

ENDOCRINOLOGIA DE PRECISÃO E RESISTÊNCIA À INSULINA - AVANÇOS EM BIOMARCADORES E TERAPIAS PERSONALIZADAS: REVISÃO SISTEMÁTICA COM ABORDAGEM DE METANÁLISE

Precision Endocrinology and Insulin Resistance - Advances in Biomarkers and Personalized Therapies: A Systematic Review with Meta-Analysis Approach

Iapunira Catarina Sant'Anna Aragão¹, Felipe Matheus Sant'Anna Aragão², Miguel Maximiano Morais Moreira³, Pedro Henrique Cabral Martins⁴, Bárbara Costa Lourenço⁵, Giovanna de Oliveira Sá Costa⁶, Gilman Gabriel Gomes Mendes Júnior⁷, Vera Lúcia Corrêa Feitosa⁸, Francisco Prado Reis⁹, José Aderval Aragão¹⁰

E-mail correspondente: icatarinasaragao@hotmail.com

Data de publicação: 11 de Maio de 2026

DOI: <http://doi.org/10.55703/27644006060123>

RESUMO

A resistência à insulina constitui um eixo fisiopatológico central do diabetes mellitus tipo 2, da obesidade, da síndrome metabólica e de diferentes condições cardiometabólicas. Com o avanço da endocrinologia de precisão, tornou-se possível compreender essa condição como um fenótipo heterogêneo, influenciado por fatores clínicos, moleculares, metabolômicos e terapêuticos. O presente estudo teve como objetivo analisar sistematicamente os avanços em biomarcadores e terapias personalizadas aplicados à resistência à insulina, com abordagem de metanálise por subgrupos. Foi realizada uma revisão sistemática da literatura em bases científicas reconhecidas, incluindo estudos sobre medicina de precisão, subclassificação metabólica, biomarcadores clássicos, biomarcadores metabolômicos e moleculares, além de intervenções terapêuticas personalizadas. Foram incluídos 33 estudos, organizados em quatro eixos principais: medicina de precisão e subclassificação fenotípica; biomarcadores clássicos, como HOMA-IR, QUICKI, índice de Matsuda e índice TyG; biomarcadores emergentes, incluindo aminoácidos de cadeia ramificada, α -hidroxibutirato, assinaturas metabolômicas e microRNAs; e terapias personalizadas, como perda ponderal intensiva, cirurgia metabólica, agonistas GLP-1, agonistas duplos GIP/GLP-1 e inibidores de SGLT2. Os resultados demonstraram que a abordagem por subgrupos é metodologicamente mais adequada diante da heterogeneidade dos estudos, populações, biomarcadores e intervenções. Biomarcadores clássicos permanecem úteis para triagem e estratificação inicial, enquanto marcadores ômicos apresentam potencial para refinamento prognóstico e identificação precoce de risco metabólico. As intervenções terapêuticas demonstraram maior relevância quando direcionadas ao perfil clínico e metabólico do paciente. Conclui-se que a endocrinologia de precisão aplicada à resistência à insulina representa uma fronteira promissora para diagnóstico precoce, personalização terapêutica, prevenção do diabetes tipo 2 e redução de complicações cardiometabólicas.

Palavras-chave: resistência à insulina; endocrinologia de precisão; biomarcadores; terapias personalizadas.

ABSTRACT

Insulin resistance is a central pathophysiological axis of type 2 diabetes mellitus, obesity, metabolic syndrome, and several cardiometabolic conditions. With the advancement of precision endocrinology, this condition has increasingly been understood as a heterogeneous phenotype influenced by clinical, molecular, metabolomic, and therapeutic factors. This study aimed to systematically analyze advances in biomarkers and personalized therapies applied to insulin resistance, using a subgroup meta-analysis approach. A systematic literature review was conducted in recognized scientific databases, including studies on precision medicine, metabolic subclassification, classical biomarkers, metabolomic and molecular biomarkers, and personalized therapeutic interventions. Thirty-three studies were included and organized into four main domains: precision medicine and phenotypic subclassification; classical biomarkers, such as HOMA-IR, QUICKI, Matsuda index, and TyG index; emerging biomarkers, including branched-chain amino acids, α -hydroxybutyrate, metabolomic signatures,

and microRNAs; and personalized therapies, such as intensive weight-loss interventions, metabolic surgery, GLP-1 receptor agonists, dual GIP/GLP-1 receptor agonists, and SGLT2 inhibitors. The findings showed that a subgroup-based approach is methodologically more appropriate given the heterogeneity of studies, populations, biomarkers, and interventions. Classical biomarkers remain useful for screening and initial stratification, whereas omics-based markers show potential for prognostic refinement and early identification of metabolic risk. Therapeutic interventions showed greater relevance when targeted to the patient's clinical and metabolic profile. In conclusion, precision endocrinology applied to insulin resistance represents a promising frontier for early diagnosis, therapeutic personalization, prevention of type 2 diabetes, and reduction of cardiometabolic complications.

Keywords: insulin resistance; precision endocrinology; biomarkers; personalized therapies.

INTRODUÇÃO

A resistência à insulina constitui um dos principais eixos fisiopatológicos das doenças metabólicas contemporâneas, estando diretamente associada ao desenvolvimento do diabetes mellitus tipo 2, obesidade, síndrome metabólica, doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica, dislipidemia aterogênica, hipertensão arterial e aumento do risco cardiovascular. Tradicionalmente compreendida como

uma redução da resposta biológica dos tecidos periféricos à ação da insulina, especialmente no músculo esquelético, tecido adiposo e fígado, essa condição passou a ser reconhecida não apenas como uma alteração bioquímica isolada, mas como um fenótipo sistêmico, multifatorial e heterogêneo, influenciado por predisposição genética, composição corporal, inflamação crônica de baixo grau, função mitocondrial, perfil

alimentar, microbiota intestinal, metabolismo lipídico, secreção pancreática de insulina e variabilidade individual na resposta terapêutica [1-5].

Nas últimas décadas, o avanço da endocrinologia de precisão modificou progressivamente a compreensão clínica da resistência à insulina. O modelo convencional, baseado em categorias diagnósticas amplas e intervenções padronizadas, tem sido substituído por uma abordagem mais individualizada, orientada pela integração entre características clínicas, biomarcadores laboratoriais, assinaturas metabolômicas, variáveis genéticas, fenótipos de adiposidade e resposta farmacológica. Nesse contexto, a medicina de precisão em diabetes e doenças metabólicas propõe que prevenção, diagnóstico, estratificação prognóstica e tratamento sejam adaptados às particularidades biológicas e clínicas de cada indivíduo [1,2]. Essa perspectiva é especialmente relevante porque pacientes classificados sob o mesmo diagnóstico, como diabetes tipo 2 ou síndrome metabólica, podem apresentar mecanismos fisiopatológicos distintos, graus variados de resistência à insulina, diferentes níveis de disfunção beta-pancreática e respostas terapêuticas heterogêneas [3-7].

A subclassificação de fenótipos metabólicos tornou-se um campo central na endocrinologia de precisão. Estudos baseados em análise de clusters demonstraram que adultos com diabetes de início recente podem ser agrupados em subtipos distintos, com diferenças em resistência à insulina, deficiência de insulina, índice de massa corporal, controle glicêmico e risco de complicações microvasculares e macrovasculares [5]. Esses achados indicam que a resistência à insulina não deve ser interpretada de forma uniforme, mas sim como parte de um espectro metabólico que pode variar conforme idade, adiposidade visceral, reserva beta-pancreática, inflamação sistêmica e risco cardiometabólico. Revisões sistemáticas recentes reforçam que a subclassificação do diabetes tipo 2 e dos distúrbios metabólicos pode auxiliar na identificação de subgrupos com maior risco de progressão, maior probabilidade de complicações e potencial resposta diferenciada a intervenções farmacológicas e não farmacológicas [3,4].

Apesar desse avanço conceitual, a aplicação clínica da endocrinologia de precisão ainda depende da consolidação de biomarcadores confiáveis, acessíveis e clinicamente úteis. O clamp euglicêmico-

hiperinsulinêmico permanece considerado método de referência para avaliação da sensibilidade à insulina, mas seu alto custo, complexidade operacional e baixa aplicabilidade na rotina clínica limitam seu uso em larga escala. Por essa razão, diferentes índices substitutos foram desenvolvidos para estimar resistência ou sensibilidade à insulina a partir de variáveis laboratoriais mais simples. Entre os marcadores clássicos, destacam-se o HOMA-IR, HOMA- β , QUICKI, índice de Matsuda e índice triglicéridos-glicose, conhecido como TyG [8-13]. Esses instrumentos permitiram avanços expressivos em estudos epidemiológicos, ensaios clínicos e avaliações populacionais, embora apresentem limitações relacionadas à variabilidade metodológica, diferenças étnicas, estado glicêmico, uso de medicamentos e ausência de pontos de corte universalmente aplicáveis [9,13].

O HOMA-IR, derivado das concentrações de glicose e insulina em jejum, consolidou-se como uma das medidas mais utilizadas para estimar resistência à insulina em estudos clínicos e populacionais [8,9]. O QUICKI, também baseado em parâmetros de jejum, foi proposto como alternativa simples e acurada para avaliação da sensibilidade insulínica [10]. O índice de Matsuda, por

sua vez, utiliza dados do teste oral de tolerância à glicose, permitindo uma avaliação mais dinâmica da resposta insulínica durante estímulo glicêmico [11]. Já o índice TyG, calculado a partir de triglicéridos e glicose de jejum, tem ganhado destaque por sua simplicidade, baixo custo e potencial aplicabilidade em cenários clínicos com menor disponibilidade de dosagem de insulina [12,13]. Em conjunto, esses marcadores representam ferramentas relevantes para triagem e estratificação metabólica, mas ainda não capturam integralmente a complexidade molecular da resistência à insulina.

Com a expansão das tecnologias ômicas, especialmente metabolômica, proteômica, transcriptômica e análise de microRNAs, novas possibilidades surgiram para a identificação de biomarcadores precoces e assinaturas moleculares associadas à resistência à insulina. Estudos metabolômicos demonstraram que alterações em aminoácidos de cadeia ramificada, acilcarnitinas, metabólitos lipídicos, α -hidroxibutirato e outros intermediários metabólicos podem anteceder ou acompanhar o desenvolvimento de resistência à insulina e diabetes tipo 2 [14-21]. Essas assinaturas metabólicas não apenas ampliam a compreensão

fisiopatológica da doença, mas também oferecem potencial para estratificação de risco, monitoramento de progressão e seleção de estratégias terapêuticas individualizadas.

Entre os biomarcadores emergentes, os aminoácidos de cadeia ramificada têm recebido atenção especial. Evidências metabolômicas indicam que concentrações elevadas de leucina, isoleucina e valina, bem como metabólitos derivados de sua degradação, estão associadas à obesidade, resistência à insulina e maior risco de desenvolvimento de diabetes tipo 2 [14,16,20,21]. Da mesma forma, o α -hidroxibutirato tem sido descrito como marcador precoce de disfunção metabólica e intolerância à glicose, sugerindo sua utilidade potencial na identificação de indivíduos em estágios iniciais de deterioração da sensibilidade insulínica [19]. Esses achados reforçam a transição de uma avaliação metabólica baseada apenas em glicose, insulina e lipídios tradicionais para uma abordagem mais refinada, capaz de captar alterações bioquímicas anteriores à manifestação clínica plena da doença.

Além dos metabólitos circulantes, os microRNAs têm sido investigados como reguladores pós-transcricionais

envolvidos na resistência à insulina, inflamação, adipogênese, função muscular e sinalização intracelular da insulina [22,24]. Esses pequenos RNAs não codificantes podem modular vias relacionadas ao transporte de glicose, sensibilidade insulínica no músculo esquelético, função mitocondrial e resposta inflamatória. Embora ainda existam desafios relacionados à padronização metodológica, reprodutibilidade e validação clínica, os microRNAs representam uma fronteira promissora para a endocrinologia de precisão, especialmente por sua possível utilização como biomarcadores diagnósticos, prognósticos e terapêuticos [22-24].

No campo terapêutico, a personalização do tratamento da resistência à insulina e do diabetes tipo 2 tem avançado de forma significativa. Intervenções intensivas de perda ponderal demonstraram potencial para induzir remissão do diabetes tipo 2, especialmente quando aplicadas em fases iniciais da doença e acompanhadas de manutenção sustentada da redução de peso [25-27]. Estudos como o DiRECT reforçam que a perda de peso estruturada pode modificar profundamente o curso metabólico da doença, reduzindo a necessidade de medicamentos e

favorecendo melhora glicêmica sustentada em subgrupos específicos de pacientes [25-27]. Esses resultados indicam que a seleção adequada de candidatos, considerando duração do diabetes, reserva beta-pancreática, grau de adiposidade e adesão ao acompanhamento, é essencial para maximizar os benefícios clínicos.

A cirurgia metabólica também se consolidou como intervenção de alto impacto para indivíduos com obesidade e diabetes tipo 2, apresentando superioridade em relação à terapia clínica convencional em desfechos como remissão glicêmica, redução de medicamentos e melhora sustentada do controle metabólico [28,29]. Entretanto, nem todos os pacientes respondem da mesma forma, e a magnitude do benefício pode variar conforme índice de massa corporal, duração do diabetes, função beta-pancreática residual, distribuição da gordura corporal e presença de comorbidades. Assim, a cirurgia metabólica representa um exemplo claro de intervenção cuja indicação deve ser guiada por estratificação clínica e metabólica, alinhando-se aos princípios da endocrinologia de precisão.

Paralelamente, terapias farmacológicas modernas, como

agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1, agonistas duplos GIP/GLP-1 e inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2, ampliaram substancialmente as possibilidades de tratamento personalizado. A semaglutida demonstrou efeitos expressivos na redução de peso em adultos com sobrepeso ou obesidade [30]. A tirzepatida, por sua ação combinada em vias incretínicas, apresentou reduções relevantes de hemoglobina glicada e peso corporal em indivíduos com diabetes tipo 2 e obesidade [31,32]. A empagliflozina, além do efeito glicêmico, demonstrou benefícios cardiovasculares em pacientes com diabetes tipo 2 e alto risco cardiovascular [33]. Esses achados evidenciam que a escolha terapêutica deve ir além do controle glicêmico isolado, incorporando adiposidade, risco cardiovascular, função renal, perfil metabólico e probabilidade individual de resposta.

Apesar do crescimento acelerado das evidências, ainda existem lacunas relevantes na integração entre biomarcadores de resistência à insulina e decisões terapêuticas personalizadas. Parte dos estudos concentra-se em biomarcadores isolados, enquanto outros avaliam intervenções sem estratificação

metabólica refinada. Além disso, a heterogeneidade dos desenhos metodológicos, populações, desfechos e métodos de mensuração dificulta a comparação direta entre os achados. Nesse cenário, uma revisão sistemática com abordagem de metanálise por subgrupos torna-se metodologicamente adequada para organizar criticamente a literatura, identificar padrões de resposta, comparar biomarcadores e avaliar o impacto de diferentes estratégias terapêuticas em subgrupos clínicos e metabólicos distintos.

Dessa forma, o presente estudo tem como objetivo analisar sistematicamente

METODOLOGIA

O presente estudo foi delineado como uma revisão sistemática com abordagem de metanálise por subgrupos, desenvolvida com o objetivo de analisar criticamente as evidências científicas disponíveis sobre endocrinologia de precisão aplicada à resistência à insulina, com ênfase em biomarcadores clássicos, biomarcadores metabolômicos e moleculares, subclassificação metabólica e terapias personalizadas. A estrutura metodológica foi orientada pelas recomendações internacionais para revisões sistemáticas e metanálises, com

os avanços da endocrinologia de precisão aplicados à resistência à insulina, com ênfase em biomarcadores clássicos, metabolômicos e moleculares, bem como em terapias personalizadas voltadas à melhora da sensibilidade insulínica, controle glicêmico, perda ponderal, remissão metabólica e redução de risco cardiometabólico. Adicionalmente, busca-se sintetizar as evidências disponíveis por subgrupos de intervenção e perfil biomarcador, oferecendo uma visão crítica sobre a aplicabilidade clínica atual e as perspectivas futuras da medicina de precisão no manejo da resistência à insulina.

organização do processo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos conforme os princípios do protocolo PRISMA, adaptado ao escopo da investigação e às normas editoriais da Revista Científica Ipedss.

A pergunta norteadora foi estruturada com base na estratégia PICO, considerando como população indivíduos adultos com resistência à insulina, obesidade, síndrome metabólica, pré-diabetes ou diabetes mellitus tipo 2; como intervenção ou exposição, a

utilização de biomarcadores clínicos, laboratoriais, metabólicos, moleculares ou genéticos associados à resistência à insulina, bem como terapias farmacológicas, cirúrgicas ou comportamentais personalizadas; como comparadores, métodos convencionais de avaliação metabólica, tratamento clínico usual, placebo, intervenções alternativas ou ausência de estratificação por biomarcadores; e como desfechos principais, alterações em resistência à insulina, sensibilidade insulínica, HOMA-IR, QUICKI, índice Matsuda, índice TyG, hemoglobina glicada, glicemia de jejum, peso corporal, remissão do diabetes tipo 2, resposta terapêutica, risco cardiometabólico e marcadores prognósticos.

A busca bibliográfica foi conduzida em bases científicas reconhecidas internacionalmente, incluindo PubMed/MEDLINE, PubMed Central, Scopus, Web of Science, Embase, Cochrane Library, Nature Portfolio, ScienceDirect e periódicos especializados em endocrinologia, metabolismo, diabetes e medicina translacional. Foram priorizados estudos indexados, rastreáveis, com autoria identificável, periódico científico reconhecido, DOI ou registro bibliográfico disponível, e alinhamento direto com o tema da revisão. A

estratégia de busca combinou descritores controlados e termos livres em inglês, incluindo: “precision endocrinology”, “precision medicine”, “insulin resistance”, “type 2 diabetes”, “metabolic syndrome”, “biomarkers”, “HOMA-IR”, “QUICKI”, “Matsuda index”, “triglyceride-glucose index”, “TyG index”, “metabolomics”, “branched-chain amino acids”, “microRNAs”, “personalized therapy”, “GLP-1 receptor agonists”, “GIP/GLP-1 receptor agonist”, “SGLT2 inhibitors”, “bariatric surgery”, “metabolic surgery” e “diabetes remission”. Os operadores booleanos AND e OR foram utilizados para ampliar ou restringir a sensibilidade da busca conforme a combinação temática analisada.

Foram considerados elegíveis estudos publicados em periódicos científicos revisados por pares, nos idiomas inglês, português ou espanhol, que apresentassem relação direta com endocrinologia de precisão, resistência à insulina, biomarcadores metabólicos ou terapias personalizadas em doenças metabólicas. Foram incluídos consensos científicos, revisões sistemáticas, metanálises, estudos de coorte, estudos transversais, estudos metodológicos de validação de biomarcadores, análises metabolômicas, estudos de clusterização fenotípica, ensaios clínicos randomizados

e estudos de seguimento longitudinal. A seleção final priorizou evidências com maior relevância translacional, robustez metodológica, aplicabilidade clínica e potencial contribuição para a construção de uma revisão sistemática com análise por subgrupos.

Foram excluídos estudos duplicados, publicações sem acesso a informações bibliográficas essenciais, relatos isolados sem valor analítico para o objetivo da revisão, estudos com população exclusivamente pediátrica sem possibilidade de extrapolação ao metabolismo adulto, estudos experimentais exclusivamente *in vitro* ou em modelos animais sem validação clínica, comentários editoriais sem dados originais ou síntese metodológica, publicações sem alinhamento direto com resistência à insulina ou medicina de precisão, e artigos cujo foco principal estivesse restrito a doenças endócrinas não relacionadas ao metabolismo glicêmico, adiposidade, sensibilidade insulínica ou risco cardiometabólico.

O processo de seleção dos estudos ocorreu em etapas sequenciais. Inicialmente, foram identificadas publicações potencialmente relevantes por meio da leitura dos títulos e resumos. Em seguida, os artigos pré-selecionados

foram avaliados quanto à elegibilidade por leitura integral ou análise detalhada das informações bibliográficas disponíveis. Na etapa final, foram selecionados 33 estudos considerados compatíveis com o escopo da revisão, distribuídos em quatro eixos temáticos principais: medicina de precisão e subclassificação metabólica; biomarcadores clássicos de resistência à insulina; biomarcadores ômicos, metabolômicos e moleculares; e terapias personalizadas voltadas à melhora metabólica, perda ponderal, remissão do diabetes ou redução de risco cardiometabólico.

A extração dos dados foi realizada por meio de matriz padronizada, contemplando autor e ano de publicação, país ou consórcio de origem quando disponível, desenho do estudo, população avaliada, biomarcador ou intervenção analisada, desfechos principais, resultados relevantes e aplicabilidade para a síntese qualitativa ou quantitativa. Para os estudos de biomarcadores, foram extraídas informações sobre o tipo de marcador avaliado, método de mensuração, relação com resistência à insulina, capacidade discriminatória, aplicabilidade clínica e limitações metodológicas. Para os estudos de intervenção, foram extraídos dados

relacionados ao tipo de tratamento, população, comparador, duração do acompanhamento, alterações em peso corporal, hemoglobina glicada, glicemia, remissão do diabetes tipo 2, resposta terapêutica e desfechos cardiometabólicos.

A análise qualitativa foi organizada de forma narrativa e integrativa, considerando a heterogeneidade dos desenhos metodológicos e dos tipos de biomarcadores avaliados. Os biomarcadores clássicos, como HOMA-IR, HOMA- β , QUICKI, índice Matsuda e índice TyG, foram analisados quanto à sua aplicabilidade clínica, simplicidade operacional, limitações e relação com métodos de referência para avaliação da sensibilidade à insulina. Os biomarcadores metabólicos e moleculares, incluindo aminoácidos de cadeia ramificada, α -hidroxibutirato, acilcarnitinas, assinaturas metabólicas e microRNAs, foram discutidos quanto ao potencial de estratificação de risco, diagnóstico precoce, predição de progressão metabólica e integração futura em modelos de endocrinologia de precisão.

A abordagem de metanálise foi planejada por subgrupos, considerando a impossibilidade metodológica de

combinar de forma indiscriminada estudos com populações, intervenções e desfechos muito distintos. Dessa forma, os estudos foram agrupados segundo similaridade clínica e metodológica. O primeiro subgrupo compreendeu intervenções intensivas de perda ponderal e remissão metabólica, com foco em estudos derivados do programa DiRECT. O segundo subgrupo incluiu ensaios clínicos de cirurgia metabólica ou bariátrica comparada à terapia clínica convencional ou intensiva. O terceiro subgrupo contemplou terapias incretínicas modernas, especialmente agonistas do receptor GLP-1 e agonistas duplos GIP/GLP-1, avaliando efeitos sobre peso corporal, hemoglobina glicada e parâmetros metabólicos. O quarto subgrupo foi reservado à análise de biomarcadores substitutos de resistência à insulina, considerando estudos que compararam índices como HOMA-IR, QUICKI, Matsuda e TyG com métodos de referência ou com desfechos metabólicos clinicamente relevantes.

Para a síntese quantitativa, os desfechos contínuos planejados incluíram variação média de hemoglobina glicada, peso corporal, glicemia de jejum, HOMA-IR, sensibilidade insulínica estimada e outros parâmetros metabólicos, quando disponíveis de forma comparável

entre os estudos. Para desfechos dicotômicos, foram considerados remissão do diabetes tipo 2, ocorrência de resposta terapêutica clinicamente relevante, redução ou suspensão de medicamentos antidiabéticos e presença de desfechos cardiometabólicos maiores. Quando os dados fossem suficientemente homogêneos, a medida de efeito prevista para variáveis contínuas seria a diferença média ou diferença média padronizada, enquanto para variáveis dicotômicas seriam utilizados risco relativo, odds ratio ou razão de chances, com respectivos intervalos de confiança de 95%.

A heterogeneidade entre os estudos foi prevista como componente relevante da análise, em razão das diferenças entre populações, métodos de mensuração da resistência à insulina, duração de acompanhamento, desenho dos estudos, critérios diagnósticos e tipos de intervenção. Por esse motivo, o modelo de efeitos aleatórios foi considerado o mais apropriado para a metanálise por subgrupos, especialmente nos conjuntos de estudos com variabilidade clínica e metodológica significativa. A heterogeneidade estatística seria avaliada por meio do teste Q de Cochran e da estatística I^2 , considerando valores mais elevados de I^2 como indicativos de maior inconsistência entre os resultados. Em

situações de heterogeneidade substancial, a interpretação dos achados quantitativos seria complementada por análise narrativa, evitando conclusões excessivamente generalizadoras.

A avaliação da qualidade metodológica e do risco de viés foi planejada conforme o tipo de estudo incluído. Para ensaios clínicos randomizados, seriam considerados domínios relacionados à geração da sequência de randomização, sigilo de alocação, cegamento, perdas de seguimento, dados incompletos de desfecho e relato seletivo. Para estudos observacionais, seriam avaliados aspectos como seleção da população, definição da exposição, mensuração dos desfechos, controle de fatores de confusão e adequação das análises estatísticas. Revisões sistemáticas e consensos foram utilizados prioritariamente como suporte conceitual e contextual, não como unidades principais da metanálise quantitativa.

A síntese final dos resultados foi planejada de modo a integrar os achados quantitativos e qualitativos, preservando a distinção entre evidências de validação de biomarcadores, estudos de estratificação fenotípica e ensaios terapêuticos. Essa organização permite

avaliar não apenas quais biomarcadores estão associados à resistência à insulina, mas também de que forma tais marcadores podem contribuir para a identificação de subgrupos clínicos com maior probabilidade de resposta a intervenções específicas. A abordagem por subgrupos busca, portanto, alinhar a análise metodológica ao próprio princípio da endocrinologia de precisão, no qual a heterogeneidade biológica e clínica dos pacientes deve orientar a interpretação das evidências e a tomada de decisão terapêutica.

Por se tratar de uma revisão sistemática baseada exclusivamente em dados secundários previamente

publicados, não houve necessidade de submissão a Comitê de Ética em Pesquisa. Ainda assim, foram observados princípios de integridade científica, rastreabilidade das fontes, fidelidade aos achados originais e transparência na seleção e interpretação dos estudos. A metodologia adotada visa oferecer uma base robusta para a análise crítica dos avanços em biomarcadores e terapias personalizadas na resistência à insulina, contribuindo para a consolidação de uma perspectiva translacional e internacionalmente alinhada da endocrinologia de precisão.

RESULTADOS

A busca e seleção da literatura resultaram na inclusão de 33 estudos científicos diretamente relacionados à endocrinologia de precisão, resistência à insulina, biomarcadores metabólicos e terapias personalizadas. Os estudos incluídos foram organizados em quatro eixos principais de análise: medicina de precisão e subclassificação metabólica, biomarcadores clássicos de resistência à insulina, biomarcadores metabolômicos e moleculares e intervenções terapêuticas personalizadas. Essa organização

permitiu estruturar os resultados de forma compatível com uma revisão sistemática com abordagem de metanálise por subgrupos, considerando a heterogeneidade clínica, metodológica e estatística dos estudos avaliados.

Do conjunto total de estudos, foram identificados 7 estudos voltados à medicina de precisão, subclassificação metabólica e resposta terapêutica individualizada, 6 estudos relacionados a biomarcadores clássicos de resistência à insulina, 11 estudos sobre biomarcadores

metabolômicos, moleculares e ômicos, e 9 estudos com foco em intervenções terapêuticas personalizadas, incluindo perda ponderal intensiva, cirurgia metabólica, terapias incretínicas modernas e inibidores de SGLT2. A distribuição temática da amostra

evidencia a amplitude translacional do campo, no qual a resistência à insulina é analisada não apenas como marcador fisiopatológico, mas também como eixo de estratificação clínica, prognóstica e terapêutica.

Tabela 1 - Distribuição dos estudos incluídos segundo eixo temático e aplicabilidade na revisão

Eixo temático	Estudos incluídos	Número de estudos	Aplicabilidade principal
Medicina de precisão e subclassificação metabólica	[1-7]	7	Fundamentação conceitual, estratificação fenotípica e resposta terapêutica individualizada
Biomarcadores clássicos de resistência à insulina	[8-13]	6	Avaliação de HOMA-IR, HOMA- β , QUICKI, índice Matsuda e índice TyG
Biomarcadores metabolômicos e moleculares	[14-24]	11	Identificação de assinaturas metabólicas, BCAA, α -hidroxibutirato, microRNAs e biomarcadores emergentes
Terapias personalizadas e intervenções metabólicas	[25-33]	9	Análise de perda ponderal intensiva, cirurgia metabólica, incretínicos, GIP/GLP-1 e SGLT2i

A análise dos estudos sobre medicina de precisão demonstrou que a resistência à insulina se comporta como um fenótipo heterogêneo, cuja interpretação clínica depende da integração entre adiposidade, função beta-pancreática, controle glicêmico, perfil cardiometabólico, risco de complicações e resposta terapêutica. Os consensos internacionais sobre medicina de precisão em diabetes destacaram que a individualização do cuidado deve envolver prevenção, diagnóstico, tratamento e prognóstico, com uso progressivo de biomarcadores e modelos preditivos [1,2]. A revisão

sistemática sobre subclassificação de diabetes tipo 2 reforçou que diferentes modelos de agrupamento fenotípico podem identificar subgrupos com trajetórias clínicas distintas [3]. O estudo de Ahlqvist et al. demonstrou que adultos com diabetes de início recente podem ser classificados em cinco subgrupos metabólicos, com diferenças relevantes em resistência à insulina, deficiência insulínica, obesidade, controle glicêmico e risco de complicações [5].

A análise dos estudos de resposta terapêutica também mostrou que

marcadores clínicos de resistência à insulina podem influenciar o efeito de diferentes classes farmacológicas. Estudos conduzidos no contexto da medicina de precisão em diabetes indicaram que indivíduos com perfis metabólicos distintos podem apresentar respostas diferentes a inibidores de DPP-4, agonistas do receptor GLP-1 e inibidores de SGLT2 [4,6,7]. Esse achado sustenta a proposta de que a resistência à insulina não deve ser utilizada apenas como marcador diagnóstico, mas também como elemento de orientação terapêutica.

Tabela 2 - Síntese dos estudos sobre medicina de precisão, subclassificação metabólica e resposta terapêutica

Estudos	Tipo de evidência	Foco principal	Contribuição para a revisão
Chung et al. [1]	Consenso ADA/EASD	Medicina de precisão em diabetes	Define os pilares de prevenção, diagnóstico, tratamento e prognóstico individualizados
Tobias et al. [2]	Consenso internacional	Tradução clínica da medicina de precisão	Identifica lacunas para aplicação clínica e validação de biomarcadores
Misra et al. [3]	Revisão sistemática	Subclassificação do diabetes tipo 2	Avalia modelos de estratificação fenotípica e aplicabilidade clínica
Young et al. [4]	Revisão sistemática	Heterogeneidade de resposta terapêutica	Sustenta a necessidade de análise por subgrupos terapêuticos
Ahlqvist et al. [5]	Análise de clusters	Subgrupos de diabetes adulto	Demonstra fenótipos distintos associados a diferentes riscos clínicos
Dennis et al. [6]	Estudo de resposta terapêutica	Marcadores de resistência à insulina e DPP-4i	Relaciona biomarcadores clínicos à resposta glicêmica
Dennis [7]	Modelagem preditiva	Seleção individualizada de tratamento	Propõe uso de modelos preditivos para otimização terapêutica

Nos estudos de biomarcadores clássicos, observou-se que o HOMA-IR permanece como o índice mais amplamente utilizado para estimar resistência à insulina em estudos clínicos e epidemiológicos. Sua principal vantagem é a simplicidade operacional, uma vez que utiliza glicose e insulina de jejum. Entretanto, sua interpretação depende do contexto populacional, do estado glicêmico, do uso de medicamentos e da padronização laboratorial [8,9]. O QUICKI, também baseado em dados de jejum, apresentou utilidade como índice simples de sensibilidade insulínica, enquanto o índice Matsuda se destacou por incorporar informações do teste oral de tolerância à glicose, permitindo avaliação mais dinâmica da resposta metabólica

[10,11]. O índice TyG foi identificado como biomarcador substituto promissor por utilizar apenas triglicerídeos e glicose de jejum, ampliando sua aplicabilidade em contextos clínicos e populacionais nos quais a dosagem de insulina não está disponível [12,13].

Esses achados indicam que os biomarcadores clássicos são úteis para triagem e estratificação inicial, mas

apresentam limitações importantes para a endocrinologia de precisão quando utilizados isoladamente. A ausência de pontos de corte universais, a influência de fatores étnicos e metabólicos, e a variabilidade entre métodos laboratoriais reforçam a necessidade de integração desses índices com biomarcadores emergentes, dados clínicos e modelos preditivos.

Tabela 3 - Biomarcadores clássicos de resistência à insulina identificados na revisão

Biomarcador	Estudos relacionados	Variáveis utilizadas	Vantagens	Limitações
HOMA-IR	[8,9]	Glicose e insulina de jejum	Simple, amplamente usado, aplicável em grandes populações	Sensível a variações laboratoriais, ausência de ponto de corte universal
HOMA-β	[8,9]	Glicose e insulina de jejum	Estima função beta-pancreática	Não substitui avaliação dinâmica da secreção insulínica
QUICKI	[10]	Glicose e insulina de jejum	Índice simples de sensibilidade à insulina	Menor uso clínico rotineiro em comparação ao HOMA-IR
Índice Matsuda	[11]	Glicose e insulina durante TOTG	Avalia sensibilidade insulínica de forma dinâmica	Exige teste oral de tolerância à glicose
Índice TyG	[12,13]	Triglicerídeos e glicose de jejum	Baixo custo, não exige dosagem de insulina, aplicável em rotina clínica	Pode ser influenciado por alterações lipídicas não diretamente relacionadas à resistência à insulina

A análise dos estudos metabolômicos e moleculares demonstrou avanço significativo na identificação de biomarcadores associados à resistência à insulina. Os

aminoácidos de cadeia ramificada, especialmente leucina, isoleucina e valina, foram repetidamente associados à obesidade, pior perfil metabólico, resistência à insulina e risco futuro de diabetes tipo 2 [14,16,20,21]. Esses achados indicam que a disfunção no

metabolismo de aminoácidos pode representar não apenas uma consequência da resistência à insulina, mas também um componente ativo na progressão da disfunção metabólica.

Assinaturas metabolômicas amplas também foram relacionadas à resistência à insulina em estudos populacionais e prospectivos. Würtz et al. identificaram padrões metabólicos associados à resistência à insulina em mais de sete mil adultos jovens, reforçando a utilidade da metabolômica para estratificação precoce de risco [15]. Wang et al. e Floegel et al. demonstraram que perfis específicos de metabólitos podem prever risco futuro de diabetes tipo 2, sugerindo que alterações bioquímicas antecedem o diagnóstico clínico da doença [16,17]. Palmer et al. também identificaram perfis metabolômicos associados tanto à

resistência à insulina quanto à conversão para diabetes em coorte longitudinal [18]. O α -hidroxibutirato foi descrito como marcador precoce de resistência à insulina e intolerância à glicose, ampliando o espectro de biomarcadores potenciais para detecção subclínica de disfunção metabólica [19].

Os microRNAs foram identificados como biomarcadores moleculares emergentes, especialmente por seu papel na regulação pós-transcricional de vias envolvidas na sensibilidade à insulina, inflamação, função mitocondrial e metabolismo muscular [22,24]. Embora ainda não estejam consolidados na prática clínica, esses marcadores apresentam potencial para compor modelos futuros de estratificação molecular em endocrinologia de precisão.

Tabela 4 - Biomarcadores metabolômicos e moleculares associados à resistência à insulina

Categoria de biomarcador	Estudos relacionados	Principais achados	Potencial aplicação clínica
Aminoácidos de cadeia ramificada	[14,20,21]	Associação com obesidade, resistência à insulina e pior saúde metabólica	Estratificação de risco metabólico e identificação de fenótipos de alto risco
Assinaturas metabolômicas amplas	[15-18]	Perfis metabólicos associados à resistência à insulina e risco de diabetes	Predição precoce, monitoramento de progressão e modelos de risco
α -hidroxibutirato	[19]	Biomarcador precoce de resistência à insulina e intolerância à glicose	Detecção subclínica de disfunção metabólica
Metabólitos lipídicos e acilcarnitinas	[14-18]	Relação com disfunção mitocondrial, oxidação incompleta de ácidos graxos e	Integração com fenotipagem metabólica avançada

Categoria de biomarcador	Estudos relacionados	Principais achados	Potencial aplicação clínica
microRNAs	[22,24]	metabolismo energético Regulação de vias relacionadas à sinalização da insulina e metabolismo muscular	Biomarcadores diagnósticos e possíveis alvos terapêuticos futuros
Biomarcadores integrados de sensibilidade/resistência	[23]	Avaliação comparativa de marcadores para predição de resposta metabólica	Apoio à seleção terapêutica personalizada

Em relação às intervenções terapêuticas personalizadas, os estudos foram agrupados em subgrupos de acordo com a similaridade clínica e metodológica. O primeiro subgrupo contemplou intervenções intensivas de perda ponderal, representadas principalmente pelo programa DiRECT e seus seguimentos. Esses estudos demonstraram que a perda de peso estruturada em atenção primária pode induzir remissão do diabetes tipo 2, especialmente quando a redução ponderal é significativa e mantida ao longo do tempo [25-27]. A análise longitudinal reforçou que a manutenção da perda de peso é determinante para a durabilidade da remissão metabólica, indicando que intervenções comportamentais podem ter efeito modificador da doença em subgrupos selecionados.

O segundo subgrupo incluiu estudos de cirurgia metabólica ou bariátrica em comparação com terapia clínica convencional ou intensiva. Os ensaios

demonstraram superioridade da cirurgia metabólica em desfechos glicêmicos e remissão do diabetes tipo 2 em indivíduos com obesidade e diabetes, sustentando seu papel como intervenção de alta eficácia em pacientes selecionados [28,29]. A magnitude da resposta, entretanto, depende de características clínicas como duração do diabetes, reserva beta-pancreática, índice de massa corporal e gravidade da disfunção metabólica.

O terceiro subgrupo contemplou terapias incretínicas modernas. A semaglutida apresentou reduções expressivas de peso em adultos com sobrepeso ou obesidade [30]. A tirzepatida, agonista duplo GIP/GLP-1, demonstrou efeitos robustos sobre peso corporal e hemoglobina glicada em pacientes com diabetes tipo 2 e obesidade [31,32]. Esses resultados reforçam que intervenções farmacológicas modernas podem ser interpretadas dentro de uma lógica de endocrinologia de precisão,

especialmente quando a seleção terapêutica considera adiposidade, controle glicêmico, risco cardiometabólico e probabilidade de resposta individual.

O quarto subgrupo incluiu a empagliflozina, representante dos inibidores de SGLT2 com evidência robusta de benefício cardiovascular em

pacientes com diabetes tipo 2 e alto risco cardiovascular [33]. Embora seu efeito direto sobre resistência à insulina seja menos central do que seu impacto hemodinâmico, renal e cardiometabólico, sua inclusão reforça que a personalização terapêutica em diabetes deve considerar não apenas redução glicêmica, mas também proteção cardiovascular e renal.

Tabela 5 - Subgrupos terapêuticos propostos para metanálise

Subgrupo de metanálise	Estudos incluídos	Intervenção principal	Desfechos prioritários	Interpretação esperada
Subgrupo 1: perda ponderal intensiva	[25-27]	Programa estruturado de perda de peso e manutenção ponderal	Remissão do diabetes, peso corporal, HbA1c, uso de medicamentos	Avaliar impacto da perda ponderal sustentada na reversão metabólica
Subgrupo 2: cirurgia metabólica	[28,29]	Cirurgia bariátrica/metabólica versus terapia clínica	Remissão do diabetes, HbA1c, peso corporal, redução medicamentosa	Avaliar superioridade da intervenção cirúrgica em fenótipos com obesidade e diabetes
Subgrupo 3: terapias incretínicas	[30-32]	Semaglutida e tirzepatida	Peso corporal, HbA1c, glicemia, resposta metabólica	Avaliar impacto de terapias modernas sobre adiposidade e controle glicêmico
Subgrupo 4: terapia cardiometabólica com SGLT2i	[33]	Empagliflozina	Eventos cardiovasculares, mortalidade, controle metabólico	Integrar risco cardiovascular à personalização terapêutica
Subgrupo 5: biomarcadores substitutos	[8-13]	HOMA-IR, QUICKI, Matsuda e TyG	Correlação com resistência à insulina, aplicabilidade clínica, discriminação metabólica	Avaliar utilidade dos índices na estratificação metabólica

A abordagem de metanálise por subgrupos mostrou-se mais adequada do que uma metanálise global única, devido à ampla heterogeneidade entre os estudos incluídos. Os estudos diferiram quanto ao

tipo de população, presença ou ausência de diabetes, grau de obesidade, duração da doença, biomarcadores avaliados, tempo de seguimento, tipo de intervenção e desfechos analisados. Por esse motivo,

a agregação dos dados em subgrupos metodológica, reduzindo o risco de permite preservar coerência clínica e interpretações inadequadas.

Tabela 6 - Desfechos elegíveis para síntese quantitativa por subgrupo

Desfecho	Subgrupos aplicáveis	Tipo de variável	Possível medida de efeito
Remissão do diabetes tipo 2	Perda ponderal intensiva, cirurgia metabólica	Dicotômica	Risco relativo ou odds ratio
Redução de HbA1c	Perda ponderal, cirurgia metabólica, incretínicos	Contínua	Diferença média ou diferença média padronizada
Redução de peso corporal	Perda ponderal, cirurgia metabólica, incretínicos	Contínua	Diferença média
Glicemia de jejum	Perda ponderal, incretínicos, biomarcadores clássicos	Contínua	Diferença média
HOMA-IR	Biomarcadores, intervenções metabólicas	Contínua	Diferença média padronizada
Sensibilidade insulínica estimada	QUICKI, Matsuda, TyG	Contínua ou correlacional	Correlação, diferença média ou área sob a curva
Eventos cardiovasculares	SGLT2i e terapias cardiometabólicas	Dicotômica	Risco relativo ou hazard ratio
Redução ou suspensão de medicamentos	Perda ponderal e cirurgia metabólica	Dicotômica	Risco relativo ou odds ratio

A síntese dos achados permitiu identificar que os biomarcadores clássicos continuam úteis para rastreamento e classificação inicial da resistência à insulina, mas sua capacidade de orientar decisões terapêuticas individualizadas é limitada

quando usados isoladamente. Por outro lado, biomarcadores metabólicos e moleculares oferecem maior potencial de refinamento fenotípico, especialmente para identificar indivíduos em risco de progressão para diabetes tipo 2 ou com perfis metabólicos mais agressivos. Entretanto, esses marcadores ainda

necessitam de validação clínica mais ampla antes de sua incorporação rotineira à prática endocrinológica.

No componente terapêutico, os resultados indicaram que intervenções com maior impacto sobre perda de peso, função metabólica e risco cardiometabólico apresentam maior relevância para a endocrinologia de precisão. A perda ponderal intensiva demonstrou potencial de remissão metabólica em subgrupos selecionados [25-27]. A cirurgia metabólica apresentou efeito superior ao tratamento clínico convencional em indivíduos com

obesidade e diabetes tipo 2 [28,29]. As terapias incretínicas modernas demonstraram grande impacto sobre peso corporal e controle glicêmico [30-32]. A empagliflozina reforçou a necessidade de integrar risco cardiovascular à decisão terapêutica personalizada [33].

De forma integrada, os resultados desta revisão indicam que a endocrinologia de precisão aplicada à resistência à insulina deve ser compreendida como uma estratégia multidimensional. Essa estratégia envolve a identificação de fenótipos clínicos, a seleção de biomarcadores adequados, a avaliação do risco cardiometabólico e a escolha de intervenções compatíveis com o perfil individual do paciente. A análise por subgrupos demonstrou que diferentes intervenções respondem a diferentes perfis metabólicos, reforçando a necessidade de superar modelos terapêuticos uniformes e avançar para abordagens baseadas em estratificação fenotípica, biomarcadores e resposta clínica individualizada.

DISCUSSÃO

Os achados desta revisão sistemática com abordagem de metanálise por subgrupos reforçam que a resistência à insulina deve ser compreendida como

uma condição metabólica heterogênea, dinâmica e multifatorial, cuja interpretação clínica exige mais do que a simples identificação de hiperglicemia, hiperinsulinemia ou obesidade. A literatura analisada demonstra que a endocrinologia de precisão tem avançado ao propor uma leitura integrada entre fenótipo clínico, biomarcadores laboratoriais, assinaturas metabolômicas, marcadores moleculares e resposta terapêutica individualizada. Nesse contexto, a resistência à insulina deixa de ser apenas um marcador fisiopatológico e passa a ocupar posição estratégica na estratificação de risco, na definição prognóstica e na seleção de intervenções personalizadas [1-7].

Um dos principais resultados identificados foi a consolidação da medicina de precisão como eixo emergente no cuidado metabólico. Os consensos internacionais reforçam que a abordagem personalizada em diabetes e doenças metabólicas deve contemplar prevenção, diagnóstico, tratamento e prognóstico, considerando diferenças biológicas, clínicas e ambientais entre indivíduos [1,2]. Esse paradigma é particularmente relevante na resistência à insulina, pois pacientes com graus semelhantes de hiperglicemia podem apresentar mecanismos fisiopatológicos

distintos, incluindo predominância de resistência periférica, disfunção hepática, adiposidade visceral, inflamação sistêmica, secreção inadequada de insulina ou falência beta-pancreática progressiva. Assim, a individualização terapêutica depende da capacidade de identificar esses subfenótipos de maneira reprodutível e clinicamente aplicável.

A subclassificação metabólica do diabetes tipo 2 representa um avanço importante nessa direção. O estudo de Ahlqvist et al. demonstrou que adultos com diabetes de início recente podem ser agrupados em subtipos com diferenças significativas quanto à resistência à insulina, deficiência de insulina, obesidade, controle glicêmico e risco de complicações [5]. Essa perspectiva desafia o modelo tradicional de classificação do diabetes tipo 2 como uma entidade única e homogênea. Em vez disso, sugere que a resistência à insulina deve ser interpretada dentro de um espectro fenotípico, no qual diferentes combinações de adiposidade, função beta-pancreática, idade, marcadores laboratoriais e risco cardiometabólico determinam trajetórias clínicas distintas.

A revisão sistemática de Misra et al. também sustenta essa interpretação ao demonstrar que modelos de

subclassificação podem oferecer valor clínico na organização de perfis metabólicos, embora ainda existam desafios para sua adoção rotineira [3]. Entre esses desafios estão a necessidade de validação externa em diferentes populações, padronização dos critérios de classificação, incorporação de dados longitudinais e demonstração de impacto real sobre decisões clínicas. Portanto, embora a subclassificação represente uma ferramenta promissora para a endocrinologia de precisão, sua utilidade depende de sua capacidade de melhorar desfechos concretos, como controle glicêmico, prevenção de complicações, remissão metabólica e redução de eventos cardiovasculares.

Outro ponto relevante refere-se à heterogeneidade da resposta terapêutica. Estudos analisados indicam que marcadores clínicos de resistência à insulina podem estar associados a respostas diferenciadas a determinadas classes medicamentosas [4,6,7]. Essa constatação é essencial para a prática endocrinológica, pois reforça que a escolha terapêutica não deve ser orientada exclusivamente por algoritmos padronizados baseados em hemoglobina glicada. Pacientes com fenótipo predominante de obesidade e resistência à insulina podem se beneficiar mais

intensamente de intervenções com impacto sobre perda ponderal e melhora da sensibilidade insulínica, enquanto indivíduos com maior risco cardiovascular ou renal podem demandar terapias com benefício cardiometabólico comprovado. Desse modo, a terapêutica personalizada deve integrar controle glicêmico, peso corporal, adiposidade visceral, risco cardiovascular, função renal, perfil lipídico, tolerabilidade e probabilidade individual de resposta.

Os biomarcadores clássicos continuam ocupando papel importante na avaliação da resistência à insulina, especialmente em estudos epidemiológicos e em contextos clínicos nos quais métodos mais complexos não estão disponíveis. O HOMA-IR permanece como um dos índices mais utilizados por sua simplicidade e aplicabilidade em larga escala [8,9]. O QUICKI, o índice de Matsuda e o índice TyG ampliam as possibilidades de avaliação, permitindo diferentes formas de estimar sensibilidade ou resistência à insulina a partir de variáveis acessíveis [10-13]. Entretanto, a análise conjunta desses estudos evidencia limitações importantes. Esses índices não capturam integralmente a complexidade da resistência à insulina, são influenciados por variáveis populacionais e

laboratoriais, e nem sempre apresentam pontos de corte universalmente aplicáveis.

O índice TyG merece destaque por seu potencial de aplicabilidade clínica em cenários de menor complexidade. Por utilizar apenas triglicerídeos e glicose de jejum, ele pode ser incorporado com facilidade à prática assistencial e à triagem populacional [12,13]. Essa característica o torna especialmente relevante para sistemas de saúde com restrições de acesso à dosagem de insulina ou a métodos dinâmicos de avaliação metabólica. Contudo, sua interpretação deve considerar que níveis de triglicerídeos podem ser influenciados por dieta, uso de medicamentos, doenças hepáticas, consumo de álcool e outros fatores metabólicos. Assim, o TyG deve ser compreendido como marcador substituto útil, mas não como equivalente absoluto do clamp euglicêmico-hiperinsulinêmico.

A principal limitação dos biomarcadores clássicos é sua baixa capacidade de discriminar mecanismos moleculares subjacentes. Dois indivíduos com HOMA-IR elevado, por exemplo, podem apresentar fisiopatologias distintas: um pode ter predominância de adiposidade visceral e inflamação, enquanto outro pode apresentar disfunção

mitocondrial muscular, alteração no metabolismo de aminoácidos ou maior comprometimento hepático. Essa limitação reforça a necessidade de integração entre marcadores tradicionais e biomarcadores emergentes, especialmente em modelos de predição clínica voltados à medicina de precisão.

Nesse sentido, os estudos metabolômicos incluídos nesta revisão demonstram um avanço substancial na compreensão molecular da resistência à insulina. A associação entre aminoácidos de cadeia ramificada, obesidade e resistência à insulina foi recorrente nos estudos analisados [14,20,21]. A elevação de leucina, isoleucina e valina pode refletir alterações no catabolismo de aminoácidos, disfunção mitocondrial, sobrecarga energética e comprometimento da oxidação metabólica. Esses marcadores podem contribuir para a identificação de indivíduos metabolicamente mais vulneráveis, mesmo antes do desenvolvimento de diabetes tipo 2 manifesto.

Além dos aminoácidos de cadeia ramificada, as assinaturas metabolômicas amplas identificadas em estudos populacionais e prospectivos demonstram que alterações metabólicas antecedem a

manifestação clínica da doença [15-18]. Isso é particularmente relevante para a endocrinologia de precisão, pois permite deslocar o foco do tratamento tardio para a identificação precoce de risco. Metabólitos circulantes associados à resistência à insulina podem funcionar como sinalizadores de disfunção metabólica subclínica, permitindo intervenções preventivas antes da instalação de hiperglicemia persistente ou falência beta-pancreática.

O α -hidroxibutirato também emerge como biomarcador relevante, especialmente por sua associação com resistência à insulina e intolerância à glicose em indivíduos não diabéticos [19]. Sua presença sugere que a disfunção metabólica pode ser detectada em fases iniciais, quando a reversibilidade ainda é mais provável. Essa característica é fundamental para estratégias de medicina preventiva e personalizada, nas quais o objetivo não é apenas tratar o diabetes estabelecido, mas impedir ou retardar sua progressão.

Os microRNAs ampliam ainda mais a complexidade da discussão, pois atuam como reguladores pós-transcricionais de vias envolvidas na sensibilidade à insulina, inflamação, adipogênese e metabolismo muscular [22,24]. Embora

sua aplicação clínica ainda esteja em fase inicial, esses marcadores possuem potencial duplo: podem ser utilizados tanto como biomarcadores diagnósticos e prognósticos quanto como possíveis alvos terapêuticos futuros. No entanto, a translação dos microRNAs para a prática clínica exige padronização de métodos de coleta, processamento, quantificação e interpretação, além de validação em populações amplas e diversas.

A análise dos subgrupos terapêuticos reforça que a personalização do tratamento deve considerar o mecanismo predominante da disfunção metabólica. No subgrupo de perda ponderal intensiva, os estudos derivados do DiRECT demonstraram que intervenções estruturadas de redução de peso podem induzir remissão do diabetes tipo 2, especialmente em pacientes com menor duração da doença e maior possibilidade de recuperação funcional da célula beta [25-27]. Esse achado tem grande relevância clínica, pois mostra que o diabetes tipo 2, em determinados subgrupos, pode ser parcialmente reversível quando a intervenção atinge de forma eficaz o excesso de adiposidade e a sobrecarga metabólica.

A durabilidade da remissão, entretanto, depende da manutenção da

perda ponderal ao longo do tempo [26,27]. Esse ponto é crucial para a interpretação da metanálise por subgrupos, pois os efeitos metabólicos de intervenções comportamentais não devem ser avaliados apenas no curto prazo. A recuperação de peso pode comprometer a remissão e reduzir o benefício metabólico sustentado. Portanto, estratégias personalizadas devem incluir acompanhamento longitudinal, suporte nutricional, monitoramento comportamental e intervenções adaptativas para manutenção dos resultados.

No subgrupo de cirurgia metabólica, os estudos analisados demonstram superioridade da intervenção cirúrgica em comparação à terapia clínica convencional ou intensiva em indivíduos com obesidade e diabetes tipo 2 [28,29]. A cirurgia metabólica atua por múltiplos mecanismos, incluindo perda ponderal expressiva, alterações hormonais intestinais, melhora da sensibilidade insulínica, redução da lipotoxicidade e modulação da secreção incretínica. No entanto, sua indicação deve ser individualizada, considerando risco cirúrgico, índice de massa corporal, duração do diabetes, reserva beta-pancreática, comorbidades, adesão ao seguimento e preferências do paciente.

A cirurgia metabólica também ilustra um princípio central da endocrinologia de precisão: intervenções de alta eficácia não são necessariamente universais, mas podem ser extremamente relevantes quando direcionadas ao perfil adequado. Pacientes com obesidade importante, diabetes de menor duração e função beta-pancreática preservada tendem a apresentar maior probabilidade de remissão, enquanto aqueles com doença longa e falência pancreática avançada podem obter melhora metabólica, mas menor chance de remissão completa. Assim, biomarcadores de função beta-pancreática, resistência à insulina e adiposidade visceral podem ser úteis para selecionar candidatos com maior benefício esperado.

As terapias incretínicas modernas, representadas principalmente pela semaglutida e pela tirzepatida, demonstraram impacto expressivo sobre peso corporal e controle glicêmico [30-32]. Esses medicamentos ocupam posição estratégica na endocrinologia contemporânea por atuarem simultaneamente em mecanismos de saciedade, secreção insulínica dependente de glicose, controle glicêmico e redução ponderal. A tirzepatida, em especial, por combinar agonismo GIP/GLP-1,

representa um avanço terapêutico alinhado ao conceito de modulação multialvo da disfunção metabólica [31,32].

A interpretação desses estudos dentro de uma abordagem de metanálise por subgrupos permite reconhecer que a eficácia das terapias incretínicas pode variar conforme o fenótipo do paciente. Indivíduos com obesidade, maior adiposidade visceral, controle glicêmico inadequado e resistência à insulina importante podem apresentar benefícios substanciais. Entretanto, resposta terapêutica, tolerabilidade, custo, disponibilidade e adesão são fatores que influenciam a efetividade no mundo real. Assim, a personalização deve considerar não apenas a potência farmacológica, mas também o contexto clínico e socioeconômico do paciente.

A empagliflozina, incluída no subgrupo de terapias cardiometabólicas, demonstra que a personalização terapêutica em diabetes não deve ser restrita ao controle glicêmico ou à resistência à insulina isolada [33]. Pacientes com diabetes tipo 2 apresentam risco aumentado de eventos cardiovasculares e renais, e a escolha terapêutica deve contemplar proteção de órgãos-alvo. Dessa forma, inibidores de

SGLT2 podem ser priorizados em indivíduos com alto risco cardiovascular, insuficiência cardíaca ou doença renal crônica, mesmo quando seu efeito direto sobre resistência à insulina não é o principal mecanismo de benefício.

A organização dos estudos em subgrupos revelou que uma metanálise global única poderia gerar interpretações metodologicamente frágeis devido à heterogeneidade das populações, intervenções e desfechos. A análise por subgrupos, por outro lado, preserva a coerência clínica e permite comparar intervenções dentro de contextos mais homogêneos. Esse desenho é particularmente adequado para temas de medicina de precisão, nos quais a heterogeneidade não deve ser tratada apenas como limitação estatística, mas como característica biológica central do fenômeno estudado.

A heterogeneidade observada entre os estudos também aponta para uma lacuna importante: muitos ensaios terapêuticos ainda não incorporam biomarcadores avançados para estratificação prévia dos participantes. Embora estudos de metabolômica e biomarcadores moleculares revelem assinaturas promissoras, ainda há distância entre a descoberta de

biomarcadores e sua aplicação em ensaios clínicos de intervenção. O futuro da endocrinologia de precisão exigirá estudos desenhados desde o início para testar se determinados perfis biomarcadores predizem melhor resposta a perda ponderal intensiva, cirurgia metabólica, terapias incretínicas, inibidores de SGLT2 ou combinações terapêuticas.

Outro ponto crítico diz respeito à aplicabilidade em diferentes populações. Muitos estudos de biomarcadores e ensaios clínicos foram conduzidos em populações específicas, frequentemente com predominância de determinados grupos étnicos, faixas etárias ou contextos socioeconômicos. Como a resistência à insulina é influenciada por genética, ambiente, dieta, acesso à saúde, composição corporal e determinantes sociais, a generalização dos achados deve ser feita com cautela. A validação de biomarcadores em populações diversas é indispensável para evitar que a medicina de precisão amplie desigualdades em vez de reduzi-las.

A integração entre biomarcadores clássicos e tecnologias ômicas parece ser o caminho mais promissor. Na prática clínica atual, índices como HOMA-IR, TyG, QUICKI e Matsuda podem

funcionar como ferramentas iniciais de triagem e estratificação. Em contextos de maior complexidade ou pesquisa translacional, assinaturas metabolômicas, microRNAs e modelos preditivos podem refinar a avaliação e identificar subgrupos de maior risco ou maior probabilidade de resposta terapêutica. Essa integração pode permitir uma endocrinologia escalonada, na qual biomarcadores simples são usados amplamente e ferramentas avançadas são aplicadas em situações de maior necessidade clínica.

Do ponto de vista metodológico, a presente revisão possui relevância por propor uma estrutura compatível com a complexidade do tema. A abordagem de metanálise por subgrupos permite analisar separadamente biomarcadores, intervenções comportamentais, cirurgia metabólica, terapias incretínicas e terapias cardiometabólicas. Essa organização evita a fusão inadequada de estudos heterogêneos e fortalece a validade interpretativa dos resultados. Além disso, a divisão por subgrupos facilita a identificação de lacunas específicas, como a necessidade de mais estudos comparando biomarcadores entre si, ensaios com estratificação metabolômica e análises de predição terapêutica baseadas em fenótipos metabólicos.

Entretanto, algumas limitações devem ser consideradas. A primeira refere-se à heterogeneidade dos desenhos dos estudos incluídos, que variaram de consensos e revisões sistemáticas a estudos observacionais, análises metabolômicas e ensaios clínicos randomizados. Embora essa diversidade seja coerente com a natureza translacional da endocrinologia de precisão, ela limita a possibilidade de síntese quantitativa uniforme. A segunda limitação envolve a variabilidade dos desfechos analisados, incluindo marcadores laboratoriais, índices substitutos, remissão do diabetes, perda ponderal, eventos cardiovasculares e resposta terapêutica. A terceira limitação está relacionada à falta de padronização universal para biomarcadores de resistência à insulina, especialmente no caso de índices substitutos e marcadores ômicos emergentes.

Também é necessário reconhecer que biomarcadores promissores nem sempre alcançam relevância clínica imediata. A descoberta de associações metabolômicas ou moleculares não garante, por si só, aplicabilidade diagnóstica ou terapêutica. Para que um biomarcador seja incorporado à prática clínica, ele precisa demonstrar validade analítica, validade clínica, utilidade

clínica, reprodutibilidade, custo-efetividade e capacidade de modificar decisões terapêuticas. Esse é um dos principais desafios para a translação da endocrinologia de precisão.

Apesar dessas limitações, os resultados desta revisão sustentam que a resistência à insulina deve ser abordada por meio de um modelo multidimensional. A combinação de marcadores clássicos, biomarcadores emergentes, subclassificação fenotípica e análise de resposta terapêutica permite construir uma visão mais precisa da disfunção metabólica. Essa abordagem pode favorecer diagnóstico precoce, prevenção de progressão para diabetes tipo 2, escolha terapêutica mais racional, monitoramento individualizado e redução de complicações cardiometabólicas.

Assim, a principal contribuição desta revisão é demonstrar que a endocrinologia de precisão aplicada à resistência à insulina não representa apenas uma tendência tecnológica, mas uma necessidade clínica diante da heterogeneidade metabólica dos pacientes. A análise por subgrupos evidencia que diferentes estratégias terapêuticas apresentam maior ou menor relevância conforme o perfil clínico e biomarcador do indivíduo. Intervenções intensivas de

perda ponderal, cirurgia metabólica, terapias incretínicas e terapias cardiometabólicas devem ser compreendidas como ferramentas complementares, cuja seleção ideal depende da integração entre fisiopatologia, risco, prognóstico e resposta esperada.

Em síntese, a discussão dos achados confirma que o futuro do manejo da resistência à insulina deverá combinar acessibilidade clínica e sofisticação molecular. Índices simples como HOMA-IR e TyG continuarão relevantes para triagem e monitoramento, enquanto biomarcadores metabólicos, microRNAs e modelos preditivos poderão aprimorar a estratificação em contextos especializados. A consolidação desse modelo dependerá de estudos prospectivos, ensaios clínicos estratificados por biomarcadores e validação em populações diversas. Dessa forma, a endocrinologia de precisão poderá avançar de uma promessa conceitual para uma prática clínica efetiva, capaz de personalizar intervenções e melhorar desfechos metabólicos em indivíduos com resistência à insulina.

CONCLUSÃO

A presente revisão sistemática com abordagem de metanálise por subgrupos evidenciou que a resistência à insulina deve ser compreendida como uma condição metabólica heterogênea, multifatorial e progressiva, cuja avaliação exige integração entre parâmetros clínicos, biomarcadores laboratoriais, assinaturas metabolômicas, marcadores moleculares e resposta terapêutica individualizada. Os achados analisados demonstram que a endocrinologia de precisão representa um avanço relevante na compreensão e no manejo da resistência à insulina, ao permitir que pacientes com fenótipos metabólicos distintos sejam avaliados de forma mais específica, superando modelos tradicionais baseados apenas em categorias diagnósticas amplas.

Os biomarcadores clássicos, como HOMA-IR, HOMA- β , QUICKI, índice de Matsuda e índice TyG, permanecem ferramentas úteis para triagem, avaliação epidemiológica e estratificação inicial da resistência à insulina. Entretanto, sua utilização isolada apresenta limitações importantes, especialmente diante da complexidade fisiopatológica da disfunção metabólica. Nesse sentido, biomarcadores emergentes, como aminoácidos de cadeia ramificada, α -hidroxibutirato, assinaturas

metabolômicas, acilcarnitinas e microRNAs, ampliam a possibilidade de identificação precoce de indivíduos em risco, refinamento prognóstico e construção de modelos preditivos mais alinhados aos princípios da medicina de precisão.

A análise por subgrupos demonstrou que diferentes estratégias terapêuticas apresentam relevância distinta conforme o perfil clínico e metabólico do paciente. Intervenções intensivas de perda ponderal mostraram potencial para induzir remissão metabólica em subgrupos selecionados, especialmente quando associadas à manutenção sustentada da perda de peso. A cirurgia metabólica apresentou impacto expressivo em indivíduos com obesidade e diabetes tipo 2, reforçando seu papel em fenótipos com maior comprometimento metabólico. As terapias incretínicas modernas, incluindo agonistas GLP-1 e agonistas duplos GIP/GLP-1, demonstraram efeito relevante sobre peso corporal e controle glicêmico, enquanto os inibidores de SGLT2 reforçaram a importância de considerar proteção cardiovascular e renal na personalização terapêutica.

Os resultados também indicam que a metanálise por subgrupos é metodologicamente mais adequada para

esse campo, uma vez que a heterogeneidade entre estudos, populações, biomarcadores, intervenções e desfechos inviabiliza uma síntese quantitativa única sem perda de coerência clínica. A resistência à insulina, nesse contexto, deve ser analisada como um espectro de alterações metabólicas que pode exigir diferentes estratégias de avaliação e intervenção, conforme adiposidade, função beta-pancreática, risco cardiovascular, perfil bioquímico e probabilidade de resposta terapêutica.

Apesar dos avanços observados, ainda existem lacunas importantes para a consolidação da endocrinologia de precisão na prática clínica. Muitos biomarcadores emergentes ainda necessitam de validação externa, padronização metodológica, definição de pontos de corte, avaliação de custo-efetividade e comprovação de utilidade clínica real. Além disso, futuros ensaios clínicos devem incorporar estratificação prévia por biomarcadores e fenótipos metabólicos, permitindo avaliar se determinados perfis individuais predizem melhor resposta a intervenções comportamentais, farmacológicas, cirúrgicas ou combinadas.

A endocrinologia de precisão aplicada à resistência à insulina

representa uma fronteira científica promissora e clinicamente necessária. A integração entre biomarcadores clássicos, tecnologias ômicas, subclassificação metabólica e terapias personalizadas pode favorecer diagnóstico mais precoce, prevenção da progressão para diabetes tipo 2, seleção terapêutica mais racional e redução de complicações cardiometabólicas. Assim, o futuro do manejo da resistência à insulina deverá depender de modelos integrados, capazes de unir acessibilidade clínica, robustez científica e personalização terapêutica baseada em evidências.

REFERÊNCIAS

1. Chung WK, Erion K, Florez JC, Hattersley AT, Hivert MF, Lee CG, et al. Precision medicine in diabetes: a Consensus Report from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2020;43(7):1617-1635. doi:10.2337/dci20-0022.
2. Tobias DK, Merino J, Ahmad A, Aiken C, Benham JL, Bodhini D, et al. Second international consensus report on gaps and opportunities for the clinical translation of precision diabetes medicine. *Nat Med*. 2023;29(10):2438-2457. doi:10.1038/s41591-023-02502-5.
3. Misra S, Wagner R, Ozkan B, Benhalima K, Aroda VR, Immanuel J, et al. Precision subclassification of type 2 diabetes: a systematic review.

- Commun Med (Lond). 2023;3(1):138. doi:10.1038/s43856-023-00360-3.
4. Young KG, McDonald TJ, Shields BM, McInnes E, Jones AG, Hattersley AT, et al. Treatment effect heterogeneity following type 2 diabetes treatment with GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors: a systematic review. *Commun Med (Lond)*. 2023;3(1):137. doi:10.1038/s43856-023-00359-w.
 5. Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, Martinell M, Dorkhan M, Carlsson A, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(5):361-369. doi:10.1016/S2213-8587(18)30051-2.
 6. Dennis JM, Shields BM, Henley WE, Jones AG, Hattersley AT; MASTERMIND Consortium. Precision medicine in type 2 diabetes: clinical markers of insulin resistance are associated with altered short- and long-term glycemic response to DPP-4 inhibitor therapy. *Diabetes Care*. 2018;41(4):705-712. doi:10.2337/dc17-1827.
 7. Dennis JM. Precision medicine in type 2 diabetes: using individualized prediction models to optimize selection of treatment. *Diabetes*. 2020;69(10):2075-2085. doi:10.2337/dbi20-0002.
 8. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-419. doi:10.1007/BF00280883.
 9. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care*. 2004;27(6):1487-1495. doi:10.2337/diacare.27.6.1487.
 10. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(7):2402-2410. doi:10.1210/jcem.85.7.6661.
 11. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care*. 1999;22(9):1462-1470. doi:10.2337/diacare.22.9.1462.
 12. Simental-Mendía LE, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. *Metab Syndr Relat Disord*. 2008;6(4):299-304. doi:10.1089/met.2008.0034.
 13. Guerrero-Romero F, Simental-Mendía LE, González-Ortiz M, Martínez-Abundis E, Ramos-Zavala MG, Hernández-González SO, et al. The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity: comparison with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(7):3347-3351. doi:10.1210/jc.2010-0288.
 14. Newgard CB, An J, Bain JR, Muehlbauer MJ, Stevens RD, Lien LF, et al. A branched-chain amino acid-related metabolic signature that differentiates obese and lean humans and contributes to insulin resistance. *Cell Metab*. 2009;9(4):311-326. doi:10.1016/j.cmet.2009.02.002.
 15. Würtz P, Soininen P, Kangas AJ, Rönnemaa T, Lehtimäki T, Kähönen M, et al. Metabolic signatures of insulin resistance in 7098 young adults. *Diabetes*. 2012;61(6):1372-1380. doi:10.2337/db11-1355.
 16. Wang TJ, Larson MG, Vasán RS, Cheng S, Rhee EP, McCabe E, et al. Metabolite profiles and the risk of developing diabetes. *Nat Med*.

- 2011;17(4):448-453.
doi:10.1038/nm.2307.
17. Floegel A, Stefan N, Yu Z, Mühlenbruch K, Drogan D, Joost HG, et al. Identification of serum metabolites associated with risk of type 2 diabetes using a targeted metabolomic approach. *Diabetes*. 2013;62(2):639-648. doi:10.2337/db12-0495.
 18. Palmer ND, Stevens RD, Antinozzi PA, Anderson A, Bergman RN, Wagenknecht LE, et al. Metabolomic profile associated with insulin resistance and conversion to diabetes in the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(3):E463-E468. doi:10.1210/jc.2014-2357.
 19. Gall WE, Beebe K, Lawton KA, Adam KP, Mitchell MW, Nakhle PJ, et al. α -Hydroxybutyrate is an early biomarker of insulin resistance and glucose intolerance in a nondiabetic population. *PLoS One*. 2010;5(5):e10883. doi:10.1371/journal.pone.0010883.
 20. Batch BC, Shah SH, Newgard CB, Turer CB, Haynes C, Bain JR, et al. Branched chain amino acids are novel biomarkers for discrimination of metabolic wellness. *Metabolism*. 2013;62(7):961-969. doi:10.1016/j.metabol.2013.01.007.
 21. Zhao X, Han Q, Liu Y, Sun C, Gang X, Wang G. The relationship between branched-chain amino acid related metabolomic signature and insulin resistance: a systematic review. *J Diabetes Res*. 2016;2016:2794591. doi:10.1155/2016/2794591.
 22. Cai Y, Liu P, Xu Y, Xia Y, Peng X, Zhao H, et al. Biomarkers of obesity-mediated insulin resistance: focus on microRNAs. *Diabetol Metab Syndr*. 2023;15(1):167. doi:10.1186/s13098-023-01137-3.
 23. Kosmas CE, Bousvarou MD, Kostara CE, Papakonstantinou EJ, Peña Genao E, Guzman E. Biomarkers of insulin sensitivity/resistance. *J Int Med Res*. 2024;52(10):3000605241285550. doi:10.1177/03000605241285550.
 24. Beilerli A, Gareev I, Beylerli O, Yang G, Pavlov V, Aliev G. Regulation and mechanism of action of miRNAs on insulin resistance in skeletal muscle. *Noncoding RNA Res*. 2023;8(2):207-216. doi:10.1016/j.ncrna.2023.02.004.
 25. Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes: an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet*. 2018;391(10120):541-551. doi:10.1016/S0140-6736(17)33102-1.
 26. Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(5):344-355. doi:10.1016/S2213-8587(19)30068-3.
 27. Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. 5-year follow-up of the randomised Diabetes Remission Clinical Trial of continued support for weight loss maintenance in the UK: an extension study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2024;12(5):319-332. doi:10.1016/S2213-8587(24)00069-9.
 28. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Aminian A, Brethauer SA, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes: 5-year outcomes. *N Engl J Med*. 2017;376(7):641-651. doi:10.1056/NEJMoa1600869.

29. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaconelli A, Leccesi L, et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2012;366(17):1577-1585.
doi:10.1056/NEJMoa1200111.
30. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med.* 2021;384(11):989-1002.
doi:10.1056/NEJMoa2032183.
31. Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, Pérez Manghi FC, Fernández Landó L, Bergman BK, et al. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2021;385(6):503-515.
doi:10.1056/NEJMoa2107519.
32. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med.* 2022;387(3):205-216.
doi:10.1056/NEJMoa2206038.
33. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-2128.
doi:10.1056/NEJMoa1504720.