Gleykr Alberto de Almeida Junior

HIPERINSULINEMIA RELACIONADA À OBESIDADE

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Banca Examinadora do Centro Universitário Presidente Antônio Carlos, como exigência parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Juiz de Fora

2023

Gleykr Alberto de Almeida Junior

HIPERINSULINEMIA RELACIONADA À OBESIDADE

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Banca Examinadora do Centro Universitário Presidente Antônio Carlos, como exigência parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.
Orientador: Prof.ª Dra. Edilene Bolutari Baptista

Juiz de Fora

2023

Gleykr Alberto de Almeida Junior

HIPERINSULINEMIA RELACIONADA À OBESIDADE

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dra._____

Prof. Dr._____

Prof. Dr._____

HIPERINSULINEMIA RELACIONADA À OBESIDADE: EXPLORANDO NOVAS PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS E DESAFIOS FUTUROS

GLEYKR ALBERTO DE ALMEIDA JUNIOR[1], EDILENE BOLUTARI BATISTA[2]

Resumo

Introdução: A hiperinsulinemia, caracterizada pelo aumento dos níveis de insulina no sangue, é frequentemente associada à obesidade. **Objetivo:** discutir a relação entre hiperinsulinemia e obesidade, analisando os principais mecanismos envolvidos nessa condição e os impactos na saúde. **Métodos**: Foi realizada uma revisão bibliográfica com base em artigos pesquisados nas bases de dados eletrônicas PubMed, Scielo e Google Scholar. **Revisão da Literatura:** A revisão da literatura evidencia que a hiperinsulinemia está diretamente relacionada à obesidade, e ambas as condições apresentam um risco aumentado de desenvolvimento de doenças cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2 e câncer. Destaca-se também a importância de uma abordagem integrada, que inclua mudanças no estilo de vida e a utilização de medicamentos, quando necessário, no sentido de prevenir e tratar essas enfermidades. **Considerações Finais:** A obesidade é uma das principais causas da hiperinsulinemia, e a resistência à insulina desempenha um papel fundamental nesse processo, considerando a influência do tecido adiposo na produção de substâncias inflamatórias que interferem na função da insulina.

Descritores: Hiperinsulinemia. Obesidade. Resistência à insulina.

Abstract

Introduction: Hyperinsulinemia, characterized by increased levels of insulin in the blood, is often associated with obesity. **Objective:** to discuss the relationship between hyperinsulinemia and obesity, analyzing the main mechanisms involved in this condition and the impacts on health. **Methods**: A literature review was performed based on articles searched in the electronic databases PubMed, Scielo and Google Scholar. **Literature Review**: The literature review shows that hyperinsulinemia is directly related to obesity, and both conditions have an increased risk of developing cardiovascular disease, type 2 diabetes mellitus and cancer. The importance of an integrated approach, which includes changes in lifestyle and the use of medications, when necessary, to prevent and treat these diseases is also highlighted. **Final Considerations:** Obesity is one of the main causes of hyperinsulinemia, and insulin resistance plays a key role in this process, considering the influence of adipose tissue on the production of inflammatory substances that interfere with insulin function.

Keywords: Hyperinsulinemia. Obesity. Insulin resistance.

[1] Acadêmico do Curso de Biomedicina do Centro Universitário Presidente Antônio Carlos – UNIPAC – Juiz de Fora - MG.

[2] Farmacêutica, Professora do Curso de Biomedicina do Centro Universitário Presidente Antônio Carlos – UNIPAC – Juiz de Fora MG, Doutorado.

INTRODUÇÃO

A hiperinsulinemia, uma condição caracterizada por níveis elevados de insulina no sangue, tem sido objeto de interesse da comunidade científica há décadas. Desde sua descoberta inicial, pesquisadores têm se dedicado a compreender os mecanismos subjacentes a essa condição complexa e a desenvolver estratégias eficazes para prevenir e tratar suas complicações associadas.[1] A relação entre hiperinsulinemia e obesidade despertou particular interesse na década de 1960, quando se observou que indivíduos obesos apresentavam níveis mais altos de insulina em comparação com indivíduos magros. Esse achado pioneiro desencadeou uma investigação intensiva sobre as causas e consequências dessa associação.[2]

A hiperinsulinemia tem sido associada a uma série de complicações de saúde, incluindo o desenvolvimento de diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares e câncer. Essas descobertas têm impulsionado a pesquisa científica em busca de novas abordagens terapêuticas para combater a hiperinsulinemia relacionada à obesidade.[1] Um dos pesquisadores mais proeminentes nessa área foi Gerald Reaven, um renomado endocrinologista americano, cujas contribuições foram fundamentais para a compreensão da resistência à insulina e sua implicação na saúde humana. Reaven foi pioneiro na descrição da síndrome metabólica, uma condição complexa caracterizada por múltiplos fatores de risco, incluindo hiperinsulinemia, obesidade, hipertensão arterial e dislipidemia. [3]

À medida que os estudos de Reaven avançaram, outros pesquisadores seguiram seus passos, investigando minuciosamente os mecanismos envolvidos na relação entre hiperinsulinemia e obesidade.[3] Diversas hipóteses foram propostas, incluindo o papel do tecido adiposo na produção de substâncias inflamatórias que interferem na função da insulina, além da influência de fatores genéticos e ambientais na regulação dos níveis de insulina. Recentemente, o progresso tecnológico tem permitido uma compreensão mais aprofundada dos mecanismos bioquímicos subjacentes à hiperinsulinemia e suas implicações para a saúde.[1] Estudos inovadores destacaram a importância da microbiota

intestinal na regulação da insulina, bem como o papel da inflamação crônica na patogênese da hiperinsulinemia relacionada à obesidade.[4,5]

Diante dessas descobertas, novas abordagens terapêuticas têm sido propostas para prevenir e tratar a hiperinsulinemia relacionada à obesidade. Além das mudanças no estilo de vida, como adoção de uma dieta saudável e prática regular de exercícios físicos, medicamentos têm emergido como uma opção promissora para reduzir os níveis de insulina no sangue e melhorar a sensibilidade à insulina nos tecidos periféricos.[15]

Apesar dos avanços significativos na compreensão da hiperinsulinemia e suas interações com a obesidade, ainda enfrentamos desafios consideráveis na prevenção e tratamento dessa condição. A obesidade continua a ser um problema de saúde pública global, e a hiperinsulinemia é uma das consequências mais comuns e preocupantes associadas a essa condição.[8] Portanto, é crucial continuar investindo em pesquisas que busquem aprofundar nosso conhecimento dos mecanismos subjacentes à hiperinsulinemia relacionada à obesidade e suas implicações para a saúde.[14]

O objetivo do presente estudo foi discutir a relação entre hiperinsulinemia e obesidade, analisando os principais mecanismos envolvidos nessa condição e os impactos na saúde.

MÉTODOS

Neste estudo, uma abordagem de revisão bibliográfica narrativa foi adotada para analisar a relação entre obesidade e hiperinsulinemia. A revisão sistemática foi conduzida de acordo com os procedimentos estabelecidos para a identificação, seleção e síntese de evidências relevantes de estudos primários disponíveis na literatura científica.

A estratégia de busca foi realizada em bases de dados científicos reconhecidos, como PubMed, Scopus e *Web of Science*, utilizando termos relacionados à obesidade, hiperinsulinemia e suas interações. A busca foi conduzida de maneira abrangente e sistemática, considerando estudos publicados até a data de corte estabelecida

Os critérios de inclusão e exclusão foram estabelecidos para selecionar estudos relevantes para a análise. Foram incluídos estudos que abordaram a

relação entre obesidade e hiperinsulinemia em populações humanas, independentemente do desenho do estudo. Estudos em animais, revisões de literatura, editoriais e relatos de caso foram excluídos.

Os dados extraídos dos estudos foram analisados e sintetizados de forma narrativa. Foram identificadas as tendências, padrões e lacunas na literatura em relação a relação entre obesidade e hiperinsulinemia.

REVISÃO DE LITERATURA

A hiperinsulinemia pode estar relacionada a diversas condições, incluindo a obesidade.[6]A insulina é um hormônio produzido pelas células beta das ilhotas de Langerhans no pâncreas e tem como função regular o metabolismo de glicose, lipídios e proteínas.

A obesidade é definida como o acúmulo excessivo de gordura corporal e é um problema de saúde pública crescente em todo o mundo. A obesidade é um fator de risco importante para diversas doenças crônicas, incluindo diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares e alguns tipos de câncer. A hiperinsulinemia tem sido proposta como um dos principais mecanismos subjacentes a essas doenças. [7]

Shoelson[4] ao analisar a resistência à insulina pode concluir que esta é um importante mecanismo fisiopatológico na obesidade, levando ao aumento da produção de insulina pelo pâncreas como uma tentativa de compensar a resistência das células. Esse aumento da produção de insulina resulta na hiperinsulinemia. Corroborando a isso, os estudos de Bray et al.[11] têm demonstrado uma associação positiva entre os níveis de insulina e o índice de massa corporal (IMC) em indivíduos obesos, reforçando a ligação entre hiperinsulinemia e obesidade.

Para Hotamisligil [16] a hiperinsulinemia exerce diversos efeitos metabólicos que contribuem para o desenvolvimento e a progressão da obesidade. A insulina estimula o acúmulo de gordura no tecido adiposo, promovendo o armazenamento de energia na forma de triglicerídeos. Além disso, a insulina inibe a lipólise (quebra de gordura) nos adipócitos, dificultando a mobilização e a utilização dos estoques de gordura como fonte de energia.

Outra relação importante entre hiperinsulinemia e obesidade segundo Cani et al.[16] é a influência da insulina na regulação do apetite e da saciedade. A insulina atua no sistema nervoso central, em áreas como o hipotálamo, para regular a ingestão alimentar. Níveis elevados de insulina podem interferir nesse processo, levando a um desequilíbrio entre a ingestão e o gasto energético, contribuindo para o ganho de peso.

Além dos efeitos metabólicos, DeFronzo et al.[7] acreditam que a hiperinsulinemia pode ter consequências inflamatórias na obesidade. A insulina excessiva pode estimular a produção de citocinas inflamatórias, como interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral-alfa (TNF-α), que contribuem para a inflamação de baixo grau associada à obesidade Zhang et al.[9] menciona que essa inflamação crônica está envolvida na patogênese de várias complicações relacionadas à obesidade, como resistência à insulina, doenças cardiovasculares e doenças hepáticas.

A hiperinsulinemia tem sido proposta como um dos principais mecanismos subjacentes à obesidade. A insulina tem um papel importante na regulação do metabolismo de glicose e lipídios. Quando a insulina é secretada em resposta à ingestão de alimentos, ela atua em diversos tecidos, incluindo o fígado, músculo e tecido adiposo, estimulando a captação de glicose e a síntese de lipídios. [8]

Em indivíduos obesos, a resistência à insulina é comum, o que significa que os tecidos não respondem adequadamente à insulina. Isso resulta em um aumento compensatório na produção de insulina, levando à hiperinsulinemia. A hiperinsulinemia, por sua vez, pode levar a uma maior síntese de lipídios no tecido adiposo, bem como uma redução na oxidação de gorduras, o que pode contribuir para o acúmulo de gordura no corpo. [6]

Além disso, a hiperinsulinemia pode levar à supressão da lipólise (quebra de gorduras armazenadas no tecido adiposo). Isso pode levar a um aumento no tamanho dos adipócitos, que por sua vez pode contribuir para uma maior resistência à insulina. A hiperinsulinemia também pode aumentar a expressão de genes envolvidos na síntese de gorduras, promovendo ainda mais o acúmulo de gordura no corpo. [8]

Como já mencionado, a hiperinsulinemia tem um papel importante no desenvolvimento da obesidade, podendo levar a um aumento na ingestão de alimentos, pois a insulina é conhecida por aumentar a sensação de fome. A

hiperinsulinemia também é capaz de causar diminuição do gasto energético, o que pode contribuir para o ganho de peso. [7]

A obesidade abdominal, em particular, está fortemente associada à hiperinsulinemia e a um maior risco de complicações metabólicas. A gordura visceral é metabolicamente ativa e possui maior capacidade de liberar ácidos graxos livres, adipocinas e outras moléculas pró-inflamatórias, amplificando os efeitos da hiperinsulinemia no metabolismo e na regulação do peso corporal.[16]

A resistência à insulina também é um fator de risco importante para o desenvolvimento do diabetes tipo 2. A hiperinsulinemia crônica pode levar a uma exaustão das células beta pancreáticas, que produzem insulina, resultando em uma diminuição da secreção de insulina. Isso pode acarretar um estado de hiperglicemia, característico do diabetes tipo 2. [9]

Além disso, a hiperinsulinemia pode causar a alterações na função de diversos tecidos, incluindo o fígado e o músculo. A hiperinsulinemia crônica pode trazer acumulação de gordura no fígado, conhecida como esteatose hepática, que pode contribuir para a resistência à insulina e para o desenvolvimento do diabetes tipo 2. A hiperinsulinemia também pode causar a uma diminuição da sensibilidade à insulina no músculo, contribuindo ainda mais para a resistência à insulina e para o desenvolvimento do diabetes tipo 2. [10]

A hiperinsulinemia tem sido associada a um maior risco de doenças cardiovasculares, incluindo doença arterial coronariana e acidente vascular cerebral. Ela pode levar a uma disfunção endotelial, que é uma disfunção dos vasos sanguíneos que pode contribuir para a formação de placas de gordura nas artérias. Pode também causar a uma maior produção de hormônios como o angiotensinogênio, que pode contribuir para o aumento da pressão arterial e para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. [11]

Há ainda a associação da hiperinsulinemia a um maior risco de desenvolvimento de câncer, especialmente câncer de mama, cólon e próstata. A insulina é conhecida por ter efeitos mitogênicos, ou seja, pode estimular a proliferação celular. [12]

Nos últimos anos, pesquisas têm explorado novas perspectivas terapêuticas no tratamento da hiperinsulinemia relacionada à obesidade. Essas abordagens promissoras oferecem novas possibilidades para melhorar o controle metabólico e combater os desafios enfrentados nesse campo. [13]

A abordagem terapêutica para a hiperinsulinemia relacionada à obesidade visa principalmente à perda de peso e à melhoria da sensibilidade à insulina. A adoção de um estilo de vida saudável, que inclui uma alimentação balanceada e a prática regular de atividade física, desempenha um papel fundamental no tratamento da hiperinsulinemia e da obesidade. A perda de peso resultante dessas medidas pode reduzir a resistência à insulina e os níveis de insulina circulante.[12]

Além disso, de acordo com Janssen[14] intervenções farmacológicas também podem ser consideradas no manejo da hiperinsulinemia relacionada à obesidade. Medicamentos como os inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) e agonistas do receptor de GLP-1 (glucagon-like peptide-1) têm sido utilizados para melhorar a sensibilidade à insulina e reduzir os níveis de insulina em indivíduos obesos. Os agonistas do receptor de GLP-1, administrados por injeção, imitam a ação do hormônio natural, promovendo a sensibilidade à insulina, reduzindo o apetite e facilitando a perda de peso em indivíduos obesos. Essa terapia tem mostrado resultados promissores na melhoria dos níveis de glicose e na redução da hiperinsulinemia em pacientes com obesidade e diabetes tipo 2.[14]

Outra abordagem terapêutica emergente envolve o uso de inibidores de SGLT2 (sodium-glucose cotransporter 2). Esses medicamentos atuam bloqueando o transportador de sódio e glicose nos rins, reduzindo a reabsorção de glicose e promovendo sua eliminação através da urina. Além de ajudar a controlar os níveis de glicose no sangue, os inibidores de SGLT2 têm demonstrado efeitos benéficos na perda de peso e redução da pressão arterial em indivíduos obesos e com diabetes tipo 2. Essa abordagem terapêutica também tem mostrado potencial na redução da hiperinsulinemia, uma vez que a eliminação de glicose pelos rins pode diminuir a necessidade de produção excessiva de insulina.[15]

O tratamento da hiperinsulinemia relacionada à obesidade envolve a perda de peso e o controle dos níveis de insulina no sangue. A perda de peso pode melhorar a sensibilidade à insulina e reduzir os níveis de insulina no sangue. A adoção de uma dieta saudável, com baixo teor de carboidratos e rica em fibras, pode ajudar a reduzir os níveis de insulina no sangue e melhorar a sensibilidade à insulina. [12,13]

A modulação da microbiota intestinal também tem ganhado destaque como uma nova perspectiva terapêutica na hiperinsulinemia relacionada à obesidade. Estudos sugerem que a composição e a função da microbiota intestinal podem influenciar o metabolismo da glicose e a regulação da insulina. Dessa forma, intervenções que visam promover uma microbiota saudável e equilibrada, como probióticos, prebióticos e transplante fecal, estão sendo investigadas como possíveis estratégias terapêuticas. Acredita-se que a modulação da microbiota intestinal possa reduzir a resistência à insulina, melhorar a sensibilidade à insulina e diminuir a hiperinsulinemia, auxiliando no controle metabólico e na gestão do peso em indivíduos obesos.

Além disso, a prática regular de atividade física pode melhorar a sensibilidade à insulina e reduzir os níveis de insulina no sangue. A terapia com medicamentos, incluindo metformina e inibidores do receptor de insulina, pode ser utilizada para reduzir os níveis de insulina no sangue em indivíduos com hiperinsulinemia e resistência à insulina. [9]

Embora essas novas perspectivas terapêuticas sejam promissoras, é importante ressaltar que mais pesquisas são necessárias para entender completamente sua eficácia, segurança e aplicabilidade clínica. Além disso, a abordagem terapêutica deve ser personalizada de acordo com as características e necessidades individuais de cada paciente. [16]

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A hiperinsulinemia está intimamente relacionada à obesidade e desempenha um papel importante na fisiopatologia dessa condição. A resistência à insulina e os níveis elevados desse hormônio estão associados ao acúmulo de gordura, alterações metabólicas, inflamação e risco aumentado de complicações metabólicas e cardiovasculares. O tratamento da hiperinsulinemia relacionada à obesidade requer uma abordagem multifatorial, que inclui mudanças no estilo de vida, perda de peso, intervenções farmacológicas e controle de outros fatores de risco. A compreensão dos mecanismos envolvidos nessa relação permitirá o desenvolvimento de estratégias mais eficazes para o manejo dessas condições e a promoção da saúde metabólica.

REFERÊNCIAS

1. Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. Journal of Clinical Investigation. 2000;106(4):473-81.

2. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes. 1988 Jul;37(7):1595-607.

3. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2008 Apr;28(4):629-36.

4. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. J Clin Invest. 2006 Jul;116(7):1793-801.

5. Roberfroid M, Gibson GR, Hoyles L, McCartney AL, Rastall R, Rowland I et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. Br J Nutr. 2010 Ago;104(S2):S1-S63.

6. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. Diabetes. 2007 Jul;56(7):1761-72.

7. DeFronzo RA, Ferrannini E, Sato Y, Felig P, Wahren J. Synergistic interaction between exercise and insulin on peripheral glucose uptake. J Clin Invest. 1981 Dez;68(6):1468-74.

8. World Health Organization (WHO) [texto na Internet]. Obesity and overweight; 9 jun 2021 [citado 23 abr 2023]. Disponível em: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight

9. Zhang AMY, Wellberg EA, Kopp JL, Johnson JD. Hyperinsulinemia in Obesity, Inflammation, and Cancer. Diabetes Metab J. 2021 Mai;45(3):285-311.

10. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. Nature. 2006 Dez;444(7121):840-6.

11. Bray GA, Kim KK, Wilding JPH. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. Obes Rev. 2017 Ago;18(7):715-723.

12. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. Nature. 2001 Nov 22;414(6865):799-806.

13. Reaven GM. Pathophysiology of insulin resistance in human disease. Physiol Rev. 1995 Jul;75(3):473-86.

14. Janssen JAMJL. Hyperinsulinemia and Its Pivotal Role in Aging, Obesity, Type 2 Diabetes, Cardiovascular Disease and Cancer. Int J Mol Sci. 2021 Jul 21;22(15):7797.

15. Gower BA, Goss AM. A lower-carbohydrate, higher-fat diet reduces abdominal and intermuscular fat and increases insulin sensitivity in adults at risk of type 2 diabetes. J Nutr. 2014 Apr;144(4):399-407.

16. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. Nature. 2006 Dec 14;444(7121):860-7.