

Artigo de Revisão

DOENÇA DE ALZHEIMER COMO UMA FORMA DE DIABETE CÉREBRO-ESPECÍFICA – UMA REVISÃO

George Robson Ibiapina¹
Roberto Luiz Pereira Matias²
Marcos Valério Gonçalves³
Tiago Martins Formiga⁴
Nelson Pereira de Carvalho Filho⁴
Charles Saraiva Gadelha⁵

RESUMO

A influência negativa da Diabete Melito, tanto insulino-dependente quanto não insulino-dependente, sobre as funções cognitivas tem sido provada em vários estudos. O objetivo deste trabalho foi reunir dados sobre o papel da resistência insulínica no cérebro provocada pela patogenicidade dos peptídeos A β na doença de Alzheimer. Esta revisão sistemática foi realizada através de pesquisa nas bibliotecas médicas digitais: MEDLINE e PUBMED. Desta forma, Estudos epidemiológicos sugerem que a Diabete Melito aumenta o risco de doença de Alzheimer, independente da patologia vascular. Essa associação pode ser explicada pela hipótese de que o peptídeo β -amilóide provoca resistência insulínica em áreas do cérebro dependentes de insulina e de seus receptores, como o hipocampo, através da perturbação da sinalização da insulina. Isso provocaria uma forma específica de diabete cerebral, chamada pela comunidade científica de "Diabete tipo 3", que prejudicaria o metabolismo glicídico e a função, composição e estrutura sináptica. O objetivo desta revisão é reunir resultados de novas pesquisas sobre o papel da resistência insulínica no cérebro com doença de Alzheimer; discutir relações entre esta doença, Diabete Melito e síndrome metabólica e comentar as novas linhas de pesquisa sobre o tratamento da doença de Alzheimer com medicação para diabéticos. Essas novas estratégias terapêuticas, ainda em fase de ensaio clínico, estão orientadas para a restauração do equilíbrio do metabolismo insulínico na doença de Alzheimer através da aplicação de insulina pela via intranasal ou do uso de tiazolidinedionas. Embora haja outras teorias para a doença de Alzheimer, a da Diabetes tipo 3 é, hoje, uma das áreas de pesquisa mais promissoras para o entendimento do mecanismo desta doença.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer. Peptídeo β -amilóide. Insulina.

INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é a causa mais comum de demência nos países ocidentais e sua prevalência aumenta com a idade.¹ Aproximadamente 10% de todas as pessoas acima de 70 anos apresentam perda significativa de memória, e em mais da metade, a causa é a DA.² Estudos recentes têm demonstrado que a DA pode ser uma nova forma de diabete que afeta especificamente o cérebro, o que a comunidade científica internacional está começando a chamar de diabete tipo 3.^{3,4} A deposição de peptídeos β -amilóides (A β) deixa neurônios resistentes à insulina e isso poderia prejudicar a transmissão interneuronal.⁵

¹ Médico Endocrinologista. Serviço de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da UFPE, Recife-PE e Serviço de Clínica Médica do Hospital Governador Flávio Ribeiro Coutinho, Santa Rita, PB. End.: Av. Prof. Moraes Rego, 1235 - Cidade Universitária, Recife - PE. CEP: 50670-901. E-mail: robsonibiapina@hotmail.com.

² Médico Hematologista. Serviço de Clínica Médica do Hospital Governador Flávio Ribeiro Coutinho.

³ Médico Cardiologista. Serviço de Clínica Médica do Hospital Governador Flávio Ribeiro Coutinho.

⁴ Graduando do curso de Medicina da Faculdade de Medicina Nova Esperança - FAMENE. E-mail: nelson_pcarvalho@hotmail.com.

⁵ Graduando do curso de Medicina da Universidade Federal da Paraíba - UFPB.

Atualmente, há um crescente interesse no esclarecimento do papel de resistência insulínica e da hiperinsulinemia na patogênese da DA, e nas lesões ao citoesqueleto neuronal associada aos depósitos de A β no cérebro.

O papel do sistema neuroendócrino na DA foi proposto há 20 anos atrás, quando anormalidades no eixo hipotálamo-hipófise foram detectadas nesses pacientes. Esse conceito quase desapareceu com a onda de pesquisas sobre o A β e a proteína *tau*, embora atualmente, com o interesse renovado no mecanismo neuroendócrino, enfatiza-se o conceito de doença sistêmica ao invés de disfunção intrínseca do SNC³

Pretendemos com este trabalho reunir resultados de novas pesquisas sobre o papel da resistência insulínica no cérebro provocada pela patogenicidade dos peptídeos A β na DA; discutir relações entre esta doença, diabete melito e síndrome metabólica e comentar as novas linhas de pesquisa sobre o tratamento da DA com medicação para diabéticos, propiciando um exame do tema sob uma nova perspectiva.

MATERIAIS E MÉTODOS

Esta revisão sistemática foi realizada através de pesquisa nas bibliotecas médicas digitais: MEDLINE e PUBMED. Artigos e abstracts relacionados com o papel da resistência insulínica na DA; relações entre esta doença, diabete melito e síndrome metabólica e pesquisas sobre o tratamento da DA com medicação para diabéticos foram incluídos na revisão.

DISCUSSÃO

A DA costuma manifestar-se pelo início sutil de perda de memória, acompanhada de uma demência lentamente progressiva que evolui ao longo de vários anos.² No exame patológico, verifica-se atrofia difusa do córtex cerebral, com aumento secundário do sistema ventricular.² Microscopicamente, observam-se placas neuríticas contendo A β ; um peptídeo produzido pela clivagem da proteína precursora do amiloide (PPA) por ação da enzima β -secretase, em detrimento da ação

mais fisiológica da α -secretase, que dá origem ao fragmento PPA; emaranhados neurofibrilares (ENF) no citoplasma neuronal e acúmulo de A β nas paredes dos vasos sanguíneos cerebrais.² A patologia mais grave geralmente é observada no hipocampo, córtex temporal e núcleo basal de Meynert (região septal lateral).²

O excesso de acumulação de ferro e agregação de peptídeos A β pode conduzir à fragmentação peptídica. Essa fragmentação peptídica e a formação de radicais livres trabalham sinergicamente na geração de agentes oxidantes no cérebro com DA.^{6,7,8}

Imagens de tomografia por emissão de pósitrons (PET-Scan), unidas a observações neuropatológicas, sugerem que a formação de placa amiloide pode não ser diretamente responsável pela disfunção neuronal na DA.⁹ Este ponto de vista é reforçado pela descoberta de que o aumento de amiloide nas regiões frontais do cérebro não está associada com a redução do metabolismo glicídico.⁹ As imagens de PET-Scan também mostram significativa diminuição do metabolismo glicídico hipocampal e amigdalár em 75% dos sujeitos com DA.⁹

Essa diferença de impacto dos A β no metabolismo glicídico em diferentes áreas no cérebro talvez se dê pela existência de receptores de insulina no hipocampo, amígdala e hipotálamo.⁸ Desde a descoberta da insulina e de seus receptores no sistema nervoso central (SNC), o cérebro deixou de ser considerado um órgão insulino-independente.⁴ O dano aos receptores de insulina talvez seja a via dessa ação indireta dos A β na patogenicidade da DA.¹⁰ O peptídeo A β é um competidor inibitório direto da ligação e ação da insulina.¹¹

Esta possibilidade é reforçada pela constatação de que portadores de DA apresentam níveis alterados de insulina no líquido cefalorraquidiano,¹² e também porque esta doença é mais frequente em portadores de DM, independente da patologia vascular,¹³ onde pode existir tanto a falta de produção de insulina pelas células β do pâncreas como um defeito no receptor de insulina destas células.^{14,15,16} A resistência insulínica pode ser a ligação entre DM e DA.^{17,18} A queda no metabolismo glicídico é um evento inicial na progressão da DA,^{19,20,21} o que pode predizer o déficit cognitivo.²²

A Síndrome Metabólica (SM) é

caracterizada por resistência insulínica, hiperinsulinemia, dislipidemia, hipertensão arterial, obesidade e aumento do risco de doença cardiovascular,^{23,24} onde todos estes podem contribuir para a patogenia da DA.^{25,26,27,28} Mas a SM é um fator de risco para DA e não vice versa.¹⁸ Hiperinsulinemia é o aspecto chave na SM e tem sido mostrado atuar como um neuromodulador no cérebro.^{27,28} Além disso, supõe-se que a insulina regula a concentração de A β nos humanos e tanto o aumento quanto o decréscimo da concentração de insulina tem sido proposto como promotor de DA.²⁵

Existem vários mecanismos através dos quais a hipoinsulinemia pode acelerar a progressão da DA: diminuição da utilização de glicose, particularmente no hipocampo e no córtex entorrinal; aumento do estresse oxidativo; aumento da fosforilação da proteína tau; formação de ENF e aumento da agregação de peptídeo A β secundário à inibição da enzima insulina-degradante.⁴

O sinal de transdução pelos receptores de insulina neuronais é muito sensível às perturbações do peptídeo A β , por isso tem sido implicado como principal candidato para deterioração inicial da função, composição e estrutura sináptica. Foram identificados novos fatores que afetam a sinalização dos receptores de insulina neuronais e sugerem que a resistência à insulina no cérebro com DA é uma resposta ao peptídeo A β , que perturba a sinalização da insulina e pode provocar uma forma específica de diabetes cerebral, como parte de uma ação global do impacto patogênico sobre sinapses do SNC.⁵

Disfunções cognitivas na DA estão associadas com deficiência de insulina no interior do cérebro e observa-se melhora da memória em portadores de DA quando níveis de insulina aumentam.^{29,30}

Para chegar diretamente aos re-

ceptores de insulina, em animais, é normalmente administrada insulina através dos ventrículos cerebrais. Para o ser humano, a via intranasal é um caminho viável para chegar ao cérebro, mantendo a euglicemia.²⁹ Além disso, a localização dos receptores de insulina no bulbo olfatório torna a insulina interessante pela via intranasal.²⁹ Promissores resultados iniciais foram relatados com administração de insulina por esta via, correspondendo às ações diversas da insulina no cérebro.²⁹

Estuda-se também o uso de fármacos da classe dos tiazolidinedionas com o intuito de reduzir a resistência insulínica no cérebro. A rosiglitazona tem sido um dos medicamentos mais investigados por atuar nos receptores de insulina aumentando suas responsabilidades à insulina.^{31,32} Tem-se investigado também o uso de estatinas como prevenção de DA,^{33,34,35} pois supõe-se atuar diretamente no processamento da PPA, por inibir tanto a via da α -secretase quanto da β -secretase.³⁴

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Três grandes linhas de estudos sobre a DA são os processos inflamatórios no cérebro,^{36,37} o estrogênio^{38,39} e a nutrição⁴⁰ – a incidência da doença é menor na região do Mediterrâneo, por exemplo, o que chamou a atenção para a dieta local, ou melhor, para todo o estilo de vida local. Na linha de pesquisa dos processos inflamatórios cerebrais a da diabetes tipo 3 é, hoje, uma das áreas de pesquisa mais promissoras para o entendimento do mecanismo da DA. Principalmente porque, se confirmarem que a resistência à insulina nos neurônios está ligada ao surgimento da doença, isso pode ter um impacto enorme no tratamento.

ALZHEIMER'S DISEASE AS A FORM OF DIABETES BRAIN-SPECIFIC - A REVIEW
ABSTRACT

The negative influence of diabetes mellitus (DM), both insulin dependent and noninsulin-dependent on cognitive functions has been proved in several studies. The objective of this study was to gather data on the role of insulin resistance in the brain caused by the pathogenicity of A β peptide in Alzheimer's disease (AD). This systematic review was conducted through medical research in digital libraries: MEDLINE and PUBMED. Thus, epidemiological studies suggest that DM increases the risk for AD, independent of vascular pathology. This association may be explained by the hypothesis that β -peptide amyloid causes insulin resistance in brain-insulin dependent and its receptors, such as the hippocampus, through the disruption of insulin signaling. This would cause a brain specific form of diabetes, called by the scientific community "type 3 diabetes", which would harm the glucose metabolism and function, composition and synaptic structure. The purpose of this review is to bring together the results of new research on the role of insulin resistance in the brain with AD, to discuss relations between this disease, diabetes mellitus and metabolic syndrome and comment on the new lines of research on the treatment of AD with medication for diabetics. These new therapeutic strategies still under trial are aimed at restoring the balance of insulin metabolism in AD through the use of insulin by the intranasal or the use of thiazolidinediones. Although there are other theories for AD, the third type of diabetes is now one of the most promising areas of research for understanding the mechanism of this disease.

Keywords: β -amyloid peptides. Alzheimer's disease. Insulin.

REFERÊNCIAS

1. Berr C, Wancata J, Ritchie K. Prevalence of dementia in the elderly in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005;15(4):463-471.
2. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. *Harrison Medicina Interna*. 16ª ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2006:2516-2518.
3. Steen E, Terry BM, Rivera EJ, et al. Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease: is this type 3 diabetes? *J Alzheimer Dis* 2005;7:63-80.
4. Flirski M, Sobow T, Kloszewska I. Alzheimer's disease e type 3 diabetes? *Eurpoen Phychiatry*. 2008;23:S196-S197.
5. Zhao W, De Felice FG, Lambert M, Fernandez S, Klein WL. Amyloid beta oligomers induce impairment of neuronal insulin receptors. *The FASEB Journal* 2008;22:246-260.
6. Duyckaerts C. Looking for the link between plaques and tangles. *Neurobiology of Aging* 2004;25(6):735-739.
7. Atwood CS, Obrenovich ME, Liu T, et al. Amyloid- β : a chameleon walking in two worlds: a review of the trophic and toxic properties of amyloid- β . *Brain Research Reviews* 2003;43(1):1-16.
8. Smith MA, Casadesus G, Joseph JA, Perry G. Amyloid- β and α serve antioxidant functions in the aging and Alzheimer brain. *Free Radical Biology and Medicine* 2002;33(9):1194-1199.
9. Edison P, Archer HA, Hinz R, et al. Amyloid, hypometabolism, and cognition in Alzheimer disease: An [11c]PIB and [18F]FDG PET study. *Neurology* 2007;13:501-508.
10. Ho L, Qin W, Pompl PN, et al. Diet-induced insulin resistance promotes amyloidosis in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *The Faseb Jornal*. 2004;18:902-904.
11. Xie L, Helmerhorst E, Taddei K, et al. Alzheimer's β -amyloid peptides compete for insulin binding to insulin receptor. *J Neurosci*. 2002;22:RC221(1-5).

12. Gil-Bea FJ, Solas M, Solomon A, et al. Insulin levels are decreased in the cerebrospinal fluid of women with prodromal Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2010;22(2):405-13.
13. Den Heijer T, Vermeer SE, Van Dijk EJ, et al. Type 2 diabetes and atrophy of medial temporal lobe structures on brain MRI. *Diabetologia*. 2003;46:1604-10.
14. Arvanitkis Z, Wilson RS, Bienias JL, et al. Diabetes Mellitus and Risk of Alzheimer Disease and Decline in Cognitive Function. *Arch Neurol*. 2004; 61:661-666.
15. Akomolafe A, Beiser A, Meigs JB, et al. Diabetes mellitus and risk of developing alzheimer disease: results from the framingham study. *Arch Neurol*. 2006;63:1551-1555.
16. Brayne C, Gill C, Huppert FA, et al. Vascular risk and incident dementia: results from a cohort study of the very old. *Dementia Geriatr Cogn Disord*. 1998;9:175-180.
17. Allam AR, Sridhar GR, Thota H, et al. Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus: the cholinesterase connection? *Lipids in Health and Disease*. 2006;5:28.
18. Vanhanen M, Koivisto K, Moilanen L, et al. Association of metabolic syndrome with Alzheimer disease: A population-based study. *Neurology*. 2006;67:843-7.
19. Meier-Ruge W, Bertoni-Freddari C. The significance of glucose turnover in the brain in the pathogenetic mechanisms of Alzheimer's disease. *Rev Neurosci*. 1996;7:1-19.
20. Minoshima S, Cross DJ, Foster NL, Henry TR, Kuhl DE. Discordance between traditional pathologic and energy metabolic changes in very early Alzheimer's disease. *Ann NY Acad Sci*. 1999;893:350-2.
21. Eric Steen, Benjamin M. Terry, Enrique J. Rivera et al. Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease - is this type 3 diabetes? *Journal of Alzheimer's Disease*. 2005;7:63-80.
22. Arnaiz E, Jelic V, Almkvist O, et al. Impaired cerebral glucose metabolism and cognitive functioning predict deterioration in mild cognitive impairment. *Neuroreport*. 2001;12(4):851-855.
23. Reaven GM. Insulin resistance, hyperinsulinemia, hypertriglyceridemia, and hypertension: parallels between human disease and rodent models. *Diabetes Care* 1991; 14:195-202.
24. Eckel RH, Grund SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005;365:1415-28.
25. Craft S, Watson GS. Insulin and neurodegenerative disease: shared and specific mechanisms. *Lancet Neurol*. 2004;3:169-178.
26. Whalley LJ, Dick FD, McNeill G. A life-course approach to the aetiology of late-onset dementias. *Lancet Neurol*. 2006;5:87-96.
27. Yaffe K, Kanaya A, Lindquist K, et al. The metabolic syndrome, inflammation, and risk of cognitive decline. *JAMA*. 2004;292:2237-42.
28. Watson GS, Craft S. The role of insulin resistance in the pathogenesis of Alzheimer's disease: implications for treatment. *CNS Drugs*. 2003;17:27-45.
29. Stockhorst U, De Fries D, Steingrueber HJ, et al. Insulin and the CNS: effects on food intake, memory, and endocrine parameters and the role of intranasal insulin administration in humans. *Physiology & Behavior*. 2004;83:47-54.
30. De la Monte SM, Tong M, Lester-Coll N. Experimental model of type 3 diabetes relevance to sporadic alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2006;2:S53-S54.
31. Stuchbury G, Munich G. Alzheimer's associated inflammation, potential drug targets and future therapies. *J Neural Trans*. 2005;112:429.
32. Mohanty P, Aljada A, Ghanim H, et al. Evidence for a potent antiinflammatory effect of rosiglitazone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2728-35.
33. Wolozin B, Kellman W, Rousseau P, Celesia GG, Siegel G. Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arch Neurol*. 2000;57:1439-43.
34. Sjögren M, Gustafsson K, Syversen S, et al. Treatment with Simvastatin in Patients with Alzheimer's Disease Lowers Both alpha and beta Cleaved Amyloid Precursor Protein. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2003;16:25-30.
35. Jick H, Zornberg GL, Jick SS, Seshadri S, Drachman DA. Statins and the risk of dementia. *Lancet*. 2000;356:1627-1631.
36. Parachikova A, Agadjanyan MG, Cribbs DH, et al. Inflammatory changes parallel the early stages of Alzheimer disease. *Neurobiol Aging* 2007; 28:1821-1833.
37. Zotova E, Nicoll JA, Kalaria R, et al. Inflammation in Alzheimer's disease: relevance to pathogenesis and therapy. *Alzheimer's Research & Therapy* 2010;2:1-9.
38. Shumaker SA, Legant C, Kuller L, et al. Conjugated equine estrogen alone, pooled hormone therapy, and incident af probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: results from the women's health initiative memory study. *JAMA*. 2004;291:2947-58.

39. Espeland MA, Rapp SR, Schumaker SA, et al. Conjugated equine estrogens and global cognitive function in postmenopausal women: women's health initiative memory study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;289:2663-72.

40. Grant WB, Campbell A, Itzhaki RF, Savory J. The significance of environmental factors in the etiology of Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2002;4:179-189.