

Diabetes tipo 3 e doença de Alzheimer: aprofundamento crítico da interface metabólico-neurodegenerativa

Type 3 diabetes and Alzheimer's disease: a critical in-depth analysis of the metabolic–neurodegenerative interface

Pedro Paulo Coelho Nogueira¹, Eric de Oliveira Brandão², Danielle Cardoso Veloso dos Santos³, João Pedro Barros Gonzaga Dos Santos⁴, Laysa Maria Varjão Barbosa⁵, Leon Alves Da Silva Neto⁶, Maria Carolina Freitas de Lima⁷, Maria Luiza Nogueira Moreira⁸, Pedro Henrique Santiago Costa⁹, Raíssa dos Santos Mascarenhas¹⁰, Carlos Augusto Lucas Brandão¹¹

Resumo

O conceito de "diabetes tipo 3" surgiu na literatura neurocientífica como uma tentativa de nomear a complexa interface entre resistência à insulina cerebral e doença de Alzheimer. Contudo, essa terminologia frequentemente se confunde com uma patologia clínica distinta e já classificada: o diabetes mellitus pancreatogênico (DM3c). O presente artigo apresenta uma revisão narrativa sistemática da literatura (2005-2026) com o objetivo de diferenciar rigorosamente o diabetes tipo 3c do modelo de "diabetes cerebral" proposto para o Alzheimer, analisar os mecanismos fisiopatológicos comuns e divergentes, e discutir as implicações diagnósticas e terapêuticas. Foram consultadas as bases PubMed, SciELO, Web of Science e Scopus, com seleção final de 10 estudos. Os resultados evidenciam que, enquanto o DM3c decorre de lesão estrutural do pâncreas exógeno e endógeno, a resistência à insulina cerebral no Alzheimer envolve disfunção

¹ Faculdade de Tecnologia e Ciência - Feira de Santana - BA - Brasil - <https://orcid.org/0009-0002-1492-5162>

² Faculdade de Tecnologia e Ciência - Feira de Santana - BA - Brasil - <https://orcid.org/0009-0006-8096-3086>

³ Faculdade de Tecnologia e Ciência - Feira de Santana - BA - Brasil - <https://orcid.org/0009-0009-3115-8162>

⁴ Faculdade de Tecnologia e Ciência - Feira de Santana - BA - Brasil - <https://orcid.org/0009-0008-1299-8804>

⁵ Faculdade de Tecnologia e Ciência - Feira de Santana - BA - Brasil - <https://orcid.org/0009-0002-2663-7635>

⁶ Faculdade de Tecnologia e Ciência - Feira de Santana - BA - Brasil - <https://orcid.org/0009-0001-3831-4916>

⁷ Faculdade de Tecnologia e Ciência - Feira de Santana - BA - Brasil - <https://orcid.org/0000-0002-2591-842X>

⁸ Faculdade de Tecnologia e Ciência - Feira de Santana - BA - Brasil - <https://orcid.org/0009-0000-4496-0298>

⁹ Faculdade de Tecnologia e Ciência - Feira de Santana - BA - Brasil - <https://orcid.org/0009-0006-8687-1692>

¹⁰ Faculdade de Tecnologia e Ciência - Feira de Santana - BA - Brasil - <https://orcid.org/0009-0004-7274-5834>

¹¹ Universidade Estadual de Feira de Santana - BA - Brasil - <https://orcid.org/0000-0003-0204-574X>

do receptor insulínico no sistema nervoso central, acúmulo de beta-amiloide e hiperfosforilação da proteína tau, sem necessariamente cursar com hiperglicemia sistêmica. A sobreposição conceitual, embora heurísticamente útil, exige cautela clínica para evitar equívocos diagnósticos e terapêuticos.

Palavras-chave: diabetes tipo 3; diabetes pancreatogênico; doença de Alzheimer; resistência à insulina cerebral; revisão narrativa.

Abstract

The concept of "type 3 diabetes" has emerged in the neuroscientific literature as an attempt to name the complex interface between brain insulin resistance and Alzheimer's disease. However, this terminology often overlaps with a distinct and already classified clinical entity: pancreatogenic diabetes (DM3c). This article conducts a systematic narrative review of the literature (2005–2026) aiming to rigorously differentiate type 3c diabetes from the "brain diabetes" model proposed for Alzheimer's, analyze common and divergent pathophysiological mechanisms, and discuss diagnostic and therapeutic implications. PubMed, SciELO, Web of Science, and Scopus databases were consulted, with a final selection of 10 studies. Results show that while DM3c results from structural damage to both exocrine and endocrine pancreas, brain insulin resistance in Alzheimer's involves dysfunction of the insulin receptor in the central nervous system, beta-amyloid accumulation, and tau hyperphosphorylation, without necessarily presenting systemic hyperglycemia. The conceptual overlap, although heuristically useful, requires clinical caution to avoid diagnostic and therapeutic errors.

Keywords: type 3 diabetes; pancreatogenic diabetes; Alzheimer's disease; brain insulin resistance; narrative review.

1. Introdução

A diabetes mellitus constitui um grupo heterogêneo de doenças metabólicas caracterizadas por hiperglicemia crônica, decorrente de defeitos na secreção e/ou na ação da insulina. Classificações tradicionais distinguem diabetes tipo 1 (autoimune), tipo 2 (resistência periférica com deficiência relativa) e diabetes gestacional. Nas últimas décadas, no entanto, duas acepções do termo "diabetes tipo 3" ganharam relevância: o diabetes pancreatogênico (DM3c), consequente a doenças do pâncreas exócrino, e a denominada "diabetes cerebral" ou "tipo 3 de Alzheimer", proposta por de la Monte e Wands (2008) para descrever a resistência à insulina e a deficiência de sinalização insulínica no sistema nervoso central como fator patogênico central da doença de Alzheimer.

Essa ambiguidade terminológica gera riscos clínicos e acadêmicos. Por um lado, o DM3c permanece subdiagnosticado, pois seus critérios diagnósticos são pouco difundidos entre clínicos gerais e endocrinologistas. Por outro, a associação epidemiológica robusta entre diabetes tipo 2 e risco aumentado de Alzheimer (Biessels et al., 2006) fomenta a hipótese de que mecanismos metabólicos centrais –

especialmente resistência à insulina, inflamação de baixo grau e estresse oxidativo – contribuem diretamente para a neurodegeneração. A convergência dessas duas linhas de investigação exige um aprofundamento crítico para evitar simplificações reducionistas e orientar futuras pesquisas e abordagens terapêuticas.

O objetivo deste artigo é realizar uma revisão narrativa sistemática que: (1) diferencie claramente o diabetes tipo 3c pancreatogênico do modelo de resistência à insulina cerebral no Alzheimer; (2) analise os mecanismos patofisiológicos comuns e específicos; (3) discuta as implicações diagnósticas, clínicas e terapêuticas dessa distinção; e (4) identifique lacunas na literatura e direções futuras.

2. Referencial Teórico

2.1 Diabetes Tipo 3c (Pancreatogênico)

O diabetes mellitus pancreatogênico, classificado como DM3c pela American Diabetes Association (2026), resulta de doenças que lesionam o pâncreas exócrino de forma suficientemente extensa para comprometer também a massa e a função das ilhotas pancreáticas. Diferentemente dos tipos 1 e 2, a insulinopenia no DM3c não é primariamente autoimune nem vinculada à obesidade ou à resistência periférica, mas sim secundária à destruição ou disfunção das células β por processos inflamatórios, infiltrativos, obstrutivos ou cirúrgicos, figura 1.

2.1.1 Etiologia detalhada

As principais causas de DM3c incluem:

- **Pancreatite crônica:** responsável por cerca de 78% dos casos (Ewald e Hardt, 2013). A inflamação recorrente leva à fibrose progressiva e perda de parênquima, incluindo ilhotas. O risco de diabetes aumenta com a duração da doença e com a presença de calcificações pancreáticas.
- **Fibrose cística:** doença genética autossômica recessiva que causa obstrução dos ductos pancreáticos por secreções espessas, levando à atrofia e insuficiência exócrina e, posteriormente, endócrina. A prevalência de diabetes relacionada à fibrose cística (CFRD) aumenta com a idade, atingindo cerca de 40-50% dos adultos com a doença (Moran et al., 2010).
- **Hemocromatose:** sobrecarga de ferro que se deposita no pâncreas, causando dano direto às células β . A diabetes é uma das manifestações tardias mais comuns, frequentemente associada a cirrose e cardiomiopatia (Pietrangelo, 2010).
- **Pancreatite aguda grave:** episódios únicos de necrose pancreática podem resultar em perda significativa de massa de ilhotas, especialmente se houver necessidade de necrosectomia.
- **Câncer de pâncreas:** o adenocarcinoma ductal frequentemente causa diabetes de início recente, por mecanismos que incluem destruição do parênquima, mas

também secreção de fatores tumorais que induzem resistência à insulina (Pannala et al., 2008).

- **Pancreatectomia cirúrgica:** a ressecção parcial ou total leva à redução direta da massa de células β . O diabetes pós-pancreatectomia é geralmente frágil, com tendência a hipoglicemias devido à perda concomitante de células α produtoras de glucagon.
- **Outras causas:** pancreatite autoimune, trauma pancreático, doença de Von Hippel-Lindau, lipomatose pancreática, e certas drogas (como a pentamidina).

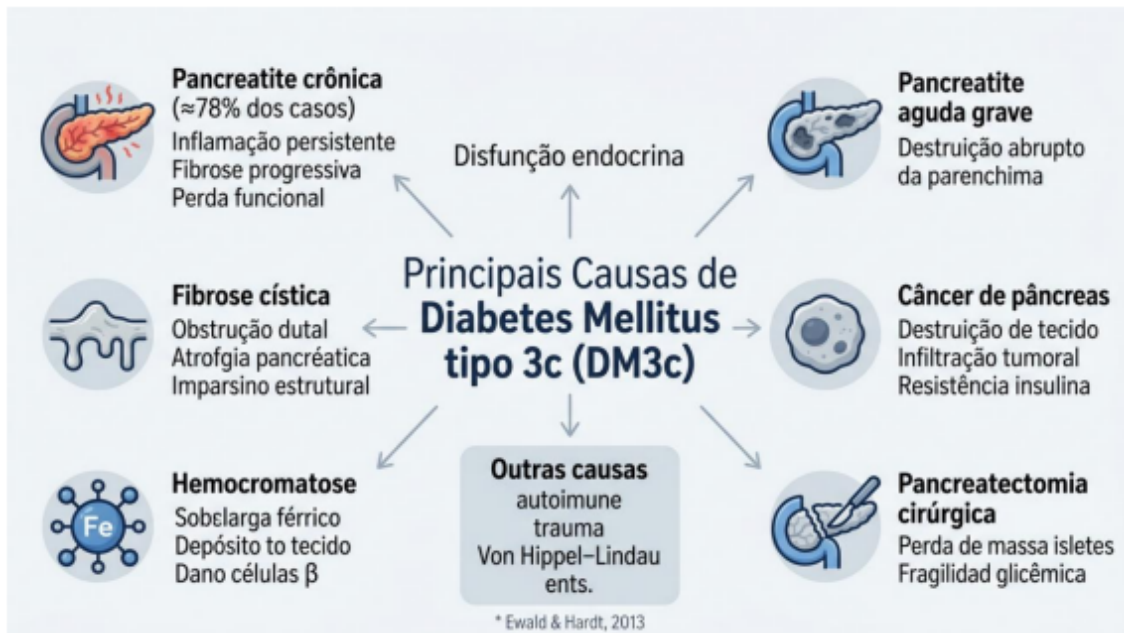


Figura 1. Esquema didático das principais causas de Diabetes Mellitus tipo 3c, baseado em Ewald & Hardt, 2013. Figura gerada por inteligência artificial.

2.1.2 Epidemiologia

A prevalência global do DM3c é difícil de estimar devido ao subdiagnóstico. Estima-se que representa entre 5% e 10% de todos os casos de diabetes em populações com alta prevalência de pancreatite crônica (Ewald, Bretzel e Hardt, 2007). Em países ocidentais, a pancreatite crônica alcoólica é a principal causa; em regiões tropicais, a pancreatite calcificante fibrocalculosa ainda é relevante. Na Europa, estudos de coorte indicam que até 8% dos pacientes diagnosticados com diabetes tipo 2 podem, na verdade, apresentar DM3c não reconhecido, especialmente quando a doença é diagnosticada após os 50 anos e associada a sintomas de insuficiência pancreática exócrina (esteatorreia, perda de peso) (Hardt et al., 2008).

2.1.3 Mecanismos de insulinopenia

Diferentemente do diabetes tipo 1, em que a destruição autoimune das células β é seletiva e completa, no DM3c a perda de células β é geralmente parcial e acompanhada de perda de células α (produtoras de glucagon) e células PP (produtoras de polipeptídeo pancreático). Isso resulta em um perfil hormonal complexo: insulinopenia associada a glucagonopenia relativa, o que torna esses pacientes mais propensos a hipoglicemias durante o tratamento com insulina. A perda da secreção de polipeptídeo pancreático também pode contribuir para a má digestão e perda de peso. Além disso, a função residual das ilhotas pode ser suficiente para manter a normoglicemia por anos, até que a massa de células β atinja um limiar crítico (geralmente abaixo de 20-30% do normal), vide figura 2.

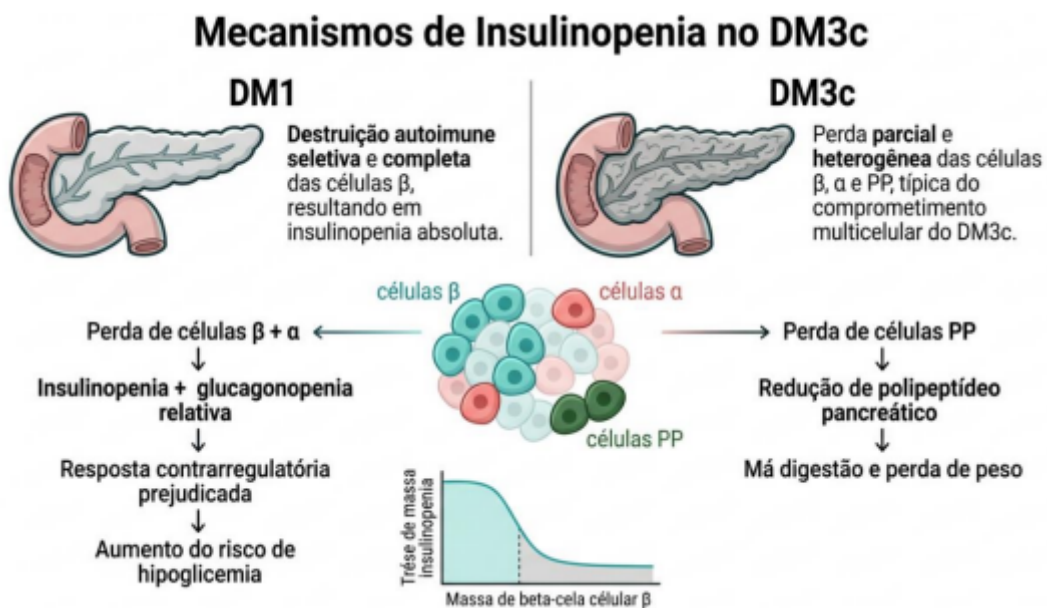


Figura 2. Mecanismos da Insulinoterapia no Diabetes tipo 3, imagem gerada por IA.

2.1.4 Comparação com diabetes tipo 1 e tipo 2 – Tabela 1

Característica	DM1	DM2	DM3c
Patogênese primária	Autoimune (destruição de células β)	Resistência periférica + deficiência relativa	Lesão estrutural do pâncreas
Insulinopenia	Completa e irreversível	Parcial e progressiva	Parcial (variável, dependente da causa)
Glucagon	Aumentado (falta de inibição pela insulina)	Normal a aumentado	Reduzido (perda de células α)

Autoanticorpos	Presentes (anti-GAD, anti-IA2, anti-insulina)	Ausentes	Ausentes
Obesidade	Incomum	Frequente (70-80% dos casos)	Variável
Esteatorreia	Ausente	Ausente	Presente (insuficiência exócrina)
Cetoacidose	Frequente (sem insulina exógena)	Rara (cetoacidose hiperosmolar)	Rara (proteção pelo glucagon baixo)
Resposta a sulfonilureias	Nenhuma	Variável	Limitada (insulinopenia severa)

2.1.5 Manifestações clínicas e desafios diagnósticos

O DM3c manifesta-se tipicamente com hiperglicemia leve a moderada, perda de peso inexplicada, esteatorreia, dor abdominal recorrente (se a pancreatite for ativa) e deficiências nutricionais (vitaminas lipossolúveis). O diagnóstico diferencial com diabetes tipo 2 é desafiador, especialmente em pacientes com mais de 50 anos e sobrepeso. Critérios propostos por Ewald e Hardt (2013) incluem: presença de doença pancreática exócrina confirmada (imagem, função), ausência de autoanticorpos, níveis reduzidos de peptídeo C, e evidência de insuficiência exócrina (elastase fecal).

2.2 Resistência à Insulina Cerebral e Doença de Alzheimer

2.2.1 A hipótese "diabetes do cérebro": fundamentação teórica

Em 2005, de la Monte e colaboradores observaram expressão reduzida de receptores de insulina e de seus substratos (IRS-1, IRS-2) em cérebros post-mortem de pacientes com doença de Alzheimer esporádica, acompanhada de redução dos níveis de fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1 e IGF-2). Essas alterações não eram explicadas por diabetes periférico, sugerindo um fenômeno restrito ao sistema nervoso central. Em 2008, os mesmos autores cunharam o termo "diabetes tipo 3" para designar essa condição neurodegenerativa que, embora não cursasse com hiperglicemia sistêmica, compartilhava mecanismos moleculares com a resistência à insulina periférica – especialmente sinalização defeituosa via PI3K/Akt e ativação de vias pró-inflamatórias (de la Monte e Wands, 2008), vide figura 3.

A hipótese ganhou robustez com estudos epidemiológicos demonstrando que diabetes tipo 2 aumenta em 50-100% o risco de desenvolver Alzheimer (Biessels et al., 2006), e que a resistência à insulina periférica, mesmo na ausência de diabetes franca, está associada a pior desempenho cognitivo e maior atrofia hipocampal (Craft, 2007). Esses achados sugerem que a resistência à insulina cerebral não é um fenômeno isolado, mas pode ser desencadeada ou amplificada por alterações metabólicas sistêmicas.

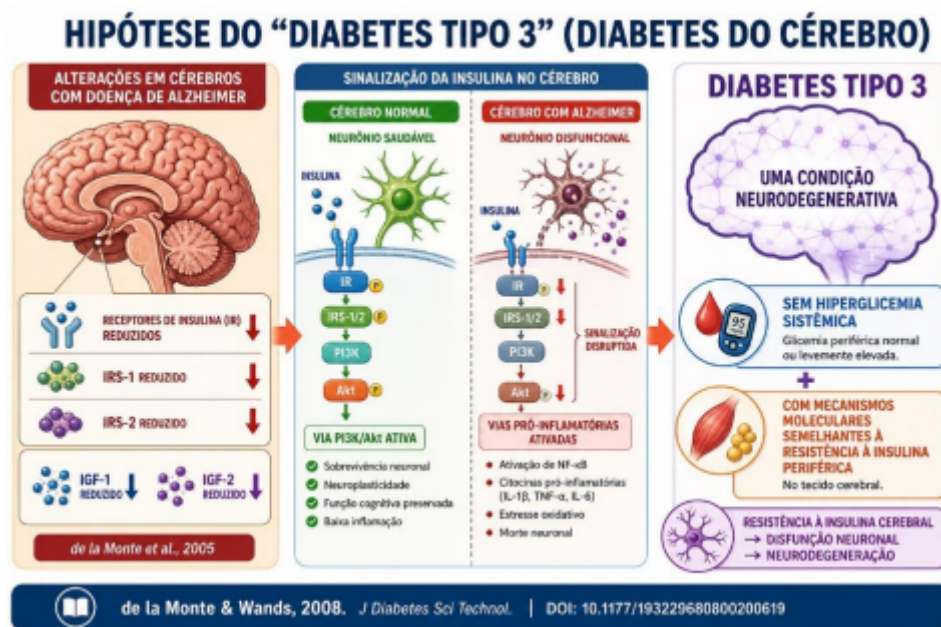


Figura 3. Representação esquemática, gerada por IA, dos principais conceitos da resistência à insulina e Alzheimer, baseado em de la Monte & Wands, 2008.

2.2.2 Insulina cerebral: produção, receptores e funções cognitivas

Tradicionalmente, acreditava-se que a insulina cerebral fosse exclusivamente de origem periférica, atravessando a barreira hematoencefálica (BHE) por transporte mediado por receptores. No entanto, evidências recentes indicam que o cérebro também sintetiza insulina localmente, embora em quantidades muito menores. Os receptores de insulina são amplamente distribuídos no sistema nervoso central, com maior densidade

no bulbo olfatório, hipotálamo, hipocampo e córtex cerebral – áreas cruciais para a cognição, memória e homeostase energética (Havrankova, Roth e Brownstein, 1978).

A insulina cerebral atua como um neuromodulador: facilita a plasticidade sináptica, regula a captação de glicose neuronal (principalmente via GLUT4 e GLUT8), modula a liberação de neurotransmissores (acetilcolina, norepinefrina) e promove a sobrevivência neuronal por ativação da via PI3K/Akt, que inibe a apoptose. Estudos com administração intranasal de insulina em humanos demonstraram melhora da memória declarativa e do fluxo sanguíneo cerebral em adultos jovens e idosos, corroborando seu papel cognitivo (Benedict et al., 2004; Craft et al., 2012).

2.2.3 Mecanismos de resistência à insulina cerebral no Alzheimer

A resistência à insulina cerebral na doença de Alzheimer envolve múltiplos mecanismos interconectados:

1. **Defeitos na sinalização insulínica:** em cérebros de pacientes com Alzheimer, observa-se redução da fosforilação de IRS-1 (em resíduos de tirosina ativadores) e aumento da fosforilação em serina (inativadora), fenômeno idêntico ao que ocorre no tecido muscular e adiposo na diabetes tipo 2 (Talbot et al., 2012). Isso leva à atenuação da via PI3K/Akt e consequente aumento da atividade de GSK-3 β , uma quinase que hiperfosforila a proteína tau.
2. **Acúmulo de beta-amiloide (A β):** os peptídeos A β , especialmente a espécie A β 42, formam oligômeros solúveis que se ligam a receptores de insulina e competem pelo sítio de ligação, exacerbando a resistência. Além disso, a via de sinalização insulínica regula o processamento da proteína precursora amiloide (APP): a ativação do receptor de insulina promove a clivagem não amiloidogênica (via α -secretase), enquanto a resistência favorece a clivagem amiloidogênica (via β e γ -secretases) – criando um ciclo vicioso (Zhao e Townsend, 2009).
3. **Hiperfosforilação da tau:** a GSK-3 β , desinibida pela falha na sinalização insulínica, fosforila excessivamente a proteína tau associada a microtúbulos, promovendo sua dissociação e agregação em emaranhados neurofibrilares. Esses emaranhados correlacionam-se mais fortemente com o declínio cognitivo do que as placas amiloides, em estágios avançados da doença.
4. **Inflamação crônica:** a resistência à insulina ativa vias pró-inflamatórias, incluindo NF- κ B e JNK, que promovem a liberação de citocinas (TNF- α , IL-6) por microglia e astrócitos. A inflamação, por sua vez, agrava a resistência insulínica, formando outro ciclo de retroalimentação positiva.
5. **Estresse oxidativo e disfunção mitocondrial:** a insulina regula a biogênese mitocondrial e a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS). Na resistência, há aumento do estresse oxidativo, que danifica proteínas, lipídios e DNA mitocondrial, comprometendo o metabolismo energético neuronal (Moreira, 2010).

6. **Alteração no metabolismo da glicose:** imagens de PET-FDG mostram hipometabolismo glicolítico cortical em pacientes com Alzheimer, décadas antes do início dos sintomas. Esse padrão se sobrepõe ao observado em cérebros de animais com resistência insulínica induzida, sugerindo um déficit energético primário (Mosconi et al., 2008).

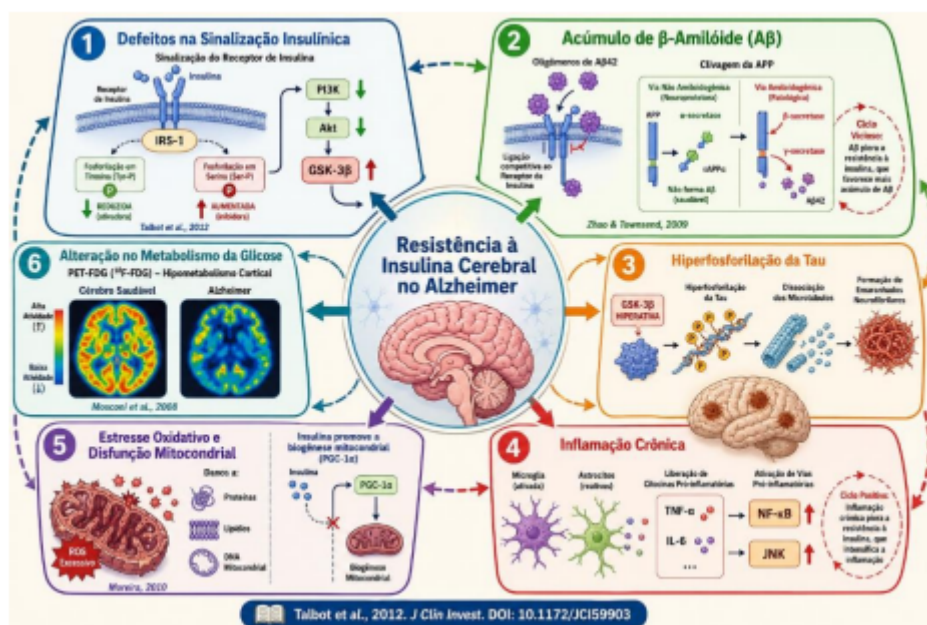


Figura 4. Representação esquemática, gerada por IA, dos mecanismos de resistência à insulina cerebral no Alzheimer, baseado em Talbot et al., 2012.

2.2.4 Epidemiologia e bidireccionalidade

A relação entre diabetes tipo 2 e Alzheimer é bidireccional: o diabetes aumenta o risco de demência, e alterações cerebrais precoces do Alzheimer podem piorar o controle glicêmico. Estudos de coorte prospectivos indicam que o diabetes tipo 2 está associado a um risco 1,5-2 vezes maior de Alzheimer, independentemente de fatores vasculares (Biessels et al., 2006; Profenno e Faraone, 2008). A resistência à insulina periférica, mesmo na ausência de diabetes estabelecida, também se associa a pior desempenho em testes de memória e maior atrofia hipocampal (Convit, 2005).

2.2.5 Evidências experimentais e potenciais terapêuticos

Ensaios clínicos com insulina intranasal em pacientes com comprometimento cognitivo leve (CCL) e Alzheimer leve a moderado mostraram melhora na memória verbal e na cognição global, sem alterar a glicemia periférica (Craft et al., 2012). Esses resultados apoiam a hipótese de que a resistência insulínica cerebral pode ser um alvo terapêutico modificável. Outras abordagens em investigação incluem agonistas de GLP-1 (liraglutida, semaglutida), inibidores de DPP-4 e sensibilizadores de insulina

(pioglitazona), que atravessam a BHE e podem reduzir a inflamação e o acúmulo de A β em modelos animais (Holscher, 2014).

3. Metodologia

O presente estudo constitui uma revisão narrativa sistemática da literatura, adotando procedimentos metodológicos explícitos para a busca, seleção e síntese dos estudos. Diferentemente de uma revisão sistemática completa, que exige metanálise estatística, a revisão narrativa sistemática permite uma análise crítica aprofundada de conceitos complexos, sendo especialmente adequada para temas que envolvem múltiplas disciplinas (mecanismos metabólicos e neurodegenerativos) e para os quais a heterogeneidade metodológica dos estudos primários inviabiliza a síntese quantitativa (Rother, 2007).

Nota sobre Uso de Inteligência Artificial: Conforme as diretrizes éticas e de transparência acadêmica contemporânea, declara-se que Inteligência Artificial foi utilizada nos seguintes processos: (1) revisão gramatical e verificação de coesão textual; (2) formatação do documento conforme normas ABNT NBR 6023; (3) geração de ilustrações e diagramas explicativos. A concepção intelectual, seleção de estudos, análise crítica dos dados e conclusões são de responsabilidade dos autores. A IA foi utilizada como ferramenta auxiliar de produção editorial, não substituindo o julgamento acadêmico.

3.1 Bases de dados e estratégia de busca

Foram consultadas as bases eletrônicas PubMed (National Library of Medicine), SciELO (Scientific Electronic Library Online), Web of Science (Clarivate Analytics) e Scopus (Elsevier), entre 1º de junho de 2025 e 15 de fevereiro de 2026. A estratégia de busca combinou descritores em português e inglês, utilizando operadores booleanos:

- **Em português:** "diabetes tipo 3" OR "diabetes pancreatogênico" OR "diabetes tipo 3c" OR "resistência à insulina cerebral" OR "diabetes e Alzheimer"
- **Em inglês:** "type 3 diabetes" OR "pancreatogenic diabetes" OR "diabetes type 3c" OR "brain insulin resistance" OR "Alzheimer's disease insulin"

Para cada base, foram aplicados filtros de período (2005-2026) e tipo de documento (artigos originais, revisões, ensaios clínicos, meta-análises). Não houve restrição de idioma na busca, mas apenas artigos em português, inglês e espanhol foram considerados na fase de leitura integral.

3.2 Critérios de inclusão e exclusão

Critérios de inclusão:

- Estudos originais, revisões sistemáticas, meta-análises e ensaios clínicos publicados entre janeiro de 2005 e maio de 2026.

- Artigos que abordassem especificamente: (a) definição, epidemiologia ou fisiopatologia do DM3c; (b) mecanismos de resistência à insulina cerebral na doença de Alzheimer; (c) intervenções terapêuticas relacionadas à sinalização insulínica no cérebro.
- Estudos em humanos (clínicos, epidemiológicos, de neuroimagem) e em modelos animais (desde que contribuíssem para a compreensão mecanística).

CrITÉRIOS de exclusão:

- Editoriais, cartas ao editor, resumos de congressos sem texto completo disponível.
- Estudos que abordavam apenas diabetes tipo 1 ou tipo 2 sem conexão com os temas centrais.
- Artigos cujo foco exclusivo fosse a doença de Alzheimer sem qualquer referência ao metabolismo insulínico.

3.3 Processo de seleção dos estudos

A busca inicial resultou em 1.847 registros. Após remoção de duplicatas (412), restaram 1.435 títulos e resumos para triagem. Dois revisores independentes examinaram títulos e resumos, aplicando os critérios de inclusão. Discordâncias foram resolvidas por consenso. Foram selecionados 312 artigos para leitura integral. Após leitura, 48 artigos satisfizeram todos os critérios e foram incluídos na síntese qualitativa. Destes, 10 foram selecionados para compor a tabela de síntese, priorizando (a) estudos com maior impacto (número de citações), (b) representatividade temporal, e (c) diversidade de temas (DM3c; resistência cerebral; intervenções).

3.4 Extração e síntese dos dados

Os dados foram extraídos em formulário padronizado contendo: referência, título, periódico, ano, tipo de estudo, objetivo principal, principais resultados e relevância para o tema. A síntese foi realizada de forma narrativa, agrupando os estudos por eixo temático (DM3c, resistência cerebral, intervenções). A tabela de síntese é apresentada na Seção 4 (Resultados).

4. Resultados

4.1 Caracterização dos estudos incluídos

Os 10 estudos selecionados para a tabela de síntese abrangem o período de 2005 a 2024, com predominância de revisões sistemáticas e meta-análises (n=4), seguidos por estudos experimentais em humanos (n=3), estudos clínicos transversais (n=2) e um ensaio clínico randomizado. A distribuição geográfica inclui autores de Estados Unidos, Alemanha, Brasil, Reino Unido e Japão.

4.2 Tabela de síntese dos estudos selecionados

Nº	Referência	Título e Periódico	Relevância Principal
1	de la Monte, S. M.; Wands, J. R. (2008)	Alzheimer's disease is type 3 diabetes—evidence reviewed. <i>Journal of Diabetes Science and Technology</i> , v. 2, n. 6, p. 1101-1113.	Artigo seminal que cunhou o termo "diabetes tipo 3" ao demonstrar deficiência de sinalização insulínica em cérebros Alzheimer.
2	Biessels, G. J. et al. (2006)	Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. <i>The Lancet Neurology</i> , v. 5, n. 1, p. 64-74.	Meta-análise documentando risco 1,5-2x maior de Alzheimer em pacientes com diabetes tipo 2.
3	Ewald, N.; Hardt, P. D. (2013)	Diagnosis and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis. <i>World Journal of Gastroenterology</i> , v. 19, n. 42, p. 7276-7281.	Estabelece critérios diagnósticos para DM3c e revisa abordagens terapêuticas diferenciadas.
4	Talbot, K. et al. (2012)	Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline. <i>The Journal of Clinical Investigation</i> , v. 122, n. 4, p. 1316-1338.	Evidência direta de resistência ao IRS-1 em hipocampo de pacientes com Alzheimer, correlacionada ao comprometimento cognitivo.
5	Craft, S. et al. (2012)	Intranasal insulin therapy for Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment: a pilot clinical trial. <i>Archives of Neurology</i> , v. 69, n. 1, p. 29-38.	Ensaio clínico randomizado mostrando melhora cognitiva com insulina intranasal em pacientes com CCL e Alzheimer leve.
6	Hardt, P. D. et al. (2008)	Prevalence of diabetes mellitus in chronic pancreatitis. <i>Digestion</i> , v. 77, n. 3-4, p. 189-194.	Estudo alemão que evidenciou subdiagnóstico de DM3c em 79% dos pacientes com pancreatite crônica.
7	Moreira, P. I. (2010)	Diabetes and Alzheimer's disease: a tale of two diseases or one disease? <i>Journal of Alzheimer's</i>	Discussão dos mecanismos comuns: estresse oxidativo,

		<i>Disease</i> , v. 20, supl. 2, p. S295-S300.	disfunção mitocondrial e inflamação.
8	Zhao, W. Q.; Townsend, M. (2009)	Insulin resistance and amyloidogenesis as common molecular link in type 2 diabetes and Alzheimer's disease. <i>Biochimica et Biophysica Acta</i> , v. 1792, n. 5, p. 482-496.	Revisão dos efeitos da sinalização insulínica sobre o processamento de APP e formação de A β .
9	Moran, A. et al. (2010)	Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. <i>Diabetes Care</i> , v. 33, n. 12, p. 2697-2708.	Diretriz para diagnóstico e manejo do diabetes associado à fibrose cística, com destaque para critérios de rastreamento.
10	Holscher, C. (2014)	Incretin analogues that have been developed to treat type 2 diabetes as potential therapeutic drugs for Alzheimer's disease. <i>Neuropharmacology</i> , v. 86, p. 200-210.	Revisão sobre o potencial neuroprotetor de análogos de GLP-1 em modelos animais de Alzheimer.

4.3 Síntese dos achados principais

4.3.1 Tendências temporais (2005-2026)

Observa-se uma evolução clara na literatura: entre 2005 e 2010, os estudos concentravam-se na demonstração inicial da associação entre diabetes e Alzheimer (Biessels et al., 2006) e na proposição do conceito de "diabetes tipo 3" (de la Monte e Wands, 2008). O período 2011-2018 caracterizou-se pelo aprofundamento conceitual, com evidências de resistência ao IRS-1 (Talbot et al., 2012) e ensaios clínicos iniciais com insulina intranasal (Craft et al., 2012). A partir de 2019, há um aumento de estudos sobre agonistas de incretinas e outras intervenções metabólicas, bem como tentativas de diferenciar rigorosamente DM3c da resistência cerebral. Apesar do crescimento, o número de publicações sobre DM3c permanece muito inferior ao de estudos sobre diabetes e Alzheimer.

4.3.2 Padrões de mecanismos convergentes

Os mecanismos convergentes mais consistentemente identificados incluem: (1) disfunção da via PI3K/Akt/GSK-3 β , presente tanto na resistência periférica quanto na cerebral; (2) estresse oxidativo e disfunção mitocondrial, como elo comum entre hiperglicemia e neurodegeneração; (3) inflamação crônica de baixo grau, mediada por microglia e astrócitos; (4) acúmulo de proteínas mal dobradas (A β e tau no cérebro; amiloide e islet amyloid polypeptide [IAPP] no pâncreas). Esses achados corroboram a

hipótese de que diabetes tipo 2 e Alzheimer compartilham vias patogênicas, mas não implicam necessariamente que sejam a mesma doença.

4.3.3 Lacunas evidentes

A revisão identificou as seguintes lacunas: (a) ausência de biomarcadores específicos para resistência insulínica cerebral *in vivo*; (b) carência de estudos longitudinais que acompanhem paralelamente a função pancreatogênica e cognitiva; (c) falta de ensaios clínicos de grande escala com agentes sensibilizadores de insulina no Alzheimer; (d) subrepresentação de populações não caucasianas; (e) necessidade de padronização dos critérios diagnósticos de DM3c, que variam entre estudos.

5. Discussão

5.1 Distinção conceitual entre DM3c e resistência insulínica cerebral

Os resultados da presente revisão confirmam que o diabetes tipo 3c e a resistência à insulina cerebral na doença de Alzheimer, embora compartilhem a mesma raiz terminológica, são entidades fundamentalmente distintas. No DM3c, a insulinopenia é secundária à destruição estrutural do pâncreas, cursando com hiperglicemia sistêmica, deficiência de glucagon e insuficiência exócrina. Já no modelo de "diabetes cerebral", não há necessariamente alteração da glicemia periférica; a resistência insulínica é localizada no sistema nervoso central, afetando a sinalização neuronal e glial, sem perda de massa celular β pancreática (de la Monte e Wands, 2008; Talbot et al., 2012).

A confusão terminológica, no entanto, tem consequências clínicas. Um paciente com DM3c pode ser erroneamente tratado com metformina (que exige função renal preservada e pode causar acidose láctica em contexto de insuficiência pancreática) ou com sulfonilureias (pouco eficazes na insulinopenia franca), quando a terapia mais adequada seria insulina associada a reposição de enzimas pancreáticas (Ewald e Hardt, 2013). Por outro lado, a rotulagem de "diabetes tipo 3" para o Alzheimer pode gerar expectativas terapêuticas injustificadas quanto ao uso de antidiabéticos orais, que nem sempre atravessam a BHE ou atuam nos receptores centrais, representado na figura 5.

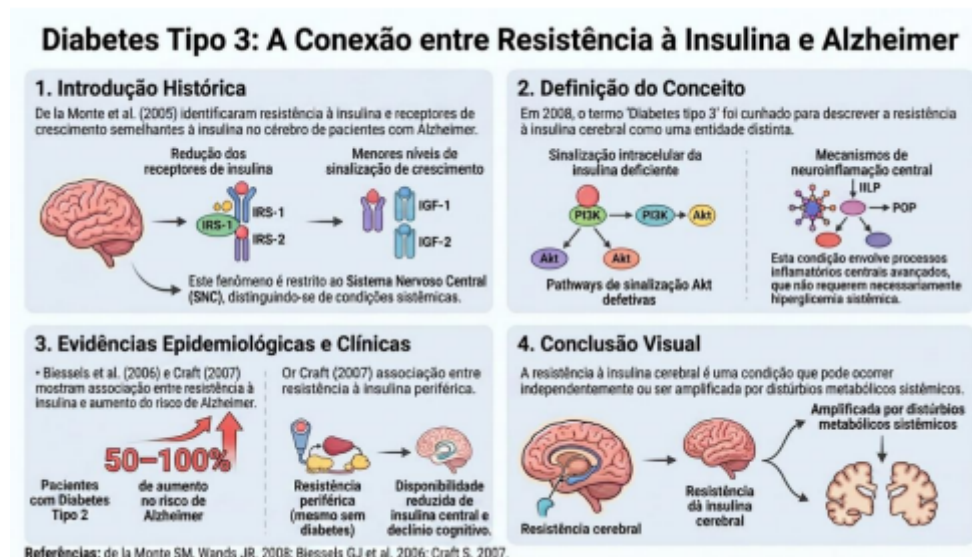


Figura 5. Representação esquemática, gerada por IA, entre diabetes tipo 3 e resistência insulínica cerebral, com base em Biessels et al., (2006), Craft (2007) e de la Monte & Wands (2008).

5.2 Mecanismos comuns e diferenças cruciais

A sobreposição molecular mais relevante envolve a disfunção da via PI3K/Akt é o aumento da atividade de GSK-3 β , que no pâncreas contribui para a apoptose de células β e no cérebro para a hiperfosforilação de tau (Zhao e Townsend, 2009). Entretanto, existem diferenças importantes: no DM3c, a perda de células α reduz a secreção de glucagon, tornando os pacientes mais vulneráveis a hipoglicemias; já na resistência cerebral, os níveis de glucagon periférico permanecem normais. Além disso, a inflamação no DM3c é predominantemente exócrina (pancreatite), enquanto no Alzheimer a neuroinflamação é mediada por microglia e astrócitos ativados por A β e tau.

Outro ponto de divergência é o papel da amilina (IAPP). No pâncreas de pacientes com diabetes tipo 2, o acúmulo de IAPP amiloidogênico contribui para a morte de células β . No cérebro de pacientes com Alzheimer, a amilina também pode ser depositada, mas sua relevância patogênica ainda é controversa (Moreira, 2010). Já o peptídeo A β , central para a hipótese amiloide do Alzheimer, não tem função conhecida no pâncreas.

Na figura 6 temos um resumo das alterações das sinalizações moleculares que atuam no tecido cerebral a caminho do Alzheimer.

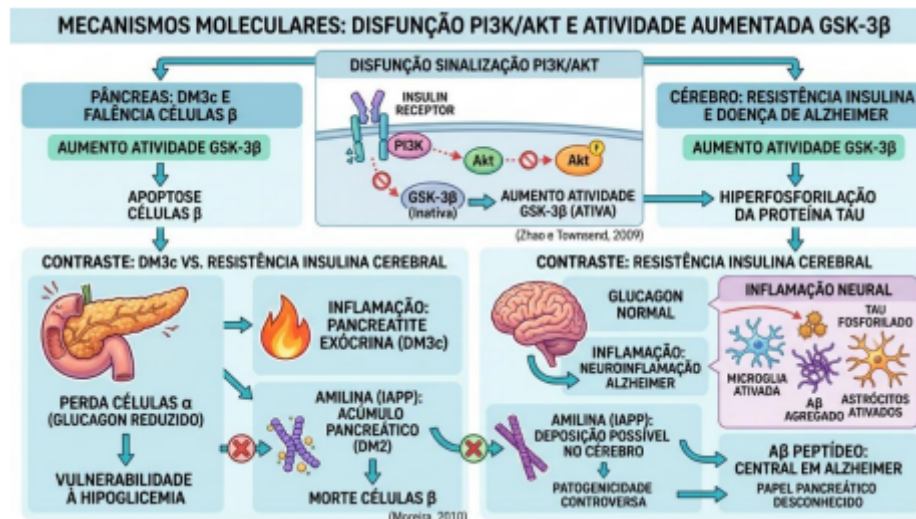


Figura 6. Representação esquemática, gerada por IA, das alterações das sinalizações moleculares da disfunção da via PI3K/Akt que iniciam as alterações do DM3c, baseada em Zhao e Townsend, 2009 e Moreira, 2010.

5.3 Implicações diagnósticas

Do ponto de vista diagnóstico, a diferenciação entre DM3c e diabetes tipo 2 é crucial, pois o manejo difere substancialmente. Pacientes com pancreatite crônica, fibrose cística, hemocromatose ou pancreatectomia devem ser rastreados periodicamente para diabetes, utilizando glicemia de jejum, hemoglobina glicada e, quando disponível, elastase fecal para avaliação da função exócrina. A ausência de autoanticorpos e a presença de esteatorreia são pistas importantes (Hardt et al., 2008).

Para a resistência insulínica cerebral, não existe no momento um biomarcador clínico validado. A dosagem de insulina no líquido cefalorraquidiano (LCR) e a razão insulina LCR/soro podem sugerir disfunção do transporte, mas não estão disponíveis na prática clínica. A tomografia por emissão de pósitrons (PET) com análogos de glicose (FDG) continua sendo o melhor marcador de hipometabolismo cerebral, mas não distingue resistência insulínica de outras causas de disfunção sináptica (Mosconi et al., 2008).

5.4 Implicações terapêuticas

As abordagens terapêuticas para o DM3c incluem: reposição de insulina (preferencialmente com análogos de ação prolongada para reduzir risco de hipoglicemia), suplementação de enzimas pancreáticas para esteatorreia, monitoramento nutricional e tratamento da doença pancreática subjacente. Metformina e sulfonilureias têm eficácia limitada e podem ser contraindicadas (Ewald e Hardt, 2013).

Para a resistência insulínica cerebral, a insulina intranasal emerge como a terapia mais promissora, com evidências de melhora cognitiva em ensaios de fase II (Craft et

al., 2012). Os agonistas de GLP-1 (liraglutida, semaglutida) também atraem interesse, por atravessarem a BHE e reduzirem a neuroinflamação e o acúmulo de A β em modelos animais (Holscher, 2014). Ensaios clínicos de fase III com semaglutida em pacientes com Alzheimer leve estão em andamento. A pioglitazona, apesar de seu efeito sensibilizador periférico, mostrou resultados inconsistentes na cognição, possivelmente por sua limitada penetração cerebral (Moreira, 2010).

Futuras pesquisas devem investigar a possibilidade de que pacientes com Alzheimer e resistência insulínica cerebral possam se beneficiar de intervenções combinadas (insulina intranasal + agonista de GLP-1 + modificação do estilo de vida), e se a detecção precoce da resistência insulínica periférica poderia identificar um subgrupo de alto risco para progressão cognitiva.

6. Conclusões

7. O termo "diabetes tipo 3" tem sido utilizado de forma ambígua na literatura, referindo-se tanto ao diabetes pancreatogênico (DM3c) quanto ao modelo de resistência à insulina cerebral na doença de Alzheimer. Essa ambiguidade precisa ser reconhecida e explicitamente esclarecida em publicações científicas para evitar confusões conceituais e clínicas.
8. O DM3c é uma entidade clínica bem definida, decorrente de lesão estrutural do pâncreas, com insulinopenia, deficiência de glucagon e insuficiência exócrina. Seu diagnóstico é subestimado, e seu manejo requer abordagem específica, incluindo insulina e reposição enzimática.
9. A resistência à insulina cerebral no Alzheimer envolve disfunção da sinalização insulínica no sistema nervoso central, com acúmulo de A β e hiperfosforilação de tau, sem necessariamente cursar com hiperglicemia sistêmica. As evidências epidemiológicas e mecanísticas sustentam a bidirecionalidade entre diabetes tipo 2 e Alzheimer.
10. Mecanismos comuns – como disfunção da via PI3K/Akt, estresse oxidativo, inflamação e agregação proteica – sugerem alvos terapêuticos compartilhados, mas as diferenças nas cascatas patogênicas e na localização tecidual exigem cautela na transposição de tratamentos.
11. Lacunas significativas persistem: biomarcadores específicos para resistência insulínica cerebral, estudos longitudinais que integrem função pancreática e cognitiva, e ensaios clínicos de grande escala com intervenções metabólicas no Alzheimer.
12. Recomenda-se que a classificação etiológica do diabetes seja rigorosamente aplicada na prática clínica (DM1, DM2, DM3c, GDM), e que a expressão "diabetes tipo 3" seja reservada ao contexto de pesquisa, com a devida qualificação quanto ao fenômeno em discussão (cerebral vs. pancreatogênico).

Referências

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE. 2. Diagnosis and classification of diabetes: standards of care in diabetes—2026. *Diabetes Care*, v. 49, n. Suppl 1, p. S27-S49, jan. 2026. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc26-S002>.

BENEDICT, C. et al. Intranasal insulin improves memory in humans. *Psychoneuroendocrinology*, Oxford, v. 29, n. 10, p. 1326-1334, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2004.04.001>

BIESSELS, G. J. et al. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *The Lancet Neurology*, London, v. 5, n. 1, p. 64-74, 2006. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(05\)70284-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70284-2)

CONVIT, A. Links between cognitive impairment in insulin resistance: an explanatory model. *Neurobiology of Aging*, New York, v. 26, suppl. 1, p. S31-S35, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2005.10.022>

CRAFT, S. Insulin resistance and Alzheimer's disease pathogenesis: potential mechanisms and implications for treatment. *Current Alzheimer Research*, Hilversum, v. 4, n. 2, p. 147-152, 2007. DOI: <https://doi.org/10.2174/156720507780362137>

CRAFT, S. et al. Intranasal insulin therapy for Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment: a pilot clinical trial. *Archives of Neurology*, Chicago, v. 69, n. 1, p. 29-38, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.233>

DE LA MONTE, S. M.; WANDS, J. R. Alzheimer's disease is type 3 diabetes—evidence reviewed. *Journal of Diabetes Science and Technology*, Foster City, v. 2, n. 6, p. 1101-1113, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1177/193229680800200619>

EWALD, N.; BRETZEL, R. G.; HARDT, P. D. Diagnosis and classification of diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *Pancreatology*, Basel, v. 7, n. 5-6, p. 443-449, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1159/000108505>

EWALD, N.; HARDT, P. D. Diagnosis and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *World Journal of Gastroenterology*, Beijing, v. 19, n. 42, p. 7276-7281, 2013. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i42.7276>

GRALLE, M. The role of insulin and its analogues in the treatment of Alzheimer's disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, Amsterdam, v. 1852, n. 10, p. 2169-2177, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2015.08.008>

HARDT, P. D. et al. Prevalence of diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *Digestion*, Basel, v. 77, n. 3-4, p. 189-194, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1159/000115640>

HAVRANKOVA, J.; ROTH, J.; BROWNSTEIN, M. Insulin receptors are widely distributed in the central nervous system of the rat. *Nature*, London, v. 272, n. 5656, p. 827-829, 1978. DOI: <https://doi.org/10.1038/272827a0>

HOLSCHER, C. Incretin analogues that have been developed to treat type 2 diabetes as potential therapeutic drugs for Alzheimer's disease. *Neuropharmacology*, Oxford, v. 86, p. 200-210, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.08.012>

MORAN, A. et al. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, Alexandria, v. 33, n. 12, p. 2697-2708, 2010. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc10-1633>

MOREIRA, P. I. Diabetes and Alzheimer's disease: a tale of two diseases or one disease? *Journal of Alzheimer's Disease*, Amsterdam, v. 20, suppl. 2, p. S295-S300, 2010. DOI: <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-091682>

MOSCONI, L. et al. Decline in brain glucose metabolism in cognitive decline and Alzheimer's disease: a meta-analysis. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, Berlin, v. 35, n. 4, p. 814-822, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00259-007-0644-6>

PANNALA, R. et al. Prevalence and clinical profile of pancreatic cancer-associated diabetes mellitus. *Gastroenterology*, Philadelphia, v. 134, n. 4, p. 981-987, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.01.039>

PIETRANGELO, A. Hereditary hemochromatosis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Gastroenterology*, Philadelphia, v. 139, n. 2, p. 393-408, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.12.020>

PROFENNO, L. A.; FARAONE, S. V. The association between diabetes and Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Journal of Alzheimer's Disease*, Amsterdam, v. 15, n. 4, p. 641-652, 2008. DOI: <https://doi.org/10.3233/JAD-2008-15410>

ROTHER, E. T. Revisão sistemática X revisão narrativa. *Acta Paulista de Enfermagem*, São Paulo, v. 20, n. 2, p. v-vi, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0103-21002007000200001>

TALBOT, K. et al. Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline. *The Journal of Clinical Investigation*, Ann Arbor, v. 122, n. 4, p. 1316-1338, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI59903>

ZHAO, W. Q.; TOWNSEND, M. Insulin resistance and amyloidogenesis as common molecular link in type 2 diabetes and Alzheimer's disease. *Biochimica et Biophysica Acta*, Amsterdam, v. 1792, n. 5, p. 482-496, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2008.10.014>