

RESISTÊNCIA À INSULINA

Dr. Antonio Ricardo de Toledo Gagliardi

Médico Assistente da Divisão Clínica de Lipídes, Incor – HC-FMUSP,
PhD pela Universidade de Kentucky, Lexington, EUA,
Professor Assistente do Departamento de Fisiologia Médica,
Faculdade de Ciências Médicas de Santos

RESUMO

A obesidade, principalmente a do tipo centrípeto (abdominal), está freqüentemente associada a resistência aos efeitos da insulina sobre a utilização periférica de glicose. A hiperinsulinemia que acompanha essa resistência à insulina pode levar a hipertensão arterial e dislipidemia, que promovem o desenvolvimento da aterosclerose. A associação de obesidade abdominal, hipertensão arterial, diabete e dislipidemia¹ tem sido chamada de síndrome X, quarteto mortal, síndrome de resistência à insulina, síndrome obesidade-dislipidemia, síndrome plurimetabólica e finalmente síndrome metabólica (OMS).

DEFINIÇÃO E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Segundo orientação do NCEP III², a identificação clínica da síndrome metabólica deve ser baseada na presença de três dos seguintes achados:

- obesidade abdominal, definida como circunferência abdominal > 102 cm para o sexo masculino e > 88 cm para o sexo feminino.
- triglicérides \geq 150 mg% (1,7 mmol/L),
- HDL-colesterol < 40 mg% (1 mmol/L) no sexo masculino e < 50 mg% (1,3 mmol/L) no sexo feminino,
- pressão arterial \geq 130 / > 85 mmHg,
- glicemia de jejum \geq 110 mg% (6,1 mmol/L).

ETIOPATOGENIA

A interação dos vários fatores encontrados com freqüência na síndrome metabólica é complexa e ainda não está completamente esclarecida. Predisposição genética, sedentarismo, obesidade central independente de um excesso no peso total, resistência à insulina, disfunção endotelial e ativação

crônica do sistema imune inato têm sido considerados por diferentes grupos de pesquisadores como agentes causais iniciadores da síndrome.

PAPEL DA OBESIDADE CENTRAL

A relação entre obesidade e hipertensão arterial é mais forte e mais comum na presença de obesidade abdominal (visceral) do que na obesidade do tipo feminino, em que o excesso de peso acumula-se nas regiões femorais e glúteas. A obesidade central é o achado de maior prevalência na síndrome metabólica. A relação entre excesso de peso e resistência à insulina é conhecida há muito tempo, contudo não está muito claro se a resistência à insulina é um fator promotor ou simplesmente uma consequência do ganho de tecido adiposo. Há evidências^{3,4} consistentes do desenvolvimento de um sistema de retroalimentação negativo entre ganho de peso e sensibilidade à insulina, de tal modo que um aumento de peso promove uma progressiva resistência à ação da insulina no sentido de desacelerar ganho de tecido adiposo ainda maior. A hiperinsulinemia nos casos de resistência à insulina é consequência direta do aumento da secreção de insulina secundária a um deslocamento para a esquerda da curva de resposta de glicose estimulada por insulina associada a uma diminuição do "clearance" de insulina⁵. Estudos longitudinais suportam a hipótese de que a resistência à insulina seria realmente uma consequência da obesidade e, mais ainda, funcionaria como um sistema adaptativo que se oporia a um ganho de peso excessivo. Homens que na maturidade tiveram um aumento maior do que 10% do peso que tinham aos 20 anos de idade apresentaram significativo aumento na incidência de resistência à insulina, hipertensão arterial e dislipidemia característico da síndrome metabólica. Outro dado importante foi o valor preditivo da hiperinsulinemia inicial para o desenvolvimento de dislipidemia e hipertensão arterial quatro anos mais tarde⁶. Tais resultados sugerem que o ganho de peso precede o desenvolvimento da síndrome de resis-



tência à insulina. A correlação entre ganho de peso e hiperinsulinemia foi mais forte do que com hipertensão arterial ou dislipidemia, o que é consistente com a interpretação de que a resistência à insulina é o principal fator responsável pelos distúrbios metabólicos e hemodinâmicos da síndrome metabólica. Do ponto de vista metabólico, é importante lembrar que os ácidos graxos livres fornecidos pelo tecido adiposo na lipólise induzem resistência à insulina na utilização periférica de glicose, assim como exercem efeito inibitório sobre a secreção de insulina pela célula beta, constituindo assim a chamada lipotoxicidade, que atualmente se acredita que desempenhe papel de destaque na fisiopatologia do diabetes tipo 2.

O tecido adiposo, principalmente visceral, poderia ser considerado o maior órgão endócrino pela quantidade e variedade de hormônios e citocinas que é capaz de sintetizar e secretar – dentre eles o fator de necrose tumoral alfa e um importante mediador do desenvolvimento da resistência à insulina associada à obesidade –, causando uma diminuição significativa dos transportadores de glicose funcionalmente disponíveis⁷.

HIPERINSULINEMIA E HIPERTENSÃO ARTERIAL

A hiperinsulinemia age centralmente causando uma hiperatividade do sistema nervoso simpático. O estado hiperadrenérgico pode ser um mecanismo desencadeador de termogênese no sentido de limitar maior ganho de peso^{8,9}; porém, como consequência também ocorre um aumento na pressão arterial.

A hiperinsulinemia associada a hiperatividade simpática causa um aumento na reabsorção tubular de sódio, levando a expansão de volume. Esse efeito permanece ativo mesmo em condições de resistência à insulina. Ocorre também um aumento na densidade de receptores do tipo 1 para angiotensina II por mecanismos pós-transcrição. O efeito direto vasodilatador da insulina parece ser mediado por óxido nítrico e perde-se em condições de resistência à insulina da mesma maneira que a utilização da glicose.

O papel da hiperinsulinemia na patogênese da hipertensão arterial na síndrome metabólica não tem sido confirmado em alguns estudos, sugerindo que outros fatores, como variabilidade genética, possam ter participação. Por exemplo, na população de nativos americanos Pima existe alta prevalência de obesidade, diabetes e hiperinsulinemia, porém a incidência de hipertensão arterial é reduzida em comparação com a população caucasiana¹⁰.

POSSÍVEL PARTICIPAÇÃO DE ANDROGÊNIOS E OUTROS HORMÔNIOS

Níveis elevados de hormônios esteróides androgênicos poderiam ter algum papel na patogênese da síndrome metabólica associada a obesidade abdominal. Dados da literatura mostram uma correlação direta entre níveis circulantes de androgênios e quantidade de gordura visceral¹¹. Seria, portanto, razoável especular se o nível elevado de androgênios é responsável pela deposição de gordura visceral e desenvolvimento de resistência à insulina. Outra maneira de interpretar os dados seria considerar que o estado hiperandrogênico poderia ser secundário a resistência à insulina e hiperinsulinemia, como tem sido proposto na síndrome do ovário policístico, o que estaria mais de acordo com o conhecimento atual.

A possibilidade de que a síndrome metabólica tenha um componente neuroendócrino também tem sido aventada, com base em estudos que mostram alteração funcional do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Tal padrão também foi descrito em pacientes expostos a stress de longa duração. Os resultados evidenciam a importância do meio ambiente no desencadeamento ou manutenção e acentuação das alterações funcionais. Na Suécia, por exemplo¹², 14% dos pacientes com alterações neuroendócrinas e síndrome metabólica apresentavam polimorfismos no gene do receptor de glicocorticóide. Tais resultados sugerem um “background” neuroendócrino complexo na síndrome metabólica em que a disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal seria muito importante.

INFLAMAÇÃO E RESISTÊNCIA À INSULINA

Há evidências de que um processo inflamatório crônico¹³ poderia representar o fator desencadeante na origem da resistência à insulina e eventualmente até do aparecimento de diabetes tipo 2. De acordo com tal hipótese, alguns estímulos, como superalimentação, principalmente muito rica em gorduras saturadas, e também influências ambientais, como stress crônico, poderiam, somados, resultar numa hipersecreção de citocinas como IL-1, IL-6 e TNF- α que, como já foi discutido anteriormente, levariam a resistência à insulina e síndrome metabólica. Recentemente foi demonstrada a associação de níveis de fibrinogênio, PAI-1 e PCR com resistência à insulina. Há uma relação independente entre níveis de marcadores inflamatórios e resistência à insulina, o que poderia potencialmente explicar a associação de hiperinsulinemia e doença cardiovascular. Dados da literatura sugerem uma participação direta da PCR no início ou na progressão da le-



são aterosclerótica porque a PCR é um potente estimulador da produção de fator tissular por macrófagos, ativa o sistema do complemento *in vivo*, liga-se a lipoproteínas, como LDL e VLDL, facilitando a sua agregação, e é expressa pelos monócitos, acumulando-se nas lesões ateroscleróticas incipientes na aorta e coronária humanas. Esse novo enfoque nos chama a atenção para fatos de relevância clínica. Como é sabido, o tratamento de vários componentes da síndrome de resistência à insulina (adiposidade, dislipidemia, hipertensão) tem efeitos benéficos em termos de prevenção do diabetes tipo 2 e da doença cardiovascular. Portanto, se um processo inflamatório crônico, subclínico, representa outra faceta da síndrome metabólica, o tratamento com antiinflamatórios deveria ser levado em consideração¹⁴.

RESISTÊNCIA À INSULINA E DISFUNÇÃO ENDOTELIAL

A disfunção endotelial¹⁵ tem sido descrita frequentemente associada a resistência à insulina. Como origens da disfunção endotelial tem-se considerado:

- a ação de citocinas,
- o efeito lesivo de lipoproteínas oxidadas,
- o tabagismo,
- o stress psicológico.

As conseqüências para o sistema vascular seriam o desenvolvimento de aterosclerose no sistema macrovascular e o aparecimento de resistência à insulina no sistema microvascular. Ao nível do leito capilar encontra-se alteração funcional da lipase lipoprotéica com aumento do nível de triglicérides circulantes e diminuição de HDL-colesterol, diminuição da perfusão capilar, diminuição da produção de óxido nítrico, aumento de PAI-1 e do fator de von Willebrand e alte-

ração funcional da barreira endotelial. Deve-se lembrar que o endotélio capilar, regulando a perfusão tecidual, é o principal responsável por disponibilizar insulina para os vários tecidos; em outras palavras, a quantidade de insulina que estará livre para se ligar ao receptor da membrana celular é diretamente dependente de uma função endotelial normal. No caso de haver diminuição da capilarização dos tecidos, como, por exemplo, ao nível do musculoesquelético, a conseqüência seria uma considerável queda na concentração de insulina ao nível celular, o que poderia ser interpretado também como um mecanismo adicional de resistência à insulina, desta vez por barreira, poderíamos dizer, geográfica.

Assim, é importante considerar que:

- o endotélio capilar é de importância capital tanto no fornecimento de insulina aos tecidos quanto sendo um órgão-alvo da ação insulínica,
- a redução da área endotelial associada a disfunção do endotélio contribui para a resistência à insulina,
- a integridade estrutural e funcional do endotélio é essencial à ação normal da insulina.

CONSIDERAÇÃO FINAL

A constelação dos fatores de risco cardiovascular que compõem a síndrome metabólica tem sido descrita em torno de 10% da população com glicemia de jejum normal, em 50% nos casos com disglucemia e em aproximadamente 80% dos pacientes com diabetes melito tipo 2 (OMS). Embora a inter-relação dos diversos fatores ainda não esteja totalmente compreendida, sua presença confere um risco cardiovascular significativamente aumentado de morbidade e de mortalidade e sua identificação precoce é essencial ao tratamento adequado dos pacientes. ■

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease (syndrome X), an expanded definition. *Ann Rev Med*, 1993; 14: 121–31.
2. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program. Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. *JAMA*, 2001; 285: 2486.
3. Maffei C, Moghetti P, Grezzani A, Clementi M, Gaudino R, Tato L. Insulin resistance and persistence of obesity from childhood into adulthood. *JCEM*, 2002; 87(1): 71–6.
4. Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest*, 2001; 106: 473–81.
5. Clare NOJ, Pei D, Sattris P, Polonsky K, Chen YD, Reaven GM. Alterations in the glucose stimulated insulin secretory dose response curve and insulin clearance in nondiabetic insulin resistant individuals. *JCEM*, 1997; 82(6): 1834–8.
6. Everson AS, Goldberg DE, Helmrich SP, Lakka AT, Lynch JW, Kaplan GA, Salonen RJ. Weight gain and risk of developing insulin resistance syndrome. *Diabetes Care*, 1998; 21(10): 1637–43.
7. Howard BV. Insulin resistance and lipid metabolism. *Am J Cardiol*, 1999; 84: 28j–32j.
8. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated abnormalities. The role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med*, 1996; 334: 374.
9. Hall JE. Renal and cardiovascular mechanisms of obesity. *Hypertension*, 1994; 23: 381.
10. Saad MF, Lillioja S, Nyomba BL. Racial differences in the relation between blood pressures and insulin resistance. *N Engl J Med*, 1991; 324: 733.
11. Tchernof A, Prudhomme D, Despres JP. Relation of steroid hormones to glucose tolerance and plasma insulin levels in men. *Diabetes Care*, 1995; 18: 174–9.
12. Bjorntorp P, Rosmond R. The metabolic syndrome – a neuroendocrine disease? *Br J Nutr*, 2000; 83, (suppl 1): S49–57.
13. Pickup JC, Crook MA. Is type II Diabetes mellitus a disease of the innate immune system? *Diabetologia*, 1998; 41: 1241–8.
14. Festa A, Dagostino R, Howard G, Mykkanen L, Tracy R, Haffner S. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome. *Circulation*, 2000; 102: 42–7.
15. Aengevaeren WR. Beyond lipids – the role of endothelium in coronary artery disease. *Atherosclerosis*, 1999; 147 (suppl 1): S11–S16.