www.revistaft.com.br

Revista FT | ISSN 1678-0817 | v. 30, n. 163, 2026 | DOI: 10.69849/mqjyk785

Resistência à insulina associada à obesidade: mecanismos fisiopatológicos e progressão para o diabetes mellitus tipo 2

Insulin resistance associated with obesity: pathophysiological mechanisms and progression to type 2 diabetes mellitus

Ana Laura Souza Castro[1]
Karoliny Flávia da Silva Santos[2]
Lara Lopes Gomes[3]
Samyr Machado Querobino (Orientador)

RESUMO

A obesidade é uma das principais causas evitáveis de morbimortalidade no mundo, e sua expansão acompanha o aumento da prevalência do diabetes mellitus tipo 2 (DM2), doença em que a resistência à insulina representa o distúrbio inicial. Esta revisão integrativa teve como objetivo sintetizar os mecanismos moleculares que associam a obesidade à resistência insulínica e à progressão para o DM2, abrangendo as vias de sinalização da insulina, a participação do tecido adiposo e da inflamação crônica de baixo grau e a disfunção das células β pancreáticas. As buscas foram realizadas nas bases PubMed/MEDLINE, BVS/LILACS Plus e SciELO, com descritores DeCS/MeSH combinados por operadores booleanos, e 34 estudos compuseram a síntese. Em condições fisiológicas, a ligação da insulina ao seu receptor ativa a via IRS/PI3K/Akt e promove a translocação do GLUT4. Na obesidade, o acúmulo de ácidos graxos livres, diacilglicerol e ceramidas, somado à hipóxia do tecido adiposo hipertrofiado e à infiltração de macrófagos pró-inflamatórios, ativa as quinases JNK, IKKβ e PKC e o inflamassoma NLRP3, o que interrompe essa cascata. A inflamação originada no tecido adiposo foi o mecanismo descrito de forma mais consistente entre os estudos, enquanto a disbiose intestinal e as alterações epigenéticas aparecem como mecanismos emergentes, ainda documentados em menor número de investigações. Quando a hiperinsulinemia compensatória deixa de manter a glicemia, as células β passam a sofrer estresse do retículo endoplasmático, glicotoxicidade, lipotoxicidade e deposição

[1] Graduanda em biomedicina pelo Centro Universitário UNA, campus Bom Despacho, MG - Brasil. E-MAIL: anascsamonte13@gmail.com
[2] Graduanda em biomedicina pelo Centro Universitário UNA, campus Bom Despacho, MG - Brasil. E-MAIL: Karolinysilva648@gmail.com
[3] Graduanda em biomedicina pelo Centro Universitário UNA, campus Bom Despacho, MG - Brasil. E-MAIL: ll8134308@gmail.com

de amiloide insular, o que leva à perda progressiva de sua função e ao DM2. Reconhecer essa sequência ajuda a identificar em que pontos a prevenção e o tratamento podem ser mais eficazes.
Palavras-chave: Obesidade. Resistência à insulina. Diabetes mellitus tipo 2. Tecido adiposo. Inflamação.

ABSTRACT

Obesity is one of the leading preventable causes of morbidity and mortality worldwide, and its rise parallels the increasing prevalence of type 2 diabetes mellitus (T2DM), a disease in which insulin resistance is the initial disorder. This integrative review aimed to synthesize the molecular mechanisms linking obesity to insulin resistance and to the progression to T2DM, covering insulin signaling pathways, the role of adipose tissue and chronic low-grade inflammation, and pancreatic β-cell dysfunction. Searches were conducted in the PubMed/MEDLINE, BVS/LILACS Plus and SciELO databases using DeCS/MeSH descriptors combined with Boolean operators, and 34 studies were included in the synthesis. Under physiological conditions, insulin binding to its receptor activates the IRS/PI3K/Akt pathway and promotes GLUT4 translocation. In obesity, the accumulation of free fatty acids, diacylglycerol and ceramides, combined with hypoxia in hypertrophied adipose tissue and the infiltration of pro-inflammatory macrophages, activates the JNK, IKKβ and PKC kinases and the NLRP3 inflammasome, thereby disrupting this cascade. Adipose tissue-derived inflammation was the mechanism most consistently described across studies, whereas gut dysbiosis and epigenetic changes emerge as additional mechanisms, still documented in fewer investigations. When compensatory hyperinsulinemia can no longer maintain blood glucose, β-cells undergo endoplasmic reticulum stress, glucotoxicity, lipotoxicity and islet amyloid deposition, leading to a progressive loss of function and to T2DM. Recognizing this sequence helps identify the points at which prevention and treatment may be most effective.
Keywords: Obesity. Insulin resistance. Type 2 diabetes mellitus. Adipose tissue. Inflammation.

1. INTRODUÇÃO

A obesidade é reconhecida pela Organização Mundial da Saúde como uma das mais graves epidemias contemporâneas. Sua prevalência mundial entre adultos mais que dobrou entre 1990 e 2022, ano em que cerca de 16% dos adultos viviam com a condição (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2023). Esse crescimento acompanha de perto o aumento da incidência do diabetes mellitus tipo 2 (DM2), e a coincidência tem explicação biológica: a resistência à insulina que surge na obesidade é o ponto de partida do processo que culmina no diabetes (KLEIN et al., 2022).

No Brasil, o cenário também é preocupante. Segundo o Vigitel, a prevalência de obesidade em adultos passou de 11,8%, em 2006, para 25,7%,

em 2024, e, no mesmo período, o diagnóstico médico de diabetes passou de 5,5% para 12,9% (BRASIL, 2025). Esse avanço ocorreu mesmo diante de mudanças favoráveis em alguns hábitos monitorados pelo inquérito, como a queda no consumo de refrigerantes e sucos artificiais e o aumento da atividade física moderada no lazer. Isso sugere que vários fatores atuam em conjunto, entre eles o envelhecimento populacional e a redução da atividade física ligada ao deslocamento cotidiano (BRASIL, 2025). Atualmente, cerca de um em cada quatro adultos brasileiros tem obesidade e aproximadamente um em cada oito já recebeu o diagnóstico de diabetes (BRASIL, 2025).

Esse avanço tem consequências diretas para o sistema de saúde. Nilson et al. (2020) estimaram que, em 2018, os gastos do Sistema Único de Saúde (SUS) com hipertensão, diabetes e obesidade somaram R$ 3,45 bilhões em hospitalizações, procedimentos ambulatoriais e medicamentos, e o diabetes respondeu por cerca de 30% desse valor. A esses custos diretos somam-se as complicações crônicas, as limitações funcionais e as mortes precoces associadas ao mau controle glicêmico, que afetam o indivíduo, a família e toda a rede de cuidados (KAHN; COOPER; DEL PRATO, 2014).

Entender por que a obesidade evolui para uma doença metabólica manifesta exige, antes de tudo, compreender o que a insulina faz e o que deixa de acontecer quando os tecidos deixam de responder a ela. Esse hormônio é central na regulação energética: facilita a entrada de glicose nas células, reduz a produção hepática de glicose e controla o armazenamento de gordura. Em nível molecular, a insulina se liga ao seu receptor, que possui atividade tirosina-quinase, e desencadeia a fosforilação dos substratos do receptor de insulina IRS-1 e IRS-2. Essas proteínas ativam a via PI3K/Akt, que, no músculo e no tecido adiposo, promove a translocação do transportador GLUT4 para a membrana celular e permite a captação de glicose (SALTIEL; KAHN, 2001; TANIGUCHI; EMANUELLI; KAHN, 2006). A resistência à insulina ocorre quando essa cascata falha e os tecidos, sobretudo músculo esquelético, fígado e tecido adiposo, perdem sensibilidade ao hormônio. A obesidade, especialmente o acúmulo de gordura visceral, é o fator mais fortemente associado a esse processo (WAJCHENBERG, 2000).

O tecido adiposo, porém, não atua apenas como depósito de energia. Ele funciona como órgão endócrino e libera substâncias com ação sistêmica, como leptina e adiponectina, cuja produção se altera profundamente na

obesidade (KERSHAW; FLIER, 2004). Quando a expansão do tecido adiposo ultrapassa a capacidade de formação de novos vasos sanguíneos, instala-se um quadro de hipóxia que leva à morte de adipócitos e ao recrutamento de macrófagos para o tecido (TRAYHURN, 2013). Essas células passam a produzir de forma contínua mediadores inflamatórios, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF-α) e a interleucina 6 (IL-6), que ativam as quinases intracelulares JNK (c-Jun N-terminal quinase) e IKKβ (quinase β do inibidor do κB) (HIROSUMI et al., 2002; CAI et al., 2005). Uma vez ativadas, essas enzimas fosforilam o IRS-1 em resíduos de serina, o que bloqueia a propagação do sinal da insulina e impede que o GLUT4 chegue à superfície celular (BOURA-HALFON; ZICK, 2009). Somado ao excesso de ácidos graxos circulantes, esse quadro é hoje reconhecido como uma das principais ligações entre obesidade e perda de sensibilidade à insulina (KAHN; HULL; UTZSCHNEIDER, 2006).

A progressão da resistência à insulina para o diabetes depende da capacidade das células β pancreáticas de manter a secreção aumentada de insulina. No início, essa compensação funciona; com o tempo, porém, a exposição contínua a lipídios, a mediadores inflamatórios e, depois, à própria hiperglicemia lesa essas células, que reduzem progressivamente a secreção de insulina e acabam entrando em apoptose (KAHN, 2003). Um dos mecanismos envolvidos é o acúmulo de proteínas mal enoveladas no retículo endoplasmático, que dispara a resposta a proteínas mal enoveladas (UPR, do inglês *unfolded protein response*); quando essa resposta se prolonga, a célula é conduzida à morte programada (EIZIRIK; CARDOZO; CNOP, 2008; HOTAMISLIGIL, 2010). Soma-se a isso a formação de depósitos de amiloide nas ilhotas pancreáticas, presentes em mais de 90% dos pacientes com DM2, cujos oligômeros tóxicos danificam a membrana das células β (HAATAJA et al., 2008).

A escolha do tema surgiu da percepção, ao longo da formação em Biomedicina, de que a fisiopatologia da resistência à insulina costuma ser apresentada de forma fragmentada nas disciplinas do curso. Compreender onde e como cada etapa falha permite pensar em intervenções antes que a perda da função das células β se torne irreversível. Diante do impacto que a obesidade e o diabetes já representam para a saúde pública brasileira,

organizar essas etapas de forma clara também contribui para que a prevenção e o tratamento cheguem no momento adequado.

2. OBJETIVOS

Esta revisão integrativa teve como objetivo geral sintetizar, com base na literatura científica, os mecanismos moleculares e os processos fisiopatológicos que associam a obesidade à resistência insulínica e à progressão para o DM2. Como objetivos específicos, buscou-se: a) descrever as vias de sinalização da insulina e os pontos em que a obesidade as compromete; b) apresentar a contribuição do tecido adiposo e da inflamação crônica de baixo grau para o desenvolvimento da resistência à insulina; e c) discutir os processos de disfunção e falência das células β pancreáticas na progressão para o DM2.

3. METODOLOGIA

Este trabalho consiste em uma revisão integrativa da literatura, conduzida segundo as etapas descritas por Whittemore e Knafl (2005): identificação do problema, busca na literatura, avaliação dos dados, análise dos dados e apresentação dos resultados. Esse desenho foi escolhido porque a literatura sobre mecanismos fisiopatológicos reúne estudos de natureza muito distinta, como experimentos em modelos celulares e animais, investigações clínicas, estudos genéticos e revisões, que não podem ser combinados por metanálise. A revisão integrativa permite reunir essa diversidade de fontes e reconstruir o conjunto de mecanismos que conectam a obesidade à resistência insulínica e ao DM2.

A pergunta norteadora foi construída no formato PEO (população, exposição e desfecho), já que não havia comparação entre intervenções: população de indivíduos com obesidade; exposição à disfunção do tecido adiposo e à inflamação crônica de baixo grau; e desfecho de resistência à insulina e progressão para o DM2. Assim, definiu-se a pergunta: “Quais mecanismos moleculares associam a obesidade à resistência insulínica e à progressão para o diabetes mellitus tipo 2?”.

As buscas foram realizadas nas bases PubMed/MEDLINE, BVS/LILACS Plus e SciELO, com levantamento inicial em julho de 2026, refinamento da estratégia em agosto e busca final encerrada em 14 de setembro de 2026.

Foram utilizados os descritores DeCS/MeSH *insulin resistance*, *obesity*, *adipose tissue*, *inflammation* e *type 2 diabetes mellitus*, além do termo livre *beta-cell dysfunction*, combinados pelos operadores booleanos AND e OR. Foram considerados elegíveis artigos originais, revisões e metanálises, em português ou inglês, publicados em periódicos indexados nas bases consultadas e voltados aos mecanismos de sinalização insulínica, ao tecido adiposo, à inflamação ou à disfunção da célula β. Foram excluídos resumos de congresso, cartas ao editor, comunicações curtas e trabalhos centrados apenas em desfechos clínicos ou em tratamento farmacológico, sem aprofundamento dos mecanismos envolvidos. Não houve restrição quanto ao período de publicação, pois trabalhos clássicos sobre o tema, como Saltiel e Kahn (2001) e Hotamisligil (2006), continuam sendo referência central na literatura recente.

O percurso de seleção foi organizado segundo a estrutura do fluxograma PRISMA 2020 (PAGE et al., 2021). Como este trabalho não é uma revisão sistemática, apenas o diagrama de fluxo foi adotado, sem aplicação integral da lista de verificação do PRISMA. As buscas recuperaram 12.707 registros no PubMed/MEDLINE, 51.678 na BVS/LILACS Plus e 104 na SciELO, totalizando 64.489 referências. Após a remoção de 42.300 duplicatas, restaram 22.189 registros únicos. A triagem por título e resumo excluiu 21.987 trabalhos, e os 202 restantes foram lidos na íntegra. Destes, 168 foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade e 34 estudos foram incluídos na síntese, conforme a Tabela 1.

A triagem e a seleção foram realizadas pelas três autoras, de forma conjunta, com resolução das divergências por consenso, sob orientação do Prof. Samyr Machado Querobino. De cada estudo foram extraídos autoria, ano, tipo de investigação e principal achado relacionado aos mecanismos fisiopatológicos. Devido à heterogeneidade dos desenhos incluídos, não foi realizada análise estatística combinada; os achados foram organizados em síntese narrativa e temática, seguindo a sequência fisiopatológica, da sinalização insulínica normal à falência da célula β.

Tabela 1 – Fluxo de seleção dos estudos

Etapa	Número de registros
Identificação	
PubMed/MEDLINE	**12.707**
BVS/LILACS Plus	**51.678**
SciELO	**104**
Total de registros recuperados	**64.489**
Remoção de duplicatas entre bases	**42.300**
Registros únicos	**22.189**
Triagem	
Excluídos por título e resumo	**21.987**
Avaliados na íntegra	**202**
Elegibilidade	
Excluídos por não atenderem aos critérios	**168**
Incluídos na síntese	**34**

Fonte: elaborada pelas autoras (2026), com base em Page et al. (2021).

4. DESENVOLVIMENTO E RESULTADOS

A tabela 2 reúne as 35 fontes analisadas,dividindo as informações em autoria e ano, tipo de estudo, principal achado e eixo temático. Foram ordenadas dessa maneira com a finalidade de organizar os achados, para maior compreensão do leito.

Tabela 2 - Caracterização das referências utilizadas na revisão integrativa

Autoria e ano	Tipo de estudo	Foco e achado principal	Eixo temático
Ali (2013)	Revisão	Aborda fatores genéticos envolvidos no diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e sua contribuição para a doença.	Fatores complementares

Autoria e ano	Tipo de estudo	Foco e achado principal	Eixo temático
Boura-Halfon; Zick (2009)	Revisão	Discute a fosforilação das proteínas IRS e suas implicações na ação da insulina e na resistência insulínica.	Sinalização da insulina
Brasil – Ministério da Saúde (2025)	Relatório epidemiológico	Apresenta dados de vigilância sobre fatores de risco e proteção para doenças crônicas no Brasil, incluindo indicadores relacionados à obesidade.	Epidemiologia e saúde pública
Burcelin et al. (2011)	Revisão	Explora a participação da microbiota intestinal na patogênese do diabetes e suas possíveis implicações terapêuticas.	Fatores complementares
Cai et al. (2005)	Estudo experimental	Investiga como a ativação hepática das vias IKK-β e NF-κB pode desencadear resistência à insulina local e sistêmica.	Tecido adiposo e inflamação
Choe et al. (2016)	Revisão	Analisa o remodelamento do tecido adiposo e sua influência no metabolismo energético e nos distúrbios metabólicos.	Tecido adiposo e inflamação
Duewell et al. (2010)	Estudo experimental	Investiga a ativação do inflamassoma NLRP3 por cristais de colesterol e sua participação na aterogênese.	Inflamação e complicações metabólicas
Eizirik; Cardozo; Cnop (2008)	Revisão	Discute o papel do estresse do retículo endoplasmático na disfunção das células β e no desenvolvimento do diabetes.	Células β pancreáticas
Gerber; Rutter (2017)	Revisão	Aborda os efeitos do estresse oxidativo e da hipóxia sobre a função das células β pancreáticas no diabetes.	Células β pancreáticas
Glass; Olefsky (2012)	Revisão	Analisa a participação da inflamação e da sinalização lipídica na origem da resistência à insulina.	Tecido adiposo e inflamação
Grant; Dixit (2013)	Revisão	Explora os mecanismos de ativação do inflamassoma e sua relação com o desenvolvimento do DM2.	Tecido adiposo e inflamação
Haataja et al. (2008)	Revisão	Examina o depósito de amiloide nas ilhotas pancreáticas e a hipótese de toxicidade dos oligômeros de IAPP no DM2.	Células β pancreáticas
Hirosumi et al. (2002)	Estudo experimental	Investiga o papel central da via JNK na associação entre obesidade e resistência à insulina.	Tecido adiposo e inflamação
Hotamisligil (2006)	Revisão	Discute a relação entre inflamação e distúrbios metabólicos, incluindo obesidade e resistência à insulina.	Tecido adiposo e inflamação
Hotamisligil (2010)	Revisão	Aborda o estresse do retículo endoplasmático e sua relação com a inflamação e as doenças metabólicas.	Tecido adiposo e inflamação
Kahn (2003)	Revisão	Analisa as contribuições relativas da resistência à insulina e da disfunção das células β para a fisiopatologia do DM2.	Células β pancreáticas
Kahn; Cooper; Del Prato (2014)	Revisão	Apresenta a fisiopatologia do DM2 e a evolução das abordagens terapêuticas, considerando os mecanismos envolvidos na doença.	Fisiopatologia do DM2
Kahn; Hull; Utzschneider (2006)	Revisão	Explora os mecanismos que relacionam obesidade, resistência à insulina e desenvolvimento do DM2.	Obesidade e resistência à insulina
Kershaw; Flier (2004)	Revisão	Caracteriza o tecido adiposo como órgão endócrino e discute a função das adipocinas na regulação metabólica.	Tecido adiposo e inflamação

Autoria e ano	Tipo de estudo	Foco e achado principal	Eixo temático
Klein et al. (2022)	Revisão	Examina os mecanismos pelos quais a obesidade favorece o desenvolvimento do diabetes.	Obesidade e resistência à insulina
Lacerda; Malheiros; Abreu (2016)	Revisão	Aborda as adipocinas e o papel endócrino do tecido adiposo na regulação do metabolismo.	Tecido adiposo e inflamação
Leahy (2005)	Revisão	Apresenta os mecanismos envolvidos na patogênese do DM2.	Fisiopatologia do DM2
Lecoutre; Maqdasy; Breton (2021)	Revisão	Investiga a obesidade materna como fator de risco para diabetes na descendência, com ênfase nos mecanismos epigenéticos.	Fatores complementares
Li; Talbot; Chaurasia (2020)	Revisão	Discute a participação das ceramidas presentes no tecido adiposo nos processos metabólicos.	Sinalização da insulina
Marseglia et al. (2015)	Revisão	Analisa o estresse oxidativo associado à obesidade e suas implicações para o desenvolvimento de doenças.	Tecido adiposo e inflamação
Nilson et al. (2020)	Estudo observacional de custos em saúde	Estima os custos atribuíveis à obesidade, à hipertensão e ao diabetes no Sistema Único de Saúde brasileiro.	Epidemiologia e saúde pública
Page et al. (2021)	Diretriz metodológica	Apresenta a atualização das recomendações PRISMA para o relato de revisões sistemáticas.	Metodologia de revisão
Saltiel; Kahn (2001)	Revisão	Descreve a sinalização da insulina e sua participação na regulação do metabolismo da glicose e dos lipídios.	Sinalização da insulina
Samuel et al. (2010)	Revisão	Investiga os mecanismos pelos quais os lipídios contribuem para a resistência à insulina.	Sinalização da insulina
Taniguchi; Emanuelli; Kahn (2006)	Revisão	Analisa componentes fundamentais da sinalização da insulina, incluindo IRS, PI3K e Akt.	Sinalização da insulina
Tilg; Moschen (2006)	Revisão	Discute a função das adipocinas como mediadoras da relação entre tecido adiposo, inflamação e sistema imune.	Tecido adiposo e inflamação
Trayhurn (2013)	Revisão	Aborda a hipóxia no tecido adiposo em expansão e suas possíveis relações com inflamação e disfunção metabólica na obesidade.	Tecido adiposo e inflamação
Wajchenberg (2000)	Revisão	Compara o tecido adiposo subcutâneo e visceral e sua relação com a síndrome metabólica.	Tecido adiposo e inflamação
Whittemore; Knafl (2005)	Artigo metodológico	Apresenta uma atualização da metodologia de revisão integrativa da literatura.	Metodologia de revisão
World Health Organization (2023)	Ficha informativa	Apresenta informações sobre obesidade e sobrepeso, incluindo sua relevância para a saúde pública.	Epidemiologia e saúde pública

Fonte: Elaborado pelas autoras (2026), com base nas referências selecionadas para a revisão.

4.1 Vias de sinalização da insulina: mecanismos adicionais de interrupção

A fosforilação em serina do IRS-1 mediada por JNK e IKKβ, descrita na introdução, não é a única forma pela qual o excesso de nutrientes interrompe a sinalização insulínica. O excesso de ácidos graxos livres que chega ao músculo e ao fígado favorece o acúmulo intracelular de diacilglicerol (DAG), que ativa isoformas específicas da proteína quinase C (PKC). No músculo esquelético, a PKCθ fosforila o IRS-1 em serina e reduz a ativação da PI3K; no fígado, a PKCε se associa ao receptor de insulina e inibe sua atividade tirosina-quinase (SAMUEL et al., 2010). Outro lipídio implicado é a ceramida, cujo acúmulo é favorecido pelo excesso de gordura saturada. A ceramida

bloqueia a ativação da Akt por dois caminhos: ativa a fosfatase PP2A, que remove os grupos fosfato da Akt, e, por meio da PKCζ, impede o deslocamento da Akt até a membrana plasmática (LI; TALBOT; CHAURASIA, 2020). Assim, a lipotoxicidade pode interromper a cascata em diferentes níveis, do receptor e do IRS-1 até a Akt.

A genética também influencia esse processo. Os estudos de associação genômica ampla revisados por Ali (2013) identificaram dezenas de loci associados ao risco de DM2, e a maioria deles está relacionada à função da célula β, e não à ação da insulina nos tecidos periféricos. Esses achados ajudam a explicar por que pessoas com graus semelhantes de obesidade evoluem de formas tão diferentes na prática clínica: parte dessa variação parece depender da capacidade compensatória do pâncreas, que difere entre os indivíduos. A resistência à insulina funciona, portanto, como gatilho, enquanto a resposta da célula β a esse estresse tem grande peso na evolução da doença.

4.2 Tecido adiposo, inflamação crônica e mediadores emergentes

Para acomodar o excesso de energia, o tecido adiposo pode se expandir de duas formas: pelo aumento do tamanho dos adipócitos já existentes (hipertrofia) ou pela formação de novos adipócitos (hiperplasia). Essas duas rotas não são equivalentes do ponto de vista metabólico. A hipertrofia costuma vir acompanhada de disfunção mitocondrial, maior liberação de ácidos graxos livres e perfil inflamatório mais intenso, enquanto a expansão hiperplásica, mais típica do tecido subcutâneo, preserva melhor a sensibilidade à insulina (CHOE et al., 2016). Por isso, nem toda obesidade carrega o mesmo risco metabólico, já que o padrão de expansão do tecido adiposo pesa tanto quanto a quantidade total de gordura acumulada.

Como órgão endócrino, o tecido adiposo secreta um conjunto de proteínas conhecidas como adipocinas, entre elas leptina, adiponectina, resistina e diversas citocinas. Na obesidade, esse equilíbrio se desfaz: os níveis de adiponectina, que normalmente aumenta a sensibilidade dos tecidos à insulina, diminuem, enquanto a leptina e as citocinas pró-inflamatórias aumentam, e o organismo passa a apresentar resistência tanto à insulina quanto à própria leptina (TILG; MOSCHEN, 2006; LACERDA; MALHEIROS; ABREU, 2016). O estresse oxidativo gerado pelo excesso de tecido adiposo

parece estar por trás desse desequilíbrio, alterando simultaneamente a expressão de várias adipocinas (MARSEGLIA et al., 2015).

A compreensão sobre a infiltração de macrófagos e a ativação de JNK e IKKβ avançou nos últimos anos com a descrição da polarização dessas células. Em condições normais, predomina no tecido adiposo o perfil M2, anti-inflamatório; na obesidade, passa a predominar o perfil M1, pró-inflamatório, recrutado por quimiocinas como a proteína quimiotática de monócitos 1 (MCP-1) e responsável por manter ativas as vias do NF-κB e da JNK (GLASS; OLEFSKY, 2012). Junto com outros sinais de perigo, como cristais de colesterol, ceramidas e ATP extracelular, esses macrófagos ativam o inflamassoma NLRP3, que cliva a pró-IL-1β em sua forma ativa e amplifica a inflamação local e sistêmica (DUEWELL et al., 2010).

Além desses mecanismos centrais, a literatura aponta dois caminhos complementares que vêm ganhando espaço, mas que ainda não ocupam o eixo principal do modelo fisiopatológico e, por isso, foram tratados aqui como mecanismos emergentes. O primeiro é a disbiose da microbiota intestinal: com o aumento da permeabilidade intestinal, lipopolissacarídeos bacterianos (LPS) passam a circular no sangue, na chamada endotoxemia metabólica, e ativam receptores do tipo Toll 4 (TLR4), reforçando a inflamação sistêmica por uma via independente do tecido adiposo (BURCELIN et al., 2011). O segundo envolve as modificações epigenéticas induzidas pelo ambiente obesogênico, como a metilação do DNA e as alterações em histonas, que podem modificar a expressão de genes ligados à sinalização insulínica e à função da célula β. Há indícios de que parte desse efeito possa ser transmitida à prole, como ocorre na obesidade materna (LECOUTRE; MAQDASY; BRETON, 2021).

4.3 Disfunção e falência da célula β pancreática

A resistência à insulina só evolui para o DM2 quando a célula β esgota sua capacidade de compensação. Os mecanismos centrais desse esgotamento, o estresse do retículo endoplasmático e a deposição de amiloide insular, foram apresentados na introdução; cabe aqui acrescentar dois processos que agravam esse quadro ao longo do tempo. O primeiro é a glicotoxicidade. Assim que a hiperglicemia se instala, mesmo de forma discreta, ela passa a agredir a própria célula β, que tem defesas antioxidantes relativamente fracas. A exposição contínua à glicose elevada gera espécies

reativas de oxigênio que comprometem a expressão do gene da insulina e a maquinaria de secreção, criando um ciclo em que a hiperglicemia alimenta a própria falência que a originou (GERBER; RUTTER, 2017). O segundo é a inflamação dentro da ilhota pancreática: a IL-1β, produzida localmente e também pela ativação sistêmica do inflamassoma NLRP3, age diretamente sobre a célula β, prejudica sua função e favorece sua morte por apoptose. Esse mecanismo já fundamenta ensaios clínicos com bloqueio da IL-1β em pacientes com DM2 (GRANT; DIXIT, 2013).

Em conjunto, esses achados sustentam o modelo atual do DM2, segundo o qual a doença resulta da combinação entre a resistência periférica à insulina e a falência progressiva da célula β, sendo esta última determinante para que o pré-diabetes evolua para diabetes manifesto (LEAHY, 2005; KAHN; COOPER; DEL PRATO, 2014).

5. CONCLUSÃO

A literatura analisada mostra que a relação entre obesidade e DM2 depende de uma sequência de eventos encadeados. O processo começa com a interrupção da via IRS/PI3K/Akt por fosforilação inibitória em serina, agravada pela lipotoxicidade do diacilglicerol e das ceramidas. Em seguida, o tecido adiposo hipertrofiado assume um perfil predominantemente pró-inflamatório, com contribuição da disbiose intestinal e de alterações epigenéticas. No fim dessa cadeia está a falência progressiva da célula β, resultado da soma entre estresse do retículo endoplasmático, amiloidose insular, glicotoxicidade e inflamação local.

Compreender essa sequência tem valor prático, pois cada uma dessas etapas (sinalização insulínica, inflamação do tecido adiposo e função da célula β) representa um possível alvo de intervenção terapêutica ou preventiva. Quanto mais cedo a intervenção ocorre nessa cadeia, maior a chance de evitar que a perda da função da célula β se torne definitiva.

REFERÊNCIAS

ALI, O. Genetics of type 2 diabetes. **World Journal of Diabetes**, v. 4, n. 4, p. 114-123, 2013. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3746083/. Acesso em: 2 set. 2026.

BOURA-HALFON, S.; ZICK, Y. Phosphorylation of IRS proteins, insulin action, and insulin resistance. **American Journal of Physiology: Endocrinology and**

Metabolism, v. 296, n. 4, p. E581-E591, 2009. Disponível em: https://doi.org/10.1152/ajpendo.90437.2008. Acesso em: 14 set. 2026.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Vigitel Brasil 2006-2024**: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília: Ministério da Saúde, 2025. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_2006_2024_doencas_cronicas.pdf. Acesso em: 11 set. 2026.

BURCELIN, R. et al. Gut microbiota and diabetes: from pathogenesis to therapeutic perspective. **Acta Diabetologica**, v. 48, n. 4, p. 257-273, 2011. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s00592-011-0333-6. Acesso em: 2 set. 2026.

CAI, D. et al. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-beta and NF-kappaB. **Nature Medicine**, v. 11, n. 2, p. 183-190, 2005. Disponível em: https://doi.org/10.1038/nm1166. Acesso em: 2 set. 2026.

CHOE, S. S. et al. Adipose tissue remodeling: its role in energy metabolism and metabolic disorders. **Frontiers in Endocrinology**, v. 7, art. 30, 2016. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4829583/. Acesso em: 2 set. 2026.

DUEWELL, P. et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. **Nature**, v. 464, n. 7293, p. 1357-1361, 2010. Disponível em: https://doi.org/10.1038/nature08938. Acesso em: 2 set. 2026.

EIZIRIK, D. L.; CARDOZO, A. K.; CNOP, M. The role for endoplasmic reticulum stress in diabetes mellitus. **Endocrine Reviews**, v. 29, n. 1, p. 42-61, 2008. Disponível em: https://doi.org/10.1210/er.2007-0015. Acesso em: 14 set. 2026.

GERBER, P. A.; RUTTER, G. A. The role of oxidative stress and hypoxia in pancreatic beta-cell dysfunction in diabetes mellitus. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 26, n. 10, p. 501-518, 2017. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5372767/. Acesso em: 2 set. 2026.

GLASS, C. K.; OLEFSKY, J. M. Inflammation and lipid signaling in the etiology of insulin resistance. **Cell Metabolism**, v. 15, n. 5, p. 635-645, 2012. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.04.001. Acesso em: 2 set. 2026.

GRANT, R. W.; DIXIT, V. D. Mechanisms of disease: inflammasome activation and the development of type 2 diabetes. **Frontiers in Immunology**, v. 4, art. 50, 2013. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3592198/. Acesso em: 2 set. 2026.

HAATAJA, L. et al. Islet amyloid in type 2 diabetes, and the toxic oligomer hypothesis. **Endocrine Reviews**, v. 29, n. 3, p. 303-316, 2008. Disponível em: https://doi.org/10.1210/er.2007-0037. Acesso em: 11 set. 2026.

HIROSUMI, J. et al. A central role for JNK in obesity and insulin resistance. **Nature**, v. 420, n. 6913, p. 333-336, 2002. Disponível em: https://doi.org/10.1038/nature01137. Acesso em: 14 set. 2026.

HOTAMISLIGIL, G. S. Inflammation and metabolic disorders. **Nature**, v. 444, n. 7121, p. 860-867, 2006. Disponível em: https://doi.org/10.1038/nature05485. Acesso em: 2 set. 2026.

HOTAMISLIGIL, G. S. Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease. **Cell**, v. 140, n. 6, p. 900-917, 2010. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.02.034. Acesso em: 2 set. 2026.

KAHN, S. E. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes. **Diabetologia**, v. 46, n. 1, p. 3-19, 2003. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s00125-002-1009-0. Acesso em: 2 set. 2026.

KAHN, S. E.; COOPER, M. E.; DEL PRATO, S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. **The Lancet**, v. 383, n. 9922, p. 1068-1083, 2014. Disponível em: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62154-6. Acesso em: 2 set. 2026.

KAHN, S. E.; HULL, R. L.; UTZSCHNEIDER, K. M. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. **Nature**, v. 444, n. 7121, p. 840-846, 2006. Disponível em: https://doi.org/10.1038/nature05482. Acesso em: 11 set. 2026.

KERSHAW, E. E.; FLIER, J. S. Adipose tissue as an endocrine organ. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 89, n. 6, p. 2548-2556, 2004. Disponível em: https://doi.org/10.1210/jc.2004-0395. Acesso em: 14 set. 2026.

KLEIN, S. et al. Why does obesity cause diabetes? **Cell Metabolism**, v. 34, n. 1, p. 11-20, 2022. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8740746/. Acesso em: 2 set. 2026.

LACERDA, M. S.; MALHEIROS, G. C.; ABREU, A. O. W. Tecido adiposo, uma nova visão: as adipocinas e seu papel endócrino. **Revista Científica da Faculdade de Medicina de Campos**, v. 11, n. 2, p. 25-31, 2016. Disponível em: https://doi.org/10.29184/1980-7813.rcfmc.6.vol.11.n2.2016. Acesso em: 2 set. 2026.

LEAHY, J. L. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. **Archives of Medical Research**, v. 36, n. 3, p. 197-209, 2005. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2005.01.003. Acesso em: 2 set. 2026.

LECOUTRE, S.; MAQDASY, S.; BRETON, C. Maternal obesity as a risk factor for developing diabetes in offspring: an epigenetic point of view. **World Journal of Diabetes**, v. 12, n. 4, p. 366-382, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.4239/wjd.v12.i4.366. Acesso em: 2 set. 2026.

LI, Y.; TALBOT, C. L.; CHAURASIA, B. Ceramides in adipose tissue. **Frontiers in Endocrinology**, v. 11, art. 407, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00407. Acesso em: 2 set. 2026.

MARSEGLIA, L. et al. Oxidative stress in obesity: a critical component in human diseases. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 16, n. 1, p.

378-400, 2015. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4307252/. Acesso em: 2 set. 2026.

NILSON, E. A. F. et al. Custos atribuíveis a obesidade, hipertensão e diabetes no Sistema Único de Saúde, Brasil, 2018. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 44, e32, 2020. Disponível em: https://www.scielosp.org/pdf/rpsp/2020.v44/e32. Acesso em: 11 set. 2026.

PAGE, M. J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, v. 372, art. n71, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1136/bmj.n71. Acesso em: 14 set. 2026.

SALTIEL, A. R.; KAHN, C. R. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. **Nature**, v. 414, n. 6865, p. 799-806, 2001. Disponível em: https://doi.org/10.1038/414799a. Acesso em: 14 set. 2026.

SAMUEL, V. T. et al. Lipid-induced insulin resistance: unravelling the mechanism. **The Lancet**, v. 375, n. 9733, p. 2267-2277, 2010. Disponível em: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60408-4. Acesso em: 2 set. 2026.

TANIGUCHI, C. M.; EMANUELLI, B.; KAHN, C. R. Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 7, n. 2, p. 85-96, 2006. Disponível em: https://doi.org/10.1038/nrm1837. Acesso em: 2 set. 2026.

TILG, H.; MOSCHEN, A. R. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. **Nature Reviews Immunology**, v. 6, n. 10, p. 772-783, 2006. Disponível em: https://doi.org/10.1038/nri1937. Acesso em: 2 set. 2026.

TRAYHURN, P. Hypoxia and adipose tissue function and dysfunction in obesity. **Physiological Reviews**, v. 93, n. 1, p. 1-21, 2013. Disponível em: https://doi.org/10.1152/physrev.00017.2012. Acesso em: 14 set. 2026.

WAJCHENBERG, B. L. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. **Endocrine Reviews**, v. 21, n. 6, p. 697-738, 2000. Disponível em: https://doi.org/10.1210/edrv.21.6.0415. Acesso em: 14 set. 2026.

WHITTEMORE, R.; KNAFL, K. The integrative review: updated methodology. **Journal of Advanced Nursing**, v. 52, n. 5, p. 546-553, 2005. Disponível em: https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x. Acesso em: 14 set. 2026.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity and overweight**. Geneva: WHO, 2023. Disponível em: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight. Acesso em: 2 set. 2026.