

DOENÇA DE ALZHEIMER, SÍNDROME METABÓLICA E O CONCEITO DE DIABETES TIPO 3: INTERCONEXÕES FISIOPATOLÓGICAS E PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS

ALZHEIMER'S DISEASE, METABOLIC SYNDROME AND THE CONCEPT OF TYPE 3 DIABETES: PATHOPHYSIOLOGICAL INTERCONNECTIONS AND THERAPEUTIC PERSPECTIVES

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER, SÍNDROME METABÓLICA Y EL CONCEPTO DE DIABETES TIPO 3: INTERCONEXIONES FISIOPATOLOGÍAS Y PERSPECTIVAS TERAPÉUTICAS

Ana Laura Resende de Melo¹, Livia Maria Della Porta Cosac², Giulia Pavan Fernandes³, Giuliana Araújo Valera⁴, Henrique Azem Sampaio⁵, Rafael Giffoni Monti⁶

DOI: 10.54899/dcs.v22i82.3284

Recibido: 30/08/2025 | Aceptado: 10/09/2025 | Publicación en línea: 22/09/2025.

RESUMO

Atualmente a Doença de Alzheimer (DA) se destaca como a principal causa de demência no mundo, marcada pelo acúmulo de placas β -amiloides, emaranhados neurofibrilares de proteína tau, inflamação e estresse oxidativo. Estudos recentes mostram que alterações metabólicas, principalmente a resistência à insulina, têm papel importante na fisiopatologia da DA, se relacionando com a Síndrome Metabólica (SM) e a diabetes tipo 2 (DM2) por conseguinte. Devido essa correlação, foi proposto o conceito de “diabetes tipo 3”, que vê a DA como uma manifestação cerebral de um distúrbio metabólico. Este artigo revisa a literatura sobre a ligação entre DA, SM e resistência à insulina, detalhando as bases fisiopatológicas e implicações terapêuticas no mesmo âmbito. Foram considerados ao longo da pesquisa desde estudos clássicos (Steen et al., 2005; Jagua Gualdrón; Ávila Ávila, 2007; De la Monte, 2014) até pesquisas mais recentes (Peng et al., 2024; Kciuk et al., 2024). Os resultados destacam que entender a DA como “diabetes do cérebro” amplia as opções de diagnóstico, prevenção e possíveis tratamentos farmacológicos e naturais, com potenciais neuroprotetores.

¹ Graduanda em Medicina, Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP), Araxá, Minas Gerais, Brasil.

E-mail: analauraresende.m@gmail.com

² Doutora em Ciências na área de Patologia, Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil.

E-mail: lcosac@unaerp.br

³ Graduanda em Medicina, Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP), Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil.

E-mail: giulia.p.fernandes@outlook.com

⁴ Graduanda em Medicina, Faculdade Ceres (FACERES), Araxá, Minas Gerais, Brasil.

E-mail: giuvalera1106@outlook.com

⁵ Graduando em Medicina, Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP), Bebedouro, São Paulo, Brasil.

E-mail: sampaioh01@gmail.com

⁶ Graduando em Medicina, Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP), Campinas, São Paulo, Brasil.

E-mail: rafagimon0@gmail.com Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-3181-6905>

Palavras-chave: Doença de Alzheimer. Síndrome Metabólica. Diabetes Tipo 3. Resistência à Insulina. Terapias Neuroprotetoras.

ABSTRACT

Currently, Alzheimer's disease (AD) stands out as the leading cause of dementia worldwide, characterized by the accumulation of β -amyloid plaques, neurofibrillary tangles of tau protein, inflammation, and oxidative stress. Recent studies show that metabolic alterations, particularly insulin resistance, play an important role in the pathophysiology of AD, and are therefore related to Metabolic Syndrome (MS) and type 2 diabetes (T2D). Due to this correlation, the concept of "type 3 diabetes" has been proposed, which views AD as a cerebral manifestation of a metabolic disorder. This article reviews the literature on the link between AD, MS, and insulin resistance, detailing the pathophysiological basis and therapeutic implications within this same scope. The research considered studies ranging from classic studies (Steen et al., 2005; Jagua Gualdrón; Ávila Ávila, 2007; De la Monte, 2014) to more recent research (Peng et al., 2024; Kciuk et al., 2024). The results highlight that understanding AD as "diabetes of the brain" expands the options for diagnosis, prevention, and possible pharmacological and natural treatments, with neuroprotective potential.

Keywords: Alzheimer's Disease. Metabolic Syndrome. Type 3 Diabetes. Insulin resistance. Neuroprotective Therapies.

RESUMEN

Actualmente, la enfermedad de Alzheimer (EA) se destaca como la principal causa de demencia a nivel mundial, caracterizada por la acumulación de placas de β -amiloide, ovillos neurofibrilares de proteína tau, inflamación y estrés oxidativo. Estudios recientes demuestran que las alteraciones metabólicas, en particular la resistencia a la insulina, desempeñan un papel importante en la fisiopatología de la EA y, por lo tanto, están relacionadas con el síndrome metabólico (SM) y la diabetes tipo 2 (DT2). Debido a esta correlación, se ha propuesto el concepto de "diabetes tipo 3", que considera la EA como una manifestación cerebral de un trastorno metabólico. Este artículo revisa la literatura sobre la relación entre la EA, el SM y la resistencia a la insulina, detallando la base fisiopatológica y las implicaciones terapéuticas en este mismo ámbito. La investigación consideró estudios que abarcan desde estudios clásicos (Steen et al., 2005; Jagua Gualdrón; Ávila Ávila, 2007; De la Monte, 2014) hasta investigaciones más recientes (Peng et al., 2024; Kciuk et al., 2024). Los resultados destacan que comprender la EA como una "diabetes cerebral" amplía las opciones de diagnóstico, prevención y posibles tratamientos farmacológicos y naturales, con potencial neuroprotector.

Palabras clave: Enfermedad de Alzheimer. Síndrome Metabólico. Diabetes Tipo 3. Resistencia a la Insulina. Terapias Neuroprotectoras.



Esta obra está bajo una [Licencia Creative Commons Atribución- NoComercial 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) constitui a principal causa de demência em escala mundial, impactando milhões de indivíduos e gerando custos sociais e econômicos expressivos. Clinicamente, caracteriza-se por perda progressiva de memória, declínio cognitivo e alterações funcionais; do ponto de vista neuropatológico, associa-se à deposição de placas de β -amiloide, à formação de emaranhados neurofibrilares derivados da proteína tau hiperfosforilada e a processos inflamatórios persistentes no sistema nervoso central (Steen et al., 2005).

Entretanto, nas últimas duas décadas, evidências crescentes têm revelado que os mecanismos clássicos da neurodegeneração não são suficientes para explicar a complexidade da DA. Alterações metabólicas, em especial a resistência à insulina e disfunções energéticas cerebrais, vêm sendo associadas de forma consistente à sua fisiopatologia, estabelecendo paralelos com o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e a síndrome metabólica (SM) (Jagua Gualdrón; Ávila Ávila, 2007; De la Monte, 2014). Nesse contexto, surgiu o conceito de “diabetes tipo 3”, segundo o qual a DA pode ser compreendida como manifestação cerebral de um distúrbio metabólico, hipótese que amplia o horizonte de estratégias preventivas e terapêuticas.

OBJETIVO GERAL

Analisar a contribuição da resistência à insulina e dos fatores associados à SM no desenvolvimento da DA, destacando potenciais implicações clínicas e caminhos emergentes para tratamento e prevenção.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Analisar os principais mecanismos fisiopatológicos envolvidos na Doença de Alzheimer (DA), com ênfase na deposição de β -amiloide, na hiperfosforilação da proteína tau e nos processos inflamatórios crônicos.
2. Investigar a contribuição da resistência à insulina e das alterações metabólicas centrais e periféricas na fisiopatologia da DA.
3. Explorar a associação entre Doença de Alzheimer, diabetes mellitus tipo 2 e síndrome metabólica, destacando a relevância do conceito de “diabetes tipo 3”.

4. Avaliar as principais evidências sobre intervenções terapêuticas em investigação — incluindo fármacos antidiabéticos, agonistas de GLP-1, imunoterapias anti-amiloides e compostos bioativos — quanto ao seu potencial neuroprotetor.
5. Identificar as limitações metodológicas dos estudos disponíveis e as lacunas de conhecimento que dificultam a translação clínica das abordagens investigadas.
6. Discutir a relevância de estratégias preventivas baseadas no controle metabólico, atividade física e alimentação saudável como possíveis medidas de redução de risco para DA

REFERENCIAL TEÓRICO

A Doença de Alzheimer (DA) é a forma mais prevalente de demência, responsável por aproximadamente 60% dos casos diagnosticados mundialmente (Accardi et al., 2012). Desde as primeiras descrições neuropatológicas, a deposição extracelular de β -amiloide ($A\beta$) e a formação de emaranhados neurofibrilares decorrentes da hiperfosforilação da proteína tau estão sendo considerados marcadores centrais da doença (Steen et al., 2005). Esses achados sustentaram, por décadas, a chamada “hipótese amiloide”, segundo a qual o acúmulo de $A\beta$ desencadearia uma cascata neurodegenerativa culminando em perda neuronal progressiva.

Contudo, apesar do consenso em torno desses marcadores, a hipótese clássica mostrou limitações, principalmente pela discrepância entre carga amiloide e expressão clínica em diferentes pacientes, e pelo insucesso parcial de terapias exclusivamente anti-amiloides em modificar desfechos clínicos. Esse cenário abriu espaço para abordagens integrativas, em que fatores metabólicos e inflamatórios passaram a ser reconhecidos como moduladores relevantes da fisiopatologia da DA.

Nas últimas duas décadas, múltiplas evidências apontaram para a existência de resistência à insulina no sistema nervoso central (SNC). Essa condição associa-se à redução da expressão de receptores de insulina e de fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGF-1 e IGF-2), resultando em prejuízos na via PI3K/Akt e na ativação exacerbada da GSK-3 β , enzima diretamente implicada na fosforilação patológica da proteína tau (De la Monte, 2014). Paralelamente, a diminuição da atividade da enzima degradadora de insulina (IDE) compromete a depuração do $A\beta$, favorecendo sua deposição cerebral (Jagua Gualdrón; Ávila Ávila, 2007).

Esse conjunto de alterações metabólicas levou ao surgimento do conceito de “diabetes tipo 3”, segundo o qual a DA representaria, em parte, uma manifestação cerebral de distúrbios

metabólicos semelhantes ao diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (Steen et al., 2005; De la Monte, 2014). Essa visão ampliada não apenas fornece uma explicação plausível para a interseção entre DA, DM2 e síndrome metabólica (SM), mas também abre novas perspectivas para prevenção e tratamento.

Mais recentemente, a hipótese neuroenergética reforçou o papel do metabolismo glicídico no envelhecimento cerebral, sugerindo que a redução progressiva da utilização de glicose no SNC favorece o desvio do processamento da proteína precursora do amiloide (APP) para a via amiloidogênica, aumentando a produção de A β e a formação de placas senis (Blonz, 2017). Estudos contemporâneos (Peng et al., 2024) consolidam essa linha de pensamento, ressaltando que a DA deve ser compreendida como uma condição multifatorial em que alterações metabólicas, inflamação sistêmica, estresse oxidativo e disfunção mitocondrial interagem para acelerar a neurodegeneração.

Assim, o referencial teórico atual aponta para um modelo integrativo da DA, em que a interação entre processos neuropatológicos clássicos e disfunções metabólicas sistêmicas fornece uma explicação mais consistente para sua progressão clínica. Essa perspectiva não apenas fortalece o conceito de “diabetes do cérebro”, mas também legitima o desenvolvimento de estratégias terapêuticas híbridas, combinando intervenções metabólicas, imunológicas e antioxidantes.

METODOLOGIA

Este trabalho constitui revisão narrativa da literatura, conduzida a partir de buscas nas bases PubMed, Scopus e Web of Science. Foram selecionados artigos publicados entre 2005 e 2024, abrangendo estudos originais, revisões sistemáticas, ensaios clínicos e revisões narrativas que relacionassem DA, resistência à insulina, SM, o conceito de diabetes tipo 3 e potenciais estratégias terapêuticas. A análise considerou artigos clássicos, como Steen et al. (2005), e estudos recentes que expandem a compreensão da temática, como Peng et al. (2024) e Kciuk et al. (2024).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise da literatura evidencia sobreposição significativa entre os mecanismos fisiopatológicos da DA, do DM2 e da SM, incluindo resistência à insulina, inflamação crônica e estresse oxidativo (Steen et al., 2005; De la Monte, 2014). Esse compartilhamento de vias justificou a denominação “diabetes do cérebro” (De la Monte; Wands, 2008).

No nível molecular, a resistência à insulina compromete a via PI3K/Akt, aumenta a atividade da GSK-3 β e intensifica a formação de emaranhados neurofibrilares. Além disso, a redução da atividade da IDE limita a depuração do A β , favorecendo o acúmulo amiloide (Steen et al., 2005; Jagua Gualdrón; Ávila Ávila, 2007). A SM, por sua vez, agrava esse cenário ao promover inflamação sistêmica e estimular a expressão da APP no tecido adiposo (Accardi et al., 2012).

Do ponto de vista terapêutico, diversas abordagens têm explorado a interface metabólica da DA. Fármacos antidiabéticos, como metformina, liraglutida e insulina intranasal, mostraram efeitos neuroprotetores (Pelle et al., 2023; Kciuk et al., 2024). Agonistas do receptor GLP-1 destacam-se por propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes (Ghosh et al., 2023; Kopp et al., 2022). Paralelamente, imunoterapias direcionadas ao A β — incluindo Donanemab, Lecanemab e Aducanumab — reduziram a carga amiloide, ainda que associadas a eventos adversos significativos (Sims et al., 2023; Terao; Kodama, 2024).

Entre alternativas não farmacológicas, compostos bioativos como a quercetina e o ácido alfa-lipóico (AAL) apresentam efeitos promissores: a quercetina modula a sinalização insulínica cerebral, reduz A β e atenua a fosforilação da tau, enquanto o AAL exerce impacto positivo na função mitocondrial, no estresse oxidativo e na sensibilidade à insulina (Zu et al., 2021; Maczurek et al., 2008). Contudo, a maioria dos dados deriva de modelos animais ou estudos clínicos preliminares, evidenciando a necessidade de ensaios robustos e de longa duração.

CONCLUSÃO

Os achados desta revisão reforçam que a Doença de Alzheimer deve ser compreendida não apenas como uma enfermidade neurodegenerativa clássica, mas também como um distúrbio metabólico cerebral, sustentando assim o conceito de “diabetes tipo 3”. Nesse contexto, pode-se afirmar que a resistência à insulina e as alterações associadas à síndrome metabólica contribuem

significativamente para a fisiopatologia da DA, fornecendo base para novas estratégias de prevenção e tratamento.

Os resultados discutidos apresentam contribuições relevantes tanto para a sociedade quanto para o meio acadêmico. Do ponto de vista social, compreender a DA como uma doença multifatorial e metabolicamente modulada abre espaço para intervenções precoces de baixo custo, como mudanças de estilo de vida e controle metabólico, com potencial de reduzir a incidência e retardar a progressão da doença. Já no âmbito acadêmico, o conceito de “diabetes tipo 3” fortalece o diálogo interdisciplinar entre neurologia, endocrinologia e ciências biomédicas, incentivando pesquisas integrativas que superem as limitações da hipótese amiloide isolada.

Apesar dessas contribuições, o estudo apresentado também evidencia limitações importantes. Grande parte das evidências disponíveis deriva de modelos animais ou estudos clínicos de pequeno porte, o que restringe a translação dos achados para a prática clínica. Além disso, ainda há heterogeneidade nos resultados referentes à eficácia de intervenções farmacológicas e alternativas, como os compostos bioativos. Desse modo, recomenda-se que pesquisas futuras invistam em ensaios clínicos multicêntricos, de longa duração e com amostras representativas, de modo a consolidar a eficácia e a segurança das abordagens propostas.

REFERÊNCIAS

ACCARDI, Giulia et al. Can Alzheimer disease be a form of type 3 diabetes?. **Rejuvenation Research**, v. 15, n. 2, p. 217-221, 2012.

BLONZ, Edward R. Alzheimer's disease as the product of a progressive energy deficiency syndrome in the central nervous system: the neuroenergetic hypothesis. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 60, n. 4, p. 1223-1229, 2017.

DE LA MONTE, Suzanne M. Type 3 diabetes is sporadic Alzheimer's disease: mini-review. **European Neuropsychopharmacology**, v. 24, n. 12, p. 1954-1960, 2014.

GHOSH, Puja et al. Targeting redox imbalance in neurodegeneration: characterizing the role of GLP-1 receptor agonists. **Theranostics**, v. 13, n. 14, p. 4872, 2023.

JAGUA GUALDRÓN, Andrés; ÁVILA ÁVILA, Vladimir. Insulina y enfermedad de alzheimer: una diabetes tipo 3?. **Revista de la Facultad de Medicina**, v. 55, n. 1, p. 66-70, 2007.

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

KOPP, Katherine O. et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists and neuroinflammation: implications for neurodegenerative disease treatment. **Pharmacological Research**, v. 186, p. 106550, 2022.

MACZUREK, Annette et al. Lipoic acid as an anti-inflammatory and neuroprotective treatment for Alzheimer's disease. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 60, n. 13-14, p. 1463-1470, 2008.

PENG, Yong et al. True or False? Alzheimer's disease is Type 3 Diabetes: Evidences from Bench to Bedside. **Ageing Research Reviews**, p. 102383, 2024.

PELLE, Maria Chiara et al. Potential role of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the treatment of cognitive decline and dementia in diabetes mellitus. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 14, p. 11301, 2023.

SIMS, John R. et al. Donanemab in early symptomatic Alzheimer disease: the TRAILBLAZER-ALZ 2 randomized clinical trial. **JAMA**, v. 330, n. 6, p. 512-527, 2023.

STEEN, Eric et al. Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease—is this type 3 diabetes?. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 7, n. 1, p. 63-80, 2005.

TERAO, Itsuki; KODAMA, Wakako. Comparative efficacy, tolerability and acceptability of donanemab, lecanemab, aducanumab and lithium on cognitive function in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a systematic review and network meta-analysis. **Ageing Research Reviews**, p. 102203, 2024.

ZU, Guoxiu et al. Mechanism of quercetin therapeutic targets for Alzheimer disease and type 2 diabetes mellitus. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 22959, 2021.