

DOENÇA DE ALZHEIMER EM DIABETES TIPO II: uma revisão de literatura

Wender Silva Souza¹

Rodrigo Lopes Felipe²

Resumo

A senescência e a senilidade devem ser bem compreendidas a partir de vários pontos de vista diferentes e cada qual avaliada clinicamente com a mais apurada sensibilidade possível, sendo consideradas em seus conceitos e situações às quais se aplicam, perante o objetivo de se estabelecer e se compreender as devidas correlações que existem entre elas e as patologias como, por exemplo, Diabetes *mellitus* (D.M) e a Doença de Alzheimer (D.A). O objetivo desta pesquisa foi descrever os processos de senescência, senilidade, e relacioná-los com a Doença de Alzheimer e o Diabetes *mellitus* tipo 2. Para tanto, uma revisão bibliográfica foi realizada consultando palavras-chaves pertinentes. A Doença de Alzheimer pode-se apresentar como comorbidade do Diabetes estabelecendo algumas hipóteses visto que, perante o campo das pesquisas científicas, ainda não existem muitas informações concretas. A revisão aborda os principais tópicos, principalmente do ponto de vista clínico, no qual se discute a fisiopatologia e suas correlações.

Palavras-chave: Diabetes *mellitus*. Doença de Alzheimer. Fisiopatologia.

Abstract

Senescence and senility must be well understood from several different points of view and each clinically evaluated with the most refined sensitivity possible, being considered in their concepts and situations to which they apply, with the objective of establishing and understanding themselves the proper correlations that exist between them and pathologies such as, for example, Diabetes *mellitus* (DM) and Alzheimer's Disease (AD). The objective of this research was to describe the processes of senescence, senility, and relate them to Alzheimer's Disease and Diabetes *mellitus* type 2. For that, a bibliographic review was carried out, consulting relevant keywords. Alzheimer's Disease can be presented as a comorbidity of Diabetes, establishing some hypotheses since, in the field of scientific research, there is still not much concrete information. The review addresses the main topics, mainly from a clinical point of view, in which the pathophysiology and its correlations are discussed.

Keywords: Diabetes *mellitus*. Alzheimer's disease. Pathophysiology.

¹ (Farmácia, wsfarmacêutico@hotmail.com)

² Doutorado em Ciências Veterinárias (2019 - anestesiologia e cirurgia) na Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Federal de Uberlândia (UFU). Mestrado em Ciências Veterinárias (2014 - Morfologia e Saúde de Mamíferos) pela Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Federal de Uberlândia (UFU). Especialização em farmacologia e farmacogenética clínica (2010) pela União Brasileira de Educação e Cultura (Unileste MG). Graduado em farmácia (2008) pela União Brasileira de Educação e Cultura (Unileste MG). Atualmente é coordenador do curso de farmácia e professor da Faculdade Mais de Ituiutaba - FacMais. (Farmácia, rodrigo.felipe@facmais.edu.br)

INTRODUÇÃO

A terceira idade jamais deve ser vista, entendida ou interpretada como doença, muito menos como fragilidade, e nota-se que distintas realidades são vivenciadas em idades mais avançadas. Ela corresponde a um processo sequencial, individual, cumulativo, irreversível, universal, não patológico, de deterioração de um organismo maduro, próprio a todos os membros de uma espécie (WHO, 2016).

No entanto, Graeff (2014) destaca que um grande número de comorbidades podem estar ligadas ao envelhecimento acarretando um declínio das funções biológicas de diferentes formas em diferentes indivíduos.

São consideráveis as repercussões do envelhecimento, principalmente quando tratamos sobre saúde. É perceptível que conforme a idade avança os desafios também avançam, já que a grande questão não é apenas viver e sim viver com o máximo de qualidade possível e de forma saudável. Sendo assim, entender os processos relacionados ao envelhecimento se torna pertinente, uma vez que pesquisas revelam que a grande maioria dos países tem apresentado o fenômeno do envelhecimento populacional como característica demográfica (MARI et al., 2016).

De acordo com Mari et al. (2016), o processo normal de envelhecimento está altamente ligado às capacidades que os indivíduos apresentam frente à adaptação e aos níveis de rigor às agressões que o meio-ambiente traz. Desta forma, cada indivíduo envelhece de modo único, dependendo de algumas variáveis, tais como ambiente, proximidade com a família, gênero, crenças.

Em se tratando da saúde do idoso, existem dois pontos relevantes: o processo de envelhecimento progressivo que revela certa redução de reserva funcional - a senescência - e, a constatação e evolução de uma condição patológica advinda de disfunções orgânicas - a senilidade (CIOSAK et al., 2011).

Apesar de vários autores destacarem a deterioração da saúde a partir do envelhecimento como sendo uma condição esperada, muitas doenças surgem e / ou se agravam neste período. Nesse contexto, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão bibliográfica descrevendo fatores relacionados à senescência e senilidade; assim como também discorrer sobre a Doença de Alzheimer (D.A), o Diabetes *mellitus* tipo II (D.M) e a relação existente entre as duas, que são inerentes à terceira idade e promovem elevadas taxas de morbimortalidade nesta população.

DESENVOLVIMENTO

METODOLOGIA

Para proceder à revisão bibliográfica, foram utilizadas três bases de dados científicos: a SCIELO Brasil, Google acadêmico e Lilacs. Para a busca de artigos científicos nas bases de dados, as palavras-chaves escolhidas foram: Doença de Alzheimer, Diabetes *mellitus*, Comorbidades, Proteína Betamilóide, Proteína tau, Senescência, Senilidade.

Para a seleção dos estudos foram aplicados os seguintes critérios de inclusão: publicação nas bases de dados selecionadas, em formato de artigo, disponível gratuitamente e em texto completo, dos anos compreendidos entre 2008 e 2017, com abordagem nos elementos descritores da pesquisa.

As publicações encontradas foram previamente selecionadas pelo título e resumo e, as que contemplaram os critérios de inclusão para realização, foram avaliadas na íntegra. Em se tratando de um estudo de revisão com base virtual, foram obedecidos os prescritores éticos citando os autores dos artigos e periódicos analisados.

SENESCÊNCIA E SENILIDADE

A senescência e a senilidade não devem ser correlacionadas como condições dependentes, porém pode-se dizer que existe uma maior vulnerabilidade em adoecer, decorrente da idade, logo que sinais característicos deste momento de vida tais como lentidão na realização tarefas diárias, nível de cansaço, dores articulares, cabelos grisalhos, redução da visão e da audição e esquecimento passam a ser percebidos (MARI et al., 2016).

A possibilidade de incidentes com idosos como quedas, por exemplo, levando ou não a traumas, é um aspecto quase comum nesta faixa etária e, juntamente com os agravos, somam-se as doenças neurodegenerativas que podem comprometer o processo de recuperação e consequente recolocação do idoso na comunidade. Diversos idosos são acometidos por Doenças e Agravos Não Transmissíveis (DANT), necessitando de um acompanhamento especial. Tais condições consideradas crônicas se associam a outros agravos – comorbidades – e em idades mais avançadas (CIOSAK et al., 2011).

Mesmo que várias outras espécies de vida possuam capacidade de aprendizagem, como por exemplo mamíferos e aves, a espécie humana é a única que mostra, de forma científica, capacidade para ensinar e aprender intencionalmente e sistematicamente. Sendo assim, nota-se, por meio da neuroimagem, que o cérebro em situações de perfeita aprendizagem, revela e confirma a ocorrência de transformações microneuronais e macroneuronais, tanto nas sinapses, quanto nos sistemas neurofuncionais (FONSECA, 2014).

Um problema comum que ocorre a partir do envelhecimento são as demências, e neste caso a (D.A) representa um grande percentual dos casos conhecidos e diagnosticados. O quantitativo de indivíduos com algum tipo de demência em todo o mundo tenderá a aumentar com o crescimento e consequente envelhecimento populacional. De acordo com estimativas da Organização Mundial de Saúde (WHO, 2016), mais de 35 milhões de pessoas em todo o mundo vivem com alguma forma de demência, inferindo que esses números poderiam vir a dobrar a cada 20 anos (FOLLE; SHIMIZU; NAVES, 2016).

No Brasil, pode-se estimar uma incidência de três novos casos de demência a cada 1.000 idosos em faixa etária de risco, por ano (FOLLE; SHIMIZU; NAVES, 2016). Até o ano de 2050, serão quase 15 milhões de casos só na América do Norte, projetando um ônus de mais de 200 bilhões de dólares (POIRIER, GAUTHIER, 2016). Nesse contexto, a (D.A) representa a principal demência apresentada por indivíduos na terceira idade.

DOENÇA DE ALZHEIMER

Em 1906, o professor alemão Alois Alzheimer, médico psiquiatra, descreveu pela primeira vez a doença que levou seu nome, após estudar e publicar o caso de sua paciente Auguste Deter, que morreu nesse mesmo ano, conforme descrevem Poirier e Gauthier (2016):

Era uma mulher saudável quando desenvolveu um quadro de perda progressiva de memória, distúrbios de linguagens e desorientação, e logo após seu falecimento o Dr. Alzheimer teve acesso, por necropsia ao seu cérebro, encontrando perda acentuada de células neuronais em várias regiões do órgão, presença de estranha patologia fibrilar, em regiões como hipocampo e córtex cerebral e muitos depósitos biológicos que lembravam placas esféricas. (POIRIER e GAUTHIER, 2016)

Desde sua primeira descrição, e ao longo dos anos, três hipóteses justificam a doença e podem-se apresentar de forma isolada ou em concomitância. A primeira hipótese, conforme relatam Santos et al., (2017), ocorre pela cascata amiloida, em que a proteína precursora

amilóide (APP) é clivada pelas enzimas β e γ -secretases, e o produto de degradação é depositado no parênquima cerebral com a formação das placas senis. Essa deposição de proteínas betamilóides ($A\beta$) compromete as funções sinápticas do indivíduo, podendo induzir sua morte neuronal e afetar seus neurônios colinérgicos.

A segunda hipótese pode ser explicada pela formação de emaranhados neurofibrilares (ENF) pela hiperfosforilação da Proteína tau, que existe naturalmente associada aos microtúbulos dos axônios neuronais. Nas condições patológicas, a hiperfosforilação gera a agregação da Proteína tau e fibrilas insolúveis gerando os depósitos e bloqueando os estímulos elétricos levando a morte dos neurônios (PAULA et al., 2009).

Por último, a patologia pode-se instalar por processo de disfunção mitocondrial, pois durante o envelhecimento as mitocôndrias perdem capacidade funcional, e sua disfunção geraria os depósitos mencionados. Outro ponto importante é a neuroinflamação, já que a ($A\beta$) possui grande capacidade em ativar a micróglia e sua forma crônica compromete as funções mitocondriais, acentuando o processo de neurodegeneração. Pode ocorrer também certo comprometimento vascular em situações em que o estado de hipoperfusão conduz à hipóxia que consequentemente traz uma disfunção metabólica (FALCO et al., 2015).

Assim o acúmulo das placas caracteriza a doença que pode ser explicada como uma disfunção neurológica progressiva que se subdivide em três estágios: leve, moderado e avançado. Tem-se ainda a constatação real de perda neuronal nas regiões do hipocampo responsáveis principalmente por processamento de dados memoriais e, como característica adicional, disfunções em várias das funções que exigem poder cognitivo (SANTOS et al., 2017).

Analisando de forma histopatológica, a Doença de Alzheimer tem como grande característica uma perda maciça de neurônios e, consequentemente, sinapses em regiões de grande concentração de funções cognitivas, como: córtex entorrinal e o córtex estriado, o hipocampo, além do tradicional córtex cerebral (SERENIKI; VITAL, 2008).

Conforme mencionado, a inflamação deve ser considerada na (D.A), pois a exposição prolongada aos depósitos ativa reações inflamatórias. Sabe-se que processos neuroinflamatórios de forma crônica podem comprometer funções mitocondriais e ocasionar aumento em processos neurodegenerativos. Se envolver sistema nervoso central, a degeneração é vascular, levando à hipoperfusão que logo leva a estado de hipóxia e, por conseguinte, disfunção no metabolismo, podendo causar micro hemorragias que podem também resultar em déficit cognitivo (SANTOS et. al., 2017).

A idade é, dentre os principais fatores de risco da (D.A), o mais substancial. A cada cinco anos, a chance de desenvolver a doença, após os 65 anos de idade, aumenta em 50%. Mulheres parecem mostrar uma maior suscetibilidade para o desenvolvimento, isso se justifica pelo fato de que sua expectativa de vida tende a ser maior que a dos homens. Outros fatores como o sedentarismo, tabagismo, obesidade, diabetes e hipertensão, também se relacionam com a doença e são referidos como fatores modificáveis (ABRq,"2, 2018).

Considera-se ainda um fator de grande importância na etiopatogenia da (D.A), a genética. O risco em se desenvolver Alzheimer aumenta em quatro vezes se a herança do gene da apoE4 for presente, o mesmo risco aumenta mais ainda se por herança dos pais a pessoa herdar o alelo. Mutações nas Presenilinas (PS1 e PS2), de forma seletiva, tornaram maior a produção de substâncias (A β) em cérebros de camundongos transgênicos (SERENIKI; VITAL, 2008).

Diabetes *mellitus*

O Diabetes *mellitus* tipo II (D.M II) se apresenta como um conjunto de distúrbios metabólicos, cujos principais sintomas são: polidipsia, poliúria e polifagia, sintomas esses manifestados em decorrência da hiperglicemia que, por sua vez, é resultante de defeitos na secreção da insulina por mau funcionamento pancreático, ou defeitos em sua ação por falha na proteína transportadora de glicose (GLUT-4), ou ainda, em ambos os mecanismos.

O comprometimento orgânico - em especial, olhos, rins, nervos, vasos sanguíneos e coração - está associado à hiperglicemia crônica e responsável pela morbidade da doença (SBD, 2018).

A prevalência da patologia se associa a fatores como: crescimento e envelhecimento populacional, excesso de peso, estilo de vida sedentário, rápido crescimento urbano. Acomete cerca de 8% da população adulta entre 20 e 70 anos. A resistência periférica à insulina pode ser observada em 12% da população adulta, sendo que mais de 50% dos portadores não sabem que possuem o distúrbio (MENDES et al., 2011).

No Brasil, dados do Ministério da Saúde mostram que os diabetes tipo 1 e 2 somados atingem mais de 10 milhões de pessoas anualmente. Estudos prospectivos revelam que até o ano de 2040, no Brasil, mais de 23 milhões de pessoas serão portadoras de diabetes. Em todo o mundo, estimativas da *International Diabetes Federation* (IDF) revelam que mais de 350 milhões de pessoas são portadoras atualmente e a projeção para o ano de 2040 é de 600 milhões de indivíduos doentes (FLOR, CAMPOS, 2017).

Tais dados refletem um aumento da morbidade, redução da qualidade de vida e elevação da mortalidade. É necessária uma mobilização das forças governamentais, sistemas de saúde público e privado; considera-se também muito importante a conscientização de profissionais da saúde da atual relevância do diabetes e principalmente de suas complicações. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (WHO, 2016), o Diabetes já é considerado uma epidemia em nível mundial, que apresenta um crescente em número de pessoas portadoras com o passar das duas últimas décadas (CFF, 2018).

CORRELAÇÕES ENTRE DOENÇA DE ALZHEIMER E DIABETES MELLITUS TPO II

As complicações que o Diabetes pode trazer são classificadas em microvasculares e macrovasculares, resultando em retinopatia, neuropatia, nefropatia e demais distúrbios. O diabetes tem mostrado ser capaz de desenvolver disfunções adicionais no sistema digestório, no sistema musculoesquelético e também na saúde mental, em especial nas funções cognitivas (SBD, 2018).

Alguns estudos mostram que algumas doenças crônicas, como hipertensão arterial, dislipidemias e (D.M) podem ser considerados fatores de riscos para desenvolvimento da Doença de Alzheimer e suas demais correlações. Sabe-se que fisiologicamente os neurônios são incapazes de produzir ou até mesmo armazenar seu principal e único combustível, a glicose, que para atravessar a barreira hematoencefálica, necessita dos transportadores, tipo GLUT-4, sensíveis à insulina (SANTOS et. al., 2017).

No SNC, a insulina e o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1 e IGF-2) possuem capacidade para desempenhar funções importantes na regulação e manutenção das funções de poder cognitivo, sendo seus receptores células neuronais e nas células da glia. Quando citado como um mecanismo compensatório de resistência, pode-se falar sobre os níveis elevados de insulina encontrados em doenças neurodegenerativas, como D.A (SANTOS et. al., 2017).

Ainda de acordo com Santos et al. (2017), no tecido cerebral, o hormônio insulínico é o grande responsável pelo processo contínuo de aprendizado e organização da memória. Considerando um aumento agudo de insulina pelas zonas periféricas corporais, teríamos como resultado direto a elevação dos níveis de insulina no SNC, e, conseqüentemente, um estado de hiperinsulinemia crônica, haveria uma desregulação dos receptores insulínicos cerebrais,

trazendo prejuízos em sua utilização cerebral. A enzima degradadora de insulina (EDI) contribui de forma importante no papel da degradação da (A β) em excesso.

Frequentemente, pacientes acometidos pela (D.A) e pelo (D.M tipo 2) apresentam hiperinsulinemia crônica causada pela resistência à insulina devido à forte predisposição genética à diminuição das EDI. Sendo assim, consegue-se observar que a neurodegeneração pode vir devido à competição entre (A β) e o hormônio peptídico pela enzima (EDI), ocasionando uma redução da degradação (A β) e um consequente aumento do acúmulo de proteínas (A β) (STORTI et al., 2016).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Levando em consideração toda a proposta de análises, pesquisas e conteúdos abordados e prontamente correlacionados com o devido embasamento que neste trabalho se fez presente e necessário, a revisão pôde constatar que, muito embora o processo de senescência seja inerente à espécie humana e cada pessoa represente um organismo que tende a responder de forma diferente de acordo com suas particularidades, processos patológicos e disfunções orgânicas também podem-se desenvolver com o passar dos anos e manifestar alguma sintomatologia com o decorrer da vida. Comorbidades adicionais podem surgir e revelar um cenário diferente tanto por parte de quem vive a doença, como também por parte de quem acompanha o processo como um todo, principalmente quando tratamos a respeito de doenças neurodegenerativas, como a Doença de Alzheimer (D.A) correlacionada a outras disfunções orgânicas como o Diabetes *mellitus* tipo 2.

Além disso, mesmo que representantes da comunidade científica não possam afirmar suas hipóteses devido à inexistência momentânea de dados e resultados concretos que revelem com maior poder de exatidão, a medicina é uma ciência em constante processo de descobertas que permite a profissionais, como Farmacêuticos, se inteirar sobre o que se passa e participar representativamente cada qual em seu âmbito, buscando sempre o progresso de pesquisas e dias melhores para todos os portadores das patologias em questão.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, C. C. et al. Acesso aos medicamentos para tratamento da doença de Alzheimer fornecidos pelo Sistema Único de Saúde em Minas Gerais, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 32, n. 7, p.1-14, 2016. FapUNIFESP (SciELO).

CIOSEK, S. I. et al. Senescência e Senilidade: novo paradigma na atenção básica de saúde. **Revista da Escola de Enfermagem da Usp**, v. 45, n. 2, p.1763-1768, dez. 2011.

CONSELHO FEDERAL de FARMÁCIA. **Diabetes: epidemia a nível mundial**. 2018. Disponível em: <<http://www.cff.org.br/>>. Acesso em: 15 out. 2018.

FALCO, A. et al. **Alzheimer's Disease: etiological hypotheses and treatment perspectives**. Química Nova, p.1-18, 2015.

FLOR, L. S.; CAMPOS, M. R. Prevalência de diabetes *mellitus* e fatores associados na população adulta brasileira: evidências de um inquérito de base populacional. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 20, n. 1, p.16-29, mar. 2017. FapUNIFESP (SciELO)

FOLLE, A. D; SHIMIZU, H. E; NAVES, J. O S. Social representation of Alzheimer's disease for family caregivers: stressful and rewarding. **Revista da Escola de Enfermagem da Usp**, v. 50, n. 1, p.79-85, fev. 2016.

FONSECA, V. **Papel das funções cognitivas, conativas e executivas na aprendizagem: uma abordagem neuropsicopedagógica**. 2014. Disponível em: <<http://pepsic.bvsalud.org/scielo.phpscript>>. Acesso em: 15 out. 2018.

GRAEFF, B. **Envelhecimento, Velhice e Saúde: Transformando o invisível em visível**. 2014. Disponível em: <<http://www.revistas.usp.br/rdisan/article>>. Acesso em: 12 out. 2018.

MARI, F. R. et al. The aging process and health: what middle-aged people think of the issue. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 19, n. 1, p.35-44, fev. 2016.

MENDES, T. A. B. et al. Diabetes *mellitus*: fatores associados à prevalência em idosos, medidas e práticas de controle e uso dos serviços de saúde em São Paulo, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 27, n. 6, p.1233-1243, jun. 2011. FapUNIFESP (SciELO)

OLIVEIRA, J. E. P; JÚNIOR, R. M.M; VENCIO, S. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: complicações e doenças associadas ao diabetes**. 2017. ed. São Paulo: Editora Clannad, 2018. 383 p.

POIRIER, J; GAUTHIER, S. **Doença de Alzheimer: o guia completo**. São Paulo: MG Editores, 2016. 176 p.

SANTOS, A. L. M. et. al. **Doença de Alzheimer e Diabetes Mellitus Tipo 2: QUAL A RELAÇÃO?**. 2017. Disponível em: <<http://docs.bvsalud.org/biblioref/2017/12/876889/rbn-534-3-doenca-de-alzheimer-e-diabetes.pdf>>. Acesso em: 15 out. 2018.

SERENIKI, A.; Vital, M. A. B. F. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. **Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul**, v. 30, n. 1, p.1-17, 2008.

STORTI, L. B. et al. Neuropsychiatric symptoms of the elderly with Alzheimer's disease and the family caregivers' distress. **Revista Latino-americana de Enfermagem**, v. 24, p.1-8, 2016. FapUNIFESP (SciELO).