

A Insulina e o Cérebro: da função à disfunção

Artigo de Revisão

Nicole Isabel Braz¹

¹ Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Autor correspondente:

Nicole Isabel Braz

Rua de São Guilherme, 23 Magueigia

2495-181 Santa Catarina da Serra

Número de aluno: 2008015396

Telemóvel: 916574131

Endereço de correio eletrónico: nicolebraz@sapo.pt

ÍNDICE

Resumo.....	4
Abstract	6
Lista de Abreviaturas	8
Introdução.....	10
Materiais e Métodos	12
Recetores de Insulina no Cérebro.....	12
A Origem da Insulina no Cérebro: Central <i>Versus</i> Periférica	14
Origem Periférica	14
Origem Central.....	16
Funções da Insulina no SNC	17
Metabolismo energético, Ingestão Alimentar e Controlo de Peso	17
Reprodução.....	19
Cognição, memória e aprendizagem	20
Neuromodulação, Neuroproteção e Crescimento Neuronal	24
Disfunções Centrais da Insulina	29
Doenças Neurodegenerativas	29
Depressão	36
Discussão e Conclusão	37
Agradecimentos.....	39
Referências	40

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 Resumo das Funções da Insulina Central.....	28
---	----

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 A estrutura da insulina.....	10
Figura 2 A insulina atravessa a BHE através de um sistema de transportadores.....	15
Figura 3 Prevalência da DM e da Hiperglicemia Intermédia em Portugal-2013.....	29
Figura 4 Associação entre alterações da sinalização da insulina e a fisiopatologia da Doença de Alzheimer.....	34

RESUMO

A insulina é uma hormona produzida e segregada pelas células β -pancreáticas, conhecida historicamente pelo seu papel na homeostasia da glicose. No entanto, tem-se verificado um crescente interesse pelas suas funções a nível do sistema nervoso central.

O objetivo desta tese foi reunir e rever a literatura científica atual sobre as fontes da insulina existente no cérebro, as suas funções, as consequências da sua disfunção e o seu papel no desenvolvimento de doenças neuropsiquiátricas.

Verificou-se que, apesar da aquisição de glicose no cérebro ser independente da insulina, os recetores desta hormona estão presentes no sistema nervoso central. Ainda não existe um consenso quanto à origem da insulina a nível cerebral, admitindo-se uma origem central, uma origem periférica com passagem pela barreira hematoencefálica, ou a associação de ambas.

Observou-se que a insulina apresenta várias funções a nível do sistema nervoso central, nomeadamente a nível do metabolismo energético. A insulina central inibe a neoglicogénese hepática, provoca uma diminuição na ingestão alimentar e uma perda de peso. Esta hormona também apresenta um papel relevante na reprodução, ao estimular a libertação de GnRH pelo hipotálamo. Verificou-se também que a insulina apresenta uma função neuromoduladora importante, nomeadamente na transmissão glutamínica, GABAérgica, noradrenérgica e colinérgica, interferindo por isso em processos cognitivos e de memória. Esta hormona apresenta propriedades neuroprotetoras importantes: inibe a apoptose, minora os efeitos deletérios do stress oxidativo e da isquemia e diminui a toxicidade decorrente da acumulação do peptídeo β -amilóide. Talvez por isso, disfunções centrais da insulina estejam relacionadas com o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas e psiquiátricas. Confirmou-se que a doença de Alzheimer apresenta vários mecanismos fisiopatológicos comuns à diabetes mellitus, nomeadamente processos inflamatórios e resistência à insulina, levando a uma maior

acumulação β -amilóide, aumento da formação de tranças neurofibrilares e deterioração sináptica. Além desta, existem muitas patologias neuropsiquiátricas (como a doença de Parkinson, doença de Huntington e depressão) em que distúrbios da insulina apresentam um papel patológico.

Concluiu-se que este é um tema muito relevante, sendo necessários mais estudos para melhor avaliar o papel fisiológico e fisiopatológico da insulina a nível do sistema nervoso central, bem como a sua relevância a nível terapêutico.

PALAVRAS-CHAVE

Insulina; Cérebro; Resistência à insulina; Diabetes Mellitus; Doenças Neurodegenerativas; Doença de Alzheimer; Depressão

ABSTRACT

Insulin is a hormone produced by β cells in the pancreas, historically known for its role in glucose homeostasis. However, its functions in the central nervous system have gathered considerable attention.

This review summarizes the current status of knowledge of the peripheral and central sources of insulin in the brain, its functions, the consequences of its dysfunction and its role in the development of neuropsychiatric disorders.

Although glucose uptake in the brain is an insulin-independent mechanism, insulin and its receptors have been detected in the central nervous system. The issue of this hormone's origin is controversial, with the possibility of a central source, a peripheral source, or both.

A growing number of evidences show that insulin is involved in several physiological function of the brain, such as energy metabolism. Central insulin inhibits hepatic glucose production and food intake and causes weight loss. This hormone also regulates reproductive function, by stimulating gonadotropin-releasing hormone (GnRH) secretion. Insulin also has important neuromodulatory effects, including GABAergic, glutamatergic and noradrenergic regulation, which may account for its impact on memory and learning processes. This hormone is a potent neuroprotective agent that acts mainly against apoptosis, beta amyloid toxicity, oxidative stress and ischemia. Alteration of these functional activities may contribute to the manifestation of several neurological and neuropsychiatric disorders. There are pathophysiological links between Alzheimer's disease and diabetes mellitus, through neuroinflammation, insulin resistance, beta amyloid accumulation, formation of neurofibrillary tangles and synaptic deterioration. Besides in Alzheimer's disease, there are several mental diseases such as Huntington's disease, Parkinson's disease and depression in which insulin disturbances play a pathogenic role.

This is an extremely relevant subject and more research is needed to better understand the physiological and pathophysiological role of insulin in the central nervous system, as well as its possible therapeutic use.

KEYWORDS

Insulin; Brain; Insulin resistance; Diabetes Mellitus; Neurodegenerative Diseases; Alzheimer Disease; Depression

LISTA DE ABREVIATURAS

AGJ, anomalia da glicemia em jejum

AMPA, recetor de alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico

APP, proteína precursora da amilóide

APOE, apolipoproteína E

βA, peptídeo β-amilóide

BHE, barreira hematoencefálica

DA, Doença de Alzheimer

DH, Doença de Huntington

DM, diabetes mellitus

DM1, diabetes mellitus tipo 1

DM2, diabetes mellitus tipo 2

DP, Doença de Parkinson

DTG, diminuição da tolerância à glicose

GLUT, Transportador de glucose

GnRH, hormona libertadora de gonadotrofinas

GSK-3β, glicogénio sintase quinase 3 beta

IAPP, *islet amyloid polypeptide*

IMC, índice de massa corporal

LCE, líquido cérebroespinal

LH, hormona luteinizante

LTD, *long term depression* (depressão de longa duração)

LTP, *long term potentiation* (potenciação de longa duração)

MeSH, *Medical Subject Headings*

mRNA, ácido ribonucleico mensageiro

NMDA, recetor de N-metil-D-aspartato

PI3K, fosfoinositol 3-cinase

RI, recetores da insulina

RT-PCR, reação transcriptase reversa seguida de reação em cadeia de polimerase

SNC, sistema nervoso central

TNF, tranças neurofibrilares

INTRODUÇÃO

A insulina (Figura 1) é uma hormona polipeptídica de 51 aminoácidos, produzida e segregada pelas células β -pancreáticas (1), em resposta aos níveis de glicemia percebidos através do GLUT-2 (transportador de glicose não estimulado ou regulado pela insulina) (2). São bem conhecidos os efeitos periféricos desta hormona, principalmente no que diz respeito à homeostasia da glicose, através da inibição da glicogenólise e gliconeogénese e do transporte de glicose para o tecido adiposo e muscular esquelético através do GLUT-4 (transportador sensível à insulina), onde esta é armazenada (através da síntese de

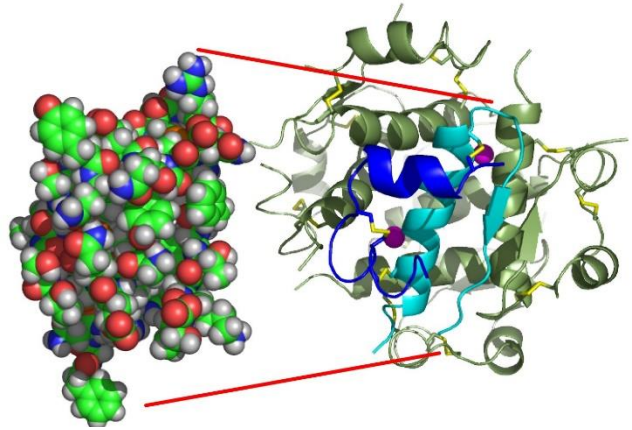


Figura 1 A estrutura da insulina. Monómero da insulina à esquerda (biologicamente ativo); hexâmero da insulina à direita (forma de armazenamento)

Fonte: De Isaac Yonemoto. [CC BY 2.5 (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.5>), via Wikimedia Commons

glicogénio) ou utilizada (pelo processo da glicólise). Este polipeptídeo tem também ação no aumento das reservas de triglicéridos e diminuição da lipólise. A insulina tem ainda funções anabólicas, ao facilitar o transporte de aminoácidos para o interior dos hepatócitos, células musculares e fibroblastos e estimulando a síntese de proteínas. Esta hormona tem outras funções para além do âmbito do metabolismo energético, incluindo ações na síntese de esteroides, função vascular, fibrinólise e crescimento. (1)

Ao contrário do que se verifica na periferia, a aquisição de glicose pelo cérebro é um processo independente da insulina. (2,3) Este facto poderia levar à suposição que este é um órgão insensível à insulina. No entanto, a presença de insulina e dos seus recetores no cérebro revolucionou este conceito. (2-4) Apesar de ainda não perfeitamente definidas, é atualmente claro que a insulina desempenha várias funções fisiológicas e patofisiológicas a nível do sistema

nervoso central, nomeadamente a nível da ingestão alimentar, controlo de peso, cognição, aprendizagem, memória e reprodução. Foram ainda descritas funções neuromoduladoras, neurotróficas e de neuroprotecção. (2,3,5) Em adição, a insulina e os distúrbios associados à sua deficiente secreção ou ação, nomeadamente a diabetes mellitus (DM), parecem contribuir ou, nalguns casos, possuir um papel principal no desenvolvimento e progressão de doenças neurodegenerativas e neuropsiquiátricas, como são exemplo a doença de Alzheimer, doença de Parkinson, Coreia de Huntington, depressão e psicose. (6) Tem sido referida uma associação próxima entre a DM tipo 2 e a doença de Alzheimer, sendo esta patologia neurodegenerativa mais frequente na população diabética. Estas duas patologias partilham vários aspetos fisiopatológicos, tais como resistência à insulina, agregação da proteína amiloide, processos inflamatórios e alterações cognitivas, sugerindo a existência de um processo patológico comum ou relacionado. (5) É possível que a demência de Alzheimer seja uma doença neuroendócrina associada à sinalização da insulina, sendo denominada por alguns autores como “diabetes tipo 3”. (7)

O conhecimento das funções e dos mecanismos de ação da insulina no cérebro é fundamental tanto para uma melhor compreensão da fisiologia do SNC, como para apreciar as consequências do seu mau funcionamento. O estudo da resistência e / ou diminuição da insulina no cérebro poderá ainda levar à descoberta de novas ferramentas diagnósticas e terapêuticas para várias doenças neurodegenerativas.

O objetivo desta tese foi reunir e rever a literatura científica atual existente sobre as fontes da insulina existente no cérebro, as suas funções e as consequências da sua disfunção, particularmente no que diz respeito a doenças neurodegenerativas (nomeadamente a demência de Alzheimer), à diabetes mellitus e à sua associação com défices cognitivos e depressão.

MATERIAIS E MÉTODOS

Na elaboração desta revisão bibliográfica foram consultados artigos publicados na *Pubmed*, *Web Of Knowledge* e *UpToDate*. Os termos MeSH (Medical Subject Headings) utilizados (e combinados entre si) na pesquisa foram “*Insulin*”, “*Insulin resistance*”, “*Brain*”, “*Diabetes Mellitus*”, “*Cognition disorders*”, “*Depression*” e “*Alzheimer Disease*”. Foram utilizados filtros avançados na pesquisa, dando preferência a artigos mais recentes (datados desde 2009 a 2014) e nas línguas Inglesa e Portuguesa, embora também tenham sido utilizados artigos publicados em anos anteriores, sempre que se justificasse por serem originais e relevantes. A seleção dos artigos baseou-se, numa primeira fase, na leitura dos resumos, escolhendo os que de uma forma mais clara e objetiva abordavam os temas desejados, e, posteriormente, na leitura integral dos mesmos. Entre os artigos selecionados contam-se artigos científicos originais e artigos de revisão.

Foi ainda consultado o documento “*Diabetes Factos e Números – 2014*”- relatório anual do Observatório Nacional da Diabetes, para a obtenção de informações epidemiológicas, e o livro “*Basic Neurochemistry - Molecular, cellular and medical aspects*”, para a consulta de alguns conceitos teóricos.

RECETORES DE INSULINA NO CÉREBRO

Ao contrário dos tecidos periféricos, a aquisição de glicose pelo SNC é independente da insulina. (2,3) Apesar desta realidade, vários estudos têm vindo a confirmar a presença de recetores da insulina (RI) no cérebro, sendo a sua concentração variável consoante a região. (3) Verificou-se que locais como o bulbo olfativo, córtex cerebral, hipocampus, cerebelo e plexo coroide apresentam uma maior densidade de RI. (3,8) Foi também demonstrado que a distribuição de RI não está relacionada com a vascularização ou densidade celular, sendo mais

abundantes em regiões com alta estimulação sináptica. (9) Por outro lado, verificou-se também que substratos dos RI como IRSp58 e IRSp53 estão em alta concentração nas sinapses do cerebelo, córtex cerebral e neurónios do hipocampo, facto que sugere que todo o processo de sinalização da insulina tenha um papel importante no processo de sinalização sináptica do SNC. (10)

Observa-se uma variabilidade da densidade de RI no cérebro embrionário e adulto, sugerindo uma provável correlação entre o desenvolvimento do SNC e funções centrais da insulina. Foi demonstrado que nos ratos, a nível do tálamo, corpo estriado e alguns núcleos do tronco cerebral do SNC existe uma alta concentração de RI na vida embrionária, e uma baixa densidade na vida adulta. (3) Também foi observada uma alta densidade de RI no cérebro de fetos humanos, sendo reportado a diminuição da sua concentração com a idade. (11) Segundo alguns autores, esta diminuição na densidade dos RI está confinado ao bulbo olfativo, não se verificando em regiões como o córtex frontal, hipocampo e hipotálamo. (3)

O RI é composto por duas subunidades α extracelulares, ligadas entre si e a duas subunidades β por ligações dissulfídicas. (3,12) Apesar dos RI cerebrais possuírem propriedades farmacológicas e cinéticas semelhantes aos RI periféricos (13,14), os recetores centrais diferem em vários aspetos, nomeadamente no seu tamanho molecular, antigenicidade, composição de hidratos de carbono e na sua regulação pela própria insulina (15). Em oposição aos recetores periféricos, em que um excesso de insulina circulante leva a uma dessensibilização dos recetores, o mesmo não se verifica nos recetores centrais, levando à conclusão que estes são regulados de formas distintas. (3,14)

A ORIGEM DA INSULINA NO CÉREBRO: CENTRAL VERSUS PERIFÉRICA

Apesar da presença de insulina no líquido cérebrospinal (LCE) estar bem documentada, a origem da insulina “cerebral” é controversa. (3,4) Achados prévios suportam a hipótese de que pelo menos uma porção da insulina do cérebro é produzida a nível do SNC. Todavia, outras fontes de insulina devem ser consideradas, tais como a origem periférica com passagem pela BHE, ou a associação de ambas. (5)

Origem Periférica

Para iniciar o seu processo de sinalização no SNC, a insulina necessita atravessar a BHE para alcançar o seu recetor.

A BHE é uma estrutura de permeabilidade altamente seletiva que controla a passagem de substâncias para o SNC. É composta por células endoteliais intimamente unidas, astrócitos, pericitos e diversas proteínas. Enquanto que a entrada de algumas moléculas é restringida ao SNC, outras entram através de dois mecanismos fisiológicos *major*. O primeiro corresponde à difusão, em que pequenas moléculas lipossolúveis (como por exemplo gases respiratórios e alguns medicamentos como a morfina) atravessam a BHE a uma velocidade proporcional à sua liposolubilidade e inversamente proporcional ao seu peso molecular. O segundo mecanismo corresponde a sistemas de transporte saturáveis, que permitem a passagem de vitaminas, glicose, aminoácidos e alguns peptídeos e proteínas para o SNC. (3)

A noção de que a insulina poderia atravessar a BHE foi proposta inicialmente por Margolis e Altszuler, que verificaram que os níveis de insulina no LCE dos ratos aumentavam ligeiramente após a infusão periférica desta hormona, sugerindo que a insulina atravessa a BHE. Estes resultados foram posteriormente confirmados por outros estudos. (3,5) Foi demonstrada uma correlação não linear entre os níveis de insulina plasmáticos e no LCE, evidenciando a

existência de um sistema de transporte saturável da insulina para o cérebro (Figura 2). (3,5) Também foi reportado que estes sistemas de transporte podem ficar saturados a concentrações plasmáticas de insulina mais baixas do que as necessárias para induzir hipoglicemia, levando à conclusão que a maioria do transporte de insulina através da BHE ocorre a níveis euglicêmicos. (16)

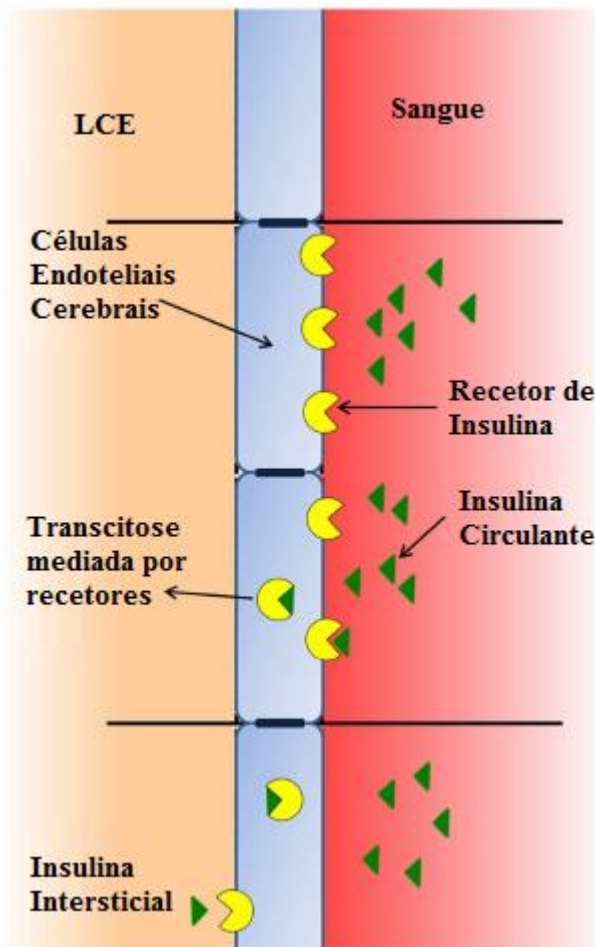


Figura 2 A insulina atravessa a BHE através de um sistema de transportadores

Adaptado de *Insulin in the brain: its pathophysiological implications for states related with central insulin resistance, type 2 diabetes and alzheimer's disease* (Blázquez E, Velázquez E, Hurtado-carneiro, 2014)

Apesar da inexistência de provas concretas, presume-se que o transportador e recetor de insulina correspondam à mesma proteína, já que apresentam propriedades físico-químicas (como a saturabilidade, especificidade e afinidade) similares nos tecidos alvo típicos (hepatócitos e adipócitos). (3,5) Estes recetores parecem também possuir um papel no armazenamento regional de insulina. (3)

A atividade distinta do sistema de transporte na BHE nos diversos locais poderá estar relacionada com diferenças regionais de função do sistema de transporte, permeabilidade à insulina e com a sua concentração, registando-se valores mais elevados na região pântica, medula e hipotálamo, e valores mais baixos no córtex

occipital e tálamo. É curioso ainda notar que apesar da captação de outros peptídeos estar correlacionado com a distribuição dos seus recetores no SNC, o mesmo não se verifica com a

insulina. (3,5) O transporte de insulina parece ser regulado e influenciado por fatores como tratamento com glucocorticoides, jejum, obesidade, hibernação, envelhecimento, DM, sobre expressão de APP, triglicerídeos, hiperglicemia, níveis de óxido nítrico, ativação do sistema imune e DA. (2,5)

Origem Central

A produção local de insulina tem sido largamente estudada e sugestões de biossíntese no cérebro baseiam-se em diversas evidências experimentais, seguidamente resumidas.

Foi reportada a presença de insulina imunorreativa e peptídeo C (parte integral da molécula pró-insulina) no cérebro de cadáveres humanos, atingindo concentrações mais altas do que no sangue periférico, sendo o hipotálamo o local com uma concentração mais elevada. (17) Observou-se ainda a diminuição da concentração do peptídeo C depois de 72 horas de jejum, e o seu aumento após a administração oral de glicose, tanto no plasma como no hipotálamo. (5) Estes achados, em conjunto com estudos que mostram a presença de pró-insulina no SNC (18) e a incapacidade do peptídeo C atravessar a BHE (19), levaram os autores a concluir que a insulina cerebral é em parte produzida localmente (3,5).

A detecção de mRNA de insulina em determinadas regiões cerebrais também contribuiu para a hipótese de produção central de insulina. Através de técnicas de hibridização *in situ*, foi encontrado mRNA de insulina no núcleo paraventricular do hipotálamo de ratos. (5) Além disto, técnicas de RT-PCR (reação da transcriptase reversa, seguida de reação em cadeia da polimerase) permitiram a detecção de mRNA insulina II no cérebro de ratos no período fetal, neonatal e adulto. (20) Foi localizado também mRNA de insulina no hipocampo, giro dentado e bulbo olfativo do cérebro de coelhos, no período neonatal. (21).

FUNÇÕES DA INSULINA NO SNC

A presença de recetores de insulina no cérebro levanta a questão do papel desta hormona no SNC. Estão atualmente descritas funções a nível do metabolismo energético, ingestão alimentar, controlo de peso, aprendizagem, memória, reprodução e processos de neuromodulação e neuroproteção (Tabela 1) (3), devidamente discriminadas em seguida.

Metabolismo energético, Ingestão Alimentar e Controlo de Peso

Como referido anteriormente, o hipotálamo possui uma alta concentração de insulina e RI. É conhecido que o hipotálamo é uma região cerebral especializada, responsável pela integração de sinais para a homeostasia energética. Foi demonstrado que a insulina inibe atividade neuronal no núcleo ventromedial do hipotálamo, região envolvida na ingestão alimentar e regulação do peso corporal. Esta informação levou vários autores a formular a hipótese de que a insulina pudesse agir como um neuromodulador nos neurónios hipotalámicos. Desde então que têm surgido vários estudos relacionados com o efeito da insulina na homeostasia energética e controlo de peso. (3)

Vários autores (22–24) demonstraram que a infusão intracerebroventricular de insulina em babuínos (22) e ratos (23) causa uma supressão da ingestão alimentar e perda ponderal. Segundo Brief, apenas uma alta concentração de insulina (7,5 e 10 mU/dia) produzia estes efeitos, associados ainda a uma diminuição significativa de ingestão hídrica. (23) Enquanto que para Woods a perda de peso se deve a uma restrição calórica (22), Brief reporta que se deve a mudanças de metabolismo ou alterações no controlo hídrico (23). A infusão crónica de insulina noutras espécies, a infusão intraventricular aguda e a infusão intrahipotalâmica apresentaram resultados semelhantes. (3) Experiências baseadas na diminuição da atividade da insulina a nível cerebral (por exemplo através da infusão de anticorpos anti-insulina específicos e

desregulação de vias de sinalização da insulina) confirmaram estes mesmos resultados ao provocarem um aumento ponderal e um aumento da ingestão alimentar. (3)

Os ratos machos pareceram demonstrar maior sensibilidade a estes efeitos catabólicos centrais da insulina. (25) A investigação dos efeitos da insulina no peso em humanos também revelou resultados dependentes do género: a administração intranasal prolongada de insulina, nos homens, provocou perda de peso, enquanto que nas mulheres causou acumulação hídrica e aumento de peso. (26)

A insulina no SNC regula o metabolismo energético periférico. Obici et al. demonstraram que a injeção intracerebroventricular de insulina provocou a supressão da produção hepática de glicose, em ratos. (27) Por outro lado, em ratos *knockout* para os RI verificou-se um bloqueio a capacidade de regulação da neoglicogénese hepática. (28) O núcleo arqueado parece ser crítico nesta função, já que a eliminação de RI neste local afetou a capacidade da insulina central e periférica de inibição da síntese de glicose a nível hepático, em ratos. (29) A restauração da sinalização hepática da insulina nos ratos *knockout* para os RI não normalizou a resposta inibitória na neoglicogénese, levando à hipótese que a sinalização periférica da insulina é insuficiente para um total efeito inibitório a nível da neoglicogénese hepática. (30) Assim, a diminuição da inibição da neoglicogénese hepática, causada pela redução da sensibilidade à insulina no hipotálamo, poderá contribuir para a hiperglicemia observada em doentes diabéticos. (27) Estudos em caninos demonstraram que apesar da insulina central poder influenciar a expressão de certas enzimas envolvidas na neoglicogénese, o seu impacto no metabolismo energético hepático é reduzido (31). Esta diferença poderá dever-se a diferentes metodologias utilizadas no estudo ou à própria diferença entre espécies.

Reprodução

O eixo hipotálamo-hipófise-gonadal é responsável pela regulação da reprodução. É bem conhecido que o balanço energético e a função reprodutiva estão intimamente relacionados, sendo esta conexão mais óbvia nos indivíduos do gênero feminino. Em ambos os gêneros, um balanço energético negativo, seja devido à hipofagia (jejum, anorexia nervosa, caquexia) ou ao gasto excessivo de energia (exercício físico intensivo e amamentação), relaciona-se com distúrbios reprodutivos. Todo o processo de reprodução e sobrevivência da descendência depende da presença de reservas energéticas suficientes. (3,32) Muitas hormonas metabólicas (como a insulina, leptina e grelina) apresentam um papel importante na sinalização entre a homeostasia energética e o sistema reprodutivo. (3) Existem vários estudos realizados sobre o papel específico da insulina neste processo.

Em 1992 foi demonstrado que um baixo nível de insulina estimula a secreção de GnRH. Foi também reportado que estes efeitos da insulina estão dependentes da presença de glicose, apesar da elevação aguda da sua concentração não afetar a libertação de GnRH. (3) Miller et al. mostraram que a infusão intracerebral de insulina em carneiros não diabéticos também estimulava a libertação de LH. (33) Foram utilizados modelos diabéticos em experiências para elucidar o papel da insulina na regulação do sistema reprodutivo, tendo sido demonstrado que a hipoinsulinémia acompanha-se da redução da secreção de LH e que a suplementação periférica ou central de insulina restaura os seus níveis. (3,34) Dong et al. mostraram ainda que, para além de provocar a diminuição de libertação de GnRH pelo hipotálamo, a hipoinsulinémia em ratos diabéticos diminuía a resposta da hipófise a esta hormona. (34)

No entanto, estes resultados não se apresentaram consistentes nos diversos estudos. Hileman et al. verificaram que a infusão intracerebroventricular aguda de insulina em ovelhas mal alimentadas não estimulava a libertação de LH. (35) Williams et al. demonstraram que a supressão da libertação de LH provocada pelo jejum prolongado e a sua reversão pela

alimentação em macacos rhesus não era dependente dos níveis de insulina. (3) No entanto, estas diferenças de resultados poderão traduzir diferenças na metodologia de investigação (administração de insulina crónica vs. aguda) e diferenças entre os modelos animais (variabilidade entre espécies e estado nutricional na diabetes mellitus vs. subnutrição).

Baseado nestas observações e na presença de RI em áreas cerebrais responsáveis pelo controlo de secreção de GnRH (como o núcleo arqueado e eminência mediana), conclui-se que a insulina produz efeitos centrais diretos na regulação da libertação da hormona libertadora de gonadotrofinas pelo hipotálamo. (3) Não se pode no entanto excluir o papel da glicose neste processo já que glucodetetores especializados situados no hipotálamo também modelam a secreção de GnRH em processos que poderão depender ou não da insulina. (3)

Cognição, memória e aprendizagem

No cérebro existem múltiplos sistemas de memória. Os circuitos neuronais cerebrais possuem a capacidade de sofrerem transformações e alterações sinápticas, de forma constante e contínua, estando esta característica na base da aprendizagem e do processo de memória. Apesar de constituir um processo complexo, a memória pode ser dividida de um modo simplista em memória de curto prazo e memória de longo prazo. A memória poderá ainda ser classificada em declarativa ou explícita (expressa de forma verbal, podendo ser episódica ou semântica) e não declarativa ou implícita (expressa de forma não-verbal, associada a perícia motora), apresentando estas diferentes formas de aquisição e armazenamento. (36)

O processo de formação de memórias baseia-se em processos de LTP- *long-term potentiation* (potenciação de longa duração) e LTD- *long-term depression* (depressão de longa duração). A LTP é um processo em que a estimulação repetida e prolongada de um neurónio reforça e prolonga a despolarização do neurónio pós-sináptico. A LTD é um processo compensatório caracterizado por uma diminuição na resposta pós-sináptica, permitindo à célula

voltar ao seu estado excitatório prévio à LTP. Todos estes processos envolvem o glutamato e dois dos seus recetores: o AMPA (recetor de alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico) e NMDA (recetor de N-metil-D-aspartato). A neurotransmissão é regulada através do aumento ou diminuição do número destes recetores na membrana celular dos neurónios. A LTP aumenta a densidade de recetores AMPA pós-sinápticos, enquanto que a LTD está associada à sua diminuição. (5,36)

Um dos mecanismos possíveis para explicar o papel da insulina na memória é o seu efeito regulador no metabolismo energético, como ocorre na periferia. Isto implica que a utilização de glicose pelo hipocampo seja sensível à insulina, facto apoiado por Hoyer et al. (37) e Henneberg et al (38). Por outro lado, visto que o transportador GLUT-4 é expresso em níveis diminuídos pelo SNC, particularmente no hipocampo, o efeito glucoregulador da insulina poderá não ser o mecanismo diretamente responsável pelo seu papel na memória. (39)

É ainda possível que a insulina regule a função cognitiva e memória através de uma ação neuromoduladora nas sinapses e resposta pós-sináptica. Vários estudos demonstram que a insulina modula a neurotransmissão glutaminérgica e GABAérgica, sistemas com papéis preponderantes nos processos de memória e de aprendizagem. (3) Pensa-se que esta hormona tenha a capacidade de potenciar a resposta dos recetores NMDA e proceder à sua sobre expressão, modelando deste modo a transmissão sináptica excitatória. (40,41) A insulina tem ainda a capacidade de induzir a LTD ao diminuir o número de recetores AMPA no neurónio pós-sináptico. (42) Outros autores reportaram que a insulina induz a fosforilação da subunidade GluR2 nos recetores AMPA dos neurónios do hipocampo, causando uma diminuição na excitabilidade do neurónio pós-sináptico. (43) Existe também evidência experimental de que a insulina afeta a memória e aprendizagem através de recetores GABA ao estimular a sua translocação para a membrana plasmática. A insulina também aumenta a expressão do recetor

GABA nas membranas dos neurónios pós-sinápticos do SNC. (5) Tem sido descrito o envolvimento do óxido nítrico na melhoria da memória induzida por insulina. (44)

A insulina tem ainda a capacidade de modelar a concentração de neurotransmissores, entre os quais a acetilcolina e noradrenalina, sendo esta outra explicação possível para a influência da insulina na função cognitiva. (45)

Os efeitos experimentais da insulina a nível da função cognitiva e processo de memória têm sido amplamente estudados, tanto através de estudos com a administração (intranasal, central ou sistémica) de insulina como de estudos da função cognitiva em populações de diabéticos.

Existem vários estudos baseados nos efeitos da administração intranasal de insulina na função cognitiva. Verificou-se que a administração aguda de 40 UI de insulina não surtiu benefícios cognitivos em indivíduos saudáveis (46), conclusão reforçada por Fan et al. que reportou não haver melhorias significativas de memória verbal ou atenção seletiva com a administração de doses únicas de insulina em esquizofrénicos (3). No entanto, alguns estudos apresentam conclusões divergentes, ao demonstrarem que o tratamento agudo com insulina intranasal melhorou a memória verbal em doentes com demência de Alzheimer e indivíduos com comprometimento cognitivo leve amnésico. (45)

Embora o benefício do tratamento intranasal agudo com insulina seja discutível, os seus efeitos enquanto tratamento crónico estão bem estabelecidos. Vários estudos (47,48) mostraram que a administração prolongada de insulina ao SNC aprimorou a memória declarativa, tanto em obesos como em indivíduos de IMC normal. O mesmo se verificou em doentes com DA e comprometimento cognitivo leve amnésico. (49)

Foram ainda reportados algumas diferenças entre géneros. Enquanto a administração intranasal aguda de insulina melhorou a memória em indivíduos do género feminino, o mesmo não se verificou no género masculino. (50) Krug et al. reportaram que uma vez que o estrogénio

não modela os efeitos cognitivos da insulina no sexo feminino, esta diferença entre gêneros seja devida ao envolvimento de outros fatores ainda não esclarecidos. (51)

A administração sistêmica de insulina também parece ter um papel positivo na função cognitiva. Estudos efetuados por Kern et al., em condições euglicémicas (para eliminar a influência da redução da glicose na função cognitiva), mostraram que a administração sistêmica de insulina pode melhorar a memória verbal e atenção seletiva em indivíduos saudáveis. (52)

Existe uma série de estudos baseados na administração de insulina diretamente no SNC, através da injeção intracerebroventricular e da injeção intrahipocampal. Este tipo de investigações têm a vantagem de eliminar do estudo os efeitos periféricos da insulina. (3) Park et al. verificaram que a administração intracerebroventricular de insulina melhorou o desempenho de ratos em tarefas de memória. (53) No entanto Schwarzberg et al. apresentou resultados contrários. (54) Esta diferença poderá ser explicada pela diferente altura de administração de insulina- Schwartzberg administrou a insulina antes do teste de memória, enquanto que no estudo de Park a administração de insulina foi posterior ao teste. (3) Isto poderá sugerir que a insulina apresenta diferentes efeitos consoante o estágio de formação de memória. (53) Outra explicação para estes resultados contraditórios poderá ser a utilização de diferentes doses de insulina. Haj-ali et al. concluíram que o efeito da insulina na memória espacial dos modelos animais é dose-dependente, sendo necessária uma dose de 16-32 mU para produzir melhorias significativas. (3)

McNay et al. estudaram o efeito da injeção intrahipocampal aguda de insulina, a níveis fisiológicos, verificando que esta melhorava a memória espacial, através de um mecanismo dependente da PI3K. Reportaram ainda que o bloqueio da insulina endógena no hipocampo prejudicava o desempenho cognitivo. (55)

Tendo em conta este papel da insulina no cérebro e a correlação entre distúrbios da insulina presentes em diabéticos, um declínio da função cognitiva não é inesperado. Nos

diabéticos tipo 1, pensa-se que este declínio cognitivo se deva aos períodos de hipoglicemia. (56) No entanto, a relação entre diabetes tipo 2 e declínio cognitivo também tem sido alvo de vários estudos. Reaven et al. mostraram que diabéticos mais idosos apresentavam um menor desempenho em alguns testes cognitivos (aprendizagem verbal, pensamento abstrato e função psicomotora) quando comparados com não-diabéticos. (3) Estes resultados foram confirmados por Elias et al, que reportou que antecedentes de diabetes mellitus tipo 2 e a duração da patologia estavam relacionados com um pobre desempenho cognitivo. (3) Numa revisão por Ryan e Geckle, foi descrito que a aprendizagem verbal e memória motora são as primeiras a serem afetadas. Também sugeriram que o envelhecimento atua como um fator sinérgico à diabetes no declínio cognitivo. (57)

Neuromodulação, Neuroproteção e Crescimento Neuronal

Crescimento Neuronal

Apesar do papel da insulina como um agente neurotrófico estar pouco esclarecido no cérebro adulto, o seu impacto na proliferação, diferenciação e crescimento neuronal no desenvolvimento do SNC está bem reportado. (5) A administração sistémica de insulina aumentou a atividade da ornitina descarboxilase no cérebro de ratos neonatais (indicação de estimulação de crescimento), que em conjunto com o aumento de RI durante o período de diferenciação celular, sugere o envolvimento da insulina no desenvolvimento do cérebro. (5,58) Os efeitos da insulina no crescimento e desenvolvimento celular mediados pelos RI têm sido reportados tanto em neurónios como em células da glia: verificou-se, tanto em culturas de roedores (59) como em culturas de células humanas (60), que a insulina induz a proliferação de astrócitos. Estas células modelam funções neuronais e poderão contribuir para as ações centrais da insulina, incluindo o crescimento celular. (5) Outro mecanismo proposto para explicar os

efeitos da insulina na formação neuronal é a sobre expressão da proteína tau, participante no crescimento axonal/neuronal; ou a subexpressão ou estabilização do mRNA da tubulina. (61)

Neuroproteção

A insulina é um agente neuroprotetor potente, capaz de inibir a apoptose, conferindo proteção em situações de stress oxidativo, isquemia e toxicidade do peptídeo β -amilóide. (3)

A supressão da morte celular no SNC é um dos efeitos protetores mais importantes da insulina. Foi demonstrado em estudos *in vitro* que a apoptose neuronal cortical é atenuada pela insulina, de uma forma dependente da dose. (62) Foi sugerido em vários estudos que este efeito protetor da insulina está dependente da via PI3K e independente da via MAPK. (3,62) Também foi demonstrado que níveis reduzidos de insulina por períodos prolongados, tal como ocorre na DM1, induzem apoptose de células do hipocampo, resultando em perda neuronal e disfunção cognitiva. (63) O aumento de apoptose cortical em ratos com diabetes tipo 1 também foi reportado, providenciando mais evidência do papel neuroprotetor da insulina. (64)

Vários autores reportaram que a insulina confere proteção contra a morte celular induzida pela β -amilóide. Por exemplo, Rensink et al. demonstraram que a insulina inibia os efeitos tóxicos da β -amilóide em culturas de pericitos humanos, podendo este efeito dever-se à inibição de formação de fibras de peptídeos β -amilóide. (65) A redução da toxicidade β -amilóide foi também observada em culturas de células do hipocampo de ratos. (66)

A insulina antagoniza os efeitos deletérios do stress oxidativo no SNC. O stress oxidativo poderá causar a alteração de várias proteínas como a GLUT-3, interferindo na utilização de glicose e causando acidose, acumulação de lactatos e disfunção mitocondrial. Ao estimular a absorção de glicose pelas células, a insulina limita parte deste processo, reduzindo o stress oxidativo. (3) Por outro lado, a insulina reverte a diminuição da captação de GABA e glutamato que ocorre em situações de stress oxidativo. Esta propriedade neuromoduladora da

insulina permite a manutenção de uma adequada neurotransmissão inibitória e diminuição da acumulação de neurotransmissores excitotóxicos no espaço extraneuronal, em situações de stress oxidativo. (67)

A neuroproteção conferida pela insulina não está restrita aos insultos acima descritos. Existem várias linhas de evidência que mostram que a insulina protege os neurónios em condições de isquemia. (3) Hamabe et al. demonstraram que na incubação de neurónios com insulina em condições de privação de oxigénio e glicose por 2 horas (modelo de isquemia cerebral), verificou-se uma diminuição significativa de necrose neuronal induzida pela hipoxia. (68) Também foi demonstrado que a administração periférica de insulina atenuava a lesão cerebral decorrente da isquemia. (69) Resultados semelhantes foram observados com a administração central (intracerebroventricular) da insulina, tendo proposto que parte da insulina administrada a nível central poderá passar para a circulação periférica, sendo a hipoglicemia resultante o mecanismo indireto responsável pela neuroprotecção. (70) A hiperglicemia acentua a lesão cerebral decorrente da isquemia, presumivelmente através do reforço da acumulação de ácido láctico e acidose celular; por outro lado, a hipoglicemia poderá ser protetora em condições de isquemia cerebral. (71)

Uma das consequências da isquemia é a alteração da homeostasia do cálcio. Um estudo sobre os efeitos protetores da insulina em neurónios do hipocampo e septais sujeitos a hipoglicemia mostrou que concentrações elevadas de insulina estabilizavam a homeostasia do cálcio, protegendo os neurónios de lesões isquémicas. (72) A comparação entre modelos diabéticos e normais confirma também o papel neuroprotetor da insulina: observaram-se lesões isquémicas mais graves nos ratos diabéticos, sugerindo que as células expostas a níveis de insulina diminuídos estão mais vulneráveis à lesão isquémica. (73) Num outro estudo, Sun et al reportaram que o grau de protecção isquémica da insulina poderá variar consoante a sub-região do hipocampo, verificando-se que o giro dentado é mais sensível à protecção da insulina e

menos vulnerável à isquemia quando comparado com CA-1 e CA-3. Isto porque a sobrevivência dos neurónios do giro dentado parece estar mais dependente da sinalização do PI3K, via através da qual a insulina parece conferir proteção. (74)

Resumindo, foram sugeridos dois mecanismos através dos quais a insulina confere proteção da isquemia: efeitos diretos sobre o tecido cerebral e efeitos indiretos, através da redução dos níveis periféricos de glicose. Auer et al. reportou que, em condições de isquemia global, o mecanismo direto é o predominante, enquanto na isquemia focal, os efeitos protetores da insulina baseiam-se na hipoglicemia periférica. (3,70) Quanto aos efeitos diretos, foi reportado que a administração de insulina aumenta o GABA extracelular durante isquemia transitória e independentemente da hipoglicemia, que por sua vez inibe os neurónios piramidais e protege-os da isquemia. (75) Outra explicação baseia-se na regulação do metabolismo da glicose e diminuição da acidose láctica. (3) A insulina estimula as bombas Na^+/K^+ ATPase, alterando as necessidades metabólicas neuronais, e prevenindo a acumulação de água e subsequente edema pós-isquémico pela diminuição de Na^+ intracelular. (69)

Neuromodulação

Existe uma grande variedade de estudos eletrofisiológicos que demonstram que a atividade neuronal é influenciada pela insulina. (3)

Como já referido, a insulina tem a capacidade de regular alguns recetores, nomeadamente o recetor GABA. Além disso, a insulina afeta as concentrações de iões intracelulares através da modulação de alguns canais iónicos. Esta hormona ativa os canais K^+ ATP, provocando uma hiperpolarização da membrana e conseqüente efeito inibitório, além de estimular a bomba Na^+/K^+ ATPase, levando a uma elevação aguda de Ca^{2+} intracelular, desencadeando assim a libertação de neuropeptídeos. (5) A insulina modela as concentrações dos neurotransmissores através de vários mecanismos. Foi demonstrado que a insulina reverte

o aumento de recetores de dopamina induzido por haloperidol e em modelos de ratos diabéticos, não apresentando qualquer efeito em ratos normais. (5) Os efeitos da insulina na noradrenalina foram estudados em sinaptosomas preparados do cérebro de ratos adultos, concluindo-se que esta hormona inibe a captação de noradrenalina, resultado congruente com estudos em culturas de células. A insulina também modela a libertação de noradrenalina pelo hipotálamo, efeito determinado pelo estado nutricional do rato (jejum vs. saciado). (3)

Foi reportado que a administração sistémica de insulina produziu um aumento nos níveis de dopamina e serotonina no LCE, causando a subexpressão de recetores α 2-adrenérgicos no hipotálamo. (76) A insulina possui ainda um efeito estimulante na captação de aminoácidos pelos neurónios (necessários para a síntese de neurotransmissores), representando ainda uma nova forma de modelar a neurotransmissão no SNC. (5)

É possível que a insulina possua um papel na modelação do controlo hipotalâmico nas funções do sistema nervoso simpático, já que se verificou que a injeção intrahipotalâmica de insulina diminuiu significativamente a estimulação simpática de tecido adiposo castanho. (3)

Tabela 1- Resumo das Funções da Insulina Central
Metabolismo Energético
↓ Neoglicogénese
↓ Ingestão Alimentar
↓ Peso
Reprodução
↑ Secreção GnRH, ↑ LH
Cognição, Memória, Aprendizagem
Neuromodulação
Crescimento Neuronal
Neuroproteção
↓ Apoptose
↓ Toxicidade β -amilóide
↓ Stress Oxidativo
↓ Efeitos deletérios Isquemia

DISFUNÇÕES CENTRAIS DA INSULINA

Considerando o elevado número de funções deveras importantes a nível do cérebro, é compreensível que distúrbios da insulina (tanto periféricos como centrais) tenham um rebate importante a nível do sistema nervoso central. A DM2, caracterizada por uma resistência à ação da insulina, é uma patologia muito prevalente, estimando-se uma prevalência

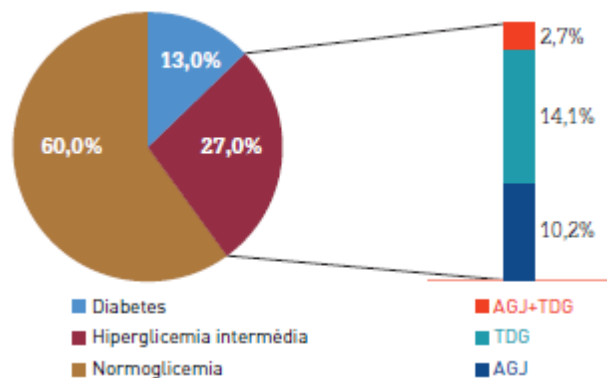


Figura 3 Prevalência da DM e da Hiperglicemia Intermédia em Portugal-2013

De *Diabetes Factos e Números 2014* (Observatório Nacional da Diabetes)

de 382 milhões de diabéticos no mundo em 2013. Em Portugal verifica-se também uma elevada prevalência, afetando 13% da população portuguesa entre os 20 e os 79 anos em 2013. A hiperglicemia intermédia (anomalia da glicemia em jejum- AGJ, diminuição da tolerância à glicose- DTG, ou ambas), fator de risco para o desenvolvimento de DM, atinge 2,1 milhões de indivíduos, 27% da população portuguesa com idades compreendidas entre os 20 e os 79 anos em 2013. Isto significa que 40% da população portuguesa (20-79 anos) tem diabetes ou hiperglicemia intermédia (Figura 3). (77) Tendo em conta esta elevada prevalência de resistência à insulina, será importante compreender o seu impacto a nível do SNC, nomeadamente no que diz respeito a doenças neurodegenerativas e depressão.

Doenças Neurodegenerativas

Doença de Alzheimer

A DA é o tipo mais prevalente de demência, representando cerca de 60 a 70% dos casos (78), atingindo cerca de 30 milhões de indivíduos no mundo, sendo este um número com tendência a aumentar (6). Ainda não está bem definida a etiologia desta doença

neurodegenerativa, embora se saiba que está associada a depósitos extracelulares de peptídeo β -amilóide (placas senis) e à acumulação intracelular de tranças neurofibrilares (correspondente à proteína tau hiperfosforilada), que levam a perdas neuronais e sinápticas. (79)

Como já foi referido, a DM é uma patologia muito prevalente, representando um desafio socio-económico devido à morbilidade, mortalidade e deterioração da qualidade de vida pela qual é responsável.

Ambas as patologias partilham características fisiopatológicas, nomeadamente resistência à insulina, agregação de peptídeo β -amilóide, associação com o processo inflamatório e distúrbios cognitivos (Figura 4). (5) Por essa razão é fácil compreender o interesse de explorar o papel da insulina e seus distúrbios na fisiopatologia da DA, que adquiriu por alguns autores a designação de “diabetes mellitus tipo 3”. (7) No entanto, a DA não pode ser incluída no conceito clássico de DM, já que os doentes com esta demência não apresentam hiperglicemia, e a insulina não estimula a captação de glicose pelo cérebro. (5)

O risco para DA ou demência vascular está aumentado em doentes diabéticos. (6) Estudos demonstram que síndromes de resistência à insulina estão associados a um maior risco de desenvolvimento de DA, sendo esta associação independente do fenótipo APOE-4 (doentes com o alelo $\epsilon 4$ da apolipoproteína E, APOE) (80), um importante fator genético de risco que codifica uma proteína crucial no metabolismo do colesterol. Num estudo realizado através da autópsia de 135 cérebros humanos verificou-se que estados de hiperinsulinémia e hiperglicemia induzida pela resistência à insulina levavam à aceleração da formação de placas neuríticas. (6)

Existem vários estudos com conclusões contraditórias quanto à associação entre a DM e a DA. (6,81) No entanto, vários investigadores acreditam que isto traduza variações no género, idade, etnicidade, formato e variação do tempo de seguimento nos vários estudos. (6)

Em doentes com DA, o nível de insulina no LCE está diminuído, mas elevado no plasma. Este rácio alterado parece ser mais evidente em estágios mais avançados da demência

e em doentes sem o alelo APOE-4, podendo dever-se a uma alteração do transporte da insulina pela BHE. (6) A própria resistência periférica à insulina pode facilitar a resistência no cérebro, ao reduzir a passagem de insulina pela BHE e ao aumentar os níveis de β -amilóide. (5) Também existem estudos que referem que esta diminuição central nos níveis de insulina surge mais precocemente em indivíduos do género feminino. (6)

A associação entre a DA e DM poderá explicar-se através de alterações mitocondriais e stress oxidativo, alteração do metabolismo energético, modificações do metabolismo do colesterol e disfunção da sinalização PI3K/ Akt. (5,6)

Disfunções no metabolismo glucídico e energético, manifestadas através da redução da glicose cerebral e utilização de oxigénio, estão presentes em doentes com DA, independentemente da associação com DM. (82) Através da PET pode verificar-se uma diminuição do metabolismo glucídico no córtex temporo-parietal, córtex cingulado posterior e áreas frontais de doentes com DA (82,83); a administração de glicose melhorava as alterações de memória nestes doentes, sendo este efeito principalmente devido à resultante hiperinsulinémia (5).

Vários estudos reportam que a neuroinflamação é um elo comum entre a DM e a DA. A resposta inflamatória está associada ao desenvolvimento da resistência à insulina nos tecidos periféricos e centrais, estando este processo associado à obesidade, DM2 e um aumento de risco de desenvolvimento de DA. (6)

Foram encontradas altas concentrações de IL-6 no LCR de doentes com DA (5), e estudos em animais sugerem que a inflamação interage com o processamento e deposição do peptídeo β -amilóide (84). As concentrações aumentadas de TNF α e β -amilóide encontradas no cérebro de indivíduos obesos e hiperinsulinémicos associam-se à formação de placas de amilóide, reforçando o papel anti-inflamatório da insulina. (5) Níveis elevados de citocinas

inflamatórias alteram a plasticidade sináptica do hipocampo, interferindo com processos de aprendizagem. (5)

Existem estudos que comprovam o envolvimento da insulina na regulação da resposta inflamatória, principalmente através da via (PI3K)/Akt. A via de sinalização PI3K tem um efeito negativo na produção de IL-12, e inibe a GSK-3, uma das principais cinases envolvidas na hiperfosforilação da proteína tau e modelação da β -amilóide. A GSK-3 parece ainda estar envolvida na fisiopatologia da resistência à insulina e DM2. (85) A inibição desta proteína aumenta a produção de citocinas anti-inflamatórias (como a IL-10) e inibe a produção de citocinas pró-inflamatórias (como a IL-1 β , IL-6, IFN- γ). (5,6)

Assim, a via de sinalização PI3K/Akt/GSK-3 possui um papel importante na modelação da inflamação, sendo o efeito inibitório da insulina sobre a GSK-3 uma das formas pelas quais esta hormona modela a resposta inflamatória.

A resistência central à insulina está associada a uma diminuição da expressão da própria insulina e dos seus recetores. (86) Sendo assim, verifica-se uma diminuição do papel protetor da insulina contra a inibição de acumulação de β -amilóide, que por sua vez inibe a ligação da insulina ao seu recetor. (87) A diminuição da sensibilidade dos RI e défices na própria sinalização intracelular ocorrem tanto na DA como na DM2, e impedem os efeitos neuroprotetores e neurotróficos da insulina, aumentando a vulnerabilidade do cérebro à neurodegeneração. (88)

Como já tem sido referido, a hiperfosforilação da proteína tau e a alteração do metabolismo da β -amilóide são marcos fisiopatológicos da DA, estando também presentes na DM2. A acumulação extracelular do peptídeo β -amilóide leva à formação de placas senis no cérebro do doente com DA, enquanto que a sua acumulação pancreática na DM2 leva à formação de polipeptídeo dos ilhéus (IAPP- *islet amyloid polypeptide*). Tal como a proteína β -amilóide é tóxica para os neurónios, o IAPP é tóxico para os ilhéus de Langerhans. (89)

Verifica-se que a amiloidogênese pancreática está aumentada na DA, e que a densidade de placas senis cerebrais está relacionada com a duração da DM. (89) As alterações na sinalização da insulina afetam o metabolismo β -amilóide, causando a sua acumulação e a hiperfosforilação da proteína tau, processos associados à perda e degeneração neuronal. Estes efeitos são mais pronunciados na DM2. (90) A insulina também estimula a interiorização dos oligômeros de β -amilóide, protegendo desta forma as sinapses. (5)

Alterações no metabolismo cerebral do colesterol facilitam a interação entre a patogênese da DA e DM. Níveis elevados de colesterol circulante (associados muitas vezes à DM2) são um fator de risco para o desenvolvimento de DA, já que modula a síntese de β -amilóide, inibe a sua depuração e potencia a sua interação com as membranas neuronais. Além disto, o peptídeo β -amilóide liga-se ao colesterol, formando produtos com alta toxicidade neuronal que alteram as vias de sinalização da insulina. (5,6)

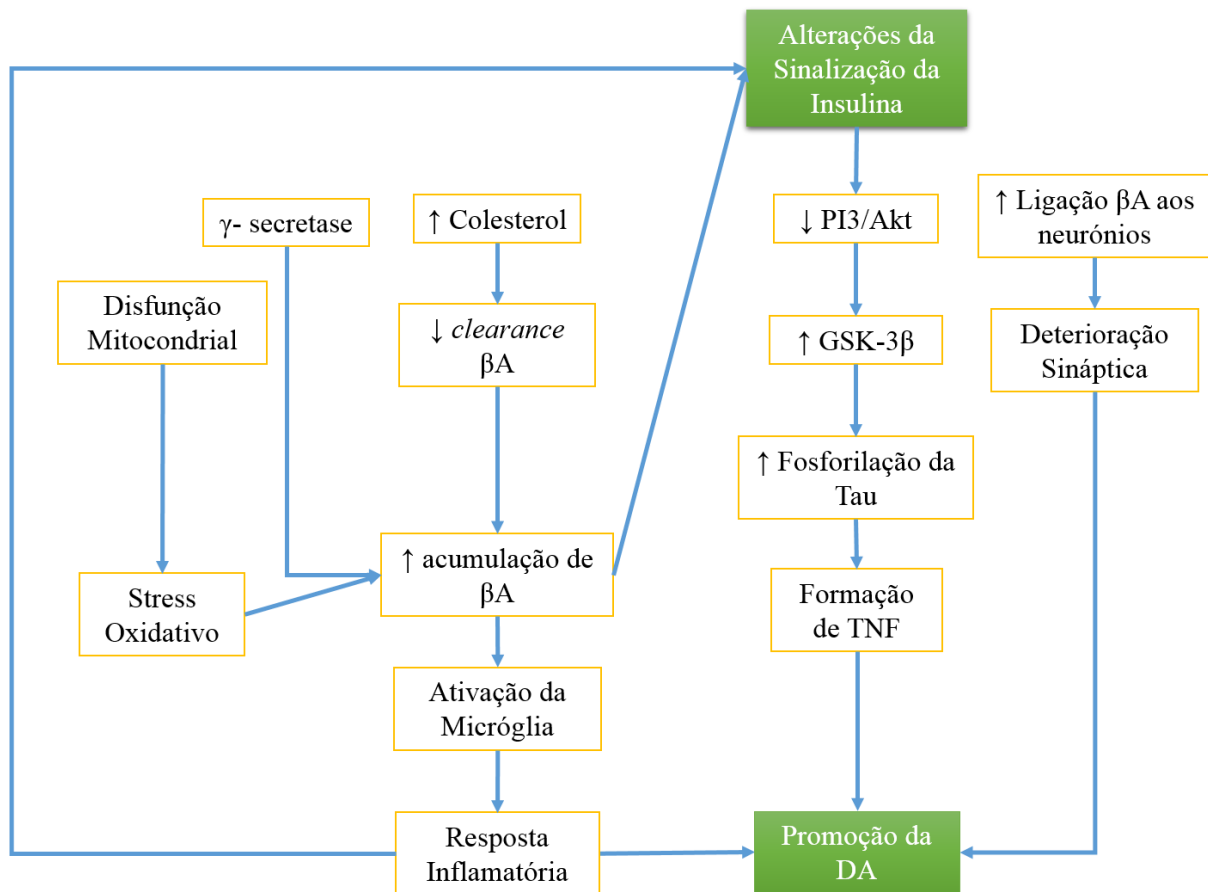


Figura 4 Associação entre alterações da sinalização da insulina e a fisiopatologia da Doença de Alzheimer. βA, peptídeo β-amilóide; TNF, tranças neurofibrilares; DA, Doença de Alzheimer; GSK-3β, glicogénio sintase quinase 3 beta; PI3K, fosfoinositol 3-cinase

Adaptado de *Insulin in the brain: its pathophysiological implications for states related with central insulin resistance, type 2 diabetes and alzheimer's disease* (Blázquez E, Velázquez E, Hurtado-carneiro, 2014)

Doença de Parkinson

A doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa caracterizado pela disfunção dos neurónios dopaminérgicos dos gânglios da base. (91) Existe evidência experimental e epidemiológica que mostra que distúrbios da insulina estão relacionados com esta doença.

Verifica-se uma densidade moderada a elevada de RI na área tegmental ventral e substância nigra (núcleos do tronco encefálico dando origem às vias dopaminérgicas), sugerindo que a insulina poderá influenciar a sua função. Foi demonstrado que os RI e mRNA

da insulina está diminuída nos neurónios da substância nigra nos doentes com DP, podendo esta disfunção da insulina/sistema de RI preceder a perda de neurónios dopaminérgicos. Além disto, estudos animais indicam que a hiperglicemia crónica diminui a transmissão dopaminérgica e aumenta a sensibilidade dos recetores dopaminérgicos pós-sinápticos. Também se verificou que animais diabéticos são mais resistentes aos efeitos motores e comportamentais do agonista da dopamina. Por outro lado, a concentração sérica de insulina está diminuída em modelos roedores de DP, podendo isto dever-se a uma reação autoimune que se pensa que ocorra em doentes parkinsónicos. Este processo poderá relacionar-se com uma disfunção da homeostasia da insulina e processo neurodegenerativo ocorrente na DP. Sendo assim, parece existir uma correlação entre a desregulação da insulina e DP em ambos os sentidos, sendo que se afetam mutuamente. (6)

Doença de Huntington

A doença de Huntington (DH) é uma doença genética autossómica dominante, caracterizada pela produção de uma forma alterada da proteína huntingtina. A acumulação desta proteína causa a disfunção progressiva e morte neuronal, particularmente no corpo estriado e córtex. As manifestações clínicas da DH incluem distúrbios motores, declínio cognitivo e patologias psiquiátricas. (92)

Dados preliminares de vários estudos experimentais e clínicos mostram que a DH poderá estar associada a distúrbios da insulina e DM. (5,6) O processo neuroinflamatório também possui um papel crítico no desenvolvimento e progressão da DH. Estão disponíveis linhas de evidência que mostram que anti-inflamatórios e fármacos sensibilizadores à insulina possuem efeitos protetores em modelos experimentais de DH e em alguns ensaios clínicos. (6)

Depressão

Existem várias linhas de evidência que mostram uma associação entre a DM e estados de depressão e ansiedade, mas não se sabe em que sentido se processa esta relação. (6)

Verificou-se que a resistência à insulina está associada a estados depressivos (93,94), tendo sido proposto que a depressão possa ativar o eixo adrenérgico, com desenvolvimento de DM2 (95). Também o risco de desenvolvimento de depressão era significativamente mais elevado nos indivíduos diabéticos, comparativamente aos indivíduos saudáveis (94), sendo a depressão dos doentes diabéticos mais grave que a da restante população (6).

Distúrbios psiquiátricos como a depressão perturbam o controlo glicémico, podendo por isso constituir uma fator de risco para o desenvolvimento de DM e complicações da DM. (96)

A serotonina (5-HT) é um neurotransmissor e neuromodulador no SNC que apresenta um papel no humor e comportamento. Distúrbios da sua sinalização estão implicados na fisiopatologia de várias perturbações psiquiátricas como a depressão. (6)

Várias linhas de evidência disponíveis mostram que distúrbios da insulina afetam o metabolismo de monoaminas cerebrais, nomeadamente 5-HT, dopamina e noradrenalina, tanto em modelos animais de DM como em humanos diabéticos. (6) Além da diminuição verificada na síntese de serotonina em modelos animais com DM, a disfunção da insulina poderá também afetar a expressão e função de recetores serotoninérgicos no cérebro. Para um modelo de ratos diabéticos, foi demonstrado que a densidade dos recetores 5-HT_{2A} está aumentada no córtex frontal (6); por outro lado, os recetores 5-HT_{1A} e 5-HT_{2A} apresentam baixa sensibilidade, sendo que a reposição de insulina restaura a sensibilidade para níveis normais (97). Também foi demonstrado um aumento da afinidade e sobre expressão de recetores 5-HT_{2A}, alterações revertidas pelo tratamento com insulina. (6)

Evidências recentes mostram que a depressão está associada a processos de neuroinflamação. Os níveis de citocinas pró-inflamatórias estão aumentadas no plasma, LCE e

cérebro de doentes com depressão major, sendo que o tratamento com antidepressivos restaura-os para níveis normais. (6) Como anteriormente referido, a disfunção da insulina apresenta um papel crítico no processo neuroinflamatório. Por esse motivo, a neuroinflamação poderá ser o fator comum que relaciona distúrbios neurodegenerativos e neuropsiquiátricos à disfunção da insulina.

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Apesar da aquisição de glicose no cérebro ser independente da insulina, a presença de recetores desta hormona no SNC levanta a questão das funções da insulina no cérebro. Ainda não existe um consenso quanto à sua origem a nível cerebral. Existem várias hipóteses: a sua produção central, comprovada pela existência de peptídeo C e mRNA de preproinsulina no SNC; uma origem periférica com passagem pela BHE através de um sistema de transportes saturável; ou a associação de ambas.

Apesar das inúmeras questões por responder, existe um número crescente de evidências que comprovam o contributo da insulina central em várias funções fisiológicas. A sinalização central da insulina influencia o metabolismo energético, ao inibir a neoglicogénese hepática, e provoca uma diminuição na ingestão alimentar e uma perda de peso, alterações mais observadas no género masculino. Esta hormona também apresenta um papel relevante na reprodução, ao estimular a libertação de GnRH pelo hipotálamo. Verifica-se também que a insulina apresenta uma função neuromoduladora importante, nomeadamente na transmissão glutaminérgica, GABAérgica, noradrenérgica e colinérgica, interferindo por isso em processos cognitivos e de memória. Este papel da insulina poderá explicar a associação de síndromes de resistência à insulina e DM com piores desempenhos cognitivos, quando comparados com indivíduos saudáveis. Esta hormona apresenta propriedades neuroprotetoras importantes: inibe a apoptose, minora os efeitos deletérios do stress oxidativo e da isquemia e diminui a toxicidade decorrente

da acumulação do peptídeo β -amilóide. Talvez por isso, disfunções centrais da insulina estejam relacionadas com o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas.

A DA é a demência mais prevalente na população, apresentando vários mecanismos fisiopatológicos comuns à DM, nomeadamente processos inflamatórios e resistência à insulina. Verificou-se que a disfunção da sinalização central da insulina leva a uma diminuição da sua capacidade neuroprotetora, com maior acumulação β -amilóide, aumento da formação de tranças neurofibrilares e deterioração sináptica, com maior propensão ao desenvolvimento de DA. Além desta, existem muitas patologias neuropsiquiátricas (como a DH, DP, depressão e esquizofrenia) em que distúrbios da insulina apresentam um papel patológico.

Tendo em conta estes resultados, é possível que a utilização da insulina enquanto importante arma terapêutica se estenda para além do seu conhecido papel na DM. Têm surgido estudos sobre o efeito de terapêuticas baseadas na insulina no declínio cognitivo em doentes com DA. Diferentes métodos de administração associaram-se a diferentes resultados. A infusão intravenosa de insulina não é um método viável de tratamento, devido aos potenciais efeitos adversos, como a hipoglicemia. Estudos com a utilização de sensibilizadores à insulina, nomeadamente a rosiglitazona, apresentaram resultados inconsistentes. A terapêutica intranasal com insulina será talvez o método mais promissor, tendo revelado resultados positivos em vários estudos clínicos. (98) É necessária a realização de mais estudos para determinar a segurança da administração intranasal crónica de insulina, e para melhor definir o seu potencial como terapêutica na DA.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Professora Doutora Leonor Gomes, pela disponibilidade e orientação manifestada. Agradeço à Paula Marques, pela revisão e comentários úteis em versões prévias do trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Mantzoros C, Serdy S. Insulin action [Internet]. 2012 [cited 2015 Jan 18]. Available from: <http://firedrops.centelia.net/uptodate/contents/mobipreview.htm?24/58/25511>
2. Banks W a., Owen JB, Erickson M a. Insulin in the brain: There and back again. *Pharmacol Ther.* 2012;136:82–93.
3. Ghasemi R, Haeri A, Dargahi L, Mohamed Z, Ahmadiani A. Insulin in the brain: Sources, localization and functions. *Mol Neurobiol.* 2013;47:145–71.
4. Kleinridders A, Ferris H a., Cai W, Kahn CR. Insulin action in brain regulates systemic metabolism and brain function. *Diabetes.* 2014;63:2232–43.
5. Blázquez E, Velázquez E, Hurtado-carneiro V. Insulin in the brain: its pathophysiological implications for states related with central insulin resistance , type 2 diabetes and alzheimer ' s disease. 2014;5:1–21.
6. Ghasemi R, Dargahi L, Haeri A, Moosavi M, Mohamed Z, Ahmadiani A. Brain insulin dysregulation: Implication for neurological and neuropsychiatric disorders. *Mol Neurobiol.* 2013;47:1046–65.
7. Kroner Z. The relationship between Alzheimer's disease and diabetes: Type 3 diabetes? *Altern Med Rev.* 2009;14:373–9.
8. Hill JM, Lesniak M a, Pert CB, Roth J. Autoradiographic localization of insulin receptors in rat brain: prominence in olfactory and limbic areas. *Neuroscience.* 1986;17:1127–38.
9. Werther G, Hogg a, Oldfield B, McKinley M, Figdor R, Allen A, et al. Localization and characterization of insulin receptors in rat brain and pituitary gland using in vitro autoradiography and computerized densitometry. *Endocrinology* [Internet]. 1987;121:1562–70. Available from: <http://press.endocrine.org/doi/abs/10.1210/endo-121-4-1562>
10. Abbott M a, Wells DG, Fallon JR. The insulin receptor tyrosine kinase substrate p58/53 and the insulin receptor are components of CNS synapses. *J Neurosci.* 1999;19:7300–8.
11. Potau N, Escofet M, Martinez M. Ontogenesis of insulin receptors in human cerebral cortex. *Journal Endocrinology* [Internet]. 1991;53–8. Available from: <http://link.springer.com/article/10.1007/BF03350263>
12. Whittaker J. Structure and function of the insulin receptor [Internet]. 2013 [cited 2015 Jan 22]. Available from: <http://firedrops.centelia.net/uptodate/contents/mobipreview.htm?6/23/6522>
13. LeRoith D, Lowe WL, Shemer J, Raizada MK, Ota a. Development of brain insulin receptors. *Int J Biochem.* 1988;20:225–30.
14. Zahniser NR, Goens MB, Hanaway PJ, Vynch J V. Characterization and Regulation of Insulin Receptors in Rat Brain. *J Neurochem.* 1984;42(1981):1354–62.

15. Heidenreich K a, Zahniser NR, Berhanu P, Brandenburg D, Olefsky JM. Structural differences between insulin receptors in the brain and peripheral target tissues. *J Biol Chem.* 1983;258:8527–30.
16. Banks W a, Jaspan JB, Huang W, Kastin a J. Transport of insulin across the blood brain barrier: saturability at euglycaemic doses of insulin. *Peptides.* 1997;18:1423–9.
17. Dorn a., Bernstein HG, Rinne a., Ziegler M, Hahn HJ, Ansorge S. Insulin- and glucagonlike peptides in the brain. *Anat Rec.* 1983;207:69–77.
18. Birch NP, Christie DL, Renwick a. GC. Proinsulin-like material in mouse foetal brain cell cultures. *FEBS Lett.* 1984;168:299–302.
19. Frölich L, Blum-Degen D, Bernstein H-G, Engelsberger S, Humrich J, Laufer S, et al. Brain insulin and insulin receptors in aging and sporadic Alzheimer’s disease. *J Neural Transm.* 1998;105:423.
20. Devaskar SU, Singh BS, Carnaghi LR, Rajakumar P a., Giddings SJ. Insulin II gene expression in rat central nervous system. *Regul Pept.* 1993;48:55–63.
21. Devaskar SU, Giddings SJ, Rajakumar P a, Carnaghi LR, Menon RK, Zahm DS. Insulin gene expression and insulin synthesis in mammalian neuronal cells. *J Biol Chem.* 1994;269:8445–54.
22. Woods SC, Lotter EC, McKay LD, Porte D. Chronic intracerebroventricular infusion of insulin reduces food intake and body weight of baboons. *Nature.* 1979;282:503–5.
23. Brief DJ, Davis JD. Reduction of food intake and body weight by chronic intraventricular insulin infusion. *Brain Res Bull.* 1984;12:571–5.
24. Foster L a, Ames NK, Emery RS. Food intake and serum insulin responses to intraventricular infusions of insulin and IGF-I. *Physiol Behav.* 1991;50:745–9.
25. Clegg DJ, Riedy C a., Smith K a. B, Benoit SC, Woods SC. Differential Sensitivity to Central Leptin and Insulin in Male and Female Rats. *Diabetes.* 2003;52:682–7.
26. Hallschmid M, Benedict C, Schultes B, Fehm HL, Born J, Kern W. Intranasal insulin reduces body fat in men but not in women. *Diabetes.* 2004;53:3024–9.
27. Obici S, Zhang BB, Karkanias G, Rossetti L. Hypothalamic insulin signaling is required for inhibition of glucose production. *Nat Med.* 2002;8:1376–82.
28. Action BI. Insulin Regulates Brain Function , but How Does It Get There? 2014;63:3992–7.
29. Könner a. C, Janoschek R, Plum L, Jordan SD, Rother E, Ma X, et al. Insulin Action in AgRP-Expressing Neurons Is Required for Suppression of Hepatic Glucose Production. *Cell Metab.* 2007;5:438–49.
30. Okamoto H, Obici S, Accili D, Rossetti L. Restoration of liver insulin signaling in Insr knockout mice fails to normalize hepatic insulin action. *J.Clin.Invest.* 2005;115:1314-1322

31. Ramnanan CJ, Kraft G, Smith MS, Farmer B, Neal D, Williams PE, et al. Interaction between the central and peripheral effects of insulin in controlling hepatic glucose metabolism in the conscious dog. *Diabetes*. 2013;62:74–84.
32. Fernandez-Fernandez R, Martini a. C, Navarro VM, Castellano JM, Dieguez C, Aguilar E, et al. Novel signals for the integration of energy balance and reproduction. *Mol Cell Endocrinol*. 2006;254-255:127–32.
33. Miller DW, Blache D, Martin GB. The role of intracerebral insulin in the effect of nutrition on gonadotrophin secretion in mature male sheep. *J Endocrinol*. 1995;147(Grossman):321–9.
34. Dong Q, Lazarus RM, Wong LS, Vellios M, Handelsman DJ. Pulsatile LH secretion in streptozotocin-induced diabetes in the rat. *J Endocrinol*. 1991;131:49–55.
35. Hileman SM, Schillo KK, Hall JB. Effects of acute, intracerebroventricular administration of insulin on serum concentrations of luteinizing hormone, insulin, and glucose in ovariectomized lambs during restricted and ad libitum feed intake. *Biol Reprod*. 1993;48:117–24.
36. Siegal GJ, Albers RW, Brady ST, Price DL. *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects*. 7 ed. Amsterdam: Elsevier. 2006; 859-874
37. Hoyer S, Henneberg N, Knapp S, Lannert H, Martin E. Brain glucose metabolism is controlled by amplification and desensitization of the neuronal insulin receptor. *Ann N Y Acad Sci*. 1996;777:374–9.
38. Henneberg N, Hoyer S. Short-term or long-term intracerebroventricular (i.c.v) infusion of insulin exhibits a discrete anabolic effect on cerebral energy metabolism in the rat. *Neurosci Biobehav Rev*. 1994;175:153–6.
39. Zhao W-Q, Chen H, Quon MJ, Alkon DL. Insulin and the insulin receptor in experimental models of learning and memory. *Eur J Pharmacol*. 2004;490:71–81.
40. Skeberdis V a, Lan J, Zheng X, Zukin RS, Bennett M V. Insulin promotes rapid delivery of N-methyl-D- aspartate receptors to the cell surface by exocytosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98:3561–6.
41. Liu L, Brown JC, Webster WW, Morrisett R a, Monaghan DT. Insulin potentiates N-methyl-D-aspartate receptor activity in *Xenopus* oocytes and rat hippocampus. *Neurosci Lett*. 1995;192:5–8.
42. Huang C-C, Lee C-C, Hsu K-S. An investigation into signal transduction mechanisms involved in insulin-induced long-term depression in the CA1 region of the hippocampus. *J Neurochem*. 2004;89:217–31.
43. Ahmadian G, Ju W, Liu L, Wyszynski M, Lee SH, Dunah AW, et al. Tyrosine phosphorylation of GluR2 is required for insulin-stimulated AMPA receptor endocytosis and LTD. *EMBO J*. 2004;23:1040–50.
44. Choopani S, Moosavi M, Naghdi N. Involvement of nitric oxide in insulin induced memory improvement. *Peptides*. 2008;29:898–903.

45. Reger M a., Watson GS, Frey WH, Baker LD, Cholerton B, Keeling ML, et al. Effects of intranasal insulin on cognition in memory-impaired older adults: Modulation by APOE genotype. *Neurobiol Aging*. 2006;27:451–8.
46. Benedict C, Hallschmid M, Schmitz K, Schultes B, Ratter F, Fehm HL, et al. Intranasal Insulin Improves Memory in Humans: Superiority of Insulin Aspart. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2006;32:239–43. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/sj.npp.1301193>
47. Benedict C, Hallschmid M, Hatke A, Schultes B, Fehm HL, Born J, et al. Intranasal insulin improves memory in humans. *Psychoneuroendocrinology*. 2004;29:1326–34.
48. Hallschmid M, Benedict C, Schultes B, Born J, Kern W. Obese men respond to cognitive but not to catabolic brain insulin signaling. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32:275–82.
49. Reger MA, Watson GS, Green PS, Baker LD, Cholerton B, Fishel MA, et al. Intranasal insulin administration dose-dependently modulates verbal memory and plasma B-amyloid in memory-impaired older adults. *J Alzheimer's Dis*. 2008;29:997–1003.
50. Benedict C, Kern W, Schultes B, Born J, Hallschmid M. Differential sensitivity of men and women to anorexigenic and memory-improving effects of intranasal insulin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:1339–44.
51. Krug R, Benedict C, Born J, Hallschmid M. Comparable sensitivity of postmenopausal and young women to the effects of intranasal insulin on food intake and working memory. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:468–72.
52. Kern W, Peters A, Fruehwald-Schultes B, Deininger E, Born J, Fehm HL. Improving influence of insulin on cognitive functions in humans. *Neuroendocrinology*. 2001;74:270–80.
53. Park CR, Seeley RJ, Craft S, Woods SC. Intracerebroventricular insulin enhances memory in a passive-avoidance task. *Physiol Behav*. 2000;68:509–14.
54. Schwarzberg H, Bernstein HG, Reiser M, Günther O. Intracerebroventricular administration of insulin attenuates retrieval of a passive avoidance response in rats. *Neuropeptides*. 1989;13:79–81.
55. McNay EC, Ong CT, McCrimmon RJ, Cresswell J, Bogan JS, Sherwin RS. Hippocampal memory processes are modulated by insulin and high-fat-induced insulin resistance. *Neurobiol Learn Mem* [Internet]. Elsevier Inc.; 2010;93:546–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nlm.2010.02.002>
56. Allen K V., Frier BM, Strachan MWJ. The relationship between type 2 diabetes and cognitive dysfunction: Longitudinal studies and their methodological limitations. *Eur J Pharmacol*. 2004;490:169–75.
57. Ryan CM, Geckle M. Why is learning and memory dysfunction in Type 2 diabetes limited to older adults? *Diabetes Metab Res Rev*. 2000;16:308–15.
58. Wozniak M, Rydzewski B, Baker SP, Raizada MK. The cellular and physiological actions of insulin in the central nervous system. *Neurochem Int*. 1993;22:1–10.

59. Velázquez E, Blázquez E, Ruiz-Albusac JM. Synergistic effect of glucagon-like peptide 2 (GLP-2) and of key growth factors on the proliferation of cultured rat astrocytes. Evidence for reciprocal upregulation of the mRNAs for GLP-2 and IGF-I receptors. *Mol Neurobiol.* 2009;40:183–93.
60. Heni M, Hennige AM, Peter A, Siegel-Axel D, Ordelheide AM, Krebs N, et al. Insulin promotes Glycogen storage and cell proliferation in primary human Astrocytes. *PLoS One* 6(6). 2011
61. Nemoto T, Yanagita T, Satoh S, Maruta T, Kanai T, Murakami M, et al. Insulin-induced neurite-like process outgrowth: Acceleration of tau protein synthesis via a phosphoinositide 3-kinase~mammalian target of rapamycin pathway. *Neurochem Int* [Internet]. Elsevier B.V.; 2011;59:880–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuint.2011.08.002>
62. Ryu BR, Ko HW, Jou I, Noh JS, Gwag BJ. Phosphatidylinositol 3-kinase-mediated regulation of neuronal apoptosis and necrosis by insulin and IGF-I. *J Neurobiol.* 1999;39:536–46.
63. Li Z-G, Zhang W, Grunberger G, Sima A a F. Hippocampal neuronal apoptosis in type 1 diabetes. *Brain Res.* 2002;946:221–31.
64. Li J, Li L, Chang L, Wang Z, Xu Y. Stem cell factor protects against neuronal apoptosis by activating AKT / ERK in diabetic mice Stem cell factor protects against neuronal apoptosis by activating AKT / ERK in diabetic mice. *Med Biol.* 2009;42: 1044-1049
65. Rensink a. a M, Otte-Höller I, De Boer R, Bosch RR, Ten Donkelaar HJ, De Waal RMW, et al. Insulin inhibits amyloid β -induced cell death in cultured human brain pericytes. *Neurobiol Aging.* 2004;25:93–103.
66. Takadera T, Sakura N, Mohri T, Hashimoto T. Toxic effect of a beta-amyloid peptide (beta 22-35) on the hippocampal neuron and its prevention. *Neurosci Lett.* 1993;161:41–4.
67. Duarte AI, Santos MS, Seïça R, De Oliveira CR. Insulin affects synaptosomal GABA and glutamate transport under oxidative stress conditions. *Brain Res.* 2003;977:23–30.
68. Hamabe W, Fujita R, Ueda H. Insulin receptor-protein kinase C-gamma signaling mediates inhibition of hypoxia-induced necrosis of cortical neurons. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005;313:1027–34.
69. Voll CL, Auer RN. Insulin attenuates ischemic brain damage independent of its hypoglycemic effect. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1991;11(c):1006–14.
70. Zhu CZ, Auer RN. Intraventricular administration of insulin and IGF-1 in transient forebrain ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1994;14:237–42.
71. Yager JY, Heitjan DF, Towfighi J, Vannucci RC. Effect of insulin-induced and fasting hypoglycemia on perinatal hypoxic-ischemic brain damage. *Pediatr Res.* 1992;31:138–42.
72. Cheng B, Mattson MP. IGF-I and IGF-II protect cultured hippocampal and septal neurons against calcium-mediated hypoglycemic damage. *J Neurosci.* 1992;12:1558–66.

73. Rizk NN, Rafols J a., Dunbar JC. Cerebral ischemia-induced apoptosis and necrosis in normal and diabetic rats: Effects of insulin and C-peptide. *Brain Res.* 2006;1096:204–12.
74. Sun X, Yao H, Douglas RM, Gu XQ, Wang J, Haddad GG. InsulinPI3K signaling protects dentate neurons from oxygen-glucose deprivation in organotypic slice cultures. *J Neurochem.* 2010;112:377–88.
75. Shuaib a., Ijaz MS, Waqar T, Voll C, Kanthan R, Miyashita H, et al. Insulin elevates hippocampal GABA levels during ischemia. This is independent of its hypoglycemic effect. *Neuroscience.* 1995;67:809–14.
76. Levin BE, Israel P, Figlewicz Lattemann DP. Insulin selectively downregulates α 2-adrenoceptors in the arcuate and dorsomedial nucleus. *Brain Res Bull.* 1998;45:179–81.
77. Sociedade Portuguesa de Diabetologia. *Diabetes Factos e Números 2014. Relatório Anual do Observatório Nacional para a Diabetes.* 2014; 8-11
78. WHO. Dementia. World Health Organization; 2012 [cited 2015 Feb 22];(Fact sheet nº 362). Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/en/>
79. Anderson HS. Alzheimer Disease [Internet]. 2015 [cited 2015 Feb 22]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/1134817-overview#aw2aab6b2b6aa>
80. Kuusisto J, Koivisto K, Mykkänen L, Helkala E, Vanhanen M, Hänninen T, et al. Association between features of the insulin resistance syndrome and Alzheimer ' s disease independently of apolipoprotein E4 phenotype : cross sectional population based study. 1997;315:1045–9.
81. Akomolafe A, Beiser A, Meigs JB, Au R, Green RC, Farrer LA, et al. Diabetes Mellitus and Risk of Developing Alzheimer Disease. 2006;63:1551-1555
82. Chen Z, Zhong C. Decoding Alzheimer's disease from perturbed cerebral glucose metabolism: Implications for diagnostic and therapeutic strategies. *Prog Neurobiol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2013;108:21–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.06.004>
83. Mosconi L. Brain glucose metabolism in the early and specific diagnosis of Alzheimer's disease: FDG-PET studies in MCI and AD. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2005;32:486–510.
84. Sheng JG, Bora SH, Xu G, Borchelt DR, Price DL, Koliatsos VE. Lipopolysaccharide-induced-neuroinflammation increases intracellular accumulation of amyloid precursor protein and amyloid beta peptide in APPswe transgenic mice. *Neurobiol Dis.* 2003;14:133–45.
85. Avila J, Wandosell F, Hernández F. Role of glycogen synthase kinase-3 in Alzheimer's disease pathogenesis and glycogen synthase kinase-3 inhibitors. *Expert Rev Neurother.* 2010;10:703–10.
86. Steen E, Terry BM, Rivera EJ, Cannon JL, Neely TR, Tavares R, et al. Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease--is this type 3 diabetes? *J Alzheimers Dis.* 2005;7:63–80.

87. Zhao WQ, Lacor PN, Chen H, Lambert MP, Quon MJ, Krafft G a., et al. Insulin receptor dysfunction impairs cellular clearance of neurotoxic oligomeric A β . *J Biol Chem.* 2009;284:18742–53.
88. Hölscher C. Diabetes as a risk factor for Alzheimer's disease: insulin signalling impairment in the brain as an alternative model of Alzheimer's disease. *Biochem Soc Trans.* 2011;39:891–7.
89. Janson J, Laedtke T, Parisi JE, O'Brien P, Petersen RC, Butler PC. Increased Risk of Type 2 Diabetes in Alzheimer Disease. *Diabetes.* 2004;53:474–81.
90. Li Z, Zhang W, Sima A a F. Alzheimer-Like Changes in Rat Models of Spontaneous Diabetes. *Biomed Res.* 2007;56:1817–24.
91. Hauser R. Parkinson Disease [Internet]. Medscape. 2015 [cited 2015 Feb 16]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/1831191-overview>
92. Revilla FJ. Huntington Disease [Internet]. Medscape. 2014 [cited 2015 Feb 16]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/1150165-overview#a0101>
93. Knol MJ, Twisk JWR, Beekman a. TF, Heine RJ, Snoek FJ, Pouwer F. Depression as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis. *Diabetologia.* 2006;49:837–45.
94. Pan A, Lucas M, Sun Q, van Dam RM, Franco OH, Manson JE, et al. Bidirectional Association between Depression and Type 2 Diabetes in Women. *Arch Intern Med.* 2011;170:1884–91.
95. Pearson, Schmidt M, Patton G, Dwyer T, Blizzard L, Otahal P, et al. Cross-sectional associations in young adults. *Diabetes Care.* 2010;33:1128–33.
96. Miyata S, Hirano S, Kanei J. Diabetes attenuates the antidepressant-like effect mediated by the activation of 5-HT_{1A} receptors in the mouse tail suspension test. *Japanese J Neuropsychopharmacol.* 2004;24:159–63.
97. Li J-X, France CP. Food restriction and streptozotocin treatment decrease 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptor mediated behavioral effects in rats. *Behav Pharmacol.* 2012;29:997–1003.
98. Morris JK, Burns JM. Insulin: an emerging treatment for Alzheimer's disease dementia? *Curr Neurol Neurosci Rep* [Internet]. 2012;12:520–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22791280> \n<http://link.springer.com/article/10.1007/s11910-012-0297-0>