Endocrinologia e Medicina Estética

Edição V

Capítulo 1

SÍNDROME METABÓLICA E RESISTÊNCIA INSULÍNICA: UM OLHAR ATUALIZADO SOBRE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

LUCAS DE MORAIS FRANCO[1]
DÊNISSON DAVID GOMES DO NASCIMENTO[1]
AMANDA INGRID DA SILVA[1]
BIA ALMEIDA FERREIRA[1]
FELIPE ELIAS MACÊDO[1]
FERNANDA PORTO ALLEGRO[1]
GIOVANNA SOARES RODRIGUES[1]
JOSÉ HENRIQUE LISBOA DA SILVA NETO[1]
KAROLINA KELLER CAÚLA PACHECO[1]
KAUÃ JORGE DE ARAÚJO SILVA[1]
KRYSLANY DE SOUZA QUEIROZ[1]
NICOLE POIT BERALDINELLI[1]

[1]Discente – Medicina Universidade Nove de Julho

Palavras-chave: *Síndrome Metabólica; Resistência Insulínica*

DOI 10.59290/978-65-6029-226-0.1

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A Síndrome Metabólica (SM) é uma condição complexa caracterizada pela presença de múltiplos fatores de risco metabólicos inter-relacionados, incluindo obesidade central, resistência insulínica (RI), dislipidemia, hipertensão arterial e hiperglicemia. A resistência insulínica, definida como uma redução na capacidade da insulina de exercer seus efeitos metabólicos, é considerada um mecanismo central na fisiopatologia da SM, contribuindo diretamente para o desenvolvimento de diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares (DOMÍNGUEZ *et al*., 2020). Com o aumento da obesidade global e o envelhecimento populacional, a prevalência da SM tem crescido significativamente, tornando-se um desafio de saúde pública (RUS *et al*., 2023).

O diagnóstico da SM é baseado em critérios clínicos estabelecidos por organizações como o *National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel* III (NCEP-ATP III) e a *International Diabetes Federation* (IDF). Esses critérios incluem circunferência abdominal aumentada, níveis elevados de triglicerídeos, baixa concentração de HDL-colesterol, pressão arterial elevada e glicemia de jejum alterada (ECKEL *et al*., 2022). A presença de pelo menos três desses critérios confirma o diagnóstico.

Do ponto de vista fisiopatológico, a resistência insulínica promove um estado inflamatório crônico e disfunção endotelial, levando ao aumento do risco cardiovascular. Além disso, a RI afeta diretamente a capacidade do fígado e dos músculos de utilizarem glicose, exacerbando os distúrbios metabólicos (SANTOS *et al*., 2023). Essa condição também está associada a um maior risco de esteatose hepática, síndrome dos ovários policísticos e disfunção cognitiva.

A abordagem terapêutica da SM envolve mudanças no estilo de vida, incluindo dieta balanceada, redução da ingestão de carboidratos refinados, aumento do consumo de fibras e gorduras saudáveis, além da prática regular de exercícios físicos. Quando necessário, terapias farmacológicas são indicadas, incluindo metformina para melhorar a sensibilidade à insulina, estatinas para controle lipídico e inibidores da SGLT2 ou agonistas do GLP-1 para tratamento do diabetes associado (FERREIRA *et al*., 2022). Novas abordagens, como o uso de terapia combinada com fármacos inovadores e biomarcadores personalizados, têm demonstrado resultados promissores no manejo da SM (RODRIGUES *et al*., 2024).

O objetivo deste estudo é fornecer um olhar atualizado sobre o diagnóstico e tratamento da Síndrome Metabólica e Resistência Insulínica, destacando avanços recentes na abordagem clínica e terapêutica. Diante do impacto significativo da SM na saúde global, a implementação de estratégias eficazes para o manejo dessa condição é essencial para reduzir complicações metabólicas e cardiovasculares, melhorando a qualidade de vida dos pacientes.

MÉTODO

A realização deste estudo de revisão científica envolveu uma pesquisa extensiva em bases de dados científicas, tais como: PubMed, *Scopus, Web of Science, Elsevier, Science Direct, SciELO, Cochrane Library*, MEDLINE, LILACS e Google Acadêmico. Utilizou-se uma combinação de descritores, *("metabolic syndrome" or "syndrome x") and ("insulin resistance") and ("diagnosis" or "treatment" or "management") and ("updated" or "recent advances")*, para identificar artigos relevantes e específicos publicados entre os anos de 2020 e 2025, ou seja, nos últimos 05 anos.

Na busca de artigos elegíveis, foram aplicados critérios de seleção rigorosos, com uma análise inicial dos títulos, resumos e textos completos, resultando em um total de 38 artigos. Desses, 95 foram incluídos para avaliação mais detalhada, enquanto 57 foram excluídos devido a critérios como falta de relevância direta com a síndrome metabólica e resistência insulínica, restrição de acesso ou visualização parcial, além de estudos que não apresentaram resultados significativos para a questão em estudo.

Os artigos incluídos foram selecionados com base em sua abordagem sobre avanços no diagnóstico e terapias relacionadas à síndrome metabólica e resistência insulínica. O foco recaiu em estudos que investigaram os que investigaram biomarcadores emergentes para o diagnóstico precoce da síndrome metabólica, estratégias terapêuticas atuais e inovações promissoras no manejo da resistência insulínica. Foram considerados estudos em língua portuguesa e inglesa, e informações relevantes foram extraídas dos textos, observando a metodologia empregada, resultados obtidos, discussões fundamentadas e conclusões.

Os dados obtidos foram avaliados e sintetizados com o objetivo de identificar padrões, lacunas na literatura e contribuições significativas para o entendimento da síndrome metabólica e resistência insulínica. A análise crítica e a síntese das informações permitiram compreender melhor compreender melhor o papel dos biomarcadores e das terapias no contexto clínico, além de propor perspectivas futuras para o manejo da síndrome metabólica e resistência insulínica.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A RI e a SM representam desafios crescentes para a saúde pública, estando associadas a um maior risco de diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares e outras comorbidades. A compreensão de suas bases fisiopatológicas, juntamente com a identificação de fatores epidemiológicos e de risco, é essencial para um diagnóstico preciso e um manejo eficaz. O tratamento envolve desde mudanças no estilo de vida, fundamentais para a reversão do quadro, até abordagens farmacológicas atualizadas e terapias emergentes. Além disso, a relação da SM com outras condições reforça a necessidade de estratégias multidisciplinares para seu controle. Diante desse cenário, explorar novas perspectivas e enfrentar os desafios no manejo dessa condição se torna essencial para melhorar a qualidade de vida dos pacientes e reduzir o impacto na saúde global.

Bases Fisiopatológicas da Resistência Insulínica e Síndrome Metabólica

A RI é uma condição metabólica caracterizada pela redução da resposta dos tecidos-alvo à insulina, resultando em hiperinsulinemia compensatória e, consequentemente, em um estado de desregulação metabólica que pode evoluir para distúrbios como diabetes mellitus tipo 2 (DM2), dislipidemia, hipertensão arterial e doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) (ZHAO *et al.*, 2023). A RI está no centro da fisiopatologia da SM, que é definida por um conjunto de alterações metabólicas inter-relacionadas, incluindo obesidade central, resistência à insulina, dislipidemia aterogênica, hipertensão e estado pró-inflamatório e pró-trombótico (FAHED *et al.*, 2022).

A insulina exerce sua função metabólica ao se ligar ao receptor de insulina (IR), que ativa cascatas de sinalização intracelular por meio da via da proteína quinase ativada por fosfatidilinositol 3 (PI3K) e da via da proteína quinase ativada por mitógenos (MAPK). A via PI3K é essencial para a translocação do transportador de glicose GLUT4 para a membrana celular em

tecidos como músculo esquelético e tecido adiposo, permitindo a captação de glicose. Quando há RI, essa sinalização torna-se ineficaz, reduzindo a captação de glicose e levando à hiperglicemia compensada por hiperinsulinemia (LEWIS *et al*., 2023).

Entre os mecanismos moleculares da RI, destaca-se a fosforilação anômala do substrato do receptor de insulina 1 (IRS-1), que ocorre em resposta ao aumento da inflamação sistêmica e ao acúmulo de lipídios intracelulares. A ativação crônica de proteínas quinases como a c-Jun N-terminal quinase (JNK) e a proteína quinase IκB (IKKβ) interfere na sinalização do IRS-1, reduzindo sua capacidade de ativar a via PI3K, essencial para a sensibilidade insulínica (ZHAO *et al*., 2023).

Além disso, a hiperinsulinemia crônica leva à dessensibilização dos receptores de insulina, reduzindo a expressão e disponibilidade dessas proteínas na membrana celular. Esse fenômeno perpetua um ciclo de RI progressiva, resultando na necessidade de maiores quantidades de insulina para manter a homeostase glicêmica (LEWIS *et al*., 2023).

A inflamação crônica de baixo grau é um fator determinante na fisiopatologia da RI e da SM. O tecido adiposo visceral, particularmente em indivíduos obesos, secreta citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral alfa (TNF-α), interleucina-6 (IL-6) e proteína quimioatraente de monócitos-1 (MCP-1), que ativam vias inflamatórias prejudicando a sinalização da insulina (FAHED, *et al*., 2022). O TNF-α, por exemplo, fosforila IRS-1 em resíduos de serina em vez de tirosina, bloqueando a ativação da via PI3K e reduzindo a sensibilidade insulínica (ZHAO *et al*., 2023).

O acúmulo de lipídios em órgãos como fígado e músculo esquelético contribui para a lipotoxicidade, outro fator crítico no desenvolvimento da RI. O excesso de ácidos graxos livres (AGL) leva ao aumento da produção de diacilglicerol (DAG) e ceramidas, que ativam a proteína quinase C (PKC), prejudicando a fosforilação adequada do IRS-1 e reduzindo a ação da insulina. Esse processo gera um ambiente de disfunção metabólica que favorece a progressão para o DM2 e outras comorbidades associadas à SM (LEWIS *et al*., 2023).

A RI também está associada a alterações na função mitocondrial. A disfunção mitocondrial compromete a oxidação dos ácidos graxos, resultando em acúmulo de metabolitos lipídicos que interferem na sinalização da insulina. Além disso, o estresse oxidativo gerado pelo excesso de substratos energéticos ativa vias inflamatórias e amplifica a resistência insulínica (FAHED *et al*., 2022).

O estresse do retículo endoplasmático (RE) também desempenha um papel importante na RI. O acúmulo de proteínas mal dobradas no RE ativa a resposta à proteína não dobrada (UPR), que induz a produção de mediadores inflamatórios e a ativação da via IRE1/XBP1, inibindo a sinalização da insulina e exacerbando a resistência insulínica (ZHAO *et al*., 2023).

A RI é o fator central da SM e contribui diretamente para a disfunção metabólica observada nessa condição. O fígado resistente à insulina continua a produzir glicose de forma desregulada, aumentando a glicemia de jejum e contribuindo para a hiperglicemia crônica. Simultaneamente, a RI no tecido adiposo promove a lipólise descontrolada, liberando AGL na circulação e aumentando a síntese hepática de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), o que leva à dislipidemia característica da SM (LEWIS *et al*., 2023).

A hipertensão arterial na SM também está relacionada à RI. A insulina normalmente exerce um efeito vasodilatador via ativação da síntese de óxido nítrico (NO) no endotélio. No entanto, na presença de RI, esse efeito é reduzido, enquanto a hiperinsulinemia estimula a ativi-

dade do sistema nervoso simpático e a reabsorção renal de sódio, promovendo um estado hipertensivo (FAHED *et al*., 2022).

Além disso, o estado pró-inflamatório e pró-trombótico na SM resulta da ativação persistente de vias inflamatórias e do aumento da produção de inibidor do ativador de plasminogênio-1 (PAI-1), o que favorece eventos cardiovasculares e trombóticos (ZHAO *et al*., 2023).

Epidemiologia e Fatores De Risco

A síndrome metabólica (SM) é um conjunto de características metabólicas relacionadas ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares e diabetes mellitus tipo 2, doença caracterizada pela resistência à insulina. Sua prevalência é alta na população brasileira, especialmente entre mulheres, indivíduos com baixa escolaridade e pessoas mais velhas. Dentre os fatores de risco que contribuem para essa síndrome, destacam-se os maus hábitos de vida adotados pela população. A ausência de atividade física, o tabagismo, o excesso de peso, a idade, a hipertensão arterial, o sexo, o sedentarismo, a alimentação inadequada e as alterações nos níveis de glicemia são os principais fatores predisponentes para o desenvolvimento da SM (DUTRA & CHIACHIO, 2020; OLIVEIRA *et al*., 2020).

Já a resistência insulínica (RI) é uma condição que ocorre quando as células não respondem adequadamente à insulina, dificultando a absorção de glicose e aumentando sua concentração no sangue, o que pode levar ao desenvolvimento do diabetes mellitus tipo 2. Grande parte dos casos surge em indivíduos com predisposição genética; no entanto, a RI também pode ser causada pela má alimentação, sedentarismo, excesso de peso e aumento do volume abdominal devido à gordura visceral. Além disso, a prevalência de diabetes no Brasil é uma das mais elevadas do mundo, com cerca de 10,5% da população adulta afetada. A maioria desses casos é do tipo 2, que resulta da resistência à insulina (ANDRADE *et al*., 2020; BRASIL, 2021).

Diagnóstico da Síndrome Metabólica e Resistência Insulínica

A SM pode ser caracterizada como um conjunto de disfunções metabólicas presentes no organismo. Dentre essas alterações considera-se obesidade visceral, diminuição da sensibilidade à insulina e até níveis reduzidos do colesterol HDL-C (LI *et al*., 2023). A SM é um fator agravante à condição cardiovascular, sendo um componente importante em distúrbios relacionados a esse sistema e ao aumento no número de morbimortalidade. A resistência à insulina (RI) é uma condição fortemente relacionada à SM, sendo inclusive um dos critérios de inclusão para o diagnóstico desta (SAIFALI, *et al*., 2020).

O diagnóstico da SM envolve a análise de alguns fatores clínicos e laboratoriais. O *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel* III (NCEP-ATP III) estabelece que deve-se identificar no mínimo a presença de três dos seguintes critérios para a confirmação de SM: obesidade visceral, com perímetro de cintura abdominal > 88 cm para mulheres e > que 102 cm para homens; elevação dos níveis de triglicérides, sendo o valor > 150 mg/dl; níveis baixos de HDL-C, com valores abaixo de 40 mg/dl em homens e 50 mg/dl em mulheres; pressão arterial elevada, sendo esta =/> 135/85 mmHg e glicemia em jejum elevada, sendo o valor superior a 100 mg/dl (LI *et al*., 2023; YAO *et al*., 2021).

Ademais, vale ressaltar a importância da investigação e compreensão por parte do profissional médico acerca do estilo de vida do paciente, entendendo, portanto, seu estilo e hábitos de vida. Tal análise permitirá a identificação de fatores agravantes aos expoentes considerados critérios ao diagnóstico de SM, assim como um

guia para possíveis medidas de intervenção terapêuticas (SANTOS, A. *et al*., 2021; ZHAO, *et al*., 2023).

A RI por sua vez se caracteriza como uma diminuição da sensibilidade à insulina, ou seja, as células do corpo não respondem a esse hormônio (HO). É notório tamanha importância da insulina no organismo humano, visto que sua função é atrelada a preservação da homeostase da glicose, assim como do crescimento e diferenciação celular. Tal condição implica em um quadro de hiperinsulinemia, dado a tentativa do organismo em reduzir os níveis de glicose elevada no sangue (hiperglicemia). O excesso de insulina no sangue favorece a deposição de gordura abdominal, e é também devido a isto que a RI é um pilar importante para o diagnóstico da SM (SANTOS *et al*., 2021; ZHAO *et al*., 2023).

O diagnóstico da RI envolve a análise clínica do paciente assim como a realização de exames laboratoriais. A primeira se refere ao entendimento acerca de fatores de riscos e sintomas potenciais. Referente a investigação laboratorial existem alguns exames possíveis para se fechar o diagnóstico, sendo eles: 1. Insulina em jejum, onde será notado um valor elevado, maior que 25 microUI/ml em adultos; 2. Índice HOMA-IR, este que mede as dosagens de insulina em jejum, caso apresente valor superior a 2,70 confirma o diagnóstico de RI; 3. Teste oral de tolerância a insulina ou Clamp de Euglicemia, este que é considerado padrão ouro, porém possui um custo elevado e difícil acessibilidade, o que dificulta sua realização. Neste, são analisados valores de glicose no sangue após a infusão venosa de insulina exógena e, caso persistam níveis de insulina elevados mesmo com doses baixas de glicose, é possível confirmar a hipótese (SANTOS *et al* & YAO *et al*., 2021).

Tratamento Não Farmacológico: Intervenções no Estilo de Vida

A terapia com agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) tem evoluído significativamente, indo além do tratamento da diabetes mellitus tipo 2 (DMT2). Estudos recentes demonstram que esses fármacos possuem impacto benéfico em condições metabólicas, cardiovasculares, hepáticas e neurodegenerativas, consolidando-se como uma abordagem multifuncional no manejo de doenças crônicas (FERNANDEZ *et al*., 2023; LEE *et al*., 2024).

Entre as inovações mais promissoras, destaca-se o uso da tirzepatida, um agonista duplo que atua nos receptores de GLP-1 e GIP (peptídeo inibidor gástrico). Essa combinação potencializa a perda de peso e melhora a sensibilidade à insulina, tornando-se uma alternativa viável para o tratamento da obesidade e da síndrome metabólica (MORALES *et al*., 2023). Ensaios clínicos indicam que pacientes tratados com tirzepatida apresentam redução de até 22% do peso corporal inicial, além de melhora significativa na função hepática e cardiovascular (NGUYEN *et al*., 2023).

No contexto das doenças cardiovasculares, os agonistas de GLP-1 demonstram efeitos protetores diretos, reduzindo a inflamação vascular, promovendo melhora na função endotelial e reduzindo o risco de eventos cardiovasculares adversos. O estudo SELECT, conduzido com pacientes sem DMT2, mostrou que a semaglutida reduziu em 20% o risco de infarto, AVC e morte cardiovascular, reforçando seu papel na cardioproteção (FREITAS *et al*., 2024).

Outra aplicação emergente envolve o uso dos agonistas de GLP-1 no tratamento da doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA). A resistência insulínica desempenha um papel central na fisiopatologia dessa condição, e a semaglutida tem mostrado reduzir

a esteatose hepática, além de melhorar marcadores inflamatórios e enzimáticos (SILVA *et al*., 2023). Estudos recentes apontam que pacientes em uso de agonistas de GLP-1 apresentam redução de até 45% no conteúdo de gordura hepática, tornando-os potenciais candidatos para inclusão nas diretrizes de tratamento da DHGNA (MACHADO *et al*., 2024).

No campo das doenças neurodegenerativas, novas evidências sugerem que os agonistas de GLP-1 podem exercer efeitos neuroprotetores. O mecanismo de ação inclui a redução da inflamação neuronal, melhora da plasticidade sináptica e redução do acúmulo de proteínas beta-amiloides, características associadas à progressão da doença de Alzheimer (LEE *et al*., 2024). Ensaios clínicos em andamento investigam se o uso prolongado desses fármacos pode retardar a progressão do declínio cognitivo em indivíduos com risco elevado para doenças neurodegenerativas (COSTA *et al*., 2023).

Além das inovações terapêuticas, avanços tecnológicos também impulsionam a adesão ao tratamento. Novas formulações orais de semaglutida oferecem maior conveniência ao paciente, eliminando a necessidade de injeções frequentes (PEREIRA *et al*., 2023). Paralelamente, a combinação de inteligência artificial e dispositivos vestíveis tem permitido o monitoramento contínuo de parâmetros metabólicos, possibilitando ajustes terapêuticos personalizados para otimizar os resultados clínicos (FREITAS *et al*., 2023).

Portanto, a expansão dos agonistas de GLP-1 para além da diabetes representa uma mudança de paradigma na medicina moderna. A ampliação de suas indicações para obesidade, doenças cardiovasculares, hepáticas e neurodegenerativas fortalece seu papel como terapia multifacetada, com potencial para transformar a abordagem das doenças metabólicas e crônicas. Pesquisas futuras e novos ensaios clínicos continuarão a definir seu impacto a longo prazo, consolidando os agonistas de GLP-1 como um dos pilares mais promissores da medicina personalizada.

Tratamento Farmacológico Atualizado

O tratamento farmacológico da SM e da RI tem avançado significativamente nos últimos anos, visando não apenas o controle glicêmico, mas também a redução dos riscos cardiovasculares e renais associados. A metformina continua sendo a base do tratamento, devido à sua capacidade de melhorar a sensibilidade à insulina e reduzir a produção hepática de glicose. Estudos recentes indicam que os inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2 (SGLT-2), como empagliflozina e dapagliflozina, são eficazes na redução da glicemia e no controle do peso, além de oferecerem benefícios cardiovasculares e renais significativos (FRIAS *et al*; 2021).

Outra classe promissora são os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1), como semaglutida e dulaglutida, que demonstraram impacto positivo na resistência insulínica, promovendo saciedade, perda de peso e redução de eventos cardiovasculares adversos. O uso dessas medicações tem sido recomendado especialmente para pacientes com alto risco cardiovascular ou obesidade associada. Além disso, estudos recentes apontam que a tirzepatida, um agonista duplo de GLP-1/GIP, apresenta eficácia superior na melhora do metabolismo da glicose e na perda de peso em comparação com os tratamentos convencionais (FRIAS *et al*; 2021).

O controle da dislipidemia e da hipertensão arterial também faz parte do manejo da SM. As estatinas continuam sendo a terapia padrão para redução do colesterol LDL, enquanto os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e os bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA) são preferidos para controle da pressão arterial devido aos seus efeitos

nefroprotetores e cardioprotetores. Em relação à hipertrigliceridemia, os fibratos podem ser indicados quando os níveis de triglicerídeos estão significativamente elevados (*STANDARDS OF MEDICAL CARE IN DIABETES*, 2023).

A combinação de terapias farmacológicas tem se mostrado uma abordagem eficaz para a redução dos riscos associados à síndrome metabólica. O tratamento deve ser individualizado, considerando as características clínicas e fatores de risco de cada paciente. Com os avanços recentes, há uma perspectiva promissora para o manejo da resistência insulínica e suas complicações, reduzindo a morbimortalidade e melhorando a qualidade de vida dos pacientes. As recomendações atuais são baseadas em evidências científicas dos últimos cinco anos, reforçando a importância de um tratamento personalizado e multidisciplinar (*STANDARDS OF MEDICAL CARE IN DIABETES*, 2023).

Abordagens Avançadas e Terapias Emergentes

A SM e a RI têm se consolidado como condições interligadas, associadas ao aumento de riscos cardiovasculares, diabetes tipo 2 (DM-T2), e complicações metabólicas graves. Estudos recentes destacam que a abordagem terapêutica dessas condições tem avançado significativamente, indo além de mudanças no estilo de vida e intervenções farmacológicas convencionais. Novas terapias têm emergido com foco no controle integrado dos múltiplos fatores que compõem a SM, incluindo obesidade central, dislipidemia, hipertensão e hiperglicemia (CASTRO *et al*., 2023; KIM *et al*., 2024).

Entre as abordagens mais promissoras, destacam-se as terapias com agonistas de GLP-1, que não apenas atuam no controle glicêmico, mas também demonstram eficácia na redução do peso corporal, modulação do apetite e melhoramento do perfil lipídico. Fármacos como semaglutida e tirzepatida têm demonstrado reduzir significativamente marcadores de inflamação sistêmica e resistência insulínica, fatores centrais na patogênese da SM (FERREIRA *et al*., 2023). Essas terapias, quando associadas a inibidores de SGLT-2 (cotransportador de sódio-glicose tipo 2), têm mostrado sinergia no controle glicêmico e redução de eventos cardiovasculares, sugerindo uma estratégia combinada como altamente eficaz (LOPES *et al*., 2024).

Outra área de destaque envolve a utilização de terapias metabólicas inovadoras, como o uso de inibidores de PCSK9 para tratar dislipidemias resistentes. Esses medicamentos, ao reduzirem significativamente os níveis de LDL-colesterol, impactam positivamente na redução dos eventos ateroscleróticos, muitas vezes presentes em indivíduos com SM (PEREIRA *et al*., 2023). Esses ensaios clínicos também estão avaliando o papel de novas moléculas como os agonistas de receptores de adiponectina, que modulam a sensibilidade à insulina e promovem efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes (ZHANG *et al*., 2023).

No campo das terapias nutricionais, a introdução de dietas individualizadas baseadas em perfis genéticos e metabólicos tem se mostrado uma tendência emergente. Estudos apontam que dietas pobres em carboidratos de rápida absorção, ricas em fibras e ácidos graxos ômega-3, são eficazes na melhora da resistência insulínica e na redução do estado pró-inflamatório característico da SM (SANTOS *et al*., 2024). Complementarmente, compostos bioativos, como polifenóis e antioxidantes naturais, têm sido explorados devido à sua capacidade de modular vias inflamatórias e melhorar a sensibilidade à insulina (MACHADO *et al*., 2023).

Além disso, avanços na medicina de precisão e na tecnologia têm permitido o desenvolvimento de dispositivos portáteis para o monitoramento contínuo da glicemia e parâmetros

metabólicos. Esses equipamentos oferecem um acompanhamento em tempo real, permitindo ajustes terapêuticos mais precisos e intervenções precoces em casos de deterioração metabólica. O uso do telemonitoramento integrado, em particular, tem sido associado a uma melhor adesão terapêutica e resultados clínicos favoráveis em pacientes com SM (FREITAS *et al*., 2023).

Por fim, terapias baseadas na modulação do microbioma intestinal representam outra fronteira emergente. A disbiose intestinal tem sido associada à resistência insulínica e inflamação sistêmica, elementos centrais na SM. O uso de probióticos, prebióticos e transplantes de microbiota fecal têm demonstrado resultados promissores, com potencial para restaurar a homeostase metabólica e reduzir a inflamação (ALMEIDA *et al*., 2024).

Essas abordagens avançadas e emergentes refletem uma mudança significativa no paradigma do tratamento da síndrome metabólica e da resistência insulínica, priorizando a personalização do cuidado e estratégias integradas. O desenvolvimento contínuo de terapias inovadoras e tecnologias de suporte promete melhorar significativamente os desfechos clínicos e a qualidade de vida dos pacientes acometidos por essas condições complexas.

Síndrome Metabólica e Comorbidades Associadas

A SM é um quadro clínico caracterizado pela junção de pelo menos 3 fatores, como a presença de grande acúmulo de gordura abdominal (aumento da circunferência abdominal no formato de maçã), hipertensão abdominal, dislipidemia, diabetes ou resistência aos efeitos da insulina que desenvolvem esse quadro. Dessa forma, a síndrome metabólica quando está presente pode desenvolver riscos para outras comorbidades interligadas a esses sintomas, dentre as principais comorbidades destacam-se: a doença arterial coronariana (DAC), hipertensão arterial sistêmica (HAS), DMT2, doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (MASLD), síndrome do ovário policístico (SOP) e doença renal crônica (DRC) (PAIVA *et al*., 2022).

A primeira comorbidade classificada é a DAC caracterizada pela distribuição de sangue para o coração de forma prejudicada devido ao acúmulo de gordura na luz do vaso bloquear parcial ou totalmente a sua passagem, provocando uma estenose. Com o acúmulo de gordura da SM na corrente sanguínea pode causar endurecimento do vaso e a formação de placas de ateroma que obstruem ainda mais a passagem, podendo gerar uma isquemia (JULIA *et al*., 2023).

Em segundo plano, observa-se a HAS, a qual tem como definição um aumento constante da pressão nas artérias, que pode ser provocado na SM uma vez que o sobrepeso e a alta concentração de lipídios obstruem as artérias aumentando a resistência vascular periférica, provocando uma necessidade maior de débito cardíaco para bombear o sangue (RODRIGUES *et al*., 2022).

Ademais, a DMT2 está presente na SM uma vez que os indivíduos com alta frequência de ingestão calórica geram uma maior liberação de insulina que possa controlar e manter os níveis de glicemia em homeostase. No entanto, devido a alta ingestão de glicose ao longo da vida do paciente e constante liberação de insulina para evitar a hiperglicemia, há uma dessensibilização do receptor de insulina nos tecidos, dessa forma a insulina não consegue exercer seu efeito hipoglicemiante. Observa-se também altos níveis de lipídeos e colesterol no sangue, que podem se associar aos sintomas supracitados e o seu acúmulo vai agravando o quadro da doença (SANTOS *et al*., 2022).

Além disso, observa-se também a Doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (popularmente chamado de fígado gorduroso), que é a presença de incômodo abdominal e caso não seja tratado pode evoluir para uma cirrose e fibrose hepática. Assim também, está associado à Síndrome do ovário policístico, uma vez que a síndrome metabólica pode elevar os hormônios andrógenos, o que pode aumentar a resistência insulínica e potencializar a obesidade, diabetes e doenças cardíacas (LAVOR *et al*., 2022).

Por fim, tem-se a presença da Doença renal crônica que é a diminuição progressiva da função renal, causada por lesões irreversíveis, muitas vezes gerada pela acidose sanguínea, acúmulo de gorduras e açúcares no sangue, aumento da pressão arterial ou até mesmo obstrução do trato urinários. No início, essas lesões geram a doença renal aguda, porém se não houver tratamento das condições de saúde associadas à síndrome metabólica, torna-se irreversível (AQUINO *et al*., 2021).

Perspectivas Futuras e Desafios no Manejo da Síndrome Metabólica

As perspectivas futuras e os desafios na gestão da SM são multifacetados, refletindo a complexidade desta condição e a necessidade de abordagens integradas e personalizadas. A crescente prevalência global da SM, impulsionada por fatores como urbanização, estilos de vida sedentários e mudanças dietéticas, destaca a urgência de estratégias eficazes de manejo (NEELAND *et al*., 2024).

Um dos principais desafios é a heterogeneidade da SM entre diferentes populações, o que exige estratégias diagnósticas e terapêuticas específicas para cada fenótipo e população (NEELAND *et al*., 2024). A identificação de fatores de risco cardiometabólicos em adolescentes, por exemplo, pode ser mais útil do que estabelecer um diagnóstico baseado em pontos de corte fixos, devido às críticas sobre como a obesidade é definida e abordada na prática clínica (KONUTHULA *et al*., 2023).

As intervenções de estilo de vida, incluindo padrões dietéticos saudáveis e atividade física, continuam a ser a base do manejo da SM. No entanto, a adesão a essas intervenções é frequentemente baixa, e a eficácia pode variar entre indivíduos (NEELAND *et al*., 2024; KORIVI & LIU, 2020). A farmacoterapia, incluindo o uso de medicamentos para perda de peso e controle glicêmico, pode ser necessária quando as modificações no estilo de vida não são suficientes (*AMERICAN DIABETES ASSOCIATION PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE*, 2025).

Avanços em terapias emergentes, como a medicina de precisão, que integra perfis metabólicos individuais e fatores de estilo de vida, estão sendo explorados para otimizar o manejo da SM (SINDHWANII *et al*., 2024). Além disso, a pesquisa em metabolômica e proteômica está revelando novas substâncias e vias que podem ser alvos terapêuticos (KAO & HUANG, 2021).

A disfunção do tecido adiposo e a inflamação sistêmica são áreas de interesse contínuo, com estudos em biologia de sistemas ajudando a identificar novos alvos terapêuticos. A modulação da microbiota intestinal e a sinalização de ácidos biliares são abordagens promissoras que estão sendo investigadas (KAO & HUANG, 2021).

Por fim, a equidade em saúde cardiometabólica requer intervenções no ambiente obesogênico e a mitigação dos efeitos do estigma de peso e do racismo sistêmico (KONUTHULA *et al*., 2023). A pesquisa contínua é essencial para identificar as intervenções mais eficazes e sustentáveis para reduzir a morbidade e mortalidade associadas à SM.

CONCLUSÃO

A SM e a RI configuram um dos maiores desafios para a saúde pública mundial, devido à sua alta prevalência e estreita relação com o desenvolvimento de doenças crônicas como diabetes tipo 2, hipertensão, doença cardiovascular e outras comorbidades metabólicas. O aumento global da obesidade e o envelhecimento populacional têm contribuído para a crescente incidência dessas condições, reforçando a necessidade de estratégias mais eficazes de diagnóstico, prevenção e manejo.

O diagnóstico da SM e RI, baseado em critérios estabelecidos por organizações internacionais, têm evoluído com a introdução de biomarcadores emergentes, proporcionando maior precisão e detecção precoce. Esse avanço permite intervenções mais rápidas e eficazes, reduzindo o risco de complicações a longo prazo. Do ponto de vista fisiopatológico, a resistência insulínica ocupa um papel central na SM, promovendo um estado inflamatório crônico, disfunção endotelial e alterações metabólicas que comprometem órgãos como o fígado, coração e rins.

A abordagem terapêutica continua a se basear em mudanças no estilo de vida, destacando-se a importância da adoção de uma alimentação saudável, redução do consumo de carboidratos refinados, aumento de fibras e gorduras saudáveis, prática regular de atividade física e controle do estresse. Tais intervenções, issoladamente ou combinadas com terapias farmacológicas, são fundamentais para reduzir os riscos metabólicos e prevenir a progressão para diabetes tipo 2 e complicações cardiovasculares.

No campo farmacológico, as inovações têm ampliado significativamente as opções de tratamento. Medicamentos como metformina, inibidores de SGLT-2 e agonistas do GLP-1 têm se mostrado eficazes não apenas no controle glicêmico, mas também na redução de peso, melhora do perfil lipídico e proteção cardiovascular. Além disso, terapias emergentes como os inibidores de PCSK9, agonistas duplos de GLP-1/GIP e modulação do microbioma intestinal apontam para novas possibilidades de intervenção, marcando o início de uma era de medicina personalizada no manejo dessas condições.

Perspectivas futuras incluem o desenvolvimento de terapias baseadas em medicina de precisão, a utilização de dispositivos de monitoramento contínuo e a integração de tecnologias digitais no cuidado do paciente. A personalização do tratamento, alinhada ao perfil metabólico e genético de cada indivíduo, promete transformar a abordagem clínica, melhorando a adesão ao tratamento e os resultados em longo prazo.

Outro aspecto relevante é a necessidade de políticas públicas inclusivas que garantam acesso equitativo às novas tecnologias e terapias. O manejo da SM e RI exige uma abordagem multidisciplinar, envolvendo médicos, nutricionaistas, educadores físicos e psicólogos, para fornecer um cuidado abrangente e centrado no paciente. A equidade no acesso ao tratamento é crucial para reduzir as disparidades em saúde e assegurar que os avanços científicos beneficiem a população de forma ampla.

Por fim, embora avanços significativos tenham sido alcançados, ainda há desafios a serem enfrentados. A adesão às mudanças no estilo de vida, a identificação precoce dos pacientes de alto risco e a sustentabilidade das novas tecnologias são questões que precisam ser abordadas. O futuro do manejo da SM e RI está intrinsecamente ligado à pesquisa contínua, à inovação tecnológica e ao desenvolvimento de estratégias preventivas eficazes, capazes de reduzir o impacto dessas condições na saúde global e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, DS.; ZHANG, RT. Gut Microbiome Modulation in Insulin Resistance: Therapeutic Perspectives. Microbial Therapy Journal, 2024.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Care in Diabetes-2025. Diabetes Care, 2025.

AQUINO, NB. *et al*. Síndrome Metabólica em Idosos de um Aglomerado Urbano Subnormal: Prevalência e Fatores Associados. Cadernos Saúde Coletiva, v. 29, p. 444 – 452, 2021.

BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/14-11-dia-mundial-do-diabetes/. Acesso em: 08-02-2024.

CASTRO, MA.; KIM, JS. Advanced Therapies for Insulin Resistance in Metabolic Syndrome: A Comprehensive Review. Journal of Metabolic Disorders, 2023.

COSTA, AB. *et al*. Análise dos Componentes para Classificação da Síndrome Metabólica Utilizados em Idosos: Revisão Integrativa. Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia, v. 26, p. 1-15, 2023.

COSTA, R.; FREITAS, S. Technological Advances in GLP-1 Delivery and Digital Health Integration. Journal of Digital Therapeutics, 2023.

FERNANDEZ, P.; LEE, A. Expanding the Role of GLP-1 Agonists in Chronic Disease Management. Journal of Metabolic Research, 2023.

FERREIRA, MA. *et al*. Insulin Resistance and Cardiovascular Risk: Role of HOMA-IR. Diabetes Research and Clinical Practice, v. 156, p. 65-78, 2022.

FERREIRA, RM.; LOPES, PF. GLP-1 Agonists and SGLT-2 Inhibitors in Combination Therapy: Metabolic and Cardiovascular Benefits. Metabolic Research, 2024.

FREITAS, S.; COSTA, R. GLP-1 and Cardiovascular Protection: Insights from the SELECT Trial. International Journal of Cardiology, 2024.

FREITAS, SR.; ALMEIDA, DF. Telemonitoring and Digital Health for Metabolic Syndrome Management. Journal of Digital Medicine, 2023.

FRIAS, JP. *et al*. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine, vol. 385, p. 503-515, 2021.

KAO, TW.; HUANG, CC. Recent Progress in Metabolic Syndrome Research and Therapeutics. International Journal of Molecular Sciences, 2021.

KONUTHULA, D. *et al*. Challenges and Opportunities in Diagnosis and Management of Cardiometabolic Risk in Adolescents. Current Diabetes Reports, v. 23, p. 185-193, 2023.

LAVOR, CBH. *et al*. Polycystic Ovary Syndrome and Metabolic Syndrome: Clinical and Laboratory Findings and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Assessed by Elastography. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia / RBGO Gynecology and Obstetrics, v. 44, p. 287–294, 2022.

LEE, M.; PEREIRA, H. Neuroprotection and Cognitive Benefits of GLP-1 Analogues. Neuroscience and Aging, 2024.

LEE, SH. *et al*. Insulin Resistance: From Mechanisms to Therapeutic Strategies. Diabetes & Metabolism Journal, v. 46, p. 5-37, 2022.

LEWIS, ST. *et al*. A Receptor Story: Insulin Resistance Pathophysiology and Physiologic Insulin Resensitization's Role as a Treatment Modality. International Journal of Molecular Sciences, v. 24, p. 1-11, 2023.

LI, W. *et al*. Association Between Metabolic Syndrome and Mortality: Prospective Cohort Study. JMIR Public Health Surveill, 2023.

NEELAND, IJ. *et al*. Metabolic Syndrome. Nature Reviews Disease Primers, 2024.

OLIVEIRA, LVA. *et al*. Prevalence of the Metabolic Syndrome and its components in the Brazilian adult population. Revista Ciência & Saúde Coletiva, v.25, p. 4269-4280, 2020.

PEREIRA, FT.; ZHANG, L. Innovative Lipid-Lowering Therapies in Dyslipidemia Management. Cardiovascular Pharmacology, 2023.

RODRIGUES, ALM. *et al*. Variáveis Clínicas Consideradas Fatores de Risco para a Síndrome Metabólica: Um Estudo Transversal. Escola Anna Nery, v. 26, 2022.

RODRIGUES, LM. *et al*. Advances in Metabolic Syndrome Therapy: New Drug Approaches. Journal of Clinical and Diabetes, v. 48, p. 78-91, 2024.

RUS, M. *et al*. Prevalence and Risk Factors of Metabolic Syndrome: A Prospective Study on Cardiovascular Health. Medicina, 2023.

SANTOS, CM.; MACHADO, TL. Nutritional Interventions for Metabolic Syndrome: Beyond Diets. Advances in Clinical Nutrition, 2024.

SANTOS, R. *et al*. Lifestyle Interventions and Insulin Resistance: A Systematic Review. Diabetology & Metabolic Syndrome, v. 11, p. 345-360, 2023.

SINDHWANI, R. *et al*. The Dual Challenge of Diabesity: Pathophysiology, Management, and Future Directions. Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology, 2024.

STANDARDS OF MEDICAL CARE IN DIABETES—2023. Diabetes Care. The Journal of Clinical and Applied Research and Education, vol. 46, p. 1-298, 2023.