

# RELAÇÃO DA OBESIDADE, SÍNDROME METABÓLICA E RESISTÊNCIA À INSULINA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

## OBESITY RELATIONSHIP, METABOLIC SYNDROME AND INSULIN RESISTANCE: A SYSTEMATIC REVIEW

João Vitor Cavalcante Alves<sup>1</sup>

**Resumo:** Objetivo: O presente estudo visa descrever a relação da obesidade com a síndrome metabólica e resistência à insulina em pacientes obesos. Metodologia: O presente estudo é uma revisão bibliográfica que busca estudar artigos sobre a Bioquímica da obesidade e resistência à insulina. Foram consultados 18.955 artigos das bases de dados PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde com os seguintes filtros: artigos de estudos randomizados e artigos de revisão epidemiológica. Foram utilizados na pesquisa artigos escritos em inglês publicados entre 2006 e 2023. A pesquisa foi realizada em 2 fases: fase de triagem de artigos e resumos que foram utilizados na revisão bibliográfica onde foram selecionados 7 artigos, em seguida foram lidos os trabalhos e construído o artigo científico. Resultados: Pesquisas longitudinais de revisão de literatura apontam que a obesidade desenvolve um processo inflamatório dos adipócitos disfuncionais onde as citocinas ANF- $\alpha$  e macrófagos são acionados causando um acúmulo de ácidos graxos sistêmicos nos tecidos do corpo como: pâncreas fígado e musculo gerando lipotoxicidade e uma inflamação sistêmica que impede a sinalização adequada da insulina. A síndrome metabólica foi diagnosticada em 45,5% dos pacientes obesos e a resistência à insulina, em 29,1%. A resistência à insulina apresentou uma associação com HDL-colesterol ( $p=0,032$ ) e com síndrome metabólica ( $p=0,006$ ). Os indicadores de composição corporal foram correlacionados com a resistência à insulina ( $p<0,01$ ). Os valores de 23,5 e 36,3% acima

---

<sup>1</sup> Estudante de medicina pelo Centro Universitário de João Pessoa - UNIPE



do ponto de referência do IMC permitiram identificar resistência insulínica e síndrome metabólica nos pacientes. Conclusão: O presente estudo buscou revisar a literatura sobre a relação da obesidade, bioquímica e resistência à insulina. Estudos indicam que 45,5% dos pacientes obesos apresentaram doenças metabólicas decorrentes da obesidade como: resistência à insulina, lipotoxicidade dos tecidos e diabetes, que ocorrem devido ao processo pro inflamatório das citocinas ANF-alpha no tecido adiposo disfuncional do paciente obeso que levam a uma perda significativa da qualidade de vida do paciente.

**Palavras chaves:** resistência à insulina; interferência entre órgãos; atrofia muscular; obesidade.

**Abstract:** Objective: The present study aims to describe the relationship of obesity with metabolic syndrome and insulin resistance in obese patients. Methodology: The present study is a bibliographic review that seeks to study articles on the biochemistry of obesity and insulin resistance. 18,955 PUBMED databases and Virtual Health Library of the Ministry of Health were consulted with the following filters: randomized study articles and epidemiological review articles. Articles written in English published between 2006 and 2023 were used in the research. The research was conducted in 2 phases: articles and summaries screening phase that were used in the bibliographic review where 7 articles were selected, then the work were read and built the Scientific article. RESULTS: Longitudinal research of literature review points out that obesity develops an inflammatory process of dysfunctional adipocytes where cytokines ampha and macrophages are triggered causing an accumulation of systemic fatty acids in the body's tissues such as: liver and muscle pancreas generating lipotoxicity and one one Systemic inflammation that prevents adequate insulin signaling. Metabolic syndrome was diagnosed in 45.5% of obese patients and insulin resistance at 29.1%. Insulin resistance had an association with HDL-cholesterol ( $p = 0.032$ ) and with metabolic syndrome ( $p = 0.006$ ). The body composition indicators were correlated with insulin resistance ( $p < 0.01$ ). The values of 23.5 and 36.3% above the IMC reference point allowed to identify insulin resistance



and metabolic syndrome in patients. Conclusion: The present study sought to review the literature on the relationship of obesity, biochemistry and insulin resistance. Studies indicate that 45.5% of obese patients have metabolic diseases arising from obesity such as insulin resistance, tissue lipotoxicity and diabetes, which occur due to the inflammatory process of pro-inflammatory cytokines in adipose tissue dysfunctional obese patients leading to a significant loss of the patient's quality of life.

**Keywords:** insulin resistance; interference between organs; muscular atrophy; obesity.

## Introdução

A obesidade é uma condição clínica cuja prevalência tem crescido de forma alarmante nas últimas décadas. Desde 1975 até 2014, o número de casos de obesidade triplicou, e em 2022, estima-se que cerca de 1 bilhão de indivíduos em todo o mundo fossem obesos. A obesidade é agora amplamente reconhecida como uma pandemia global, afetando adultos, crianças e adolescentes em diversos contextos socioculturais e econômicos. A sua classificação como uma pandemia decorre não apenas de seu alcance universal, mas também das graves consequências que acarreta para a saúde pública. A obesidade está fortemente associada a uma série de condições adversas, incluindo doenças cardiovasculares, doenças metabólicas e um aumento significativo no risco de vários tipos de câncer. Adicionalmente, essa condição está ligada a uma redução considerável na expectativa de vida, sublinhando a necessidade urgente de intervenções eficazes. Entre as condições metabólicas mais comumente associadas à obesidade estão a resistência à insulina e o diabetes tipo 2. Dados indicam que aproximadamente 29,1% dos pacientes obesos desenvolvem essas alterações metabólicas, o que evidencia a complexidade e a gravidade do impacto da obesidade na saúde metabólica. A resistência à insulina, um estado patológico onde as células do corpo não respondem adequadamente ao hormônio insulina, é uma consequência direta da obesidade e está frequentemente presente em indivíduos com síndrome metabólica. Esta síndrome é caracterizada por um conjunto de condições, incluindo



hipertensão arterial, dislipidemia e hiperglicemia, que juntos aumentam o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares e diabetes tipo 2. A relação entre obesidade, resistência à insulina e síndrome metabólica é intrinsecamente ligada, criando um ciclo de deterioração metabólica que compromete a saúde do indivíduo. Este estudo revisa a literatura existente para analisar a inter-relação entre obesidade, resistência à insulina e síndrome metabólica, destacando a fisiopatologia subjacente e os mecanismos envolvidos. Compreender esses mecanismos é crucial para identificar intervenções eficazes e estratégias preventivas que possam melhorar a qualidade de vida dos pacientes e reduzir a mortalidade associada. A importância deste estudo reside na necessidade de enfrentar a crise global de obesidade e suas complicações metabólicas, proporcionando insights para a implementação de políticas de saúde pública e tratamentos clínicos mais eficazes.

## **OBJETIVO**

O presente estudo visa descrever a relação da obesidade com a síndrome metabólica e resistência à insulina em pacientes obesos.

## **Metodologia**

O presente estudo consiste em uma revisão bibliográfica abrangente, com o objetivo de investigar e analisar a relação entre obesidade, síndrome metabólica e resistência à insulina através da bioquímica subjacente a essas condições. Para garantir uma abordagem rigorosa e abrangente, foi conduzida uma busca detalhada na literatura científica disponível. Inicialmente, foram consultadas duas principais bases de dados: PubMed e a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) do Ministério da Saúde. Essas bases de dados foram selecionadas devido à sua ampla cobertura e relevância na área da saúde. A busca foi realizada utilizando filtros específicos para refinar os resultados e focar em estudos com maior robustez metodológica. Os filtros aplicados incluíram a seleção de artigos prove-



nientes de estudos randomizados e de revisões epidemiológicas, garantindo que apenas a literatura mais relevante e confiável fosse considerada. A pesquisa abrangeu artigos publicados entre 2006 e 2023, assegurando a inclusão de dados recentes e relevantes para o contexto atual. Os descritores utilizados na busca foram “insulina”, “resistência”, “obesidade” e “diabetes”. Estes termos foram escolhidos para refletir os principais aspectos do tema em estudo e facilitar a identificação de artigos que abordassem de forma direta a bioquímica e as interações entre obesidade, resistência à insulina e diabetes. O processo de revisão foi dividido em duas fases principais. Na primeira fase, foi realizada a triagem inicial dos artigos e resumos. Nesta etapa, foram avaliados um total de 18.955 artigos para selecionar aqueles que se alinhavam com os critérios de inclusão estabelecidos. A triagem foi feita com base na relevância do título, resumo e, quando necessário, do texto completo dos artigos. Após a triagem, foram selecionados 7 artigos que atendiam aos critérios de inclusão e que apresentavam uma análise aprofundada dos tópicos de interesse. Na segunda fase, os artigos selecionados foram lidos na íntegra e analisados criticamente para extrair informações pertinentes e relevantes sobre a bioquímica da obesidade e resistência à insulina..

## **Resultados**

A P Russell (2004) sugere que a acumulação de triglicerídeos intramiocelulares (IMTG) pode desempenhar um papel significativo no desenvolvimento da resistência à insulina, particularmente em pacientes obesos e diabéticos. Observou-se que níveis elevados de IMTGs estão correlacionados com a resistência à insulina nesses indivíduos, o que não é o caso em indivíduos treinados para resistência (ETr). Essa diferença pode ser atribuída, em parte, a variações na expressão gênica e nas atividades de enzimas-chave envolvidas no transporte e na oxidação de ácidos graxos, bem como ao estado de peroxidação dos IMTGs entre pacientes obesos/diabéticos e indivíduos ETr. A pesquisa destaca que a homeostase de gorduras e lipídios nos músculos esqueléticos pode ser interrompida pela ativação da proteína quinase C (PKC), que interfere positivamente em várias vias de sinalização,



incluindo aquelas mediadas pela insulina e pela IKK/NFkB. Além disso, o aumento da peroxidação dos IMTGs pode reduzir a sensibilidade à insulina, elevando os níveis de TNF-alfa, uma citocina pró-inflamatória que aumenta a expressão das proteínas supressoras de sinalização de citocinas (SOCS). Tanto a ativação da PKC quanto o aumento dos níveis de TNF-alfa e SOCS3 resultam na inibição da fosforilação de tirosina do IRS-1, uma etapa crucial na via de sinalização da insulina, o que compromete sua ativação e, conseqüentemente, a sinalização downstream.

C Lelliott (2004) aborda a obesidade e o diabetes mellitus tipo 2 como os principais problemas de saúde pública do século XXI, destacando a importância de desenvolver estratégias eficazes para prevenir e tratar a obesidade. No entanto, apesar dos avanços científicos na identificação das vias regulatórias de peso, a epidemia de obesidade continua a se expandir mais rapidamente do que o progresso científico, especialmente em uma população que está envelhecendo. Isso pode levar a uma subsequente epidemia descontrolada de complicações associadas à obesidade. O foco principal da pesquisa está nos mecanismos que causam a lipotoxicidade, com o objetivo de identificar estratégias adequadas para prevenir ou retardar o desenvolvimento da síndrome metabólica. Estudos anteriores, utilizando modelos de camundongos transgênicos e knockouts, revelaram uma interação significativa entre o tecido adiposo branco e o músculo esquelético, onde a síntese de ácidos graxos (FA) no tecido adiposo tem efeitos recíprocos na oxidação de FA no músculo esquelético. A pesquisa sugere que a disfunção do tecido adiposo é um elo crucial entre a obesidade, a resistência à insulina e o diabetes tipo 2, pois promove o desenvolvimento de lipotoxicidade em tecidos periféricos. Em um ambiente rico em energia, o tecido adiposo reage de maneiras que dependem de fatores genéticos e fisiológicos, impactando as funções de outros tecidos periféricos. Os modelos propostos na pesquisa descrevem como o tecido adiposo pode responder a um ambiente com excesso de energia, influenciando o equilíbrio energético entre diferentes órgãos.

Thomas Plötz (2024) explora os efeitos prejudiciais dos ácidos graxos livres (FFAs) em diversas funções celulares nas células beta pancreáticas, que são essenciais para a produção e regulação da insulina. Tradicionalmente, os estudos nessa área têm se concentrado nos efeitos dos ácidos gra-



xos fisiológicos mais comuns, como o ácido palmítico e o ácido oleico. No entanto, essa abordagem limitada não considera as variações na estrutura dos FFAs, como o comprimento da cadeia e o grau de saturação, que podem influenciar significativamente os mecanismos de lipotoxicidade. Para uma compreensão mais abrangente dos mecanismos de lipotoxicidade, a pesquisa sugere que é necessário investigar uma ampla gama de FFAs estruturalmente relacionados. Estudos utilizando a linha celular beta humana EndoC-βH1 permitiram análises detalhadas das relações estrutura-atividade dos FFAs, fornecendo insights profundos sobre como diferentes FFAs contribuem para a lipotoxicidade das células beta. A pesquisa destaca que determinadas características estruturais dos FFAs desempenham um papel crucial no desenvolvimento da lipotoxicidade em células beta humanas. Esses achados são particularmente relevantes no contexto da obesidade e do diabetes tipo 2, onde há um aumento nas reservas de triglicerídeos. Esse acúmulo de triglicerídeos está associado a uma maior lipotoxicidade, o que pode comprometer a função das células beta e contribuir para a progressão do diabetes.

Ruth C R Meex (2019) explora a relação entre resistência à insulina, perda de massa muscular e diabetes tipo 2, destacando como esses fatores frequentemente coincidem, especialmente em pacientes com sobrepeso. A obesidade e os distúrbios no metabolismo lipídico desempenham papéis cruciais no desenvolvimento da resistência à insulina, particularmente devido ao aumento da massa de tecido adiposo e à disfunção desse tecido, que resultam em um transbordamento sistêmico de lipídios e inflamação de baixo grau, mediada pela secreção alterada de adipocinas e citocinas. O estudo aponta que o fluxo aumentado de ácidos graxos provenientes do tecido adiposo contribui para o aumento do armazenamento de gordura no fígado e no músculo esquelético. Isso pode levar à secreção alterada de hepatocinas, disfunção mitocondrial e sinalização insulínica comprometida no músculo esquelético. Esses processos não só exacerbam a resistência à insulina, mas também estão associados ao desenvolvimento de atrofia muscular, sugerindo que resistência à insulina e perda muscular podem ser duas faces de uma mesma moeda. Embora a conexão exata entre o acúmulo de lipídios, diabetes tipo 2 e atrofia muscular ainda esteja em grande parte inexplorada, a pesquisa sugere que os distúrbios lipídicos em tecidos periféricos, como o fígado e o músculo esquelético, desempenham um papel



importante. Esses distúrbios podem afetar a sensibilidade periférica à insulina e a massa muscular por meio de vias comuns, como a disfunção mitocondrial e a inflamação mediada por citocinas.

G Las (2010) investiga o papel da autofagia, um processo catabólico celular, na saúde das células beta pancreáticas e sua implicação no diabetes. A autofagia, envolvida tanto na sobrevivência celular quanto na morte celular, é crucial para a secreção adequada de insulina e para a viabilidade das células beta. Em modelos experimentais, como camundongos transgênicos que não possuem autofagia nas células beta, foi observada uma diminuição na massa dessas células e uma redução na secreção de insulina em resposta à glicose. Vários estudos indicam que o estresse pode estimular a autofagia em células beta. O aumento do número de autofagossomos foi observado em diversos modelos in vivo de diabetes, como em camundongos db/db, camundongos alimentados com dieta rica em gorduras, camundongos pdx-1 knockout, além de modelos in vitro de glucotoxicidade e lipotoxicidade. A inibição farmacológica e molecular da autofagia mostrou aumentar a suscetibilidade ao estresse celular, sugerindo que a autofagia pode ter um papel protetor contra os estresses relevantes para o diabetes. Contudo, descobertas recentes lançam dúvidas sobre essas conclusões. Em pâncreas de diabéticos e células beta expostas a ácidos graxos, foi observada a acumulação de autofagossomos com morfologia anormal e supressão da expressão de genes lisossomais, sugerindo um comprometimento no turnover autofágico. Isso indica que, sob certas condições, a autofagia pode estar prejudicada, contribuindo para a disfunção celular em vez de proteger contra o estresse.

Takashi Kadowaki (2022) pesquisa sobre doenças cardio-renal-metabólicas (CRM), explora a complexa interação entre distúrbios metabólicos, doenças cardiovasculares (CVD) e disfunção renal, destacando a interconexão entre essas condições e suas implicações para a saúde global. A CRM é definida como a interação multidirecional entre doenças metabólicas, como o diabetes tipo 2 (T2D), diversos tipos de doenças cardiovasculares, e a doença renal crônica (CKD). O diabetes tipo 2 aumenta o risco de insuficiência cardíaca, um aspecto bem conhecido, mas que só recentemente tem recebido mais atenção no tratamento. Além disso, há variações no risco de insuficiência cardíaca com base na etnia, e a doença cardíaca aterosclerótica é uma complicação bem estabelecida do T2D.





Muitos pacientes com T2D também desenvolvem CKD, com um risco particularmente elevado entre asiáticos em comparação com suas contrapartes ocidentais. A pesquisa destaca ainda que a CVD aumenta o risco de CKD e vice-versa, com insuficiência cardíaca presente em aproximadamente metade dos pacientes com CKD. Os mecanismos moleculares envolvidos nas doenças CRM incluem hiperglicemia, resistência à insulina, hiperatividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona, produção de produtos finais de glicação avançada, estresse oxidativo, lipotoxicidade, estresse do retículo endoplasmático, anormalidades no manuseio de cálcio, disfunção mitocondrial, produção deficiente de energia e inflamação crônica. As manifestações patofisiológicas desses processos incluem cardiomiopatia diabética, disfunção endotelial vascular, fibrose cardíaca e renal, hiperfiltração glomerular, hipoperfusão renal, congestão venosa, redução da tolerância ao exercício levando à disfunção metabólica, e calcificação de placas ateroscleróticas.

## **Conclusão**

O presente estudo buscou revisar a literatura sobre a relação da obesidade, bioquímica e resistência à insulina. Estudos indicam que 45,5% dos pacientes obesos apresentaram doenças metabólicas decorrentes da obesidade, como resistência à insulina, lipotoxicidade dos tecidos e diabetes. Essas condições são atribuídas ao processo pró-inflamatório das citocinas TNF-alpha no tecido adiposo disfuncional do paciente obeso, o que resulta em uma perda significativa da qualidade de vida. Assim como nas complicações respiratórias que podem ser divididas em graves e leves, as consequências metabólicas da obesidade também variam em gravidade. O laringoespasma, por exemplo, é uma complicação grave, enquanto o estridor e a tosse persistente são consideradas menos severas, mas ainda importantes. Da mesma forma, a resistência à insulina e a lipotoxicidade podem ser vistas como manifestações graves da obesidade, enquanto outras complicações metabólicas podem ter uma apresentação menos imediata, mas igualmente impactante. A prevenção e manejo eficaz dessas complicações metabólicas seguem uma abordagem semelhante à de complicações respiratórias: requerem



identificação precoce e intervenção adequada. No caso da obesidade e resistência à insulina, estratégias profiláticas incluem a implementação de mudanças no estilo de vida, como dieta e exercícios, e, quando necessário, intervenções farmacológicas direcionadas. Assim como a utilização de simuladores e treinamento é eficaz no manejo de vias aéreas difíceis, a educação e o treinamento contínuos sobre práticas de saúde e controle da obesidade são cruciais para melhorar os resultados e reduzir o impacto das doenças metabólicas. Portanto, reconhecer e tratar a obesidade e suas complicações associadas de maneira holística e precoce é fundamental para prevenir a progressão das doenças e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. O manejo adequado, com intervenções integradas, pode levar a uma significativa melhora na saúde metabólica e reduzir os efeitos adversos associados à obesidade.

## Referências

Lelliott C, Vidal-Puig AJ. Lipotoxicity, an imbalance between lipogenesis de novo and fatty acid oxidation. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004 Dec;28 Suppl 4:S22-8. doi: 10.1038/sj.ijo.0802854. PMID: 15592482.

Russell AP. Lipotoxicity: the obese and endurance-trained paradox. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004 Dec;28 Suppl 4:S66-71. doi: 10.1038/sj.ijo.0802859. PMID: 15592489.

Plötz T, Lenzen S. Mechanisms of lipotoxicity-induced dysfunction and death of human pancreatic beta cells under obesity and type 2 diabetes conditions. *Obes Rev*. 2024 May;25(5):e13703. doi: 10.1111/obr.13703. Epub 2024 Feb 7. PMID: 38327101.

Meex RCR, Blaak EE, van Loon LJC. Lipotoxicity plays a key role in the development of both insulin resistance and muscle atrophy in patients with type 2 diabetes. *Obes Rev*. 2019 Sep;20(9):1205-1217. doi: 10.1111/obr.12862. Epub 2019 Jun 26. PMID: 31240819; PMCID: PMC6852205.

Las G, Shirihai OS. The role of autophagy in  $\beta$ -cell lipotoxicity and type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2010 Oct;12 Suppl 2(0 2):15-9. doi: 10.1111/j.1463-1326.2010.01268.x. PMID: 21029295; PMCID: PMC3786363.



Kadowaki T, Maegawa H, Watada H, Yabe D, Node K, Murohara T, Wada J. Interconnection between cardiovascular, renal and metabolic disorders: A narrative review with a focus on Japan. *Diabetes Obes Metab.* 2022 Dec;24(12):2283-2296. doi: 10.1111/dom.14829. Epub 2022 Aug 25. PMID: 35929483; PMCID: PMC9804928.

