

Resistência à insulina na doença de Alzheimer: revisão integrativa dos mecanismos fisiopatológicos e perspectivas terapêuticas

Isabela Molinero de Paula¹; Gabriel Alves Quintino Guimarães¹; Geovanna Gonçalves Dias¹; Andreia Moreira da Silva Santos².

¹Acadêmico(a) de Medicina da Universidade Evangélica de Goiás (UniEVANGÉLICA) – Campus Anápolis, Anápolis – GO, Brasil.

²Docente de Medicina da Universidade Evangélica de Goiás (UniEVANGÉLICA) – Campus Anápolis, Anápolis – GO, Brasil. e-mail autor principal: isabelamolinerode@gmail.com

RESUMO: A Doença de Alzheimer (DA) e o Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) constituem importantes problemas de saúde pública e compartilham mecanismos fisiopatológicos relacionados à resistência à insulina (RI). Este estudo objetivou analisar o impacto da Resistência à Insulina Cerebral (RIC) na progressão da neurodegeneração e suas implicações terapêuticas. Foi realizada uma revisão integrativa da literatura nas bases PubMed (*National Library of Medicine*), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e SciELO (*Scientific Electronic Library Online*), utilizando os descritores "Resistência à Insulina" AND "Doença de Alzheimer". A seleção seguiu a estratégia PICO, resultando em 735 artigos, dos quais 12 atenderam aos critérios de inclusão. Os estudos demonstram que a insulina exerce funções neuroprotetoras essenciais no Sistema Nervoso Central (SNC), enquanto a deficiência de sua sinalização, frequentemente denominada Diabetes Tipo 3, favorece a deposição de placas beta-amiloides (A β), a hiperfosforilação da proteína Tau, o estresse oxidativo, a disfunção mitocondrial e a neuroinflamação. Entre as estratégias terapêuticas, destacam-se a metformina e os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1), que apresentam potencial para reduzir danos cognitivos e retardar a progressão da doença. Conclui-se que a preservação da saúde metabólica representa um componente essencial na prevenção e no tratamento da DA, reforçando a necessidade de abordagens multidisciplinares.

Palavras-chave: Resistência à Insulina; Doença de Alzheimer; Diabetes Mellitus Tipo 2; Neurodegeneração; Cognição.

INTRODUÇÃO: A Doença de Alzheimer (DA) é a principal causa de demência no mundo, caracterizada pela perda progressiva da memória episódica e das funções executivas^{2,4}. Embora tradicionalmente explicada pela hipótese da cascata amiloide, evidências recentes demonstram que a resistência à insulina (RI) tem sido apontada como um importante mecanismo envolvido no início e na progressão da neurodegeneração^{7,12}. A insulina, além de regular o metabolismo periférico, atravessa a Barreira Hematoencefálica (BHE) e exerce funções essenciais no Sistema Nervoso Central (SNC), participando da sobrevivência neuronal, da plasticidade sináptica e do metabolismo energético cerebral^{9,10,11}. A associação entre Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2), obesidade e declínio cognitivo é suficientemente consistente para que a DA seja frequentemente denominada Diabetes Tipo 3^{5,10,11}. Indivíduos com DM2 apresentam risco aproximadamente duas vezes maior de desenvolver DA quando comparados à população normoglicêmica^{4,7}. Esse processo envolve alterações na via do Substrato do Receptor de Insulina-1 (IRS-1) e da Fosfatidilinositol 3-Quinase/Proteína Quinase B (PI3K/Akt), reduzindo a captação de glicose e

favorecendo neuroinflamação, estresse oxidativo e morte neuronal^{6,9,10}. Diante da inexistência de terapias curativas, compreender a sinalização insulínica como alvo terapêutico representa uma estratégia promissora para retardar a progressão da doença e preservar a função cognitiva^{1,2}.

OBJETIVO: Analisar o papel da resistência à insulina na patogênese e progressão da Doença de Alzheimer, identificando os principais mecanismos moleculares envolvidos e as potenciais abordagens terapêuticas baseadas na repurposição de medicamentos antidiabéticos.

METODOLOGIA: Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, conduzida nas bases PubMed (*National Library of Medicine*), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e SciELO (*Scientific Electronic Library Online*), utilizando os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) "Resistência à Insulina" e "Doença de Alzheimer", combinados pelo operador booleano *AND*. A estratégia metodológica foi estruturada segundo o modelo PICO: População (P): idosos com Doença de Alzheimer ou risco de declínio cognitivo associado a distúrbios metabólicos; Intervenção (I): análise da sinalização da insulina cerebral e do uso de medicamentos antidiabéticos; Comparação (C): indivíduos sem resistência à insulina ou submetidos ao placebo; Desfecho/*Outcome* (O): alterações em biomarcadores neurodegenerativos e desempenho cognitivo. Foram incluídos estudos originais, revisões sistemáticas e metanálises que contribuíssem para responder à pergunta norteadora da revisão, que tivessem sido publicadas em português ou inglês, que abordassem diretamente a relação entre resistência à insulina e Doença de Alzheimer. Excluíram-se estudos sobre outras demências, relatos de caso, editoriais, resumos de congressos, publicações sem revisão por pares e artigos sem avaliação consistente de biomarcadores ou desfechos cognitivos. A busca identificou 735 estudos; após triagem por títulos, resumos e leitura na íntegra, 12 artigos compuseram a revisão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO: A análise dos estudos demonstra que a Resistência à Insulina Cerebral (RIC) constitui um dos principais mecanismos envolvidos na fisiopatologia da Doença de Alzheimer (DA), influenciando o acúmulo de placas beta-amiloides (A β), a hiperfosforilação da proteína Tau e a neuroinflamação^{6,9,11}. O Quadro 1 sintetiza os resultados dos principais estudos relacionando resistência à insulina e Doença de Alzheimer.

Quadro 1 – Síntese dos principais estudos sobre resistência à insulina e Doença de Alzheimer

Autor(es)	Ano	Foco do Estudo	Conclusão Principal
Affuso <i>et al.</i>	2024	Mecanismos patológicos e abordagens terapêuticas preventivas.	Uso de sensibilizadores de insulina surge como estratégia terapêutica preventiva para a resistência insulínica cerebral (RIC).

Autor(es)	Ano	Foco do Estudo	Conclusão Principal
Amin <i>et al.</i>	2023	Elos genéticos e metabólicos entre resistência à insulina (RI) e DA.	Biomarcadores metabólicos compartilhados permitem a detecção precoce do nexa AD-RI.
Andrade <i>et al.</i>	2024	Revisão sistemática sobre resistência insulínica cerebral e DA.	Utilização prejudicada de glicose e alterações na plasticidade sináptica por RIC ligam-se a déficits cognitivos.
Izuo <i>et al.</i>	2025	Mediadores como vesículas extracelulares e RI periférica.	Esses mediadores aceleram o aparecimento de disfunção cognitiva na DA.
Janoutová <i>et al.</i>	2022	Investigação da DA como “Diabetes Tipo 3”.	Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) é fator de risco significativo para demência e conversão de comprometimento cognitivo leve.
Kciuk <i>et al.</i>	2024	Patogênese compartilhada e implicações do Diabetes Tipo 3.	Elo envolve estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e neuroinflamação crônica.
Kim & Arvanitakis	2023	Relação entre insulina e cognição no processo de envelhecimento.	Maior RI (medida pelo HOMA-IR) está associada a menores níveis de cognição em idosos.
Nowell <i>et al.</i>	2023	Agentes antidiabéticos como novos tratamentos para DA.	Fármacos como liraglutida e metformina mostram potencial para mitigar o declínio neurodegenerativo.
Ponce-Lopez	2025	Impacto da inflamação e RI na integridade da Barreira Hematoencefálica (BHE).	RI periférica e inflamação crônica danificam a integridade da BHE e ativam a neuroglia.
Rhea <i>et al.</i>	2024	Estado atual da ciência sobre RIC e declínio cognitivo.	A resistência insulínica cerebral é um alvo terapêutico plausível para prevenir o declínio cognitivo.
Sędzikowska & Szablewski	2021	Revisão molecular sobre insulina e RI na DA.	RI cerebral aumenta o estresse oxidativo, a produção de A β 42 e a fosforilação da proteína Tau.
Yoon <i>et al.</i>	2023	Mecanismos celulares pelos quais a RI pode causar DA.	RIC aumenta a produção de A β via ativação de BACE1 e acelera a patologia de Tau.

Fonte: Elaborado pelos autores (2026).

Em condições fisiológicas, a Enzima Degradadora de Insulina (IDE) participa da degradação tanto da insulina quanto da A β . Entretanto, na hiperinsulinemia periférica, a enzima apresenta maior afinidade pela insulina, reduzindo a degradação da A β e favorecendo seu acúmulo no parênquima cerebral^{1,11,12}. Outro mecanismo relevante envolve a alteração da via de sinalização PI3K/Akt^{9,11}. A redução de sua atividade impede a inibição da Glicogênio Sintase Quinase 3 Beta (GSK-3 β), enzima responsável pela hiperfosforilação da proteína Tau^{9,11}. Como consequência, a proteína Tau perde sua capacidade de estabilizar os microtúbulos, formando

emaranhados neurofibrilares que comprometem o transporte axonal, promovem disfunção sináptica e culminam em morte neuronal e atrofia cerebral^{1,9,11}. Paralelamente, a RIC associa-se à redução da atividade dos transportadores de glicose GLUT1 e GLUT3, comprometendo o metabolismo energético cerebral, especialmente em regiões como o hipocampo, estrutura essencial para os processos de aprendizagem e memória^{3,11}. Os estudos também evidenciam que a neuroinflamação representa um componente central da progressão da doença. A resistência à insulina periférica, frequentemente associada ao Diabetes Mellitus Tipo 2 e à obesidade, favorece o aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias, como o Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α) e as interleucinas IL-1 e IL-6, e essas moléculas atravessam a Barreira Hematoencefálica, promovendo a ativação de micróglia e astrócitos⁹. A resposta inflamatória resultante intensifica a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), ocasionando estresse oxidativo, dano mitocondrial e agravamento da perda neuronal, estabelecendo um ciclo de progressão contínua da neurodegeneração¹. No âmbito terapêutico, a literatura aponta resultados promissores com a repurposição de medicamentos utilizados no tratamento do Diabetes Mellitus Tipo 2. A metformina demonstrou potencial para atravessar a Barreira Hematoencefálica e reduzir o risco de demência em usuários de longo prazo, possivelmente por meio da ativação da Proteína Quinase Ativada por Adenosina Monofosfato (AMPK), favorecendo a homeostase energética e a função mitocondrial^{1,6}. Os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1), como liraglutida e exenatida, destacam-se por exercer efeitos neuroprotetores associados à melhora da sinalização insulínica, redução da neuroinflamação, diminuição da deposição de placas amiloides e preservação da plasticidade sináptica^{1,8}. Evidências recentes também demonstram que esses fármacos modulam vias intracelulares relacionadas à sobrevivência neuronal, incluindo PI3K/Akt, cAMP/PKA/CREB e mTOR, favorecendo neurogênese, biogênese mitocondrial e autofagia, processos essenciais para a eliminação de proteínas neurotóxicas^{1,6,9,11}. Outra estratégia investigada consiste na administração de insulina por via intranasal, permitindo que o hormônio alcance diretamente o Sistema Nervoso Central pelos nervos olfatório e trigêmeo, contornando a Barreira Hematoencefálica e minimizando o risco de hipoglicemia sistêmica^{1,8,10,11}. Ensaios clínicos de fase II demonstraram melhora discreta, porém significativa, da memória verbal e da memória tardia em pacientes com Comprometimento Cognitivo Leve e Doença de Alzheimer inicial, reforçando o potencial terapêutico dessa abordagem^{1,10}. Em conjunto, as evidências indicam que a resistência à insulina não representa apenas uma condição metabólica periférica, mas um mecanismo diretamente relacionado ao comprometimento neuronal. A integração entre alterações metabólicas, inflamação crônica, disfunção mitocondrial e acúmulo de proteínas neurotóxicas reforça a importância da saúde metabólica como componente essencial na prevenção e no tratamento da Doença de Alzheimer.

CONCLUSÃO: A evidência científica analisada confirma que a resistência à insulina constitui um mecanismo central na fisiopatologia da Doença de Alzheimer, estabelecendo um elo entre alterações metabólicas e neurodegeneração. O fenômeno Diabetes Tipo 3 reforça a relevância da manutenção da sensibilidade insulínica cerebral como estratégia preventiva para preservar a função cognitiva. Embora ainda sejam necessários ensaios clínicos de maior duração para confirmar a eficácia dessas intervenções, a repurposição de medicamentos antidiabéticos, especialmente a metformina e os agonistas do receptor de GLP-1, apresenta resultados promissores na redução da neuroinflamação, do estresse oxidativo e da progressão das alterações neuropatológicas. Dessa forma, o manejo precoce dos fatores metabólicos, associado à adoção de hábitos de vida saudáveis e ao acompanhamento multidisciplinar, pode representar uma estratégia eficaz para retardar a progressão da Doença de Alzheimer e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS:

¹AFFUSO, F. et al. Insulin Resistance, a Risk Factor for Alzheimer's Disease: Pathological Mechanisms and a New Proposal for a Preventive Therapeutic Approach. **Biomedicines**, v. 12, n. 8, 1888, 2024.

²AMIN, A. M. et al. Insulin resistance in Alzheimer's disease: The genetics and metabolomics links. **Clinica Chimica Acta**, v. 539, p. 215–236, 2023.

³ANDRADE, L. J. O. et al. Brain insulin resistance and Alzheimer's disease: a systematic review. **Dementia & Neuropsychologia**, v. 18, e20230032, 2024.

⁴IZUO, N. et al. Peripheral Insulin Resistance and Alzheimer's Disease: Possible Mediators Including Extracellular Vesicles. **Geriatrics & Gerontology International**, v. 25, n. 7, p. 967-971, 2025.

⁵JANOUTOVÁ, J. et al. Is Alzheimer's disease a type 3 diabetes? A review. **Central European Journal of Public Health**, v. 30, n. 3, p. 139-143, 2022.

⁶KCIUK, M. et al. Alzheimer's Disease as Type 3 Diabetes: Understanding the Link and Implications. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 22, 11955, 2024.

⁷KIM, S.; ARVANITAKIS, Z. Insulin and Cognition in Aging: A Review of Recent Data. **Obesity (Silver Spring)**, v. 31, n. 6, p. 1486–1498, 2023.

⁸NOWELL, J. et al. Antidiabetic agents as a novel treatment for Alzheimer's and Parkinson's disease. **Ageing Research Reviews**, v. 89, 101979, 2023.

⁹PONCE-LOPEZ, T. Peripheral Inflammation and Insulin Resistance: Their Impact on Blood–Brain Barrier Integrity and Glia Activation in Alzheimer's Disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 26, n. 9, 4209, 2025.

¹⁰RHEA, E. M. et al. State of the Science on Brain Insulin Resistance and Cognitive Decline Due to Alzheimer's Disease. **Aging and Disease**, v. 15, n. 4, p. 1688-1725, 2024.

¹¹ŚĘDZIKOWSKA, A.; SZABLEWSKI, L. Insulin and Insulin Resistance in Alzheimer's Disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 18, 9987, 2021.

¹²YOON, J. H. et al. How Can Insulin Resistance Cause Alzheimer's Disease? **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 4, 3506, 2023.