

# **INFLUÊNCIA DO PEPTÍDEO BETA AMILÓIDE NA DOENÇA DO ALZHEIMER E SUA RELAÇÃO COM A DIABETES EM IDOSOS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

**Elisama Rayane Maia da Silva<sup>1</sup>**

**Andreza Lúcia Mamede França<sup>2</sup>**

**Larissa de Lima Pimenta<sup>3</sup>**

**Sayonara Targino Rodrigues Simões Brasileiro<sup>4</sup>**

**Shimena Targino Rodrigues Simões Brasileiro (Orientador)<sup>5</sup>**

## **INTRODUÇÃO**

O Brasil passou por uma série de transformações sociais nas últimas décadas, uma delas foi a mudança na dinâmica populacional em que a diminuição das taxas de natalidade e de mortalidade proporcionou o aumento da expectativa de vida no país. Desse modo, o aumento da longevidade já é uma realidade brasileira e de acordo com as projeções do IBGE, nas próximas décadas a população idosa ultrapassará o número de crianças entre zero e 14 anos (Ferraz. et.al, 2021).

Frente a essa nova realidade é preciso atentar-se as potencialidades e fragilidades dessa parte da população, visto que o aumento da longevidade está associada a mudanças físicas e psicológicas, as quais, por influência de fatores genéticos e comportamentais contribui para o surgimento de Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT), como a Diabetes Mellitus, e neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer (DA) (Anjos et al. 2017; Marques, et. al, 2022).

Entre as DCNT há uma prevalência da Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) nos idosos. Essa caracteriza-se por ser uma doença evitável já que o estilo de vida, como a falta da prática de atividade física e má alimentação, são as principais causas dos diagnósticos realizados em todo país. A DM2 ocorre devido a um desequilíbrio metabólico em que há resistência periférica à insulina endógena associada a um defeito de secreção por esgotamento de células beta, o que provoca à ineficiência na translocação da proteína transportadora

específica para glicose e resulta na ativação do sistema imunológico para a liberação de citocinas inflamatórias, podendo causar uma neuroinflamação cerebral. (Santos, et. al, 2017).

No que se refere à Doença de Alzheimer, é definida como uma síndrome neurodegenerativa caracterizada por distúrbios progressivos da memória, o que conduz ao déficit cognitivo e comportamental, refletindo em alterações emocionais, como ansiedade e apatia. A DA possui causa multifatorial e é influenciada por fatores que não podem ser modificados, como a genética (gene apolipoproteína e4), histórico familiar, idade e por fatores ambientais que podem ser evitáveis como a obesidade, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus tipo 2. (Gonçalves, et.al 2017; Marques, et. al, 2022).

No que concerne à relação entre a DA e DM, alguns poucos estudos ressaltam possíveis ligações entre essas duas patologias. Essa relação se daria principalmente por meio de alvos moleculares. Dentre os citados, o peptídeo  $\beta$ -amilóide possui bastante destaque, uma vez que demonstra de fato funcionar como um elo entre as duas doenças. Nesse sentido, esse trabalho teve como objetivo descrever qual a atuação do peptídeo  $\beta$ -amilóide de modo a funcionar como elo entre a DA e a DM2 em idosos.

## METODOLOGIA

O presente trabalho trata-se de uma revisão integrativa da literatura, sobre a influência do peptídeo beta amilóide na a doença de alzheimer e sua relação com a diabetes em idosos. Para o norteamto dessa pesquisa utilizou-se a seguinte pergunta: “Como a DM2 contribui para o surgimento da DA e quais alvos moleculares envolvidos?”, a fim de atender a essa pergunta as bases de dados consultadas foram SCIELO e PubMed, além de trabalhos indexados na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), utilizando os seguintes descritores:Peptídeo beta-Amiloide, Senescência, Resistência à insulina. Como critério de inclusão foram definidos artigos com textos completos disponíveis online nos idiomas Português, Inglês e Espanhol e que atendessem ao objetivo de estudo, excluindo-se os artigos que não atendessem a esses critérios. Finalmente, 12 trabalhos foram selecionados respeitando-se os critérios de inclusão e de exclusão.

## RESULTADO E DISCUSSÕES

Na doença de Alzheimer o peptídeo  $\beta$ -amilóide se acumula no cérebro, formando aglomerados de placas, que causam morte neuronal e perda sináptica. (Silva Menezes, et al, 2020). A deposição de  $\beta$ -amilóide, por sua vez, pode ser intensificada pela resistência à insulina, a qual representa uma condição desencadeada pelos mecanismos fisiopatológicos da

Diabetes Mellitus. Sabe-se ainda que a resistência à insulina na DM está intimamente relacionada com a GSK-3 $\beta$  (glicogênio sintase quinase 3) que desempenha papel fundamental na regulação da glicemia, sendo esta a principal enzima capaz de fosforilar o glicogênio sintase (GS), e desse modo inibir a síntese de glicogênio. A GSK-3 $\beta$  possui outro papel relevante na regulação dos níveis glicêmicos e portanto na DM, o qual corresponde ao controle do crescimento das células  $\beta$  das ilhotas através de feedback negativo por meio da via de sinalização PI3K/Akt (Zhang et al. 2018).

O principal modelo fisiopatológico explicativo da DA é descrito pela hipótese da cascata amiloide, em que a proteína precursora amiloide (APP) é sequencialmente clivada pelas enzimas  $\beta$  e  $\gamma$ -secretases. Tal processamento amiloidogênico gera o peptídeo A $\beta$ , de tamanho variável entre 39-42 aminoácidos, que se deposita no parênquima cerebral, originando as placas senis. A deposição de A $\beta$  compromete as funções sinápticas, induz à morte neuronal e afeta, principalmente, os neurônios colinérgicos. Em condições normais, o A $\beta$  é degradado pela enzima degradadora de insulina (EDI), neprilisina, por processos de efluxo e influxo, sendo posteriormente fagocitado pela micróglia (Santos, et al, 2017).

Na DM2, há diminuição na sinalização da insulina intracelular, devido à insulino-resistência. Essa sinalização negativa reduz a atividade AKT, uma enzima que fosforila a GSK3. Uma vez ativada a via GSK3 promove a formação da A $\beta$ , estabelecendo-se assim uma ligação entre a DM2 e a DA. A diminuição da sinalização da insulina também está associada a uma menor síntese da enzima degradadora de insulina, uma das enzimas que degradam a amiloide. Isso porque a sinalização negativa conduz à menor atividade da fosfatidil-inositol 3-quinase (PI3K), a qual participa da síntese dessa enzima. Consequentemente, a amiloide acumula-se, agravando a DA. Para além disso, pacientes com DA e DM2 têm predisposição genética para diminuição da EDI. (Mourato, 2018).

Adicionalmente à hipótese de formação de placas senis mediante a deposição de A $\beta$ , a fisiopatologia do Alzheimer se relaciona com a origem de emaranhados neurofibrilares (NFTs) compostos por Tau hiperfosforilada. Essa proteína que associada a microtúbulos é uma proteína do citoesqueleto expressa predominantemente por neurônios e está localizada no compartimento axonal. Em condições normais, a proteína tau desempenha um papel crucial na formação e estabilidade dos microtúbulos e componentes do citoesqueleto celular dos neurônios, dando suporte anatômico a essas células, importante para manutenção das sinapses, além de ajudar no equilíbrio do transporte axonal, que depende da estabilidade dos microtúbulos. (Paula et al., 2009; Baglieto, et al., 2016; Zhang et al. 2018). Nos indivíduos saudáveis, a proteína tau apresenta-se pouco fosforilada, para gerar maior estabilidade aos

microtúbulos neuronais, facilitando o transporte de substâncias e a sinalização química entre as células nervosas. (Mourato, 2018). Todavia, em pacientes acometidos pela DA, a ativação excessiva da mesma via que promove a formação da A $\beta$  (GSK-3) é o fator determinante para a hiperfosforilação da proteína tau. A partir daí, o acúmulo intraneuronal de Tau hiperfosforilada aumenta o estresse oxidativo, acarretando no colapso do citoesqueleto microtubular, em apoptose, disfunção mitocondrial e necrose das células neuronais e, conseqüentemente a doença de Alzheimer (Zhang et al. 2018; Kleinridders et al. 2014; Sędzikowska & Sędzikowska, 2021).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto, pode-se concluir que a deposição do peptídeo Beta-amilóide é um importante fator que contribui para o desenvolvimento da Doença de Alzheimer. Além disso, a resistência à insulina intensifica esse processo de deposição, desse modo o elo entre a DA e o DM2 se torna evidente, uma vez que na DM2 há o desenvolvimento do quadro de resistência à insulina, podendo contribuir portanto para o agravamento da doença de Alzheimer.

PALAVRAS -CHAVES: Alzheimer. Beta Amilóide. Diabetes

## REFERÊNCIAS

ANJOS, K.F., BOERY R.N.S. O., SANTOS, V.C., BOERY E.N., ROSA D. O.S. Homem cuidador familiar de idosa com doença de Alzheimer. Rev. Saúd. Pesqui; 10(2): 317-24. 2017.

BAGLIETTO-VARGAS, D.; SHI, J.; YAEGER, D. M.; AGER, R.; FERLA, F. M. Diabetes and Alzheimer's disease crosstalk. Neuroscience & Biobehavioral Reviews. v. 64, Pages 272-287. 2016.

FERRAZ, I. N.; REIS, L. A.; ASSIS, W. C.; RABELO, L. A. M.; GUIMARÃES, F. E. O.; BRITO, I. T.; REIS, L. A. Impactos dos fatores extrínsecos no envelhecimento precoce: Uma reflexão teórica. Research, Society and Development, v.10, n.6, e21210615761, 2021.

GONÇALVES, I. M.; BACHA, M. S.; MICHELS, C.; LARA, R. T.; SILVA, A. P. D.; KELLER, G. S.; MADEIRA, K. Perfil Epidemiológico dos Idosos com Alzheimer atendidos no Ambulatório de Geriatria da UNESC nos anos de 2016 e 2017. Revista da AMRIGS, Porto Alegre, 65 (2):xx-xx, abr-jun. 2021.

KLEINRIDDERS A., FERRIS H.A, CAI W., KAHN, C.R. A ação da insulina no cérebro regula o metabolismo sistêmico e a função cerebral. *Diabetes*. 63 :2232–2243. 2014.

MARQUES, Y. S.; CASARIN, F.; HUPPES, B.; GEHLEN, M. H.; ILHA, SILOMAR. Doença de Alzheimer na Pessoa Idosa/Família: Potencialidades, Fragilidades e Estratégias. *Cogitare Enferm*. v 27:e80169. 2022.

MENEZES, L. M. da S.; GARCIA, L. R.; RUSSO, A. J. F. M.; CORRÊA, K. L. D. Relação entre doença de alzheimer e diabetes mellitus tipo 2. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 3, n. 6, p. 16326-16334, 2020.

MOURATO, Ana Margarida Cordeiro. Mecanismos fisiopatológicos que relacionam a diabetes Mellitus tipo 2 e a doença de Alzheimer. 2018. Tese de Doutorado.

PAULA, V. J.R.; GUIMARÃES, F. M.; FORLENZA; O. V. Papel da proteína Tau na fisiopatologia da demência frontotemporal. *Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)*. 36 (5) .2009.

SANTOS, A. L. M.; FRAGA, V. G.; MAGALHÃES C. A. Doença de Alzheimer e diabetes mellitus tipo 2: qual a relação?. *Revista brasileira de neurologia*, 2017.

ŚEDZIKOWSKA, A.; SZABLEWSKI, L. Insulin and Insulin Resistance in Alzheimer's Disease. *Int. J. Mol. Sci.*, v. 22, p. 9987, 2021.

ZANG, Y.; HUANG, N.; YAN, F.; JIN, H.; ZHOU, S.; SHI, J.; JIN, F., Diabetes mellitus and Alzheimer's disease: GSK-3 $\beta$  as a potential link. *Behavioural Brain Research*,v. 339, p. 57-65, 2018.