

## Diabetes mellitus tipo 2 no desencadeamento da Doença de Alzheimer

Type 2 diabetes mellitus in triggering Alzheimer's disease

La diabetes mellitus tipo 2 como desencadenante de la enfermedad de Alzheimer

Alexsander Augusto da Silveira<sup>1\*</sup>, Aline da Silva Nunes<sup>1</sup>, Iânica Neves Correia Sevilha<sup>1</sup>, Ruth Thalita da Silva Nunes<sup>1</sup>, Álvaro Paulo Silva Souza<sup>1</sup>, Adibe Georges Khouri<sup>1</sup>, Mariana Cristina de Moraes<sup>1</sup>, Lucas Nojosa Oliveira<sup>1</sup>, Adeliane Castro da Costa<sup>1</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Descrever a relação da resistência periférica dos receptores para a insulina como promotora e prognóstica no desenvolvimento da Doença de Alzheimer (DA), assim como as novas tendências medicamentosas profiláticas as quais interrompem a progressão da DA. **Revisão Bibliográfica:** A insulina desempenha importantes funções como fator de crescimento e regulando o metabolismo da glicose, ácidos graxos e proteínas. Fatores como obesidade, inatividade física e dieta contendo alto teor de gordura e açúcar estão fortemente associados à resistência à insulina e ao diabetes mellitus do tipo 2. No cérebro, a insulina atua no crescimento e diferenciação dos neurônios, participa das funções cognitivas superiores, na formação de memória de longo prazo e tem efeito neuroprotetor. **Considerações Finais:** A hiperglicemia, peptídeos sinalizadores pró inflamatórios, o estresse oxidativo e a sinalização interrompida da insulina cerebral estão associados com a promoção ao desenvolvimento e a progressão da DA. A insulina pode ser efetivamente entregue diretamente ao cérebro por meio da via intranasal que permite ao hormônio ultrapassar a barreira hematoencefálica e modular as funções nervosas centrais.

**Palavras-chave:** Inflamação, Estresse oxidativo, Resistência à insulina, Demência.

### ABSTRACT

**Objective:** To describe the relationship of peripheral resistance of receptors to insulin as a promoter and prognosis in the development of Alzheimer's Disease (AD), as well as the new prophylactic drug trends that interrupt the progression of AD. **Bibliographic Review:** Insulin plays an important role as a growth factor and regulates the metabolism of glucose, fatty acids and proteins. Factors such as obesity, physical inactivity and a diet with a high fat and sugar content are strongly associated with insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. In the brain, insulin acts in the growth and differentiation of neurons, participates in higher cognitive functions, in formation of long-term memory and has a neuroprotective effect. **Final Considerations:** Hyperglycemia, pro-inflammatory signal peptides, oxidative stress and interrupted brain insulin signaling are associated with the promotion and development and progression of AD. Insulin can be effectively delivered directly to the brain via the intranasal route that allows the hormone to overcome the blood-brain barrier and modulate central nerve functions.

**Keywords:** Inflammation, Oxidative stress, Insulin resistance, Dementia.

### RESUMEN

**Objetivo:** Describir la relación de la resistencia periférica de los receptores a la insulina como promotor y pronóstico en el desarrollo de la Enfermedad de Alzheimer (EA), así como las nuevas tendencias de fármacos profiláticos que interrumpen la progresión de la EA. **Revisión bibliográfica:** La insulina juega un papel importante como factor de crecimiento y regula el metabolismo de la glucosa, los ácidos grasos y las proteínas. Factores como la obesidad, la inactividad física y una dieta con alto contenido de grasas y azúcares están fuertemente asociados con la resistencia a la insulina y la diabetes mellitus tipo 2. En el cerebro, la insulina actúa en el crecimiento y diferenciación de las neuronas, participa en funciones cognitivas superiores, en formación de memoria a largo plazo y tiene un efecto neuroprotector. **Consideraciones finales:** La hiperglucemia, los péptidos señal proinflamatorios, el estrés oxidativo y la señalización cerebral interrumpida de la insulina están asociados con la promoción, el desarrollo y la progresión de la EA. La insulina se puede administrar de manera efectiva directamente al cerebro a través de la ruta intranasal que permite que la hormona supere la barrera hematoencefálica y module las funciones del nervio central.

**Palabras clave:** Inflamación, Estrés oxidativo, Resistencia a la insulina, Demencia.

<sup>1</sup> Faculdade Estácio de Sá de Goiás, Goiânia – GO. \*E-mail: [alekfarm2000@yahoo.com.br](mailto:alekfarm2000@yahoo.com.br)

## INTRODUÇÃO

A insulina é um hormônio proteico que regula a homeostase de glicose, ativando a glicólise, lipogênese e glicogênese, induzindo efeitos hipoglicemiantes. O estímulo gerado pela insulina recruta transportadores de glicose (GLUT) para a membrana celular garantindo o transporte da glicose para o interior da célula (KLIP A, et al., 2019). No cérebro, controla funções fisiológicas cerebrais assegurando a plasticidade neuronal e a oferta energética, no entanto a captação de glicose no cérebro não é dependente de insulina (TAOUI S M e TORRES-ALEMAN I, 2019). As desordens metabólicas provocadas neste órgão estão associadas ao desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, incluindo a Doença de Alzheimer (DA) (ASMAT U, et al., 2016).

Durante o desenvolvimento da obesidade e diabetes mellitus (DM) é estabelecido a indução da resistência à insulina, com a diminuição na oferta de glicose nos tecidos. A DM é um distúrbio metabólico crônico caracterizada pelo aumento de glicose no sangue, conhecido como hiperglicemia, a qual pode ser devido à i) ausência ou insuficiência na produção de insulina, ou ii) pela baixa expressão de receptores periféricos para insulina nas células dos tecidos (ASMAT U, et al., 2016; OLIVEIRA JEP, et al., 2017; RAK K e BRONKOWSKA M, 2018). A classificação em DM1 ocorre quando possui natureza autoimune, com destruição das células  $\beta$ -pancreáticas e incapacidade de produção da insulina, podendo ser induzidos por fatores genéticos ou ambientais (DIMEGLIO LA, et al., 2018; NOBLE JA, 2015; THOMAS NJ, et al., 2018).

Ao contrário, a DM2 é uma doença crônica relacionada à idade e ao estilo de vida, caracterizada pelo aumento dos níveis de glicose e insulina no sangue, resistência à insulina, anormalidades metabólicas e inflamação crônica (OLIVEIRA JEP, et al., 2017). Após a ingestão de carboidratos, é desencadeada a produção de insulina pelo pâncreas, que induz a absorção de glicose do sangue para o interior das células mediante o aumento de expressão de receptores de glicose (GLUT) nas membranas das células, com ativação de cascatas intracelulares como glicólise, lipogênese e a glicogênese (MAGALHÃES FG, et al., 2019). O distúrbio metabólico resultante leva à hiperglicemia crônica, que é a causa imediata de muitos dos sintomas do DM2, com sequenciais processos inflamatórios nos locais de depósito de glicose, os quais levam a retinopatia, neuropatia periférica e nefropatia (FRANKL JA, et al., 2016; GABBOUJ S, et al., 2019; KANDIMALLA R, et al., 2017; OLIVEIRA JEP, et al., 2017).

A DA é uma doença neurodegenerativa caracterizada pelo declínio progressivo da memória, funções cognitivas e mudanças comportamentais (PUGAZHENTHI S, et al., 2017). A DA é provocada por fatores genéticos e ambientais, podendo se agravar com a idade, histórico familiar de demência, traumatismo craniano grave, estimulação intelectual baixa, hormônios femininos, depressão prévia, dentre outros (KANDIMALLA R, et al., 2017; MONTEIRO AMF, et al., 2018). A sintomatologia típica da DA é o comprometimento da função cognitiva, perda de memória, problemas de linguagem, seguida por distúrbios comportamentais como agitação, agressividade e depressão (NAZARETH AM, 2017). Estudos demonstram que o aumento de incidência da DA está relacionado à DM2, sugerindo que a DA seja uma das complicações do DM2 (KANDIMALLA R, et al., 2017; PUGAZHENTHI S, et al., 2017).

Visto que a comorbidade entre DA e DM2 é um agravante para o prognóstico de ambas doenças, o objetivo deste artigo é demonstrar por meio de uma revisão narrativa os mecanismos moleculares relacionados entre DM2 e DA. Além disso, discorrer sobre as novas tendências medicamentosas para a DM2 que auxiliam na profilaxia, e que possivelmente interrompem a progressão da DA.

## REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### Diabetes Mellitus Tipo-2 e a Doença de Alzheimer

A diminuição na oferta de glicose ao tecido nervoso promove uma diminuição expressiva da produção de energia pelos neurônios e nas funções cognitivas (KANDIMALLA R, et al., 2017; TAOUI S M e TORRES-ALEMAN I, 2019). Evidências epidemiológicas sugerem uma associação entre o DM2 e DA sendo que os mecanismos de associação entre elas estão interligados por meio do processo central de resistência à insulina (STRACHAN MW, et al., 1997; KANDIMALLA R, et al., 2017).

A DM2 é uma doença crônica em que o paciente desenvolve resistente à insulina, com possui elevados níveis de glicose no sangue, devido à baixa expressão dos receptores de insulina (IR), receptor de IGF-1 (IGF-1R), e as proteínas do substrato do receptor de insulina (IRS), promovendo a resistência periférica à insulina. Os hormônios adiponectina e pectina em indivíduos idosos agravam a doença (OLIVEIRA JEP, et al., 2017; CHATTERJEE S e MUDHER A, 2018; RINALDI G, et al., 2019; BUTTERFIELD DA, et al., 2014; RINALDI G, et al., 2019). Estes associados resultam na característica patológica de resistência à insulina nos músculos, fígado e células adiposas (CHATTERJEE S e MUDHER A, 2018).

A DA é um distúrbio neurodegenerativo progressivo associado à atrofia cerebral generalizada que se inicia no córtex transentorinal e entorinal nos estágios iniciais e depois se espalha para as áreas neocorticais. O neocórtex e o hipocampo parecem ser as áreas mais afetadas pela doença e a perda de neurônios nessas áreas é responsável por sua atrofia, inerente à disfunção cognitiva, principalmente da memória, e ao diagnóstico da doença. Além dessas áreas, os núcleos subcorticais que conectam o córtex também são afetados, incluindo o núcleo colinérgico basal de Meynert e o septo medial (NAZARETH AM, 2017).

A causa de toda esta neurodegeneração pode ser explicada por processos inflamatórios neuronais, devido ao acúmulo e formação de placas  $\beta$ -amilóides e emaranhados de proteínas TAU hiperfosforiladas e glicosilados nos neurônios, com conseqüente disfunção colinérgica. Exames histopatológicos de cérebros pós-morte revelam a presença de placas neuríticas extracelulares, emaranhados neurofibrilares intracelulares e perda neuronal. A DA também está associada à perda de sinapses, estresse oxidativo e anormalidades funcionais e estruturais das mitocôndrias, respostas inflamatórias, alterações na neurotransmissão colinérgica e hormonais, bem como anormalidades do ciclo celular neuronal (CHATTERJEE S e MUDHER A, 2018; KANDIMALLA R, et al., 2017; NAZARETH AM, 2017).

### **Mediadores Inflamatórios Periféricos Contribuem para a Inflamação Cerebral e para Resistência à Insulina Neuronal**

A hiperglicemia crônica promove a liberação de mediadores inflamatórios e glicosilação proteica, com auto-oxidação das partículas de glicose, desencadeando a formação de radicais livres, destruição e disfunção celular. Conseqüentemente, há uma importante mudança sistêmica, que não pode ser compensada pelo sistema antioxidante, encarregado de eliminar os radicais livres do corpo (GOMES BF e ACCARDO CM, 2019).

A presença de citocinas contribuem para a inflamação cerebral, resistência à insulina neuronal e disfunção neuronal na DA. O envelhecimento por inflamação, metainflamação e infecção/inflamação periférica, causada por patógenos ou distúrbios inflamatórios sistêmicos dão origem a estados de inflamação sistêmica de baixo grau, levando à superprodução de citocinas / Interleucinas (IL) pró-inflamatórias, como *Tumor Necrosis Factor – alpha* (TNF- $\alpha$ ), IL-1 $\beta$  e IL-6. Níveis elevados de adipocinas (proteínas sintetizadas e secretadas pelo tecido adiposo) também podem vincular a inflamação do sistema nervoso central (SNC) na obesidade. Estes mediadores inflamatórios periféricos atravessam a barreira hematoencefálica e em conjunto com mediadores produzidos pela microglia (Macrófago do SNC) e pelos adipócitos ativados, desencadeiam a inflamação do SNC (FERREIRA ST, et al., 2014; NAZARETH AM, 2017).

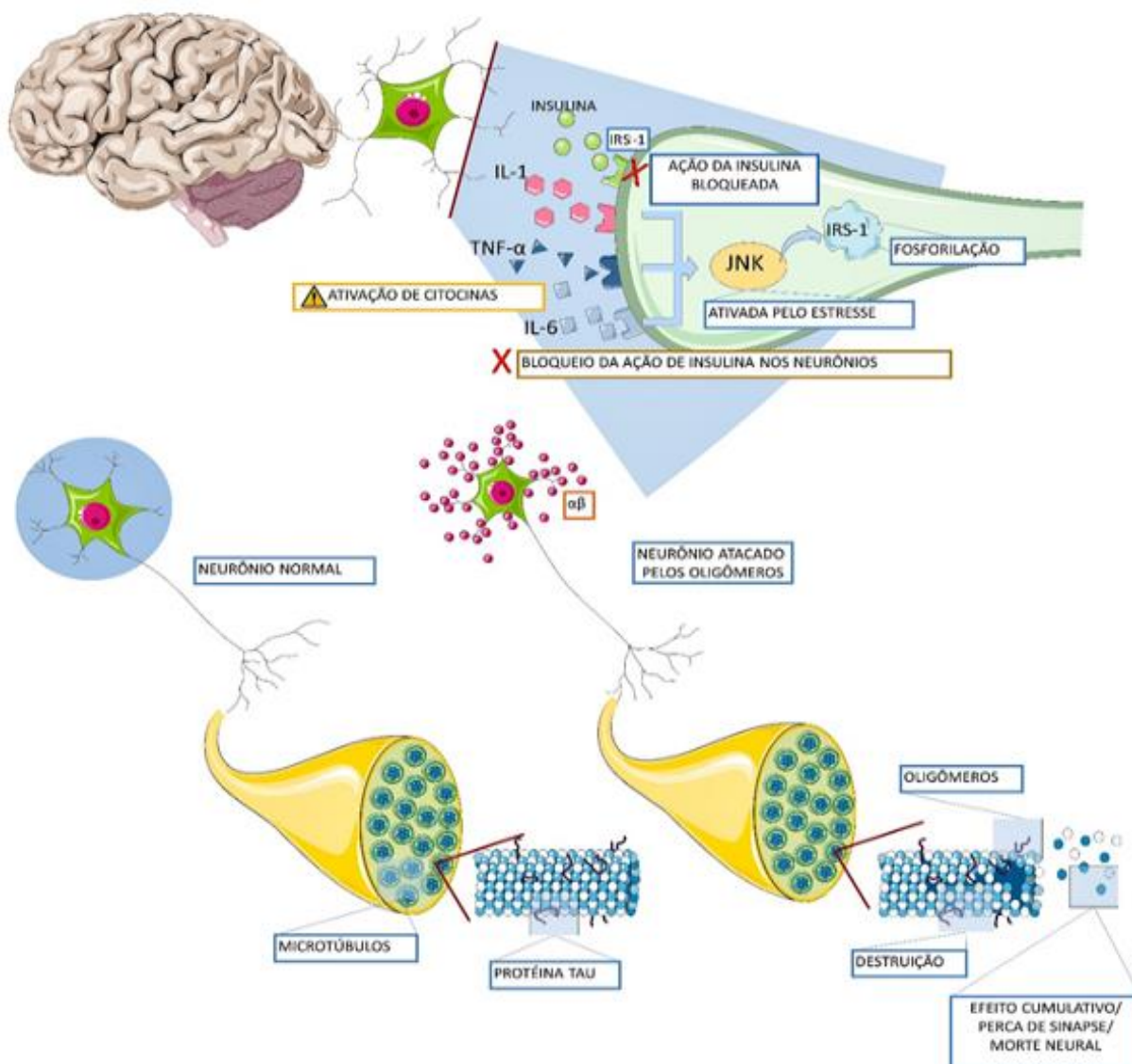
A associação clínica entre DM2 e DA levou à hipótese de que moléculas pró-inflamatórias derivadas da periferia também poderiam influenciar na patogênese no SNC. A resistência à insulina parece ocorrer por fatores genéticos ou falha no reconhecimento do hormônio pelo IR IR devido a um aumento nos níveis de ácidos graxos, glicerol e glicose. A glicose oxidada e glicosilada causa severa lesão tecidual, o que estimula o processo inflamatório no SNC.

Uma vez ativado o processo inflamatório tecidual, as células inflamatórias residentes como macrófagos e células dendríticas (microglia) passam a sintetizar e secretar citocinas pró- inflamatórias como como IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$ . Nos neurônios, essas citocinas promovem a ativação de moléculas como *c-Jun N-Terminal Kinase* (JNK) levando à fosforilação de serina do receptor IRS-1, inibindo a fosforilação de tirosina e desencadeando resistência à insulina (**Figura 1**) (FELICE FG et al., 2014; FERREIRA ST et al., 2014; NAZARETH AM, 2017; NETH BJ e CRAFT S, 2017).

As citocinas pró-inflamatórias estimulam as vias intracelulares amiloidogênicas (APP) nas células do SNC, promovendo um aumento nos níveis de oligômeros da proteína  $\beta$ -amilóide ( $\alpha\beta$ ) característico da DA (NETH BJ e CRAFT S, 2017). A supra regulação de citocinas pró-inflamatórias medeiam a estimulação da produção de APP e a via amiloidogênica, induzindo a produção de peptídeos  $\alpha\beta$ . Portanto, a ativação da resposta imune inata e a produção de  $\alpha\beta$  colaboram para a disfunção e morte dos neurônios, uma vez que o acúmulo de  $\alpha\beta$  juntamente com a inflamação induz estresse oxidativo e diminui a sinalização da insulina no cérebro (BUTTERFIELD DA, et al., 2014; FELICE FG, et al., 2014; NETH BJ e CRAFT S, 2017).

Em adição, a ativação de receptores de citocinas neuronais, como por exemplo, receptor de TNF- $\alpha$  induz uma ativação aberrante das quinases de estresse (c-Jun N-terminal [JNK], I $\kappa$ B $\alpha$  cinase [IKK] e proteína cinase dependente de RNA de cadeia dupla [PKR]), que fosforilam o substrato 1 do receptor de insulina (IRS-1) nos resíduos de serina e inibem a fosforilação fisiológica da tirosina induzida por insulina do IRS-1. Isso interfere na capacidade do IRS-1 de se envolver na sinalização da insulina e bloqueia as ações intracelulares da insulina (FELICE FG, et al., 2014; FERREIRA ST, et al., 2014). A **Figura 1** apresenta as citocinas pró-inflamatórias na infra-regulação dos IRSs (FERREIRA ST, et al., 2014).

**Figura 1** - Processo inflamatório causado pela DM2 e o dano no SNC.



**Legenda:** Participação das citocinas pró-inflamatórias na infra-regulação dos receptores para insulina (IRS) no SNC e na desestruturação da proteína TAU, com conseqüente agregação da proteína amiloida nos neurônios.  $\alpha\beta$ : proteína beta amiloide; JNK: quinases de estresse c-Jun N-terminal; IL-1: interleucina 1; IL-6: interleucina 6; TNF- $\alpha$ : fator de necrose tumoral- $\alpha$ ; IRS: receptor para insulina. **Fonte:** ilveira AA, et al., 2020. Baseado em: Ferreira ST, et al., 2014; Felice FG, et al., 2014.



Evidências mostraram que a deficiência e resistência à insulina, e os marcadores do DM2 favorecem patologia da DA. Os IRSs são expressos nos sistemas periféricos, assim como no SNC, especialmente no hipocampo, primeira estrutura afetada na DA. A ligação da insulina a IRS leva à fosforilação da tirosina quinase e à ativação do substrato do receptor do IRS, que ativa a fosfatidilinositol-3 quinase (PI3K) e *Protein kinase B* (Akt). A Akt medeia a fosforilação ou inativação do glicogênio sintase quinase 3 $\beta$  (GSK3 $\beta$ ) na cascata da glicólise e na geração de energia. Uma vez que a sinalização intracelular para a insulina se encontra prejudicada, resulta em aumento da GSK3 $\beta$ , o que faz com que a formação de emaranhados neurofibrilares, a hiperfosforilação da proteína TAU nos neurônios, aumentando a produção de  $\alpha\beta$ .

No encéfalo durante a DA, os oligômeros  $\alpha\beta$  levam à ativação anormal do TNF- $\alpha$  via c-Jun-quinase N-terminal (JNK), inibindo IRS1 e interrompendo a sinalização pelo hormônio insulina. Outro ponto a ser considerado é participação da enzima degradadora de insulina (IDE) responsável pela degradação da via APP e da eliminação natural da proteína  $\alpha\beta$ . Sob condições de resistência à insulina, há competição entre insulina e  $\alpha\beta$  pelos pontos de clivagem pelo IDE, que eventualmente reduz a degradação de  $\alpha\beta$  o que proporciona o seu acúmulo e deposição nos neurônios (LI R, et al., 2019).

### **Diminuição de Receptores para Insulina e Estresse Oxidativo no SNC**

Como visto acima, a neuroinflamação é uma característica que está envolvida na fisiopatologia da DA (**Figura 1**). O acúmulo da proteína  $\alpha\beta$  juntamente com a presença do excesso de glicose induzem o estresse oxidativo, com formação de radicais ou intermediários reativos do oxigênio (ROIs) a partir do oxigênio molecular (O<sub>2</sub>), tais como o ânion superóxido (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), peróxido de hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), óxido nítrico (NO), peróxido nitrito (ONOO<sup>-</sup>) e ácido hipocloroso (HOCl), o que diminui a sinalização da insulina no cérebro (NAZARETH AM, 2017; NETH BJ e CRAFT S, 2017) (**Figura 2**).

A resistência à insulina e a produção de  $\alpha\beta$  passam a ser consideradas as principais causas do aumento do estresse oxidativo. Este último promove a fosforilação do IRS-1/2 Ser-312, -616 e -636, o qual gera negativamente impactos nos dois principais braços da cascata de sinalização mediada por insulina, com as vias intracelulares da Proteína Fosfatidilinositol 3 Quinase (PI3K) e da mitogênio quinases de ativação neuronal (MAPK). Ambas as cascatas estão envolvidas na manutenção da plasticidade sináptica e na resposta ao estresse celular (BUTTERFIELD DA, et al., 2014).

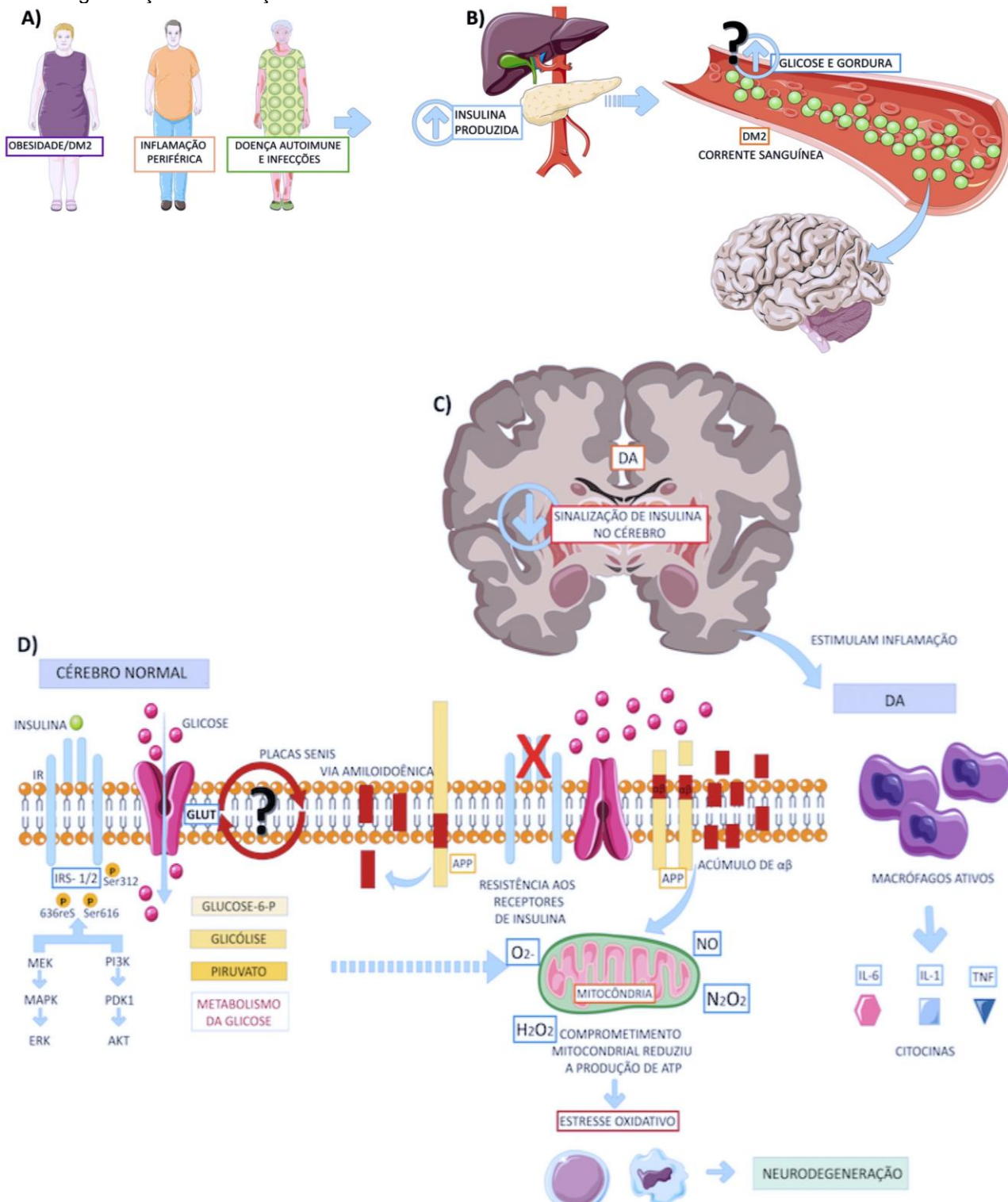
Adicionalmente, o dano oxidativo atinge as proteínas envolvidas na glicólise, ciclo de Krebs e síntese de Adenosina Trifosfato (ATP) que são eventos cruciais na redução do metabolismo da glicose (BUTTERFIELD DA, et al., 2014; FERREIRA ST, et al., 2014) (**Figura 2D**). As espécies reativas de oxigênio geradas por essas vias aceleram o processo de morte neuronal. Ao mesmo tempo, a resistência à insulina prejudica as vias de sinalização a jusante e exacerba a formação de oligômeros  $\alpha\beta$  e agregados de TAU hiperfosforilada. O efeito cumulativo de todos esses fatores expõe os neurônios a uma série de ataques e gradualmente resulta na perda de sinapses e morte neuronal (**Figuras 1 e 2C e D**). A DM2 e a DA compartilham muitas características, incluindo inflamação crônica, estresse oxidativo, sinalização de insulina prejudicada, resistência à insulina, intolerância à glicose e comprometimento cognitivo (CHATTERJEE S e MUDHER A, 2018; LI R, et al., 2019) (**Figura 2A e B**).

Finalmente, como a resistência à insulina está associada ao aumento da produção de  $\alpha\beta$ , e a produção de  $\alpha\beta$  é responsável pelo início da resistência à insulina, resta esclarecer se este evento é uma causa, consequência ou resposta compensatória à neurodegeneração induzida por  $\alpha\beta$ . A desativação da sinalização da insulina resulta em transporte de glicose prejudicado, com a translocação reduzida do transportador de glicose na membrana plasmática (GLUT) e no metabolismo.

Este processo promove uma alteração dos processos mitocondriais envolvidos na produção de energia. Os comprometimentos associados à resistência à insulina na captação e utilização de glicose estão associados ao aumento do estresse no retículo endoplasmático (REL), que desregula o metabolismo lipídico, causando acúmulo de lipídios tóxicos no cérebro. Por sua vez, o comprometimento das funções das mitocôndrias leva a um círculo vicioso no qual a produção reduzida de energia e a um aumento das espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (ROIs) responsáveis pelo dano oxidativo das mitocôndrias e de outros componentes celulares. Além disso, o aumento da produção e acumulação de  $\alpha\beta$ , que representa uma característica fundamental da patologia da DA, também promove comprometimento mitocondrial. De forma

conjunta, todos esses eventos contribuem para o aumento dos níveis de estresse oxidativo responsáveis pela neurodegeneração observada no cérebro com DA (BUTTERFIELD DA, et al., 2014; FERREIRA ST, et al., 2014) (**Figura 2C e D**).

**Figura 2** - Processos inflamatórios e formação dos intermediários reativos do oxigênio (ROIs) relacionados à neurodegeneração na doença de Alzheimer.



**Legenda:** DM2: diabetes mellitus do tipo 2; IRS: receptor para insulina; GLUT: receptor para glicose; DA: Doença de Alzheimer; APP: via intracelular amiloidogênica; O<sub>2</sub><sup>-</sup>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, NO, N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: intermediários reativos do oxigênio; IL-1, IL-6 e TNF: citocinas pró – inflamatórias. **Fonte:** Silveira AA, et al., 2021. Baseado em: Butterfield DA, et al., 2014; Ferreira ST, et al., 2014; Chatterjee S e Mudher A, 2018; Li R, et al., 2019.

## Novos Tratamentos versus Bases Moleculares: DA e DM2

Tem sido demonstrado que há um aumento da captação de glicose no tecido da medula espinhal, em várias regiões do cérebro, como o plexo coróide, glândula pineal e hipófise. A ação da insulina no cérebro desempenha numerosos papéis críticos no controle das funções fisiológicas vitais como homeostase energética, plasticidade neuronal e metabolismo do crescimento, lipídios e glicose. Além disso, a alteração da ação da insulina observada no estado resistente à insulina ou obesidade é considerada um fator de risco para diversas patologias, incluindo doenças neurodegenerativas e distúrbios metabólicos (SURKOVA EV, et al., 2019; TAOUIS M e TORRES-ALEMAN I, 2019).

Estudos indicam a ampla distribuição de IRSs no cérebro, particularmente no bulbo olfativo, córtex, hipocampo e hipotálamo, indicando um emaranhado e complexo papel neurorregulador induzido pela insulina. Os IRSs no cérebro estão amplamente expressos em neurônios em comparação com a glia e concentrados nas regiões de sinapse neuronais. No SNC os IRSs desempenham diversas funções, incluindo regulação homeostática, modulação da plasticidade sináptica, neurotransmissão e neurodegeneração relacionada à idade (CHATTERJEE S e MUDHER A, 2018).

Sabendo que a DA é um fator de risco para a DM2, e vice-versa, estratégias terapêuticas para superar a deficiência e a resistência à insulina no SNC podem ser uma opção no tratamento de deficiências cognitivas como a DA. A insulina pode ser efetivamente entregue diretamente ao cérebro por meio da via intranasal que permite o hormônio ultrapassar a barreira hematoencefálica e modular as funções nervosas centrais (BENEDICT C, et al., 2011; VIEIRA MNN, et al., 2018).

A captação de glicose nos tecidos periféricos é baseada no transportador de glicose dependente de insulina 4 (GLUT4). A insulina ativa a via PI3K-Akt e a Akt quinase ativada posteriormente fosforila o substrato Akt de 160 kDa (AS160), que recruta GLUT4 para a membrana plasmática, permitindo que a glicose entre com eficiência na célula. No cérebro, as células endoteliais e os astrócitos, componentes da barreira hematoencefálica, expressam principalmente GLUT1, enquanto o transportador de glicose mais comum nos neurônios é o GLUT3. Os transportadores de glicose GLUT1 e GLUT3 são independentes de insulina. No entanto, foi demonstrado que o GLUT4 dependente de insulina é expresso em certa medida em várias regiões do cérebro, como hipocampo, cerebelo e bulbo olfativo (GABBOUJ S, et al., 2019).

A sinalização da insulina no cérebro desempenha um papel crítico no controle metabólico e na função cognitiva. O direcionamento das vias insulinérgicas no SNC por meio da administração periférica de insulina é possível, mas associado a efeitos sistêmicos que requerem supervisão rigorosa ou contramedidas (SANTIAGO JCP e HALLSCHMID M, 2019).

A terapia combinada pode levar a melhores resultados para pacientes com resistência à insulina. Os antioxidantes prometem tratamentos eficazes para o estresse oxidativo. O ácido ascórbico e os tocoferóis foram bem-sucedidos na reabilitação de tecidos periféricos e aumento da sensibilidade à insulina. Os flavonoides e o ácido  $\alpha$ -lipóico mostraram qualidades semelhantes. O futuro uso de antioxidantes pode chegar à prática clínica com maior compreensão dos mecanismos que eles empregam. Uma dieta variada e nutritiva pode ser empregada como medida preventiva para a saúde metabólica e como um complemento ao tratamento metabólico. A manutenção de um peso saudável também é importante para o tratamento da resistência à insulina (HURRLE S e HSU WH, 2017).

A terapia com injeção de insulina é difícil e dolorosa para muitos pacientes, portanto, as rotas mais recentes para a administração de insulina são a direção atual da pesquisa de insulina, incluindo a administração por inalação. Estudos em animais demonstraram que a insulina pode ser transferida, sem comprometer suas propriedades biológicas, ao longo das vias olfativas e trigeminais para o cérebro por via nasal. O nervo olfativo termina no bulbo olfativo, enquanto o nervo trigêmeo entra no cérebro através dos pontos da placa cribriforme, permitindo a administração de drogas nas regiões anterior e posterior do cérebro. Sugere-se que o transporte de substâncias ao longo das vias nervosas olfativas e trigêmeos ocorra por meio de mecanismos intracelulares e extracelulares. A administração intranasal parece aumentar os níveis de insulina no cérebro em humanos, tendo a hipótese de explorar as vias do nariz para o cérebro e fornecer drogas diretamente ao tecido cerebral, limitando a exposição sistêmica (CHAPMAN CD, et al., 2018; MEHTA RJ, et al., 2019; WINGROVE J, et al., 2019).

Desta maneira, uma terapia alternativa para corrigir a sinalização de insulina para DA é a administração de insulina intranasal (IN), a qual melhora a memória em adultos normais, previne o declínio cognitivo, atrofia cerebral, acúmulo de  $\alpha\beta$  e lesões de substância branca no modelo de encefalopatia por DM1. Em um modelo de rato com DM2, a IN mostrou-se eficaz para a redução da hiperfosforilação da TAU (CHEN Z e ZHONG C, 2013).

A IN é neuroprotetora em modelos para a DA, doença de Parkinson e lesão cerebral traumática, com efeitos cognitivos benéficos para estes pacientes. Sabe-se que a insulina pode ser detectada no SNC poucos minutos após a administração IN. As vantagens da administração do medicamento IN, em relação a outras vias de administração, incluem não invasividade, facilidade de autoadministração, rápida absorção e início da ação e prevenção da eliminação hepática da primeira passagem. Devido à sua baixa biodisponibilidade (~ 3-8% em comparação com uma injeção intravenosa), é improvável que os níveis plasmáticos de insulina administrada por via IN causem efeitos colaterais sistêmicos, como hipoglicemia.

Além disso, a administração via IN contorna a barreira hematoencefálica para atingir o cérebro por vias diretas que se conectam a lâmina nasal própria ao SNC (GABBOUJ S, et al., 2019; LOCHHEAD JJ, et al., 2019). A aplicação intranasal contornando a barreira hematoencefálica resulta em elevação não fisiológica dos níveis centrais de insulina que podem evocar efeitos opostos na sensibilidade olfativa. No entanto, é importante observar que a insulina IN não tem como alvo específico o bulbo olfativo, mas também pode causar alterações de atividade em outros componentes do sistema olfativo, como o epitélio olfativo e o córtex olfativo. Inflamação nasal pela aplicação de insulina é descrito, o que tem que ser levado em consideração para utilização por períodos prolongados, assim como a busca por formulações farmacêuticas que contornem estes efeitos colaterais esperados (THANARAJAH SE, et al., 2019).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este artigo de revisão apresenta as bases moleculares e sinalização intracelular envolvidas em duas importantes doenças degenerativas crônicas, a DM2 e DA. Este estudo também é de extrema importância para a compreensão da relação entre as duas patologias. Outro ponto imprescindível é que o entendimento molecular apresentado pode favorecer e permitir o desenho de novos fármacos, ou estabelecer novos tratamentos que possam retardar ou bloquear a progressão da doença, com aumento da sobrevida dos pacientes, com a melhora na sua qualidade de vida e benefícios para a saúde pública frente a estas doenças.

## AGRADECIMENTOS E FINANCIAMENTO

Este trabalho foi realizado na Faculdade Estácio de Sá de Goiás, apoiado pela coordenação de Pesquisa e Extensão e Departamentos de Farmácia e Biomedicina. Os autores AAS ACC, MCM e LNO recebem Bolsa de Produtividade em Pesquisa da Faculdade Estácio de Goiás (DPE – CI 013/2020).

## REFERÊNCIAS

1. ASMAT U, et al. Diabetes mellitus and oxidative stress-A concise review. *Saudi Pharm J*, 2016; 24: 547–553.
2. BENEDICT C, et al. Intranasal insulin as a therapeutic option in the treatment of cognitive impairments. *Exp. Gerontol*, 2011; 46: 112–115.
3. BUTTERFIELD DA, et al. Elevated risk of type 2 diabetes for development of Alzheimer disease: a key role for oxidative stress in brain. *Biochim. Biophys. Acta*, 2014; 1842: 1693–1706.
4. CHAPMAN CD, et al. Intranasal insulin in Alzheimer's disease: Food for thought. *Neuropharmacology*, 2018; 136: 196–201.
5. CHATTERJEE S, MUDHER A. Alzheimer's Disease and Type 2 Diabetes: A Critical Assessment of the Shared Pathological Traits. *Front Neurosci*, 2018; 12.
6. CHEN Z, ZHONG C. Decoding Alzheimer's disease from perturbed cerebral glucose metabolism: implications for diagnostic and therapeutic strategies. *Prog. Neurobiol*, 2013; 108: 21–43.
7. DIMEGLIO LA, et al. Type 1 diabetes. *The Lancet*, 2018; 391: 2449–2462.
8. FELICE FG, et al. How does brain insulin resistance develop in Alzheimer's disease? *Alzheimers Dement*, 2014; 10: S26-32.
9. FERREIRA ST, et al. Inflammation, defective insulin signaling, and neuronal dysfunction in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 2014; 10: S76-83.
10. FRANKL JA, et al. T-cell receptor repertoire variation may be associated with type 2 diabetes mellitus in humans. *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 2016; 32: 297–307.



11. GABBOUJ S, et al. Altered Insulin Signaling in Alzheimer's Disease Brain – Special Emphasis on PI3K-Akt Pathway. *Front Neurosci*, 2019; 13.
12. GOMES BF, ACCARDO CM. Immunoinflammatory mediators in the pathogenesis of diabetes mellitus. *Einstein (São Paulo)*, 2019; 17.
13. HURRELL S, HSU WH. The etiology of oxidative stress in insulin resistance. *Biomed J*, 2017; 40: 257–262.
14. KANDIMALLA R, et al. Is Alzheimer's disease a Type 3 Diabetes? A critical appraisal. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2017; 1863: 1078–1089.
15. KLIP A, et al. Thirty sweet years of GLUT4. *J. Biol. Chem.*, 2019; 294: 11369–11381.
16. LI R, et al. Effects and Underlying Mechanisms of Bioactive Compounds on Type 2 Diabetes Mellitus and Alzheimer's Disease. *Oxid Med Cell Longev*, 2019; 8165707.
17. LOCHHEAD JJ, et al. Distribution of insulin in trigeminal nerve and brain after intranasal administration. *Scientific Reports*, 2019; 9: 1–9.
18. MAGALHÃES FG, et al. Diabetes Tipo 1 e a Carreira Militar: uma revisão. *RRS-FESGO*, 2019; 02(3): 90-95.
19. MEHTA RJ, et al. Mechanism of Action of Inhaled Insulin on Whole Body Glucose Metabolism in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*, 2019; 20.
20. MONTEIRO AMF, et al. Coping strategies among caregivers of people with Alzheimer disease: a systematic review. *Trends Psychiatry Psychother*, 2018; 40: 258–268.
21. NAZARETH AM. Type 2 diabetes mellitus in the pathophysiology of Alzheimer's disease. *Dementia & Neuropsychologia*, 2017; 11: 105–113.
22. NETH BJ, CRAFT S. Insulin Resistance and Alzheimer's Disease: Bioenergetic Linkages. *Front Aging Neurosci*, 2017; 9.
23. NOBLE JA. Immunogenetics of type 1 diabetes: A comprehensive review. *Journal of Autoimmunity, The Genetics of Autoimmunity*, 2015; 64: 101–112.
24. OLIVEIRA JEP, et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018. 2017. São Paulo: Editora Clannad; 2017.
25. PUGAZHENTHI S, et al. Common neurodegenerative pathways in obesity, diabetes, and Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2017; 1863: 1037–1045.
26. RAK K, BRONKOWSKA M. Immunomodulatory Effect of Vitamin D and Its Potential Role in the Prevention and Treatment of Type 1 Diabetes Mellitus-A Narrative Review. *Molecules*, 2018; 24.
27. RINALDI G, et al. Cost and cost-effectiveness of mHealth interventions for the prevention and control of type 2 diabetes mellitus: a protocol for a systematic review. *BMJ Open*, 2019; 9: e027490.
28. SANTIAGO JCP, HALLSCHMID M. Outcomes and clinical implications of intranasal insulin administration to the central nervous system. *Exp. Neurol*, 2019; 317: 180–190.
29. STRACHAN MW, et al. Is type II diabetes associated with an increased risk of cognitive dysfunction? A critical review of published studies. *Diabetes Care*, 1997; 20: 438–445.
30. SURKOVA EV, et al. Prospects of intranasal insulin for correction of cognitive impairments, in particular those associated with diabetes mellitus. *Probl Endokrinol (Mosk)*, 2019; 65: 57–65.
31. TAOUIS M, TORRES-ALEMAN I. Editorial: Insulin and The Brain. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019; 10.
32. THANARAJAH SE, et al. The role of insulin sensitivity and intranasally applied insulin on olfactory perception. *Scientific Reports*, 2019; 9: 1–8.
33. THOMAS NJ, et al. Frequency and phenotype of type 1 diabetes in the first six decades of life: a cross-sectional, genetically stratified survival analysis from UK Biobank. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018; 6: 122–129.
34. VIEIRA MNN, et al. Connecting Alzheimer's disease to diabetes: Underlying mechanisms and potential therapeutic targets. *Neuropharmacology*, 2018; 136: 160–171.
35. WINGROVE J, et al. Characterization of nasal devices for delivery of insulin to the brain and evaluation in humans using functional magnetic resonance imaging. *J Control Release*, 2019; 302: 140–147.