BioSCIENCE Artigo de Revisão
2026;84:e00013
https://doi.org/10.55684/2026.84.pt.e00013

A chama silenciosa da obesidade: inflamação e risco para o diabete

Fernanda Lika Tabushi [1], Laís Soares Rodrigues[2], Rodrigo Schuh[2], Vinícius Ferreira Caron[1], Vitória Naomi Okimura[1], Rossiclei de Souza Pinheiro[3], Fernando Issamu Tabushi[1]

RESUMO VISUAL

Afiliação dos autores:
[1]Instituto Presbiteriano Mackenzie, São Paulo, SP, Brasil;
[2]Universidade Federal do Paraná, Curso de Medicina, Curitiba, PR, Brasil;
[3]Universidade Federal do Amazonas, Faculdade de Ciências da Saúde, Manaus, AM, Brasil.

Contribuição dos autores
Fernanda Lika Tabushi – Conceitualização, Análise formal
Laís Soares Rodrigues – Validação, Investigação
Rodrigo Schuh – Validação, Investigação
Vinícius Ferreira Caron - Análise formal
Vitória Naomi Okimura – Validação, Análise formal
Rossiclei de Souza Pinheiro - rascunho original Escrita
Fernando Issamu Tabushi – Administração do projeto, supervisão

Correspondência
Fernanda Lika Tabushi
Email: fernanda_lika@hotmail.com

Mensagem Central
É importante compreender de modo mais aprofundada os processos inflamatórios que participam da obesidade e do diabete melito tipo 2. Isto leva ao desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas capazes de modular a resposta inflamatória associada a essas condições metabólicas complexas.

Perspectiva
A expressão de TNF-α apresenta-se significativamente aumentada na obesidade e em diabéticos reforçando o papel central do TNF-α na inflamação associada à obesidade e ao DM2, validando sua utilidade como biomarcador mais sensível.

Conflito de interesse: Nenhum
Financiamento: Em parte pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) – Código de financiamento 001
Recebido em: 25/02/2026
Aceito em: 14/03/2026
Data de publicação: 01/05/2026
Editor Associado: Osvaldo Malafaia
Disponibilidade de dados: Dados disponíveis junto ao autor correspondente, mediante solicitação fundamentada.

Como citar este artigo
Tabushi FL, Rodrigues LS, Schuh R, Caron VF, Okimura VN, Pinheiro RS, Tabushi FI. A chama silenciosa da obesidade: inflamação e risco para o diabete. BioSCIENCE. 2026;84:e00013. https://doi.org/10.55684/2026.84.pt.e00013

CC BY

RESUMO

Introdução: É importante compreender de modo aprofundado os processos inflamatórios que participam da obesidade e do diabete melito tipo 2, objetivando contribuir para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas e de controle capazes de modular a resposta inflamatória associada a eles.

Objetivo: Compreender de modo mais aprofundado os processos inflamatórios que participam da obesidade e do diabete melito tipo 2.

Método: A revisão integrativa da literatura foi feita colhendo informações publicadas em plataformas virtuais em português e inglês. O material para leitura e análise foi selecionado das plataformas SciELO, Google Scholar, Pubmed e Scopus. Inicialmente foi realizada busca por descritores "obesidade. diabete melito tipo 2, TNF-α, IL-6" com busca AND ou OR, considerando o título e/ou resumo. Após, considerando-se somente os que tinham maior relação ao tema, foi realizada a leitura da íntegra dos textos.

Resultado: Foram avaliados 35 artigos que preenchiam os critérios de inclusão.

Conclusão: A revisão integrativa demonstra que a inflamação de baixo grau exerce papel central na conexão entre obesidade e diabete melito tipo 2, destacando o TNF-α como o principal marcador pró-inflamatório associado à resistência insulínica. A IL-6, embora relevante, apresenta resultados ainda inconsistentes, indicando necessidade de estudos adicionais. Esses achados reforçam a importância da modulação da resposta inflamatória como potencial estratégia terapêutica na prevenção e no manejo dessas doenças metabólicas.

PALAVRAS-CHAVE - Obesidade. Diabete melito tipo 2. TNF-α. IL-6.

INTRODUÇÃO

A fisiopatologia da obesidade envolve interações complexas entre fatores genéticos, ambientais, neuroendócrinos e imunometabólicos. Um dos principais mecanismos centrais é a desregulação do eixo hipotálamo-hipófise, especialmente no núcleo arqueado do hipotálamo, onde atuam hormônios como a leptina, grelina, insulina e peptídeo YY, responsáveis por regular a saciedade e o apetite. Na obesidade, observa-se resistência à leptina, hormônio secretado pelo tecido adiposo que, em condições normais, inibe a fome e aumenta o gasto energético, mas perde sua eficácia quando os níveis estão cronicamente elevados.[1] A obesidade representa ameaça global à saúde, com taxas que quase triplicaram desde 1975.[2]

Países de renda média e baixa concentram dois em cada três indivíduos com obesidade, com o Brasil figurando entre os cinco países com maior prevalência mundial. Entre 2006 e 2019, a obesidade no Brasil aumentou de 11,8% para 20,3%, enquanto o percentual de adultos com sobrepeso subiu de 42,6% para 55,4%. Esse crescimento expressivo não ocorre apenas em adultos: projeções indicam que, até 2044, cerca de 48% dos adultos brasileiros conviverão com obesidade, elevando o total de pessoas acima do peso para aproximadamente 75% da população.[3]

Esse panorama impõe elevados custos diretos ao Sistema Único de Saúde (SUS) estimados em US$ 654 milhões por ano apenas para doenças não transmissíveis relacionadas ao excesso de peso, além de representar significativa carga econômica e social.[4] A prevalência global da obesidade tende a atingir aproximadamente 2 bilhões de adultos até 2035 e está projetada para aumentar de 14% para 24%.[5]

Dessa forma é importante compreender de modo mais aprofundada os processos inflamatórios que participam da obesidade e do diabete melito tipo 2, objetivando contribuir para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas capazes de modular a resposta inflamatória associada a essas condições metabólicas complexas.

MÉTODO

Esta é revisão integrativa da literatura feita colhendo informações publicadas em plataformas virtuais em português e inglês. O material para leitura e análise foi selecionado das plataformas SciELO, Google Scholar, Pubmed e Scopus. Inicialmente foi realizada busca por descritores "obesidade. diabete melito tipo 2, TNF-α, IL-6" com busca AND ou OR, considerando o título e/ou resumo. Após, considerando-se somente os que tinham maior relação ao tema, foi realizada a leitura na íntegra dos textos e ao final avaliados 35 artigos que preenchiam os critérios de inclusão

DISCUSSÃO

Tecido adiposo e a inflamação

O mecanismo fisiopatológico da obesidade inclui estado de inflamação crônica de baixo grau, caracterizado pela ativação imunológica persistente e liberação de mediadores inflamatórios sistêmicos. Essa cascata inflamatória é estimulada pela interação complexa existente dentro do tecido adiposo. Nos portadores dessa condição, os adipócitos se encontram hipertrofiados, secretando quimiocinas que recrutam e ativam células imunológicas, promovendo microambiente a favor da inflamação.[5]

Na obesidade há intenso estresse oxidativo, causado por liberação de espécies reativas de oxigênio estimulada pela entrada de nutrientes existentes na obesidade, explicando o mecanismo da inflamação. Além disso, essa sobrecarga de nutrientes pode promover estresse do retículo endoplasmático e resposta de proteína desdobrada, ativando vias inflamatórias intracelulares. Essa inflamação causa a liberação de citocinas inflamatórias como a TNF-α , que podem ativar várias moléculas de sinalização inflamatória, como JNK (c-Jun N-terminal kinase) e IKKbeta (Inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase subunit beta), causando ação deficitária da insulina em adipócitos e hepatócitos reduzindo sua sensibilidade a ela. TNF- α inibe a expressão do PPARy (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma), que é importante para a manutenção da sensibilidade à insulina. Os altos níveis de TNF-α produzido tanto no fígado como no músculo podem induzir a resistência à insulina.[6]

CC BY

O ambiente inflamatório sustentado provoca a resistência à insulina devido ao TNF alfa e a IL-6 inibirem a translocação do transportador do GLUT4 no músculo, favorecendo a esteatose hepática, estimulando a produção de lipídios e, reduzindo sua oxidação, causa a disfunção das células beta, uma vez que a exposição prolongada à interleucina beta (IL-β) diminui a capacidade de produção insulínica.[5]

Os adipócitos liberam inúmeros hormônios, mediadores inflamatórios e efetores do sistema imunológico na corrente sanguínea. Na obesidade, há alteração fenotípica nas células, criando ambiente inflamatório crônico de baixo grau, característico da obesidade. Os linfócitos inatos do tipo 1 é um tipo de células reguladora que compõem o tecido adiposo e são responsáveis pela sustentação da homeostase por meio da secreção de interleucinas do tipo 2, consequentemente, preservam os macrófagos do tecido adiposo em estado anti-inflamatório. A inflamação do tecido adiposo na obesidade resulta de interação complexa entre adipócitos disfuncionais e células imunológicas infiltradas, formando microambiente inflamatório autossustentável, que tem contribuição crucial na disfunção metabólica. À medida que o tecido adiposo aumenta na obesidade, os adipócitos são hipertrofiados, posteriormente sofrem hipóxia e necrose, liberando padrões moleculares relacionados a danos, sendo eles sinais que recrutam células imunes inatas e adaptativas.[5]

O tecido adiposo expressa níveis altos de TNF-α, e existe relação direta causal do fator de necrose tumoral com a intolerância à glicose. Há aumento no número de macrófagos do tecido adiposo na obesidade tanto em camundongos e humanos, e acredita-se que os macrófagos sejam os principais sinalizadores da insulina. Isso porque os macrófagos no tecido adiposo produzem fatores que atuam de forma parácrina ou sistêmica e interrompem a sinalização da insulina nas células alvo. Os macrófagos produzem quimiocinas e citocinas que estimulam a quimiotaxia de monócitos circulantes e outras células imunes, como macrófagos M1 pró-inflamatórios, que constituem até 40% das células adiposas na obesidade.[6]

A ativação dos macrófagos ocorre por meio da sinalização do inflamosomo TLR4/NLRP3 (Toll-Like Receptor 4/NOD-Like Receptor Protein 3) por SFAsm (Saturated Fatty Acids-mediated) como o RANTES-Regulated upon Activation, Normal T cell Expressed and Secreted (CCL5). Os linfócitos T apresentam polarização alterada, caracterizada pelo aumento das células Th1, que liberam IFN-α (Interferon alpha) e promovem a ativação de macrófagos, assim como das células Th17, que produzem IL-17, a qual atua em sinergia com a TNF-α, intensificando o processo inflamatório. Em contraste, há redução dos linfócitos T reguladores, diminuindo a liberação de citocinas anti-inflamatórias como interleucina-10 (IL-10) e TGF-beta.[5]

Além disso, as células dendríticas contribuem para a intensificação da resposta imune por secretaria Interleucina-12 (IL-12) e Interleucina-18 (IL-18), ativando, assim, os linfócitos T, enquanto as células B produzem autoanticorpos e IL- 6, estimulando ainda mais os linfócitos T pró inflamatórios. Concomitantemente, os adipócitos que sofrem estresse, assim como as células imunes infiltradas liberam citocinas pró inflamatórias que estabelecem um ciclo de retroalimentação inflamatória, mantendo e agravando a disfunção metabólica. O ganho de peso expressivo causa uma hipertrofia e hiperplasia do tecido adiposo, o que leva à inflamação crônica de baixo grau do tecido adiposo visceral.[5]

A prevenção da obesidade exige abordagem multifatorial que envolve modificações sustentáveis no estilo de vida, com ênfase na alimentação saudável, na prática regular de atividade física e na redução do comportamento sedentário. Intervenções precoces, especialmente na infância e adolescência, são cruciais, considerando que hábitos alimentares inadequados e baixa atividade física tendem a persistir na vida adulta. A promoção de ambientes escolares e comunitários que favoreçam escolhas saudáveis, bem como políticas públicas que incentivem a rotulagem nutricional clara, o controle da publicidade de alimentos ultraprocessados e a taxação de bebidas açucaradas, têm se mostrado estratégias eficazes para conter o avanço da obesidade populacional.[7]

Diabete melito (DM)

Ele é doença endócrina crônica, complicada e não transmissível que vem tendo crescimento rápido, o que representa desafio para a saúde pública, já que é associado à alteração no desenvolvimento metabólico. Existem 2 tipos, DM1 e DM2. O primeiro se apresenta em crianças ou adolescentes, enquanto o segundo afeta mais adultos de meia idade e idosos que tiveram hiperglicemia prolongada devido ao estilo de vida com dietas ocidentais e pouca prática de atividade física. O desenvolvimento do DM2 está relacionado a fatores poligênicos e ambientais diversos possuindo, portanto, um importante polimorfismo genético, grande diversidade de fatores de risco, sendo, portanto, de difícil cura. O manejo adequado inclui atenção ao controle da glicemia e atenção aos fatores de risco para doenças cardiovasculares como hiperlipidemia, hipertensão e obesidade.[8,9]

MODY, diabete de início na maturidade do jovem, é doença heterogênea identificada por diabetes não insulino dependente. Geralmente é diagnosticada em idade jovem, geralmente antes dos 25 anos de idade. Essa versão possui padrão de herança autossômica dominante e não apresenta autoanticorpos como o DM1. Diversos genes estão envolvidos em sua patogênese, incluindo mutações no fator nuclear de hepatócitos-1-alfa (HNF1A), que é responsável por cerca de 60% dos casos, assim como mutações no gene da glicoquinase (GCK), presentes em 15-32% dos casos. Entretanto, a explicação genética do MODY não está completamente caracterizada, já que em alguns indivíduos com mutações não desenvolvem a doença, enquanto outros com sintomas clínicos não apresentam mutações identificáveis.[11]

A prevalência atual de DM2 é de 10,5% em todo o mundo, equivalente a cerca de 536,6 milhões de adultos. A doença possui maior prevalência em países de alta renda (11,1%) do que em de baixa (5,5%), devido a estilo de vida e dietas que favorecem o aumento das taxas de obesidade e também pelo fato de os países de baixa renda terem subestimação desses valores por subdiagnóstico.[10]

A fisiopatologia ainda não é completamente explicada, visto que é multifatorial. Entretanto, sabe-se que a resistência insulínica, típica do DM2, está associada ao excesso de ácidos graxos e pela presença de citocinas inflamatórias, as quais comprometem o transporte de glicose, além de estimular a lipólise. Devido a essa resposta insulínica insuficiente, há estímulo para aumento da produção de glucagon, contribuindo ainda mais para a hiperglicemia.[11]

Estudos genômicos identificaram variantes genéticas que influenciam na secreção e ação insulínica, como TCF7L2 (Transcription Factor 7 Like 2), PPARG (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma) e FTO (Fat Mass and Obesity- Associated gene). Além disso, modificações epigenéticas, como metilação do DNA e acetilação de histonas moduladas por fatores como dieta e atividade física, têm grande influência na expressão de genes envolvidos na regulação da glicose.[9]

A microbiota intestinal também possui papel importante na patogênese do DM2, já que a disbiose intestinal afeta o metabolismo da glicose por meio da inflamação o que aumenta a permeabilidade intestinal, levando à alteração na produção de ácidos graxos de cadeia curta. Tais alterações microbianas influenciam diretamente na sensibilidade à insulina.[9]

A hiperglicemia crônica é responsável pela glicação não enzimática de proteínas e lipídios, que é monitorado pelo exame de hemoglobina glicada (HbA1c). Esse processo glicativo causa danos em pequenos vasos, como os da retina, rins e nervos periféricos, conferindo a clínica típica da complicação da hiperglicemia, o que inclui retinopatia, nefropatia e neuropatia. Se não forem controladas, essas complicações podem evoluir para cegueira, diálise e amputações, desfechos potencialmente evitáveis com o tratamento adequado.[12]

Inflamação crônica de baixo grau

Esta inflamação com citocinas pró-inflamatórias prejudicam a sinalização da insulina. As células imunes como macrófagos e linfócitos T, também participam ativamente, principalmente no tecido adiposo, promovendo ambiente pró- inflamatório, agravando a resistência insulínica.[9] Esta inflamação crônica de baixo grau desempenha papel central na fisiopatologia do DM2, estando fortemente associada à resistência à insulina e à disfunção das células β pancreáticas. Adipócitos hipertrofiados e macrófagos infiltrados no tecido adiposo secretam citocinas pró-inflamatórias, como o TNF-α, a IL-6 e a proteína C reativa (PCR), que interferem nas vias de sinalização da insulina por meio da fosforilação de substratos da insulina em resíduos de serina, prejudicando sua ação nos tecidos-alvo. Além disso, essas citocinas contribuem para o estresse oxidativo e ativação do sistema imune inato, perpetuando o estado inflamatório e agravando o controle glicêmico. Intervenções que visam reduzir esse processo inflamatório têm mostrado potencial terapêutico na prevenção e no manejo do DM2.[11,13]

Tratamento do diabete

O padrão terapêutico do DM2 vem mudando sua tendência, com foco na fisiopatologia e suas comorbidades metabólicas e complicações em longo prazo, colocando em foco o gerenciamento da obesidade para prevenção da condição. Isso porque a redução de peso tem sido relatada como os maiores responsáveis pelo melhor controle glicêmico, incluindo remissão da doença.[10]

É importante que haja atenção direcionada à educação do paciente e hábitos de vida. O apoio de agentes comunitários de saúde tem mostrado benefícios na educação e autogestão do DM, especialmente em populações vulneráveis. A atividade física regular deve ser incentivada, com metas realistas indicadas de forma individualizada e baseadas na avaliação do nível inicial do paciente. A prática de exercícios aeróbicos, de resistência, flexibilidade e equilíbrio auxiliam na aptidão física, além de reduzir os níveis de HbA1c. Para pessoas com sobrepeso ou obesidade, a perda de peso deve combinar várias abordagens, incluindo restrição calórica, aumento do gasto energético, revisão medicamentosa que induzem ganho de peso, uso de fármacos para emagrecimento e, em casos específicos, cirurgia bariátrica.[10]

A terapêutica medicamentosa do DM2 inclui a injeção de agentes semelhantes à insulina e a administração de agente hipoglicemiantes. No caso da DM1, a insulina é crucial para o tratamento já que há falta de células beta.[8]

O tratamento inicial do DM2 costuma iniciar com metformina, a qual reduz a glicose, possui baixo risco de hipoglicemia, não causa ganho de peso, é segura e de fácil uso. Entretanto, deve-se avaliar os riscos como doença cardiovascular aterosclerótica, insuficiência cardíaca e doença renal. A escolha dos medicamentos deve ser feita de forma compartilhada com o paciente, priorizando fármacos que reduzem riscos cardiovasculares e renais.[10]

A redução da glicose para atingir metas glicêmicas também deve ser levada em consideração na escolha medicamentosa. Estudo GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) evidenciou que a insulina e agonistas do receptor de GLP-1 (Glucagon-Like Peptide-1) são mais eficazes na redução da HbA1c do que sulfonilureias ou inibidores da DPP4 (Dipeptidil peptidase-4). Existe tendência de iniciar o tratamento combinado de forma precoce, em vez de seguir a progressão lenta entre medicamentos, objetivando- se melhor controle em longo prazo. Em casos de hiperglicemia acentuada (HbA1c > 10%), recomenda-se iniciar insulina ou insulina combinada com GLP1RA (Glucagon- Like Peptide-1 Receptor Agonist).[10]

Novos estudos estão sendo dirigidos à terapia genética com a incorporação do gene normal exógeno, sendo opção para a cura do DM1, sendo responsável pela modulação e edição genética. Outra opção terapêutica seria com células-tronco, que objetiva a substituição de células pancreáticas disfuncionais, empregando células-tronco pluripotente ou multipotentes.[8]

Obesidade experimental em animais

O modelo de redução de ninhada é abordagem experimental amplamente utilizada em estudos com roedores, como ratos e camundongos, para a indução precoce de obesidade e programação metabólica. Esse método se baseia em um princípio simples: ao reduzir o

CC BY

número de filhotes por ninhada logo após o nascimento, aumenta-se a disponibilidade de leite materno por filhote durante o período de lactação. Como consequência, os filhotes remanescentes consomem maior quantidade de leite, o que leva a aporte energético elevado nas primeiras semanas de vida, favorecendo ganho de peso acelerado e o acúmulo precoce de tecido adiposo.[14]

O procedimento geralmente consiste em padronizar as ninhadas para um número reduzido de filhotes, normalmente entre 3 a 4 animais por mãe, nas primeiras 24-48 h após o nascimento. Em contraste, ninhadas controle mantém o número fisiológico habitual, que pode variar de 8-12 filhotes, dependendo da espécie e linhagem utilizadas. A superalimentação precoce proporcionada pela menor competição pelo aleitamento resulta em alterações metabólicas persistentes, como hiperfagia (aumento da ingestão alimentar), resistência à insulina, dislipidemia e hipertrofia de adipócitos, características típicas da obesidade.[15]

Do ponto de vista fisiológico, os efeitos da redução de ninhada não se limitam ao período neonatal. Estudos demonstram que os filhotes superalimentados nesse modelo apresentam, ao longo da vida, alterações no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, maior expressão de genes relacionados ao metabolismo lipídico e inflamação, além de predisposição ao desenvolvimento de síndromes metabólicas quando expostos a dietas hipercalóricas na vida adulta. Isso torna o modelo altamente relevante para investigações sobre programação metabólica precoce, ou seja, como estímulos nutricionais nos primeiros estágios da vida afetam a saúde metabólica a longo prazo.[16]

Esse modelo é particularmente vantajoso por ser não invasivo, de baixo custo, e por mimetizar condições clínicas reais, como o excesso de nutrição precoce em neonatos humanos, seja por aleitamento excessivo ou alimentação artificial. Além disso, ele permite análise mais precisa da influência do ambiente nutricional neonatal na regulação do apetite, da composição corporal e da função endócrina. Por essas razões, a redução de ninhada é considerada modelo experimental robusto e confiável para o estudo da obesidade e de suas comorbidades, como DM2, síndrome metabólica e inflamação crônica de baixo grau.[17]

O índice de Lee é um parâmetro morfométrico utilizado principalmente em estudos com roedores, como ratos e camundongos, para avaliar de forma indireta a obesidade corporal relativa, especialmente em modelos experimentais que envolvem distúrbios metabólicos, como diabete ou obesidade induzida. Trata-se de fórmula que relaciona o peso corporal do animal com seu comprimento nasoanal (do focinho até a base da cauda), proporcionando medida padronizada do tamanho corporal em função da massa. Esse índice é considerado adaptação do índice de massa corporal (IMC) usado em humanos, permitindo identificar de forma simples e não invasiva o acúmulo excessivo de gordura corporal. Em condições normais, o Índice de Lee apresenta valores relativamente constantes, e aumentos significativos são indicativos de ganho de gordura corporal, mesmo em situações em que o peso total do animal não parece alterado. Vale ressaltar que o índice deve ser interpretado em conjunto com outros parâmetros, como análise de gordura visceral, glicemia e perfil lipídico, para avaliação mais completa do estado nutricional e metabólico do animal.[18]

Efeito Whitten para obtenção de ninhada

O efeito Whitten é um fenômeno fisiológico e comportamental observado em roedores, especialmente em camundongos e ratos, no qual a exposição de fêmeas a feromônios presentes na urina de machos sexualmente maduros induz ou sincroniza o ciclo estral. Descoberto pelo pesquisador Wesley K. Whitten na década de 1950, esse efeito se baseia na capacidade dos feromônios masculinos de atuar como sinais químicos potentes, que, ao serem detectados pelo sistema olfativo das fêmeas, especialmente pelo órgão vomeronasal, provocam modulação neuroendócrina no eixo hipotálamo-hipófise-gônadas. Como resultado, há liberação pulsátil de hormônios gonadotróficos (LH e FSH), promovendo a entrada ou sincronização do estro nas fêmeas expostas. Esse efeito é especialmente relevante em situações em que as fêmeas estão em anestro ou em fases menos férteis do ciclo. Na prática experimental, ele pode ser induzido ao colocar fêmeas em contato indireto com machos, por exemplo, expondo-as ao cepilho impregnado com urina e outros odores do macho, sem necessidade de contato físico direto. O efeito Whitten destaca a importância dos estímulos sensoriais e sociais na fisiologia reprodutiva de roedores.[19]

Modelos experimentais de DM

Existem diferentes abordagens experimentais para a indução do DM em modelos animais, variando de acordo com o tipo de diabete a ser simulado e os objetivos da pesquisa. Entre essas estratégias estão: a destruição das células β do pâncreas por meios químicos, a remoção cirúrgica parcial ou total do pâncreas (pancreatectomia), lesões induzidas no hipotálamo ventromedial, dietas ricas em gordura ou açúcar, desnutrição durante a gestação (restrição nutricional intrauterina) e a administração de altas doses de hormônios que antagonizam a ação da insulina, como os glicocorticoides. Apesar dessa variedade de métodos, o modelo mais utilizado atualmente é a indução química realizada por meio da aplicação de substâncias citotóxicas que atuam seletivamente sobre as células β pancreáticas. As 2 principais drogas empregadas nesse contexto são a aloxana (AL) e a estreptozotocina (STZ), ambas capazes de provocar hiperglicemia persistente ao comprometer a produção endógena de insulina.[20]

A indução por meio da administração de STZ tem sido amplamente utilizada em estudos com roedores, devido à sua capacidade de promover progressão gradual da doença, com manifestações clínicas discretas nas fases iniciais. STZ, uma nitrosourea derivada da glucosamina, possui alta afinidade pelas células β-pancreáticas, sendo captada pelo transportador GLUT2. Sua ação citotóxica resulta em destruição seletiva dessas células, levando à deficiência na produção de insulina e consequente hiperglicemia persistente.[21,30] A toxicidade sistêmica da STZ é fator conhecido e relatado em diversos estudos, especialmente quando há variabilidade na dose, peso dos animais ou inconsistência na manipulação e preparo da

substância. Além da toxicidade pancreática, a STZ pode induzir nefrotoxicidade e hepatotoxicidade, o que contribui para o aumento da letalidade, principalmente quando não são empregados tampões adequados para seu preparo ou quando não se realiza monitorização rigorosa dos animais no período pós-indução.[31,32] STZ pode ser administrada por diferentes vias, como subcutânea, intramuscular ou intracardíaca; contudo, as rotas mais frequentemente empregadas são a via intraperitoneal (IP) e a intravenosa (IV), por proporcionarem maior reprodutibilidade e eficiência no modelo experimental.[21-23]

A instalação do quadro diabético ocorre de forma trifásica e aguda. Inicialmente, nas primeiras 2-4 h após a administração, observa-se episódio de hiperglicemia precoce, resultante da mobilização do glicogênio hepático, sem elevação concomitante dos níveis séricos de insulina. Entre 6-10 h, ocorre fase de hipoglicemia, decorrente do aumento transitório da secreção de insulina. Por fim, estabelece-se hiperglicemia persistente aproximadamente 24 h após a aplicação, caracterizando o quadro de diabete induzida.

É importante ressaltar que, embora existam outras estratégias de indução ao diabete em modelos animais, como a pancreatectomia parcial, a administração de AL ou a combinação de dieta hipercalórica com baixas doses de STZ para simular o DM2, o uso da STZ intraperitoneal motiva-se por sua rapidez, baixo custo e especificidade para células β, além de permitir a obtenção de quadro hiperglicêmico agudo com alta previsibilidade nos parâmetros metabólicos avaliados.

Interessante mensionar que o modelo de STZ intraperitoneal alerta para a necessidade de refinamentos técnicos no manejo da substância e nos cuidados pós-indução. Estratégias como o uso de tampão citrato pH [4,5] recém-preparado, administração em jejum, e acompanhamento intensivo nas primeiras horas após a injeção podem contribuir para a redução da mortalidade e maior homogeneidade dos grupos experimentais.[33]

Marcadores inflamatórios séricos

TNF-α é citocina inflamatória central no desenvolvimento da resistência à insulina, sendo secretada predominantemente por macrófagos em tecido adiposo branco em indivíduos obesos e modelos animais. Ele atua por meio da ativação de vias MAPK e NF-κB, reduzindo a fosforilação de IRS-1 e, assim, prejudicando diretamente a sinalização da insulina e promovendo lipólise, diminuição da adipogênese e redução da adiponectina, agravando o desequilíbrio metabólico.[24]

A IL-6 é citocina pleiotrópica sintetizada por diversos tipos celulares, como adipócitos, macrófagos, células endoteliais, hepatócitos e fibras musculares. Ela desempenha papéis essenciais na regulação da resposta inflamatória aguda, na síntese de proteínas de fase (PCR, fibrinogênio) e no controle da hematopoiese.[25] Aproximadamente 1/3 do IL-6 circulante na ausência de inflamação é produzido por tecido adiposo, contribuindo ao estado pró-inflamatório observado na obesidade.[26] Por meio da sinalização clássica e da trans-sinalização via receptor sIL-6R e gp130, IL-6 influência processos metabólicos, como a resistência à insulina, e também pode atuar como miocina derivada do músculo, estimulando a oxidação lipídica e a captação de glicose em resposta ao exercício.[27] A IL-6, secretada por adipócitos, macrófagos, hepatócitos e fibras musculares, correlaciona-se positivamente com resistência à insulina, adiposidade central e elevação de PCR, reforçando seu papel como marcador clínico de inflamação sistêmica.[29]

Os marcadores inflamatórios TNF-α e IL-6 são reconhecidos como indicadores confiáveis de inflamação crônica associados às doenças metabólicas. O TNF-α, produzido predominantemente por macrófagos em tecido adiposo, promove resistência à insulina ao inibir a sinalização via IRS-1 e favorecer lipólise e disfunção metabólica.[28]

Estudos populacionais demonstram que níveis elevados dessas citocinas aumentam o risco de desenvolvimento da síndrome metabólica e do DM2, o que sugere seu potencial como biomarcadores úteis na prevenção, diagnóstico e monitoramento de intervenções terapêuticas.[14,24]

Estudos prévios demonstraram que o excesso de nutrição no período neonatal pode impactar de forma duradoura os mecanismos de regulação energética, principalmente por alterações no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e na sensibilidade à leptina e insulina, o que favorece o desenvolvimento de síndrome metabólica na vida adulta.[16] Estudo utilizando o modelo experimental de indução à obesidade com sacarose diluido na água mostrou-se eficaz com aumento de peso corporal porém sem diferença estatística quando se compararou o índice de Lee do grupo obeso com o grupo controle.[18]

A investigação da resposta inflamatória por meio da análise dos níveis séricos de TNF-α e IL-6 em modelos experimentais de obesidade e DM2 representa abordagem fundamental para compreender os mecanismos imunometabólicos subjacentes a essas doenças crônicas. Ambas as condições estão associadas ao estado de inflamação crônica de baixo grau, caracterizado pela produção persistente de citocinas pró-inflamatórias, as quais contribuem para a resistência à insulina, disfunção endotelial e desenvolvimento de complicações metabólicas.[34]

Já em 2013 estudos afirmavam que os modelos animais, particularmente os roedores com obesidade e DM2 induzidas, oferecem sistema padronizado e controlado para validar biomarcadores inflamatórios, como TNF-α e IL-6, permitindo não apenas a caracterização do perfil inflamatório, mas também a avaliação de possíveis intervenções terapêuticas.[35]

A validação desses marcadores é especialmente relevante no contexto do desenvolvimento de novos fármacos voltados ao controle do processo inflamatório e à prevenção das complicações associadas, como nefropatías, neuropatias e doenças cardiovasculares.

CONCLUSÃO

A presente revisão integrativa evidencia que a inflamação subclínica constitui elo determinante entre obesidade e diabete melito tipo 2, revelando o TNF-α como mediador pró-inflamatório mais consistente e metabolicamente disruptivo, cuja expressão elevada em

modelos obesos e diabéticos reforça seu papel central na resistência insulínica. Em contraste, a contribuição da IL-6 permanece ambígua e metodologicamente heterogênea, exigindo investigações adicionais para elucidar sua relevância na interface entre tecido adiposo e homeostase glicêmica. Assim, os achados não apenas aprofundam a compreensão dos mecanismos inflamatórios que alimentam a progressão dessas doenças crônicas, mas também sinalizam a necessidade de estratégias terapêuticas que visem a modulação seletiva dessa resposta inflamatória.

REFERÊNCIAS

1. Pan WW, Myers MG Jr. Leptin and the maintenance of elevated body weight. Nat Rev Neurosci. 2018;19(2):95-105. https://doi.org/10.1038/nrn.2017.168
2. Rimes-Dias KA, Costa JC, Canella DS. Obesity and health service utilization in Brazil: data from the National Health Survey. BMC Public Health. 2022;22(1):1474. https://doi.org/10.1186/s12889-022-13906-2
3. Nilson EAF, Jaime PC, Venancio SI, et al. Trend in the prevalence of overweight and obese adults in São Paulo, Brazil: analysis between the years 2006 and 2019.PLoS One. 2025;20(1):e0308751.https://doi.org/10.1371/journal.pone.0308751
4. Ferrari G, Giannichi B, Resende B, Paiva L, Falbel F, Rache B, et al. The economic burden of overweight and obesity in Brazil: perspectives for the Brazilian Unified Health System. Public Health. 2022;207:82-7. https://doi.org/10.1016/j.puhe.2022.03.015
5. Gkrinia EMM, Belančić A. The mechanisms of chronic inflammation in obesity and potential therapeutic strategies: a narrative review. Curr Issues Mol Biol. 2025;47(5):357. https://doi.org/10.3390/cimb47050357
6. Rohm TV, Meier DT, Olefsky JM, Donath MY. Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders. Immunity. 2022;55(1):31-55. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.12.013
7. Swinburn BA, Kraak VI, Allender S, Atkins VJ, Baker PI, Bogard JR, et al. The global syndemic of obesity, undernutrition, and climate change: The Lancet Commission report. Lancet. 2019;393(10173):791-846. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32822-8
8. Aloke C, Ugwuja EI, Aja PM, Obasi NA, Chukwu J, akumadu BO, et al. Current advances in the management of diabetes mellitus. Biomedicines. 2022;10(10):2436. https://doi.org/10.3390/biomedicines10102436
9. Vybhavi VSJ, Bhavsar M, Gusani J, Gohil Y, Paul NK, Garlapati HR, et al. New insights into the pathophysiology of type 2 diabetes: a review article. J Pharm Bioallied Sci. 2025;17(Suppl 2):S1070-2. https://doi.org/10.4103/jpbs.jpbs_205_24
10. Galindo RJ, Trujillo JM, Wang CCL, McCoy RG. Advances in the management of type 2 diabetes in adults. BMJ Med. 2023;2(1):e000372. https://doi.org/10.1136/bmjmed-2022-000372
11. Sapra A, Bhandari P. Diabetes. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551501/
12. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru R, Brown FM, Bruemmer D, et al. Glycemic targets: Standards of care in diabetes-2023. Diabetes Care. 2023;46(Suppl 1):S97-S110. https://doi.org/10.2337/dc23-S006
13. Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. Nat Rev Immunol. 2011;11(2):98-107. https://doi.org/10.1038/nri2925
14. Plagemann A, Heidrich I, Gotz F, Rohde W, Dorner G. Lifelong enhanced diabetes susceptibility and obesity after temporary intrahypothalamic hyperinsulinism during brain organization. Exp Clin Endocrinol. 1992;99(2):91-5. https://doi.org/10.1055/s-0029-1211143
15. Velkoska E, Cole TJ, Dean RG, Burrell LM, Morris MJ. Early undernutrition leads to long-lasting reductions in body weight and adiposity whereas increased intake increases cardiac fibrosis in male rats. J Nutr. 2008;138(9):1622-7. https://doi.org/10.1093/jn/138.9.1622
16. Coupé B, Ishii Y, Dietrich MO, Komatsu M, Horvath TL, Bouret SG. Loss of autophagy in pro-opiomelanocortin neurons perturbs axon growth and causes metabolic dysregulation. Cell Metab. 2012;15(2):247-55. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2011.12.016
17. Habbout A, Li N, Rochette L, Vergely C. Postnatal overfeeding in rodents by litter size reduction induces major short- and long-term pathophysiological consequences. J Nutr. 2013;143(5):553-62. ps://doi.org/10.3945/jn.112.172825
18. Tabushi FT, Scomparin RC, Machado RS, Oliveira BC, Silva-Filho VJ, Coelho FF, et al. Vertical gastrectomy in overweight and non-overweight rats. Acta Cir Bras. 2016;31(10):689-96. https://doi.org/10.1590/S0102-865020160100000008
19. Mattaraia VGM, da Silva APR, Sartori DR da S, Tavora M de FCLF, Rodrigues VB, Moreira VB, et al. Efeito macho na indução do estro em ratas Wistar (Rattus norvegicus). Vet Zootec. 2009;16(4):669-77. Disponívelem:https://rvz.emnuvens.com.br/rvz/article/view/1266
20. Silva VD, Nogueira RMB. Diabetes mellitus experimental induzido com aloxana em ratos Wistar. Rev Ciênc Farm Básica Apl. 2015;36(1):9-15.
21. Szkudelski T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. Physiol Res. 2001;50(6):537-46.
22. Takada J, Machado MA, Peres SB, Brito LC, Borges-Silva CN, Costa CEM, et al. Neonatal streptozotocin-induced diabetes mellitus: a model of insulin resistance associated with loss of adipose mass. Metabolism. 2007;56(7):977-84. https://doi.org/10.1016/j.metabol.2006.05.021
23. McNeill JH, editor. Modelos experimentais de diabetes. New York: Routledge; 2018. Disponível em: https://www.niddk.nih.gov/health-information/health- statistics/overweight-obesity
24. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. Nature. 2006;444(7121):860-7. https://doi.org/10.1038/nature05485
25. Erta M, Quintana A, Hidalgo J. Interleukin-6, a major cytokine in the central nervous system. Int J Biol Sci. 2012;8(9):1254-66. https://doi.org/10.7150/ijbs.4679
26. Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D, Rose-John S. The pro- and anti- inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. Biochim Biophys Acta. 2011;1813(5):878-88. https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2011.01.034
27. Febbraio MA, Pedersen BK. Muscle-derived interleukin-6: mechanisms and implications. FASEB J. 2002;16(11):1335-47. https://doi.org/10.1096/fj.01- 0876rev
28. Mohammadi M, Gozashti MH, Aghadavood M, Mehdizadeh MR, Hayatbakhsh MM. Clinical significance of serum IL-6 and TNF-α levels in patients with metabolic syndrome. Rep Biochem Mol Biol. 2017;6(1):74-9. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5643447/
29. Kern PA, Ranganathan S, Wood L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2001;280(5):E745-51. https://doi.org/10.1152/ajpendo.2001.280.5.E745
30. Lenzen S. The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. Diabetologia. 2008;51(2):216-26. https://doi.org/10.1007/s00125-007-0886-7
31. Yang H, Scheff AJ, Schalch DS. Effects of streptozotocin-induced diabetes mellitus on growth and hepatic insulin-like growth factor I gene expression in the rat. Metabolism. 1990;39(3):295-301. https://doi.org/10.1 Furman BL. Streptozotocin-induced diabetic models in mice and rats. Curr Protoc Pharmacol. 2015;70:5.47.1-20. https://doi.org/10.1002/0471141755.ph0547s70
32. Ganda OP, Rossini AA, Like AA. Studies on streptozotocin diabetes. Diabetes. 1976;25(5):595-603. https://doi.org/10.2337/diab.25.7.595
33. Furman BL. Streptozotocin-induced diabetic models in mice and rats. Curr Protoc Pharmacol. 2015;70:5.47.1-20. https://doi.org/10.1002/0471141755.ph0547s70
34. Hotamisligil GS. Foundations of immunometabolism and implications for metabolic health and disease. Immunity. 2017;47(3):406-420. doi: http://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.08.009
35. Akash MS, Rehman K, Chen S. Role of inflammatory mechanisms in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. J Cell Biochem. 2013;114(3):525-31. https://doi.org/10.1002/jcb.24402