

RESISTÊNCIA À INSULINA EM PESSOAS COM DOENÇA DE ALZHEIMER

Leila Macêdo Vilas Boas¹ (STL/CSB), e-mail: leila.macedo@souunit.com.br;

Lara Vieira Pessoa² (STL/CSB), e-mail: lara.pessoa@souunit.com.br;

Karolayne Cavalcante de Oliveira³(STL/CSB), e-mail:

karolayne.cavalcante@souunit.com.br;

Luana Resende Nascimento⁴ (STL/CSB), e-mail: luana.rnascimento@souunit.com.br;

Lícia Jaqueline Porciúncula de Araújo Amorim⁵ (STL/CSB), e-mail:

licia.jaqueline@souunit.com.br;

Graciliano Ramos Alencar do Nascimento¹ (Orientador), e-mail:

graciliano.ramos@souunit.com.br.

Centro Universitário Tiradentes¹/Medicina/Maceió, AL

4.01.00.00-6 Medicina 4.01.01.07-0 Neurologia

RESUMO:

Introdução: A doença de Alzheimer (DA) é uma das demências mais conhecidas. Uma de suas características é a lesão histológica proveniente do depósito da proteína β -amiloide ($A\beta$), como também neuroinflamação advinda da hiperfosforilação da proteína tau. A resistência à insulina nos tecidos periféricos e órgãos traz uma resistência, também, central, pois há a redução dos níveis de insulina no cérebro levando ao acúmulo da proteína $A\beta$, desenvolvendo a DA. Além disso, as reduções no metabolismo da glicose são associadas a níveis elevados de glicose e números reduzidos de transportador de glicose tipo três (GLUT3) no cérebro de pacientes com DA, o que reforça essa relação entre ambos.

Objetivo: Identificar a possível relação entre resistência à insulina e DA. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão bibliográfica fundamentada em pesquisas realizadas nos bancos de dados PubMed, Scielo, e Revista Brasileira de Neurologia, usando os descritores: *Insulin Resistance* e *Alzheimer Disease*, com o operador booleano AND e filtro de cinco anos. **Resultados:** Identificou-se íntima relação entre a resistência à insulina e a DA, uma vez que a deficiência do GLUT3, responsável pelo transporte de glicose pela membrana plasmática para o cérebro, gera redução dos níveis de insulina e, conseqüentemente, o depósito excessivo da proteína $A\beta$ que lesa a configuração histológica do cérebro, resultando na DA. A resistência à insulina na DA pode ocorrer no cérebro, além dos tecidos periféricos, levando alguns autores a denominá-la como "Diabetes Tipo III". Notou-se que os pacientes com DA e resistência à insulina têm uma maior predisposição na genética para reduzir o Intercâmbio Eletrônico de Dados (IED), o qual degrada o excesso de $A\beta$ e é hipofuncionante na DA, como também aumentar a insulinemia crônica. Assim, há uma competição entre $A\beta$ e insulina para com a enzima IED no intuito de reduzir a degradação, trazendo o acúmulo de $A\beta$. **Conclusão:** Os estudos indicaram uma relação positiva entre a DA e a resistência à insulina. Um dos fatores que participa da função neurocognitiva, quando relacionada a DA, é o metabolismo da insulina, dado que a menor atividade do IED causa uma redução na remoção de insulina, com a conseqüente evolução de resistência ao hormônio em neurônios e células gliais de maneira equivalente ao que ocorre nos tecidos periféricos. No SNC, o estímulo da via da insulina participa de uma estabilidade entre os sinais de sobrevivência ou morte celular, e a constância dessa via tem sido oferecida como mecanismo envolvido na neurodegeneração na DA. Contudo, os mecanismos fisiológicos

e fisiopatológicos ainda estão sendo elucidados, necessitando-se de mais pesquisas para oferecer a oportunidade de desenvolver tratamentos que retardem ou evitem a progressão desta doença.

Palavras-chave: Alzheimer, GLUT3, Proteína β -amiloide.

ABSTRACT:

Introduction: Alzheimer's disease (AD) is one of the best known dementias. One of its characteristics is the histological lesion arising from the deposit of the β -amyloid protein ($A\beta$), as well as neuroinflammation resulting from the hyperphosphorylation of the tau protein. Insulin resistance in peripheral tissues and organs also brings a central resistance, as there is a reduction in insulin levels in the brain leading to the accumulation of $A\beta$ protein, developing AD. Furthermore, reductions in glucose metabolism are associated with elevated glucose levels and reduced numbers of glucose transporter type three (GLUT3) in the brain of AD patients, which reinforces this relationship between the two. **Objective:** To identify the possible relationship between insulin resistance and AD. **Methodology:** This is a literature review based on research carried out in the PubMed, Scielo, and Revista Brasileira de Neurologia databases, using the descriptors: Insulin Resistance and Alzheimer Disease, with the Boolean AND operator and a five-year filter. **Results:** A close relationship was identified between insulin resistance and AD, since the deficiency of GLUT3, responsible for the transport of glucose across the plasma membrane to the brain, generates a reduction in insulin levels and, consequently, the excessive deposition of the $A\beta$ protein that damages the histological configuration of the brain, resulting in AD. Insulin resistance in AD can occur in the brain, in addition to peripheral tissues, leading some authors to call it "Type III Diabetes". It was noted that patients with AD and insulin resistance have a greater genetic predisposition to reduce Electronic Data Interchange (IED), which degrades excess $A\beta$ and is hypofunctioning in AD, as well as increasing chronic insulinemia. Thus, there is a competition between $A\beta$ and insulin for the IED enzyme in order to reduce degradation, bringing the accumulation of $A\beta$. **Conclusion:** Studies have indicated a positive relationship between AD and insulin resistance. One of the factors that participates in the neurocognitive function, when related to AD, is the metabolism of insulin, since the lower IED activity causes a reduction in the removal of insulin, with the consequent evolution of resistance to the hormone in neurons and glial cells. equivalent to what occurs in peripheral tissues. In the CNS, the stimulation of the insulin pathway participates in a stability between the signs of survival or cell death, and the constancy of this pathway has been offered as a mechanism involved in neurodegeneration in AD. However, the physiological and pathophysiological mechanisms are still being elucidated, requiring further research to offer the opportunity to develop treatments that delay or prevent the progression of this disease.

Keywords: Alzheimer, GLUT3, β -amiloide protein.

Referências/References:

FRAZIER, Hilaree N *et al.* Broadening the Definition of Brain Insulin Resistance in Aging and Alzheimer's Disease. **Experimental Neurology**, mar 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6370304/>. Acesso em: 01/10/2021.

KOENIG, Aaron M *et al.* Effects of the Insulin Sensitizer Metformin in Alzheimer Disease: Pilot Data From a Randomized Placebo-controlled Crossover Study. **Alzheimer Disease & Associated Disorders**, Apr-Jun 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5476214/>. Acesso em: 01/10/2021

LEAL, María *et al.* Proteólisis cerebral del péptido β -amiloide: relevancia de enzima degradante de insulina en la enfermedad de Alzheimer. **Medicina (B. Aires)**, vol.69 no.4, 2009. Disponível em: <https://1drv.ms/b/s!Am-6hZE3nE99kU8qFJOVNkxsXORb>. Acesso em: 01/10/2021

MAGRO, M ; HACK, J. Diabetes Mellitus e risco de desenvolvimento da doença de Alzheimer. **Universidade Estadual do Centro-Oeste**, 2011. Disponível em: <https://anais.unicentro.br/cis/pdf/iv1n1/92.pdf>. Acesso em: 01/10/2021.

SANTOS, Anna Luiza M *et al.* Doença de Alzheimer e Diabetes Mellitus Tipo 2: Qual a relação?. **Revista Brasileira de Neurologia**, volume 53, n.4, 2017. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2017/12/876889/rbn-534-3-doenca-de-alzheimer-e-diabetes.pdf>. Acesso em: 01/10/2021.