

RESISTÊNCIA INSULÍNICA E DOENÇAS CARDIOVASCULARES: UMA REVISÃO INTEGRATIVA SOBRE OS MECANISMOS E IMPACTOS CLÍNICOS

INSULIN RESISTANCE AND CARDIOVASCULAR DISEASES: AN INTEGRATIVE REVIEW ON MECHANISMS AND CLINICAL IMPACTS

RESISTENCIA A LA INSULINA Y ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES: UNA REVISIÓN INTEGRADORA SOBRE MECANISMOS E IMPACTOS CLÍNICOS

 <https://doi.org/10.56238/arev7n12-287>

Data de submissão: 24/11/2025

Data de publicação: 24/12/2025

Enzo Farah Peruchi

Graduando em Medicina

Instituição: Faculdade de Medicina da Universidade de Ribeirão Preto

E-mail: enzoperuchi@gmail.com

Mariana Andrade Oliveira

Mestre em Patologia

Instituição: Faculdade de Medicina da Universidade de Ribeirão Preto

E-mail: maaoliveira@unaerp.br

RESUMO

A resistência insulínica (RI) constitui um distúrbio metabólico central na fisiopatologia do diabetes mellitus tipo 2 e tem sido reconhecida como fator de risco independente para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCV). Considerando a elevada prevalência da RI na população adulta e sua associação com aumento da morbimortalidade cardiovascular, torna-se fundamental compreender os mecanismos que sustentam essa relação. Objetiva-se analisar, de forma integrativa, as evidências científicas acerca dos mecanismos fisiopatológicos e dos impactos clínicos da resistência insulínica sobre o sistema cardiovascular. Para tanto, procedeu-se a uma revisão narrativa da literatura, com busca nas bases PubMed, Scielo e Periódicos CAPES, utilizando descritores controlados nos idiomas português e inglês, abrangendo publicações entre 2016 e 2024. Os estudos analisados demonstram que a RI compromete a sinalização da insulina, especialmente a via PI3K/Akt, reduzindo a biodisponibilidade de óxido nítrico e favorecendo inflamação, disfunção endotelial e remodelamento vascular. Observa-se, ainda, associação consistente entre hiperinsulinemia e maior incidência de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca. Conclui-se que a resistência insulínica representa um elo fisiopatológico relevante entre distúrbios metabólicos e DCV, reforçando a importância de estratégias preventivas e terapêuticas voltadas à melhora da sensibilidade à insulina.

Palavras-chave: Resistência à Insulina. Doenças Cardiovasculares. Disfunção Endotelial. Hiperinsulinemia. Insulina.

ABSTRACT

Insulin resistance (IR) is a central metabolic disorder in the pathophysiology of type 2 diabetes mellitus and has been recognized as an independent risk factor for the development of cardiovascular diseases (CVD). Considering the high prevalence of IR in the adult population and its association with increased cardiovascular morbidity and mortality, understanding the mechanisms underlying

this relationship is essential. This study aims to integratively analyze scientific evidence regarding the pathophysiological mechanisms and clinical impacts of insulin resistance on the cardiovascular system. To this end, a narrative literature review was conducted using PubMed, SciELO, and CAPES Journals databases, with controlled descriptors in Portuguese and English, covering publications from 2016 to 2024. The analyzed studies indicate that IR impairs insulin signaling, particularly the PI3K/Akt pathway, reducing nitric oxide bioavailability and promoting inflammation, endothelial dysfunction, and vascular remodeling. Additionally, a consistent association between hyperinsulinemia and increased incidence of myocardial infarction, stroke, and heart failure was observed. It is concluded that insulin resistance represents a relevant pathophysiological link between metabolic disorders and cardiovascular disease, highlighting the importance of preventive and therapeutic strategies aimed at improving insulin sensitivity.

Keywords: Insulin Resistance. Cardiovascular Diseases. Endothelial Dysfunction. Hyperinsulinemia. Insulin.

RESUMEN

La resistencia a la insulina (RI) es un trastorno metabólico central en la fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2 y ha sido reconocida como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (ECV). Considerando la alta prevalencia de la RI en la población adulta y su asociación con un aumento de la morbilidad cardiovascular, resulta fundamental comprender los mecanismos que sustentan esta relación. El objetivo de este estudio es analizar de forma integradora la evidencia científica sobre los mecanismos fisiopatológicos y los impactos clínicos de la resistencia a la insulina en el sistema cardiovascular. Para ello, se realizó una revisión narrativa de la literatura en las bases PubMed, SciELO y Periódicos CAPES, utilizando descriptores controlados en portugués e inglés, incluyendo publicaciones entre 2016 y 2024. Los estudios analizados muestran que la RI altera la señalización de la insulina, especialmente la vía PI3K/Akt, reduciendo la biodisponibilidad de óxido nítrico y favoreciendo la inflamación, la disfunción endotelial y el remodelado vascular. Asimismo, se observa una asociación consistente entre la hiperinsulinemia y una mayor incidencia de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular e insuficiencia cardíaca. Se concluye que la resistencia a la insulina constituye un vínculo fisiopatológico relevante entre los trastornos metabólicos y las ECV, reforzando la necesidad de estrategias preventivas orientadas a mejorar la sensibilidad a la insulina.

Palabras clave: Resistencia a la Insulina. Enfermedades Cardiovasculares. Disfunción Endotelial. Hiperinsulinemia. Insulina.

1 INTRODUÇÃO

A insulina desempenha papel central na homeostase glicêmica, atuando na captação de glicose pelos tecidos periféricos e na regulação do metabolismo lipídico e proteico. A resistência insulínica (RI), definida como a resposta reduzida à ação da insulina, é um distúrbio metabólico com impacto sistêmico, relacionado não apenas ao diabetes mellitus tipo 2 (DM2), mas também a doenças cardiovasculares (DCV). As alterações moleculares associadas à RI comprometem a sinalização intracelular e promovem um estado inflamatório crônico, com disfunção endotelial e remodelamento vascular.

A relação entre RI e DCV é objeto de crescente interesse, uma vez que a presença de RI pode duplicar o risco de doenças coronarianas, mesmo na ausência de diabetes manifesto. Compreender essa conexão é essencial para o desenvolvimento de estratégias preventivas e terapêuticas que visem reduzir a morbimortalidade cardiovascular.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

A resistência insulínica (RI) é um distúrbio metabólico multifatorial decorrente da interação entre predisposição genética, fatores ambientais e comportamentais, caracterizado pela redução da resposta biológica dos tecidos à ação da insulina. Embora tradicionalmente associada ao diabetes mellitus tipo 2, evidências robustas demonstram que a RI exerce papel independente e causal na gênese e progressão das doenças cardiovasculares (DCV), por meio de alterações metabólicas, inflamatórias, endoteliais e estruturais (Petersen; Shulman, 2018; Kosmas et al., 2023).

A relevância desse distúrbio torna-se ainda mais evidente diante do crescimento expressivo da população com diabetes e estados pré-diabéticos, estimando-se cerca de 20 milhões de pessoas com diabetes no Brasil, cenário que amplia substancialmente o risco cardiovascular populacional (Sociedade brasileira de diabetes, 2025).

2.1 SINALIZAÇÃO INSULÍNICA E VIAS INTRACELULARES

A ação da insulina inicia-se pela ligação ao receptor de insulina, um complexo transmembrana com atividade tirosina-quinase, que ativa cascatas intracelulares fundamentais, destacando-se as vias IRS/PI3K/Akt e MAPK. Em condições fisiológicas, a via PI3K/Akt é responsável pelos efeitos metabólicos clássicos da insulina, incluindo a translocação do transportador de glicose GLUT4 e a ativação da óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), promovendo vasodilatação, efeitos anti-inflamatórios e proteção vascular (Lee; Park; Choi, 2022; Petersen; Shulman, 2018).

Na resistência insulínica, ocorre uma inibição seletiva da via PI3K/Akt, enquanto a via MAPK

permanece preservada ou hiperativada. Esse desequilíbrio favorece a produção de endotelina-1, a proliferação celular e a ativação de vias pró-inflamatórias, rompendo o papel vasoprotetor da insulina e estabelecendo um ambiente pró-aterogênico (Padilla; Manrique-Acevedo; Martinez-Lemus, 2022). Além disso, alterações nos processos de endocitose e reciclagem do receptor de insulina contribuem para a perpetuação da resistência insulínica em nível celular (Hall; Yu; Choi, 2020).

2.2 PAPEL DOS TECIDOS PERIFÉRICOS

No músculo esquelético, principal responsável pela captação de glicose pós-prandial, a RI associa-se à redução da translocação do GLUT4 e ao acúmulo de lipídios intracelulares, como ceramidas e diacilgliceróis, que intensificam a lipotoxicidade e inibem a sinalização insulínica (da Silva Rosa et al., 2020). Modelos celulares experimentais reforçam que esses mecanismos precedem a instalação de alterações sistêmicas mais amplas (Yang et al., 2024).

No fígado, a resistência insulínica compromete a supressão da gliconeogênese e mantém estímulos lipogênicos, contribuindo para hiperglicemia de jejum e dislipidemia aterogênica, fatores diretamente associados à progressão da atherosclerose (Petersen; Shulman, 2018).

O tecido adiposo desempenha papel central na interface entre metabolismo e inflamação. A hipertrofia dos adipócitos aumenta a secreção de adipocinas pró-inflamatórias, como TNF- α e IL-6, e reduz os níveis de adiponectina, favorecendo inflamação sistêmica de baixo grau e agravando a resistência insulínica e o risco cardiovascular (Batista; Haider; Kahn, 2021). Além disso, a prática regular de exercício físico demonstra modular positivamente a captação de glicose por vias dependentes e independentes da insulina, reduzindo a inflamação sistêmica e melhorando a sensibilidade insulínica mesmo em estados de resistência estabelecida (Ferrari et al., 2019).

2.3 DISFUNÇÃO ENDOTELIAL E REMODELAMENTO VASCULAR

A disfunção endotelial é considerada um dos eventos mais precoces na associação entre resistência insulínica e DCV. A redução da biodisponibilidade de óxido nítrico compromete a vasodilatação dependente do endotélio, enquanto a ativação da via MAPK estimula a produção de endotelina-1, promovendo vasoconstrição persistente, aumento da rigidez arterial e inflamação vascular (Hill et al., 2021).

A hiperinsulinemia compensatória intensifica o remodelamento vascular ao estimular a proliferação de células musculares lisas e a deposição de colágeno na matriz extracelular, favorecendo o desenvolvimento e a progressão da atherosclerose, mesmo na ausência de hiperglicemia manifesta (Kosmas et al., 2023).

2.4 ALTERAÇÕES ESTRUTURAIS E FUNCIONAIS CARDÍACAS

No miocárdio, a resistência insulínica está intimamente associada ao desenvolvimento da cardiomiopatia diabética, caracterizada por fibrose miocárdica, hipertrofia ventricular e disfunção diastólica. A utilização preferencial de ácidos graxos como substrato energético eleva o consumo de oxigênio e a produção de espécies reativas de oxigênio, promovendo disfunção mitocondrial e estresse oxidativo (Jia; DeMarco; Sowers, 2016).

Essas alterações estruturais explicam a elevada prevalência de insuficiência cardíaca, especialmente com fração de ejeção preservada, em indivíduos com resistência insulínica, independentemente da presença de doença arterial coronariana estabelecida (Jia; DeMarco; Sowers, 2016; Hill et al., 2021).

2.5 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS E EPIDEMIOLÓGICAS

Estudos clínicos e epidemiológicos sustentam a resistência insulínica como fator de risco independente para eventos cardiovasculares maiores. Indivíduos com hiperinsulinemia apresentam maior incidência de infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral isquêmico e mortalidade cardiovascular, mesmo após ajuste para fatores de risco tradicionais (Fan et al., 2024; de Oliveira et al., 2024).

Além disso, evidências recentes demonstram associação direta entre resistência insulínica e desfechos neurológicos vasculares, como o acidente vascular cerebral isquêmico, ampliando o impacto sistêmico desse distúrbio metabólico (Ding et al., 2022).

Esses achados consolidam a resistência insulínica como eixo fisiopatológico central entre metabolismo e doença cardiovascular, reforçando a necessidade de estratégias preventivas precoces e integradas (Kosmas et al., 2023; Fan et al., 2024).

3 METODOLOGIA

Este estudo caracteriza-se como uma revisão narrativa da literatura, cujo objetivo foi compilar, analisar e integrar criticamente as evidências científicas disponíveis acerca da relação entre resistência insulínica (RI) e doenças cardiovasculares (DCV). A opção por esse delineamento metodológico justifica-se pela possibilidade de contextualização teórica ampla, permitindo a articulação entre mecanismos fisiopatológicos, achados clínicos e implicações epidemiológicas descritas na literatura especializada.

A busca bibliográfica foi realizada entre os meses de abril e julho de 2025, nas bases de dados PubMed, SciELO e Periódicos CAPES, utilizando descritores controlados do Medical Subject

Headings (MeSH) e dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), nos idiomas português e inglês: “resistência insulínica” / “insulin resistance”, “doenças cardiovasculares” / “cardiovascular diseases” e “insulina” / “insulin”. Os termos foram combinados por meio de operadores booleanos, visando ampliar a sensibilidade e a especificidade da busca.

Foram incluídos artigos originais, revisões sistemáticas, estudos clínicos e estudos experimentais, publicados entre 2016 e 2024, disponíveis em texto completo e com descrição metodológica clara. Excluíram-se estudos cujo foco estivesse restrito exclusivamente a complicações microvasculares, bem como publicações que não estabelecessem relação direta entre os mecanismos fisiopatológicos da RI e o desenvolvimento de DCV.

A análise dos estudos selecionados fundamentou-se na identificação dos principais mecanismos moleculares, celulares e clínicos associados à resistência insulínica e ao risco cardiovascular. As informações extraídas foram organizadas em categorias temáticas, que subsidiaram a estruturação do referencial teórico e da discussão do presente artigo.

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

A análise dos artigos revelou evidências consistentes de que a resistência insulínica (RI) está diretamente associada a mecanismos centrais da fisiopatologia das doenças cardiovasculares (DCV). Entre os principais resultados identificados destacam-se a disfunção da via PI3K/Akt, a ativação exacerbada da via MAPK, a redução da biodisponibilidade de óxido nítrico (NO) e o aumento da produção de citocinas inflamatórias, como TNF- α , IL-6 e resistina. Esses achados apontam para um ambiente pró-inflamatório e pró-aterogênico, favorecendo a disfunção endotelial e o remodelamento vascular.

No que se refere à discussão desses resultados, observa-se consonância com a literatura ao demonstrar que a inibição da via PI3K/Akt compromete os efeitos vasodilatadores e anti-inflamatórios da insulina, enquanto a preservação ou hiperativação da via MAPK estimula a expressão de endotelina-1, contribuindo para vasoconstrição persistente, hipertrofia vascular e aumento da rigidez arterial. Esses mecanismos explicam, em parte, a progressão da atherosclerose em indivíduos com RI, mesmo na ausência de hiperglicemia manifesta.

Os estudos analisados também indicam que indivíduos com resistência insulínica apresentam alterações estruturais e funcionais cardiovasculares precoces, incluindo aumento da espessura da íntima-média vascular e disfunção diastólica cardíaca. Tais achados reforçam a hipótese de que a RI atua como fator independente na gênese de alterações cardíacas, contribuindo para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca, especialmente com fração de ejeção preservada.

Além disso, os resultados evidenciam o papel do tecido adiposo como fonte relevante de mediadores inflamatórios que interferem na sinalização insulínica e comprometem a função vascular sistêmica. A redução da adiponectina, associada ao aumento de citocinas pró-inflamatórias, agrava a resistência insulínica e intensifica o risco cardiovascular, achado amplamente descrito em estudos clínicos e experimentais.

Do ponto de vista clínico e epidemiológico, a literatura aponta associação entre resistência insulínica e piores desfechos cardiovasculares e cerebrovasculares, incluindo maior incidência de infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral isquêmico, independentemente do controle glicêmico. Esses resultados reforçam a importância da identificação precoce da RI como estratégia de prevenção cardiovascular.

Como limitações do presente estudo, destaca-se a natureza narrativa da revisão, que não permite quantificação estatística dos achados nem avaliação formal de viés. Ademais, a heterogeneidade metodológica dos estudos incluídos pode influenciar a comparabilidade dos resultados. Nesse sentido, pesquisas futuras, especialmente revisões sistemáticas e estudos longitudinais, são necessárias para aprofundar a compreensão da relação causal entre resistência insulínica e DCV e para avaliar intervenções terapêuticas direcionadas à melhora da sensibilidade à insulina.

De forma geral, os resultados e a discussão apresentados contribuem para consolidar a resistência insulínica como um eixo fisiopatológico central na interface entre distúrbios metabólicos e doenças cardiovasculares, com implicações relevantes para a prática clínica e para o desenvolvimento de estratégias preventivas.

5 CONCLUSÃO

A resistência insulínica representa um eixo patológico central na interseção entre distúrbios metabólicos e cardiovasculares. Ao comprometer a sinalização intracelular da insulina, promover inflamação crônica de baixo grau, induzir disfunção endotelial e estimular o remodelamento vascular e cardíaco, a RI atua como fator determinante para o desenvolvimento e agravamento de doenças cardiovasculares.

Os achados desta revisão reforçam que a RI deve ser reconhecida como um marcador precoce e um agente ativo na fisiopatologia cardiovascular, independentemente da presença de hiperglicemia ou diabetes. A adoção de estratégias de diagnóstico precoce, bem como a implementação de intervenções terapêuticas multidisciplinares — incluindo mudanças no estilo de vida, controle de

peso, atividade física e uso de fármacos sensibilizadores à insulina — pode reduzir de forma significativa a morbimortalidade cardiovascular associada à resistência insulínica.

Dessa forma, compreender profundamente os mecanismos envolvidos e incorporá-los à prática clínica é fundamental para transformar a abordagem atual das doenças cardiovasculares, avançando da intervenção tardia para uma atuação preventiva e personalizada.

REFERÊNCIAS

BATISTA, T. M.; HAIDER, N.; KAHN, C. R. Defining the underlying defect in insulin action in type 2 diabetes. *Diabetologia*, v. 64, n. 5, p. 994-1006, maio 2021. DOI 10.1007/s00125-021-05415-5.

BRASIL já tem cerca de 20 milhões de pessoas com diabetes. Disponível em: <https://diabetes.org.br/brasil-ja-tem-cerca-de-20-milhoes-de-pessoas-com-diabetes/>. Publicado em 31 jan. 2025. Acesso em: 17 fev. 2025.

DA SILVA ROSA, S. C.; NAYAK, N.; CAYMO, A. M.; GORDON, J. W. Mechanisms of muscle insulin resistance and the cross-talk with liver and adipose tissue. *Physiol Rep.*, v. 8, n. 19, e14607, out. 2020. DOI 10.14814/phy2.14607.

DE OLIVEIRA, G. M. M. et al. Estatística Cardiovascular – Brasil 2023. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 121, n. 2, p. e20240079, 2024.

DING, P. F.; ZHANG, H. S.; WANG, J.; GAO, Y. Y.; MAO, J. N.; HANG, C. H.; LI, W. Insulin resistance in ischemic stroke: Mechanisms and therapeutic approaches. *Front Endocrinol (Lausanne)*, v. 13, 1092431, 15 dez. 2022. DOI 10.3389/fendo.2022.1092431.

FAN, Y. et al. Primordial Drivers of Diabetes Heart Disease: Comprehensive Insights into Insulin Resistance. *Diabetes Metab J.*, v. 48, n. 1, p. 19-36, jan. 2024. DOI 10.4093/dmj.2023.0110.

FERRARI, F. et al. Biochemical and Molecular Mechanisms of Glucose Uptake Stimulated by Physical Exercise in Insulin Resistance State: Role of Inflammation. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 113, n. 6, p. 1139–1148, dez. 2019.

HALL, C.; YU, H.; CHOI, E. Insulin receptor endocytosis in the pathophysiology of insulin resistance. *Exp Mol Med.*, v. 52, n. 6, p. 911-920, jun. 2020. DOI 10.1038/s12276-020-0456-3.

HILL, M. A.; YANG, Y.; ZHANG, L.; SUN, Z.; JIA, G.; PARRISH, A. R.; SOWERS, J. R. Insulin resistance, cardiovascular stiffening and cardiovascular disease. *Metabolism.*, v. 119, 154766, jun. 2021. DOI 10.1016/j.metabol.2021.154766.

JIA, G.; DEMARCO, V. G.; SOWERS, J. R. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in diabetic cardiomyopathy. *Nat Rev Endocrinol.*, v. 12, n. 3, p. 144-153, mar. 2016. DOI 10.1038/nrendo.2015.216.

KOSMAS, C. E.; BOUSVAROU, M. D.; KOSTARA, C. E.; PAPAKONSTANTINOU, E. J.; SALAMOU, E.; GUZMAN, E. Insulin resistance and cardiovascular disease. *Journal of International Medical Research*, v. 51, n. 3, 2023. DOI 10.1177/03000605231164548.

LEE, S. H.; PARK, S. Y.; CHOI, C. S. Insulin Resistance: From Mechanisms to Therapeutic Strategies. *Diabetes Metab J.*, v. 46, n. 1, p. 15-37, jan. 2022. DOI 10.4093/dmj.2021.0280.

PADILLA, J.; MANRIQUE-ACEVEDO, C.; MARTINEZ-LEMUS, L. A. New insights into mechanisms of endothelial insulin resistance in type 2 diabetes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.*, v. 323, n. 6, p. H1231-H1238, 1 dez. 2022. DOI 10.1152/ajpheart.00537.2022.

PETERSEN, M. C.; SHULMAN, G. I. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiol Rev.*, v. 98, n. 4, p. 2133-2223, 1 out. 2018. DOI 10.1152/physrev.00063.2017.

YANG, Y.; WANG, T. T.; XIE, H. A.; HU, P. P.; LI, P. Experimental cell models of insulin resistance: overview and appraisal. *Front Endocrinol (Lausanne)*, v. 15, 1469565, 19 dez. 2024. DOI 10.3389/fendo.2024.1469565.