteriormente, estudos mostram que existem síndromes genéticas sem relação com essas causas adquiridas que apresentam o quadro de resistência à insulina. Entre elas estão a distrofia miotônica, a ataxia-telangiectasia, a síndrome de Alström, a síndrome de Rabson-Mendenhall, a síndrome

de Werner, a lipodistrofia, a síndrome do ovário policístico, além de mutações no próprio receptor de insulina ou produção de autoanticorpos contra esse receptor (FREEMAN *et al.*, 2023).

Em resumo, a hiperinsulinemia pode ser primária, causada pelo aumento de ROS na célula beta-pancreática, sem que haja hiperglicemia. Ela também pode ser compensatória, buscando a homeostasia em tecidos resistentes à insulina, que está associada ao excesso nutricional, à inflamação crônica e à lipotoxicidade. Além disso, há possibilidade de ser secundária a uma mutação genética. Dessa forma entende-se que seu processo etiológico é complexo e multifatorial, tendo diversos aspectos interconectados.

Figura 10.1 Principais vias celulares envolvidas na fisiopatologia da neuropatia diabética (DN)



Legenda. AMPK, proteína quinase ativada por AMP; BiP, proteína ligadora de imunoglobulina; CHOP, proteína homóloga ao C/EBP; CR, receptor de citocinas; ER, retículo endoplasmático; FFA, ácidos graxos livres; G6P, glicose-6-fosfato; GLP-1 RA, agonista do receptor de GLP-1; GLUT, transportador de glicose; IKK, IκB quinase; IR, receptor de insulina; JNK, c-Jun N-terminal quinase; NAD⁺, nicotinamida adenina dinucleotídeo oxidado; RAGE, receptor de AGEs; TLR, receptor Toll-like; UPR, resposta à proteína mal enovelada. **Fonte.** Bönhof *et al.*, 2019.

Fisiopatologia da Neuropatia Associada à Hiperinsulinemia

A neuropatia diabética é normalmente associada à hiperglicemia, entretanto novos estudos evidenciaram o papel da hiperinsulinemia e da resistência à insulina no desenvolvimento de dano neural (KIM *et al.*, 2011). A patogenia da neuropatia associada à hiperinsulinemia envolve diversos fatores.

O aumento crônico de insulina e o tecido adiposo disfuncional geram um estado de inflamação no organismo, causando a ativação de vias pró-inflamatórias como NF- κ B e MAPK, levando a uma grande liberação de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-6, IL-1 β) e quimiocinas. Estas citocinas causam a fosforilação inibitória de IRS-1 e de outras proteínas da via insulínica como neurônios e células de suporte como células de Schwann e células gliais satélites, contribuindo para resistência à insulina neuronal e perda dos efeitos neurotróficos da insulina. Além disso, citocinas atravessam a barreira hematoencefálica e ativam a microglia, amplificando resposta inflamatória local no gânglio da raiz dorsal (DRG) e no nervo periférico, o que favorece degeneração axonal e disfunção de condução (CHENG *et al.*, 2023)

A hiperinsulinemia e consequente RI também compromete a produção de NO, um importante vasodilatador que facilita a captação de glicose nos tecidos sensíveis à insulina, incluindo o tecido nervoso, ao inibir a atividade da óxido nítrico sintase (eNOS) por meio inibição da via PI3K/Akt. Essa redução de NO, causa resistência periférica à insulina nos tecidos nervosos, contribuindo para o desenvolvimento de neuropatias. Além disso, a inativação da via PI3K/Akt, que também desempenha papel antioxidante nas células, favorece a produção de espécies ROS e o estresse oxidativo, principalmente em neurônios periféricos e células de

Schwann. Isso pode levar a degeneração axonal, disfunção da mielina e consequentemente desenvolvimento de neuropatias (KIM *et al.*, 2011; BRIE *et al.*, 2024).

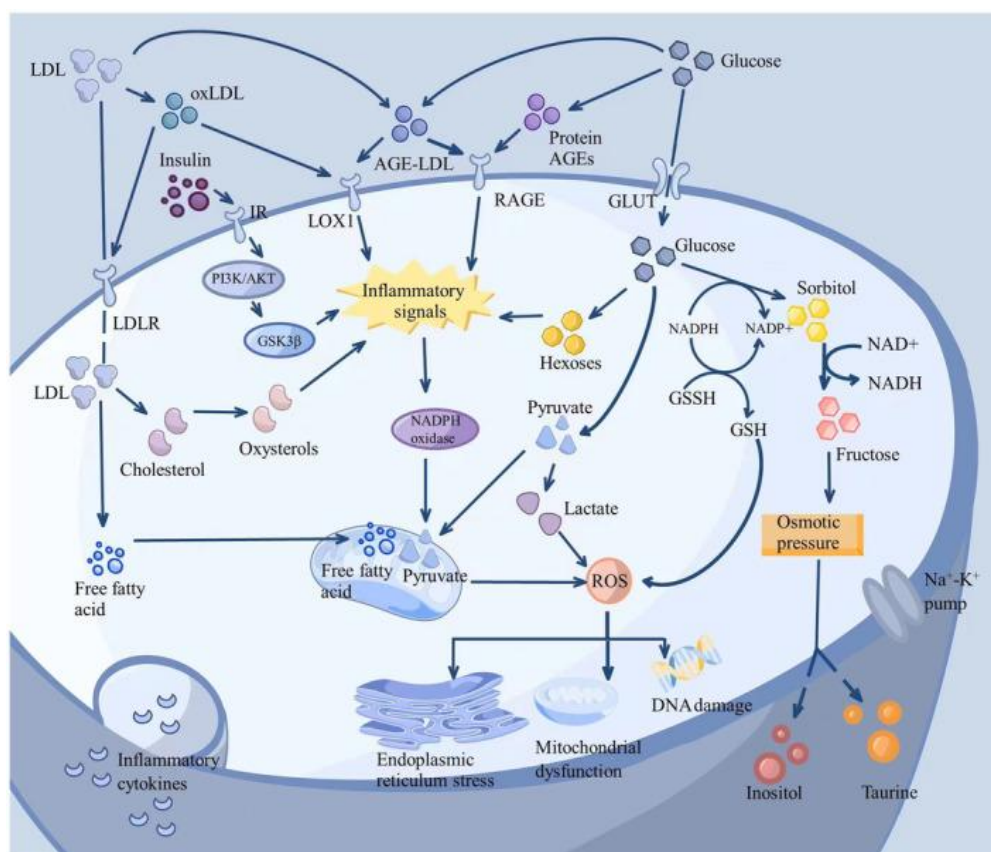
Ademais, a lipotoxicidade e o acúmulo de ácidos graxos causados pela hiperinsulinemia também podem contribuir para dano nas fibras nervosas periféricas. Ambos favorecem a formação de intermediários tóxicos como DAG, ceramidas, e lipídios oxidados. Esses intermediários ativam PKC que também inibe a via PI3K/Akt nos tecidos sensíveis à insulina, causando estresse oxidativo e danos mitocondriais. Além disso, o acúmulo de AGL eleva a produção de citocinas inflamatórias como TNF- α , IL-6, IL-1 β , levando, assim, à inflamação nos nervos periféricos. Outrossim, as células neuronais apresentam receptores para LDL glicada e LDL oxidada, e estudos sugerem que ambas isoformas de LDL podem causar danos às células neurais ao promoverem aumento do estresse oxidativo e da resposta inflamatória. Desse modo, a disregulação lipídica favorece direta e indiretamente o desenvolvimento de neuropatias (KIM *et al.*, 2012).

Outro aspecto relevante no desenvolvimento de neuropatias é a disfunção mitocondrial. Em condições de hiperinsulinemia e de aumento de ácidos graxos livres, há elevação da produção de espécies ROS. Isso acarreta na redução da atividade de PGC-1 α , principal regulador da biogênese mitocondrial, levando a uma deficiência da mesma e consequente disfunção mitocondrial. A partir desse ponto, há redução da β -oxidação e da produção de ATP, além do aumento de ROS, gerando resistência à insulina. Esse mecanismo pode ser observado também em neurônios periféricos, uma vez que também necessitam da sinalização insulínica para manter a atividade mitocondrial (KIM *et al.* 2010).

A hiperglicemia e a RI também estão intimamente correlacionadas à lesão microvascular e consequente isquemia neural. A RI causa redução da atividade do transportador de glicose GLUT4, além de reduzir a disponibilidade de NO, uma das principais substâncias responsável por manter a homeostase endotelial, capaz de causar vasodilatação, controle da proliferação do músculo liso vascular, além de ser agente inibidor da agregação plaquetária. Sendo assim, a redução de NO compromete a função endotelial além de desencadear a vasoconstrição e favorecer eventos trombóticos. Por outro lado,

estados de hiperinsulinemia crônicos causam aumento de substâncias inflamatórias e vasoconstritoras, colaborando ainda mais para a lesão microvascular (LAMPROU *et al.*, 2023). O suprimento vascular nos nervos periféricos é pequeno, o que os torna suscetíveis à isquemia (YAGIHASHI *et al.*, 2010). Por esse motivo, a cascata de efeitos metabólicos e inflamatórios que culminam em microlesões vasculares compromete a vasa nervorum, resultando em dano ao nervo periférico, isquemia neural e desenvolvimento de neuropatias (STINO *et al.*, 2017) (**Figura 10.2**).

Figura 10.2 Interação entre hiperglicemia, LDL modificada e vias inflamatórias que levam ao estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e dano celular



Fonte: Adaptado de CHENG *et al.* 2023

Tipos de Neuropatias

A hiperinsulinemia crônica tem sido associada ao desenvolvimento progressivo de diferentes padrões de neuropatia periférica. Entre os ti-

pos de neuropatias, pode-se destacar a neuropatia de fibras pequenas, neuropatia sensitivo-motora distal leve e a neuropatia autonômica precoce.

A neuropatia de fibras (NPF) pequenas pode representar a manifestação inicial mais comum em pacientes com distúrbios metabólicos, mesmo antes da hiperglicemia, como em casos de hiperinsulinemia. A NPF é caracterizada pelo comprometimento de pequenas fibras mielinizadas A δ e fibras C não mielinizadas, cuja patogenia é pouco compreendida. Ela pode afetar tanto fibras sensoriais, responsáveis pela sensação de dor, temperatura e coceira, quanto fibras autonômicas, responsáveis por sinais de termorregulação, cardiovasculares, do trato gastrointestinal, trato urogenital e sudomotores (CASCIO *et al.*, 2022). Entre as manifestações clínicas, a principal é a dor em queimação, geralmente em extremidades (LACOMIS, 2002).

A Neuropatia sensitivo-motora distal leve é a forma mais comum de neuropatia periférica. Pode ser do tipo sensitivo ou sensitivo-motora (DYCK *et al.*, 1993). Dentre as manifestações clínicas, pode-se destacar dormência e queimação, que acompanham hiperalgesia e alodinia, características da desmielinização das fibras tipo C. Esse quadro afeta primeiramente os dedos dos pés e posteriormente os membros inferiores, não sendo muito comum o acometimento dos membros superiores (VINIK *et al.*, 1999).

A neuropatia autonômica periférica precoce (NAP) geralmente está associada simultaneamente à outras neuropatias periféricas, mas pode ocorrer isoladamente, mesmo que de maneira menos comum. Entre as principais manifestações clínicas, destaca-se distúrbios gastrointestinais como constipação, diarreia, incontinência fecal, além de gastroparesia; distúrbios do trato geniturinário, como disfunção vesical e até mesmo sexual. Em homens, pode causar disfunção da ereção peniana e ejaculação retrógrada. Além disso, pode levar ao comprometimento da função neurovascular, com conse-

quente diminuição do fluxo sanguíneo e consequências como ressecamento da pele, desenvolvimento de fissuras e rachaduras que permitem a entrada de microrganismos e favorecem o desenvolvimento de úlceras e amputação de membros.

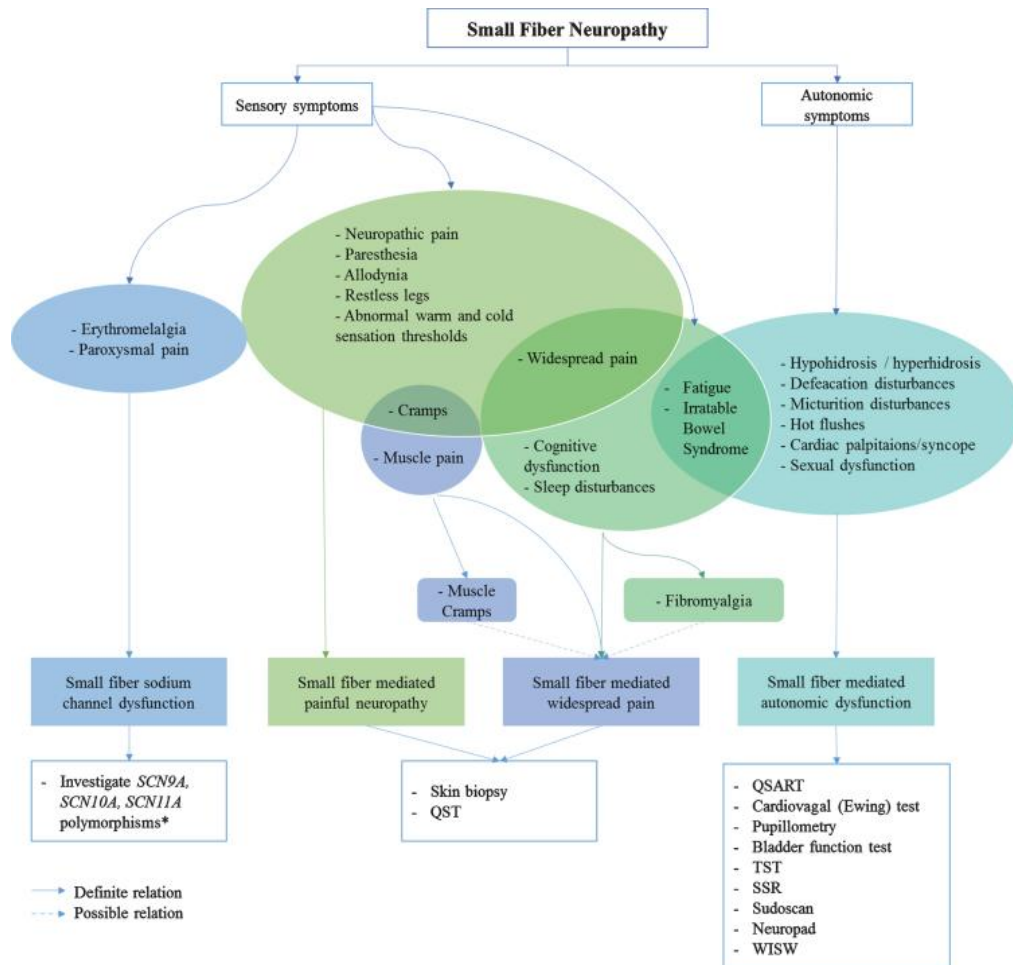
Diagnóstico

As neuropatias periféricas associadas a hiperinsulinemia se manifestam mais comumente nas fibras pequenas, dessa forma o diagnóstico se torna mais difícil e específico. Os sintomas podem ser leves e intermitentes, com formigamentos, dor em queimação e alteração de sensibilidade térmica. Exames como estudos de condução nervosa de superfície ou eletromiografia não são capazes de detectar a neuropatia de fibras pequenas (SFN). O diagnóstico para SFN pode ser feito através de questionários, análise genética, quantificação da densidade da fibra nervosa, testes da função sensorial e autonômica e quantificação das fibras nervosas pequenas (RAASING *et al.*, 2021)

Um dos métodos disponíveis para o diagnóstico é a biópsia de pele, feita pela remoção de fragmentos de 3mm a uma distância de 10 cm acima do maléolo lateral, a amostra retirada é imuno marcada e pode ser analisada no microscópio (OAKLANDER *et al.*, 2019).

O diagnóstico de SFN ainda é desafiador, mas estudos indicam que uma boa recomendação é usar o QST (*Quantitative Sensory Testing*) em conjunto com a análise de biópsia de pele, além da presença de pelo menos dois achados clínicos. Outros estudos sugerem combinar ainda mais exames para garantir o diagnóstico correto, como o QSART (*Quantitative Sudomotor Axon-Reflex Test*), ESC (*Electrochemical Skin Conductance*), LEP (*Laser Evoked Potentials*), CCM (*Corneal Confocal Microscopy*), entre outros (RAASING *et al.*, 2021) (**Figura 10.3**).

Figura 10.3 Estrutura clínica e métodos diagnósticos da neuropatia de pequenas fibras associada à neuropatia diabética



Fonte: Adaptado de RAASING *et al.*, 2021

Além de todos esses exames, é importante se atentar para a história metabólica do paciente, que pode ter resistência insulínica e obesidade, por exemplo, fatores que corroboram para o diagnóstico e para a definição de sua etiologia. Saber a causa do problema contribui para o manejo clínico adequado (KIRTHI *et al.*, 2021).

Manejo Clínico

O manejo clínico da NP, principalmente no contexto da hiperinsulinemia, se dá pela adequação da dieta, pelo tratamento da resistência à insulina e da dor neuropática. O ponto central é a dieta do paciente, que deve conter menos carboidratos e gorduras, menos alimentos pró-inflamatórios, além de fibras e prébióticos para

garantir uma flora intestinal adequada. Além da dieta, o exercício físico também é importante, para que juntos colaborem para a perda de peso (LEAN *et al.*, 2018)

O tratamento da resistência à insulina é feito através de medicamentos como a metformina, pioglitazona, análogos do GLP-1 e inibidores do SGLT2. A metformina é a primeira linha, seu mecanismo de ação envolve inibição da respiração mitocondrial, o que aumenta a relação AMP:ATP/ADP:ATP, com isso a captação de glicose é estimulada e a gliconeogênese é inibida no fígado, melhorando indiretamente a sensibilidade à insulina (RENA *et al.*, 2017). Porém, a metformina pode diminuir os níveis de vitamina B12, o que possibilita piora da neuropatia. Dessa forma, recomenda-se monitorar os

níveis de Vit. B12 (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2025). A pioglitazona é um agonista do PPAR-gama, que redistribui a gordura visceral para o tecido subcutâneo, reduzindo a lipotoxicidade. Já os agonistas do GLP-1 induzem perda de peso, redução de medicamentos inflamatórios, cardioproteção, redução da lipotoxicidade e do apoptose de células beta-pancreáticas. Os inibidores de SGLT2 diminuem a glicose circulante, portanto, se for um paciente sem hiperglicemia, com apenas hiperinsulinemia, seu uso não se aplica (BRUNTON *et al.*, 2019).

O tratamento sintomático da dor em conjunto com o tratamento metabólico também pode ser feito. A dor neuropática tem como primeira linha de tratamento a duloxetina, a pregabalina, a amitriptilina e a gabapentina. Opióides como tramadol, tapentadol não devem ser usados por causa dos potenciais efeitos adversos. Alguns medicamentos tópicos também podem ser considerados como capsaicina 8% ou lidocaína 5% (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2025).

Outros fatores etiológicos associados também devem ser tratados se presentes, como a dislipidemia, por meio de estatinas e fenofibratos, e a hipertensão arterial (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2025). Além disso, estudos mostraram que o uso oral de ácido alfa-lipoico (ALA) melhorou os sintomas de alguns pacientes por meio da redução do estresse oxidativo (HSIEH *et al.*, 2023).

Em resumo, o tratamento para neuropatia associada à hiperinsulinemia deve ser baseado em mudanças nos hábitos de vida, no uso de medicamentos que combatem a resistência insulínica e no tratamento da dor neuropática. Além de outras medidas associadas que também objetivam diminuir a inflamação sistêmica, lipotoxicidade, estresse oxidativo e a resistência insulínica para tratar a neuropatia (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2025).

CONCLUSÃO

A hiperinsulinemia, mesmo na ausência de hiperglicemia manifesta, pode desencadear alterações metabólicas, inflamatórias e microvasculares que culminam em dano neural. Esses processos integrados favorecem o surgimento de neuropatias periféricas e ampliam o entendimento clássico das neuropatias metabólicas ao evidenciar a hiperinsulinemia como um determinante neurotóxico independente. Intervenções precoces direcionadas à redução da resistência à insulina, incluindo modificações no estilo de vida e abordagens farmacológicas específicas, podem exercer papel essencial na prevenção da progressão para neuropatia diabética estabelecida. Assim, torna-se imperativo intensificar a investigação científica sobre o tema e incorporar o reconhecimento da hiperinsulinemia como fator de risco neural nas práticas clínicas contemporâneas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE. 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care*, v. 48, suplemento 1, p. S252–S265, 2025. DOI: 10.2337/dc25-S012.
- BÖHM, M. *et al.* Antioxidant treatment in diabetic neuropathy. *Diabetologia*, v. 45, n. 9, p. 1277–1287, 2002.
- BÓNHOFF, G. J.; HERDER, C.; STROM, A. *et al.* Emerging biomarkers, tools, and treatments for diabetic polyneuropathy. *Endocrine Reviews*, v. 40, n. 1, p. 153–192, 2019. DOI: 10.1210/er.2018-00107.
- BOUTAGY, N. E. *et al.* Metabolic endotoxemia with obesity: Is it real and is it relevant? *Biochimie*, v. 124, p. 11–20, 2016. doi:10.1016/j.biochi.2015.06.020.
- BRIE, A. D. *et al.* Atherosclerosis and Insulin Resistance: Is There a Link Between Them? *Life*, v. 14, n. 1, p. 1–21, 2024. doi:10.3390/biomedicines13061291.
- BRUNTON, L. L. *et al.* Goodman & Gilman: As bases farmacológicas da terapêutica. 13. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2019.
- CANI, P. D. *et al.* Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*, v. 56, n. 7, p. 1761–1772, 2007. doi:10.2337/db06-1491.
- CHENG, Y. *et al.* How inflammation dictates diabetic peripheral neuropathy: An enlightening review. *Frontiers in Endocrinology*, v. 14, 2023. doi:10.1111/cns.14477.
- CORKEY, B. E. Banting Lecture 2011: Hyperinsulinemia: cause or consequence? *Diabetes*, v. 61, p. 4–13, 2012. doi:10.2337/db11-1483.
- CORKEY, B. E.; DEENEY, J. T.; MERRINS, M. J. What regulates basal insulin secretion and causes hyperinsulinemia? *Diabetes*, v. 70, n. 10, p. 2174–2182, 2021. DOI: 10.2337/dbi21-0009.
- CUSI, K. *et al.* Insulin resistance differentially affects PI3-kinase- and MAP kinase-mediated signaling in human muscle. *Journal of Clinical Investigation*, v. 105, p. 311–320, 2000. DOI: 10.1172/JCI7535.
- DONATH, M. Y.; SHOELSON, S. E. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nature Reviews Immunology*, v. 11, n. 2, 98–107.2011. doi:10.1038/nri2925.
- DYCK, P. J.; KRATZ, K. M.; KARNES, J. L.; *et al.* The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology*, v. 43, p. 817–824, 1993. <https://doi.org/10.1212/WNL.43.4.817>.
- EVANS, J. L.; GOLDFINE, I. D. Are oxidative stress-activated signaling pathways mediators of insulin resistance and β -cell dysfunction? *Diabetes*, v. 49, p. 1–8, 2000. doi:10.2337/diabetes.52.1.1.
- FREEMAN, A. M.; ACEVEDO, L. A.; PENNING, N. Insulin Resistance. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025. Atualizado em 17 ago. 2023.
- GROTE, C. W.; WRIGHT, D. E. A role for insulin in diabetic neuropathy. *Frontiers in Neuroscience*, v. 10, p. 581, 2016. DOI: 10.3389/fnins.2016.00581.
- HANEWINCKEL, R.; IKRAM, M. A.; VAN DOORN, P. A. Peripheral neuropathies. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Amsterdam: Elsevier, 2016. v. 138, p. 263–282. DOI: 10.1016/B978-0-12-802973-2.00015-X.
- HSIEH, R. Y. *et al.* Effects of oral alpha-lipoic acid treatment on diabetic polyneuropathy: A meta-analysis and systematic review. *Nutrients*, v. 15, n. 16, p. 3634, 2023. DOI: 10.3390/nu15163634.
- KIM, B.; McLEAN, L. L.; PHILIP, S. S.; FELDMAN, E. L. Hyperinsulinemia induces insulin resistance in dorsal root ganglion neurons. *Endocrinology*, v. 152, n. 10, p. 3638–3647, 2011. DOI: 10.1210/en.2011-0029.

- KIM, J.-A. *et al.* Role of Lipotoxicity in Endothelial Dysfunction. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 13, n. 4, p. 4001–4040, 2012. doi:10.1016/j.hfc.2012.06.012.
- KIM, J.; WEI, Y.; SOWERS, J R. Role of Mitochondrial Dysfunction in Insulin Resistance. *Circulation Research*, v. 102, n. 4, p. 401–414, 2008. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.107.165472.
- KIRTHI, V. *et al.* Prevalence of peripheral neuropathy in pre-diabetes: a systematic review. *BMJ Open Diabetes Research and Care*, v. 9, n. 1, e002040, 2021. DOI: 10.1136/bmjdr-2020-002040.
- LACOMIS, D. Neuropatia de pequenas fibras. *Muscle & Nerve*, v. 26, n. 2, p. 173-188, ago. 2002. DOI: 10.1002/mus.10181.
- LAMPROU, S *et al.* Microvascular and endothelial dysfunction in prediabetes. *Life*, v. 13, n. 3, p. 644, 2023. DOI: 10.3390/life13030644.
- LEAN, M. E. *et al.* Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT). *The Lancet*, v. 391, n. 10120, p. 541–551, 2018. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33102-1.
- OAKLANDER, A. L.; NOLANO, M. Scientific advances in and clinical approaches to small-fiber polyneuropathy: a review. *JAMA Neurology*, v. 76, n. 10, p. 1240–1251, 2019. DOI: 10.1001/jamaneurol.2019.2917.
- POITOUT, V.; ROBERTSON, R. P. Glucolipotoxicity: fuel excess and β -cell dysfunction. *Endocrine Reviews*, v. 29, p. 351–366, 2008. DOI: 10.1210/er.2007-0023.
- RAASING, L. R. M. *et al.* Current view of diagnosing small fiber neuropathy. *Journal of Neuromuscular Diseases*, v. 8, n. 2, p. 185–207, 2021. DOI: 10.3233/JND-200490.
- RENA, G.; HARDIE, D. G.; PEARSON, E. R. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*, v. 60, n. 9, p. 1577–1585, 2017. DOI: 10.1007/s00125-017-4342-z.
- 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.
- STINO, A M.; SMITH, A G. Peripheral neuropathy in prediabetes and the metabolic syndrome. *Journal of Diabetes Investigation*, v. 8, n. 5, p. 646–655, 3 maio 2017. DOI: 10.1111/jdi.12650.
- SUN, K.; KUSMINSKI, C. M.; SCHERER, P. E. Adipose tissue remodeling and obesity. *Journal of Clinical Investigation*, v. 121, n. 6, p. 2094–2101, 2011. DOI: 10.1172/JCI45887.
- VINIK, A. I. Diagnosis and management of diabetic neuropathy. *Clinics in Geriatric Medicine*, v. 51, p. 293-321, 1999.