



## MICRORNA E SÍNDROME METABÓLICA: REGULAÇÃO EPIGENÉTICA DA RESISTÊNCIA À INSULINA

NATÁLIA ELLEN DELMICON; HELEN CRISTINA VIDAL; MARCELO MACEDO ROGERO

### RESUMO

**Introdução:** A resistência à insulina (RI) é um mecanismo central na síndrome metabólica (SM), uma condição clínica caracterizada pela associação de fatores como obesidade central, dislipidemia, hipertensão arterial e hiperglicemia, que elevam significativamente o risco de diabetes tipo 2 (DM2) e doenças cardiovasculares (DCV). Nos últimos anos, os microRNAs (miRNAs) têm se destacado como reguladores epigenéticos do controle glicêmico, modulando a expressão de genes relacionados à via de sinalização da insulina. Evidências sugerem que a SM está associada a alterações nos perfis de expressão de miRNAs, indicando um desbalanço em sua regulação. **Objetivo:** Discutir processos fisiopatológicos e epigenéticos associados ao desenvolvimento da RI na SM, enfatizando o papel dos miRNAs. **Métodos:** Foi realizada uma busca bibliográfica nas bases de dados *PubMed*, *Embase* e *Web of Science*, utilizando termos relacionados ao metabolismo glicêmico, síndrome metabólica e miRNAs, sem restrições de idioma ou ano de publicação. **Resultados:** Um estilo de vida não saudável favorece o desenvolvimento da RI e da inflamação crônica, sistêmica e de baixo grau, os quais representam mecanismos subjacentes à fisiopatologia da RI. Em indivíduos com SM, verifica-se que o miR-122 correlaciona-se positivamente com a glicemia de jejum e a hemoglobina glicada. Outros miRNAs, como miR-15a, miR-17, miR-126, miR-30a e miR-222, foram associados à modulação da expressão de genes que codificam proteínas envolvidas com a via de sinalização da insulina, incluindo os genes *IRS1/2*, *PIK3RI* e *FOXO1*, que influenciam a captação de glicose e a homeostase energética. **Conclusão:** Os miRNAs desempenham papel central na fisiopatologia da RI, bem como podem atuar como potenciais biomarcadores para o diagnóstico precoce da SM.

**Palavras-chave:** síndrome metabólica; resistência à insulina; microRNAs circulantes.

### 1 INTRODUÇÃO

A Resistência à insulina (RI) é um dos principais mecanismos fisiopatológicos subjacentes à síndrome metabólica (SM), condição caracterizada pela presença de obesidade central, dislipidemia, hipertensão arterial e hiperglicemia. Essa disfunção metabólica influenciada pelo estilo de vida “não saudável” está associada ao aumento do risco de doenças crônicas como diabetes tipo 2 (DM2) e doença cardiovascular (DCV) (Rochlani *et al.*, 2017).

Nos últimos anos, os microRNAs (miRNAs) emergiram como reguladores-chave no controle glicêmico, atuando na modulação da expressão de genes envolvidos na via de sinalização da insulina e no metabolismo energético (Costantino *et al.*, 2019). Os miRNAs são pequenas moléculas de ácido ribonucleico (RNA) não codificante que regulam a expressão gênica em nível pós-transcricional. Estudos sugerem que alterações nos perfis de miRNAs circulantes podem estar associadas à RI e à progressão da SM, tornando-os potenciais biomarcadores para diagnóstico precoce e alvos terapêuticos promissores (Ambroselli *et al.*, 2023).

Neste contexto, este estudo tem como objetivo revisar a literatura a fim de discutir como os miRNAs influenciam as vias metabólicas associadas à homeostase da glicose e compreender seu potencial nos processos fisiopatológicos e epigenéticos associados à RI em indivíduos com SM.

## 2 MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma busca bibliográfica nas bases de dados *PubMed*, *Embase* e *Web of Science*, sem restrições de idioma ou ano de publicação. A estratégia de busca utilizou os termos: “*metabolic syndrome*”, “*cardiometabolic syndrome*”, “*insulin resistance*”, “*hyperinsulinism*”, “*diabetes mellitus*”, “*microRNAs*” e “*circulating microRNA*”, combinados com operadores booleanos.

Foram selecionados estudos com foco em alteração na expressão de microRNA circulantes em indivíduos com idade  $\geq 20$  anos com diagnóstico de SM. Além disso, foram considerados ensaios clínicos e estudos observacionais, bem como outros tipos de estudos relevantes para a contextualização e discussão do tema. Foram desconsiderados para esta revisão os seguintes trabalhos: (i) relatos de opinião ou artigos não publicados integralmente; (ii) analisaram indivíduos com menos de 20 anos; (iii) não incluíram participantes com SM; (iv) não analisaram variáveis do metabolismo glicêmico; (v) envolveram indivíduos com câncer, doença renal, disfunção tireoidiana, AIDS, doença hepática ou inflamação aguda ou (vi) não reportaram a expressão de microRNAs circulantes.

## 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 3.1 Conceito e Epidemiologia da Síndrome Metabólica

A definição clínica para SM ainda apresenta controvérsias e alguma dificuldade na identificação precisa dos pacientes. No entanto, a abordagem mais amplamente aceita prioriza a identificação da associação de múltiplos fatores de risco independentes para o desenvolvimento de DCV (Bovolini *et al.*, 2021).

A fim de padronizar o diagnóstico, a *International Diabetes Federation* (IDF) e a *American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute* unificaram diferentes critérios diagnósticos, estabelecendo cinco parâmetros clínicos (Alberti *et al.*, 2009). A SM é confirmada quando pelo menos três dos seguintes fatores de risco estão presentes: (1) circunferência da cintura elevada; (2) triglicérides elevado; (3) colesterol associado à lipoproteína de alta densidade (HDL-C) reduzido; (4) pressão arterial elevada e (5) glicemia de jejum elevada (Tabela 1).

**Tabela 1.** Critérios Unificados para Diagnóstico Clínico da Síndrome Metabólica

Critério	Ponto de Corte
Circunferência da cintura elevada*	IDF: Mulheres $\geq 80$ cm + Homens $\geq 84$ cm AHA/NHLBI: Mulheres $\geq 88$ cm + Homens $\geq 102$ cm
Triglicérides elevados	$\geq 150$ mg/dL (1,7 mmol/L)
HDL-C reduzido	Homens: $< 40$ mg/dL (1,0 mmol/L) Mulheres: $< 50$ mg/dL (1,3 mmol/L)
Pressão arterial elevada ou em uso de tratamento medicamentoso anti-hipertensivo	Estática $\geq 130/85$ ou diastólica $\geq 85$ mmHg
Glicemia de jejum elevada ou em uso de tratamento medicamentoso do glicemia elevada	$\geq 100$ mg/dL

IDF: *International Diabetes Federation*; AHA/NHLBI: *American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute*; HDL-C: colesterol de lipoproteína de alta densidade.

\* É recomendado usar os pontos de corte da IDF para não europeus, enquanto para pessoas de

origem europeia os pontos de corte da IDF ou AHA/NHLBI podem ser aplicados até que mais dados estejam disponíveis.

A prevalência da SM varia globalmente devido a fatores como idade, gênero, etnia e critérios diagnósticos adotados por cada estudo (Rochlani *et al.*, 2017). No entanto, sua incidência acompanha o aumento do DM2 e da obesidade. Segundo o Atlas de Diabetes da IDF (2021), a prevalência global de DM2 em adultos de 20-79 anos foi de 8,8% em 2021, equivalente a 536 milhões de pessoas, com projeção de atingir 11% até 2045. Por sua vez, o número de indivíduos com diagnóstico de obesidade (definida como um índice de massa corporal  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) deverá atingir 1 bilhão até 2030 (IDF, 2022). O crescimento da obesidade impulsiona a SM, aumentando em duas vezes o risco de DCV aterosclerótica e em cinco vezes o risco de DM2 em 5 a 10 anos (Samson & Garber, 2014; Pucci *et al.*, 2017).

### 3.2 Fisiopatologia da resistência à insulina

A SM resulta, em grande parte, de hábitos de vida não saudáveis, como padrão alimentar inadequado, sedentarismo, tabagismo e consumo de álcool. Esses fatores favorecem a obesidade e, principalmente, o acúmulo de adiposidade visceral, a qual desempenha papel central na RI e na inflamação crônica, sistêmica e de baixo grau (Pekgor *et al.*, 2019; Chait & den Hartigh, 2020; Bovolini *et al.*, 2021).

A adiposidade visceral contribui para a RI ao promover a ativação de macrófagos do tipo M1 no tecido adiposo visceral, levando à liberação de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina (IL)-1 $\beta$ , IL-6 e fator de necrose tumoral (TNF)- $\alpha$  no sangue (Rogerio & Calder, 2018). Esse ambiente inflamatório ativa a via de sinalização do fator nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B), iniciando respostas celulares mediadas por proteínas quinases, como a quinase inibitória I $\kappa$ B (IKK)- $\beta$  e a quinase N-terminal c-Jun (JNK). No tecido adiposo e no músculo esquelético, as proteínas IKK- $\beta$  e JNK fosforilam os substratos do receptor de insulina (IRS)-1 e IRS-2 em resíduos de serina, prejudicando a cascata de sinalização da insulina e reduzindo a captação de glicose via translocação do transportador de glicose (GLUT-4) (Rogerio & Calder, 2018; Fauzi *et al.*, 2023). Além disso, a sinalização de TNF- $\alpha$  também pode inibir as vias da proteína quinase ativada por adenosina 5' monofosfato (AMPK) e do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF)-1, que promovem a translocação de GLUT-4 em resposta à contração muscular. A inibição da AMPK compromete a oxidação de ácidos graxos, levando ao acúmulo intramuscular de diacilglicerol, cujo fato agrava a RI no músculo esquelético (Steinberg *et al.*, 2006).

Por fim, no fígado, a RI eleva a gliconeogênese mediada pelo fator de transcrição *forkhead box O1* (FOXO1) e aumenta a lipólise visceral, liberando ácidos graxos não esterificados que favorecem a esteatose hepática e pioram a RI (Sajan *et al.*, 2018).

### 3.3 Resistência à insulina e microRNA

Devido à alta morbidade associada à SM e à complexidade de suas interações fisiopatológicas, é essencial explorar a relação entre eventos epigenéticos e as vias de sinalização envolvidas. Estudos de epigenômica destacam o papel dos miRNAs na regulação da RI, um fator central na fisiopatologia da SM (Capetini *et al.*, 2024).

Os miRNAs são pequenos RNAs não codificantes (18 a 25 nucleotídeos), os quais têm função regulatória na expressão gênica. Entre os principais mecanismos descritos de atuação dos miRNAs, podemos destacar a ligação à região 3' não traduzida do RNA mensageiro (mRNA) alvo. Esse pareamento promove a clivagem de mRNA-alvo, promovendo sua degradação ou inibição da etapa de tradução do mRNA (O'Brien *et al.*, 2018). Embora sejam específicos do tecido, os miRNAs não estão confinados ao espaço intracelular, sendo detectados em diversos fluidos corporais, como plasma, soro, saliva, sêmen, urina, com perfis distintos

entre eles (Weber *et al.*, 2010). MiRNAs circulantes podem modular a expressão gênica para manter a homeostase e estão associados a condições fisiopatológicas.

O estudo de Refeat *et al.* (2021) mostrou uma regulação positiva do miR-122 com hemoglobina glicada e glicemia de jejum no plasma de adultos com SM em comparação a controles saudáveis. Resultados semelhantes foram relatados por Carvalho *et al.* (2023), que observaram expressão elevada do miR-30a e do miR-122 em idosos com SM, associados a biomarcadores do metabolismo glicêmico, como glicemia de jejum, insulinemia e o modelo homeostático de avaliação para resistência à insulina (HOMA-IR). Mecanicamente, o miR-122 pode modular a RI ao regular a expressão de genes como *PRKAB1*, que codifica uma subunidade da AMPK, e a *G6PC*, responsável pela expressão da glicose-6-fosfatase, enzima essencial na gliconeogênese e glicogenólise hepáticas (Varga *et al.*, 2019; Carvalho *et al.*, 2023).

Além disso, o processo inflamatório induzido pela obesidade ativa proteínas quinases que prejudicam a via de sinalização da insulina, ao inibir a ativação da IRS-1. Estudos identificaram alterações na expressão sérica de miR-129-2, bem como miR-15a, miR-17, miR-126, miR-30a e miR-222 no plasma, os quais regulam genes-chave da via de sinalização da insulina, como *IRS1/2*, *PIK3R1* e *FOXO1*, afetando a homeostase glicêmica (Jordan *et al.*, 2011; Raitoharju *et al.*, 2014; Xihua *et al.*, 2019; Ramzan *et al.*, 2020; Brandão-Lima *et al.*, 2022). Esses resultados reforçam a interação entre inflamação, sinalização da insulina e regulação epigenética na SM, destacando os miRNAs como potenciais biomarcadores e alvos terapêuticos no metabolismo glicêmico.

#### 4 CONCLUSÃO

A SM é um distúrbio multifatorial fortemente associado à RI, obesidade e inflamação crônica, sistêmica e de baixo grau, aumentando o risco de DM2 e DCV. Evidências indicam que miRNAs desempenham papel central na regulação epigenética da via de sinalização da insulina. O miR-122, miR-129-2, miR-15a e outros modulam genes-chave, como *IRS1/2*, *PI3K* e *FOXO1*, impactando o controle glicêmico. Esses resultados evidenciam a relevância dos miRNAs como potenciais biomarcadores e alvos terapêuticos para intervenções na SM, destacando a importância da pesquisa em epigenética na compreensão e manejo dessa condição clínica.

#### REFERÊNCIAS

Alberti KG, *et al.* Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009; 120(16):1640-5.

Ambroselli D, Masciulli F, Romano E, *et al.* New advances in metabolic syndrome, from prevention to treatment: The role of diet and food. *Nutrients*. 2023; 15:640.

Bovolini A, Garcia J, Andrade MA, *et al.* Metabolic syndrome pathophysiology and predisposing factors. *Int J Sports Med*. 2021; 42(3):199-214.

Brandão-Lima PN, de Carvalho GB, Payolla TB, *et al.* Circulating microRNAs Showed Specific Responses according to Metabolic Syndrome Components and Sex of Adults from a Population-Based Study. *Metabolites*. 2022; 13(1):2.

- Capetini VC, Quintanilha BJ, Garcia BREV, Rogero MM. Dietary modulation of microRNAs in insulin resistance and type 2 diabetes. *J Nutr Biochem*. 2024; 133:109714.
- Carvalho GB, Payolla TB, Brandão-Lima PN, Sarti FM, Fisberg RM, Rogero MM. Association between circulating micro-ribonucleic acids and metabolic syndrome in older adults from a population-based study. *Clin Nutr ESPEN*. 2023; 58:320-325.
- Chait A, den Hartigh LJ. Adipose Tissue Distribution, Inflammation and Its Metabolic Consequences, Including Diabetes and Cardiovascular Disease. *Front Cardiovasc Med*. 2020; 7:22.
- Costantino S, Mohammed SA, Ambrosini S, Paneni F. Epigenetic processing in cardiometabolic disease. *Atherosclerosis*. 2019; (150):158-281.
- Fauzi A, Thoe ES, Quan TY, et al. Insights from insulin resistance pathways: Therapeutic approaches against Alzheimer associated diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2023; 37(11):108629.
- IDF. Diabetes around the world in 2021. International Diabetes Federation. 2021. <https://diabetesatlas.org/data/en/indicators/21/>. Accessed 19 Oct 2024.
- IDF. IDF and WOF release new policy brief to address obesity and type 2 diabetes. International Diabetes Federation. 2022. <https://idf.org/news/idf-and-wof-release-new-policy-brief-to-address-obesity-and-type-2-diabetes/>. Accessed 17 Oct 2024.
- Jordan SD, Krüger M, Willmes DM, et al. Obesity-induced overexpression of miRNA-143 inhibits insulin-stimulated AKT activation and impairs glucose metabolism. *Nat Cell Biol*. 2011; 13(4):434-46.
- O'Brien J, Hayder H, Zayed Y, et al. Overview of MicroRNA Biogenesis, Mechanisms of Actions, and Circulation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018; 9:402.
- Pekgor S, Duran C, Berberoglu U, et al. The Role of Visceral Adiposity Index Levels in Predicting the Presence of Metabolic Syndrome and Insulin Resistance in Overweight and Obese Patients. *Metab Syndr Relat Disord*. 2019; 17:296-302.
- Pucci G, Alcidì R, Tap L, et al. Sex- and gender-related prevalence, cardiovascular risk and therapeutic approach in metabolic syndrome: a review of the literature. *Pharmacol Res*. 2017; 120:34-42.
- Raitoharju E, Seppälä I, Oksala N, et al. Blood microRNA profile associates with the levels of serum lipids and metabolites associated with glucose metabolism and insulin resistance and pinpoints pathways underlying metabolic syndrome: the cardiovascular risk in Young Finns Study. *Mol Cell Endocrinol*. 2014; 391(1-2):41-9.
- Ramzan F, D'Souza RF, Durainayagam BR, et al. Circulatory miRNA biomarkers of metabolic syndrome. *Acta Diabetol*. 2020; 57(2):203-214.
- Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, et al. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2017;

11(8):215-225.

Rogero MM, Calder PC. Obesity, Inflammation, Toll-Like Receptor 4 and Fatty Acids. *Nutrients*. 2018; 10(4):432.

Sajan MP, Lee MC, Foufelle F, et al. Coordinated regulation of hepatic FoxO1, PGC-1 $\alpha$  and SREBP-1c facilitates insulin action and resistance. *Cell Signal*. 2018; 43:62-70.

Samson SL; Garber AJ. Metabolic Syndrome. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2014; 43(1), 1–23.

Steinberg GR, Michell BJ, Denderen BJW van, et al. Tumor necrosis factor alpha-induced skeletal muscle insulin resistance involves suppression of AMP-kinase signaling. *Cell Metab*. 2006; 4(6):465- 474.

Varga V, Murányi Z, Kurucz A, et al. Species-Specific Glucose-6-Phosphatase Activity in the Small Intestine-Studies in Three Different Mammalian Models. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(20):5039.

Weber JA, Baxter DH, Zhang S, Huang DY, Huang KH et al. The MicroRNA Spectrum in 12 Body Fluids. *Clinical Chemistry*. 2010; 56(11):1733-1741.

Xihua L, Shengjie T, Weiwei G, et al. Circulating miR-143-3p inhibition protects against insulin resistance in Metabolic Syndrome via targeting of the insulin-like growth factor 2 receptor. *Transl Res*. 2019; 205:33-43.