



Diabetes Mellitus tipo 3: uma associação fisiopatológica da resistência à insulina e doença de Alzheimer

Carlos Andres P. Carmona; Nathalee Liberal Xavier Ribeiro; Bruno Araujo S. Pinto.

1 Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto (PPGSAD), Universidade Federal do Maranhão (UFMA), carlos.carmona@discente.ufma.br

2 Graduação em Ciências da Saúde, Centro Universitário UNDB, nathalee.ribeiro@undb.edu.br

3 Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto (PPGSAD), Universidade Federal do Maranhão (UFMA), bruno.pinto@ufma.br

INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é a principal causa de demência em idosos e sua carga global cresce em paralelo ao aumento da resistência à insulina (RI), obesidade, diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e síndrome metabólica (SM). Evidências epidemiológicas indicam maior risco de DA em indivíduos com DM2 e RI, sugerindo contribuição de alterações metabólicas sistêmicas para a neurodegeneração. Nesse cenário, emergem os conceitos de “resistência à insulina cerebral” e de DA como “diabetes tipo 3”, ressaltando a relevância da sinalização de insulina no cérebro e a necessidade de revisões atualizadas.

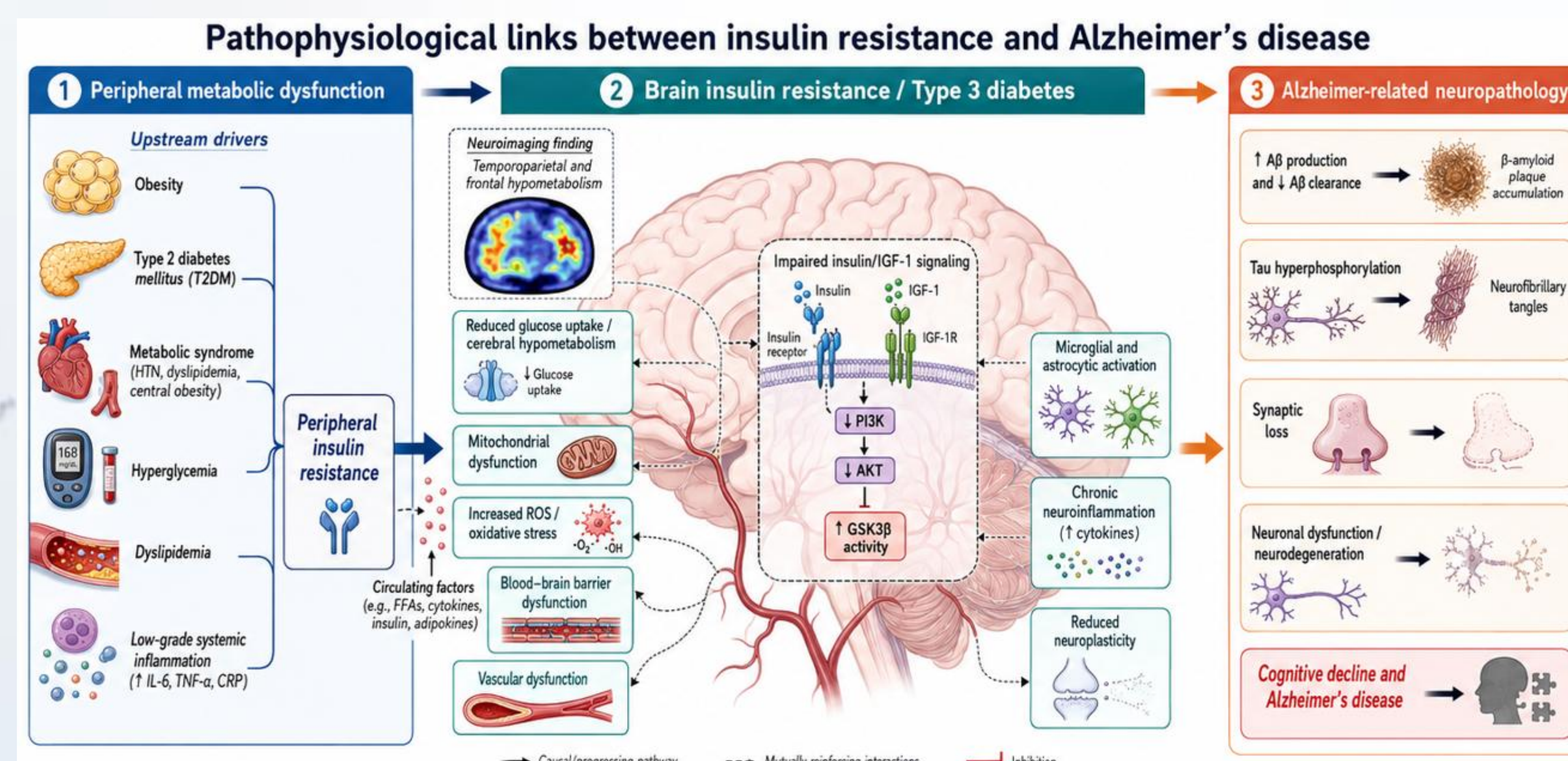
METODOLOGIA

Realizou-se revisão narrativa de literatura nas bases PubMed, SciELO, Web of Science e Scopus, incluindo artigos em inglês (2020 - 2026), utilizando os descritores “insulin resistance”, “Alzheimer’s disease”, “brain insulin resistance”, “type 3 diabetes” e “metabolic syndrome”. Foram selecionados revisões e estudos originais em humanos e modelos experimentais que abordassem mecanismos fisiopatológicos compartilhados entre RI e DA, biomarcadores de RI cerebral e intervenções voltadas à modulação da sinalização de insulina, excluindo-se artigos focados em outras demências ou que não abordassem diretamente a associação do metabolismo da glicose e neurodegeneração.

RESULTADOS

A literatura aponta que DM2, RI e SM associam-se a maior incidência de DA e declínio cognitivo. A DA é descrita como uma condição metabólica do cérebro, caracterizada por redução da utilização de glicose, comprometimento da resposta à insulina e insulin-like growth factors (IGF), além de estresse oxidativo e neuroinflamação crônicos. A RI cerebral resulta em comprometimento de vias de sinalização como PI3K/AKT e GSK3 β , favorecendo hiperfosforilação de tau, acúmulo de placas de beta-amiloide e perda sináptica.

O conceito de diabetes tipo 3 (DT3) descreve um subtipo de DA em que a disfunção da sinalização de insulina no cérebro, com hipometabolismo glicídico, parece anteceder ou amplificar a neurodegeneração. A RI cerebral associa-se à menor depuração de beta-amiloide, aumento de espécies reativas de oxigênio, disfunção mitocondrial, ativação glial, disfunção da barreira hematoencefálica, alterações vasculares e prejuízo da neuroplasticidade, mecanismos que conectam SM, risco cardiovascular e demência. Estudos de neuroimagem demonstram hipometabolismo temporoparietal e frontal em indivíduos com RI, mesmo sem DM2, apontando para alterações subclínicas e sustentando a RI cerebral como alvo terapêutico, dado seu vínculo com declínio cognitivo e biomarcadores amiloide e tau. No campo terapêutico, pode-se destacar o reposicionamento de fármacos antidiabéticos para a DA, incluindo agonistas de receptor de peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1), sensibilizadores à insulina e insulina intranasal. Ensaio pré-clínicos indicam que agonistas de GLP-1 podem reduzir neuroinflamação, fosforilação de tau e deposição de beta-amiloide, além de melhorar plasticidade sináptica, além disso, estudos sugerem possíveis benefícios cognitivos, embora ainda com resultados heterogêneos. Estratégias combinando controle de fatores cardiometabólicos, intervenções de estilo de vida e terapias que modulam a sinalização de insulina cerebral podem ter impacto na prevenção ou atraso da DA, mas reforçam a necessidade de ensaios clínicos robustos.



CONCLUSÃO

A RI periférica e cerebral tem associação fisiopatológica com a DA, ao modular amiloidogênese, fosforilação de tau, metabolismo energético e neuroinflamação. O enquadramento da DA como DT3 reforça a relevância da saúde cardiometabólica e de intervenções que melhorem sensibilidade e sinalização à insulina, cuja eficácia ainda requer confirmação em estudos longitudinais e ensaios clínicos de larga escala.

REFERÊNCIAS

- ANDRADE, Luis Jesuino de Oliveira et al. Brain insulin resistance and Alzheimer's disease: a systematic review. *Dementia & neuropsychologia*, v. 18, p. e20230032, 2024.
- ARVANITAKIS, Zoe et al. Brain insulin signaling, Alzheimer disease pathology, and cognitive function. *Annals of neurology*, v. 88, n. 3, p. 513-525, 2020.
- KELLAR, Derek; CRAFT, Suzanne. Brain insulin resistance in Alzheimer's disease and related disorders: mechanisms and therapeutic approaches. *The Lancet Neurology*, v. 19, n. 9, p. 758-766, 2020.
- NGUYEN, Thuy Trang et al. Type 3 diabetes and its role implications in Alzheimer's disease. *International journal of molecular sciences*, v. 21, n. 9, p. 3165, 2020.
- NOWELL, Joseph; BLUNT, Eleanor; EDISON, Paul. Incretin and insulin signaling as novel therapeutic targets for Alzheimer's and Parkinson's disease. *Molecular psychiatry*, v. 28, n. 1, p. 217-229, 2023.
- PLISZKA, Monika; SZABLEWSKI, Leszek. Insulin Signaling in Alzheimer's Disease: Association with Brain Insulin Resistance. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 27, n. 3, p. 1222, 2026.
- SEDIKOWSKA, Aleksandra; SZABLEWSKI, Leszek. Insulin and insulin resistance in Alzheimer's disease. *International journal of molecular sciences*, v. 22, n. 18, p. 9987, 2021.
- WANG, Shilei et al. Exploring the role of insulin resistance in bridging the metabolic syndrome and Alzheimer's disease-a review of mechanistic studies. *Frontiers in Endocrinology*, v. 16, p. 1614006, 2025.
- WEI, Zenghui; KOYA, Jagadish; REZNIK, Sandra E. Insulin resistance exacerbates Alzheimer disease via multiple mechanisms. *Frontiers in neuroscience*, v. 15, p. 687157, 2021.