

INFLUÊNCIA DA RESISTÊNCIA À INSULINA NO DESENVOLVIMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Resumo Expandido

Emanuelle Barbosa de Quadros¹
Ângela Giovana Batista²

Resumo

Além do envelhecimento e da genética, outros fatores podem contribuir para o desenvolvimento da doença de Alzheimer. O objetivo deste trabalho foi revisar a literatura a respeito dos determinantes do surgimento da doença de Alzheimer relacionados à resistência à insulina. O estudo consiste em uma revisão bibliográfica com análise e discussão. Foram incluídas as publicações internacionais que atenderam aos critérios de se tratar de uma pesquisa ou um estudo descritivo. Este estudo mostra que a obesidade e a DM2 na meia-idade são um dos fatores de risco para desenvolvimento de DA, e, portanto, o manejo dos marcadores da resistência à insulina pode prevenir a déficits cognitivos.

Palavras-chave: Insulina. Doença de Alzheimer. Resistência à insulina. Hipocampo.

Fundamentação/Introdução

O envelhecimento é o fator de risco número um para desenvolvimento de demências, e a doença de Alzheimer (DA) representa cerca de 70% dos casos. Em 2010 estimou-se que 35,6 milhões de pessoas tinham demência e a progressão para o ano 2030 é que 65,7 milhões de pessoas desenvolvam demência, evoluindo para 115,4 milhões em 2050 (REITZ, 2011).

A doença de Alzheimer é uma desordem neurodegenerativa associada com disfunção cognitiva e comportamental e tem como principais marcadores os emaranhados neurofibrilares causados por hiperfosforilação da tau (proteína estabilizante de microtúbulo tau) e placas de proteínas amiloide β (REITZ, 2014). O desenvolvimento dos marcadores da DA se iniciam de 10-15 anos antes dos primeiros sintomas. Uma vez instalada, a memória é afetada rapidamente com o desenvolver da doença, uma vez que o hipocampo é a primeira região atingida pela neurodegeneração (VARGHA-KHADEM et al, 1997). No entanto, além do envelhecimento outros fatores contribuem para o surgimento da DA e nesta revisão a contribuição da resistência à insulina (RI) será abordada.

Objetivos

O objetivo deste trabalho foi revisar a literatura a respeito dos determinantes do surgimento da doença de Alzheimer relacionados à resistência à insulina.

Delineamento e Métodos

O estudo consiste em uma revisão bibliográfica com análise e discussão. Inicialmente realizou-se pesquisa, por meio da busca de material sobre o tema a ser

¹ Graduanda de Nutrição, Universidade Federal de Santa Maria, emanubq@gmail.com

² Doutora em Alimentos e Nutrição, Departamento de Alimentos e Nutrição, UFSM

abordado em base de dados: Scopus, Science direct, Pubmed e Google acadêmico a fim de identificar artigos científicos publicados de 2000 a 2017. Foram incluídas as publicações internacionais que atenderam aos critérios de se tratar de uma pesquisa ou um estudo descritivo.

Resultados e Discussão

Processo de formação e acesso da memória

A formação de memória é um processo que inclui diferentes fases: a aprendizagem medeia à rápida transcrição de genes, seguida por síntese de proteínas, que desencadeia então alterações na conectividade sináptica em processos de consolidação da memória, gerando estabilidade no alcance da memória (FRANKLAND; BONTEMPI, 2005; DUDAI, 2012). A recordação/ acesso da memória também instiga nova síntese proteica, modificando e reforçando o caminho da memória original. Cita-se assim 4 etapas, ilustradas na Figura 1: a) aprendizagem (ou aquisição de novas informações), b) consolidação, c) armazenamento, e d) recuperação (FRANKLAND; BONTEMPI, 2005; DUDAI, 2012).

A conversão da memória de curto para longo prazo exige que a síntese de novas proteínas ocorra dentro dos neurônios e de suas sinapses (MARTIN et al., 2000). Portanto, terapias que visem à preservação da memória devem ser tais que ofereçam compostos capazes de interagir, e efetivamente modificar as vias de sinalização proteica dentro dos neurônios e sinapses levando a mudanças na eficiência dessa síntese.

Assim, o aprimoramento da memória de curto e longo prazo, controlado por eventos moleculares nos neurônios convergem na ativação de fatores de transcrição de genes como a CREB, responsável pela transcrição de neurotrofinas (p. ex. BDNF), indução da plasticidade sináptica e conseqüentemente formação de memória de longa- duração (ALONSO et al., 2002). Resumidamente, a plasticidade sináptica é composta de três processos (SPENCER, 2009):

1) Os aumentos na densidade de receptores sinápticos podem resultar da síntese de novo de proteínas neuronais, particularmente neurotransmissores e receptores, que reforçam a força comunicativa entre neurônios, auxiliando assim o fluxo de informação.

2) Aumentos na densidade, volume e morfologia de novas espinhas dendriticas ou de existentes reforçam vias neurais pela ligação entre dois neurônios no trajeto pré-sináptico e pós-sináptico melhorando o circuito de comunicação sináptica.

3) Mudanças moleculares específicas também podem levar à neurogênese ou ao processo pelo qual os neurônios são criados a partir de células-tronco neuronais. Embora a neurogênese seja principalmente ativa durante o desenvolvimento pré-natal, novos neurônios continuamente nascem durante a idade adulta, podendo ocorrer no bulbo olfatório e no giro denteado do hipocampo (DG) e cessam na idade idosa (ZHAO; ALKON, 2001). O DG é uma região do hipocampo que está criticamente envolvida na memória e, portanto, espera-se que uma estimulação da neurogênese do hipocampo tenha impacto na memória e no aprendizado humano.

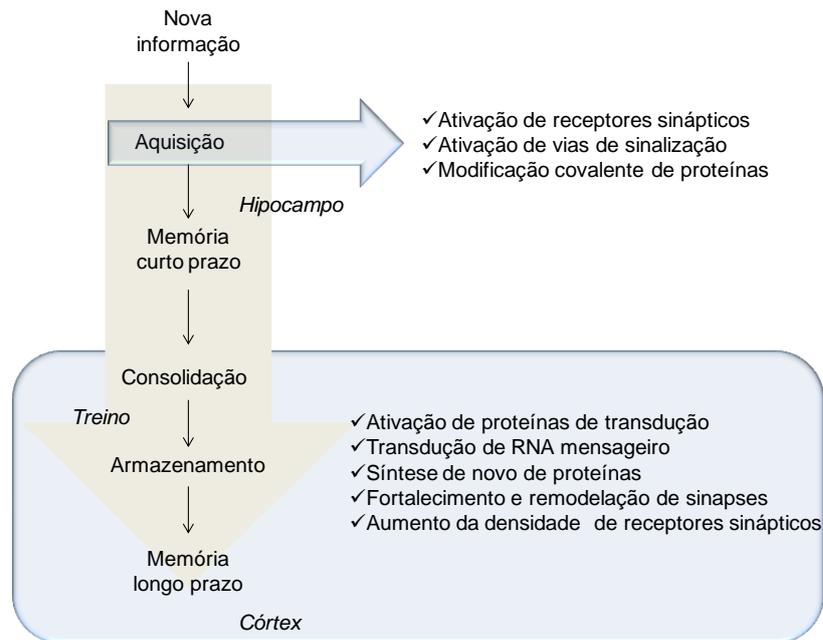


FIGURA 1- Vias de sinalização envolvidas no controle da memória e aprendizagem no cérebro humano. Essas vias são críticas no controle da plasticidade sináptica e neurogênese. Adaptado de Spencer (2009).

O papel da resistência à insulina no desenvolvimento de marcadores da doença de Alzheimer

O papel da sinalização da insulina no sistema nervoso central vai muito além do controle da fome e gasto energético pela sua sinalização no hipotálamo. Receptores da insulina (IR) e seus substratos também podem ser encontrados em outras regiões do cérebro, como, por exemplo, naquelas relacionadas com a memória e aprendizagem: hipocampo, amígdala e córtex frontal (ZHAO; ALKON, 2001). Nestas regiões, o estímulo da insulina é importante para sobrevivência de neurônios, expressão da tau, metabolismo energético, função mitocondrial, atividades sinápticas e processo cognitivo (MESSIER; TEUTENBERG, 2005; DE LA MONTE; WANDS, 2008).

A RI periférica e central pode ser considerada como fator de risco para desenvolvimento da DA, pois a sinalização debilitada da insulina está relacionada com a ocorrência de dois marcadores das doenças e precursores da formação de placas senis e emaranhados fibrilares (NFT): a proteína amiloide β ($A\beta$) e tau, respectivamente (FIGURA 2) (MA Q-L et al., 2009; CASTELLANI et al., 2010).

A proteína tau estabiliza os microtúbulos, que por sua vez são estruturas proteicas que compõem o citoesqueleto de neurônios e axônios predominantemente (HIMMLER et al., 1989). Quando hiperfosforiladas em vários sítios, a tau se desliga do microtúbulo, desestabilizando-o e podem assim se agrupar no citosol, formando os filamentos helicoidais pareados e em sequência formar NFT (FIGURA 2). Com a deterioração do citoesqueleto o axônio se degenera e não é capaz de manter as conexões e sinapses dos neurônios (MATTSON, 1995).

A sinalização da insulina ativa a via da fosfatidil-inositol 3-kinase (PI3K)-proteína kinase B (PKB/AKT) fosforilando glicogênio sintase kinase-3 (GSK3), uma enzima cuja atividade é contra-regulada pela fosforilação em Serina 21 da isoforma

GSK3 α e Serina 9 de GSK3 β [20]. Na RI, o bloqueio da propagação do sinal da insulina inativa a kinase AKT, que por sua vez seria responsável em fosforilar GSK3- β quando ativa, bloqueando sua ação em fosforilar a tau e impedir subsequente formação de NFT, deposição de peptídeos A β , estresse oxidativo e neurodegeneração (SCHUBERT et al., 2003; CROSS et al., 1995). Adicionalmente, falhas na sinalização da leptina também podem levar à hiperfosforilação da tau e à neurodegeneração (LEE, 2011).

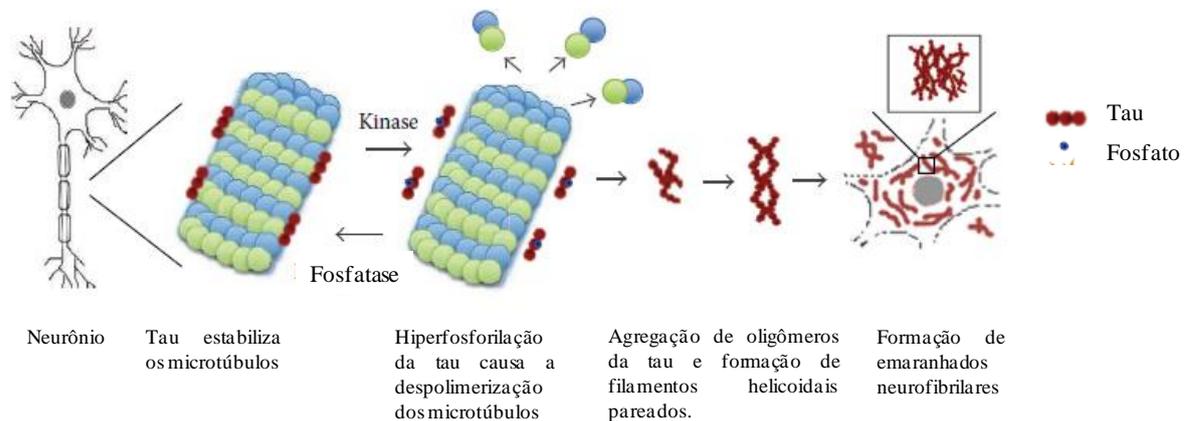


FIGURA 2 - A estabilização dos microtúbulos pela proteína tau é regulada por kinases e fosfatases. A hiperfosforilação anormal das proteínas tau provoca a despolimerização dos microtúbulos e a formação de oligômeros de tau citoplasmáticos insolúveis, que se agregam formando filamentos helicoidais pareados, que se reúnem formando emaranhados neurofibrilares (NFT). Adaptado de Mokhtar et al. (2013).

Os peptídeos A β ₁₋₄₀ e A β ₁₋₄₂ originados da clivagem proteolítica da proteína precursora A β (APP) pelas enzimas β e γ -secretases, são os componentes primários das placas senis. Tanto A β ₁₋₄₀ como A β ₁₋₄₂ são peptídeos tóxicos, no entanto A β ₁₋₄₂ é insolúvel e tem maior propensão de formar placas senis no meio extracelular. A insulina pode modular a atividade da γ -secretases, no entanto a enzima degradadora de insulina (IDE), principal degradadora da A β , é inibida pela sua ligação à insulina, repercutindo na aglomeração da A β , e maior ocorrência de placas senis, estresse oxidativo e neuroinflamação (MESSIER; TEUTENBERG, 2005; DE LA MONTE; WANDS, 2008).

A hiperglicemia e hiperinsulinemia periférica desenvolvidas nas etapas pré-diabetes mellitus tipo 2 (DM2) contribui para a disfunção da barreira hemato-encefálica e atividade do IR, o que reduz o transporte de insulina para o cérebro, agravando a RI no cérebro (ZHAO; ALKON, 2001). A deficiência da insulina no cérebro concomitantemente à sua resistência já foi reportada por pesquisadores como diabetes tipo 3, uma forma específica de diabetes neste órgão (DE LA MONTE; WANDS, 2008).

De fato, biomarcadores da DA começam a surgir com o desenvolvimento da obesidade, de forma independente da idade (FIGURA 6). Estudos epidemiológicos evidenciam um aumento do crescimento da mortalidade por DA em indivíduos com 45-54 anos a partir do ano 2000 (0,20/100.000 indivíduos), corroborando um aumento proporcional nos casos de morte por DM2 no mesmo período (13/100.000 indivíduos) (DE LA MONTE, 2011). Dessa forma pode-se inferir que a obesidade e DM2 na meia idade é um fator de risco para o desenvolvimento de DA na idade idosa.

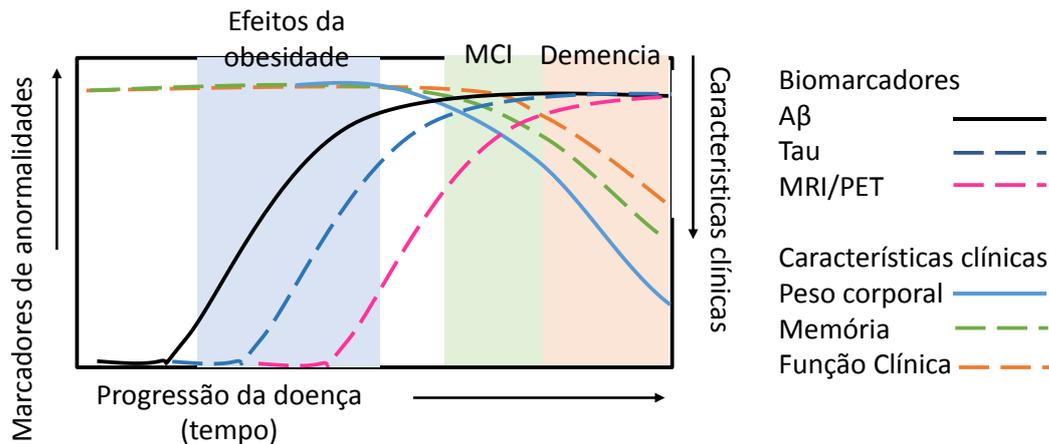


FIGURA 3. Modelo da progressão clínica e biomarcador da doença de Alzheimer (DA). Eixo x= progressão da AD; eixo y esquerdo= biomarcadores da DA; e eixo y direito = parâmetros clínicos associados com AD. Os valores dos biomarcadores anormais relacionadas com o peptídeo A β (linha preta), indicam que as alterações relacionadas com A β pode ser detectado em indivíduos pré-sintomáticos. Conseqüentemente, há desenvolvimento de alterações na tau (linha pontilhada azul), seguida por alterações na estrutura e função cerebral (MRI/PET= ressonância magnética, linha rosa). O início do declínio da memória (linha pontilhada verde) anuncia a designação clínica de "transtorno cognitivo leve" (MCI), que normalmente é seguido por um declínio evidente em função clínica (linha tracejada laranja) e demência, mais comumente diagnosticado como AD. A associação entre a obesidade e demência também está refletida neste modelo, a qual ocorre na fase pré-sintomática da doença, bem como a associação entre a perda de peso (linha azul claro vazia) e demência que ocorre tipicamente ao fim e durante os últimos estágios de AD. Adaptado de Lee (2011).

Conclusões/Considerações Finais

Além do envelhecimento e da genética, outros fatores podem contribuir para o desenvolvimento da doença de Alzheimer. A resistência à insulina representa um fator de risco para desenvolvimento da DA, quando a sinalização debilitada da insulina está relacionada com a formação de placas senis pela amiloide β e dos emaranhados neurofibrilares formados pela desestabilização da tau. Como a resistência à insulina afeta sítios de regulação da formação e armazenamento da memória, esta se torna um precursor precoce dos deficits cognitivos. Associada a este fato, a hiperglicemia e insulinemia periférica contribuem para a regulação da função da barreira hemato-encefálica e atividade do IR, reduzindo o transporte de insulina para o cérebro. A deficiência da insulina no cérebro concomitante à RI nos neurônios já foi reportada por pesquisadores como diabetes tipo 3. Este estudo mostra que a obesidade e a DM2 na meia-idade são um fatores de risco para desenvolvimento de DA, e, portanto o manejo dos marcadores da resistência à insulina pode prevenir a deficits cognitivos.

Referências

ALONSO, Mariana et al. Signaling mechanisms mediating BDNF modulation of memory formation in vivo in the hippocampus. **Cellular and molecular neurobiology**, v. 22, n. 5-6, p. 663-674, 2002.

CASTELLANI, Rudy J.; ROLSTON, Raj K.; SMITH, Mark A. Alzheimer disease. **Disease-a-month: DM**, v. 56, n. 9, p. 484, 2010.

CORREIA, Sónia C. et al. Insulin signaling, glucose metabolism and mitochondria: major players in Alzheimer's disease and diabetes interrelation. **Brain research**, v. 1441, p. 64-78, 2012.

CROSS, Darren AE et al. Inhibition of glycogen synthase kinase-3 by insulin mediated by protein kinase B. **Nature**, v. 378, n. 6559, p. 785, 1995.

DE LA MONTE, Suzanne M.; WANDS, Jack R. Alzheimer's disease is type 3 diabetes—evidence reviewed. **Journal of diabetes science and technology**, v. 2, n. 6, p. 1101-1113, 2008.

DUDAI, Yadin. The restless engram: consolidations never end. **Annual review of neuroscience**, v. 35, p. 227-247, 2012.

DUDAI, Yadin. The restless engram: consolidations never end. **Annual review of neuroscience**, v. 35, p. 227-247, 2012.

FRANKLAND, Paul W.; BONTEMPI, Bruno. The organization of recent and remote memories. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 6, n. 2, p. 119, 2005.

HIMMLER, ADOLF et al. Tau consists of a set of proteins with repeated C-terminal microtubule-binding domains and variable N-terminal domains. **Molecular and cellular biology**, v. 9, n. 4, p. 1381-1388, 1989.

JOLIVALT, C. G. et al. Defective insulin signaling pathway and increased glycogen synthase kinase-3 activity in the brain of diabetic mice: parallels with Alzheimer's disease and correction by insulin. **Journal of neuroscience research**, v. 86, n. 15, p. 3265-3274, 2008.

KANDEL, Eric R. The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. **Science**, v. 294, n. 5544, p. 1030-1038, 2001.

LEE, Jongsoo; KIM, Myung-Sunny. The role of GSK3 in glucose homeostasis and the development of insulin resistance. **Diabetes research and clinical practice**, v. 77, n. 3, p. S49-S57, 2007.

MA, Qiu-Lan et al. β -amyloid oligomers induce phosphorylation of tau and inactivation of insulin receptor substrate via c-Jun N-terminal kinase signaling: suppression by omega-3 fatty acids and curcumin. **Journal of Neuroscience**, v. 29, n. 28, p. 9078-9089, 2009.

MATTSON, Mark P. Degenerative and protective signaling mechanisms in the neurofibrillary pathology of AD. **Neurobiology of aging**, v. 16, n. 3, p. 447-457, 1995.

MESSIER, Claude; TEUTENBERG, Kevin. The role of insulin, insulin growth factor, and insulin-degrading enzyme in brain aging and Alzheimer's disease. **Neural plasticity**, v. 12, n. 4, p. 311-328, 2005.

MOKHTAR, Sara H. et al. The Beta-amyloid protein of Alzheimer's disease: communication breakdown by modifying the neuronal cytoskeleton. **International Journal of Alzheimer's Disease**, v. 2013, 2013.

REITZ, Christiane; BRAYNE, Carol; MAYEUX, Richard. Epidemiology of Alzheimer disease. **Nature Reviews Neurology**, v. 7, n. 3, p. 137, 2011.

REITZ, Christiane; MAYEUX, Richard. Alzheimer disease: epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. **Biochemical pharmacology**, v. 88, n. 4, p. 640-651, 2014.

SCHUBERT, Markus et al. Insulin receptor substrate-2 deficiency impairs brain growth and promotes tau phosphorylation. **Journal of Neuroscience**, v. 23, n. 18, p. 7084-7092, 2003.

SCHUBERT, Markus et al. Role for neuronal insulin resistance in neurodegenerative diseases. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 101, n. 9, p. 3100-3105, 2004.

SPENCER, Jeremy PE. The impact of flavonoids on memory: physiological and molecular considerations. **Chemical Society Reviews**, v. 38, n. 4, p. 1152-1161, 2009.

VARGHA-KHADEM, Faraneh et al. Differential effects of early hippocampal pathology on episodic and semantic memory. **Science**, v. 277, n. 5324, p. 376-380, 1997.

ZHAO, Chunmei; DENG, Wei; GAGE, Fred H. Mechanisms and functional implications of adult neurogenesis. **Cell**, v. 132, n. 4, p. 645-660, 2008.

ZHAO, Wei-Qin; ALKON, Daniel L. Role of insulin and insulin receptor in learning and memory. **Molecular and cellular endocrinology**, v. 177, n. 1-2, p. 125-134, 2001.