

Endocrinologia e Medicina Estética

Edição XI

Capítulo 19

RESISTÊNCIA À INSULINA E ENVELHECIMENTO CUTÂNEO: MECANISMOS ENDÓCRINOS E PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS

EDUARDA IENERICH MARCIANO¹
LUIGGI SILVA PINHEIRO¹
WAGNER VASCONCELOS DE MORAES²
JÚLIO HENRIQUE MILLAN SILVA²
ÍGOR VILELA JUNQUEIRA²
DANDARA VIRGINIA GUIA SEMEDO SALES²
CAMILA RÉGIS BANHARA³
RAFAEL BARRETO KATAYAMA¹

ELLAN DOS SANTOS DIAS²
MARIANA GIANTOMASSI DO NASCIMENTO¹
MANUELLA DE SANT'ANA MATIAS¹
MARIELY MELÂNIA NASCIMENTO¹
EMANUELLE ATHAYDE CORREA¹
JARDES ARQUIMEDES DE FIGUEIREDO JUNIOR¹
MARCELO PEDREIRA GONDIM FILHO¹

¹Discente – Acadêmico de Medicina, Universidade de Cuiabá (UNIC).

²Discente – Médico, graduado em Medicina pela Universidade de Cuiabá (UNIC).

³Discente – Enfermeira, graduada em Enfermagem pela Universidade do Estado de Mato Grosso (UNEMAT).

Palavras-chave: Resistência à Insulina; Envelhecimento Cutâneo; Medicina Estética.

DOI

10.59290/9624201314

EDITORA
P PASTEUR

INTRODUÇÃO

A obesidade, a síndrome metabólica e o diabetes mellitus tipo 2 figuram entre as doenças crônicas não transmissíveis de maior impacto na saúde pública mundial, apresentando crescimento expressivo nas últimas décadas em decorrência das mudanças nos hábitos alimentares, da redução da prática de atividade física e do aumento da expectativa de vida (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2024). Entre os principais mecanismos fisiopatológicos envolvidos nessas condições, destaca-se a resistência à insulina, caracterizada pela diminuição da resposta dos tecidos periféricos à ação desse hormônio, comprometendo a homeostase glicêmica e favorecendo o desenvolvimento de diversas alterações metabólicas, cardiovasculares e endócrinas (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2024; AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2025).

Embora tradicionalmente associada ao metabolismo da glicose, a resistência à insulina apresenta repercussões sistêmicas que ultrapassam o controle glicêmico, influenciando diferentes órgãos e tecidos, incluindo a pele (KAHN; HULL; UTZSCHNEIDER, 2006; GOH *et al.*, 2016). Considerada o maior órgão do corpo humano, a pele exerce funções essenciais relacionadas à proteção, regulação térmica, resposta imunológica e manutenção da homeostase. Sua estrutura e funcionalidade dependem da adequada interação entre fatores genéticos, ambientais e hormonais, sendo continuamente influenciadas por alterações metabólicas e pelo processo natural de envelhecimento (TOBIN, 2017; RITTIE; FISHER, 2015).

O envelhecimento cutâneo é um fenômeno multifatorial decorrente da interação entre fatores intrínsecos, relacionados ao envelhecimento

cronológico e à predisposição genética, e fatores extrínsecos, como exposição à radiação ultravioleta, poluição ambiental, tabagismo, alimentação inadequada e estresse oxidativo (FISHER *et al.*, 1997; TOBIN, 2017). Nos últimos anos, evidências científicas demonstram que a resistência à insulina também desempenha papel importante na aceleração desse processo, uma vez que promove inflamação crônica de baixo grau, aumenta a produção de espécies reativas de oxigênio, formação de produtos finais da glicação avançada (AGEs) e alterações na síntese e degradação das fibras de colágeno e elastina (CERIELLO; MOTZ, 2004; BROWNLEE, 2001; MONNIER, 1990; PAGEON, 2010; WATANABE *et al.*, 2016). Esses mecanismos comprometem a integridade da matriz extracelular, reduzem a capacidade regenerativa da pele e favorecem o aparecimento precoce de rugas, flacidez, alterações pigmentares e retardo na cicatrização (RITTIE; FISHER, 2015).

Além das alterações estruturais, a resistência à insulina encontra-se associada a diversas manifestações dermatológicas, como acantose nigricans, acne, hirsutismo e alopecia androgênica (GONZALEZ-SALDIVAR *et al.*, 2017), reforçando a estreita relação entre metabolismo e saúde cutânea. Nesse contexto, a integração entre Endocrinologia e Medicina Estética tem adquirido crescente relevância, permitindo compreender os mecanismos fisiopatológicos envolvidos e desenvolver estratégias terapêuticas capazes de atuar tanto na prevenção quanto no tratamento das alterações cutâneas decorrentes das disfunções metabólicas. Intervenções baseadas na modificação do estilo de vida, terapia farmacológica, suplementação nutricional e procedimentos estéticos vêm sendo amplamente estudadas, demonstrando potencial para

melhorar a saúde metabólica e preservar a qualidade da pele (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2024; AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2025).

O crescente número de estudos publicados nos últimos anos evidencia a necessidade de uma abordagem multidisciplinar que considere a pele como um importante marcador das alterações endócrinas e metabólicas. Dessa forma, compreender os mecanismos que relacionam a resistência à insulina ao envelhecimento cutâneo possibilita não apenas a adoção de estratégias preventivas mais eficazes, mas também a implementação de tratamentos individualizados que promovam benefícios sistêmicos e estéticos, contribuindo para a melhora da qualidade de vida dos pacientes.

Diante desse contexto, o presente capítulo tem como objetivo revisar a literatura científica sobre a relação entre a resistência à insulina e o envelhecimento cutâneo, abordando os principais mecanismos endócrinos envolvidos, suas repercussões sobre a fisiologia da pele e as perspectivas terapêuticas atualmente disponíveis, fundamentadas nas evidências científicas mais recentes.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, desenvolvida com o objetivo de reunir, analisar e sintetizar as evidências científicas acerca da relação entre a resistência à insulina e o envelhecimento cutâneo, enfatizando os mecanismos endócrinos envolvidos e as perspectivas terapêuticas atualmente disponíveis.

A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed/MEDLINE, SciELO, LILACS, Scopus e Web of Science, por serem amplamente reconhecidas pela relevância e abrangência das publicações na área da saúde.

Para a estratégia de busca, foram utilizados descritores indexados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e no *Medical Subject Headings* (MeSH), combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR. Os principais descritores empregados foram: *Insulin Resistance*, *Skin Aging*, *Endocrinology*, *Advanced Glycation End Products*, *Oxidative Stress*, *Inflammation*, *Collagen*, *Metabolic Syndrome*, *Dermatology* e *Aesthetic Medicine*.

Foram incluídos artigos científicos publicados nos idiomas português, inglês e espanhol, disponíveis na íntegra, que abordassem a associação entre resistência à insulina, envelhecimento cutâneo, mecanismos fisiopatológicos, alterações endócrinas e abordagens terapêuticas. Foram considerados estudos observacionais, ensaios clínicos, revisões sistemáticas, meta-análises, revisões integrativas, revisões narrativas e diretrizes de sociedades científicas nacionais e internacionais.

Como critérios de exclusão, foram considerados artigos duplicados, estudos disponíveis apenas na forma de resumo, editoriais, cartas ao editor, dissertações, teses, trabalhos de conclusão de curso e publicações que não apresentavam relação direta com o tema proposto ou que não forneciam evidências suficientes para atender ao objetivo desta revisão.

Após a seleção dos estudos, realizou-se leitura crítica e análise crítica do conteúdo, organizando as informações em categorias temáticas para melhor compreensão dos aspectos abordados. A discussão foi estruturada contemplando a fisiologia da insulina e sua participação na homeostase metabólica, os mecanismos fisiopatológicos da resistência à insulina, as bases endócrinas do envelhecimento cutâneo, o papel da inflamação crônica, do estresse oxidativo e dos produtos finais da glicação avançada

(AGEs), as principais manifestações dermatológicas associadas, bem como os métodos diagnósticos e as estratégias terapêuticas fundamentadas em mudanças no estilo de vida, tratamento farmacológico, nutracêuticos e procedimentos em medicina estética.

Os resultados foram apresentados de forma descritiva, complementados por quadros e tabelas elaborados com base nas evidências científicas selecionadas, visando proporcionar uma visão integrada e atualizada sobre a influência da resistência à insulina no envelhecimento da pele.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise da literatura demonstra que a resistência à insulina representa um dos principais mecanismos fisiopatológicos envolvidos nas alterações metabólicas associadas ao envelhecimento precoce da pele. Embora tradicionalmente relacionada ao desenvolvimento da obesidade, da síndrome metabólica e do diabetes mellitus tipo 2, evidências científicas demonstram que seus efeitos extrapolam o metabolismo glicídico, influenciando diretamente a homeostase cutânea por meio de alterações inflamatórias, hormonais e oxidativas (KAHN; HULL; UTZSCHNEIDER, 2006; GOH *et al.*, 2016). A interação entre esses mecanismos promove modificações estruturais na pele, comprometendo sua capacidade de regeneração e favorecendo o aparecimento precoce de sinais clínicos do envelhecimento, como rugas, flacidez, perda da elasticidade e atraso na cicatrização (TOBIN, 2017; RITTIE; FISHER, 2015).

Diversos estudos apontam que a pele pode ser considerada um importante marcador das alterações metabólicas decorrentes da resistência à insulina, refletindo processos sistêmicos relacionados à inflamação crônica de baixo grau, ao

estresse oxidativo e à formação de produtos finais da glicação avançada (AGEs). Esses mecanismos atuam de forma integrada, promovendo alterações na matriz extracelular, disfunção dos fibroblastos e redução da capacidade regenerativa do tecido cutâneo, contribuindo para o envelhecimento precoce e para o surgimento de manifestações dermatológicas características (BROWNLEE, 2001; PAGEON, 2010; WATANABE *et al.*, 2016).

Fisiologia da insulina e homeostase cutânea

A insulina é um hormônio peptídico sintetizado pelas células β das ilhotas pancreáticas e desempenha papel fundamental na regulação do metabolismo da glicose, dos lipídios e das proteínas. Além de seus efeitos metabólicos clássicos, esse hormônio exerce importante influência sobre a fisiologia cutânea, estimulando a proliferação de queratinócitos, a atividade dos fibroblastos e a síntese de colágeno, elastina e outros componentes da matriz extracelular, essenciais para a manutenção da firmeza, elasticidade, hidratação e capacidade de cicatrização da pele (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2025; TOBIN, 2017).

A sinalização da insulina ocorre por meio da ligação ao receptor de insulina presente na membrana celular, desencadeando a ativação de vias intracelulares, principalmente PI3K/Akt e MAPK. Essas vias regulam a captação de glicose, a síntese proteica, o metabolismo lipídico, a sobrevivência celular e os processos de proliferação e diferenciação celular. Paralelamente, o fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1) participa da manutenção da homeostase cutânea ao estimular a renovação celular, a proliferação de fibroblastos e a produção de colágeno, contribuindo para a preservação da integridade da matriz extracelular

(KAHN; HULL; UTZSCHNEIDER, 2006; RITTIE; FISHER, 2015).

O adequado funcionamento dessas vias de sinalização é indispensável para a manutenção da estrutura e da funcionalidade da pele. Alterações na ação da insulina comprometem a síntese de proteínas estruturais, reduzem a atividade biossintética dos fibroblastos e favorecem a instalação de processos inflamatórios e oxidativos, que aceleram a degradação do colágeno e da elastina, comprometendo a firmeza e a capacidade regenerativa do tecido cutâneo (TOBIN, 2017; RITTIE; FISHER, 2015).

Resistência à insulina e mecanismos fisiopatológicos

A resistência à insulina caracteriza-se pela diminuição da sensibilidade dos tecidos periféricos à ação desse hormônio, levando ao aumento compensatório da secreção pancreática de insulina e, conseqüentemente, à hiperinsulinemia. Trata-se de um processo multifatorial, influenciado por fatores genéticos, ambientais e comportamentais, entre os quais se destacam a obesidade visceral, o sedentarismo, a alimentação rica em carboidratos refinados e gorduras saturadas, além do envelhecimento populacional (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2024; KAHN; HULL; UTZSCHNEIDER, 2006).

O tecido adiposo visceral exerce importante função endócrina ao secretar adipocinas e citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), a interleucina-6 (IL-6) e a proteína C-reativa (PCR). Essas moléculas interferem na sinalização intracelular da insulina por meio da fosforilação inadequada dos substratos do receptor de insulina, contribuindo para a manutenção da resistência insulínica e para o estabelecimento de um estado de inflamação crônica de baixo grau (BARZILAY *et al.*, 2013; CALDER *et al.*, 2013).

Além dos efeitos metabólicos, a hiperinsulinemia persistente exerce influência direta sobre a pele ao estimular vias mitogênicas relacionadas ao IGF-1, promovendo hiperproliferação de queratinócitos, aumento da atividade das glândulas sebáceas e alterações na diferenciação celular. Como consequência, indivíduos com resistência à insulina apresentam maior predisposição ao desenvolvimento de manifestações dermatológicas como acantose nigricans, acne, hirsutismo, alopecia androgenética e atraso na cicatrização de feridas (GONZALEZ-SALDIVAR *et al.*, 2017).

Adicionalmente, a resistência à insulina favorece a disfunção endotelial, alterações da microcirculação cutânea e redução da disponibilidade de óxido nítrico, comprometendo a oxigenação e o aporte de nutrientes aos tecidos. Esses fatores potencializam a produção de espécies reativas de oxigênio, intensificam o estresse oxidativo e favorecem a formação de produtos finais da glicação avançada, estabelecendo um ciclo fisiopatológico que acelera o envelhecimento cutâneo e reduz a capacidade de reparação tecidual (CERIELLO; MOTZ, 2004; BROWNLEE, 2001).

Inflamação crônica, estresse oxidativo e produtos finais da glicação avançada (AGEs)

A literatura demonstra que a inflamação crônica de baixo grau constitui um dos principais mecanismos fisiopatológicos que relacionam a resistência à insulina ao envelhecimento cutâneo. Esse estado inflamatório caracteriza-se pela produção persistente de citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina-6 (IL-6) e proteína C-reativa (PCR), produzidas principalmente pelo tecido adiposo visceral. Essas moléculas comprometem a sinalização da insulina, perpetuam a resistência insulínica e favorecem alterações sistêmicas que afetam diretamente a

estrutura e a função da pele (BARZILAY *et al.*, 2013; CALDER *et al.*, 2013).

A ativação contínua dessas vias inflamatórias promove aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (EROs), ultrapassando a capacidade antioxidante celular e desencadeando estresse oxidativo. Esse processo ocasiona danos oxidativos às proteínas, aos lipídios de membrana e ao DNA celular, além de comprometer a função mitocondrial e acelerar a senescência celular. Dessa forma, o estresse oxidativo constitui um importante elo entre a resistência à insulina, o diabetes mellitus tipo 2 e o envelhecimento cutâneo (CERIELLO; MOTZ, 2004).

Outro mecanismo amplamente descrito refere-se à formação dos produtos finais da glicação avançada (*Advanced Glycation End Products* – AGEs), resultantes da reação não enzimática entre glicose e proteínas, lipídios ou ácidos nucleicos. Esse processo, conhecido como reação de Maillard, ocorre de maneira lenta durante o envelhecimento fisiológico, porém é intensificado em estados de hiperglicemia crônica e resistência à insulina (MONNIER, 1990; BROWNLEE, 2001). Na pele, os AGEs acumulam-se principalmente nas fibras de colágeno e elastina, promovendo ligações cruzadas irreversíveis (*cross-linking*) que aumentam a rigidez dessas proteínas estruturais e reduzem sua elasticidade. Como consequência, ocorre diminuição da firmeza cutânea, perda da capacidade de deformação fisiológica dos tecidos e maior suscetibilidade à degradação da matriz extracelular (PAGEON, 2010; WATANABE *et al.*, 2016).

Além dos efeitos estruturais, os AGEs interagem com receptores específicos denominados RAGE (*Receptor for Advanced Glycation End Products*), desencadeando cascatas de sinalização intracelular que amplificam a

resposta inflamatória. A ativação desses receptores aumenta a expressão do fator de transcrição NF- κ B, intensificando a produção de citocinas pró-inflamatórias e de metaloproteinases da matriz (MMPs), especialmente MMP-1, MMP-3 e MMP-9, responsáveis pela degradação do colágeno e da elastina dérmicos (BROWNLEE, 2001; CERIELLO; MOTZ, 2004).

A redução da atividade biossintética dos fibroblastos representa outro importante mecanismo envolvido nesse processo. A exposição prolongada aos AGEs e ao estresse oxidativo diminui a proliferação dessas células e compromete sua capacidade de produzir colágeno, elastina e ácido hialurônico, favorecendo a perda da espessura dérmica, da hidratação e da elasticidade da pele (PAGEON, 2010; RITTIE; FISHER, 2015).

Consequentemente, observa-se remodelamento desfavorável da matriz extracelular, caracterizado por redução da densidade das fibras colágenas, fragmentação das fibras elásticas, diminuição da renovação celular e atraso nos mecanismos de reparação tecidual. Essas alterações culminam no aparecimento precoce de rugas, flacidez, alterações pigmentares, perda da firmeza, redução da hidratação cutânea e cicatrização mais lenta, características frequentemente observadas em indivíduos com resistência à insulina (WATANABE *et al.*, 2016; TOBIN, 2017).

Os estudos analisados reforçam que a interação entre inflamação crônica, estresse oxidativo e glicação avançada estabelece um ciclo fisiopatológico autoperpetuante, no qual a resistência à insulina favorece a formação de AGEs e o aumento da produção de radicais livres, enquanto esses mecanismos agravam a inflamação sistêmica e a disfunção metabólica. Dessa forma, o envelhecimento cutâneo deixa

de ser apenas consequência do envelhecimento cronológico, passando a refletir também alterações metabólicas e endócrinas potencialmente modificáveis por intervenções terapêuticas (BROWNLEE, 2001; BARZILAY *et al.*, 2013; PAGEON, 2010).

Para sintetizar os principais mecanismos fisiopatológicos envolvidos nessa relação, a **Tabela 19.1** apresenta uma visão integrada dos

processos desencadeados pela resistência à insulina, destacando a inflamação crônica, o estresse oxidativo, a formação de produtos finais da glicação avançada (AGEs), a ativação das metaloproteinases da matriz (MMPs), a redução da atividade dos fibroblastos e a hiperinsulinemia compensatória, bem como suas principais repercussões sobre a estrutura e a função da pele.

Tabela 19.1 Principais mecanismos envolvidos na relação entre resistência à insulina e envelhecimento cutâneo

Mecanismo	Base fisiopatológica	Principais repercussões cutâneas
Inflamação crônica de baixo grau	Liberação persistente de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-6, PCR) provenientes principalmente do tecido adiposo visceral.	Aumento da inflamação cutânea, comprometimento da homeostase tecidual e aceleração do envelhecimento da pele.
Estresse oxidativo	Produção excessiva de espécies reativas de oxigênio (EROs) associada à redução da capacidade antioxidante celular.	Lesão de proteínas, lipídios e DNA, disfunção mitocondrial e senescência celular precoce.
Formação de produtos finais da glicação avançada (AGEs)	Glicação não enzimática de proteínas estruturais da matriz extracelular, principalmente colágeno e elastina.	Rigidez das fibras colágenas, perda da elasticidade, diminuição da firmeza e alteração da textura cutânea.
Ativação das metaloproteinases da matriz (MMPs)	Estímulo inflamatório e oxidativo que aumenta a expressão das MMP-1, MMP-3 e MMP-9.	Degradação acelerada do colágeno e da elastina, favorecendo rugas e flacidez.
Redução da atividade dos fibroblastos	Diminuição da proliferação celular e da capacidade biossintética dos fibroblastos dérmicos.	Redução da síntese de colágeno, elastina e ácido hialurônico, comprometendo a regeneração cutânea.
Hiperinsulinemia compensatória	Aumento da secreção pancreática de insulina decorrente da resistência insulínica, com ativação de vias mitogênicas.	Alterações sebáceas, hiperproliferação epidérmica, acne, acantose nigricans e atraso na cicatrização.

Fonte: Elaborado pelos autores.

Manifestações dermatológicas associadas à resistência à insulina

A literatura evidencia associação consistente entre resistência à insulina e diversas alterações dermatológicas, que frequentemente representam manifestações clínicas precoces das alterações metabólicas subjacentes. Entre as principais alterações destacam-se a acantose nigricans, considerada um dos marcadores clínicos mais característicos da hiperinsulinemia, além da acne vulgar, hirsutismo, alopecia androgenética, atraso na cicatrização de feridas e

maior suscetibilidade ao desenvolvimento de infecções cutâneas (GONZALEZ-SALDIVAR *et al.*, 2017).

A acantose nigricans resulta principalmente da hiperinsulinemia compensatória, que estimula receptores do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1), promovendo hiperproliferação de queratinócitos e fibroblastos. Clinicamente, caracteriza-se pelo espessamento cutâneo e hiperpigmentação, predominando em

regiões de dobras, como pescoço, axilas e região inguinal, sendo considerada um importante marcador de resistência à insulina e risco aumentado para diabetes mellitus tipo 2 (GONZALEZ-SALDIVAR *et al.*, 2017; KAHN; HULL; UTZSCHNEIDER, 2006).

Além disso, observa-se aumento da atividade das glândulas sebáceas, favorecendo o aparecimento da acne e de outras alterações relacionadas ao excesso de produção de sebo. A hiperinsulinemia também contribui para alterações hormonais que intensificam o hiperandrogenismo, justificando a maior frequência de hirsutismo e alopecia androgenética em indivíduos resistentes à insulina (GONZALEZ-SALDIVAR *et al.*, 2017).

Outro aspecto relevante refere-se ao comprometimento da cicatrização. A redução da atividade dos fibroblastos, associada ao estresse oxidativo, à inflamação crônica e ao acúmulo de produtos finais da glicação avançada (AGEs), compromete a síntese de colágeno, reduz a angiogênese e retarda o processo de reparação tecidual, aumentando o risco de lesões crônicas e infecções cutâneas (CERIELLO; MOTZ, 2004; PAGEON, 2010; RITTIE; FISHER, 2015).

No contexto da Medicina Estética, observa-se que indivíduos com resistência à insulina apresentam maior predisposição ao envelhecimento precoce, caracterizado por perda da firmeza, redução da elasticidade, diminuição da hidratação cutânea, rugas precoces, alterações pigmentares e pior qualidade da matriz extracelular. Essas alterações decorrem da interação entre inflamação sistêmica, glicação proteica, estresse oxidativo e remodelamento desfavorável do colágeno e da elastina (WATANABE *et al.*, 2016; TOBIN, 2017; PAGEON, 2010).

Perspectivas terapêuticas

Os estudos revisados demonstram que o tratamento da resistência à insulina deve priorizar uma abordagem multidisciplinar, envolvendo mudanças no estilo de vida, alimentação equilibrada, prática regular de exercícios físicos, controle do peso corporal e melhora da qualidade do sono. Essas medidas reduzem significativamente a resistência insulínica, diminuem o estado inflamatório sistêmico e contribuem para a preservação da estrutura e da função cutânea (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2024; AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2025).

Entre as estratégias farmacológicas, a metformina permanece como o medicamento de primeira linha para o tratamento da resistência à insulina, devido à sua capacidade de melhorar a sensibilidade insulínica, reduzir a produção hepática de glicose e atenuar processos inflamatórios relacionados à disfunção metabólica (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2025; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2024).

Mais recentemente, os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) e os agonistas duplos GIP/GLP-1 vêm demonstrando resultados promissores na redução da adiposidade visceral, melhora do perfil glicêmico e diminuição da inflamação sistêmica. Embora as evidências específicas sobre seus efeitos diretos na pele ainda sejam limitadas, a melhora do controle metabólico parece contribuir indiretamente para retardar os processos relacionados ao envelhecimento cutâneo (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2025).

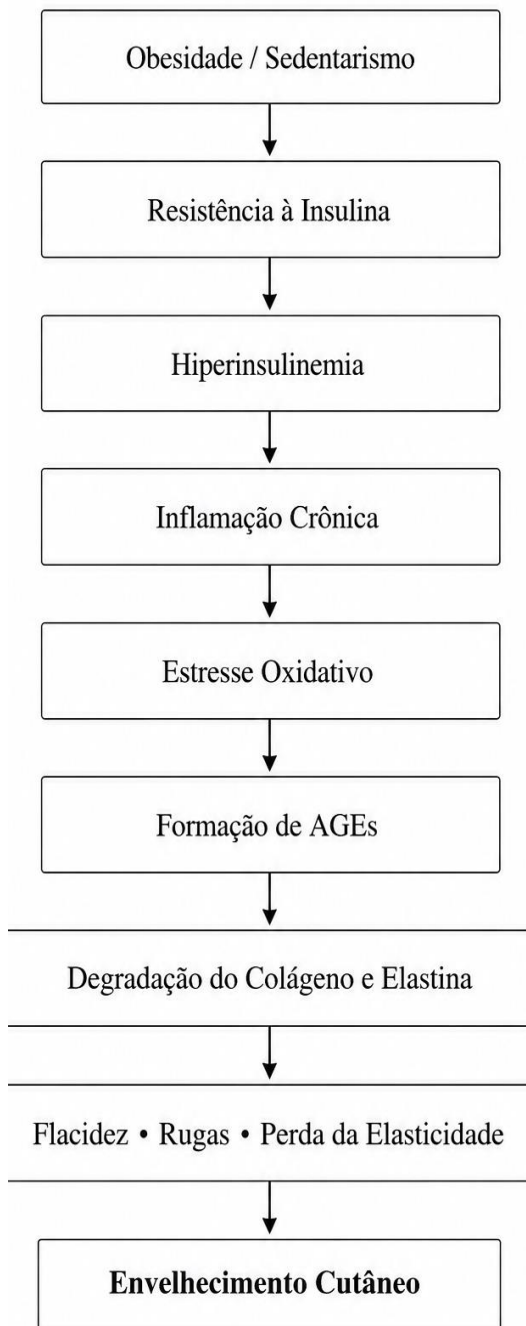
No âmbito da Medicina Estética, procedimentos como bioestimuladores de colágeno, radiofrequência, ultrassom microfocado, microa-

gulhamento e terapias a laser têm sido utilizados como estratégias complementares para estimular a neocolagênese, melhorar a firmeza cutânea e favorecer o remodelamento da matriz extracelular. Entretanto, os estudos enfatizam que os resultados desses procedimentos dependem do adequado controle metabólico do paciente, reforçando a necessidade de integração entre Endocrinologia, Dermatologia e Medicina Estética (RITTIE; FISHER, 2015; TOBIN, 2017).

Além das intervenções farmacológicas e estéticas, a adoção de hábitos de vida saudáveis permanece como a principal estratégia para a prevenção da resistência à insulina e do envelhecimento precoce da pele. A prática regular de atividade física, associada a uma alimentação balanceada e ao controle dos fatores de risco cardiovasculares, contribui para reduzir a inflamação sistêmica, minimizar o estresse oxidativo e preservar a integridade da matriz extracelular (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2024; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2024).

De forma integrada, os mecanismos fisiopatológicos discutidos ao longo deste capítulo demonstram que a resistência à insulina desencadeia uma cascata de alterações metabólicas e celulares, incluindo inflamação crônica de baixo grau, estresse oxidativo, formação de produtos finais da glicação avançada (AGEs), disfunção dos fibroblastos e degradação das fibras de colágeno e elastina, culminando no envelhecimento cutâneo precoce e no desenvolvimento de diversas manifestações dermatológicas. A **Figura 19.1** sintetiza essa sequência de eventos e ilustra a inter-relação entre a resistência à insulina, as alterações metabólicas e os principais mecanismos envolvidos no envelhecimento da pele (BROWNLEE, 2001; PAGEON, 2010; RITTIE; FISHER, 2015).

Figura 19.1 Fluxograma da relação entre resistência à insulina e envelhecimento cutâneo



Fonte: Elaborado pelos autores.

CONCLUSÃO

A presente revisão evidenciou que a resistência à insulina desempenha papel central nos mecanismos fisiopatológicos envolvidos no en-

velhecimento cutâneo, extrapolando seus efeitos clássicos sobre o metabolismo glicídico e influenciando diretamente a homeostase da pele. A interação entre inflamação crônica de baixo grau, estresse oxidativo, formação de produtos finais da glicação avançada (AGEs), disfunção dos fibroblastos e degradação da matriz extracelular compromete a síntese e a organização das fibras de colágeno e elastina, favorecendo alterações estruturais e funcionais que culminam no envelhecimento precoce da pele (BROWNLEE, 2001; CERIELLO; MOTZ, 2004; PAGEON, 2010).

Além das alterações histológicas, verificou-se que a resistência à insulina está associada ao desenvolvimento de diversas manifestações dermatológicas, como acantose nigricans, acne, hirsutismo, alopecia androgenética e atraso na cicatrização, ressaltando a importância da pele como um potencial marcador clínico de alterações metabólicas sistêmicas (GONZALEZ-SALDIVAR *et al.*, 2017; TOBIN, 2017).

Os estudos analisados também demonstram que o manejo adequado da resistência à insulina, fundamentado na adoção de hábitos de vida saudáveis, na terapia nutricional, na prática

regular de atividade física e no tratamento farmacológico quando indicado, contribui não apenas para a melhora do controle metabólico, mas também para a preservação da integridade cutânea e para a prevenção do envelhecimento precoce (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2024; AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2025). Nesse contexto, as abordagens da Medicina Estética devem ser compreendidas como estratégias complementares, cujos resultados tendem a ser mais eficazes quando associados ao controle das alterações metabólicas subjacentes.

Dessa forma, compreender os mecanismos endócrinos que relacionam a resistência à insulina ao envelhecimento cutâneo amplia as possibilidades de prevenção, diagnóstico precoce e tratamento integrado, fortalecendo a atuação multidisciplinar entre Endocrinologia, Dermatologia e Medicina Estética. Contudo, ainda são necessários estudos clínicos prospectivos que investiguem os efeitos das novas terapias metabólicas sobre a estrutura e a função da pele, permitindo o desenvolvimento de protocolos terapêuticos mais eficazes e baseados em evidências para a promoção do envelhecimento saudável e da qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of care in diabetes—2025. *Diabetes Care*, v. 48, Suppl. 1, 2025. DOI: 10.2337/dc25-S002.

BARZILAY, J.I. *et al.* Insulin resistance and inflammation as precursors of cardiovascular disease. *Diabetes Care*, v. 36, p. S254-S260, 2013. DOI: 10.1001/arquite.167.7.635.

BROWNLEE, M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*, v. 414, p. 813-820, 2001. DOI: 10.1038/414813a.

CALDER, P.C. *et al.* A consideration of biomarkers to be used for evaluation of inflammation in human nutritional studies. *British Journal of Nutrition*, v. 109, p. S1-S34, 2013. DOI: 10.1017/S0007114512005119.

CERIELLO, A.; MOTZ, E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes and cardiovascular disease? *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, v. 24, p. 816-823, 2004. DOI: 10.1161/01.ATV.0000122852.22604.78.

FISHER, G.J. *et al.* Pathophysiology of premature skin aging induced by ultraviolet light. *New England Journal of Medicine*, v. 337, p. 1419-1428, 1997. DOI: 10.1056/NEJM199711133372003.

GOH, G.B.B. *et al.* Clinical spectrum of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology*, v. 22, p. 7567-7580, 2016.

GONZALEZ-SALDIVAR, G. *et al.* Skin manifestations associated with insulin resistance. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, v. 108, p. 806-815, 2017.

KAHN, S.E.; HULL, R.L.; UTZSCHNEIDER, K.M. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*, v. 444, p. 840-846, 2006. DOI: 10.1038/nature05482.

MONNIER, V.M. Nonenzymatic glycosylation, the Maillard reaction and the aging process. *Journal of Gerontology*, v. 45, p. B105-B111, 1990. DOI: 10.1093/geronj/45.4.b105.

PAGEON, H. Reaction of glycation and human skin: the effects on the skin and its components, reconstructed skin as a model. *Pathologie Biologie*, v. 58, p. 226-231, 2010. DOI: 10.1016/j.patbio.2009.09.009.

RITTIE, L.; FISHER, G.J. Natural and sun-induced aging of human skin. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, v. 5, a015370, 2015. DOI: 10.1101/cshperspect.a015370.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes 2024–2025. São Paulo: Clannad, 2024.

TOBIN, D.J. Introduction to skin aging. *Journal of Tissue Viability*, v. 26, p. 37-46, 2017. DOI: 10.1016/j.jtv.2016.03.002.

WATANABE, R. *et al.* Advanced glycation end products and skin aging. *Journal of Dermatological Science*, v. 84, p. 123-129, 2016. DOI: 10.4161/derm.22028.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity and overweight. Geneva: WHO, 2024. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Acesso em: 22 jul. 2026.