

## RESISTÊNCIA À INSULINA NO PROCESSO DE ENVELHECIMENTO ÀS CÉLULAS CEREBRAIS.

**Juliana Goulart De Paiva, Dra. Josne Carla Paterno.**

Universidade do Vale do Paraíba/Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento, Avenida Shishima Hifumi, 2911, Urbanova - 12244-000 - São José dos Campos-SP, Brasil, paiva2732@gmail.com, josne@univap.br

### Resumo

Resistência à insulina (RI) é uma condição metabólica que pode desempenhar um papel significativo no desenvolvimento de várias doenças crônicas, como Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) e Síndrome metabólica (SM), caracterizada pela resposta inapropriada da insulina nos tecidos periféricos, causando a hiperglicemia; Neste cenário, destacam-se os eventos de oxidação celular e o envelhecimento das células cerebrais, indicados como o problema do tema abordado, que retarda o sistema nervoso central e contribui para a piora da qualidade de vida do portador da doença. Deste modo, este trabalho tem como objetivo destacar os efeitos da resistência à insulina no processo de envelhecimento de células cerebrais, usando-se como método a revisão de artigos entre os anos de 1999 e 2023, relativos ao presente estudo. Os resultados dos estudos selecionados demonstraram controvérsias entre os diferentes autores. Portanto, nota-se que as pesquisas apresentadas neste artigo precisam de mais desenvolvimento para se tornarem mais precisas no tratamento ou prevenção de doenças neurodegenerativas.

**Palavras-chave:** Resistência à Insulina. Células cerebrais. Danos cognitivos.

**Área do Conhecimento :** Ciências da Saúde.

### Introdução

A resistência à insulina (RI) é caracterizada pela resposta inapropriada, principalmente nos tecidos periféricos, à ação da insulina, resultando em uma hiperinsulinemia compensatória para manter os níveis de glicemia dentro da normalidade, e está associada à mortalidade precoce de indivíduos não diabéticos e em pacientes com Diabetes melito tipo 2 (DM2) (Zanin,2023), tendo uma participação importante nos mecanismos da Síndrome Metabólica (SM), transtorno complexo representado por um conjunto de fatores de risco cardiovasculares relacionados à deposição central de gordura e à RI (Siaiko, 2007). Embora não se saiba a causa exata da RI, acredita-se que pode surgir de diversos fatores, como alteração genética, obesidade, sedentarismo, gordura no fígado, pâncreas e até algumas alterações hormonais, incluindo a síndrome dos ovários policísticos, síndrome de Cushing e Hipotireoidismo (Junqueira; Fonseca; Aldrighi, 2003).

Outrossim, na citologia pode-se observar que a RI está relacionada não só à desidratação celular mas também ao catabolismo e aumento da susceptibilidade celular ao estresse oxidativo; no organismo sem câncer, a insulina pode provocar o “inchaço” das células e aumento da síntese protéica no ambiente mais saudável, sendo um mecanismo necessário para as funções da célula e manutenção de uma vida saudável (Schiless; Haussinger, 2003). Por outro lado, se a célula estiver “desidratada”, a insulina não funciona e a consequência é hiperinsulinemia e síndrome metabólica. Assim sendo, a desidratação celular prejudica a sinalização da insulina, influenciando na privação de nutrientes, produção desequilibrada de hormônios, expressão de genes e afetando funções celulares em níveis sistêmicos, dando origem a uma variedade de doenças (Fuentes *et al.*, 2021).

Nesse sentido, pode-se compreender que o estudo da RI que é acompanhado da diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é de suma importância a toda sociedade, pois a DM2 é considerada uma doença metabólica crônica que contém as principais causas de danos cognitivos, na medida em que provoca o estresse oxidativo das células e envelhecimento cerebral, danificando as substâncias

brancas e cinzas do cérebro, existindo assim fortes indícios de uma relação do diabetes com o surgimento de demências (Almeida, 2014). O indicativo de complicações neuropsiquiátricas, como o acidente vascular cerebral e deficiência intelectual, demonstrando que a hiperglicemia prolongada leva à morte neuronal (Martins, 2016). Deste modo, o objetivo deste estudo foi realizar uma revisão de literatura sistemática com intuito de elaborar um levantamento bibliográfico a partir do tema abordado, visando informar à comunidade sobre os possíveis riscos da RI no processo de envelhecimento das células cerebrais.

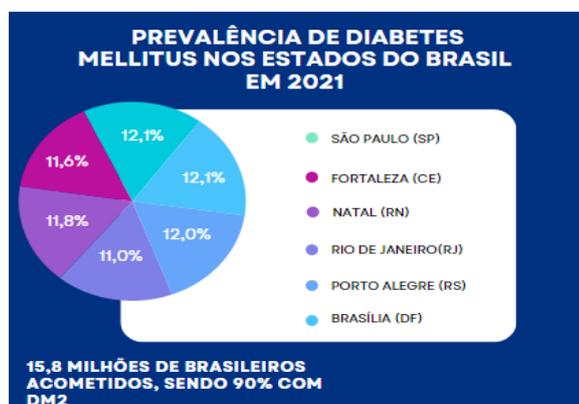
## Metodologia

Para a realização deste estudo, foram incluídos artigos científicos publicados entre 1999 e 2023, em inglês, português e espanhol, abrangendo pesquisas conduzidas em todo o mundo. Os critérios de inclusão consideraram publicações que abordassem a resistência insulínica, suas causas principais, sua relação com o Diabetes Mellitus tipo 2, e sua influência no processo de desidratação e catabolismo celular. Após uma leitura criteriosa das publicações pré-selecionadas, os resultados foram sistematizados para apresentar uma síntese e conclusão abrangente dos artigos selecionados. Embora todas as publicações relevantes tenham sido consideradas, foi dada ênfase especial ao conteúdo relacionado ao impacto da resistência à insulina sobre as células do organismo. O critério de exclusão adotado no estudo envolveu a desconsideração de artigos que não abordassem diretamente a resistência insulínica ou sua relação com o Diabetes Mellitus tipo 2, a desidratação, ou o catabolismo celular. Além disso, foram excluídas publicações que não estivessem disponíveis nos idiomas selecionados (inglês, português e espanhol), assim como estudos que não apresentassem dados primários ou que se limitassem a revisões narrativas sem uma análise crítica ou sistemática das evidências. Por fim, artigos que não cumprissem os critérios metodológicos rigorosos, como clareza nos métodos e resultados replicáveis, também foram excluídos da análise.

## Resultados

Foram analisados artigos dos últimos 24 anos. No final do processo foram selecionadas 5 pesquisas com contestações opostas que atendiam à proposta do trabalho para sua elaboração. Na figura 1, é representado a prevalência da diabetes *mellitus* no Brasil no ano de 2021, e na tabela 1, resumem-se os dados dos artigos selecionados para esta revisão, descrevendo no quadro de acordo com autores, ano de publicação, objetivo, metodologia e resultados

Figura 1: A prevalência de Diabetes *mellitus* no Brasil.



Fonte: Autor (2023).

Tabela 1: Artigos.

ARTIGO	OBJETIVO	METODOLOGIA	RESULTADO
Almeida (2014)	Reunir relatos e informações acerca do estresse oxidativo e do envelhecimento cerebral, que causam danos às substâncias brancas e cinzentas do organismo.	Revisão Literária	RI e DM2 são caracterizadas pelas principais causas dos danos cognitivos, na medida que provoca o estresse oxidativo, existindo fortes indícios do diabetes com o surgimento de demências.
Martins (2016)	Afirmar através de pesquisas que a hiperglicemia prolongada leva à morte neuronal.	Revisão literária	Observou-se que as complicações neuropsiquiátricas, acidente vascular cerebral, transtorno de ansiedade, transtorno depressivo e deficiência intelectual são causados pela hiperglicemia.
Oliveira <i>et al.</i> (2023)	Conhecimento sobre a Doença de Alzheimer, sua fisiologia no organismo e mecanismo de cascata.	Revisão Literária	Comprova-se que há formação de placas no sistema nervoso pelo aumento da $\beta$ amiloide, que é degradada pelas enzimas EDI e neprilisina, capazes de desencadear uma cascata complexa e terminar em morte neuronal.
Perona (2023)	Associar hiperinsulinemia e deterioração cognitiva.	Ensaio in vivo	Infusão de insulina cerebral melhorou a memória de ratos e em humanos não.
Brutsaert (2022)	Avaliar uma análise transversal de 302 participantes com DM2, que revelou não ter diferenças na glicemia de jejum em pacientes diabéticos e portadores de DM2.	Estudo Clínico	Revelou que a disfunção cognitiva pode ser devida ao diabetes e às alterações associadas nos metabólitos cerebrais, e não ao efeito da hiperinsulinemia em si.

Fonte: Autor (2023).

## Discussão

A partir da análise dos resultados dos estudos bibliográficos, constatou-se que a RI presente em pacientes diabéticos e não diabéticos ocasionou a degradação das células cerebrais e o aumento crescente do seu processo de envelhecimento. Por outro lado, há controvérsias no tema abordado, devido a pesquisas recentes e informações precisas de que o mecanismo envolvido na causa ainda não é totalmente conhecido. No entanto, 70% dos estudos têm demonstrado que o envelhecimento das células está relacionado às alterações moleculares na via de sinalização da insulina.

Segundo Almeida (2014), é possível compreender que a RI e a DM2 são consideradas doenças metabólicas crônicas – transtorno complexo representado por um conjunto de fatores de risco cardiovasculares relacionados à deposição central de gordura e a resistência à ação da insulina – sendo responsáveis pelas principais causas dos danos cognitivos, na medida em que danifica as substâncias brancas e cinzentas, levando ao surgimento de demências e adoecimento neurológico devido ao estresse oxidativo realizado por essas células.

De acordo com Martins (2016), as pesquisas relatadas mostram que o acúmulo da hiperglicemia relacionada à RI é responsável pelo surgimento de demências. Na medida em que a RI é gerada por alterações moleculares na via de sinalização da insulina, como a presença de erros na GLUT4, ao invés de proporcionar a captação de glicose insulo-mediada em tecidos adiposos e musculares, faz com que ocorra a diminuição do hormônio da insulina e o aumento das células de glicose no organismo.

Em concordância aos outros autores, Perona (2023), cita que a doença de Alzheimer (DA) não está relacionada somente com a formação das placas  $\beta$ -amiloide, e sim com a interação das células cerebrais com o hormônio da insulina, tendo em vista que a sua diminuição resulta na RI e acúmulo de glicose, molécula responsável pela degradação celular e contribui para a formação de placas  $\beta$ -amiloide. Além disso, o autor cita um estudo realizado com ratos, em que são injetados nos animais um fármaco chamado *estreptozocina*, muito utilizado para indução de diabetes em modelos animais, seu resultado ao fim do estudo foi a neurodegeneração semelhante à do Alzheimer em humanos.

Visto que quando se trata de doenças neurodegenerativas a doença de Alzheimer é o assunto mais comentado no mundo todo, Oliveira, Cichacewski *et al.*, (2023) descrevem em seu estudo a relação da DA com a hiperglicemia, dando ênfase nos aspectos fisiológicos, inflamatórios e ao funcionamento da doença. Nesse sentido, é possível compreender que a formação de placas no sistema nervoso central pela agregação da proteína  $\beta$ -amiloide, que será degradada por duas enzimas: a enzima degradadora de insulina (EDI) e a neprilisina, futuramente irá desencadear uma cascata complexa de eventos que terminam na morte neuronal celular, perda de sinapses e déficits progressivos de neurotransmissores, cujo acúmulo pode causar toxicidade neuronal quando sofre alterações e se torna menos solúvel, independentemente da formação de placa.

Em oposição, o autor Brutsaert (2022), assim como diversos autores, apresenta por meio de um estudo clínico e análise transversal a independência da RI com a oxidação e degradação de células neuronais. Nesse sentido, foi realizado um estudo com 302 participantes com DM2, que revelou não ter diferenças significativas na glicemia de jejum em pacientes diabéticos com ou sem demência ou em pacientes com DM2, tendo como resultado o argumento de que progressão da disfunção cognitiva pode ser devida ao diabetes e às alterações associadas nos metabólitos cerebrais, e não ao efeito da hiperinsulemia em si.

## Conclusão

Diante das evidências encontradas na literatura, pode-se concluir que apesar dos dados epidemiológicos de um risco aumentado de disfunções cognitivas em pacientes com DM2, à ligação entre RI, DM2 e patogênese demencial permanecem elusivos, havendo algumas das questões sem respostas devido a inúmeros fatores de risco, além dos risco tradicionais de demência, como: idade, status educacional, fatores de risco cardiovascular e predisposição genética, há também fatores de risco específicos do diabetes, incluindo duração prolongada do diabetes, controle glicêmico inadequado e complicações microvasculares relacionadas ao

diabetes. A busca pelo tema demonstra que há divergências de resultados sobre o tema abordado. Observa-se que as pesquisas descritas no presente artigo precisam ser melhor estudadas e elaboradas para serem cada vez mais verdadeiras e utilizadas nos tratamentos ou prevenção de futuras doenças neurodegenerativas causadas pelo excesso de glicose no organismo.

## Referências

ALMEIDA, Mariana. Alzheimer: diabetes tipo 3?. **Site Universidade de Coimbra**. 2014. Disponível em : <<https://hdl.handle.net/10316/79698>>.Data: 20/10/2023.

BARROSO, Ilana Magalhães; DA SILVA CALADO, Caio Matheus Santos; PEREIRA, Danielle Dutra. Diabetes Mellitus e Cognição: Repercussões na estrutura e no funcionamento cerebral de adultos e idosos.. **Editora Realize**. Disponível em: <TRABALHO\_EV135\_MD7\_SA100\_ID547\_25082020171712.pdf> .Data: 01/12/2023.

BERTONHI, Laura; DIAS, Juliana. Diabetes mellitus tipo 2: aspectos clínicos, tratamento e conduta dietoterápica. **Revista Ciências Nutricionais Online**, v. 2, n. 2, p. 1-10, 2018. Disponível em: <13042018180355.pdf (unifafibe.com.br)>|. Data: 18/12/2023

BRUTSAERT. Erika. Diabetes mellitus (DM). **Manual MSD**. 2022. Disponível em : <Complicações do diabetes mellitus - Distúrbios endócrinos e metabólicos - Manuais MSD edição para profissionais (msdmanuals.com)>. Data: 22/12/2023.

DA COSTA SILVA, Ana Clara et al. A resistência à insulina no desenvolvimento da doença de Alzheimer: uma revisão narrativa. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 15, n. 1, p. e9300-e9300, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.25248/reas.e9300.2022>>. Data: 13/12/2023.

DE OLIVEIRA, Giúlia Jäger Maximowicz et al. Fisiopatologia e desenvolvimento do diabetes mellitus tipo 3 e sua relação com a doença de Alzheimer. **BRASPEN Journal**, v. 35, n. 4, p. 421-426, 2023. Disponível em: <<https://braspenjournal.org/article/doi/10.37111/braspenj.2020354015>>. Acesso em: 10/01/2024.

FUENTES.B, AMARO,S. ALONSO DE LECINÃNA, M. et al.Prevenção de acidente vascular cerebral em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 ou pré-diabetes. **Recomendações do Grupo de Estudos em Doenças Cerebrovasculares da Sociedade Espanhola de Neurologia**. v. 36, n. 4, p. 305-323, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.04.030>>. Data: 05/12/2023.

GELONEZE, Bruno; TAMBASCIA, Marcos Antonio. Avaliação laboratorial e diagnóstico da resistência insulínica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 50, p. 208-215, 2006. Disponível em :<<https://doi.org/10.1590/S0004-27302006000200007>>.Data: 05/11/2023.

MARTINI, Melissa. Resistência à insulina: sintomas e tratamento. **Site: Melissa Martini Diabetes e Endocrinologia**. 2021. Disponível em: <Resistência à insulina: sintomas e tratamento - Dra Melissa Martini (endocrinologistadramelissa.com.br)>. Data: 20/12/2023.

MARTINS, F. Mecanismos de ação da insulina. Seminário apresentado na disciplina Bioquímica do Tecido Animal, **Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Universidade**

Federal do Rio Grande do Sul, 2016. 13 p. Disponível em : <mecanismo\_açao\_insulinaSavio.pdf (ufrgs.br)>. Data: 15/12/2023.

RAMOS, Erika Lawall Lopes. et al. Relação Adiponectina/Leptina como Método para Avaliação da Sensibilidade Insulínica. **Revista Interdisciplinar de Estudos Experimentais-Animais e Humanos Interdisciplinary Journal of Experimental Studies**, v. 2, n. 1, 2010. Disponível em :<1386-4299-2-pb.pdf (bvsalud.org)>.Data: 26/11/2023.

SCHLIESS, Freimut.; HÄUSSINGER, Dieter. Síndrome metabólica. A desidratação intracelular é forte estímulo para resistência à insulina. **International review of cytology**,v. 225, p. 187-228, 2003. Disponível em :<do-0696.pdf (medicinacomplementar.com.br)>  
Data: 18/10/2023.

WAJCHENBERG, Bernardo L. et al. Resistência à insulina: métodos diagnósticos e fatores que influenciam a ação da insulina. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 43, p. 76-85, 1999. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0004-27301999000200003>.Data: 15/11/2023.