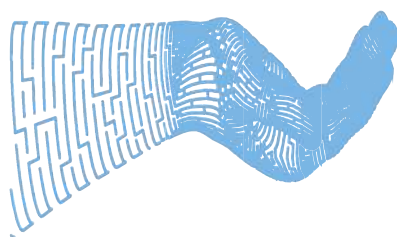


# Capítulo 2

## O PAPEL DA SÍNDROME METABÓLICA NA DOENÇA DE ALZHEIMER

---



# O PAPEL DA SÍNDROME METABÓLICA NA DOENÇA DE ALZHEIMER

## THE ROLE OF METABOLIC SYNDROME IN THE ALZHEIMER'S DISEASE

Arlys Emanuel Mendes da Silva Santos<sup>1</sup>

Gláucia Maria Senhorinha<sup>2</sup>

Danielly Thaine Teodoro<sup>3</sup>

Fernanda Ferreira Firmino<sup>4</sup>

Isadora Cerqueira Simões Braudes<sup>5</sup>

Larissa Sena de Lucena<sup>6</sup>

**Resumo:** INTRODUÇÃO A Doença de Alzheimer (DA) caracteriza-se por perda cognitiva progressiva aliado ao prejuízo funcional associado à idade. As suas duas grandes marcas são as placas  $\beta$ -amilóides e os emaranhados neurofibrilares. Existem fortes evidências de relação entre Síndrome Metabólica (SM) e DA. As duas patologias são bastante prevalentes e dependentes do envelhecimento. OBJETIVOS O presente estudo busca compreender o papel da síndrome metabólica na fisiopatologia da doença de Alzheimer e descrever intervenções preventivas e terapêuticas. METODOLOGIA A revisão foi feita a partir da busca artigos científicos nas bases eletrônicas PUBMED e Web of Science, empregando os descritores “Doença de Alzheimer”, “Síndrome Metabólica” DISCUSSÃO A SM é

---

1 Discente de Medicina da Universidade Federal do Piauí (UFPI), Teresina - PI, Brasil

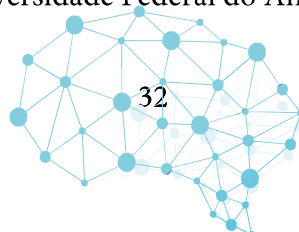
2 Discente de Medicina da Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP), Ouro Preto - MG, Brasil

3 Discente de Medicina da Universidade de Rio Verde (UniRV), Goianésia - GO, Brasil

4 Discente de Medicina da Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE), Presidente Prudente - SP, Brasil

5 Discente de Medicina da Universidade de Rio Verde (UniRV), Goianésia - GO, Brasil.

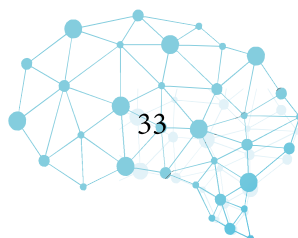
6 Discente de Medicina da Universidade Federal do Amapá (UNIFAP), Macapá - AP



um desarranjo metabólico com potencial de danificar a sinalização insulínica no cérebro, provocando resistência à insulina, inibindo o clearance  $\beta$ -amilóide e sua acumulação, o que gera neuroinflamação. Além disso, induz estado pró-trombótico com efeitos isquêmicos, resultando em estresse oxidativo e neuroinflamação e atrofia encefálicas locais progressivas. Os componentes da SM relacionam-se com a DA exacerbando a neuroinflamação e resistência à insulina. Medidas preventivas e terapêuticas visando a SM são promissoras. CONSIDERAÇÕES FINAIS A partir das análises elaboradas neste presente estudo, percebe-se diferentes relações entre os componentes da SM e a DA, sendo os primeiros possíveis causas e/ou efeitos da segunda. Posto que a resistência à insulina desempenha papel principal na iniciação e perpetuação de danos cognitivos na DA. Ademais, os componentes da SM associada à DA, quando tratados com medidas preventivas e terapêuticas quebram essa associação ao promover reequilíbrio do metabolismo

**Palavras Chave:** Síndrome Metabólica; Doença de Alzheimer; Doenças Neurodegenerativas

**Abstract:** INTRODUCTION Alzheimer's disease (AD) is characterized by progressive cognitive loss coupled with age-related functional impairment. Its two major brands are  $\beta$ -amyloid plaques and neurofibrillary tangles. There is strong evidence for a relationship between Metabolic Syndrome (MS) and AD. Both pathologies are quite prevalent and dependent on aging. OBJECTIVE The present study seeks to understand the role of the metabolic syndrome in the pathophysiology of Alzheimer's disease and to describe preventive and therapeutic interventions. METHODOLOGY The review was made based on the search for scientific articles in the electronic databases PUBMED and Web of Science, using the descriptors "Alzheimer's Disease", "Metabolic Syndrome" DISCUSSION MS is a metabolic breakdown with the potential to damage insulin signaling in the brain, causing



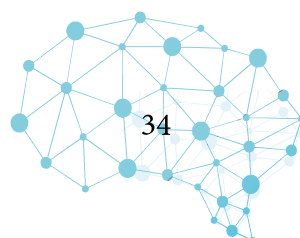
insulin resistance, inhibiting  $\beta$ -amyloid clearance and its accumulation, which generates neuroinflammation. In addition, it induces a prothrombotic state with ischemic effects, resulting in oxidative stress and neuroinflammation and progressive local brain atrophies. The components of the metabolic syndrome are related to AD, exacerbating neuroinflammation and insulin resistance. Preventive and therapeutic measures aiming at the MS are promising. CONCLUSION From the analyzes developed in this study, different relationships between the components of MS and AD are perceived, the first being possible causes and / or effects of the second. Since insulin resistance plays a major role in the initiation and perpetuation of cognitive impairment in AD. Furthermore, the components of MS associated with AD, when treated with preventive and therapeutic measures, break this association by promoting rebalancing of the metabolism.

**Keywords:** Metabolic Syndrome; Alzheimer's Disease; Neurodegenerative Diseases

## INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é o tipo de demência mais prevalente, refere-se como declínio cognitivo progressivo aliado a prejuízo funcional associado à idade. Foi descrito primeiramente por Alois Alzheimer no ano de 1906, em uma paciente com distúrbio cognitivo, desorientação, delírios e outras traços de comportamento, além da avaliação neuropatológica – após a morte da paciente - mostrar atrofia cerebral difusa e mudanças particulares grupo de células do córtex. As duas identidades moleculares de definição da doença são o peptídeo beta amiloide encontrado em forma de placas, chamadas de placas beta-amiloides, e a proteína tau fosforilada formando emaranhados neurofibrilares (Gomez et al., 2018).

Por outro lado, a síndrome metabólica (SM) caracteriza-se por um conjunto de cinco condi-



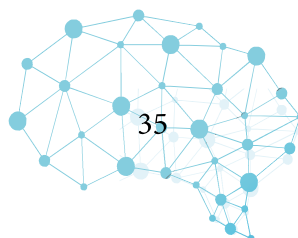
ções, definidas como fatores de risco para doenças cardíacas, diabetes e acidente vascular encefálico (AVE). Seu diagnóstico é obtido a partir da confirmação da presença de três ou mais dos fatores de risco, os quais são: (1) glicemia aumentada; (2) níveis baixos de colesterol HDL; (3) aumento dos níveis de triglicerídeos; (4) grande circunferência abdominal; (5) hipertensão arterial sistêmica. Por causa de sua contribuição para a hiperglicemia, a resistência à insulina tem explicado a maior parte, senão toda, a fisiopatologia desta síndrome que resulta em distúrbios endócrinos e microvasculares adversos, devido ao impacto de seus componentes sobre o estresse oxidativo, inflamação crônica e desequilíbrio metabólico (Wang et al., 2020).

A crescente de estudos clínicos e experimentais sugerem diferentes associações entre síndrome metabólica e doença de Alzheimer, ainda mais quando se analisa a prevalência dessas patologias, com elevada dependência do envelhecimento. Ademais, fatores genéticos e ambientais estão relacionados a manifestação destas patologias, sendo que dentre os fatores modificáveis estão o estilo de vida sedentário, hábitos nutricionais precários e cargas constantes de estresse (Rojas-Gutierrez, 2017; Kotkowski, 2019).

Para tanto, este artigo busca esclarecer o papel da Síndrome Metabólica na fisiopatologia da Doença de Alzheimer, delineando as relações entre os componentes da Síndrome Metabólica e a fisiopatologia da Doença de Alzheimer, além de descrever intervenções preventivas e terapêuticas.

### **METODOLOGIA**

Trata-se de um estudo bibliográfico de natureza básica, a partir de um corte transversal. Os artigos foram selecionados das plataformas científicas National Library of Medicine MEDLINE (PubMed) e Web of Science. O acesso a esta última base de dados deu-se por meio do Portal de Peri-

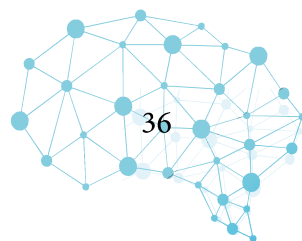


ódicos CAPES, com o uso da plataforma CAFE (Comunidade Acadêmica Federada). Foram utilizados os termos: “Doença de Alzheimer” e “Síndrome Metabólica” indexados nos DeCS (Descritores em Ciências e Saúde) e no MeSH (Medical Subject Headings).

Foram incluídos artigos que tratavam principalmente das relações fisiopatológicas, epidemiológicas e terapêuticas entre a Síndrome Metabólica e Doença de Alzheimer. A estratégia de busca restringiu-se a estudos publicados a partir de 2014, com artigo completo disponível em inglês. Foram selecionados artigos indexados envolvendo revisões de literatura (sistemáticas, narrativas, integrativas e metanálises) dos quais abordavam estudos observacionais (estudo de coorte, de caso controle, retrospectivos e prospectivos) e/ou experimentais (ensaios clínicos randomizados ou não). Após essa etapa, foi dado início à análise da base teórica, assim como os atributos gerais e objetivos dos artigos. Posteriormente, executou-se a coleta dos dados de cada um dos textos, bem como suas metodologias, discussões e conclusões. Por fim, de acordo com as informações selecionadas, deu-se início a produção literária.

### **DOENÇA DE ALZHEIMER**

A Doença de Alzheimer (DA) é a causa mais comum de demência e uma das causas mais importantes de morbidade e mortalidade entre os idosos. Existem cerca de 50 milhões de pacientes com DA em todo o mundo e este número está projetado para dobrar a cada 5 anos e aumentará para chegar a 152 milhões até 2050. (Breijyeh Z., 2020). Já a Síndrome Metabólica (SM) é definida como um conjunto de fatores de risco cardiovascular associados à obesidade, incluindo obesidade abdominal, tolerância à glicose diminuída, hipertrigliceridemia, diminuição do colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL) e Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) que representam um fator de risco para

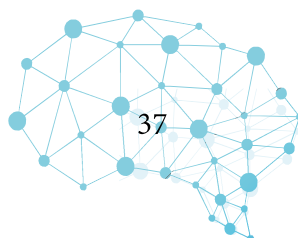


a DA (Rojas-Gutierrez et al., 2017).

Os pacientes portadores da DA costumam apresentar depressão e agressividade. A DA é caracterizada por uma perda progressiva de memória, visuoespacial, linguagem e habilidades cognitivas complexas, sendo o envelhecimento o principal fator que contribui para o desenvolvimento dessa doença; todavia, a causa inicial que desencadeia a doença ainda não é conhecida. Evidências científicas demonstram que o início tardio da DA, não é o resultado de um único evento, mas aparece devido a uma combinação de elementos de risco com a falta de elementos protetores. Com isso, um dos principais fatores de risco subjacentes à doença é a neuroinflamação, que pode ser ativada por diferentes situações, incluindo infecções patogênicas crônicas, estresse prolongado e síndrome metabólica (Sánchez-Sarasúa et al., 2020).

A sua apresentação pode iniciar-se em qualquer idade, no entanto sua maior prevalência é em pessoas com mais de 60 anos. Raras formas de DA de início precoce estão relacionadas a causas genéticas, como por exemplo mutações nos genes da Proteína Precursora Amilóide (PPA) e Presenilina (PSEN1/2). Por outro lado, A DA de início tardio e esporádico, que é a mais comum, é multifatorial, tendo como fator genético principal variações alélicas dos genes da Apolipoproteína E (APOE), sendo a variante alélica E4 a mais prevalente em pacientes com DA. Além disso, evidenciam-se como fatores não genéticos: idade, doença vascular, lesão traumática cerebral, fatores relacionados à dieta (má alimentação, deficiência de cálcio, obesidade, diabetes), disfunção do sistema imune, mau funcionamento mitocondrial, exposição a metais (principalmente zinco e cobre) e infecção (vírus, bactéria, fungos). Desse modo, mudanças no estilo de vida são essenciais para reduzir o impacto dos fatores modificáveis para diminuir o risco de DA (Armstrong, 2019).

O diagnóstico da DA ocorre geralmente tarde no processo da doença, pois os sintomas e

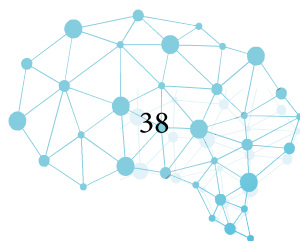


## *Estudos em Neurologia*

sinais para diferenciar de outras demências apresenta-se em graus de bastante comprometimento. O estabelecimento do quadro clínico divide-se em três amplos períodos: pré-clínica, comprometimento cognitivo leve (CCL) e a demência de Alzheimer. De acordo com a hipótese da cascata amiloide, a fase pré-clínica começa muitos anos antes da apresentação dos sintomas, com amiloidose cerebral assintomática, e posterior manifestações sutis de dano cognitivo e aumento de alguns biomarcadores como a proteína tau no líquido cefalorraquidiano (LCR) e hipermetabolismo localizado em área cortical. No estágio de CCL, ocorre prejuízo cognitivo, mas sem comprometimento da autonomia e funcionalidade do indivíduo, ou seja, manifesta-se declínio nos domínios da memória, atenção, linguagem e função executiva, como fazer compras, dirigir por um caminho que era comum. Os escores dos testes cognitivos revelam-se entre 1 e 1.5 abaixo do ideal para sua idade e nível educacional (Hane et al., 2017).

Nesse contexto, a demência de Alzheimer é diagnosticada por estabelecimento de sintomas cognitivos e comportamentais inexplicados, os quais interferem funcionalmente do paciente, detectados através dos testes cognitivos, tais como o Montreal Cognitive Assessment (MoCA) ou Mini-Mental Status Examination (MMSE). Deve-se identificar um prejuízo em pelo menos dois dos seguintes domínios: capacidade de lembrar-se de novas informações, raciocínio, percepção visoespacial, linguagem e personalidade ou comportamento. Geralmente, sintomas amnésicos são os primeiros a se manifestarem, seguidos por sintomas de deficiências de linguagem e de percepção visoespacial. Biomarcadores como os níveis de Abeta no LCR e PET scan são métodos auxiliares para o diagnóstico, sendo o MMSE e o MoCA bastante sensíveis, específicos e confiáveis para uso clínico (Weller et al., 2018).

A fisiopatologia da DA consiste na formação e agregação das chamadas placas beta-ami-



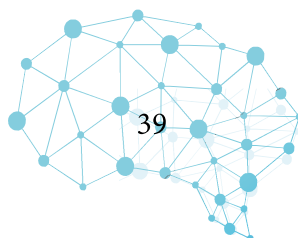


## *Estudos em Neurologia*

loides, derivadas de oligômeros fibrilares tóxicos de Abeta originados da clivagem da proteína precursora de amiloide (PPA), uma proteína transmembrana encontradas em terminações nervosas de vários tecidos, a qual é substrato para as enzimas alfa-secretase e beta-secretase. A clivagem da PPA pela alfa-secretase ocorre no domínio extracelular, resultando na formação do peptídeo solúvel p3 após clivagem intracelular. Por sua vez, a clivagem da PPA pela beta-secretase resulta na formação do peptídeo insolúvel beta-amiloide, após a clivagem do fragmento C-terminal CTF $\beta$  no lado de dentro da membrana pela enzima  $\gamma$ -secretase. Os peptídeos beta-amiloides formam agregados e aderem-se a receptores alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazol propiônico (AMPA) e canais de cálcio, aumentando o influxo e níveis intracelulares de cálcio indutores de apoptose das células neuronais e morte celular (Abeysinghe et al., 2020).

Paralelamente a isso, esses agregados induzem resposta inflamatória e a formação de espécies reativas de oxigênio (EROs), especialmente quando ligados a íons de cobre. Por conseguinte, essas EROs causam peroxidação de lipídeos de membranas de células neuronais, acarretando mal funcionamento de transportadores de glicose e canais ATPases. O Estresse oxidativo resultante, leva a distúrbios no metabolismo e homeostase celular de íons e apoptose celular. Além disso, o acúmulo de placas beta-amiloides desencadeia a hiperfosforilação da proteína tau, a qual é uma proteína estrutural associada ao citoesqueleto de neurônios. O resultado é o dobramento errado da proteína tau e a formação de emaranhados neurofibrilares (ENF) levando ao prejuízo da comunicação entre neurônios e a morte neuronal (Rojas-Gutierrez et al., 2017).

Portanto, a progressão neuropatológica na DA é marcada pelo acúmulo anormal das proteínas tau e amiloide no cérebro. Nesse ínterim, crescente número de estudos sugerem que fatores de risco vascular envolvendo a SM estão associados com essa acumulação beta-amiloide, principalmente



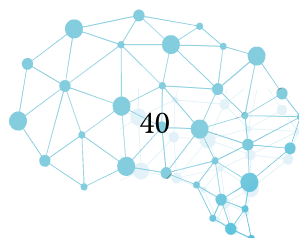
quando se associa a obesidade central, diabetes (resistência à insulina), níveis de colesterol (dislipidemia) e HAS (Gomez et al., 2018).

### **DOENÇA DE ALZHEIMER E SÍNDROME METABÓLICA**

A Síndrome Metabólica (SM), antigamente definida como “síndrome da resistência à insulina”, é um conjunto de componentes metabólicos e fisiológicos comprovadamente decorrentes principalmente da supernutrição e de um estilo de vida sedentário. Essa condição consiste de uma composição variável de alguns componentes geralmente aceitos, os quais são: obesidade central, resistência à insulina, dislipidemia e hipertensão arterial sistêmica (HAS). A SM é um desarranjo metabólico sistêmico do organismo, que pode danificar a sinalização insulínica no cérebro através de interações bioquímicas (Nasoohi et al., 2018).

Assim, a resistência à insulina e consequente hiperinsulinemia, inibem os mecanismos de remoção de beta-amilóide, levando à sua acumulação. Como resultado, a deposição de beta-amilóide gera neuroinflamação, que por sua vez potencializa a resistência à insulina no sistema nervoso central, contribuindo para a gênese e progressão de danos cognitivos (Hooshmand et al., 2019).

Em vista disso, há uma estreita relação entre SM e doenças neurodegenerativas, principalmente a Doença de Alzheimer (DA). Um dos principais fatores nessa ligação é a resistência à insulina no cérebro, provocada por distúrbio na sinalização da insulina e no metabolismo da glicose. Ainda mais, ocorre disfunção endotelial e agregação plaquetária como resultado da hiperlipidemia e hiperglicemia, causando estado de hipercoagulabilidade com prejuízo da fibrinólise, induzindo estado pró-trombótico. Por conseguinte, ocorre contínua produção de coágulos de fibrina oclusivos, produtos da interação  $\beta$ -amiloide-fibrinogênio seguido pelo estado de hipofibrinólise, levando a dano vascular,



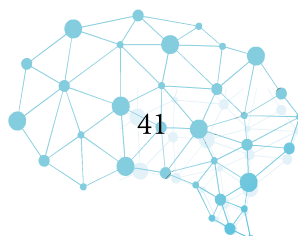
morte neuronal e neurodegeneração, explicando assim a sobreposição entre a SM e DA (Ali et al., 2020).

Nessa perspectiva, a síndrome metabólica é caracterizada pela formação de depósitos de agregados proteicos insolúveis, neuroinflamação, estresse oxidativo, resistência neuronal a insulina, progressiva resistência à insulina, dessensibilização e amiloidose  $\beta$ -amilóide no cérebro, além de efeitos isquêmicos diretos (Campos-Peña et al., 2017).

Diversos estudos têm indicado a associação entre SM e DA. Em um estudo retrospectivo foi demonstrado que a DA com síndrome metabólica está associada a crescente declínio cognitivo, além de prejuízo no domínio do afeto. As principais características afetadas no domínio cognitivo, foram o da função discriminativa e atenção. Corroborando, assim, o conhecimento de que a SM é um fator de risco para Doença de Alzheimer. (Hishikawa et al., 2016). Outrossim, Atti et al., encontraram que a SM aumenta o risco de DA quando há exposição prolongada a esse distúrbio metabólico, além de aumentar o risco de progressão, em pacientes com comprometimento cognitivo leve, para demência. Em outro estudo de metanálise foi encontrado que a SM prediz um risco maior de demência por todas as causas em pessoas com comprometimento cognitivo leve (Cooper et al., 2015).

### **RESISTÊNCIA À INSULINA E DOENÇA DE ALZHEIMER**

Fisiologicamente a insulina se liga aos seus receptores, chamado de receptores de insulina (IR), e desencadeia a intrínseca atividade da tirosina cinase do receptor. Os IRs ativados fosforilam membros de uma família de proteínas adaptadoras chamada de substratos do receptor de insulina (IRS), contendo quatro tipos, que sofrem fosforilação nos resíduos de tirosina. As proteínas IRS funciona como uma ponte que acopla a estimulação dos IRs aos seus efetores seguintes, tais como PIK3

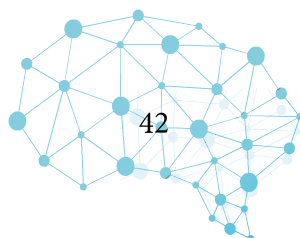


## *Estudos em Neurologia*

(Phosphoinositide 3-kinases), AKt ou Proteína quinase B e mTORC1 (mammalian target of rapamycin complex), os quais permitem a reprogramação metabólica e transcricional da célula (De Felipe et al., 2014).

É importante saber que os IRS podem ser fosforilados também em seus resíduos de serina, ocasionando dissociação do IR e diminui a fosforilação em resíduos de tirosina, sendo que ocorre equilíbrio entre a fosforilação em resíduos de tirosina e serina. Por outro lado, o TNF- $\alpha$  (fator de necrose tumoral alfa) é uma citocina, cuja sinalização aberrante, leva a ativação da cinase de stress JNK (c-Jun N terminal kinase), a qual fosforila IRS-1 nos resíduos de serina, bloqueando a sinalização intracelular da insulina e causando resistência periférica. Deste modo, sugere-se que proteínas  $\beta$ -amilóide induz a ativação aberrante da via TNF- $\alpha$ /JNK a consequente inibição de IRS-1. Para tanto, essa hipótese torna-se mais relevante pelo fato de achados de IRS-1 fosforilada em resíduos de serina e JNK ativada em cérebros de pacientes com DA post mortem (De Felipe et al., 2014).

Outra possibilidade sugerida da relação entre DA e resistência à insulina é a de que ocorre o recrutamento da TXNIP (Thioredoxin-interacting protein), a qual inibe a atividade do sistema antioxidante TRX (Thioredoxin), agindo como um mediador do estresse oxidativo. O recrutamento dessa proteína ocorre em resposta a metabólitos tóxicos na circulação, tanto diretamente em resposta à hiperglicemia, como pela sobrecarga de espécies reativas de oxigênio. Nesse ínterim, crescente número de estudos colocam o estresse oxidativo como a via prejudicial em diversas doenças neurodegenerativas como DA ou Doença de Parkinson. Portanto, sugere-se que a resistência insulínica cerebral é desencadeada por estresse oxidativo e neuroinflamação e se perpetua através da hiperglicemia induzida por ela. Como consequência, a resistência insulínica no cérebro está relacionada à atrofia progressiva de regiões encefálicas envolvidas na progressão da DA (Nasoohi et al., 2018).

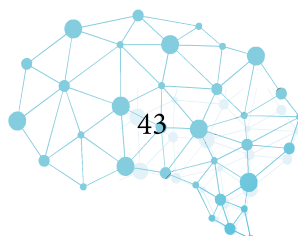


Outrossim, sugere-se que a resistência à insulina e consequente hiperinsulinemia, inibem os mecanismos de clearance de beta-amilóide, o que causa a sua acumulação. Como consequência, a deposição de beta-amilóide gera neuroinflamação, que por sua vez potencializa a resistência à insulina no sistema nervoso central, contribuindo para a gênese e progressão de danos cognitivos (Hooshmand et al., 2019).

### **HIPERGLICEMIA E DOENÇA DE ALZHEIMER**

Um importante processo que se torna disfuncional na Doença de Alzheimer (DA) e no Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) é o metabolismo da glicose. A glicose é normalmente a principal fonte de energia para o cérebro e é metabolizada em ATP através da glicólise, do ciclo do ácido tricarboxílico (TCA) e da cadeia de transporte de elétrons (ETC). A glicose entra no cérebro a partir da vasculatura por meio de transportadores de glicose altamente eficientes e requer insulina para uso celular ideal. A hiperglicemia causa resistência à insulina através de múltiplas vias. Embora o tecido cerebral seja provavelmente exposto a níveis muito baixos de glicose no líquido cefalorraquidiano (LCR), os valores neste elevam-se muito, na vigência de uma doença metabólica, e transmitem a hiperglicemia para as células do SNC (Nasoohi et al., 2018).

Como consequência, a ativação de AKt (murine thymoma viral oncogene homolog 1) ligada à acumulação intracelular de ceramida é o mecanismo primário proposto. A AKt é uma serina/treonina quinase também denominada de proteína quinase do tipo B (PKB), que apresenta função na regulação de vias de captação de glicose. A glicose intracelular medeia a resistência à insulina em condições de hiperglicemia através do aumento dos transcritos da TXNIP (Thioredoxin Interacting Protein), que é uma reguladora do estado oxidativo celular em resposta a nutrientes. Ela é super ex-



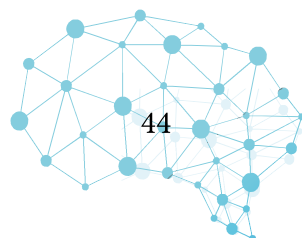
pressada em resposta à hiperglicemia (Nasoohi et al., 2018).

## **OBESIDADE CENTRAL E DOENÇA DE ALZHEIMER**

A obesidade central é obtida através da circunferência da cintura, e reflete melhor a obesidade abdominal, a qual é bom preditor de demência do que a obesidade geral obtida através do índice de massa corporal (IMC) (Exalto et al., 2015).

Nesse contexto, a obesidade apresenta uma estreita correlação com a Doença de Alzheimer (DA), pois o tecido adiposo característico desta patologia, contribui para o desenvolvimento de DA através da produção excessiva de citocinas inflamatórias, fator de necrose tumoral (TNF $\alpha$ ), adiponectina, além de interleucinas, dentre elas as IL $\beta$  e IL6, e diminuição da concentração de leptina. A leptina é uma adipocina secretada pelo tecido adiposo branco (TAB) responsável pela regulação de vários processos fisiológicos incluindo o controle do apetite, do peso corporal, de funções endócrinas e da glicemia. Em pacientes com DA ocorre disfunção no sistema da leptina, e estudos clínicos indicam que altos níveis de leptina na circulação está associado com redução na incidência de DA, assim, estuda-se a possibilidade de a leptina ser um novo tratamento potencial, como terapia de reposição, para uso na DA (Ríos et al., 2014; Luque-Contreras et al., 2014).

Ademais, a superexpressão de TNF $\alpha$ , tanto em tecido adiposo como no tecido cerebral, está associada a resistência à insulina e danos cognitivos. A elevação do TNF $\alpha$  na circulação ativa uma cascata de reações bloqueando a ativação a jusante da sinalização da insulina. De maneira similar, a superprodução de IL-6 parece ter o mesmo efeito, e ambos estão em altas concentrações em adipócitos viscerais, prevalentes na obesidade central. Por sua vez, a IL-1 $\beta$  pode inibir os transcritos dos componentes da sinalização insulínica. Por fim, a diminuição dos níveis de adiponectina prejudica



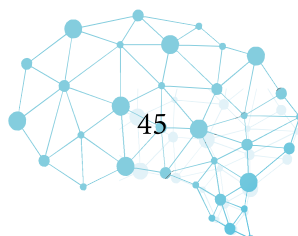
a sua ação de sensibilização da via de sinalização do receptor de insulina e atenua a sua função de prevenção de inflamação (Nasoohi et al., 2018).

Paralelamente a isso, a obesidade é parcialmente responsável pelo aumento nos ácidos graxos livres (AGL), os quais inibe a enzima degradadora de insulina (EDI), essa metaloprotease é essencial para a sinalização normal da insulina e para o clearance de proteínas  $\beta$ -amilóides. Além disso, o tecido adiposo de pacientes obesos sofre alteração da homeostase inflamatória, o que resulta na produção de citocinas que interferem na sinalização insulínica e contribui para a progressão de danos cognitivos associados a DA (Campos-Peña et al., 2017).

Portanto, observa-se que a obesidade como um fator de para o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas. Nesse sentido, diversos estudos epidemiológicos e clínicos indicam que a incidência de obesidade em adultos jovens com comprometimento cognitivo está em ascensão, e tem como consequência o aumento significativo dos casos de DA (Campos-Peña. et al., 2017).

### **DISLIPIDEMIA E DOENÇA DE ALZHEIMER**

A Síndrome Metabólica (SM) é caracterizada por aumento de triglicerídeos e diminuição da concentração de colesterol HDL (High Density Lipoproteins ou Lipoproteínas de alta densidade). Nesse sentido, estudos demonstram que baixos níveis de HDL tanto no sangue como no líquido cefalorraquidiano, estão associados à severidade da Doença de Alzheimer (DA), e é fator de risco para o seu desenvolvimento. Enquanto foi encontrado que altos níveis de HDL em pacientes idosos está associado a diminuição do risco de DA. Ainda não há clareza sobre o mecanismo pelo qual a dislipidemia está associada ao aumento do risco de DA, mas estudos genéticos indicaram o alelo 4 de ApoE (ApoE4), como proteína chave no metabolismo lipídico, sendo, portanto, a ligação entre coles-

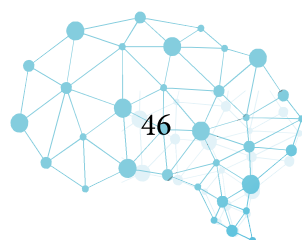


## *Estudos em Neurologia*

terol e DA, sugerindo hipercolesterolemia como fator de risco para DA. Pois, aumento de colesterol pode estimular a PPA e aumentar a produção e agregação de  $\beta$ -amiloide que, por sua vez, estimula a hiperfosforilação e acumulação da proteína tau, formando emaranhados neurofibrilares, os quais desencadeiam a neuropatia da DA (Ríos et al., 2014).

Uma segunda possibilidade de explicação da relação entre dislipidemia e DA, está no fato de o tecido adiposo visceral ser um órgão metabolicamente ativo e colonizado por células inflamatórias, sendo assim secretora de citocinas pró-inflamatórias, tais como IL-6 (Interleucina 6) e TNF- $\alpha$  (Tumour Necrosis Factor alpha). Essas citocinas, além de induzirem resistência à insulina e estado inflamatório de baixo grau, podem atravessar a barreira hematoencefálica, resultando em neuroinflamação e subsequente neurodegeneração. Como consequência, a elevada inflamação induz acelerada deposição e diminuição do clearance  $\beta$ -amiloide, isso desencadeia a polimerização da proteína tau. Concomitante a isso, os AGL provocam estresse oxidativo mediado pela astrogliia, aumentando a fosforilação da proteína tau (Rojas-Gutierrez et al., 2017).

Nesse contexto, estudos demonstram a existência de inflamação crônica de baixo grau, denominado “inflamming”, que está associada ao envelhecimento e é induzida por citocinas pró-inflamatória. Isso ocorre devido a mudança de perfil anti-inflamatória para inflamatório dos constituintes do tecido adiposo desses indivíduos, denotando desequilíbrio desses componentes. Essa inflamação crônica pode levar ao dano tecidual, degeneração e fibrose, além de ser comumente encontrada em pacientes com síndrome metabólica, produzindo constantes agentes inflamatórios detectados também em pacientes com DA. Sendo por isso estudada como pródromo ou fator de exacerbação para o desenvolvimento de DA (Atti et al., 2019).



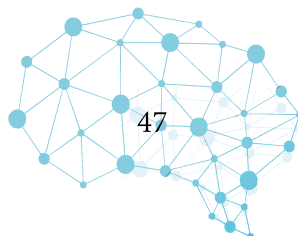


## **HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA E DOENÇA DE ALZHEIMER**

A definição de Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) é dada pela persistente pressão arterial sistólica igual ou acima de 140 mmHg e diastólica igual ou menor que 90 mmHg. Crescentes evidências têm demonstrado associação entre HAS e aumento do risco de estabelecimento da Doença de Alzheimer (DA). No entanto, o mecanismo dessa interação ainda não está claro. Uma das possibilidades envolve o sistema renina-angiotensina, que é uma cascata hormonal possuidora de importante função no controle homeostático da pressão arterial, tendo a angiotensina II como principal ator na disfunção tecidual, principalmente através do receptor de angiotensina tipo 1 (Ríos et al., 2014).

Assim, a elevada atividade desse receptor está associada a hipertensão, insuficiência cardíaca, isquemia cerebral, respostas anormais ao estresse, danos à barreira hematoencefálica e inflamação. Desse modo, a angiotensina II aumenta a produção de espécies reativas de oxigênio, além de atenuar o aumento do fluxo sanguíneo cerebral induzido por atividade neuronal e por vasodilatadores dependentes de endotélio. Para tanto, tem-se demonstrado benefícios do uso de bloqueadores de receptores de angiotensina II (BRAs) no tratamento de danos cognitivos associados a DA, doença vascular, síndrome metabólica e outras doenças neurodegenerativas. Além disso, também tem demonstrado que alguns BRAs atuam na prevenção da deposição  $\beta$ -amiloide no cérebro e atenua danos cognitivos em modelos de DA. Inibidores da enzima conversora de angiotensina tem mostrado benefício de reduzir o risco de DA, apenas na ausência da variante alélica ApoE4 (Luque-Contreras et al., 2014).

Outra possibilidade consiste em estudos, que sugerem a HAS como causa de disfunção endotelial, microsangramentos no encéfalo, morte neuronal, remodelamento de vasos e dano a barreira hematoencefálica, mudanças essas que possuem como consequência o início e progressão de comprometimentos cognitivos. Isso acontece devido a deposição  $\beta$ -amilóide na vasculatura cerebral, a qual



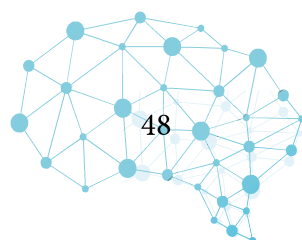
## *Estudos em Neurologia*

gera redução no fluxo sanguíneo e consequente diminuição de substratos energéticos. Apesar de suas bases moleculares serem pouco elucidadas, tem-se descoberto que esses depósitos amiloides levam a perturbação de vias de sinalização, dentre as quais está a cascata PKC. Como consequência, ocorre danos a morfologia vascular que induz eventos isquêmicos e acidente vascular cerebral (AVC) que, em contrapartida, desencadeia a liberação de espécies reativas de oxigênio (EROs), as quais provocam dano e disfunção endotelial. Células endoteliais danificadas são importantes pólos de atração de células inflamatórias e geração de mais EROs, causando desequilíbrio de sinais vasoativos, tais como endotelina, angiotensina e prostaglandinas que aumentam a resistência vascular. (Campos-Peña et al., 2017).

### **INTERVENÇÕES PREVENTIVAS E TERAPÊUTICAS**

Apesar de as comorbidades associadas à Doença de Alzheimer (DA) tornar seu o tratamento desafiador, elas também apresentam opções terapêuticas, e vários estudos clínicos sugerem que algumas drogas, visando o tratamento da Síndrome Metabólica (SM), poderia ser benéfico em pacientes com DA, induzindo melhorias nas funções celulares e comportamentais (De la Monte, 2017).

Nesse sentido, estudos clínicos descrevem evidências de que a Metformina previne deterioração neuronal e complicações neurológicas. A metformina é uma droga hipoglicemiante, que atua principalmente inibindo a gliconeogênese, promovendo a recaptção de glicose e aumentando a sensibilidade à insulina. Não se sabe o mecanismo pelo qual o seu efeito neurológico é mediado, porém pesquisadores sugerem que o efeito hipoglicemiante, em pacientes idosos com resistência à insulina e DA, induz neuroproteção. Também, estudos com modelos animais para estudar DA, demonstraram que o tratamento crônico com metformina reduz os níveis de  $\beta$ -amilóide, além da morte neuronal ser



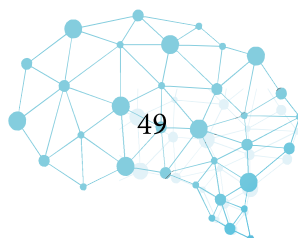
menor do que em modelos que não receberam a droga (Kuan et al., 2017).

A via de sinalização de insulina também tem sido alvo de vários estudos de intervenção em pacientes com DA, tendo atualmente como um importante agente estudado com esse propósito a insulina intranasal (Lee J.H. et al., 2018). Para tanto, sugere-se que o tratamento com insulina intranasal tem potencial de promover melhora de comprometimento cognitivo e memória em pacientes com distúrbios metabólicos relacionados ao sistema nervoso central (Lee et al., 2016).

Além disso, as incretinas e os seus análogos têm comprovadamente potencial neuroprotetor, melhorando a plasticidade sináptica, proliferação celular, memória, além de reduzirem a formação de placas  $\beta$ -amilóide, estresse oxidativo e neuroinflamação. (De la Monte, 2017). Em relação ao potencial terapêutico das estatinas contra DA, a questão parece controversa. Fármacos como a sinvastatina demonstraram melhorar déficits de memória somente em altas doses para um pequeno grupo, enquanto em baixas doses e em um grupo maior, não houve melhora da função cognitiva (Sánchez-Sarasúa et al., 2020).

Paralelamente a isso, medicamentos que atuam sobre o sistema renina-angiotensina, como inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECAs), bloqueadores do receptor de angiotensina 2 (BRAs) e inibidores diretos da renina (IDR) tem demonstrado variáveis graus de proteção para aspectos de cognição e demência. Os BRAs são os que mais indicam bons resultados, sendo usados para melhorar desordens degenerativas e aumentar a qualidade de vida de pacientes com DA (Iadecola et al., 2019).

Outros medicamentos, como, por exemplo, os tiazolidinedionas também são estudados. Os tiazolidinedionas são agonistas do PPARs (Peroxisome-proliferator activated receptors), os quais possuem efeito neuroprotetor, inibindo a neuroinflamação, reduz a acumulação de  $\beta$ -amilóide, promove



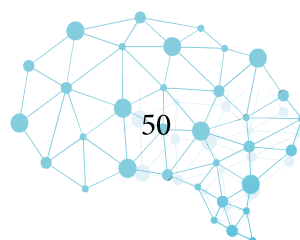
## *Estudos em Neurologia*

a maturação de oligodendrócitos e auxilia na manutenção da função cognitiva. Estudos clínicos demonstram que pacientes com prejuízo cognitivo da DA em estágios iniciais, podem ser beneficiados a longo prazo com essa medicação, principalmente em relação ao domínio da memória (Rojas-Gutierrez et al., 2017).

Antioxidantes e anti-inflamatórios também são opções terapêuticas em pacientes com desordens metabólicas e DA. Estudos epidemiológicos demonstram que pacientes com obesidade e diabetes tipo 2, os quais receberam tratamento com antioxidantes ou anti-inflamatórios apresentaram baixo risco de comprometimento cognitivo ou DA (Walker J.M. et al., 2015). McGrattan et al. Sugerem que dietas anti-inflamatórias tais como a dieta do mediterrâneo e aquelas para tratamento de HAS podem ser neuroprotetoras. Ademais, existe baixa incidência de DA entre usuários crônicos de anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) (Sánchez-Sarasúa et al., 2020).

Por fim, entende-se que apesar de aproximadamente 70% do risco de desenvolvimento de DA ser possivelmente atribuído a causas genéticas, fatores adquiridos aumentam o risco de DA. Assim sendo, medidas protetoras devem ser tomadas, dentre elas pode-se citar a reserva cognitiva, a qual pode ser subdividida em modelo de reserva cerebral e modelo de reserva cognitiva, a primeira envolve a quantidade de substrato neural disponível, enquanto a última refere-se à capacidade utilizar a rede cerebral nas diferentes condições, incluindo dano cerebral. Esse fator é influenciado pelo nível de escolaridade, atividades ocupacionais e de lazer, atividades físicas, e integridade de sua rede de relacionamentos. A atividade física também é um fator protetor, reduzindo o risco de DA em aproximadamente 45 % (Silva et al., 2019; Crous-Bou et al., 2017).

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**



## *Estudos em Neurologia*

A partir de análises fundamentais de publicações científicas, certifica-se, no presente estudo que embora os mecanismos exatos subjacentes à conexão entre Síndrome Metabólica e Doença de Alzheimer permaneçam incertos, a resistência à insulina, a deposição beta-amiloide, o estado pró-trombótico e o estresse oxidativo induzido, além do “inflamming” relacionado ao envelhecimento, são pontos importantes na relação entre os componentes da síndrome metabólica e Doença de Alzheimer. Nesse contexto, os componentes da Síndrome Metabólica constituem possíveis efeitos e/ou fatores da Doença de Alzheimer.

A Doença de Alzheimer não tem cura, no entanto, a influência da Síndrome Metabólica sobre essa doença neurodegenerativa pode ser interferida através do controle dos distúrbios metabólicos associados, porque são condições tratáveis com sucesso, quebrando assim a força dessa associação. Para isso, existem terapias atuais aprovadas, e algumas em estudo, porém é necessário que se continue trabalhando no desenvolvimento de novas medidas de prevenção e terapias, com foco em promover o reequilíbrio do metabolismo de pacientes com Doença de Alzheimer, e desse modo alcançar bons resultados clínicos.

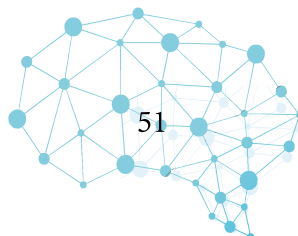
### **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

Abeysinghe, A.A.D.T, et al. (2020), “Alzheimer’s Disease; a Review of the Pathophysiological Basis and Therapeutic Interventions”, *Life Sciences* 256.

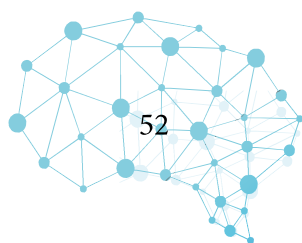
Ali, Abuzer, et al. (2020), “Deciphering the Role of Wnt Signaling in Metabolic Syndrome-Linked Alzheimer’s Disease”, *Molecular Neurobiology* 57.1 : 302-14.

Armstrong, Richard A. (2019), “Risk Factors for Alzheimer’s Disease”, *Folia Neuropathologica* 57.2 : 87-105.

Atti, Anna Rita, et al. (2019), “Metabolic Syndrome, Mild Cognitive Impairment, and Dementia: A



- Meta-Analysis of Longitudinal Studies”, *American Journal of Geriatric Psychiatry* 27.6 : 625-37.
- Breijyeh, Zeinab; Karaman, Rafik (2020), “Comprehensive Review on Alzheimer’s Disease: Causes and Treatment”, *Molecules* 25,24.
- Campos-Pena, Victoria, et al. (2017), “Metabolic Syndrome as a Risk Factor for Alzheimer’s Disease: Is a Beta a Crucial Factor in Both Pathologies?”, *Antioxidants & Redox Signaling* 26,10 : 542-+.
- Cooper, Claudia, et al. (2015), “Modifiable Predictors of Dementia in Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis” ,*American Journal of Psychiatry* 172.4: 323-34.
- Crous-Bou, Marta, et al. (2017), “Alzheimer’s Disease Prevention: From Risk Factors to Early Intervention”, *Alzheimers Research & Therapy* 9.
- De la Monte, Suzanne M. (2017), “Insulin Resistance and Neurodegeneration: Progress Towards the Development of New Therapeutics for Alzheimer’s Disease”, *Drugs* 77.1: 47-65.
- Exalto, Lieza G., et al. (2015), “The Metabolic Syndrome in a Memory Clinic Population: Relation with Clinical Profile and Prognosis”, *Journal of the Neurological Sciences* 351.1-2: 18-23.
- Gomez, Gabriela, et al. (2018), “Metabolic Syndrome and Amyloid Accumulation in the Aging Brain”, *Journal of Alzheimers Disease* 65.2: 629-39.
- Hane, Francis T, et al. (2017), “Recent Progress in Alzheimer’s Disease Research, Part 3: Diagnosis and Treatment”, *Journal of Alzheimers Disease* 57.3: 645-65.
- Hishikawa, N, et al. (2016), “Cognitive and Affective Functions in Alzheimer’s Disease Patients with Metabolic Syndrome”, *European Journal of Neurology* 23.2: 339-45.
- Hooshmand, Babak, et al. (2019), “Serum Insulin and Cognitive Performance in Older Adults: A Longitudinal Study”, *American Journal of Medicine* 132.3: 367-73.
- Iadecola, Costantino; Gottesman, Rebeca F. (2019), “Neurovascular and Cognitive Dysfunction in Hypertension Epidemiology, Pathobiology, and Treatment.” *Circulation Research* 124.7: 1025-44.
- Kotkowski, Eithan, et al. (2019), “A Neural Signature of Metabolic Syndrome”, *Human Brain Mapping* 40,12: 3575-88.
- Kuan, Yi-Chun, et al. (2017), “Effects of Metformin Exposure on Neurodegenerative Diseases in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus”, *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 79: 77-83.
- Lee, Jung Hyun, et al. (2018), “Targeting Insulin for Alzheimer’s Disease: Mechanisms, Status and



Potential Directions”, *Journal of Alzheimers Disease*, 64: S427-S53.

Lee, Seung-Hwan, et al. (2016), “Insulin in the Nervous System and the Mind: Functions in Metabolism, Memory, and Mood”, *Molecular Metabolism*, 5.8: 589-601.

Luque-Contreras, Diana, et al. (2014), “Oxidative Stress and Metabolic Syndrome: Cause or Consequence of Alzheimer’s Disease?”, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2014.

Mcgrattan, Andrea M., et al. (2019), “Diet and Inflammation in Cognitive Ageing and Alzheimer’s Disease”, *Current Nutrition Reports* 8.2: 53-65.

Nasoohi, Sanaz, et al. (2018), “Metabolic Syndrome, Brain Insulin Resistance, and Alzheimer’s Disease: Thioredoxin Interacting Protein (Txnip) and Inflammasome as Core Amplifiers”, *Journal of Alzheimers Disease*, 66.3 (2018): 857-85.

Rios, Juvenal A, et al. (2014), “Is Alzheimer’s Disease Related to Metabolic Syndrome? A Wnt Signaling Conundrum”, *Progress in Neurobiology*, 121: 125-46.

Rojas-Gutierrez, Eduardo, et al. (2017), “Alzheimer’s Disease and Metabolic Syndrome: A Link from Oxidative Stress and Inflammation to Neurodegeneration”, *Synapse* 71.10.

Sanchez-Sarasua, Sandra, et al. (2020), “Can We Treat Neuroinflammation in Alzheimer’s Disease?”, *International Journal of Molecular Sciences*, 21,22.

Silva, Marcos Vinícius Ferreira, et al. (2019), “Alzheimer’s Disease: Risk Factors and Potentially Protective Measures”, *Journal of Biomedical Science*, 26.

Walker, Jennifer M.; Harrison, Fiona E. (2015), “Shared Neuropathological Characteristics of Obesity, Type 2 Diabetes and Alzheimer’s Disease: Impacts on Cognitive Decline”, *Nutrients* 7.9: 7332-57.

Wang, Helen H., et al. (2020), “Novel Insights into the Pathogenesis and Management of the Metabolic Syndrome”, *Pediatric Gastroenterology Hepatology & Nutrition*, 23.3: 189-230.

Weller, Jason; Budson, Andrew (2018), “Current Understanding of Alzheimer’s Disease Diagnosis and Treatment”, *F1000Research* 7: 1161

