

# FISIOPATOLOGIA DA OBESIDADE E RESISTENCIA A INSULINA- UMA REVISÃO DE LITERATURA

## AUTOR

**Lidieny LACERDA**

**Pedro LIPORACI**

Discente do Curso de Medicina- UNILAGO

**Gabriela SEGURA**

Docente do Curso de Medicina- UNILAGO

## RESUMO

A obesidade é uma epidemia global, associada ao aumento do tecido adiposo, inflamação sistêmica e ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares e metabólicas, com destaque para a resistência à insulina, característica principal do diabetes tipo 2. Estima-se que 366 milhões de pessoas no mundo possuam diabetes tipo 2, com 55% dos casos atribuídos à obesidade. No Brasil, 75% da população com diabetes tipo 2 apresenta sobrepeso ou obesidade. Os mecanismos moleculares da resistência à insulina relacionada à obesidade estão sendo estudados, com ênfase na influência do excesso de tecido adiposo e do consumo elevado de gorduras, que ativam proteínas inflamatórias prejudicando a translocação do GLUT4 para a membrana plasmática. A transição nutricional global segue uma tendência em direção a uma dieta rica em gorduras e pobre em carboidratos complexos e fibras, conhecida como "dieta ocidental". Essas mudanças, aliadas à redução na atividade física, resultam no aumento da gordura corporal.

## PALAVRAS - CHAVE

Obesidade, Insulina, Morbidade, Resistencia

## ABSTRACT

Obesity is a global epidemic, associated with an increase in adipose tissue, systemic inflammation and the development of cardiovascular and metabolic diseases, with emphasis on insulin resistance, the main characteristic of type 2 diabetes. It is estimated that 366 million people worldwide have type 2 diabetes, with 55% of cases attributed to obesity. In Brazil, 75% of the population with type 2 diabetes is overweight or obese. The molecular mechanisms of insulin resistance related to obesity are being studied, with emphasis on the influence of excess adipose tissue and high fat consumption, which activate inflammatory proteins, impairing the translocation of GLUT4 to the plasma membrane. The global nutritional transition follows a trend toward a diet high in fat and low in complex carbohydrates and fiber, known as the "Western diet." These changes, combined with a reduction in physical activity, result in an increase in body fat.

**Keywords:** Obesity; Insulin; Morbidity; Resistance

### 1. INTRODUÇÃO

A obesidade é hoje uma epidemia global, uma vez que está diretamente ligada ao aumento do tecido adiposo, inflamação sistêmica e ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares e metabólicas. O excesso de peso é um fator de risco significativo para o desenvolvimento de resistência à insulina, que é a característica principal do diabetes tipo 2. Estima-se que 366 milhões de pessoas em todo o mundo tenham diabetes tipo 2, podendo chegar a 552 milhões até 2030, sendo que aproximadamente 55% desses casos estão associados à obesidade<sup>3</sup>. No Brasil, 75% da população com diabetes tipo 2 não possui um peso saudável, com 42,1% apresentando sobrepeso e 32,9% sofrendo de obesidade. (AB OLOKOBA; OA OBATERU; L.B. OLOKOBA, 2012; DEFRONZO; TRIPATHY, 2009; GOMES et al., 2006; MYOUNG SOOK HAN et al., 2013)

A resistência à insulina e a obesidade estão intrinsecamente interligadas, estabelecendo uma relação complexa que amplifica os riscos para a saúde metabólica. A obesidade, em especial a visceral, contribui para o desenvolvimento da resistência à insulina, uma condição na qual as células respondem de maneira reduzida aos sinais da insulina, resultando em níveis elevados de glicose no sangue. O tecido adiposo excessivo, especialmente quando localizado na região abdominal, libera substâncias inflamatórias e adipocinas que interferem no funcionamento normal da insulina. Por sua vez, a resistência à insulina perpetua o ciclo da obesidade, pois a diminuição da eficácia da insulina leva ao acúmulo de mais gordura. Essa interação bidirecional entre resistência à insulina e obesidade cria um ambiente propício para o desenvolvimento de condições metabólicas adversas, como diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares, destacando a importância de abordagens integradas no tratamento e prevenção dessas duas condições inter-relacionadas. (GOMES et al., 2006; HOLLAND et al., 2011)

Os mecanismos moleculares envolvidos na resistência à insulina, relacionados à obesidade, estão sendo intensamente estudados. As evidências científicas indicam que o excesso de tecido adiposo e o consumo elevado de gorduras podem sintetizar e ativar proteínas com propriedades inflamatórias que afetam a via intracelular da insulina, prejudicando a translocação do GLUT4 para a membrana plasmática. (HOLLAND et al., 2011)

É possível constatar que as tendências de transição nutricional que têm ocorrido ao longo deste século em diversos países ao redor do mundo convergem para a adoção de uma dieta mais rica em gorduras, especialmente as de origem animal, açúcares e alimentos refinados, ao mesmo tempo em que há uma redução na ingestão de

carboidratos complexos e fibras. Esse padrão alimentar é conhecido como "dieta ocidental. Quando combinamos essa mudança com o declínio gradual da atividade física das pessoas, observamos mudanças simultâneas na composição corporal, notadamente um aumento na quantidade de gordura corporal. No contexto brasileiro, pesquisas confirmam que essas transformações nos padrões de alimentação, relacionadas a mudanças demográficas, socioeconômicas e epidemiológicas ao longo do tempo, estão associadas a uma redução progressiva da desnutrição e a um aumento da prevalência da obesidade. (MONTEIRO et al., 2023)

## **2. METODOLOGIA**

Para a realização deste estudo, conduzimos uma busca sistemática abrangente em diversas bases de dados acadêmicas, incluindo o PubMed e o Google Scholar. O objetivo dessa busca era obter uma visão completa da literatura científica existente sobre o tema em questão. Os termos-chave selecionados para orientar a pesquisa foram "obesidade", "insulina", "resistência" e "morbidade". Esses termos foram estrategicamente empregados para delinear o escopo da investigação, facilitando a identificação de artigos diretamente relevantes para a revisão em questão. Após a fase inicial de seleção, os artigos escolhidos foram submetidos a uma avaliação crítica rigorosa, na qual foram considerados critérios de relevância e qualidade metodológica. Essa abordagem metodológica foi adotada para assegurar a robustez e a confiabilidade dos dados incorporados nesta revisão bibliográfica.

## **3. REVISÃO DA LITERATURA**

A obesidade, hoje reconhecida como uma epidemia global, está intrinsecamente ligada ao aumento do tecido adiposo, à inflamação sistêmica e ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares e metabólicas, com destaque para a resistência à insulina, que é a característica principal do diabetes tipo 2. A magnitude desses problemas de saúde é alarmante, com estimativas indicando que o número de pessoas com diabetes tipo 2 poderá ultrapassar 552 milhões até 2030, sendo aproximadamente 55% desses casos atribuídos à obesidade. No Brasil, observa-se que uma parcela significativa da população com diabetes tipo 2 não mantém um peso saudável, sendo 42,1% classificados como sobrepeso e 32,9% como obesos. (AB OLOKOBA; OA OBATERU; L.B. OLOKOBA, 2012; DEFRONZO; TRIPATHY, 2009; GOMES et al., 2006; MYOUNG SOOK HAN et al., 2013)

Nesse sentido, essa doença com uma incidência crescente em níveis alarmantes em todo o mundo, estima-se que mais de 650 milhões de adultos sejam afetados, evidenciando uma tendência preocupante de aumento nos últimos anos. No contexto brasileiro, observa-se uma transição nutricional acelerada, com uma prevalência de obesidade que tem triplicado nas últimas décadas. Esse fenômeno é resultado de mudanças nos hábitos alimentares, urbanização acelerada e estilo de vida sedentário. As consequências da obesidade para o Brasil são significativas, contribuindo para o aumento das taxas de doenças crônicas não transmissíveis, como diabetes, doenças cardiovasculares e hipertensão. Além disso, a sobrecarga no sistema de saúde é evidente, com custos crescentes associados ao tratamento e manejo das complicações relacionadas à obesidade. Diante desse cenário, torna-se imperativo desenvolver estratégias abrangentes e eficazes para prevenção e controle da obesidade no Brasil, visando não apenas a melhoria da saúde individual, mas também a sustentabilidade do sistema de saúde como um todo. (AB OLOKOBA; OA OBATERU; L.B. OLOKOBA, 2012; DEFRONZO; TRIPATHY, 2009; GOMES et al., 2006)

Admite-se que a obesidade é uma condição complexa e multifatorial caracterizada pelo acúmulo excessivo de tecido adiposo no organismo. A relação intrínseca entre obesidade e resistência à insulina, um fenômeno

central na fisiopatologia do diabetes tipo 2, é amplamente estudada pela comunidade científica. A adiposidade aumentada em indivíduos obesos desencadeia uma série de eventos fisiológicos que contribuem para a resistência à insulina. O tecido adiposo funciona não apenas como um reservatório de energia, mas também como um órgão endócrino ativo, secretando adipocinas e citocinas que desempenham um papel crítico na homeostase metabólica. O desequilíbrio na produção dessas substâncias, associado à liberação elevada de ácidos graxos livres e a inflamação de baixo grau, interfere diretamente na sinalização insulínica nos tecidos periféricos. Esse cenário desafiador na fisiologia molecular da obesidade e da resistência à insulina destaca a importância de investigações mais aprofundadas para elucidar os mecanismos específicos subjacentes, visando a identificação de alvos terapêuticos eficazes e estratégias de intervenção preventiva. (HOLLAND et al., 2011; MONTEIRO et al., 2023)

A insulina é um hormônio anabólico produzido pelas células-beta do pâncreas. Sua síntese é estimulada pelo aumento dos níveis de glicose no sangue após as refeições, e ela exerce suas ações em diferentes tecidos, incluindo músculo esquelético, fígado e tecido adiposo. Entre suas funções metabólicas, destacam-se a captação de glicose, o estímulo à síntese de proteínas, ácidos graxos e glicogênio, além da redução da produção hepática de glicose, da lipólise e da proteólise. A resistência à insulina representa uma disfunção metabólica que resulta em alterações intracelulares, prejudicando a translocação de vesículas contendo GLUT4 para a membrana celular. Isso reduz a capacidade do músculo esquelético e de outros tecidos de captar glicose para as células, levando a um estado hiperglicêmico. Os mecanismos subjacentes ao desenvolvimento da resistência à insulina associada à obesidade envolvem modificações em etapas específicas da sinalização da insulina. Estas modificações incluem uma diminuição na concentração e na atividade quinase do receptor de insulina (IR), na fosforilação de tirosina em IRS-1 e IRS-2, e na atividade de PI3q. (CASTRO et al., 2013; LIN et al., 2011; UENO et al., 2005)

É importante notar que a fosforilação de IRS-1 pode ocorrer tanto em resíduos de tirosina, que são necessários para a subsequente fosforilação de PI3q, como em resíduos de serina. Essa fosforilação em serina pode ser influenciada por proteínas inflamatórias, o que compromete a atividade de PI3q e a translocação do GLUT4 para a membrana plasmática. (MAYER; BELSHAM, 2010)

A obesidade está intrinsecamente relacionada a algumas das doenças mais prevalentes na sociedade atual, sendo o diabetes mellitus um dos principais riscos. Quando o Índice de Massa Corporal (IMC) ultrapassa 35 kg/m<sup>2</sup>, o risco de desenvolver diabetes aumenta significativamente, com um aumento de 93 vezes para as mulheres e 42 vezes para os homens. Os riscos para a saúde crescem desproporcionalmente em relação ao aumento de peso, seguindo uma curva que se assemelha a uma forma de "J". Além disso, a obesidade se mostra ainda mais prejudicial para fumantes, aumentando o risco de mortalidade. Comparando com pessoas com peso normal, homens com um excesso de 20% em relação ao peso desejado têm 20% mais chances de falecer por todas as causas. Eles possuem o dobro do risco de morte por diabetes, 40% mais chances de desenvolver disfunções na vesícula biliar e 25% mais chances de sofrer de doenças coronarianas. Para homens com um excesso de peso de 40%, a mortalidade por todas as causas é 55% maior, apresentando um aumento de 70% no risco de doenças coronarianas e um risco quatro vezes maior de morte por diabetes em comparação com pessoas com peso normal. Embora as doenças coronarianas sejam a principal causa de morte relacionada à obesidade, pessoas obesas frequentemente desenvolvem outras condições que aumentam sua predisposição à mortalidade, especialmente diabetes mellitus, distúrbios do trato digestivo e neoplasias. (HARDIN et al., 1995; JUNG, 1997)

A ocorrência de complicações da obesidade não depende apenas do excesso de peso, mas também da distribuição da gordura corporal. A gordura intra-abdominal, localizada na região central ou abdominal (conhecida como obesidade em forma de maçã ou androide), é um fator de risco para distúrbios metabólicos e é determinada

pela relação entre as circunferências da cintura e do quadril. Esta gordura visceral é metabolicamente ativa, liberando substâncias pró-inflamatórias e adipocinas que contribuem para a resistência à insulina e inflamação sistêmica. Além disso, a acumulação de gordura intra-hepática, caracterizada pelo depósito de gordura no fígado, está intrinsecamente ligada à esteatose hepática não alcoólica (NASH) e pode progredir para cirrose hepática. A medida da circunferência abdominal, por sua vez, serve como um indicador prático do acúmulo de gordura visceral e está associada a um maior risco de doenças cardiovasculares e metabólicas. (PAMFILIO et al., 2000)

Os mecanismos moleculares subjacentes à resistência à insulina relacionada à obesidade estão sendo exaustivamente investigados, evidenciando o papel crítico do excesso de tecido adiposo e do consumo elevado de gorduras na ativação de proteínas inflamatórias que interferem na via intracelular da insulina, comprometendo a translocação do GLUT4 para a membrana plasmática. (BELSHAM, 2010; HARDIN et al., 1995; MAYER; POIRIER et al., 2006)

O contexto de transição nutricional global, marcado por uma dieta rica em gorduras, açúcares e alimentos refinados, aliado ao declínio progressivo da atividade física, tem conduzido a alterações simultâneas na composição corporal, particularmente um aumento no acúmulo de gordura. No cenário brasileiro, essas mudanças nos padrões alimentares, influenciadas por fatores demográficos, socioeconômicos e epidemiológicos ao longo do tempo, têm contribuído para uma progressiva redução da desnutrição e um aumento na prevalência da obesidade. (BELSHAM, 2010; HARDIN et al., 1995; MAYER; POIRIER et al., 2006)

O tratamento da obesidade demanda uma abordagem multidisciplinar, reconhecendo a complexidade e as ramificações dessa condição de saúde. Envolver uma equipe de profissionais de diferentes áreas é essencial para oferecer uma assistência abrangente e personalizada aos indivíduos afetados. A integração de especialistas, como endocrinologistas, nutricionistas, psicólogos, fisioterapeutas e cirurgiões bariátricos, permite a criação de estratégias terapêuticas que abordam não apenas a perda de peso, mas também as comorbidades associadas, como diabetes e hipertensão. A orientação nutricional personalizada, a promoção de hábitos alimentares saudáveis, a implementação de programas de exercícios físicos adaptados e o suporte psicológico são componentes fundamentais desse enfoque holístico. Em casos mais graves, a cirurgia bariátrica pode ser considerada, sendo crucial a colaboração entre cirurgiões, endocrinologistas e profissionais de saúde mental para garantir uma transição segura e eficaz. O tratamento multidisciplinar não apenas maximiza as chances de sucesso na perda de peso, mas também visa melhorar a qualidade de vida global do paciente, considerando aspectos físicos, emocionais e metabólicos de maneira integrada. (BELSHAM, 2010; HARDIN et al., 1995; MAYER; POIRIER et al., 2006)

#### **4. CONCLUSÃO**

Os resultados desta revisão bibliográfica destacam de maneira inequívoca a imperatividade da implementação de abordagens abrangentes para prevenção e tratamento da obesidade, com o intuito de mitigar seu impacto negativo na sociedade. A compreensão aprofundada dos intrincados mecanismos moleculares subjacentes à resistência à insulina revela-se não apenas como um pilar essencial para o avanço do conhecimento científico, mas também como um elemento fundamental para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas altamente direcionadas. Além disso, a percepção da influência significativa dos padrões alimentares e do estilo de vida na saúde emerge como uma peça-chave, especialmente em face das marcantes tendências de transição nutricional que exercem impacto na saúde global. A busca incessante por estratégias que promovam não apenas uma alimentação saudável, mas também a promoção ativa da atividade física, assume uma

relevância ainda mais premente à luz das crescentes implicações da obesidade em escala mundial. Esses achados não apenas fortalecem a base de conhecimento sobre a fisiopatologia da obesidade e resistência à insulina, mas também oferecem perspectivas valiosas para orientar políticas de saúde pública e práticas clínicas, reforçando a necessidade de abordagens holísticas e personalizadas no enfrentamento desse desafio de saúde global.

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AB OLOKOBA; OA OBATERU; L.B. OLOKOBA. Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of Current Trends. **Oman Medical Journal**, v. 27, n. 4, p. 269–273, 16 jul. 2012.

CASTRO, G. et al. Diet-induced obesity induces endoplasmic reticulum stress and insulin resistance in the amygdala of rats. **FEBS Open Bio**, v. 3, n. 1, p. 443–449, 1 jan. 2013.

DEFRONZO, R. A.; TRIPATHY, D. Skeletal Muscle Insulin Resistance Is the Primary Defect in Type 2 Diabetes. **Diabetes Care**, v. 32, n. suppl\_2, p. S157–S163, 1 nov. 2009.

GOMESM. B. et al. Prevalência de sobrepeso e obesidade em pacientes com diabetes mellitus do tipo 2 no Brasil: estudo multicêntrico nacional. **Arquivos Brasileiros De Endocrinologia E Metabologia**, v. 50, n. 1, p. 136–144, 1 fev. 2006.

HARDIN, D. S. et al. Mechanisms of enhanced insulin sensitivity in endurance-trained athletes: effects on blood flow and differential expression of GLUT 4 in skeletal muscles. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, 1 ago. 1995.

HOLLAND, W. L. et al. Lipid-induced insulin resistance mediated by the proinflammatory receptor TLR4 requires saturated fatty acid–induced ceramide biosynthesis in mice. **Journal of Clinical Investigation**, v. 121, n. 5, p. 1858–1870, 2 maio 2011.

JUNG, R. T. Obesity as a disease. **British Medical Bulletin**, v. 53, n. 2, p. 307–321, 1 jan. 1997.

LIN, H. et al. Diabetes in Mice With Selective Impairment of Insulin Action in Glut4-Expressing Tissues. **Diabetes**, v. 60, n. 3, p. 700–709, 21 fev. 2011.

MAYER, C.; BELSHAM, D. D. Central Insulin Signaling Is Attenuated by Long-Term Insulin Exposure via Insulin Receptor Substrate-1 Serine Phosphorylation, Proteasomal Degradation, and Lysosomal Insulin Receptor Degradation. **Endocrinology**, v. 151, n. 1, p. 75–84, 1 jan. 2010.

MONTEIRO, C. A. et al. Da desnutrição para a obesidade: a transição nutricional no Brasil. **Bvsalud.org**, p. 247–55, 2023.

MYOUNG SOOK HAN et al. JNK Expression by Macrophages Promotes Obesity-Induced Insulin Resistance and Inflammation. **Science**, v. 339, n. 6116, p. 218–222, 11 jan. 2013.

PAMFILIO, R *et al.* OBESIDADE: ETIOLOGIA, MORBIDADE E TRATAMENTO OBESIDADE: ATUALIZAÇÃO SOBRE SUA ETIOLOGIA, MORBIDADE E TRATAMENTO. **Rev. Nutr**, v. 13, n. 1, p. 17–28, 2000.

POIRIER, P. et al. Obesity and Cardiovascular Disease: Pathophysiology, Evaluation, and Effect of Weight Loss. **Circulation**, v. 113, n. 6, p. 898–918, 14 fev. 2006.

UENO, M. et al. Regulation of insulin signalling by hyperinsulinaemia: role of IRS-1/2 serine phosphorylation and the mTOR/p70 S6K pathway. **Diabetologia**, v. 48, n. 3, p. 506–518, 4 fev. 2005.