

SÍNDROME DE RESISTÊNCIA À INSULINA SUBCUTÂNEA: UMA REVISÃO LITERÁRIA

SUBCUTANEOUS INSULIN RESISTANCE SYNDROME: A LITERARY REVIEW

SÍNDROME DE RESISTENCIA A LA INSULINA SUBCUTÂNEA: UNA REVISIÓN LITERARIA

Gregory Francelino Lima¹
Igor Filipe Nunes Vieira²
Pedro Chammal Tannous³
Luiza Gabriele Dutra Duarte⁴
Larissa Marques Landim⁵

RESUMO: A resistência à insulina subcutânea (REIS) é uma síndrome rara onde a insulina aplicada sob a pele não funciona adequadamente, mas a insulina na corrente sanguínea continua a ter efeito normal. Sua causa exata ainda é desconhecida, afetando principalmente mulheres jovens com diabetes dependente de insulina. Frequentemente o quadro pode levar a complicações como cetoacidose, cetonúria persistente e infecções. Os tratamentos propostos passaram por diferentes testes, como a associação com aditivos para postergar a degradação da insulina, infusão intravenosa de insulina e também intramuscular, porém tais opções mostraram-se ineficazes a curto e longo prazo. Sendo assim, o tratamento com bomba de infusão peritoneal de insulina mostrou-se uma boa opção para o controle glicêmico de pacientes portadores de REIS.

1246

Palavras-chave: Diabetes Mellitus. Resistência Insulínica. Insulina Subcutânea.

ABSTRACT: Subcutaneous Insulin Resistance (SIR) is a rare syndrome where insulin administered under the skin doesn't function properly, but insulin in the bloodstream continues to have a normal effect. Its exact cause is still unknown, primarily affecting young women with insulin-dependent diabetes. This condition often leads to complications such as ketoacidosis, persistent ketonuria, and infections. Proposed treatments have undergone various tests, including combining additives to delay insulin degradation, intravenous and intramuscular insulin infusion, yet these options proved ineffective in both short and long term. Consequently, treatment with peritoneal insulin infusion pump has shown to be a promising option for glycemic control in SIR patients.

Keywords: Diabetes Mellitus. Insulin Resistance. Subcutaneous insulin.

¹Acadêmico de Medicina Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais - PUC Minas.

²Acadêmico de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais - PUC Minas.

³Acadêmico de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais - PUC Minas.

⁴Acadêmico de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais - PUC Minas.

⁵ Médica pela FAMINAS - Belo Horizonte.

RESUMEN: La resistencia a la insulina subcutánea (REIS) es un síndrome raro en el que la insulina aplicada bajo la piel no funciona correctamente, pero la insulina en la corriente sanguínea continúa teniendo un efecto normal. Su causa exacta aún es desconocida y afecta principalmente a mujeres jóvenes con diabetes dependiente de insulina. Con frecuencia, este cuadro puede conducir a complicaciones como cetoacidosis, cetonuria persistente e infecciones. Los tratamientos propuestos han sido sometidos a diferentes pruebas, como la combinación con aditivos para retrasar la degradación de la insulina, la infusión intravenosa e intramuscular de insulina; sin embargo, estas opciones resultaron ineficaces a corto y largo plazo. Por lo tanto, el tratamiento con bomba de infusión peritoneal de insulina ha demostrado ser una buena opción para el control glucémico en pacientes con REIS.

Palabras clave: Diabetes Mellitus. Resistencia a la insulina. Insulina subcutánea.

INTRODUÇÃO

A resistência insulínica consiste em reduzida resposta celular a este hormônio e consequente disfunção no transporte de glicose para o meio intracelular. Associa-se a fatores genéticos e principalmente comportamentais relacionados à obesidade e comorbidades como Diabetes Mellitus tipo 2 (DM 2), hipertensão arterial sistêmica e dislipidemia. Entretanto, os sinais clínicos de resistência insulínica podem ser encontrados em indivíduos não obesos e portadores de diabetes melito tipo 1 (DM1), caracterizando a chamada síndrome de extrema resistência à insulina.²

A resistência à insulina subcutânea (REIS) é uma síndrome rara caracterizada pela ineficácia metabólica da insulina subcutânea exógena juntamente com a persistência da sensibilidade normal ou quase normal à insulina intravenosa, tendo seus primeiros casos relatados nos anos 1970 por *Schneider e Paulsen*.⁵

A fisiopatologia dessa condição é desconhecida na maioria dos casos, mesmo com a observação em alguns casos de uma atividade metabólica exacerbada de degradação da insulina no subcutâneo, deficiência de hiperemia nos locais de injeção subcutânea ou até sequestro excessivo da insulina no local da injeção.³

A maioria dos pacientes relatados eram mulheres jovens com diabetes dependente de insulina. Sua resistência à insulina subcutânea foi revelada por inúmeras cetoacidoses ou cetonúria permanente e infecções recorrentes. Os tratamentos já propostos ainda se mostram, em sua maioria, ineficazes, o que sugere que muitos casos se tratem de falha técnica da aplicação de insulina subcutânea no dia a dia por parte dos pacientes.⁵

Em 1979, Paulsen definiu rigorosamente essa síndrome de acordo com os seguintes critérios: resistência à ação hipoglicemiante da insulina subcutânea, mas não à insulina

intravenosa (1), associada à ausência de elevação plasmática dos níveis de insulina livre após a administração de insulina subcutânea (2) e atividade aumentada de degradação de insulina no tecido subcutâneo (3).⁵

O primeiro critério está presente na maioria das observações publicadas até o momento, porém apenas uma pequena parcela dos pacientes já relatados na literatura se encaixam no segundo critério. Além disso, é importante ressaltar que a degradação fisiológica da insulina no tecido subcutâneo é uma variável importante entre pacientes, ou em um mesmo paciente de um dia para o outro.⁵

METODOLOGIA

O presente artigo trata-se de uma revisão integrativa de literatura. Foram utilizadas as bases de dados Scientific Electronic Library Online (SCIELO) e PubMed para a busca de artigos, utilizando-se as palavras-chave “resistência à insulina subcutânea”, “extrema resistência à insulina” e “resistência insulínica subcutânea”.

Foi feita uma seleção de artigos publicados nas línguas portuguesa e inglesa. Dentre estes, foram analisados estudos e relatos de caso os quais abrangiam as seguintes temáticas: epidemiologia, fatores de risco, quadro clínico, diagnóstico, diagnósticos diferenciais, tratamentos utilizados e prognóstico da REIS.

DISCUSSÃO

No estudo de *JP Riveline, et al*, foram relatados quatro casos em que a administração subcutânea de insulina se mostrou ineficaz para o tratamento do Diabetes Mellitus 1, que conseguiram sucesso terapêutico utilizando a insulina via intraperitoneal. As causas sistêmicas da resistência à insulina foram excluídas uma vez que houve eficácia da insulina intravenosa. Anticorpos anti-insulina e anti-receptor de insulina estavam ausentes em dois dos casos, e nesses, ainda assim, havia sensibilidade quase normal nesses dois casos. No paciente de número 2, não foi encontrada mutação de codificação no gene do receptor de insulina ou no gene lamin A/C.³

Por meio de medições da insulina plasmática, foi comprovada a má absorção da insulina subcutânea em 3 dos 4 pacientes, tendo como resultado a insulinemia baixa nesses pacientes quando infundida via subcutâneo, ao contrário de uma insulinemia mais elevada obtida com a terapia com insulina IV.³

No paciente 1, foi realizada biópsia da pele, mostrando que a atividade de degradação da insulina era normal em comparação com uma amostra de pele controle, mas foi observada uma maior concentração de insulina na derme, sugerindo um defeito na difusão da insulina a partir dessa camada.³

A degradação da insulina é um processo regulado que inclui a captação, processamento e degradação do hormônio. É mediada por meio de uma enzima de degradação de insulina multifuncional (IDE), que é uma proteína de ligação intracelular, regulatória e degradativa que controla a ação da insulina em associação com outros sistemas, como lisossomos e outras enzimas.⁵

Os tratamentos sugeridos para a síndrome de REIS são baseados em aditivos para prevenir a degradação enzimática ou em vias alternativas de administração de insulina. Entre os aditivos, inibidores de protease e cloroquina foram propostos.⁵

A aprotinina é um inibidor de protease que foi usado no tratamento de pancreatite aguda, urticária crônica, acne e fibrinólise. É um polipeptídeo de 58 aminoácidos obtido inicialmente do pulmão bovino e da glândula parótida. A aprotinina aumenta a absorção inibindo a insulinase e aumentando a vasodilatação. Os efeitos colaterais mais frequentemente relatados são náusea, vômito, diarreia e mialgia, mas também hipoglicemia e anafilaxia.⁵

Os principais produtos comercialmente disponíveis são o Trasylool (Laboratório Bayer) ou o Iniprol (Choay, Gentilly, França), usados em uma diluição final de 4 a 160 unidades de atividade de calicreína (KIU)/unidade de insulina, misturados com insulina, seja por via subcutânea ou intravenosa ao longo de um período de 30 minutos a cada 8 horas. Caso contrário, a cloroquina, usada como inibidor de enzimas, e a plasmaferese foram usadas apenas uma vez cada, razão pela qual sua eficácia é difícil de avaliar. Entre outras vias de administração de insulina, a terapia intramuscular com insulina foi usada durante períodos de até um ano, mas com risco de fibrose.⁵

A análise do peso dos pacientes unido à Hemoglobina Glicada possibilitam o acompanhamento do tratamento, para que se possa identificar o sucesso ou não. A terapia intravenosa com insulina, seja por infusão contínua de uma bomba externa ou por injeções intravenosas a cada duas horas através de uma agulha de acesso venoso permanente, é uma solução que permite a redução dos níveis de glicemia sérica, porém inviável a longo prazo pelo alto risco de complicações, como trombose, sepse e quebra do cateter.⁵

Desse modo, foram testados os dispositivos peritoneais, que se mostraram ser eficazes na grande maioria dos casos já estudados.

Nos estudos de Soudan, a paciente estudada foi inicialmente tratada com injeções subcutâneas de insulina humana e insulina análoga de lispro foram ineficazes: os níveis de HbA_{1c} permaneceram entre 14 e 17,9%, e a infusão subcutânea de insulina através de uma bomba externa não melhorou essa resistência. Após numerosos episódios de cetoacidose e cetonúria permanente, foi tentada a infusão intravenosa ambulatoria contínua de insulina através de acesso venoso implantado devido à falta de acesso venoso periférico.⁵

Com isso, a HbA_{1c} chegou a 8,5%, e a necessidade diária de insulina diminuiu para menos de 40 U. No entanto, o tratamento teve que ser interrompido devido a trombose e infecção em momentos diferentes. Foi então testada a infusão intraperitoneal de insulina com uma bomba externa, que levou à redução da HbA_{1c} para 6,9%, enquanto o peso caiu de 78 para 65 kg.⁵

Desse modo, foi experimentado o tratamento com bomba de insulina intraperitoneal, o que levou a níveis estáveis de HbA_{1c} em torno de 8-8,5% durante 12 meses. A necessidade de insulina variou de 30 a 40 U/dia.⁵

Já no estudo de Pinheiro, foram descritas duas pacientes com REIS que se assemelham quanto ao grupo étnico, baixos valores de peptídeo C, hiperglicemias frequentes refratárias aos procedimentos habituais e ausência de condições clássicas relacionadas à resistência insulínica como obesidade, dislipidemia e hipertensão arterial sistêmica.²

Diferentemente de outros casos descritos, as duas pacientes acima tiveram diagnóstico de DM 1 tardio, sendo que para uma delas o REIS foi a manifestação inicial da doença e, além disso, não apresentaram nenhum episódio de cetoacidose diabética ou estado hiperglicêmico hiperosmolar como complicações. Demonstraram alto grau de catabolismo proteico, ilustrando complicações autonômicas provavelmente decorrentes do extremo descontrole glicêmico em longo prazo. Foi comprovada sensibilidade normal à insulina endovenosa em ambos os casos.²

As possibilidades terapêuticas propostas nessas condições consistem em vias alternativas para administração de insulina, sendo a via intramuscular considerada anteriormente em estudos prévios, a via endovenosa ou intraperitoneal.²

Nesse contexto de difícil controle do diabetes, o transplante isolado de pâncreas surge como potencial alternativa terapêutica. Apesar da falta de evidências claras, essa indicação

a pacientes com extrema resistência à insulina e estado hiperglicêmico refratário a tratamentos convencionais pode trazer benefícios clínicos que suplantam as complicações relacionadas à imunossupressão prolongada e demais riscos do procedimento cirúrgico. O acompanhamento desses casos em longo prazo associado a novos estudos torna-se necessário para prever a eficácia dessa nova proposta de indicação dessa modalidade terapêutica para a síndrome de extrema resistência insulínica.²

Já no estudo de Ishii, foi possível alcançar o controle glicêmico de uma paciente utilizando a insulina ultra-rápida Lispro. Foi estudada uma mulher japonesa de 40 anos, com índice de massa corporal 36,5 e hemoglobina glicada 8,9%, com DM 2. Ela foi diagnosticada com diabetes mellitus tipo 1 aos 16 anos de idade e, posteriormente, iniciou terapia com injeção de insulina; entretanto, devido à cetoacidose diabética recorrente, foi iniciada infusão contínua de insulina subcutânea (CSII). Infelizmente, sua hiperglicemia persistiu mesmo após a introdução do CSII, o que exigiu infusão venosa contínua de insulina para reduzir a glicemia.¹

Nenhum hábito alimentar anormal óbvio pôde ser identificado. Tanto os anticorpos da descarboxilase do ácido glutâmico quanto do antígeno-2 do insulinoma foram negativos e o anticorpo insulínico foi de 3,4% (valor de referência <0,4%). O teste de estimulação com glucagon mostrou uma alteração na imunorreatividade do peptídeo C (6 min) de 1,1 ng/mL (de 1,5 para 2,6 ng/mL).¹

Com base nos resultados acima mencionados, foi estabelecido um diagnóstico de DM 2 com resistência grave à insulina, e não de DM 1. Sendo assim, o tratamento foi alterado para infusão venosa contínua de insulina regular, sendo possível atingir a dose de 100-120 U/dia; além disso, ela foi clinicamente diagnosticada com síndrome REIS.¹

Neste momento, também surgiam estudos demonstrando que a associação de Lispro e Heparina foi eficaz para a REIS, sendo então iniciada tal abordagem. Conseqüentemente, recebeu alta com controle glicêmico favorável em CSII de Lis + Hepa (TDD 117 U/dia).¹

Recebeu continuamente a combinação por aproximadamente 11 anos, o paciente sofria constantes sangramentos, que se pensava serem causados pela administração contínua de heparina. Portanto, a paciente solicitou mudança de tratamento.¹

Foi experimentada a mudança para Lispro Ultra Rápida (URLi), visto que URLi contém treprostínil e citrato e é mais facilmente absorvido do que a insulina lispro isoladamente. Notavelmente, os presentes resultados mostraram que, embora o URLi tenha

promovido níveis séricos de insulina ligeiramente mais elevados em comparação com Lis + Hepa, ambos tiveram um efeito comparável de redução da glicose. Recebeu alta em CSII de URLi (TDD 43 U/dia) e apresentou melhora acentuada no controle glicêmico com dieta completa e exercícios em casa. Após a mudança no tratamento, os sangramentos desapareceram, embora a dor durante a injeção tenha aumentado ligeiramente.¹

CONCLUSÃO

Os tratamentos propostos para a síndrome de REIS são baseados em aditivos para prevenir a degradação enzimática, vias alternativas de administração de insulina ou no uso de insulina ultra-rápida, sendo essa a opção mais recente.

Entre outras vias de administração de insulina, a terapia intramuscular com insulina foi usada durante períodos de até um ano, mas com risco de fibrose, além de muitas vezes a resistência subcutânea vir acompanhada também da intramuscular. A terapia intravenosa com insulina, é uma solução que permite a redução dos níveis de glicemia sérica, porém com alto risco de complicações. Portanto, a via de administração intraperitoneal, mostrou-se eficaz em grande parte dos casos já estudados.

Apesar de escassas evidências, o transplante isolado de pâncreas também é considerado uma potencial alternativa terapêutica. Entretanto, sua indicação se limita a pacientes com REIS e estado hiperglicêmico refratário a tratamentos convencionais, em que seus benefícios superam as complicações relacionadas à imunossupressão prolongada e demais riscos do procedimento cirúrgico.

O uso da insulina ultra-rápida Lispro também possibilitou alcançar o controle glicêmico, sendo que a associação de Lipro e Heparina evidenciou resultados ainda melhores. Seu efeito adverso pode se dar por constantes sangramentos, causados pela administração contínua de heparina.

A análise do peso dos pacientes unido à Hemoglobina Glicada possibilitam o acompanhamento do tratamento, para que se possa identificar o sucesso ou não da abordagem proposta. Dessa forma, é possível combinar o tratamento que melhor funciona para cada paciente, alcançando o bom controle glicêmico apesar das dificuldades enfrentadas pela condição.

REFERÊNCIAS

1. ISHII, T. et al. Case of subcutaneous insulin resistance syndrome treated with ultra-rapid insulin lispro. v. 13, n. 3, p. 588–591, 1 mar. 2022.
2. PINHEIRO, A.; TÁCITO, L. H. B.; PIRES, A. C. Extrema resistência à insulina subcutânea e intramuscular em diabetes melito tipo 1. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v. 55, n. 3, p. 233–237, abr. 2011.
3. RIVELINE, J. et al. Subcutaneous insulin resistance successfully circumvented on long term by peritoneal insulin delivery from an implantable pump in four diabetic patients. Diabetes & Metabolism, v. 31, n. 5, p. 496–498, nov. 2005.
4. SCHADE, D. S.; DUCKWORTH, W. C. In Search of the Subcutaneous-Insulin-Resistance Syndrome. The New England Journal of Medicine, v. 315, n. 3, p. 147–153, 17 jul. 1986.
5. SOUDAN, B. et al. Extreme subcutaneous insulin resistance: a misunderstood syndrome. Diabetes & Metabolism, v. 29, n. 5, p. 539–546, nov. 2003.