

## **Risco de doença de alzheimer em idosos com diabetes mellitus tipo 2: uma revisão sistemática**

### **Risk of alzheimer's disease in elderly with type 2 diabetes mellitus: a systematic review**

DOI:10.34117/bjdv7n8-320

Recebimento dos originais: 07/07/2021

Aceitação para publicação: 13/08/2021

#### **Fernanda Gomes da Silva**

Especialista em Docência pelo Grupo Educacional FAVENI  
Universidade do Estado do Rio Grande do Norte  
Rua Desembargador Dionísio Filgueira, 383, Centro, 59610-090 – Mossoró-RN  
fernanda.gomes1@outlook.com

#### **Leilane Alice Moura da Silva**

Pós-graduanda em Enfermagem oncológica pela pós conjunta da Liga Contra o Câncer,  
Instituto de Ensino Pesquisa e Inovação e Universidade do Estado do Rio Grande do  
Norte  
Universidade do Estado do Rio Grande do Norte  
Rua Desembargador Dionísio Filgueira, 383, Centro, 59610-090 – Mossoró-RN  
leilanealice.ms@hotmail.com

#### **Kênnia Stephanie Morais Oliveira**

Mestra em Saúde de Sociedade pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde e Sociedade  
da Universidade do Estado do Rio Grande do Norte  
Universidade do Estado do Rio Grande do Norte  
Rua Desembargador Dionísio Filgueira, 383, Centro, 59610-090 – Mossoró-RN  
kennistephanie29@gmail.com

#### **Joyce Lopes Vieira**

Acadêmica de Medicina pela Universidade do Estado do Rio Grande do Norte  
Universidade do Estado do Rio Grande do Norte  
R. Atirador Miguel Antonio da Silva, S/N - Aeroporto, 59607-360, Mossoró - RN  
joycelopesvr@gmail.com

#### **Victória D'awylla Ferreira Rocha Delfino**

Especialista em UTI geral e gestão da assistência intensiva ao paciente crítico pelo  
Grupo Educacional FAVENI  
Universidade do Estado do Rio Grande do Norte  
Rua Desembargador Dionísio Filgueira, 383, Centro, 59610-090 – Mossoró-RN  
vitoria\_rocha12@hotmail.com

#### **Arydyjany Gonçalves Nascimento**

Mestra em Saúde de Sociedade pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde e Sociedade  
da Universidade do Estado do Rio Grande do Norte  
Universidade do Estado do Rio Grande do Norte

Rua Desembargador Dionísio Filgueira, 383, Centro, 59610-090 – Mossoró-RN.  
arydyjanascimento@hotmail.com

**Carlos Jordão de Assis Silva**

Doutorando em Enfermagem na Atenção à Saúde pelo Programa de Pós-graduação em  
Enfermagem da Universidade Federal do Rio Grande do Norte  
Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Campus Universitário Central - BR 101,  
S/No, Lagoa Nova, Natal/RN. CEP: 59.072-970  
carlosjrdao@gmail.com

**Francisca Patrícia Barreto de Carvalho**

Doutora em Enfermagem pelo Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da  
Universidade Federal do Rio Grande do Norte  
Universidade do Estado do Rio Grande do Norte  
Rua Desembargador Dionísio Filgueira, 383, Centro, 59610-090 – Mossoró-RN  
Patriciabarreto36@gmail.com

**RESUMO**

Trata-se de uma Revisão Sistemática. Utilizou-se as bases Medical Literature Analysis and Retrieval System Online, Registro de Ensaaios Controlados da Colaboração Cochrane, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde, Science Direct, Scopus e Web of Science e bibliotecas: Banco de Teses do Brasil e Scientific Electronic Library Online com filtro por: título, assunto e tipo de publicação, ocorrida em julho de 2020. Os descritores Diabetes, Alzheimer's Disease e Dementia foram combinados utilizando o operador booleano AND e cruzados entre si. Os critérios de inclusão foram trabalhos completos em Português, Inglês, Espanhol e Francês; população de estudo com pessoas acima de 60 anos e nível de evidência 1B segundo a Classificação de Oxford Centre for Evidence-Based Medicine e excluídos os estudos do tipo: Editorial, Nota ao Editor, Trabalho de Conclusão de Curso. Selecionados 5 estudos com características que relacionam o surgimento da DA em pacientes com DM de modo que justificam os problemas de cognição devido alterações nas taxas glicêmicas. Essa revisão traz evidências da possível relação do Diabetes Mellitus tipo 2 e a Doença de Alzheimer, como processos comuns na inflamação e estresse oxidativo podem gerar problemas neurodegenerativos e neurotóxicos.

**Palavras-chave:** Saúde do Idoso, Diabetes Mellitus, Doença de Alzheimer.

**ABSTRACT**

This study aims to analyze the connection between Diabetes Mellitus and Alzheimer's Disease through controlled and randomized clinical trials. A Systematic Literature Review was carried out with original articles presented in Portuguese, English, Spanish and French, in the electronic databases Medline, Cochrane, Lilacs, Science Direct, Scopus and Web of Science and libraries: Banco de Teses do Brasil and SciELO, with the filters: title, subject and type of publication, occurred in July 2020. The descriptors Diabetes, Alzheimer's Disease and Dementia were combined using the Boolean operator AND and crossed with each other. Five studies were selected with characteristics that relate the onset of AD in patients with DM in a way that justifies cognition problems due to changes in glycemic rates. This review provides evidence of the possible connection between DMT2 and AD, explaining how common inflammation and oxidative processes predispose neurodegenerative and neurotoxic problems.

**Keywords:** Elderly Health, Diabetes Mellitus, Alzheimer's Disease.

## 1 INTRODUÇÃO

O envelhecimento populacional é um fenômeno crescente em todo o mundo, principalmente nos países em desenvolvimento como o Brasil. De acordo com dados divulgados no ano de 2017 pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), o número de indivíduos maiores de 60 anos será 25,5% da população brasileira até 2060, isso significa que entre 2018 e 2060, a população de 65 anos ou mais irá triplicar<sup>1</sup>.

O aumento da expectativa de vida reflete na elevação das doenças crônicas e degenerativas que afetam principalmente os idosos, como o Diabetes Mellitus (DM), e as demências, constituindo um grande desafio para o sistema de saúde pública global, dado que as doenças crônicas aumentam o grau de dependência do longo e diminui sua participatividade social, aspecto que pode interferir negativamente no período senescente.

A Federação Internacional de Diabetes (FDI) relatou que 382 milhões de pessoas tinham Diabetes em 2013, número que poderá subir para 592 milhões até 2035<sup>(2)</sup>. Despesas globais de saúde devido ao DM foram de US\$ 88,4 bilhões em 2013. Tal custo deverá chegar a US\$ 98,4 bilhões em 2035. Quase 77% dos diabéticos vivem em países de baixa e média renda, sendo o DM tipo 2 (DM2) o mais prevalente entre os idosos<sup>2</sup>. Em 2014, *The World Alzheimer Report (WAR)*<sup>3</sup> concluiu que o DM em idade avançada, e provavelmente na meia idade, está associado ao aumento do risco de todas as formas de demência, particularmente da Doença de Alzheimer (DA).

Por sua vez, as demências afetaram 47 milhões de pessoas em todo o mundo em 2015, com 60% dos doentes em países de baixa e média renda<sup>4</sup>. Em 2030, esse número vai chegar a 75 milhões. Nesse contexto, a DA é a causa mais comum de demência, especialmente na população idosa. O custo global dos cuidados às pessoas com demência foi estimado em US\$ 604 bilhões em 2010, e este custo será de US\$ 1,2 trilhões em 2030<sup>(4)</sup>.

O DM caracteriza-se pelo alto desequilíbrio metabólico que pode levar ao aumento da atividade do sistema imunológico e, conseqüentemente, à elevação dos níveis de secreção de citocinas pró-inflamatórias, o que provoca uma neuroinflamação cerebral, característica fisiopatológica típica da DA<sup>5</sup>.

A DA é uma doença neurodegenerativa conhecida por causar inicialmente déficits de memória recente que evolui progressivamente para demência, e por afetar

principalmente a população idosa. Entretanto, a DA pode comprometer indivíduos não idosos, sendo classificada em duas formas de apresentação: a) forma esporádica, a mais prevalente e que acomete principalmente os idosos; b) forma familiar, mais comum em indivíduos abaixo de 65 anos, relacionada à herança genética com mutações já reconhecidas nos genes da proteína precursora de amiloide (PPA), da pré-senilina 1 (PS-1) e pré-senilina 2 (PS-2)<sup>6</sup>.

A fisiopatologia da DA não está totalmente esclarecida, mas a teoria da cascata de amiloide tem sido a mais aceita. Segundo esta teoria, a clivagem anômala da PPA, por meio das enzimas  $\beta$  e  $\gamma$  secretases, resulta na produção de peptídeos beta-amiloide ( $\beta$ A), especialmente de oligômeros solúveis do peptídeo  $\beta$ A de 42 aminoácidos<sup>6</sup>. Na DA ocorre progressivo desenvolvimento de agregados fibrilares de  $\beta$ A que se depositam e formam as placas senis (PS) e neuríticas (PN) no interstício cerebral, e há formação de emaranhados neurofibrilares (ENF) compostos de proteína Tau hiperfosforilada agregadas nos microtúbulos dos neurônios<sup>7,8</sup>.

Todavia, as terapias moleculares envolvidas na sobrevivência dos neurônios passaram por avanços significativos. Estudos provaram que a insulina, sob condições fisiológicas normais, transmite o sinal intracelular para a integridade das funções neuronais, mantendo o bom funcionamento do hipocampo. Dessa forma, quando a sinalização da insulina é deficiente, como no caso da DM, ocorre a morte de neurônios, dificultando o funcionamento sináptico, resultando na redução do volume do hipocampo observado em ressonância magnética (RM) e o declínio cognitivo acelerado<sup>9,10</sup>.

Em condições normais, o acúmulo de  $\beta$ -Amiloide é parcialmente resolvido pela ação da enzima que degrada a insulina (IDE), no entanto, como no DM2 há um quadro de hiperinsulinemia e essa enzima apresenta maior afinidade com a insulina, ocorre um maior acúmulo de  $A\beta$  no cérebro<sup>11</sup>.

Assim, percebe-se uma relação entre o DM e a DA, sendo agravos que acometem grande parte da população, principalmente as pessoas idosas. As disfunções características do DM como fator de risco para acometimento das funções cognitivas dos indivíduos representam uma lacuna latente no âmbito científico, visto que os estudos acerca desse tema assumem posições dicotômicas.

Este estudo tem como objetivo analisar a relação entre DM e DA através de ensaios clínicos controlados e randomizados.

## 2 MÉTODOS

O presente estudo trata-se de uma Revisão Sistemática, tendo a finalidade de identificar estudos sobre um determinado tema, aplicando métodos explícitos e sistematizados de busca; avaliar a qualidade dos estudos, assim como sua elegibilidade e relevância para o contexto pesquisado; selecionar os estudos que tenham a capacidade de fornecer Evidências Científicas, disponibilizando sua síntese para facilitar a implementação na Prática Baseada em Evidências (PBE)<sup>12</sup>.

A PBE que pressupõe a avaliação dos estudos existentes sobre uma determinada temática de maneira consciente, explícita e criteriosa. Assim, selecionam-se os trabalhos de maior rigor científico, organizando-os para posteriormente, difundi-los entre a comunidade com o intuito de subsidiar a tomada de decisões clínicas<sup>13</sup>.

O protocolo desta pesquisa foi previamente construído e submetido à plataforma *International Prospective Register of Ongoing Systematic Reviews* (PROSPERO). O mesmo foi devidamente registrado e posteriormente aprovado sob o ID CRD42018099332.

O estudo foi desenvolvido no Departamento de Enfermagem, da Faculdade de Enfermagem, da Universidade do Estado do Rio Grande do Norte (UERN), campus Mossoró-RN.

A busca ocorreu nas bases de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE/PubMed), Registro de Ensaio Controlado da Colaboração Cochrane (CENTRAL), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS/Bireme), *Science Direct*, *Scopus e Web of Science*.

Também foram utilizadas as bibliotecas Banco de Teses do Brasil e *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO) de modo que para cada fonte de dados utilizou-se os filtros: título, assunto e tipo de publicação. Essa etapa de coleta ocorreu no mês de julho de 2020.

Os termos utilizados na busca foram do *Medical Subject Heading* (MeSH) e os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). O descritor Diabetes Mellitus foi combinado utilizando o operador booleano “AND” com os descritores *Alzheimer Disease* e *Dementia* e seus correspondentes respectivos nas línguas portuguesa, espanhola e francesa. Dessa forma, obtiveram-se os cruzamentos a seguir: Diabetes Mellitus AND Dementia; Diabetes Mellitus AND Alzheimer Disease; Alzheimer Disease AND Dementia.

Como critérios de inclusão têm-se os trabalhos disponíveis na íntegra nas fontes de dados selecionadas; trabalhos em língua portuguesa, inglesa, espanhola, francesa;

trabalhos cuja população de estudo fosse pessoas acima de 60 anos; trabalhos com nível de evidência A1 segundo a Classificação de *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine*.

Foram excluídos os estudos do tipo: Editorial, Nota ao Editor, Trabalho de Conclusão de Curso de graduação e de especialização.

O instrumento de coleta de dados conta com as informações necessárias para a caracterização do perfil do estudo a ser selecionado, como identificação do estudo, nome da revista ou base de origem, idade e sexo dos pesquisados, histórico familiar, comorbidades, valores de exames de base, entre outros.

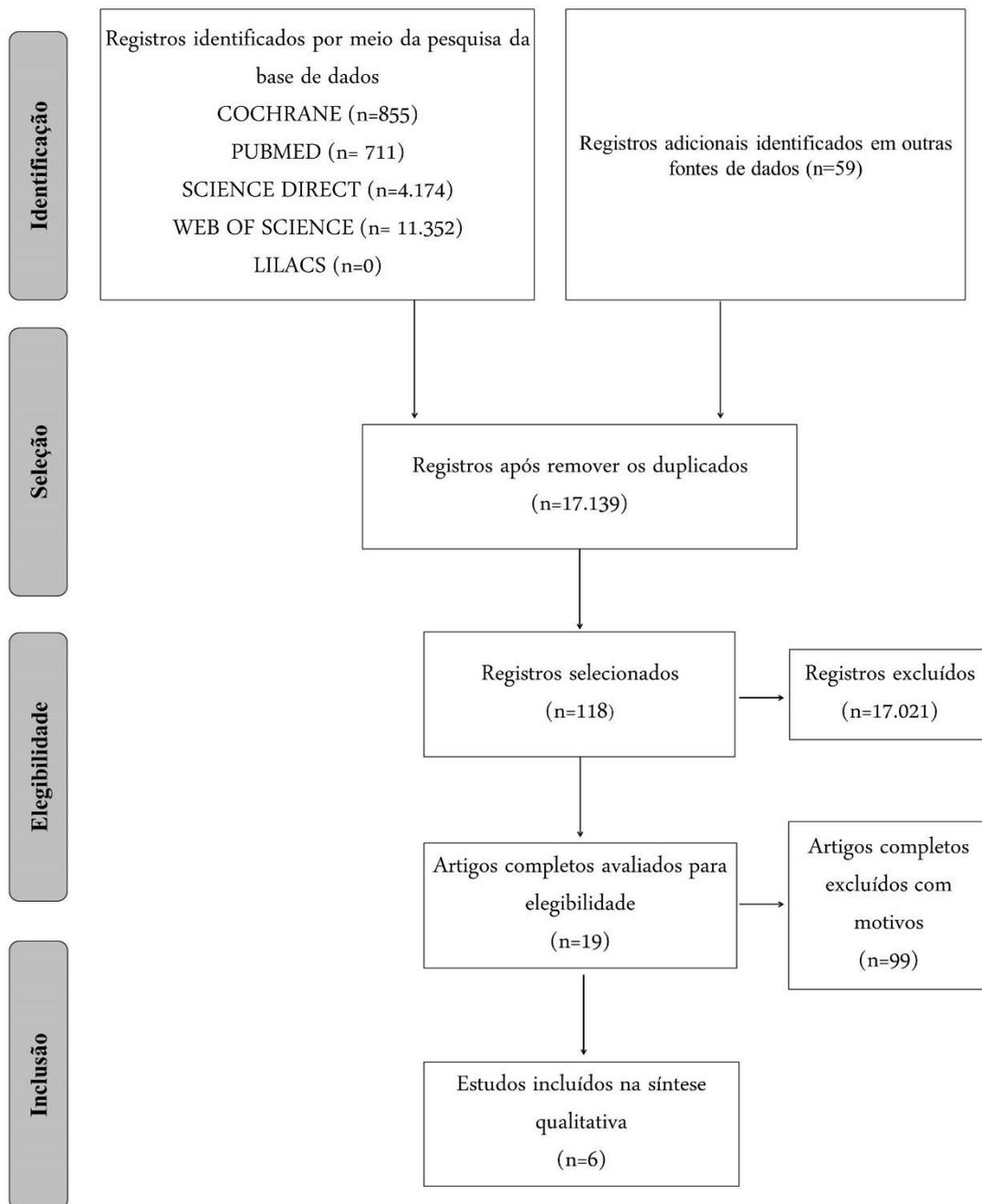
Cada estudo foi avaliado de forma independente por dois revisores e a decisão sobre a inclusão dos estudos realizada por meio de consenso entre eles, levando em consideração os critérios estabelecidos. Quando houve discordância, um terceiro revisor independente definiu pela inserção ou não do estudo.

A avaliação dos artigos selecionados para o corpus foi realizada a partir *do checklist of information to include When reporting a randomised trial (CONSORT)* versão 2010 e somente foram incluídos na amostra final aqueles que alcançaram conceito 1B em qualidade e demonstraram evidências que afirmam ou refutam a associação entre DM e DA.

O quantitativo de trabalhos encontrados pode ser visto abaixo, na Figura 1 que traz um diagrama com as principais fases da coleta. Os resultados foram descritos a partir de uma análise qualitativa dos dados extraídos.

Toda a pesquisa foi avaliada através da diretriz de relato Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Metanálises (PRISMA) que é uma espécie de *check-list* composta por 27 itens que confirmam a validade da revisão e seu padrão de confiabilidade.

Figura 1 - Fluxograma de busca, PRISMA, 2020.



### 3 RESULTADOS

Neste estudo a amostra foi constituída por seis artigos que foram caracterizados no Quadro 1, conforme título, autorias, ano de publicação, local e os periódicos que foram publicados. Os estudos revisados pertencem à literatura internacional e nacional, sendo publicados em inglês e português respectivamente.

Quadro 1. Relação de trabalhos selecionados para composição dos resultados de acordo com o título, autoria, ano, local da publicação e base de dados.

Nº	Título	Autoria	Ano	Local de publicação	Base de dados
A1	Rationale and design of the CAROLINA® - cognition substudy: a randomised controlled trial on cognitive outcomes of linagliptin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus	Biessels, GJ <i>et al.</i>	2018	EUA	COCHRANE
A2	Tracking cognitive deficit in elderly with diabetes mellitus. Tracking cognitive deficit in elderly with diabetes mellitus.	Verzaro, PM; Costa, LLN; Sardinha HLA.	2017	Brasil	WEB OF SCIENCE
A3	Effects of Regular and Long-Acting Insulin on Cognition and Alzheimer's Disease Biomarkers: A Pilot Clinical Trial.	Craft, S <i>et al.</i>	2017	EUA	PUBMED
A4	Biomarkers for Early Diagnostic of Mild Cognitive Impairment in Type-2 Diabetes Patients: A Multicentre, Retrospective, Nested Case– Control Study.	Xu, Zhi-Peng <i>et al.</i>	2016	China	SCIENCE DIRECT
A5	Impact of Type 2 Diabetes and Postmenopausal Hormone Therapy on Incidence of Cognitive Impairment in Older Women.	Espeland, DMA <i>et al.</i>	2015	EUA	COCHRANE
A6	Resistência à Insulina e Reduções Alzheimer-like no Metabolismo de Glicose Cerebral Regional para Adultos Cognitivamente Normais com Pré-Diabetes ou Diabetes Tipo 2 Precoce.	Baker, LD <i>et al.</i>	2011	EUA	COCHRANE

Fonte: Dados da Pesquisa, 2020.

Para caracterizar o *corpus* da pesquisa, verificou-se que a maioria dos estudos foi publicada nos últimos cinco anos, com 5 artigos (83,33%) entre 2015 e 2020.

Os estudos desenvolvidos nessa área demonstram necessidade da ampliação dos recursos que subsidiarão a concepção de novas pesquisas, como pode ser observado no quadro 2 acerca da análise das publicações que compuseram o estudo.

Quadro 2. Análise das publicações de acordo com o objetivo do estudo, desenhos metodológicos, recursos terapêuticos, tamanho da amostra, desfechos e limitações de cada estudo.

Nº	Objetivos	Amostra	Recursos terapêuticos	Desfechos	Limitações
A1	Investigar se a proporção de participantes com declínio cognitivo acelerado é menor no grupo randomizado para tratamento com linagliptina em comparação ao grupo randomizado para glimepirida após 160 semanas ou no final do acompanhamento.	6042 pacientes.	Efeito do tratamento com linagliptina versus glimepirida nos resultados cardiovasculares.	A ocorrência de declínio cognitivo acelerado no final do acompanhamento (uma medida de resultado dicotômica; presença ou ausência de declínio cognitivo acelerado).	Os autores não apresentaram limitações explícitas do estudo.

A2	Rastrear o déficit cognitivo em idosos com diabetes mellitus	240 participantes	O estudo apresenta o rastreamento do déficit cognitivo de idosos com Diabetes tipo 2 e co-referência do déficit cognitivo com dados socioeconômicos e demográficos.	O estudo apresenta desfecho inconclusivo.	O estudo não descreve limitações e é relatado pelos autores que existe a necessidade de aprofundamento na pesquisa, com métodos diferenciados, que possam revelar resultados mais concretos neste objeto em particular.
A3	Analisar a através de um ensaio clínico piloto os efeitos da insulina regular e de ação prolongada nos biomarcadores da cognição e da doença de Alzheimer.	36 participantes	Administração de Insulina Detemir de ação prolongada por via intranasal.	Os autores afirmam que o estudo fornece suporte para a investigação continuada de administração intranasal insulina regular ou nova investigação de insulinas de ação rápida, como terapia para CCL.	As limitações descritas para o estudo foram: o pequeno tamanho da amostra, o comprimento relativamente breve de administração e a incapacidade para abordar a questão das diferenças de tratamento relacionadas à APOE.
A4	Analisar através de um estudo multicêntrico, retrospectivo e aninhado de caso – controle os biomarcadores para o diagnóstico precoce de comprometimento cognitivo leve em pacientes com diabetes tipo 2.	646 participantes	O estudo investiga se alterações na atividade da glicogêniosintase quinase-3 $\beta$ (GSK-3 $\beta$ ), que catalisa a degradação do glicogênio intracelular no processo de glicólise, nos genótipos da ApoE e na função olfatória estão envolvidos na patogenia do DM2 e da DA.	O estudo apresenta desfecho inconclusivo.	As limitações descritas para o estudo foram a investigação de acompanhamento aos mesmos participantes, embora tenhamos criado um conjunto de treinamento e validação definida para resgatar essa fraqueza.
A5	Analisar o impacto do diabetes tipo 2 e terapia hormonal na pós-menopausa na incidência de comprometimento cognitivo em mulheres idosas	7.233 participantes	O exame do efeito da terapia hormonal de oostmenopausa (TH) na incidência de comprometimento cognitivo	Os autores recomendam que medidas mais sensíveis de cognição seriam mais precisas na detecção de transições	As limitações descritas para o estudo foram a falta de ensaios de níveis de estradiol e uso de auto-relato e / ou tratamento

			diferente dependendo do diabetes tipo 2.	Comprometimento Cognitivo e / ou Demência.	para determinar casos de Diabetes.
A6	Analisar a resistência à Insulina e Reduções Alzheimer-like no Metabolismo de Glicose Cerebral Regional para Adultos Cognitivamente Normais com Pré-Diabetes ou Diabetes Tipo 2 Precoce.	23 pacientes.	Tem como intervenção a submissão dos participantes à momentos de jejum e repouso com ativação cognitiva Fluorodesoxiglicose-Tomografia por emissão de positrons (FDG-PET) em dias separados.	A resistência à insulina associada a redução da taxa metabólica de glicose cerebral (CMRglu).	Os autores não apresentaram limitações explícitas acerca do estudo.

Fonte: Dados da Pesquisa, 2020.

#### 4 DISCUSSÃO

A escassez de publicações nacionais pode ser um reflexo do processo de envelhecimento populacional mais recente nos países em desenvolvimento, - quando comparado aos países desenvolvidos que vivenciam este fenômeno há muitos anos, bem como pela falta de incentivos governamentais nesta área da pesquisa<sup>14</sup>.

Apesar dessa realidade, tanto os sistemas de saúde nacionais quanto internacionais, demandam práticas com base em evidências, posicionando as publicações científicas como recursos legítimos para demonstrar o valor das ações no campo do cuidado da saúde, assim como para pressionar as políticas públicas que irão organizar a oferta de seus serviços dirigidos à população idosa<sup>15, 16</sup>.

Os resultados apontaram foco nas características que relacionam o surgimento da DA em pacientes com DM de modo que justificam os problemas de cognição devido alterações nas taxas glicêmicas. No entanto, trazem esses resultados como inconclusivos seja pelo tamanho da amostra, ausência de dados, período de pesquisa, presença ou não de testes laboratoriais.

Essas características foram associadas e organizadas em três categorias: Alterações glicêmicas versus comprometimento cognitivo;  $\beta$ - amiloide e lesão vascular; Cascata de inflamação, apoe e apoptose.

## 5 ALTERAÇÕES GLICÊMICAS VERSUS COMPROMETIMENTO COGNITIVO

A hiperglicemia trata-se de um aumento da taxa de glicose circulante da corrente sanguínea que geralmente ocorre após a alimentação, mas no caso de pessoas com DM 2 essa taxa não se normaliza fisiologicamente devido a deficiência e/ou ausência de insulina o que gera estresse oxidativo das células nervosas<sup>17</sup>.

O estresse oxidativo é caracterizado como um nível de desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e a capacidade antioxidante endógena, antecedido do comprometimento da cadeia respiratória mitocondrial que gera aumento dos níveis de óxido nítrico e diminuição da produção de Trifosfato de Adenosina (ATP)<sup>18</sup>. Tudo isso culmina em vulnerabilidade mitocondrial, facilitando a ocorrência de mutações no Ácido Desoxirribonucleico (DNA) celular que incitam o processo de apoptose.

As alterações glicêmicas interferem também na fosforilação da proteína Tau, componente formador dos Emaranhados Neurofibrilares que propicia a formação de agregados insolúveis que por sua vez, comprometem a função neuronal devido sua ação bloqueadora nos sinais elétricos, além de causar uma desestabilização e consequente rompimento do citoesqueleto neuronal<sup>19</sup>.

Essa resistência foi correlacionada com Pré-Diabetes e/ou Diabetes, sendo percebida uma diminuição da taxa metabólica de glicose cerebral, especialmente nos locais onde normalmente se formam as Placas Senis e os Emaranhados Neurofibrilares, como córtex parietal e pré-frontal, na região precuneus que atua na criatividade do sujeito no que tange ao processamento de sonhos ativando aspectos sobre consciência e autorreflexão.

As áreas de Brodmann 7, 10, 39, 40, 45 e 47 também são afetadas e sofrem influência sobre o reconhecimento dos estímulos recebidos e sua compreensão; a capacidade de planejar, memorizar e dividir atenção; o processo de alfabetização e aprendizado tátil e motor; a percepção de tom de voz, expressões faciais e corporais; a linguagem e interpretação de musicalidade, respectivamente<sup>20</sup>.

Em decorrência da alteração no metabolismo da glicose e consequente modificações cerebrais, tem-se uma maior dificuldade de memorização configurando-se como prejuízo cognitivo, mesmo antes do diagnóstico de DA.

Um dos estudos do corpus (2) trouxe o uso de insulina regular intranasal como possível meio de prevenção à DA de maneira que, em doses diárias de 40UI, perceberam-

se efeitos benéficos na memória dos indivíduos, levantando a possibilidade de que a insulina modifica os processos patológicos da DA, bem como seus sintomas.

Também relatou que esses benefícios influenciaram positivamente na preservação e em alguns casos, no aumento do volume no cérebro, naquelas regiões comumente afetadas pela DA, além da capacidade de ter seus efeitos modulados pelo genótipo APOE.

Outra pesquisa (4) refere-se ao aumento dos níveis de estradiol como fator de risco para o desenvolvimento da demência associada ao DM, pois este tem papel importante no metabolismo da glicose cerebral, o que reforça o porquê do perfil de idosos com DA ser em sua maioria composto por mulheres.

O aumento dos níveis séricos de proteína GSK-3 $\beta$  em pacientes com DM2 e CCL confirmados, sugere que essa elevação ocorre após o indivíduo apresentar declínio cognitivo considerável<sup>21</sup>.

O metabolismo da glicose nas demências mostraram PAFGs em placas do SNC em indivíduos com DA<sup>22</sup>, mesmo em estágios iniciais da doença. Nesse mesmo estudo, os autores relatam aumento do número de receptores dos PAGFs no cérebro de indivíduos com DA que eram ativados pela proteína  $\beta$ -amilóide, aumentando o estresse oxidativo e consequente dano celular.

Na literatura, essas relações metabólicas não estão completamente esclarecidas. Alguns achados trouxeram informações sobre o papel da hiperglicemia e dos produtos avançados finais de glicação (PAFG), da insulina, da hipoglicemia, da IGF-1, da apolipoproteína e4 e da genética.

Diante dessas controvérsias, é aventada a hipótese de que as duas comorbidades, diabetes e distúrbios cognitivos, são entidades comuns nos idosos, e que seria difícil avaliar a associação sem a interferência do fator idade. Nesse sentido, estudos feitos em indivíduos mais jovens poderiam ser modelos interessantes, capazes de evidenciar a influência das alterações metabólicas do DM no desenvolvimento de déficits cognitivo, independente da idade.

## **6 B- AMILOIDE E LESÃO VASCULAR**

A Proteína Precursora Amiloide atua nos processos de reparação das lesões neuronais e a partir de sua clivagem, surge o peptídeo  $\beta$ -Amiloide que em situações fisiológicas é degradado pela Enzima de Degradação da Insulina, pois esta atua na regulação de seus níveis no SNC, no entanto, em indivíduos com DM2, essa depuração de  $\beta$ -Amiloide pode ser reduzida<sup>23</sup>.

Para que haja o surgimento de  $\beta$ -Amiloide a partir da clivagem da PPA, existe a ação de enzimas com a  $\alpha$ -secretase, a  $\beta$ -secretase e a  $\gamma$ -secretase e a depender de qual delas se envolvam nesse processo, duas situações podem ocorrer: (1) quando é a  $\alpha$ -secretase que cliva a PPA, esse fragmento atua no crescimento e manutenção da célula nervosa, e o restante é clivado pela  $\gamma$ -secretase; (2) quando é  $\beta$ -secretase que realiza a clivagem da molécula PPA há uma chance maior de fragmentação em  $\beta$ A, pois possui maior potencial de agregar-se à outras proteínas e material celular<sup>24</sup>.

Tais reações culminam no acúmulo de  $\beta$ -Amiloide e consequente formação de Placas Senis que ao se depositarem no tecido nervoso, interferem nas funções sinápticas e no tempo de vida da célula.

O aumento da quantidade Placas Senis associado ao estresse oxidativo induzido pela alteração glicêmica acarreta alterações no metabolismo energético, relacionando a hipoperfusão como componente importante na patogênese da DA por reflexo da vasculopatia associada, resultando em danos microvasculares<sup>25</sup>.

## 7 CASCATA DE INFLAMAÇÃO, APOE E APOPTOSE

Como citado anteriormente, a hiperglicemia gera estresse oxidativo que promove a elevação da síntese de mediadores como a interleucina -6 (IL-6) para atuar no aumento da síntese de espécies reativas de oxigênio, culminando em estado pró-inflamatório, evoluindo para um quadro de resistência à ação da insulina<sup>26</sup>.

O processo de inflamação ocorre quando um agente não reconhecido pelo sistema imunológico é identificado, tal situação resulta a ativação das células de defesa e na produção de mediadores inflamatórios como os linfócitos T e B, monócitos e macrófagos. Estes, por sua vez, produzem citocinas e polipeptídeos que agem na sinalização do agente agressor.

Outra ação importante é a mediação no metabolismo e na resposta da microglia e dos astrócitos que atuam na defesa imunológica do SNC, sendo ativada quando o processo de infecção é confirmado e/ou na presença de patologias neurodegenerativas, como é o caso da DA.

O processo de formação das Placas Senis é influenciado pela  $A\beta$ , mas existe outro componente de extrema relevância, a apolipoproteína E que por sua vez, influencia na formação de novos peptídeos  $A\beta$  gerando um ciclo de interdependência<sup>27</sup>.

O gene ApoE se subdivide em três isoformas: E2, E3 e E4, de modo que a presença do alelo E2 relaciona-se com a neuroproteção contra a DA ao contrário do E4 que se

associa à elevação do risco de taxas de  $\beta$ -Amiloide no SNC e declínio cognitivo em pessoas com idade acima de 60 anos. A apolipoproteína E age na manutenção dos níveis de colesterol por meio do transporte de lipídeos locais onde se faz necessária à reparação de danos no tecido cerebral<sup>28</sup>.

O alelo e4 da apolipoproteína E é produzido pelo fígado e pelos astrócitos no SNC e está presente em cerca de 25% da população geral. A apolipoproteína E e4 (APOEe4) tem papel no metabolismo do colesterol e depuração da  $\beta$ -amilóide. A associação entre diabetes e demência foi mais forte quando o indivíduo era portador de um ou mais alelos da APOe4O no estudo Honolulu-Asia Aging<sup>29</sup>.

Uma região do cromossomo 10, próxima do gene da EDI, foi relacionada com início tardio de DA e maior concentração da  $\beta$ -amilóide 42. Estudo experimental mostrou que o rato com gene da EDI deletado desenvolveu hiperinsulinemia, intolerância à glicose e níveis elevados de  $\beta$ -amilóide no cérebro.

Existem outros mediadores que também são sinalizados como o Fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ) e a Interleucina-6 secretado, em sua maioria pelos macrófagos de atuação na estimulação da apoptose das células- $\beta$ , que por conseguinte diminuem a secreção de insulina levando a um quadro de hiperglicemia, resultando em déficits na plasticidade sináptica e alterações na morfologia do tecido neuronal.

O quinto estudo referencia que a ApoE 4 está associada ao elevado risco de evolução do CCL para a DA devido o maior grau de capacidade neurodegenerativa e de desregulação do metabolismo da glicose. Desse modo, os indivíduos com DM2 que possuíam a ApoE 4 apresentaram um maior quantitativo de Placas Senis no hipocampo e de Emaranhados Neurofibrilares no córtex.

O sexto e último estudo caracteriza o perfil de idosos com DM como tendo baixo escore de desempenho no MEEM, indicando uma maior propensão dessa patologia com o déficit cognitivo.

Traz também a grande importância da existência de suporte conjugal e/ou familiar para o seguimento do tratamento do DM e prevenção do surgimento de depressão e outros distúrbios psíquicos que agravariam a saúde mental dos pacientes e sua qualidade de vida, podendo inclusive, predispor o aparecimento de DA.

## 8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Como os idosos representam grande parte da população portadora de diabetes, o espectro das complicações do DM tende a aumentar. Como visto anteriormente, além das conhecidas complicações cardiovasculares e neurológicas, o DM tem sido associado a aumento de risco para declínio cognitivo, entidades nosológicas comumente encontradas no processo de envelhecimento humano.

A DA é de etiologia ainda não definida e existem diversas hipóteses causais que sugerem fatores de risco associados para seu surgimento, sejam eles comportamentais ou genéticos.

Essa revisão é baseada em Estudos Clínicos Randomizados e traz evidências da possível relação do DM tipo 2 com a DA, uma vez que os processos atuantes na inflamação e no estresse oxidativo são comuns em ambas as patologias e se configuram como alterações que geram problemas neurodegenerativos e neurotóxicos.

Alguns mecanismos fisiopatológicos vêm sendo estudados, como elo entre alterações metabólicas do diabetes e disfunção cognitiva, como alterações vasculares, acúmulo de  $\beta$ -amilóide intracerebral, alteração de estruturas cerebrais e processo inflamatório que levam à lesão neuronal.

A hiperglicemia, as anormalidades na sinalização insulínica, a resistência à insulina e as alterações metabólicas parecem estar intimamente conectadas com a formação de Placas Senis a partir do acúmulo de  $\beta$ -amilóide e de Emaranhados Neurofibrilares oriundos da hiperfosforilação da proteína Tau, culminando em inflamação, lesão neurológica, alterações estruturais e declínio cognitivo.

Pesquisas com biomarcadores e com animais podem ser uma boa alternativa para os estudos mais aprofundados sobre a temática, no que diz respeito à elucidação da fisiopatologia de DA e como seus achados correlacionam-se com o DM2 para que depois se busquem os principais alvos terapêuticos.

Com base nesses dados, alguns autores investiram na hipótese de prevenção e controle de disfunção cognitiva por meio de melhor controle do diabetes e das doenças associadas. Muitos estudos foram capazes de mostrar resultados compatíveis com essa hipótese, incluindo tratamento farmacológico de DM na minimização dos sintomas da DA.

Tais evidências apontam para a necessidade de novas pesquisas na área, especialmente no que tange ao uso de fármacos hipoglicemiantes para prevenir e/ou

retardar o surgimento da DA. Essa relevância se dá pelo fato do DM2 ser uma doença passível de prevenção e tratamento e como isso pode trazer benefícios para a população idosa e sociedade como um todo, repercutindo em aspectos sociais, econômicos, epidemiológicos e de qualidade de vida.

## REFERÊNCIAS

Brasil. Ministério do Planejamento, Desenvolvimento e Gestão. Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (IPEA). *Nota Técnica. Breve análise da nova projeção da população do IBGE e seus impactos previdenciários*. 2018; 1-30.

*Internacional Diabetes Federation (IDF)*. Diabetes Atlas. 2015; (7): 1-140.

Prince M. World Alzheimer Report 2014. *Dementia and Risk Reduction an analysis of protective and modifiable factors*. Alzheimer's Disease International (ADI), London. 2014 (1): 1-104.

World Health Organization. *World Report on Ageing and Health*. Geneve: WHO Library; 2015.

Roberts RO, Knopman DS, Cha RH, Mielke MM, Pankratz VS, Boeve BF, Kantarci K, Geda YE, Jack CR Jr, Petersen RC, Lowe VJ. Diabetes and elevated HbA1c are associated with brain hypometabolism but not amyloid accumulation. *J Nucl Med*. 2014; 55:759-64.

Hooper D, Coughlan J, Muller MR. Structural Equation Modeling: Guidelines for Determining Model Fit. *Electronic Journal of Business Research Methods*. 2008, 6: 53-60.

Perl DP. *Neuropathology of alzheimer's disease*. Mt Sinai J Med. 2010; 77: 32-42.  
De la Monte SM. Brain insulin resistance and deficiency as therapeutic targets in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer*. 2012; 9: 35-66.

Kuga GK, Gaspar R, Botezelli JD, Gomes RJ. Hippocampal insulin signaling and neuroprotection mediated by physical exercise in Alzheimer's disease. *Revista de educação física, São Paulo*. 2017; 23: 1-6.

Nazareth AM. Type 2 diabetes mellitus in the pathophysiology of Alzheimer's disease. *Dementia&Neuropsychologia, São Paulo*. 2017; 11: 105-13.

Gudala K. et al. Diabetes Mellitus and risk for dementia: A meta-analysis of prospective observational studies. *Journal of Diabetes Investigation*, 4 (6), p. 640-650, 2013.  
Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*. The Cochrane Collaboration, 2011.

Danski MTR, Oliveira LRG, Pedrolo E, Lind J, Johann DA. Importância da prática baseada em evidências nos processos de trabalho do enfermeiro. *CiencCuidSaude*. 2017; 16 (2): 1-6.

Bernardo TOP. Diabetes 2015: Várias Visões e um Objetivo: Melhoria no Tratamento do Diabetes. *Rev. Sociedade Brasileira de Diabetes*. 2015; 22 (5): 1-30.

Goergen SK, Rumbol G, Compton G, Harris C. Systematic Review of Current Guidelines, and Their Evidence Base, on Risk of Lactic Acidosis after Administration of Contrast Medium for Patients Receiving Metformin. *Journal Radiology*, 2009; 254 (1):

1-9.

Gross, JL. et al. Diabetes Mellito: Diagnóstico, Classificação e Avaliação do Controle Glicêmico. *Arq Bras Endocrinol Metab*, São Paulo. 2002; 46 (1):16-26.

Santos ALM, Fraga VG, Magalhães CA, Souza LC, Gomes KB. Doença de Alzheimer e diabetes mellitus tipo 2: qual a relação? *Revista Brasileira de Neurologia*. 2017; 53 (4):17-26.

Pantano, T, Zorzi, JL. Neurociência aplicada à aprendizagem. - Telma Pantano e Jaime Luiz Zorzi. - *São José dos Campos: Pulso*, 2009.

Blennow K, Leon MJ, Zetterberg H. Alzheimer's disease. 2006; 368 (9533): 387-403.  
Xu ZP, Yang SQ, Xiong Y, Zhan YF, Guo LY, Zhang S, Jiang RF, Yao YH, Qin YY, Wang JZ, Liu Y, Zhu WZ. *Scientific Reports* 6. 2016; 32980.

Sazaki N, Fukatsu R, Tsuzuki K, et al. Advanced glycation end products in Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases. *Am J Pathol*. 1998; 153:1149-55.

Rodrigues SHF, Filgueiras ARR. Desenvolvimento de estratégias terapêuticas para o transporte cerebral de microRNAs e sua aplicação na doença de Alzheimer. *Boletim Informativo Geum*. 2016; 7 (4):20-32.

Lopes CM, Monteiro Junior, JCS, Pessoa, IA, Wan-Meyl FS, Burbano RMR. Diabetes mellitus e a doença de alzheimer. *Arq. CatarinMed*. 2018; 47 (1): 159-168.

Barbalho SM, Bechara MD, Quesada K, Gabaldi MR, Goulart RA, Tofano RJ et al. Síndrome metabólica, aterosclerose e inflamação: tríade indissociável? *J Vasc Bras*. 2015; 14, (4): 319-27.

Huynh TPV, Liao F, Francis CM, Ulrich JD, Cole T, Holtzman DM. Age-Dependent Effects of apoE Reduction Using Antisense Oligonucleotides in a Model of  $\beta$ -amyloidosis. *Neuron*. 2017; 96 (4): 1013–1023.

Silvestre, G. *Genética da Doença de Alzheimer*. *Blogs Ciência da Universidade Estadual de Campinas*. UNICAMP Sites. 2017.

Gelber RP, Launer LJ, White LR. The Honolulu-Asia Aging Study: epidemiologic and neuropathologic research on cognitive impairment. *Curr Alzheimer Res*. 2012 Jul; 9(6):664-72.

Pereira FSO, Frizzo MN. Diabetes Mellitus tipo II em pacientes diagnosticados com Alzheimer. *BIOMOTRIZ*. 2018; 12 (1):102-136.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção de Saúde. *Vigitel Brasil 2012: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico*. 2013. 1-138.