

A RELAÇÃO DO DIABETES MELLITUS TIPO 2 E A DOENÇA DE ALZHEIMER: REVISÃO DE LITERATURA

MURILO AMORIM SENA¹; MARIA FERNANDA MESQUITA MARQUES²; ANA CLARA DIAS PINHEIRO³; EMANUELE BARROS DOMINGOS⁴; KARLA PINHEIRO CAVALCANTE⁵

¹Centro Universitário Fametro – Unifametro; murilo.sena01@aluno.unifametro.edu.br; ²Centro Universitário Fametro – Unifametro; maria.marques01@aluno.unifametro.edu.br; ³Centro Universitário Fametro – Unifametro; ana.pinheiro02@aluno.unifametro.edu.br; ⁴Centro Universitário Fametro – Unifametro; emanuele.barrosnutri@gmail.com; ⁵Centro Universitário Fametro – Unifametro; karla.cavalcante@professor.unifametro.edu.br.

Área Temática: Alimentos, nutrição e saúde

Área de Conhecimento: Ciências da Saúde

Encontro Científico: XI Encontro de Iniciação à Pesquisa

RESUMO

Introdução: O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e os transtornos neurocognitivos são duas condições muito prevalentes atualmente, vários estudos epidemiológicos sobre danos cognitivos e diabetes mellitus têm mostrado algumas características comuns entre ambas, assim o termo diabetes mellitus tipo 3 foi proposto para dar uma visão integrada dos possíveis mecanismos patológicos entre diabetes mellitus e Doença de Alzheimer (DA). **Objetivo:** Verificar na literatura a relação do DM2 e da DA. **Métodos:** Foi realizada revisão de literatura de artigos publicados nos últimos cinco anos, indexados nas bases de dados SciELO, BVS e PubMed, nos idiomas português, inglês e espanhol. Após análise criteriosa, foram incluídos 4 artigos para o presente trabalho. **Resultados:** O DM2 apresenta uma associação significativa com o aumento do risco de declínio cognitivo e demência, especialmente a DA. **Considerações finais:** Diante da literatura, concluímos que a diabetes mellitus é um fator que altera função cognitiva, devido a inflamação causada pelo desgaste da insulina, hormônio que controla a energia tanto do corpo, como também do cérebro, sendo dessa forma, o diabetes uma das condições para o desenvolvimento e propagação da DA.

Palavras-chave: Diabetes mellitus tipo 2, Doença de Alzheimer, Declínio cognitivo.

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença crônica não transmissível muito comum principalmente em indivíduos com mais de 40 anos. É também considerada um problema de saúde pública que vem aumentando ao longo dos anos, ocasionada pelo excesso de peso, comportamento sedentário, hábitos alimentares não saudáveis e histórico familiar da doença. É caracterizada pela insuficiência relativa ou absoluta de insulina, ou seja, não

consegue captar corretamente a glicose sanguínea para dentro da célula, consequentemente, desenvolvendo intolerância a glicose (ZAPATA-TRAGODARA *et al.* 2020).

As complicações do diabetes são múltiplas, como doenças cardiovasculares, cerebrovasculares, microvasculares, neuropatias e, em alguns contextos, transtornos neurocognitivos, pois o funcionamento incorreto da insulina pode gerar um quadro de resistência insulínica, acelerando o envelhecimento do cérebro e promovendo uma possível neurodegeneração (PAN *et al.* 2020). Sabe-se que a insulina desempenha importantes funções no sistema nervoso, pois regula o metabolismo da glicose, estimula o transporte de glicose para o interior das células e participa do crescimento celular (MALLORQUÍ-BAGUÉ *et al.* 2018).

O DM2 e os transtornos neurocognitivos são duas condições muito prevalentes atualmente, vários estudos epidemiológicos sobre danos cognitivos e diabetes mellitus têm mostrado algumas características comuns entre ambas as enfermidades (BOZANIC *et al.* 2021). Assim o termo diabetes mellitus tipo 3 foi proposto para dar uma visão integrada dos possíveis mecanismos patológicos entre diabetes mellitus e Doença de Alzheimer (DA), que é a mais frequente em todo o mundo representando cerca de 60% a 70% dos casos de transtorno neurocognitivo (ZAPATA-TRAGODARA *et al.* 2020).

O Alzheimer quando descoberto, já tem acometido a maior parte dos neurônios, ocasionado pelo fragmento das proteínas beta-amiloides, a qual sua aglutinação entre os neurônios impede a transmissão de sinais, tornando o quadro do indivíduo nesse caso irreversível. Além disso, embora o diabetes mellitus seja um fator de risco para distúrbio neurocognitivo, nem todos os pacientes com esta doença estarão predispostos a sofrê-la, existem outros fatores que influenciam para o desenvolvimento desses transtornos, como o tempo de doença e controle do diabetes. (PISTOLLATO *et al.* 2018).

Sob essa perspectiva, o presente estudo tem como objetivo revisar a literatura para identificar fatores associados ao DM2 que contribuem para o desenvolvimento da DA, consequentemente, o declínio cognitivo do indivíduo.

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão integrativa da literatura, por meio da pergunta norteadora “Qual a relação do Diabetes Mellitus tipo 2 e a doença de Alzheimer?”. As pesquisas se deram a partir das bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e PubMed Central (PMC), nos meses de agosto e setembro do atual ano. Para a busca dos artigos foram utilizadas as seguintes combinações dos DeCS (Descritores em

Ciências da Saúde): Diabetes Mellitus do Tipo 2 (Diabetes Mellitus, Type II), Declínio Cognitivo (Cognitive Decline), Demência Tipo Alzheimer (Alzheimer Type Dementia) e Transtornos Neurocognitivos (Neurocognitive Disorders), utilizados de maneira combinada com conectores aditivos “e” e “ou”.

Foram utilizados os artigos com corte temporal de 2018 a 2023, redigidos nos idiomas português, inglês e espanhol, as quais foram abordadas as temáticas do DM2 associado ao desenvolvimento e o agravamento da DA e a relação entre a resistência insulínica e o declínio cognitivo. Foram excluídos estudos divulgados via monografia, trabalho de conclusão de curso, dissertação, tese, capítulo de livro, editorial, carta, relatórios de pesquisas científicas e revisões.

A busca inicial resultou em 1.073 resultados artigos científicos. Em seguida foi realizada a leitura dos títulos, excluindo aqueles que abrangiam outros temas ou que fugiam da temática. Com isso, selecionados para análise do resumo 27 estudos, dos quais 14 artigos foram lidos na íntegra e a partir disso 4 trabalhos foram utilizados para a composição do resumo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Conforme as pesquisas selecionadas (Quadro 1), observou-se que o número de indivíduos analisados variou de 207 a 2766 e aproximadamente 2003 pacientes com DM2. E através dos estudos percebeu que o DM2 apresenta uma associação significativa com o aumento do risco de declínio cognitivo e demência, especialmente com a DA, pois pacientes com DM2 têm um risco 1,6 vezes maior de desenvolver DA em comparação com indivíduos não diabéticos da mesma faixa etária. Isso pode ser atribuído, em parte, à hiperglicemia, que leva a um aumento na utilização periférica de insulina e uma redução no transporte de insulina para o cérebro, resultando em deficiência de insulina cerebral (PAN *et al.* 2020).

Quadro 1 - Estudos epidemiológicos que investigaram a relação entre DA e DM2

Autor / Ano / País	Métodos	Resultados
ZAPATA-TRAGODARA <i>et al.</i> (2020) Peru	<ul style="list-style-type: none"> • 1.896 participantes • 315 DM2 • Idade: 71 a 80 anos • Avaliação utilizada: Escala de Avaliação Cognitiva de Montreal e Valores de Hemoglobina Glicosilada. 	A associação entre DM2 e distúrbios neurocognitivos, a probabilidade de distúrbio neurocognitivo aumenta 2,2 vezes com intervalo de confiança variando entre 2,06 e 2,31.
PETERMANN <i>et al.</i> (2018) Chile	<ul style="list-style-type: none"> • 1.384 participantes • 459 DM2 • Idade: 60 anos ou mais • Avaliação utilizada: Mini Exame do Estado Mental (MEEM) em pacientes com DM2. 	Uma maior duração do DM2 foi associada a uma maior probabilidade de deterioração cognitiva na população maior chilena.
ALBAI <i>et al.</i> (2019) Espanha	<ul style="list-style-type: none"> • 207 participantes com DM2 • Idade: entre 33 e 81 anos • Avaliação utilizada: Mini Exame do Estado Mental (MEEM), testes psicológicos, investigações psiquiátricas e neurológicas e exames de imagem. 	A presença de DM2 pode aumentar o risco de demência a longo prazo, bem como o risco de conversão do comprometimento cognitivo em demência. Além disso, o risco de DA ou demência também pode aumentar mesmo no estado pré-diabético, sem estar diretamente relacionado com o desenvolvimento futuro de DM2.
JIA <i>et al.</i> (2020) China	<ul style="list-style-type: none"> • 2766 pacientes • 1022 DM2 • Idade: 60 anos ou mais • Avaliação utilizada: Bateria de testes neuropsicológicos administrada por um avaliador psicológico. 	O DM2 pode induzir diretamente a demência vascular e pode desencadear mecanismos patogênicos da doença de Alzheimer para promover o aparecimento da doença.

O comprometimento no metabolismo da glicose pode prejudicar a sinalização neuronal, contribuindo para o envelhecimento cerebral, diminuição da plasticidade e início precoce da demência vascular em pacientes com DM2 de longa data (PAN *et al.* 2020). Estudos também mostraram que a latência do P300 (potencial relacionado a eventos cognitivos) é prolongada em pacientes com mais de cinco anos de DM2 em comparação com aqueles com menos de cinco anos de diagnóstico e um grupo de controle (BOZANIC *et al.* 2021).

Além disso indivíduos com DM2 há 15 anos ou mais tiveram um início mais precoce de demência vascular em 5,7 anos, em comparação com indivíduos não diabéticos,

demonstrando que o efeito do DM2 na demência é maior após dez anos com a doença, o mesmo padrão foi observado em indivíduos DA (BOZANIC *et al.* 2021). Um estudo demonstrou que o cérebro com DA tem maior concentração de glicose causando uma associação entre comprometimento do metabolismo da glicose, disfunção mitocondrial e resistência à insulina encontradas na neurodegeneração associada ao DM2, relacionando que tais doenças compartilham vários defeitos metabólicos que causam perda da função cognitiva e inflamação (CRAFT *et al.* 2020).

Nesse contexto, as deficiências cognitivas na DA estão associadas a anormalidades na utilização da glicose no cérebro, bem como na glicólise, no metabolismo mitocondrial de fosforilação oxidativa (READING *et al.* 2021). Dessa forma, as proteínas transportadoras de glicose alteradas e a resistência à insulina são duas características metabólicas distintas dos pacientes com DA, onde até 81% dos indivíduos com DA têm intolerância à glicose ou DM2 (READING *et al.* 2021).

Embora o metabolismo cerebral da glicose não seja dependente da insulina, a insulina desempenha um papel protetor contra os efeitos sinaptotóxicos do peptídeo beta amilóide (A β) e altera a sua depuração. Além do mais, a insulina também está relacionada à memória, isso ocorre pela alta concentração de receptores de insulina no hipocampo, córtex entorrinal e córtex frontal, regiões do cérebro envolvidas na aprendizagem, na memória e outras funções cognitivas, além de desempenhar um papel importante na função vascular através da sua associação com vasorreatividade, metabolismo lipídico e inflamação (CRAFT *et al.* 2020).

A sinalização da insulina no SNC também regula as vias metabólicas em órgãos e tecidos, como fígado e tecido adiposo (CRAFT *et al.* 2020). Através da resistência à insulina periférica pode desencadear resistência à insulina no cérebro, falha das células cerebrais em responder à insulina, por meio de interações com o transportador neuronal de glicose tipo 4 (GLUT4) em circuitos cognitivos, resultando em menor utilização de glicose pelos neurônios, contribuindo para sua deterioração. Esse processo está relacionado ao acúmulo de β -amilóide, hiperfosforilação da proteína tau, estresse oxidativo, produtos finais de glicação avançada e apoptose (READING *et al.* 2021).

O estresse oxidativo ocorre através de diversas rotas, como a desregulação do metabolismo de carboidratos e lipídios, aumento da ativação de GSK-3 γ , comprometimento da sobrevivência celular, sinalização anti-apoptótica, equilíbrio energético e a função mitocondrial que é prejudicada (READING *et al.* 2021). Mesmo pequenas alterações na função mitocondrial podem levar a uma crise energética, devido a perda sináptica. Esses fatores, juntos, levam à

redefinição da DA como uma forma de resistência à insulina cerebral, também conhecida como "diabetes tipo 3" ou "síndrome metabólica-cognitiva" (READING *et al.* 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante da literatura, conclui-se que o DM2 é de fato um fator que altera função cognitiva, devido a inflamação causada pelo desgaste da insulina, sendo o diabetes uma dentre as condições para o desenvolvimento e propagação da DA.

Dessa forma, o diabetes pode induzir diretamente a demência vascular e desencadear mecanismos patogênicos que promovem o aparecimento da doença de Alzheimer, afetando assim a cognição por diferentes formas.

Sugere-se que novos estudos sejam realizados, para que possam auxiliar na produção de políticas públicas com intuito de prevenir o DM2 e, conseqüentemente, diminuir o risco de declínio cognitivo pela DA.

REFERÊNCIAS

ALBAI, O. et al. Risk factors for developing dementia in type 2 diabetes mellitus patients with mild cognitive impairment. **Neuropsychiatric disease and treatment**, v. 15, p. 167–175, 2019.

BOZANIC, A. et al. Numero de años con diabetes mellitus tipo 2 y su asociación con la sospecha de deterioro cognitivo en personas mayores chilenas: Un estudio transversal. **Revista española de nutrición humana y dietética**, v. 25, n. 3, p. 316–325, 2021.

CRAFT, S. et al. Safety, efficacy, and feasibility of intranasal insulin for the treatment of mild cognitive impairment and Alzheimer disease dementia: A randomized clinical trial. **JAMA neurology**, v. 77, n. 9, p. 1099, 2020.

JIA, L. et al. Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: a cross-sectional study. **The lancet. Public health**, v. 5, n. 12, p. e661–e671, 2020.

MALLORQUÍ-BAGUÉ, N. et al. Type 2 diabetes and cognitive impairment in an older population with overweight or obesity and metabolic syndrome: baseline cross-sectional analysis of the PREDIMED-plus study. **Scientific reports**, v. 8, n. 1, 2018.

PAN, Y. et al. Glycemic traits and Alzheimer's disease: a mendelian randomization study. **Aging**, v. 12, n. 22, 2020.

PETERMANN, F. et al. Asociación entre diabetes mellitus tipo 2, historia familiar de diabetes y deterioro cognitivo en adultos mayores chilenos. **Revista medica de Chile**, v. 146, n. 8, p. 872–881, 2018.

PISTOLLATO, F. et al. Nutritional patterns associated with the maintenance of neurocognitive functions and the risk of dementia and Alzheimer's disease: A focus on human studies. **Pharmacological research: the official journal of the Italian Pharmacological Society**, v. 131, p. 32–43, 2018.

READING, C. L.; AHLEM, C. N.; MURPHY, M. F. NM101 Phase III study of NE3107 in Alzheimer's disease: rationale, design and therapeutic modulation of neuroinflammation and insulin resistance. **Neurodegenerative disease management**, v. 11, n. 4, p. 289–298, 2021.

ZAPATA-TRAGODARA, D.; ROQUE, H.; PARODI, J. F. Relación entre trastornos neurocognitivos, Diabetes Mellitus Tipo 2 y otros factores en adultos mayores del Centro Médico Naval del Perú, entre los años 2010 a 2015. **Revista de neuro-psiquiatria**, v. 83, n. 2, p. 87–96, 2020.